



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

# Las tesis de Belgrano

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Carrera de Farmacia

Comparación de perfiles de disolución de  
un medicamento Genérico vs la referencia  
comercial de Lamivudina-Abacavir

N° 444

Yamila Bisso

Tutora: Erica G. Wilson

Departamento de Investigaciones  
Fecha defensa de tesina 7 de julio de 2010

Universidad de Belgrano  
Zabala 1837 (C1426DQ6)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina  
Tel.: 011-4788-5400 int. 2533  
e-mail: [invest@ub.edu.ar](mailto:invest@ub.edu.ar)  
url: <http://www.ub.edu.ar/investigaciones>



*A mi familia, que me acompañó y me brindó todo su apoyo.*

## Agradecimientos

A mi directora de tesina, quien me ayudo y me guío en este camino.

Al laboratorio en el cual trabajo, por brindarme y facilitarme la información.

A mis compañeros, Nico y Tincho, por su paciencia y dedicación en el momento que ingresé al laboratorio.

A la choly, por estar siempre presente.

A mi familia, por su confianza e incondicional apoyo.



## Índice

1. Resumen .....	7
2. Introducción .....	8
3. Generalidades sobre Farmacocinética Clínica .....	9
3.1. Indicadores de biodisponibilidad .....	9
4. Ensayo de Disolución .....	11
4.1. Factores limitantes de la absorción: .....	11
4.2. Métodos para el Test de Disolución: .....	12
4.3. Criterio de aceptación: .....	13
5. Lamivudina y Abacavir: .....	14
5.1. Estructura Química: .....	14
5.2. Propiedades Fisicoquímicas: .....	15
5.3. Propiedades Farmacodinámicas: .....	15
5.4. Propiedades Farmacocinéticas: .....	15
6. Ensayos In-Vitro- Waiver: .....	17
6.1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica .....	17
6.2. Solubilidad .....	17
6.3. Permeabilidad .....	18
6.4. Disolución .....	18
7. Perfiles de disolución- Análisis Waiver: .....	18
7.1. Test de Disolución. ....	18
7.1.1. Materiales y Reactivos .....	18
7.1.2. Equipamiento .....	19
7.1.3. Método – Análisis Waiver .....	19
7.2. Valoración del porcentaje disuelto.....	19
7.2.1. Materiales y Reactivos: .....	19
7.2.2. Equipamiento .....	20
7.2.3. Método .....	20
7.3. Resultados .....	23
7.4. Comparación Porcentaje de Disolución (Medio HCL 0,1 N) .....	23
7.4.1. Comparación Porcentaje de Disolución (Medio Buffer 4,5 ) .....	23
7.4.2. Comparación Porcentaje de Disolución (Medio Buffer 6,8 ) .....	24
7.4.3. Comparación de los perfiles de disolución para Lamivudina HCl 0.1 N: .....	24
7.4.4. Comparación de los perfiles de disolución para Abacavir HCl 0.1 N: .....	26
7.4.5. Comparación de los perfiles de disolución para Lamivudina Buffer 4,5: .....	28
7.4.6. Comparación de los perfiles de disolución para Abacavir Buffer 4,5: .....	30
7.4.7. Comparación de los perfiles de disolución para Lamivudina Buffer 6,8: .....	32
7.4.8. Comparación de los perfiles de disolución para Abacavir Buffer 6,8: .....	34
8. Conclusiones .....	36
9. Glosario .....	37
10. Bibliografía .....	39



## 1. Resumen

El objetivo del presente trabajo fue comparar los perfiles de disolución de dos especialidades medicinales, un genérico y la respectiva referencia comercial.

Se seleccionó como principios activos, una asociación de antiretrovirales: Lamivudina y Abacavir, ambos inhibidores de la transcriptasa inversa y empleados en el tratamiento de infección por HIV.

Se realizó el estudio Waiver para tres lotes del medicamento genérico siguiendo las recomendaciones que establece la FDA (Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, CDER, August 2000).

Se concluyó que dos de los tres lotes eran equivalentes a la referencia comercial en los 3 medios de disolución empleados.

**Palabra clave:** Lamivudina, Abacavir, Perfiles de disolución, Bioequivalencia, Waiver.

## 2. Introducción

La idea de desarrollar esta investigación surgió a partir de la necesidad de evaluar la confiabilidad y la eficacia terapéutica de los medicamentos comercializados en nuestro país como genéricos.

De acuerdo a un reconocido farmacólogo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires,...."En nuestro país no hay medicamentos genéricos de origen nacional solo hay copias y no hay garantías de que su eficacia haya sido suficientemente controlada1..." De acuerdo a la definición de la Anmat "...el medicamento genérico debe demostrar la bioequivalencia terapéutica con el producto de referencia comercial (*In Vitro*: similaridad en los perfiles de disolución e *In vivo*: Similaridad en los parámetros farmacocinéticos: AUC,  $C_{max}$  y  $T_{max}$ ) para considerarse intercambiables. Si bien esta aseveración puede ser exagerada, hay muchos medicamentos de producción nacional que no cumplen con la definición de medicamento genérico.

La posibilidad de contar con medicamentos genéricos representa un gran beneficio económico para los pacientes, siempre y cuando estos cumplan con los estándares de calidad, seguridad y eficacia.

A modo de ejemplo, se seleccionaron comprimidos de dos especialidades medicinales: un genérico y la respectiva referencia comercial de un medicamento que tiene una combinación de dos fármacos antiretrovirales: Lamivudina y Abacavir.

Teniendo en cuenta los requisitos mencionados anteriormente se propuso abordar, desarrollar y evaluar la equivalencia *in Vitro* como paso inicial de un estudio de bioequivalencia.

La legislación vigente respecto al tema de bioequivalencia ha ido evolucionando y a partir del 2001 entró en vigencia la Disposición ANMAT 3311/01 la cual establece las condiciones para realizar estudios de bioequivalencia de antiretrovirales. La misma dispone que en caso de asociaciones de antiretrovirales se analizaran individualmente, es decir, que se debe desarrollar el estudio de bioequivalencia completo: *in vitro* e *in Vivo*, independientemente del hecho que ambos activos por separados, requieran únicamente la evaluación de su bioequivalencia *in Vitro*.

El sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) permite clasificar a los principios activos según sus propiedades de solubilidad y permeabilidad intestinal. Este sistema se puede emplear para justificar las bioexenciones de los ensayos de biodisponibilidad (bioequivalencia *in vivo*) de aquellos activos que cumplan con las características de alta solubilidad- alta permeabilidad (Drogas Clase I), en formas farmacéuticas orales sólidas que demuestran disolución *in vitro* rápida. Para ello, la USP recomienda métodos de ensayos específicos. Un producto farmacéutico de liberación inmediata se considera de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad de la sustancia medicamentosa señalada en la etiqueta se disuelve en 30 minutos, usando el Aparato I de la U.S. Pharmacopeia (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los medios siguientes: (1) 0,1 N HCl o Líquido Gástrico Simulado USP sin enzimas ; (2) una solución "buffer" de pH 4,5; y (3) una solución "buffer" de pH 6,8 o Líquido Intestinal Simulado USP sin enzimas. Por ello, para productos farmacéuticos orales de liberación inmediata, altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, la justificación de la Bioequivalencia se puede realizar empleando el enfoque *in vitro* (estudios de disolución), basándose en el SCB.

Estos ensayos son denominados estudio Waiver, o ensayos de bioexención. Permiten documentar la bioequivalencia en base a los resultados obtenidos en los ensayos *in Vitro* si se ha corroborado que los principios activos presentan una rápida disolución.

Se realizó el estudio Waiver. El mismo consiste en realizar perfiles de disolución en tres medios distintos: HCl 0.1 N, Buffer 4.5 y Buffer 6,8. Luego se comparan los resultados obtenidos, tanto para la referencia como para el genérico, empleando el cálculo del  $F_2$ . Se va a considerar que dos perfiles de disolución son similares cuando el factor de similitud ( $F_2$ ) sea mayor a 50.

---

<sup>1</sup> Dr. Pedro M. Politi. Prof. Adjunto, II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. "En la Argentina no hay medicamentos genéricos".

Los resultados de la bioequivalencia *in Vitro* brindan información sustentable para luego desarrollar la bioequivalencia *in vivo*.

### 3. Generalidades sobre Farmacocinética Clínica

La ANMAT, en su boletín “ANMAT y la Bioequivalencia”, indica que las relaciones entre medicamento y paciente, son sumamente complejas. Se define a la Farmacodinamia como “el impacto que el principio activo produce sobre el organismo (mecanismo de acción, modo de acción, acción y efecto)”.

La ANMAT, en su boletín define a la farmacocinética como “el estudio de los procesos a los que es sometido un principio activo desde el momento en que ingresa al organismo, los cuales pueden ser cuantificados mediante dos variables fundamentales, una independiente -el tiempo- y la otra dependiente -la concentración en un sitio determinado (compartimiento).” En síntesis, la farmacocinética es el estudio cuantitativo de las relaciones diferenciales entre tiempo y concentración. También puede establecerse que la farmacocinética es el estudio de la velocidad con que un principio activo pasa de un compartimiento a otro. En este contexto, Velocidad es entendida como la cantidad de moléculas que atraviesan una membrana en la unidad de tiempo. Los procesos que implican la farmacocinética se conocen como “Sistema LADME”, iniciales de Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo (Biotransformación) y Excreción, que significan lo siguiente:

- La Liberación comprende a todos los fenómenos que intervienen en la entrega del principio activo desde la forma farmacéutica.
- La Absorción es la penetración de las moléculas del principio activo en la circulación.
- El Metabolismo o Biotransformación son todos los procesos químicos a los que es sometido el principio activo en los órganos pertinentes. Puede dar como resultado moléculas menos activas (biodegradación), igualmente activas o más activas (bioactivación) que el compuesto originalmente administrado.
- La Distribución es el proceso por el cual el principio activo pasa en mayor o menor medida del compartimiento vascular al compartimiento extravascular.
- Finalmente, la Excreción es la salida del principio activo o su/s metabolito/s fuera del organismo.

La farmacocinética clínica (OMS/OPS,1999) es la “aplicación de los principios farmacocinéticas al manejo seguro y efectivo de los medicamentos, particularmente en lo relacionado a su selección y al diseño de los regímenes de dosificación”.

Lo anteriormente expresado puede sintetizarse estableciendo que todo medicamento atraviesa por tres fases claramente diferenciadas (Iannantuono y Tessler, 1994).

1.- Fase farmacéutica: conformada por el pasaje del principio activo desde la forma farmacéutica al medio donde será absorbido.

2.- Fase farmacocinética: comprende al “Sistema LADME”, el cual determina la concentración del principio activo en el sitio de acción o biofase.

3.- Fase farmacodinámica: representada por los fenómenos moleculares de relación droga-célula, droga-receptor, acoplamiento receptor-efecto, cooperación entre receptores, etc.

La biodisponibilidad es la velocidad y cantidad con que un principio activo, liberado desde una forma farmacéutica, alcanza la circulación sistémica (OMS/OPS,1999; Iannantuono y Tessler, 1994).

#### 3.1. Indicadores de biodisponibilidad

Este fenómeno de la Biodisponibilidad es estudiado con diversos indicadores, pero hay tres de ellos que pueden considerarse “datos resumen de biodisponibilidad”, ellos son (Iannantuono y Tessler, 1994):

1.- Área Bajo la Curva (AUC o ABC): conocida como “exposición total”, es el área bajo la curva concentración-tiempo, y representa una función de la cantidad total de droga biodisponible. Las Áreas Bajo

la Curva son:  $AUC_{0-t}$  (área concentración/tiempo entre tiempo 0 y la última determinación realizada en la matriz biológica estudiada, por ejemplo, sangre, plasma o suero) y  $AUC_{0-\infty}$ , que es el área determinada entre el tiempo 0 y su extrapolación a tiempo infinito, a partir de  $AUC_{0-t}$ . El  $AUC_{0-t}$  nunca debe ser inferior al 80% del total.

2.- Concentración Plasmática Máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ): también conocida como “exposición puntual” cuantifica la velocidad de absorción del principio activo.  $C_{m\acute{a}x}$ . Está determinada por el equilibrio de velocidades (velocidad de entrada y velocidad de salida).

3.- Tiempo necesario para alcanzar ( $C_{m\acute{a}x}$ ): ( $T_{m\acute{a}x}$ ): es también función de la velocidad, pero además brinda información sobre cantidad absorbida.

La Bioequivalencia (OMS/OPS,1999) es la “relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad (tasa y grado de disponibilidad), por lo cual, después de administrados en la misma dosis molar, son similares a tal grado que sus efectos serían esencialmente los mismos. Por lo tanto, si hay bioequivalencia, dos productos farmacéuticos deben considerarse equivalentes terapéuticos. Puede establecerse, en síntesis que la Bioequivalencia es la Biodisponibilidad Comparada entre dos productos (Test y Referencia) conteniendo el mismo principio activo, en la misma cantidad, en la misma forma farmacéutica (o alternativa farmacéutica) y administrados por la misma vía. Es decir que la Biodisponibilidad explora el rendimiento comparativo de dos productos (relaciona la velocidad y cantidad con que el principio activo alcanza la circulación mayor, proviniendo dicho principio activo de productos Test y Referencia). Los estudios de Bioequivalencia deben ser realizados, cuando corresponda, tanto por el productor original como por el productor de similares. Un caso en el cual el productor original debe realizar estudios de Bioequivalencia, es cuando, a través de las fases clínicas de desarrollo del producto utiliza una tecnología farmacéutica dada, pero al finalizar dicho desarrollo (4-5 años), desea poner en el mercado el medicamento con la mejor tecnología, en este caso debe demostrar Bioequivalencia entre el producto con la nueva tecnología (Producto Test) y el producto con que se demostró la eficacia y seguridad (Producto de Referencia). Asimismo, cabe destacar, que el cambio de sitio de elaboración es un punto crítico para la bioequivalencia.

Para establecer la bioequivalencia, existen criterios bien definidos. La OPS/OMS (1999) establece que es la “serie de normas y procedimientos estadísticos cuyo empleo permite decidir si dos productos medicamentosos muestran similar biodisponibilidad, siendo uno de ellos el producto medicamento de referencia. Según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense, el producto de prueba, como regla general, no debe diferir del producto de referencia en más de un 20% en relación a los parámetros de biodisponibilidad, por ejemplo, área bajo la curva, concentración máxima, tiempo para alcanzar la concentración máxima, etc.”.

En la siguiente figura se resumen los principales parámetros farmacocinéticos:

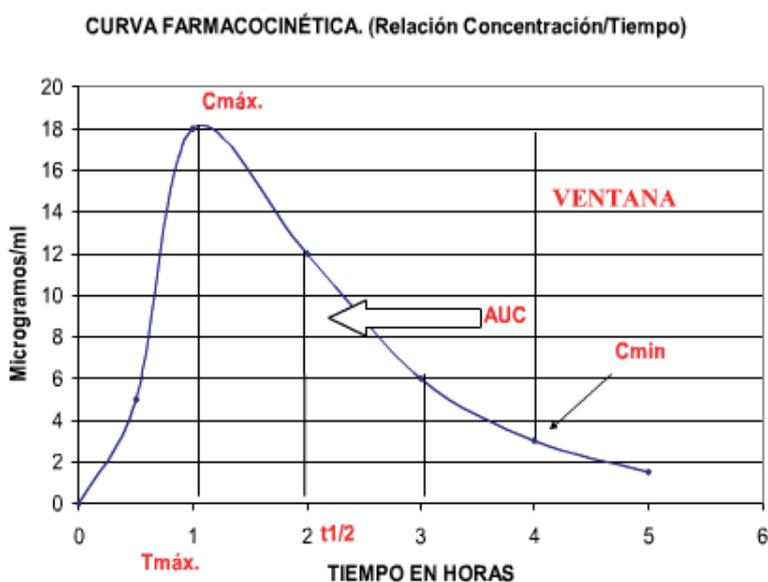


Figura 1: Curva Farmacocinética

## 4. Ensayo de Disolución

El test de disolución es una prueba físico- química que determina la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquida/sólida, la temperatura y la composición del solvente. Asimismo podríamos afirmar que el ensayo de disolución es básica e imprescindible para la liberación de cada lote de las formas farmacéuticas sólidas fabricadas, empleándose fundamentalmente las modalidades de ensayo correspondientes al uso del aparato de paleta según USP II o al uso del aparato de cestillo según USP I. Por otra parte es un ensayo empleado desde el comienzo del desarrollo de la formulación y utilizado en fases posteriores a éste, porque permite el estudio de los mecanismos de liberación del principio activo en las formulaciones de liberación controlada y no controlada y permite la obtención de un perfil de disolución predeterminado y reproducible. Es también utilizado para evaluar los procesos de fabricación e identificar la influencia de las variables críticas en el proceso, permite la comparación y estudio de la calidad intralotes e interlotes, es un indicador de estabilidad del preparado farmacéutico y predice la biodisponibilidad y bioequivalencia in vitro de productos sólidos orales, ya que el ensayo de disolución se debe corresponder con el de los lotes pilotos con los que se hizo el ensayo clínico.

### 4.1. Factores limitantes de la absorción (Vila Jato,2001):

La absorción de fármacos se suele producir como consecuencia de los siguientes procesos.

- Disgregación de la forma farmacéutica y liberación del principio activo.
- Disolución del principio activo en el medio acuoso fisiológico.
- Absorción a través de membrana y paso a circulación sistémica.

La velocidad de absorción del principio activo depende al final del proceso que se desarrolle más lentamente, dicho proceso se conoce como factor limitante de absorción. En algunos fármacos con bajas características de solubilidad en medio acuoso el factor limitante será la disolución del principio activo. En medicamentos en los que se quiere prolongar la absorción se recurre en ocasiones a formas de cesión sostenida en las que se puede controlar la disgregación y /o la disolución del principio activo, siendo en estos casos las etapas limitantes de la absorción la disgregación y/o la disolución

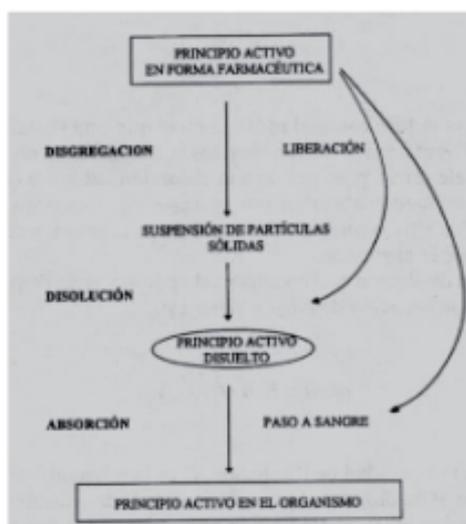


Figura 2: Procesos implicados en la absorción de un fármaco.

La absorción del principio activo, y por lo tanto su biodisponibilidad depende, en consecuencia, de las características de liberación de la forma farmacéutica en que se administre el fármaco (en la que puede

estar implicada la disgregación), de la velocidad de disolución del principio activo y de las cualidades de absorción de las membranas en las que se debe producir la absorción del mismo.

#### a) Disgregación:

Puede definirse la disgregación como el proceso mediante el cual el medicamento en contacto con un medio acuoso pierde su forma y queda disuelto o en suspensión de partículas sólidas. Suele ser un paso previo a la disolución y, aunque hubo una época en la que se aceptó que una rápida disgregación implicaba una rápida disolución y valores altos de biodisponibilidad, la experiencia demostró que no siempre es así. Hoy en día los ensayos de desintegración son controles farmacotécnicos simples y sencillos para conocer y garantizar la calidad de los comprimidos o cápsulas, pero desde el punto de vista biofarmacéutico, el control más importante es el estudio de la velocidad de disolución, que es el que se correlaciona con mayor exactitud con las características de biodisponibilidad.

#### b) Disolución:

La disolución se define como el proceso en el que una sustancia química se disuelve en un disolvente. En medios biológicos la disolución se realiza siempre en medio acuoso y suele ser el paso previo a la absorción sistémica.

La velocidad de disolución está condicionada por una serie de parámetros relacionados mediante la ecuación de Noyes-Whitney:

$$\Delta c/\Delta t = -k(A)(C_s - C)$$

Donde  $\Delta c/\Delta t$  es la velocidad de disolución,  $k$  es la constante de velocidad que describe su difusión al medio,  $A$  es la superficie del sólido a disolver,  $C_s$  es la concentración a saturación en el medio líquido que rodea el sólido a disolver, y  $C$  es la concentración en el disolvente.

La cinética de la disolución depende de las características fisicoquímicas del principio activo, pero también de las características de formulación y del disolvente.

La disolución está condicionada por distintos factores fisicoquímicos y de formulación que puede modificar la cantidad disuelta y la velocidad de disolución y por ello, la biodisponibilidad.

### 4.2. Métodos para el Test de Disolución:

Los aparatos de disolución más empleados son el aparato 1 (método cestas) y el aparato 2 (método paletas). Los métodos son simples, robustos, estándares y se usan mundialmente. Estos métodos son los suficientemente flexibles para utilizarse en las pruebas de disolución de una gran variedad de productos farmacéuticos.

En este caso se describirá y se detallarán las características del Aparato 2 ya que fue el método empleado en el análisis Waiver.

*Método Paletas: Aparato 2 (ver Figura 3)* - Consta de: un vaso transparente provisto de una tapa, construido de vidrio u otro material inerte, un eje metálico. En este caso el elemento de agitación es una paleta que se ajusta a las especificaciones dadas en la *Figura 3*. El comprimido o la cápsula se coloca en el vaso, de modo que se deposite en el fondo, antes de que comience la rotación de la paleta. El vaso debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua que permita mantener la temperatura dentro del vaso a  $37,0 \pm 0,5$  °C durante el ensayo. Ninguna parte del aparato, ni el área donde está instalado, debe producir movimiento significativo, agitación o vibración más allá de la debida al elemento de agitación. Las medidas y distancias entre cada uno de los aparatos están debidamente especificada en las farmacopeas. (USP 30, <711> Dissolution; FNA VII, 320. Ensayo de disolución)

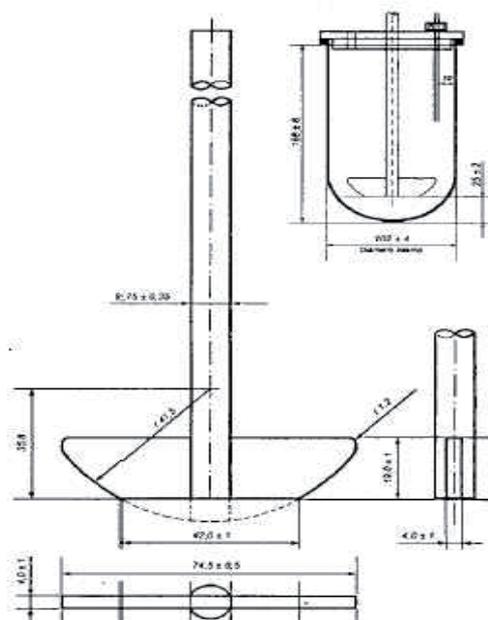


Figura 3. Aparato 2. FNA VII, 320. Ensayo de disolución

Otros métodos, menos empleados son: *Aparato 3*: cilindro oscilante, *Aparato 4*: celda de fluido continuo, *Aparato 5*: Paleta sobre disco, *Aparato 6*: Cilindro, *Aparato 7*: Soporte de oscilación vertical. Estos métodos se usan sólo si es necesario, basados en la superioridad para un producto o forma farmacéutica particular (por ejemplo, productos transdérmicos), y no serán descriptos porque no fueron utilizados en este trabajo.

#### 4.3. Criterio de aceptación:

En la USP y en la FNA se establecen criterios de aceptación para los test de disolución. Se aceptarán los requisitos de disolución si el porcentaje (%) de fármaco disuelto cumple con las especificaciones de disolución y el criterio de aceptación descrito en la correspondiente Tabla de Aceptación de la USP.

Este procedimiento se realiza sobre seis unidades de la forma farmacéutica. Colocar en cada uno de seis vasos el volumen de *Medio* especificado, colocar los vasos en el equipo, equilibrar el Medio a  $37,0 \pm 0,5$  °C y retirar los termómetros. Colocar un comprimido o una cápsula en cada vaso, teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire de la superficie de la unidad de dosificación y de inmediato, iniciar la rotación del elemento de agitación a la velocidad especificada en la monografía correspondiente. Cumplido el tiempo especificado, o a cada uno de los tiempos establecidos, retirar una alícuota de una zona a una distancia media entre la superficie del *Medio* y la parte superior del canastillo o de la paleta rotatoria y a no menos de 10 mm de la pared del vaso. (NOTA: reemplazar las alícuotas retiradas para el análisis con volúmenes iguales de *Medio* calentado a 37 °C o, cuando se demuestra que la reposición de medio no es necesaria, aplicar en los cálculos una corrección por el cambio de volumen). Mantener el vaso cubierto durante el tiempo que dure el ensayo y verificar la temperatura dentro de cada vaso a intervalos apropiados. Filtrar y analizar las alícuotas extraídas.

Etapa	Unidades ensayadas	Criterios de aceptación
S1	6	Cada unidad no debe ser menor que $Q + 5\%$
S2	6	El promedio de 12 unidades ( $S_1 + S_2$ ) debe ser igual o mayor que $Q$ , y ninguna unidad menor a $Q - 15\%$
S3	12	El promedio de 24 unidades ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) debe ser mayor o igual que $Q$ , no más de 2 unidades menores a $Q - 15\%$ y ninguna unidad menor que $Q - 25\%$

Tabla 1. Tabla de aceptación de productos de liberación inmediata, comprimidos sin cubierta o con cubierta simple. USP 30, <711>.

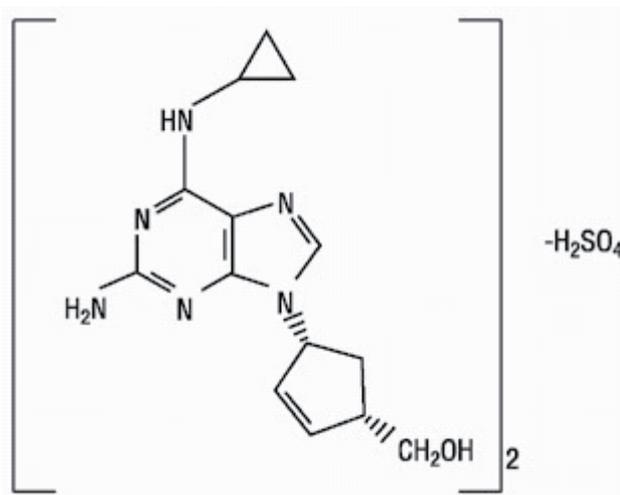
Nota: en la FNA las etapas  $S_1$ ,  $S_2$  y  $S_3$  se llaman  $E_1$ ,  $E_2$  y  $E_3$ , respectivamente.

A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, los requisitos se cumplen si la cantidad de principio activo disuelto se ajusta a lo definido en la *Tabla 1*. En caso que los resultados no se ajusten al límite especificado en  $S_1$  continuar el ensayo con  $S_2$  y si no cumple con la exigencia de  $S_2$  proseguir hasta  $S_3$ . La cantidad,  $Q$ , es la cantidad de principio activo disuelto, especificada en la monografía correspondiente, expresada como un porcentaje del contenido declarado. Los valores de 5, 15 y 25 % en la *Tabla 1* corresponden a porcentajes del contenido declarado de modo que estos valores y  $Q$  están en los mismos término.

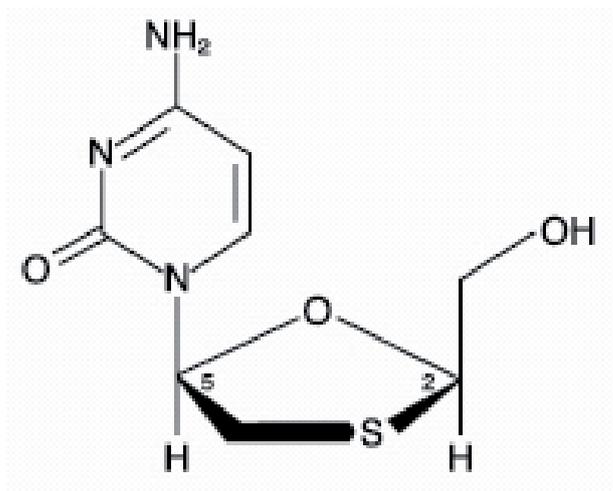
## 5. Lamivudina y Abacavir

### 5.1. Estructura Química:

El nombre químico de sulfato de abacavir es (1*S*, *CIS*)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9*H*-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-sulfato de metanol (sal de) (2:1). El sulfato de abacavir es el enantiómero con 1*S*, 4*R* configuración absoluta en el anillo ciclopenteno. Tiene una fórmula molecular  $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$  y un peso molecular de 670,76 daltons. Tiene la siguiente estructura química:



El nombre químico de Lamivudina es de (2*R*, *cis*)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxathiolan-5-il) - (1*H*)-pirimidina-2-ona. Lamivudina es el (-) enantiómero de un análogo de dideoxi de citidina. Lamivudina también se ha denominado (-) 2', 3'-dideoxi, 3'-tiacitidina. Tiene una fórmula molecular de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  y un peso molecular de 229,3 daltons. Tiene la siguiente fórmula estructural:



## 5.2. Propiedades Físicoquímicas:

Lamivudina: Es un polvo color blanco a blanco sólido cristalino con una solubilidad de aproximadamente 70 mg / mL en agua a 20 ° C.

Abacavir sulfato: Es un polvo de color blanco o en polvo cristalino de color blanco, con una solubilidad de aproximadamente 77 mg / mL en agua a 25 ° C.

## 5.3. Propiedades Farmacodinámicas:

### *Grupo farmacoterapéutica:*

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (INTI) (antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH, combinaciones). Código ATC: J05AR02

### *Mecanismo de acción*

Abacavir y Lamivudina son INTI (inhibidores de la transcriptasa inversa) e inhibidores selectivos potentes del VIH-1 y del VIH-2. Abacavir y Lamivudina se metabolizan secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfato (TP), que son el grupo activo. Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma trifosfato activa de Abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosfatos de Abacavir y Lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

Lamivudina ha mostrado un elevado sinergismo con zidovudina, inhibiendo la replicación del VIH en cultivos celulares. Abacavir muestra sinergia in vitro en combinación con Amprenavir, Nevirapina y Zidovudina. Ha demostrado ser aditivo en combinación con Didanosina, Estavudina y Lamivudina.

## 5.4. Propiedades Farmacocinéticas:

### *Absorción*

Abacavir y Lamivudina se absorben bien y rápidamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de Abacavir y Lamivudina por vía oral en adultos es de, aproximadamente, el 83% y del 80-85% respectivamente. El tiempo medio hasta las concentraciones séricas

máximas ( $t_{max}$ ) es de aproximadamente 1,5 horas y 1 hora para Abacavir y Lamivudina respectivamente. Tras una dosis única de 600 mg de Abacavir, la  $C_{max}$  media es 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) y el AUC medio es 11,95  $\mu\text{g.h/ml}$  (21%). Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg/día de Lamivudina por vía oral, durante 7 días, la  $C_{max}$  media en estado de equilibrio es 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26%) y el AUC medio es 8,87  $\mu\text{g.h/ml}$  (21%).

### **Distribución**

Los ensayos realizados con Abacavir y Lamivudina administrados por vía intravenosa mostraron que el volumen aparente medio de distribución es 0,8 y 1,3 l/kg, respectivamente. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que Abacavir se une solo en una proporción baja a moderada (~49%) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra *in vitro* una unión a proteínas plasmáticas limitada (< 36%). Esto indica una escasa probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Los datos muestran que Abacavir y Lamivudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (LCR). Ensayos realizados con Abacavir muestran una relación LCR con respecto al AUC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la  $CI_{50}$  de Abacavir de 0,08  $\mu\text{g/ml}$  o 0,26  $\mu\text{M}$  cuando se administran 600 mg de Abacavir dos veces al día. Las relaciones medias de concentración en LCR/concentración sérica de Lamivudina a las 2 - 4 horas de la administración por vía oral fueron, aproximadamente, de 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de Lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

### **Metabolismo**

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el hombre son mediante la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucuronido que representan alrededor del 66% de la dosis excretada en la orina.

El metabolismo de Lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El aclaramiento de Lamivudina se realiza predominantemente mediante excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas con Lamivudina es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5 - 10%).

### **Eliminación**

El valor medio de la semivida de Abacavir es de, aproximadamente, 1,5 horas. Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg de Abacavir dos veces al día por vía oral, no se produce una acumulación significativa de Abacavir. La eliminación de Abacavir tiene lugar a través del metabolismo hepático con la posterior excreción de metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y el Abacavir inalterado representan un 83% de la dosis administrada de Abacavir en la orina, siendo el resto eliminado en heces.

La semivida de eliminación de Lamivudina observada es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de Lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/Kg., con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Ensayos realizados en pacientes con alteración renal, demuestran que la eliminación de Lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se precisa reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

## 6. Ensayos In-Vitro- Waiver

De acuerdo a las pautas establecidas por la FDA ( Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, CDER, August 2000), la demostración de la Bioequivalencia empleando ensayos in Vitro (perfiles de disolución) es apropiada tomando como referencia el SCB.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es una herramienta de referencia para clasificar los principios activos. Este sistema está basado en la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal de los fármacos, que al ser combinada con la disolución de los productos farmacéuticos, toma en consideración los tres factores principales que gobiernan la velocidad y el grado de absorción de fármacos desde formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata.

Así, para una exención de un estudio de Bioequivalencia *in vivo*, un producto genérico de liberación inmediata deberá mostrar muy rápida o rápidas características de disolución *in vitro*. Los datos in vitro también deberán demostrar la similaridad de los perfiles de disolución entre el producto genérico e original.

### 6.1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es un marco científico para clasificar a las sustancias medicamentosas (principio activo) basándose en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB toma en cuenta tres factores principales que rigen la tasa y el grado de la absorción de los medicamentos de Liberación Inmediata (LI) las formas farmacéuticas orales sólidas: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal. Según el SCB, las sustancias medicamentosas se clasifican de la manera siguiente:

- Clase 1: Solubilidad alta - Permeabilidad alta
- Clase 2: Solubilidad baja - Permeabilidad alta
- Clase 3: Solubilidad alta - Permeabilidad baja
- Clase 4: Solubilidad baja - Permeabilidad baja

Además, las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata se clasifican por su disolución rápida o lenta. En este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, el SCB puede usarse como una herramienta para el desarrollo de medicamentos o para los cambios de fabricación posteriores a la aprobación para ayudar a los patrocinadores a justificar las solicitudes de excepción de los estudios de bioequivalencia (bioexenciones).

Las diferencias *in vivo* observadas de la tasa y el grado de la absorción de un fármaco a partir de dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes pueden deberse a diferencias de la disolución del medicamento *in vivo*. Sin embargo, cuando la disolución *in vivo* de una forma farmacéutica oral sólida de LI es rápida con relación al vaciamiento gástrico y el medicamento tiene permeabilidad alta, la tasa y el grado de la absorción de medicamentos tienen poca probabilidad de depender de la disolución del medicamento y/o tiempo de tránsito gastrointestinal. En tales circunstancias, la demostración de la Biodisponibilidad *in vivo* o la Bioequivalencia quizá no sea necesaria para los productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas de la Clase 1, siempre que los ingredientes inactivos (excipientes) usados en la forma farmacéutica no afecten significativamente la absorción de los principios activos. El enfoque de SCB puede usarse para justificar las bioexenciones a los ensayos de biodisponibilidad para las sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables (es decir, Clase 1) en formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata que presentan disolución *in vitro* rápida usando los métodos de ensayo recomendados por la USP. Los métodos recomendados para determinar la solubilidad, la permeabilidad y la disolución in vitro se discuten a continuación.

### 6.2. Solubilidad

El límite de la clase de solubilidad se basa en la dosis de mayor concentración de un producto LI que es sujeto de la solicitud de bioexención. Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la dosis de mayor concentración es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1-7.5. El volumen estimado de 250 mL se deriva de los protocolos típicos de los estudios de BE

que prescriben la administración de un producto farmacéutico a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua.

### 6.3. Permeabilidad

El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en el grado de absorción (fracción de dosis absorbida, BA no sistémica) de una sustancia medicamentosa en humanos y directamente en las mediciones de la tasa de transferencias de masa a través de la membrana intestinal humana. Alternativamente, pueden usarse sistemas no humanos capaces de predecir el grado de la absorción del fármaco en los humanos (por ejemplo, métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*). A falta de evidencias que sugieran inestabilidad en el tracto gastrointestinal, se considera una sustancia medicamentosa altamente permeable cuando se determina que el grado de la absorción en los humanos es un 90% o más de una dosis administrada con base en una determinación de balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa de referencia.

### 6.4. Disolución

Un producto farmacéutico de liberación inmediata se considera de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad de la sustancia medicamentosa señalada en la etiqueta se disuelve en 30 minutos, usando el Aparato I de la U.S. Pharmacopeia (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los medios siguientes: (1) 0,1 N HCl o Líquido Gástrico Simulado USP sin enzimas ; (2) una solución "buffer" de pH 4,5; y (3) una solución "buffer" de pH 6,8 o Líquido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

En ciertas circunstancias, la calidad del producto (fabricado de acuerdo con las BPM), la Biodisponibilidad y Bioequivalencia pueden documentarse usando enfoques *in vitro* (por ejemplo, perfiles de disolución *in vitro*). Para productos farmacéuticos orales de liberación inmediata, altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, la documentación de la Bioequivalencia usando un enfoque *in vitro* (estudios de disolución) es apropiada basándose el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

## 7. Perfiles de disolución- Análisis Waiver

### 7.1. Test de Disolución.

Se evaluó la equivalencia entre los Perfiles de Disolución del Producto de Referencia comercial (Lamivudina 600- Abacavir 300) vs Producto Genérico nacional (Lamivudina 600- Abacavir 300), utilizando para ello, el parámetro  $f_2$  (Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, CDER, August 2000).

Se analizaron 3 lotes del Producto Genérico nacional, en los medios recomendados por la FDA, HCl 0.1 N , Buffer 4,5 y Buffer 6,8. El precio de venta comercial para el producto de referencia es de \$ 2307,15 (comprimidos recubiertos x 30 unidades) y el precio estimado para el producto genérico es un 30 % menor que la referencia.

#### 7.1.1. Materiales y Reactivos

- Ácido Clorhídrico, calidad p.a.
- Acetato de sodio trihidrato, calidad p.a.
- Acido acético, calidad p.a.
- Fosfato diácido de potasio, calidad p.a.
- Acido Fosfórico, calidad p.a
- Hidróxido de sodio, calidad p.a.
- Agua Calidad Análítica.

### 7.1.2. Equipamiento

- Disolutor Hanson, equipado con paletas de plástico.(modelo)
- Balanza Analítica Mettler Toledo.
- Balanza granataria Mettler Toledo.
- pH- metro
- Bomba de vacío.

### 7.1.3. Método – Análisis Waiver

#### 1) Disolución HCl 0,1

Medio de disolución: HCl 0.1N  
Volumen del medio: 900 ml. (Filtrado y Desgasificado)  
Aparato: II (paletas).  
Velocidad: 50 rpm.  
Temperatura del medio: 37°C ± 0,5.  
Se tomaron muestras a los 10, 15, 20, 30.

#### 2) Disolución Buffer 4,5

Medio de disolución: Buffer 4,5  
Volumen del medio: 900 ml. (Filtrado y Desgasificado)  
Aparato: II (paletas).  
Velocidad: 50 rpm.  
Temperatura del medio: 37°C ± 0,5.  
Se tomaron muestras a los 10, 15, 20, 30

#### 3) Disolución Buffer 6,8

Medio de disolución: Buffer 6,8  
Volumen del medio: 900 ml. (Filtrado y Desgasificado)  
Aparato: II (paletas).  
Velocidad: 50 rpm.  
Temperatura del medio: 37°C ± 0,5.  
Se tomaron muestras a los 10, 15, 20, 30

### Preparación de los medios de disolución:

**HCL 0,1 N:** Preparar una solución con 8,5 ml de HCl fumante por litro de agua. Homogeneizar, Filtrar y desgasificar.

**Buffer 6,8:** Pesar 40,827 g de Fosfato diácido de potasio y 5,664 g de Hidroxido de sodio. Disolver en 6 litros de agua. Ajustar el pH con ácido fosórico. Homogeneizar, filtrar y desgasificar.

**Buffer 4,5:** Pesar 17,94 g de acetato de sodio trihidrato y 23,0 gramos de hidróxido de sodio. Disolver en 6 litros de agua. Agregar 84 ml de ácido acético. Homogeneizar. Ajustar el pH con ácido acético. Filtrar y Desgasificar.

### 7.2. Valoración del porcentaje disuelto

Se calculó el porcentaje disuelto de ambos activos en cada uno de los tiempos muestreados.

#### 7.2.1. Materiales y Reactivos:

- Los estándares empleados para el análisis son: Estándar de Lamivudina cuya potencia es de 0,9995 y Estándar de Abacavir Sulfato cuya potencia es de 0,9912. Ambos son Estándares secundarios que fueron analizados contra los respectivos Estándares USP.

- Acetato de Amonio, calidad p.a.
- Metanol, Calidad HPLC
- Ácido acético, Calidad p.a.
- Agua Calidad HPLC

### 7.2.2. Equipamiento

- Cromatografo HPLC Thermo.
- Balanza Analítica Mettler Toledo.
- Sonicador.
- Bomba de vacío,
- pH-metro.

### 7.2.3. Método

#### 7.2.3.1. Sistema Cromatográfico:

Columna:	Phenomenex Luna C18 (250 x 4,6) mm, 5 $\mu$ m
Fase móvil:	Fase Móvil A = Acetato de Amonio pH 3,9 Fase Móvil B = MeOH
Detector:	U.V.: $\lambda=270$ nm
Flujo:	1,0 ml / min
Vol. de inyección:	10 $\mu$ l
Tiempos de retención	Lamivudina: 16 minutos Abacavir Sulfato: 30 minutos
Temperatura:	Ambiente

#### Gradiente:

Tiempo ( minutos)	% FM A	% FM B
0	97	3
8	97	3
19	76	24
27	76	24
33	40	60
40	40	60

A partir de los 40 minutos se lava la columna con 100% de fase móvil B (CH<sub>3</sub>OH). Luego de este lavado, se estabiliza el sistema durante 15 minutos con las condiciones iniciales de corrida.

**Fase Móvil A:** Pesar 1,9 g de acetato de amonio y colocarlos en 900 ml de Agua, ajustar pH de la solución a 3.9 con ácido acético. Una vez ajustado el pH llevar a 1000 ml con agua. Homogeneizar, filtrar con membrana de nylon de porosidad de 0,45 µm y desgasificar.

**Fase Móvil B:** Metanol, filtrar con membrana de nylon de porosidad de 0,45 µm y desgasificar.

### 7.2.3.2. Preparaciones:

**Preparación de la Solución Madre Estándar de Lamivudina:** Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Estándar de Lamivudina y colocarlos en un matraz aforado de 100,0 ml. Agregar unos 40 ml de Fase Móvil A, sonicar durante cinco minutos y llevar a volumen con Fase Móvil A. Homogeneizar. Esta solución tiene una concentración de 0,3 mg de Lamivudina / ml de solución. (*ver pesos en Anexo I, planillas*)

**Preparación de la Solución Madre Estándar de Abacavir Sulfato:** Pesar exactamente alrededor de 35 mg de Estándar de Abacavir Sulfato y colocarlos en un matraz aforado de 50,0 ml. Agregar unos 20 ml de Fase Móvil, sonicar durante cinco minutos y llevar a volumen con Fase móvil A. Homogeneizar. Esta solución tiene una concentración de 0,7 mg de Abacavir Sulfato / ml (equivalentes a 0,60 mg de Abacavir / ml)

**Preparación del Estándar:** Tomar con pipeta de doble aforo 2,00 ml de cada una de soluciones madres y colocarlos en un matraz aforado de 25,0 ml. Diluir, llevar a volumen con Fase Móvil A y homogeneizar. Esta solución tiene una concentración de 0,024 mg de Lamivudina / ml y 0,056 mg de Abacavir Sulfato / ml (equivalentes a 0,048 mg de Abacavir / ml de solución). Preparar el Estándar por duplicado (incluyendo la preparación de las Soluciones Madre).

Preparación de la Muestra: Una vez transcurrido el tiempo estipulado para la disolución, filtrar a través de membrana de nylon de 0,45 micrones, unos 20 ml de la solución resultante en cada vaso del equipo de disolución, descartando los primeros mililitros. Tomar con pipeta de doble aforo 2,00 ml de esta solución y colocarlos en un matraz aforado de 25,0 ml. Diluir y llevar a volumen con Fase Móvil A. Esta solución posee una concentración de 0,026 mg de Lamivudina por ml de solución y de 0,053 mg de Abacavir por ml de solución.

### 7.2.3.3. Procedimiento

Realizar seis (6) inyecciones consecutivas del estándar 1, tres (3) inyecciones consecutivas del estándar 2 y como mínimo tres (3) inyecciones del estándar 2 a lo largo del análisis (intercaladas).

Calcular el factor de repuesta para cada Estándar como:

$$Frta. = \frac{\text{Área prom.}}{\text{Peso (mg)}}$$

Donde:

*Área prom* Área promedio del pico de principal en cada estándar.

*Peso (mg)* mg de cada Principio activo de cada estándar.

La desviación estándar relativa entre 6 (Seis) inyecciones sucesivas de cada estándar no debe ser mayor a 2,00 %.

La desviación estándar relativa entre los factores de respuesta de ambos Estándares no debe ser mayor a 2,00 %.

Inyectar cada muestra por duplicado.

La desviación estándar relativa entre inyecciones sucesivas de una misma muestra no debe ser mayor a 2,00 %.

#### 7.2.3.4. Cálculos:

- Lamivudina

$$\% \text{ Lamivudina disuelto} = \frac{Amtra \times Pot. Std. \times 2 \times 900 \times 25 \times 100}{Fprom \times 100 \times 250 \times 2 \times 300}$$

A. *Mtra*: Área promedio entre las inyecciones de cada Muestra.

*Pot. Std.*: Potencia del Estándar en mg de Lamivudina por mg de droga tal cual.

*F. Prom.*: Factor de Respuesta Promedio entre ambos Estándares.

- Abacavir

$$\% \text{ Abacavir disuelto} = \frac{Amtra \times Pot. Std. \times 2 \times 900 \times 25 \times 100 \times 286.34}{Fprom \times 50 \times 25 \times 2 \times 600 \times 335.38}$$

A. *Mtra*: Área promedio entre las inyecciones de cada Muestra.

*Pot. Std.*: Potencia del Estándar en mg de Abacavir Sulfato por mg de droga tal cual.

*F. Prom.*: Factor de Respuesta Promedio entre ambos Estándares.

286.34: Peso molecular del Abacavir.

335.38: Peso molecular del Abacavir Sulfato.

- Calcular el  $f_2$  empleando la siguiente fórmula:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ \frac{1}{\sqrt[2]{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^{t=n} (R_t - T_t)^2}} \right] \cdot 100 \right\}$$

$n$  = Cantidad de tiempos de muestreo.

$R$  = Porcentaje disuelto para la Referencia

$T$  = Porcentaje disuelto para el lote en análisis.

### 7.3. Resultados

Las siguientes tablas y gráficos muestran un resumen de los datos obtenidos correspondiente al producto en evaluación Lamivudina-Abacavir Genérico vs. Lamivudina-Abacavir Referencia comercial.

#### 7.4. Comparación Porcentaje de Disolución T = 30 minutos (Medio HCL 0,1 N)

	<i>HCl 0,1 N</i>							
	Referencia Comercial		Genérico (Lote 1)		Genérico (Lote 2)		Genérico (Lote 3)	
	Lami	Abaca	Lami	Abaca	Lami	Abaca	Lami	Abaca
Vaso 1	107	99	100	100	95	97	98	100
Vaso 2	104	97	98	97	94	101	99	100
Vaso 3	104	97	99	97	97	100	98	99
Vaso 4	103	98	95	93	101	99	102	103
Vaso 5	104	97	98	96	93	96	99	100
Vaso 6	102	96	102	100	100	99	97	98
<i>% de disolución T = 30 minutos</i>								

#### 7.4.1. Comparación Porcentaje de Disolución T = 30 minutos (Medio Buffer 4,5 )

	<i>Buffer 4,5</i>							
	Referencia Comercial		Genérico (Lote 1)		Genérico (Lote 2)		Genérico (Lote 3)	
	Lami	Abaca	Lami	Abaca	Lami	Abaca	Lami	Abaca
Vaso 1	84	94	100	99	99	100	100	99
Vaso 2	94	94	103	102	103	102	100	99
Vaso 3	92	94	100	101	101	101	102	101
Vaso 4	93	96	100	100	96	96	97	97
Vaso 5	94	96	98	99	99	99	99	99
Vaso 6	94	97	98	100	101	100	99	99
<i>% de disolución T = 30 minutos</i>								

Referencia: El valor resaltado en amarillo no cumple con el Q.

### 7.4.2. Comparación Porcentaje de Disolución T = 30 minutos (Medio Buffer 6,8 )

	<b>Buffer 6,8</b>							
	<b>Referencia Comercial</b>		<b>Genérico (Lote 1)</b>		<b>Genérico (Lote 2)</b>		<b>Genérico (Lote 3)</b>	
	<b>Lami</b>	<b>Abaca</b>	<b>Lami</b>	<b>Abaca</b>	<b>Lami</b>	<b>Abaca</b>	<b>Lami</b>	<b>Abaca</b>
Vaso 1	98	98	100	98	99	100	97	98
Vaso 2	100	100	100	99	100	101	98	97
Vaso 3	100	99	99	96	92	94	93	92
Vaso 4	102	99	101	99	97	97	99	100
Vaso 5	99	98	100	98	96	97	95	95
Vaso 6	102	97	102	98	100	103	101	101
<i>% de disolución T = 30 minutos</i>								

### 7.4.3. Comparación de los perfiles de disolución para Lamivudina ( Medio HCl 0.1 N):

Se informa el porcentaje de Lamivudina disuelto respecto al contenido declarado (300 mg), y el valor del factor de similitud  $f_2$ .

#### Referencias:

$n$  = Número de comprimidos ensayados.

%DSR: Desvío estándar relativo entre los porcentajes disueltos de cada vaso.

#### Comparación Perfil HCl – Lote 1

<b>Tiempo</b>	<b>n</b>	<b>Referencia Comercial</b>		<b>Genérico ( Lote 1)</b>		<b>(R-T)<sup>2</sup></b>	<b><math>\Sigma(R-T)^2</math></b>	<b>f2</b>
		<b>% disuelto</b>	<b>% DRS</b>	<b>% disuelto</b>	<b>% DRS</b>			
0	6	0	0	0	0	0	223	56
10		57	12,5	70	16,06	169		
15		93	6,95	91	5,83	4		
20		102	3,3	97	1,53	25		
30		104	1,65	99	2,58	25		

Tabla de Resultados 1 – Perfil HCl – Lote 1 Lamivudina

**Comparación Perfil HCL – Lote 2**

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		(R-T) <sup>2</sup>	Σ(R-T) <sup>2</sup>	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	97	65
10		57	12,5	59	16,45	4		
15		93	6,95	85	6,29	64		
20		102	3,3	97	3,32	25		
30		104	1,65	102	1,85	4		

Tabla de Resultados 2 – Perfil HCl – Lote 2 Lamivudina

**Comparación Perfil HCL – Lote 3**

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		(R-T) <sup>2</sup>	Σ(R-T) <sup>2</sup>	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	77	67
10		57	12,5	57	2,17	0		
15		93	6,95	89	2,24	16		
20		102	3,3	96	2,27	36		
30		104	1,65	99	1,66	25		

Tabla de Resultados 3 – Perfil HCl – Lote 3 Lamivudina

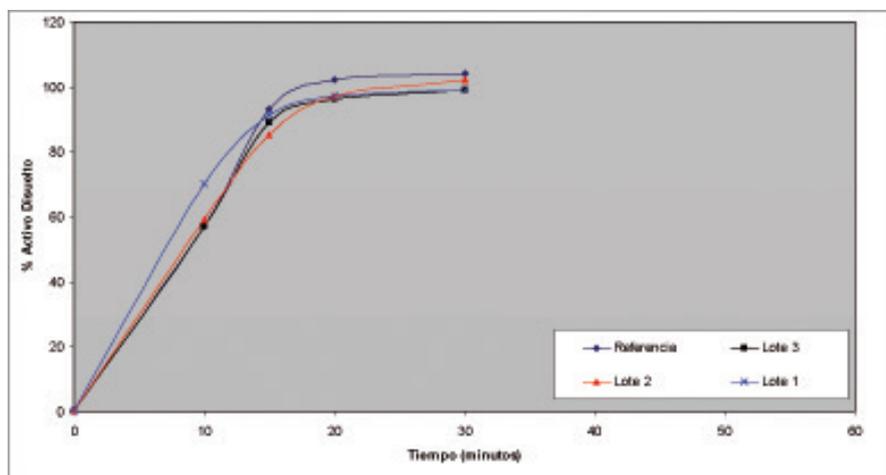


Grafico 1- Comparación Perfiles de disolución – HCL 0.1 – Lamivudina.

#### 7.4.4. Comparación de los perfiles de disolución para Abacavir ( Medio HCl 0.1 N):

Se informa el porcentaje de Abacavir disuelto respecto al contenido declarado (600 mg), y el valor del factor de similitud  $f_2$ .

##### Comparación Perfil HCl – Lote 1

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		(R-T) <sup>2</sup>	$\sum(R-T)^2$	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	83	67-
10		61	10,43	70	15,83	81		
15		88	6,92	89	6,42	1		
20		97	2,18	96	1,74	1		
30		97	0,98	97	2,71	0		

Tabla de Resultados 4 – Perfil HCl –Lote 1- Abacavir

##### Comparación Perfil HCl – Lote 2

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		(R-T) <sup>2</sup>	$\sum(R-T)^2$	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	33	76
10		61	10,43	59	15,47	4		
15		88	6,92	84	6,15	16		
20		97	2,18	97	2,86	9		
30		97	0,98	99	1,78	7		

Tabla de Resultados 5 – Perfil HCl –Lote 2- Abacavir

**Comparación Perfil HCl – Lote 3**

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		(R-T) <sup>2</sup>	Σ(R-T) <sup>2</sup>	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	14	84
10		61	10,43	59	2,07	4		
15		88	6,92	88	1,92	0		
20		97	2,18	96	2,67	1		
30		97	0,98	100	1,47	9		

Tabla de Resultados 6 – Perfil HCl –Lote 3- Abacavir

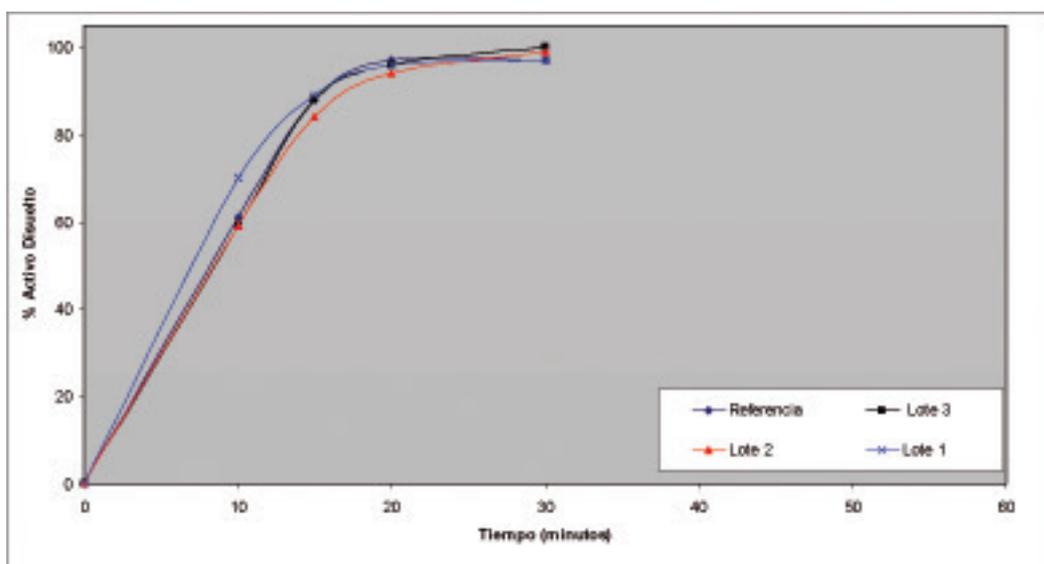


Gráfico 2- Comparación Perfiles de disolución – HCL 0.1 – Abacavir.

#### 7.4.5. Comparación de los perfiles de disolución para Lamivudina ( Medio Buffer 4,5):

Se informa el porcentaje de Lamivudina disuelto respecto al contenido declarado (300 mg), y el valor del factor de similitud  $f_2$ .

##### Comparación Perfil Buffer 4,5 – Lote 1

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		$(R-T)^2$	$\sum(R-T)^2$	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	885	41
10		49	20,69	65	16,85	256,00		
15		69	12,6	91	5,41	484,00		
20		90	9,85	99	3,19	81,00		
30		92	4,3	100	1,88	64,00		

Tabla de Resultados 7 – Perfil Buffer 4,5 –Lote 1- Lamivudina

Referencia: El valor resaltado en celeste indica que no cumple con el  $f_2$ .

El valor resaltado en rojo indica que no cumple con DRS permitido.

##### Comparación Perfil Buffer 4,5 – Lote 2

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		$(R-T)^2$	$\sum(R-T)^2$	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	198	57
10		49	20,69	52	19,54	9		
15		69	12,6	79	12,47	100		
20		90	9,85	95	4,73	25		
30		92	4,3	100	2,26	64		

Tabla de Resultados 8 – Perfil Buffer 4,5 –Lote 2- Lamivudina

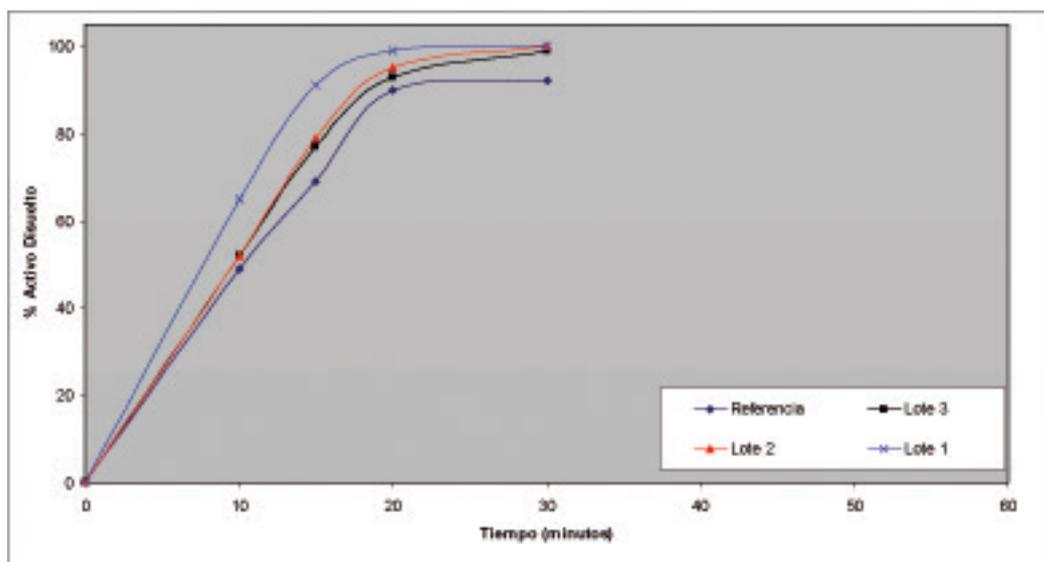
Referencia: El valor resaltado en rojo indica que no cumple con DRS permitido.

**Comparación Perfil Buffer 4,5 – Lote 3**

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		(R-T) <sup>2</sup>	Σ(R-T) <sup>2</sup>	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	131	62
10		49	20,69	52	8,32	256		
15		69	12,6	77	3,58	484		
20		90	9,85	93	2,75	81		
30		92	4,3	99	1,57	64		

Tabla de Resultados 9 – Perfil Buffer 4,5 –Lote 3- Lamivudina

Referencia: El valor resaltado en rojo indica que no cumple con DRS permitido.



#### 7.4.6. Comparación de los perfiles de disolución para Abacavir ( Buffer 4,5):

Se informa el porcentaje de Abacavir disuelto respecto al contenido declarado (600 mg), y el valor del factor de similitud  $f_2$ .

##### Comparación Perfil Buffer 4,5 – Lote 1

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		$(R-T)^2$	$\sum(R-T)^2$	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	486	48
10		75	15,23	67	16,61	196		
15		95	9,41	91	5,61	256		
20		95	1,28	98	2,98	9		
30		105	2,25	100	1,19	25		

Tabla de Resultados 10 – Perfil Buffer 4,5 –Lote 1- Abacavir

Referencia: El valor resaltado en celeste indica que no cumple con el  $f_2$ .

##### Comparación Perfil Buffer 4,5 – Lote 2

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		$(R-T)^2$	$\sum(R-T)^2$	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	198	57
10		75	15,23	53	19,52	0		
15		95	9,41	80	12,4	25		
20		95	1,28	97	4,61	4		
30		105	2,25	100	2,36	25		

Tabla de Resultados 11 – Perfil Buffer 4,5 –Lote 2- Abacavir

**Comparación Perfil Buffer 4,5 – Lote 3**

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		(R-T) <sup>2</sup>	Σ(R-T) <sup>2</sup>	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	30	77
10		75	15,23	52	8,26	1		
15		95	9,41	77	3,69	4		
20		95	1,28	92	3,17	9		
30		105	2,25	99	1,4	16		

Tabla de Resultados 12 – Perfil Buffer 4,5 –Lote 3- Abacavir

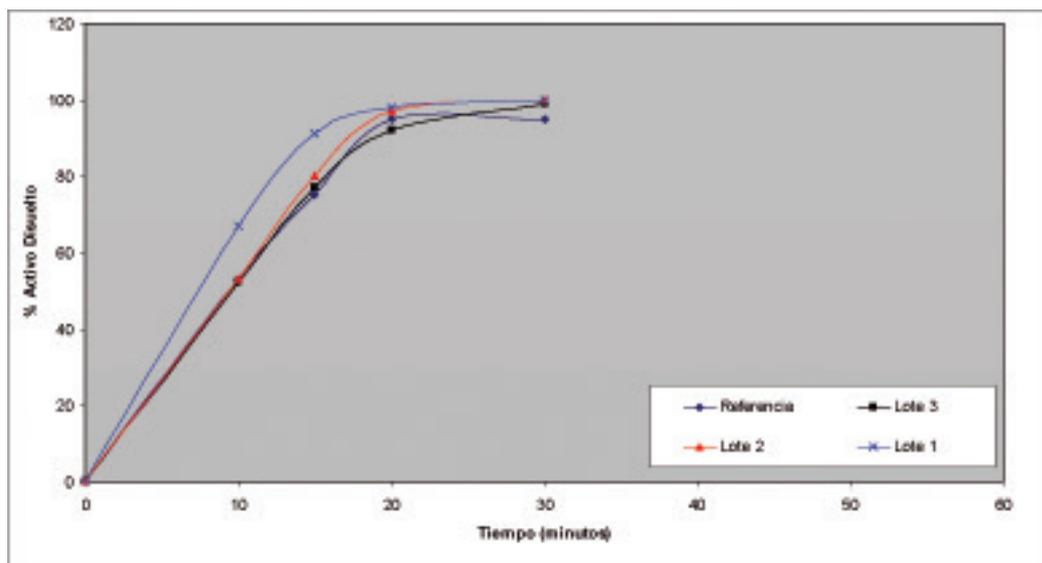


Gráfico 4- Comparación Perfiles de disolución – Buffer 4,5 – Abacavir

**7.4.7. Comparación de los perfiles de disolución para Lamivudina ( Medio Buffer 6,8):**

Se informa el porcentaje de Lamivudina disuelto respecto al contenido declarado (300 mg), y el valor del factor de similitud  $f_2$ .

**Comparación Perfil Buffer 6,8 – Lote 1**

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		(R-T) <sup>2</sup>	$\sum(R-T)^2$	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	306	53
10		56	16,2	72	11,19	256		
15		86	8,38	93	6,34	49		
20		99	1,36	98	2,48	1		
30		100	1,56	100	1,03	0		

Tabla de Resultados 13 – Perfil Buffer 6,8 –Lote 1- Lamivudina

**Comparación Perfil Buffer 6,8 – Lote 2**

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		(R-T) <sup>2</sup>	$\sum(R-T)^2$	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	78	67
10		56	16,2	58	15,86	4		
15		86	8,38	82	9,18	16		
20		99	1,36	92	4,88	49		
30		100	1,56	97	3,04	9		

Tabla de Resultados 14 – Perfil Buffer 6,8 –Lote 2- Lamivudina

**Comparación Perfil Buffer 6,8 – Lote 3**

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		(R-T) <sup>2</sup>	Σ(R-T) <sup>2</sup>	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	149	60
10		56	16,2	54	12,07	4		
15		86	8,38	76	10,3	100		
20		99	1,36	93	3,14	36		
30		100	1,56	97	3,07	9		

Tabla de Resultados 15 – Perfil Buffer 6,8 –Lote 3- Lamivudina

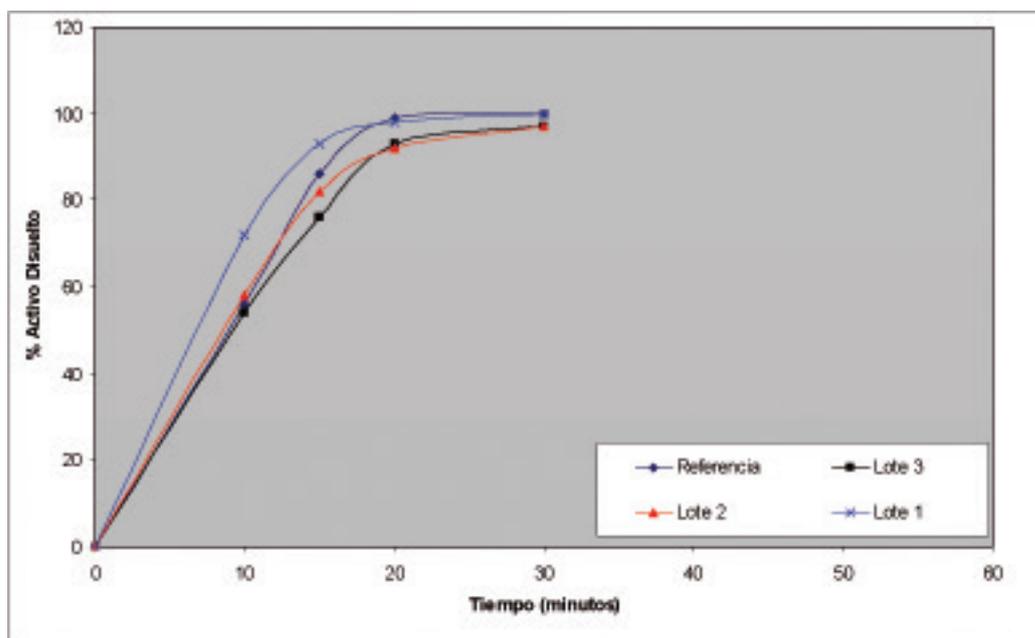


Gráfico 5- Comparación Perfiles de disolución – Buffer 6,8 – Lamivudina

#### 7.4.8. Comparación de los perfiles de disolución para Abacavir ( Buffer 6,8):

Se informa el porcentaje de Abacavir disuelto respecto al contenido declarado (600 mg), y el valor del factor de similitud  $f_2$ .

##### Comparación Perfil Buffer 6,8 – Lote 1

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		$(R-T)^2$	$\Sigma(R-T)^2$	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	251	55
10		56	15,31	71	9,56	225		
15		86	8,09	90	6,25	16		
20		99	1,57	96	2,47	9		
30		100	1,07	98	0,89	1		

Tabla de Resultados 16 – Perfil Buffer 6,8 –Lote 1- Abacavir

##### Comparación Perfil Buffer 6,8 – Lote 2

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico ( Lote 1)		$(R-T)^2$	$\Sigma(R-T)^2$	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	34	74
10		56	15,31	59	17,42	9		
15		86	8,09	84	8,08	4		
20		99	1,57	94	5,28	25		
30		100	1,07	99	3,34	0		

Tabla de Resultados 17 – Perfil Buffer 6,8 –Lote 2- Abacavir

**Comparación Perfil Buffer 6,8 – Lote 3**

Tiempo	n	Referencia Comercial		Genérico (Lote 1)		(R-T) <sup>2</sup>	Σ(R-T) <sup>2</sup>	f2
		% disuelto	% DRS	% disuelto	% DRS			
0	6	0	0	0	0	0	149	60
10		56	15,31	53	11,92	9		
15		86	8,09	76	9,66	100		
20		99	1,57	93	3,25	36		
30		100	1,07	97	3,32	4		

Tabla de Resultados 18 – Perfil Buffer 6,8 –Lote 3- Abacavir

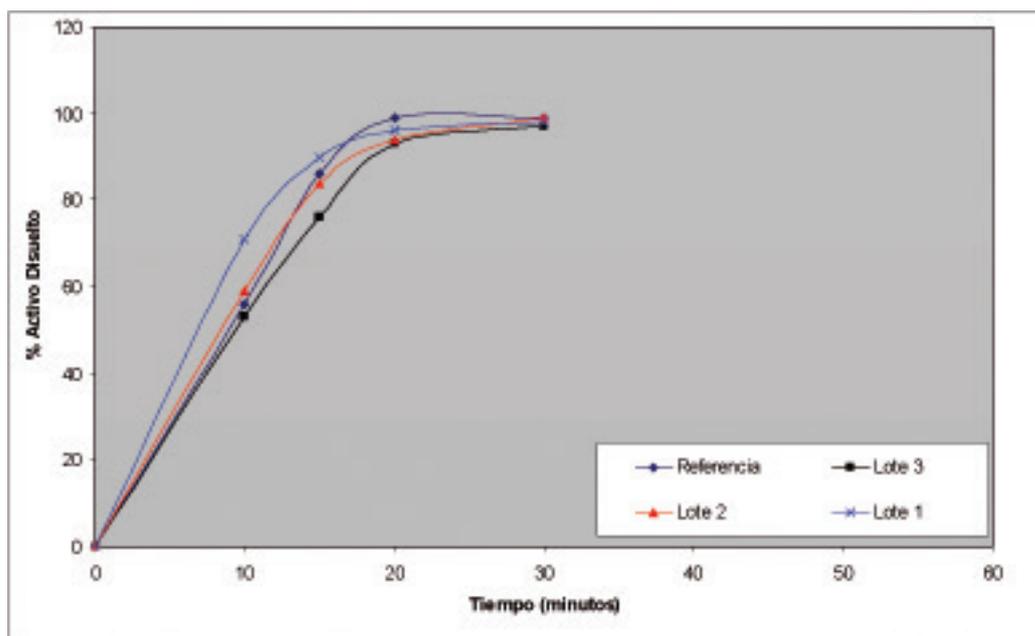


Gráfico 6- Comparación Perfiles de disolución – Buffer 6,8 – Abacavir

## 8. Conclusiones

La FDA en su guía Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, CDER, August 2000, especifica que el estudio Waiver de perfil de disolución, se debe realizar con 12 comprimidos. En nuestro caso particular el ensayo fue realizado únicamente con 6 comprimidos debido a la extensión del mismo y ya que de todas maneras el paso siguiente es el estudio *in vivo*. De manera tal que en esta etapa se va a corroborar la consistencia de los datos obtenidos anteriormente, en los ensayos *in vitro*.

La técnica empleada para el análisis fue validada bajo las normas ICH, realizando los estudios correspondientes: Linealidad y Rango – Exactitud y Recuperación – Precisión (Repetibilidad Instrumental, Repetibilidad del método, Precisión Intermedia).

En los tres medios de disolución (HCl 0.1N -Buffer 4.5-Buffer 6.8), el análisis del porcentaje de disolución demuestra, que tanto para Lamivudina como Abacavir, cumplen con el Q exigido para T= 30 minutos.

En los perfiles realizados en HCl 0.1 y Buffer 6.8, el resultado obtenido para el Factor de similitud F2 es mayor a 50 (para ambos activos) entre los 3 lotes de Genérico Nacional vs Referencia Comercial.

En los perfiles realizados en Buffer 4.5, el resultado obtenido para el Factor de similitud F2 es mayor a 50 (para ambos activos) entre los Lotes 2-3 del Genérico Nacional vs Referencia Comercial. En el caso del Lote 1, tanto para Lamivudina como para Abacavir, el F2 no es mayor a 50.

Se puede concluir que los perfiles de disolución para el Lote 1 y 3 son equivalentes con la referencia comercial, en todos los medios de disolución. En el caso del lote 2 el perfil de disolución es equivalente con la referencia comercial en los medios HCl 0,1 y Buffer 6.8 pero no en Buffer 4.5.

Los resultados obtenidos son favorables y demuestran consistencia de al menos 2 de los 3 lotes pilotos realizados. De manera tal que el paso siguiente consiste en seleccionar uno de los lotes y realizar el ensayo *in vivo* para corroborar la bioequivalencia. Por otro lado, como todos los lotes tienen idéntica formulación, es necesario revisar el método de producción para detectar y solucionar las causas que llevaron a la baja disolución de uno de los tres lotes piloto.

Estos resultados constituyen el primer paso necesario en los estudios de biodisponibilidad, la demostración de la eficacia terapéutica lleva implícita estudios de bioequivalencia que se deben realizar.

Es importante que se cumpla la realización de los estudios de bioequivalencia en medicamentos genéricos para garantizar la calidad y la eficacia terapéutica de los mismos. En el caso de los antirretrovirales es fundamental debido a larga duración de los tratamientos, a las interacciones y a la resistencia que pueden producir drogas de esas características.

Es importante destacar que contar con medicamentos genéricos representa un gran beneficio económico para los pacientes, debido a que tienen un costo mucho menor que los productos originales. Pero también es importante resaltar que los medicamentos genéricos deben contar con los estudios correspondientes ya que se debe garantizar su eficacia.

Finalmente es importante crear una conciencia responsable en los laboratorios productores de medicamentos genéricos para que estos testeen adecuadamente sus especialidades medicinales y además es fundamental que se cumpla la legislación vigente referente al tema de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Para concluir este trabajo, y en vista de los resultados obtenidos se demostró que es necesario establecer una legislación adecuada respecto a los medicamento genéricos y también que es esencial que el organismo responsable, INAME, haga cumplir dicha legislación.

## 9. Glosario

### Alternativa farmacéutica

Productos que dentro del concepto de producto similar: a) Contienen el mismo principio terapéutico, siendo diferente la salificación, esterificación o complejación del mismo, o b) Se presentan en diferentes formas farmacéuticas o concentraciones por unidad de administración, poseyendo la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica y la misma posología (CPM, 12/1998).

### Biodisponibilidad

Conceptualmente, es la cantidad y velocidad (tiempo insumido) con que un principio activo alcanza la biofase. Habida cuenta de que no puede determinarse la concentración en la biofase (sitio de acción), ésta se determina en el compartimiento vascular o circulación sistémica. Por ello, se acepta como definición operativa que la biodisponibilidad es la propiedad de una forma farmacéutica que determina cuánto y cómo llega la droga contenida en ella hasta la circulación sistémica. Se evalúa mediante parámetros farmacocinéticos tales como:

- Área bajo la curva concentración tiempo (AUC).
- Concentración máxima alcanzada (C<sub>máx</sub>).
- Tiempo en alcanzar la concentración máxima (T<sub>máx</sub>).

### Bioequivalencia

Es la comparación de las biodisponibilidades de una especialidad medicinal tomada como referencia y una especialidad medicinal en estudio. En este caso, se comparan los parámetros farmacocinéticos obtenidos con cada especialidad medicinal. Se acepta que el producto en estudio es bioequivalente con el comparador cuando sus valores (especialmente "área bajo la curva"), se encuentran dentro del intervalo de confianza del 90% (80%-125%) de los valores del comparador.

### Equivalencia

Dos productos farmacéuticos son equivalentes cuando son farmacéuticamente equivalentes y, después de administrados en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos (**MERCOSUR**).

### Equivalente terapéutico

Dos **especialidades medicinales** son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.

Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica: diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración, u otras, pueden determinar disparidades en el comportamiento de los productos (OMS).

### Equivalencia terapéutica

Dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto

a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos luego de estudios apropiados (de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in vitro). (OMS).

### **Nombre genérico**

Es sinónimo de Denominación Común Internacional o DCI, que es el nombre aprobado por la Organización Mundial de la Salud para un determinado principio activo.

### **Medicamento genérico**

Es un medicamento que, en países en que rigen patentes de medicamentos, es comercializado una vez que ha vencido la patente del medicamento innovador y que ha demostrado ser bioequivalente con el mismo. En tales países, el precio de los genéricos suele ser hasta un 30% menor que el del innovador. En la mayoría de los casos, son denominados por su nombre genérico, generalmente asociado al nombre del laboratorio productor.

Muchas veces se confunde la expresión “medicamento genérico” con la de “nombre genérico”. Por ello, la OMS recomienda actualmente que, en lugar de “medicamento genérico”, sea llamado como “medicamento de fuentes múltiples”.

### **Medicamento similar (copia)**

Es el que contiene el mismo principio activo y la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, indicación terapéutica y posología. Es equivalente al producto de referencia, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, período de vida útil o envase primario. En estos casos, la equivalencia se refiere específicamente a una equivalencia farmacéutica (test de disolución comparables).

### **Producto de referencia**

Producto para el cual la eficacia y seguridad han sido establecidas. Cuando el producto innovador no se encuentre disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de referencia (OMS, 1996), o el que determine la autoridad sanitaria para cada caso.

### **Denominación de los productos de nuestro mercado**

En la gran mayoría de los casos, los productos innovadores son denominados por un nombre registrado, o de fantasía o comercial. En cambio, los productos aprobados como similares se pueden denominar por un nombre registrado, o por el nombre genérico asociado al nombre del laboratorio titular del certificado.

### **Producto innovador**

Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de un nuevo producto-nuevo principio activo (fases preclínicas y fases clínicas I, II, III ). Este tipo de desarrollo completo no se realiza en el país.

## 10. Bibliografía

Arias, T. D.: *Glosario de medicamentos. Desarrollo, evaluación y uso*. OPS/OMS, Washington, 1999.

Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina. *Farmacopea Nacional Argentina*, VII ed. Buenos Aires, 2003, <320> Ensayo de Disolución.

Iannantuono, R. F.; Tessler, J.: *Biodisponibilidad y Bioequivalencia*. Rev. Arg. de Farm. Clínica 1994;1,5: 226-243).

U.S. Pharmacopeial Convention. *United States Pharmacopeia 30 – National Formulary 25*. Rockville, MD, 2007, <711> Dissolution.

VILA JATO, José Luis, editor. *Tecnología farmacéutica*. Madrid, Editorial Síntesis, 2001, Tomo I p. 34-37.

AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO ( EMEA), "*Kivexa-Ficha Técnica del producto*".  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Kivexa/emea-combined-h581es.pdf>

ANMAT *Boletín para Profesionales*, "*ANMAT y Bioequivalencia 2003*".  
[http://www.anmat.gov.ar/Publicaciones/Boletines/Profesionales/Boleprof\\_Noviembre\\_2003.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Publicaciones/Boletines/Profesionales/Boleprof_Noviembre_2003.pdf)

ANMAT *Disposición N° 3185/99*.  
[http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Disposicion\\_ANMAT\\_3185-1999.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_3185-1999.pdf)

ANMAT *Disposición N° 3311/01*.  
[http://www.cooperala.com.ar/legislacion/Disposicion\\_ANMAT\\_3311-200.pdf](http://www.cooperala.com.ar/legislacion/Disposicion_ANMAT_3311-200.pdf)

AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO ( EMEA), "*Kivexa-Ficha Técnica del producto*".  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Kivexa/emea-combined-h581es.pdf>

FDA, *Guidance for Industry "Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations"*.  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>

FDA, *Guidance for Industry "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms"*  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070237.pdf>

FDA, *Guidance for Industry "Waiver of In vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System"*  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf>

EPZICOM, "*Drug drescription*".  
<http://www.rxlist.com/epzicom-drug.html>.

