

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Intercambiabilidad terapéutica entre Alopurinol genérico
y el medicamento innovador ZyloricTM 100, Lima-2017

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por la:
Bach. AMAO ESPINOZA, Elizabeth

AYACUCHO – PERÚ
2018

Con todo cariño a mis padres Felicitas y Felipe, a mi abuelita Eusebia, a mis hermanos Eduardo, Alexander, Nelson y Crithian.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, a la Facultad de Ciencias de la Salud y a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por mi formación académica en pro de mi desarrollo profesional; y a la plana de docentes por haberme transmitido sus conocimientos y experiencias en provecho de mi formación profesional.

Un reconocimiento especial a mis asesores Mg. Q.F. Marco Rolando Aronés Jara por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico y al Q.F. Nelson Bellido Aliaga por su guía y apoyo en la realización de esta investigación.

A mi familia, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, por su incondicional apoyo, por la perseverancia y constancia que me han enseñado siempre, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante. Y a todas las personas por haber contribuido para lograr mis objetivos.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes del estudio	3
2.2. Marco conceptual	6
2.2.1. Medicamento original, innovador o de patente	6
2.2.2. Medicamento genérico	7
2.2.3. Producto de referencia o comparador	7
2.2.4. Medicamentos multifuentes	7
2.2.5. Alternativa farmacéutica	7
2.2.6. Equivalentes farmacéuticos	7
2.2.7. Equivalentes terapéuticos	7
2.2.8. Perfil de disolución	7
2.2.9. Biodisponibilidad	8
2.2.10. Bioequivalencia	8
2.2.11. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	9
2.2.12. Estudios de equivalencia terapéutica in vitro	10
2.2.13. Antigotosos	13
2.2.14. Hipourececiante	14
III. MATERIALES Y MÉTODOS	19
3.1. Lugar de ejecución	19
3.2. Definición de la población y muestra	19
3.3. Métodos instrumentales para la recolección de datos	19
3.3.1. Perfil de disolución	19
3.3.2. Prueba de disolución	21
3.3.3. Determinación del contenido (valoración)	22
3.3.4. Uniformidad de unidades de dosificación	24

3.3.5. Intercambiabilidad terapéutica	24
3.4. Procedimiento para la recolección de datos	25
3.5. Diseño de investigación	25
3.6. Análisis de datos	26
III. RESULTADOS	27
IV. DISCUSIÓN	33
V. CONCLUSIONES	39
VI. RECOMENDACIONES	41
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43
ANEXOS	47

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	9
Tabla 2. Factor de similitud (f2) de los tres lotes de Alopurinol 100 mg tabletas genérico y Zyloric™ 100 tableta en diferentes medios de disolución. Lima – 2018.	32

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Variación del porcentaje de Alopurinol 100 mg tabletas genérico y Zyloric™ 100 tabletas disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para el perfil de disolución. Lima - 2018.	29
Figura 2. Variación del porcentaje de Alopurinol 100 mg tabletas genérico y Zyloric™ 100 tabletas disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para el perfil de disolución. Lima - 2018.	30
Figura 3. Variación del porcentaje de Alopurinol 100 mg tabletas genérico y Zyloric™ 100 tabletas disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para el perfil de disolución. Lima - 2018.	31

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Resultados de peso promedio de Zyloric™ y Alopurinol 100 mg tabletas. Lima – 2018.	49
Anexo 2. Resultados de contenido Alopurinol en Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico. Lima – 2018	50
Anexo 3. Resultado de uniformidad de unidades de dosificación de Alopurinol en Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico. Lima – 2018	51
Anexo 4. Resultados del ensayo de disolución del Alopurinol en Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico. Lima – 2018	52
Anexo 5. Porcentaje de disolución de Zyloric™ 100 mg tabletas del lote 1613300028 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 1,2. Lima – 2018	53
Anexo 6. Variación del porcentaje no disuelto de Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico en función del tiempo, a pH 1,2 para una ecuación de primer orden. Lima – 2018	54
Anexo 7. Variación del porcentaje no disuelto de Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico en función del tiempo, a pH 4,5 para una ecuación de primer orden. Lima – 2018	55
Anexo 8. Variación del porcentaje no disuelto de Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico en función del tiempo, a pH 6,8 para una ecuación de primer orden. Lima – 2018	56
Anexo 9. Análisis de datos con cálculo de t-student para una sola población. Lima – 2018	57
Anexo 10. Preparación de los medios de disolución de acuerdo a la monografía oficial USP 40 / NF 35	58
Anexo 11. Matriz de consistencia	59

RESUMEN

Los estudios de bioequivalencia a través de los perfiles de disolución permiten comparar dos o más formulaciones de un principio activo para establecer su similitud. Aunque podría decirse que esta práctica se utiliza primordialmente para evaluar la bioequivalencia de medicamentos genéricos, la realidad es que es un procedimiento mucho más extendido, ya que durante el desarrollo de un medicamento, el ensayo de disolución se utiliza como herramienta para identificar factores críticos de la formulación que pueden tener impacto sobre la biodisponibilidad. El presente estudio de investigación de tipo descriptivo, tuvo como objetivo determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Alopurinol genérico fabricado por un laboratorio nacional con el medicamento innovador Zyloric™ 100; ejecutado en el área de Fisicoquímico del Departamento de Control de Calidad del Instituto Quimioterápico IQFARMA S.A., se empleó como metodología el ensayo *in vitro*, que consiste en comparar perfiles de disolución de ambos medicamentos que fue llevado a cabo bajo las mismas condiciones de temperatura, tiempo y evaluándose 12 tabletas de cada uno en los tres medios de disolución (buffer pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8); para comparar los perfiles de disolución de los productos se utilizó el modelo de acercamiento independiente del cálculo de factor de similitud (f_2). Los valores de f_2 está entre el rango 50-100, especificación establecida por la OMS y FDA. Se obtuvo como resultado del análisis e interpretación de los datos que el valor del factor de similitud (f_2) fue menor a 50 en los tres medios de disolución; concluyendo que el medicamento Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100 no existe intercambiabilidad terapéutica.

Palabra claves: intercambiabilidad terapéutica, factor de similitud, perfiles de disolución, Alopurinol, Zyloric™.

I. INTRODUCCIÓN

El problema actual, es saber si dos medicamentos tienen el mismo efecto terapéutico, especialmente si se tiene en cuenta las falsificaciones, el contrabando, las adulteraciones, la gran cantidad de medicamentos multifuentes de dudosa calidad y otros problemas existentes, no solo en Perú, sino a nivel internacional, especialmente en los países tercermundistas. Además, el Perú es un país en vías de desarrollo, cuyos habitantes no cuentan con la capacidad económica de adquirir medicamentos originales o fabricados bajo patente, quienes se ven en la necesidad de buscar formas más accesibles para superar sus problemas de salud. Una de éstas es la compra de medicamentos llamados genéricos fabricados en Perú o en otro país, etiquetados con el nombre del principio activo o con un nombre de marca, los cuales generalmente son de menor costo y así poder solventar la necesidad que busca la población.

Considerando el debate nacional e internacional que existe sobre la calidad diferencial entre los medicamentos genéricos y los medicamentos innovadores; la calidad del medicamento genérico no depende únicamente de la presencia del principio activo en la forma farmacéutica, sino que depende de la forma de liberación así como también de la forma de absorción del principio activo; siendo entonces muy importante la bioequivalencia que el medicamento tenga con respecto al medicamento original o de patente conociéndose como intercambiabilidad. Como Perú no cuenta con los recursos económicos para determinar la intercambiabilidad de forma *in vivo*, el procedimiento a utilizar es mediante un procedimiento *in vitro* como lo es el perfil de disolución de un medicamento en donde efectivamente se comparan la liberación del principio activo de las marcas genéricas con el medicamento original mediante varias lecturas a distintos lapsos. Determinando la intercambiabilidad del genérico con respecto al medicamento innovador por medio del cálculo del factor de similitud (f_2)^{1, 2}.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) clasifica a los principios activos en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, 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 medicamentos que pertenecen a la clase I³.

El Alopurinol pertenece a la clase I del SCB³. Éste es un inhibidor enzimático, que actúa disminuyendo el nivel de ácido úrico en el plasma y en orina. Se utiliza para prevenir la aparición de gota y otras situaciones producidas por el exceso de ácido úrico en el organismo⁴.

Debido a que en nuestro país todavía no se han definido las normas que regulen los estudios de bioequivalencia para la comercialización de medicamentos multifuentes (genéricos) y teniendo en cuenta que el SCB, nos permite demostrar la equivalencia terapéutica de los medicamentos de la clase I mediante estudios de disolución *in vitro*, siendo estos más factibles de ejecutar, y considerando que el Alopurinol es de uso frecuente en nuestro medio.

Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos e hipótesis:

Objetivo general

Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Alopurinol genérico y su innovador Zyloric™ 100.

Objetivos específicos

- Determinar el perfil de disolución para Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100.
- Determinar la equivalencia terapéutica entre Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100.

Hipótesis

- Existe intercambiabilidad terapéutica entre Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100 tabletas cuando el factor de similitud (f_2) es mayor o igual a 50.
- **Hipótesis nula:** el porcentaje disuelto de Alopurinol en función del tiempo es estadísticamente similar al medicamento innovador Zyloric™ 100.
- **Hipótesis alterna:** el porcentaje disuelto de Alopurinol en función del tiempo es estadísticamente diferente al medicamento innovador Zyloric™ 100.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del estudio

En las últimas décadas el desarrollo científico ha permitido la obtención de nuevos principios activos (protegidos por patentes) y el desarrollo de numerosos medicamentos genéricos (multifuentes) de menor costo; los profesionales de salud han encontrado un gran número de productos multifuentes de los cuales deben seleccionar productos equivalentes terapéuticos. Sin embargo esta no ha sido una fácil elección⁵.

Luego, las regulaciones de los países incorporaron progresivamente los requisitos de calidad de estas preparaciones farmacéuticas dentro de las leyes de medicamentos y sus correspondientes reglamentos.

Es así que los organismos internacionales sugieren la demostración de la intercambiabilidad de un medicamento genérico con un innovador está basado en el criterio de bioequivalencia, de ahí la importancia de estos estudios para poder disponer de medicamentos seguros y eficaces, es por ello que muchos organismos internacionales como la Food and Drug Administración (FDA), The United States Pharmacopeia (USP), International Conference on Harmonisation (ICH), la Organización Panamericana de Salud (OPS) y la Organización Mundial de Salud (OMS) en su informe 937, sugieren la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de todo los productos multifuentes, así mismo recomiendan establecer los criterios básicos para la realización de los estudios de biodisponibilidad (*in vivo e in vitro*) para asegurar la intercambiabilidad de los productos multifuentes sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos. Asimismo se adoptaron criterios de la exención de los estudios *in vivo* con base en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)⁶.

En el Perú se aprobó en 2009, la Ley 29459 “Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios”. En esta Ley se introduce la exigencia de estudios de bioequivalencia, o de equivalencia

terapéutica en el registro de las especialidades farmacéuticas y los medicamentos genéricos multifuente, y se establece criterios de gradualidad y de riesgo para el paciente en la selección de los medicamentos a los que exigiría estos requisitos⁷.

En la actualidad, para la inscripción en el Registro Sanitario de especialidades farmacéuticas y posterior comercialización es necesario presentar como requisito entre otros “un estudio de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, según lo establecido en el Decreto Supremo N° 016-2011 SA⁸. Lamentablemente el cumplimiento de estas exigencias se encuentra aún pendiente de reglamentación mediante la aprobación de directivas específicas por la DIGEMID-MINSA.

En el año 2010, Rustrián E. realizó un estudio de intercambiabilidad terapéutica de tabletas de Alopurinol de 300 mg elaboradas en laboratorios nacionales comparadas con el producto innovador a través de perfiles de disolución en Guatemala, como informe de tesis, teniendo como objetivo general comprobar que las tabletas de Alopurinol 300 mg fabricadas en Guatemala, son terapéuticamente equivalentes y por lo tanto intercambiables, con el fármaco innovador, y cuyo resultado fue demostrar mediante los perfiles de disolución que las dos de las tres marcas evaluadas de tabletas de Alopurinol no cumplen con todas las especificaciones necesarias para llevar a cabo su acción farmacológica⁹.

En el año 2015, Menjívar G. y Solano Z. realizaron una investigación que lleva por título: “Estudio de equivalencia terapéutica *in vitro* de tabletas de Enalapril maleato 20 mg de producción nacional”, como tesis de maestría, para el cálculo utilizaron el factor de similitud (f_2) y factor de diferencia (f_1), obtuvieron como resultado del f_2 de 28 % en promedio en los tres medios de disolución que están debajo de la especificación, y el resultado promedio del f_1 que obtuvieron es de 25 % que se encuentra fuera de la especificación. En base a los resultados que obtuvieron del medicamento Enalapril maleato 20 mg de formulación nacional con el producto de referencia Renitec 20 mg tableta, concluyeron que no son equivalentes terapéuticos¹⁰.

En el año 2018, Calderón K. y González S. realizaron una investigación que lleva por título: “Estudio de los perfiles de disolución de las tabletas de Diltiazem 60 mg comercializadas en Ecuador”, demostraron la equivalencia *in vitro* entre el fármaco de referencia y el genérico mediante los perfiles de disolución y la

determinaron los factores de diferencia f_1 y de similitud f_2 . Para la elaboración de este estudio emplearon tres lotes de Diltiazem tabletas 60 mg y un lote del medicamento de referencia; el análisis comparativo de los lotes, les permitió evidenciar marcadas diferencias en cuanto a la liberación *in vitro* del principio activo. Concluyeron que, de los tres lotes del medicamento genérico, solo el A1 cumple con el valor de f_1 y f_2 y tiene mejor comportamiento con la velocidad de disolución y porcentaje de eficiencia¹¹.

En el año 2010, Herrera O. y Grande M. realizaron una investigación que lleva por título: “Equivalencia terapéutica de tabletas de Diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú”. Teniendo como objetivo determinar la equivalencia *in vitro* de tres formulaciones de Diazepam 10 mg tabletas, para establecer su intercambiabilidad con el medicamento de referencia original; los medicamento empleados fueron denominados con medicamento genérico A (adquiridos de la farmacia del MINSA), genérico B (similar de marca), genérico C (adquiridos en botica particular) y el medicamento de referencia; y se obtuvo como resultados y conclusión que según los valores f_2 encontrados para las tres formulaciones de Diazepam el medicamento genérico C no es equivalente al medicamento de referencia; mientras que los medicamentos genéricos A y B si son equivalentes y se pudo demostrar su intercambiabilidad¹².

En el año 2013, Plascencia P., Ruidíaz D. y et al., realizaron un estudio que lleva por título: “Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de Propanolol 40 mg multifuente e innovador”, teniendo como objetivo de determinar la bioequivalencia *in vitro* de tabletas de Propanolol 40 mg, producto multifuente e innovador - Inderal®. Caracterizaron los perfiles de disolución en ambas formulaciones en tres medios: pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8; encontrando un factor de similitud por debajo del rango en los tres medios ensayados ($f_2 < 50$), concluyeron que las tabletas de Propanolol 40 mg multifuente e innovador – Inderal® no son bioequivalentes *in vitro*¹³.

En el año 2015, Plascencia P., Caballero O. y et al., realizaron un estudio que lleva por título: “Comparación de perfiles de disolución de Albendazol en tabletas 200 mg, multifuente e innovador, comercializadas en Perú”, el resultado de f_2 que obtuvieron fue de 48,11 %, por ello, concluyeron que las tabletas de Albendazol 200 mg multifuente e innovador - Zentel® no son similares, y por tanto no son intercambiables¹⁴.

En el año 2012, Soto Y. realizó una investigación con el título de: “Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera®”, como tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutico, teniendo como objetivo general evaluar la intercambiabilidad terapéutica entre dos formulaciones que contienen el principio activo atomoxetina clorhidrato; y cuyo resultado y conclusión fueron que las formulaciones del medicamento de estudio y de referencia son intercambiables y equivalentes *in vitro*, ya que tienen igual comportamiento durante el desarrollo de los perfiles de disolución, mostrando los factores de similitud f_2 en los tres medios de disolución mayores al valor de 50¹⁵.

En el año 2015, Alarcón Y. realizó un estudio de intercambiabilidad terapéutica entre Metildopa genérico y el medicamento innovador Aldomet 250 mg tabletas. Obteniendo valores de f_2 (factor de similitud) mayor a 50 % en los tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2=73$), pH 4,5 ($f_2=92$), pH 6,8 ($f_2=93$); demostrando de esta manera que el medicamento multifuente Metildopa 250 mg genérico es intercambiabile terapéuticamente con su innovador Aldonet 250 mg tabletas¹⁶.

Otro estudio en el año 2015, Huamanrimachi E. realizó un estudio de intercambiabilidad terapéutica entre la isoniazida genérica y el innovador Isoniazid® 100 mg tabletas. Obteniendo valores de f_2 (factor de similitud) mayor a 50 % en los tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2=75$), pH 4,5 ($f_2=87$), pH 6,8 ($f_2=67$); demostrando de esta manera que el medicamento multifuente isoniazida genérica es intercambiabile terapéuticamente con su innovador Isoniazid® 100 mg tabletas¹⁷.

2.2. Marco conceptual

2.2.1. Medicamento original, innovador o de patente

También conocidos como medicamentos originales. Estos medicamentos son desarrollados por los laboratorios farmacéuticos de investigación; tuvo un proceso de investigación y desarrollo, estudios clínicos y toxicológicos, etc. Detrás de un medicamento innovador hay años de trabajo, infinidad de pruebas y fracasos millonarios. La patente facilita la exclusividad de fabricación y comercialización de la sustancia durante al menos 20 años¹⁸. Se mencionan estudios demostrables de bioequivalencia y biodisponibilidad¹⁹.

Generalmente es aquel que es autorizado por primera vez en el mundo sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia⁷.

2.2.2. Medicamento genérico

Es el producto farmacéutico cuyo nombre corresponde a la denominación común internacional (DCI) del principio activo, y no es identificado con un nombre de marca²⁰.

2.2.3. Producto de referencia o comparador

Medicamento con el cual el medicamento multifuente pretende ser intercambiable⁷.

2.2.4. Medicamentos multifuentes

Son todos los medicamentos diferentes al innovador. Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes que hayan demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro*, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables⁷.

2.2.5. Alternativa farmacéutica

Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de las mismas fracciones farmacéuticas activas, pero difieren en la forma farmacéutica (por ejemplo: comprimidos versus cápsulas), concentración química (por ejemplo: diferente sal o diferente éster). Las alternativas farmacéuticas proveen la misma cantidad de fracción activa por la misma vía de administración, pero no son considerados equivalentes farmacéuticos. Ellos pueden o no ser equivalentes terapéuticos⁷.

2.2.6. Equivalentes farmacéuticos

Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de ingrediente farmacéutico activo, en la misma forma farmacéutica, que están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables⁷.

2.2.7. Equivalentes terapéuticos

Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las mismas condiciones especificadas en el inserto. Esto puede demostrarse por estudios de equivalencia apropiados como farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios clínicos o *in vitro*⁷.

2.2.8. Perfil de disolución

Curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo⁷.

2.2.9. Biodisponibilidad

La biodisponibilidad se refiere a la cantidad y velocidad con que una sustancia activa o la fracción terapéutica son absorbidas a partir de la forma farmacéutica y llega a ser disponible en el lugar de acción. Dicho de otra manera se entiende como la cantidad y velocidad en que una sustancia o su fracción terapéutica son liberadas desde su forma farmacéutica hasta la circulación general^{2, 7}.

Son muchos los factores que afectan la biodisponibilidad entre los principales tenemos:

- Factores que dependen del individuo: edad, sexo, ejercicio, velocidad de vaciado gástrico, motilidad intestinal, actividad enzimática, ritmos biológicos, dieta, estados patológicos, etc.
- Factores que dependen del principio activo: propiedades fisicoquímicas del fármaco.
- Efecto de la formulación farmacéutica: forma farmacéutica, excipientes, tamaño de partícula, factores tecnológicos, (granulación, mezclado, compresión, etc.)

2.2.10. Bioequivalencia

Dos especialidades farmacéuticas son bioequivalentes si son equivalentes o alternativas farmacéuticas y si sus biodisponibilidades (cantidad y velocidad de absorción) tras la administración de una misma dosis molar son tan parecidas que sus efectos, con respecto a la eficacia y seguridad, llegan a ser esencialmente iguales. Es la comparación entre la biodisponibilidad de la especialidad medicinal tomada como referencia. Se acepta que el producto en estudio es bioequivalente con el de referencia, cuando sus valores se encuentran dentro del intervalo de confianza del 90 %^{2, 7}.

La equivalencia terapéutica se considera aquellos que contienen el mismo principio activo(s), la misma forma farmacéutica, la misma vía de administración y son idénticos en la potencia o concentración y se puede esperarse que tengan el mismo efecto terapéutico y perfil de seguridad clínico, pero pueden diferir en características tales como la forma, la configuración de las ranuras, los mecanismos de liberación, envasado, excipientes (incluyendo colores, sabores, agentes conservadores), tiempo de expiración y etiquetado^{2, 21, 22}.

La FDA clasifica como terapéuticamente equivalente a aquellos productos que satisfacen los siguientes criterios generales:

- Se aprueban como seguros y eficaces.

- Son equivalentes farmacéuticos.
- Demuestren bioequivalencia.
- Se etiqueten adecuadamente.
- Se elaboren en cumplimiento de las normas de buenas prácticas de fabricación vigentes²².

Un producto farmacéutico es intercambiable cuando es terapéuticamente equivalente al producto innovador o de referencia. Los medicamentos que deben demostrar esta intercambiabilidad son los medicamentos multiorigen (genéricos y copias). Para algunos medicamentos la intercambiabilidad es adecuadamente demostrada por la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura y evidencia de confraternidad en las especificaciones farmacopeicas relevantes².

2.2.11. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Es un sistema desarrollado por Amidon Gordon y colaboradores en 1995 para clasificar a los fármacos de acuerdo a dos de sus propiedades biofarmacéuticas que pueden modificar la absorción vía oral y por ende la biodisponibilidad del medicamento: solubilidad y permeabilidad. Un análisis más desarrollado fue presentado por Amidon y Walgreen en 1997²³. Esta propuesta fue adoptada por el FDA en 1997 y posteriormente por la OMS, EMEA y otros organismos regulatorios.

El sistema de clasificación biofarmacéutica 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 medicamentoso, el SCB toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas posológicas orales solidas: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal²³.

El objetivo del SCB consiste en establecer correlaciones *in vitro-in vivo* que permitan sustituir los ensayos realizados *in vivo* en humanos por ensayos de disolución *in vitro* y así demostrar la bioequivalencia e intercambiabilidad terapéutica del fármaco^{1, 23}.

Tabla 1. Sistema de clasificación biofarmacéutica ^{1, 23}

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

El sistema de clasificación biofarmacéutica se basa en la determinación de propiedades biofarmacéuticas que modifican la velocidad y la extensión de la absorción de los principios activos: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.

- **Solubilidad:** Un fármaco es considerado altamente soluble cuando la concentración más alta es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un pH de 1,0 a 7,5^{1,21}.
- **Permeabilidad:** Un fármaco es considerado altamente permeable cuando la extensión de la absorción en humanos es igual o mayor al 90 % de la dosis administrada, determinada por balance de masa o en comparación con una dosis intravenosa de referencia^{1,21}.
- **Disolución:** Un fármaco es considerado de rápida disolución cuando al menos el 85 % de la cantidad etiquetada de fármaco se disuelve en 30 minutos empleando el aparato I de la USP a 100 rpm o el aparato II a 50 rpm, en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: HCl 0,1 N o jugo gástrico simulado USP sin enzimas, Buffer pH 4,5 y Buffer pH 6,8 o jugo intestinal simulado USP sin enzimas²¹.

2.2.12. Estudios de equivalencia terapéutica *in vitro*

En determinadas circunstancias, es posible reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención) para demostrar la bioequivalencia de un producto mediante perfiles de disolución, siempre y cuando el fármaco sea altamente soluble, altamente permeable, de disolución rápida, y se presente como una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata^{1,7}.

Los criterios para poder realizar los estudios *in vitro* están fundamentados en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB).

2.2.12.1. Bioexención

Las bioexenciones son autorizadas que se conceden a los medicamentos para la demostración de la equivalencia terapéutica sin necesidad de efectuar estudios comparativos *in vivo*, a través de pruebas *in vitro* y cuyos fundamentos teóricos se encuentran en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)^{7,21}.

Se pueden solicitar bioexenciones en base al SCB para productos que contengan principios activos altamente solubles y altamente permeables, para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata siempre que el producto farmacéutico de referencia (comparador), sea de muy rápida o rápida liberación-disolución y que el producto de prueba presente características de liberación-

disolución similares a las del producto farmacéutico de referencia basándose en estudios comparativos de perfiles de disolución^{21, 24}.

2.2.12.2. Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud

Un modelo de acercamiento independiente utiliza el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas²⁴:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

Donde n es el número de puntos en el tiempo, R_t son los valores de disolución del lote referencia al tiempo t y T_t son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t .

Cuando se compara los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud (f_2), que es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las curvas^{21, 24}.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_2)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es mayor o igual a 50, Debe notarse que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85 % o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de los perfiles con una prueba de f_2 ^{21, 24}.

2.2.12.3. Condiciones experimentales

En un estudio de perfil de disolución, se deben seleccionar condiciones óptimas para obtener una adecuada diferenciación, una predicción del comportamiento *in vivo* y una posible correlación *in vivo-in vitro*. Las condiciones experimentales deben ser idénticas para el producto multifuente y para el producto de referencia²⁴.

- **Cantidad de unidades**

Se debe realizar el perfil de disolución en 12 unidades posológicas como mínimo, de por lo menos dos lotes de fabricación, tanto del producto multifuente como del de referencia^{7, 21, 24}.

- **Tiempos de toma de muestras**

Se debe recolectar las muestras en un número suficiente de veces para caracterizar el perfil de disolución del medicamento usando como mínimo, cuatro tiempos de muestreo, sin considerar el tiempo cero, y éstos deben ser los mismos para ambos perfiles. En ambos productos, una vez obtenido el 85 % disuelto, es suficiente un punto de muestreo adicional^{7, 21, 24}.

- **Métodos**

Los métodos de disolución más comúnmente empleados son: la canastilla y la paleta de la USP. Estos métodos son suficientemente flexibles para permitir evaluar las características de disolución de una gran variedad de productos, por lo que se recomienda su uso, a menos que se demuestre que no son satisfactorios, en cuyo caso se pueden emplear métodos alternativos (celda de flujo u otros)^{7, 21, 24}.

Las pruebas de disolución deben realizarse en un Aparato I USP a 100 rpm o en un Aparato II USP a 75 rpm, salvo casos excepcionales debidamente documentados^{7, 21, 24}.

- **Medios de disolución**

Se usa 900 mL o menos de los siguientes medios de disolución a los siguientes pH:

- Solución de pH 1,2 o fluido gástrico simulado USP sin enzimas;
- Solución buffer de pH 4,5 y;
- Solución buffer de pH 6,8 o fluido intestinal simulado USP sin enzimas.

Tratándose de los medios de disolución pH 1,2 y pH 4,5; en caso de cápsulas y comprimidos recubiertos de gelatina, se puede usar fluidos gástrico o intestinal simulado USP con enzimas según corresponda^{21, 24}.

- **Temperatura**

Todos los ensayos de disolución de formas farmacéuticas orales, de liberación inmediata, se deben realizar a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ^{21, 24}.

- **Método analítico**

El método analítico que se utilice para cuantificar el ingrediente farmacéutico activo (IFA) debe estar debidamente validado y cumplir con requisitos apropiados de linealidad, exactitud, precisión, estabilidad y rango. Además, se recomienda documentar la especificidad del método, la influencia del sistema de filtración de las muestras extraídas desde los vasos de disolución, la estabilidad del analito en las soluciones y la precisión intermedia y los límites de

cuantificación y detección del analito. Se debe utilizar una curva de calibración apropiada, construida con el estándar de referencia del IFA, para interpolar las concentraciones de fármaco disuelto. Se deben usar estándares de referencia primarios o estándares secundarios trazados con un estándar primario, los cuales deben ser provistos por el solicitante del Registro Sanitario al laboratorio que realice estudios *in vitro* para establecer equivalencia terapéutica, cuando corresponda^{21, 24}.

- **Calibración y verificación de equipos**

Se debe validar todas las variables involucradas en el sistema, tanto las de la metodología analítica como las del aparato de disolución. Antes de realizar el estudio, se debe:

- Realizar una inspección visual general del equipo: limpieza, detección de grietas, roturas, etc.
- Realizar inspección del equipo que comprenda: geometría, nivel del baño y vibración externa presente.
- Realizar inspección del sistema de agitación: verticalidad y centrado de los ejes.
- Verificar el centrado de los vasos.
- Evitar el bamboleo.
- Verificar la altura de las paletas o canastillas.
- Verificar el sistema de muestreo (limpio y uniforme en todos los vasos).
- Verificar la desgasificación del medio de disolución.
- Verificar la temperatura del medio de disolución de todos los vasos.
- Realizar pruebas de confiabilidad del equipo de disolución usando comprimidos calibradores (USP) cuya certificación sea trazable y los resultados de estas pruebas deben estar dentro de los límites de aceptación del lote evaluado²¹.

2.2.13. Antigotosos

La gota es una enfermedad que se caracteriza porque hay un trastorno metabólico que se manifiesta con una elevación anormal en las cifras de ácido úrico en sangre (> 7 mg/dL). El ácido úrico es el producto terminal del catabolismo de bases púricas como la adenina que a través de la oxidasa de las xantinas, se convierte a hipoxantina y esta a su vez, nuevamente por la oxidasa de las xantinas, se convierte en ácido úrico. La enfermedad se presenta como

consecuencia de un incremento en la formación del ácido úrico o bien porque hay una deficiencia en la eliminación del urato, lo que da lugar a hiperuricemia⁴. Es una afección típicamente masculina ya que solo el 5 % de mujeres la padecen. La sobresaturación del ácido úrico se forman cristales ya que se rebasa el límite de solubilidad, origina la precipitación de tofos o urato monosódico en forma de cristales que se depositan en articulaciones, tendones o túbulo renal, desencadenando una reacción inflamatoria celular con dolor intenso y progresivo en la falange distal del dedo gordo del pie en un 80 % de los casos. Al llegar al riñón se cristalizan en la corteza y precipita en estas estructuras, lo que propicia la nefropatía gotosa. También aparecen tobillos, rodillas, muñecas, codo, etc. Esta es la sintomatología clásica del ataque agudo de hiperuricemia o gota^{4, 25}.

2.2.14. Hipourececiante

Ejercen una inhibición enzimática a nivel de xantino-oxidasa bloqueando la síntesis de purinas y, por tanto, de ácido úrico, que es especialmente eficaz en los cálculos renales, en cuyo caso se recomienda alcalinizar la orina con bicarbonato o citrato para favorecer su disolución, teniendo en cuenta si es procedente el aporte de sodio que representa. Puede provocar hipersensibilidad cutánea, Interfiere con sales de hierro, diuréticos, cumarinas y ampicilinas²⁵.

2.2.14.1. Alopurinol

El Alopurinol es un análogo de la hipoxantina, cuyos efectos son consecuencias de la inhibición de la oxidasa de las xantinas, igual que la aloxantina, su metabolito, Esto determina una reducción de concentraciones plasmáticas y de la excreción urinaria de ácido úrico, y aumento de la excreción renal de las oxipurinas. La modificación del metabolismo de las purinas explica sus benéficos en la gota. Asimismo, reduce la formación de cálculos de ácido úrico, lo que impide el desarrollo de nefropatía. No tiene propiedades uricosúricas, antiinflamatorias ni analgésicas. Se absorbe en el tubo digestivo y las concentraciones plasmáticas son útiles entre 30 y 55 minutos posteriores a su administración oral⁴.

Está indicado en el tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia, profilaxis y tratamiento de la nefropatía por ácido úrico, artritis gotosa crónica.

a) Farmacocinética

Se administra por vía oral, se absorbe en un 90 % en el tracto digestivo, aumentando poco a poco las dosis diarias según la función renal. Debido a la

prolongada semivida de su metabolito activo, oxipurinol (18 horas), puede administrarse una vez al día (la semivida del Alopurinol es de 1 hora). Al comienzo del tratamiento pueden producirse ataques agudos de gota por movilización del ácido úrico de los tofos (esta es, en realidad, su reacción adversa más frecuente). Por lo general, los pacientes deben recibir colchicina en prevención de ataques agudos, hasta que se normalice la uricemia y no se produzcan ataques al menos durante 3 meses. Por la misma razón, el tratamiento con Alopurinol no debe iniciarse durante un ataque agudo de gota, porque la modificación del metabolismo podría agravarlo. En pacientes con insuficiencia renal, debe reducirse la dosis, y en ocasiones es necesario alcalinizar la orina para evitar la calculosis (con acetazolamida o citrato sódico o potásico). Su vida media es de 2 a 4 h, tanto el Alopurinol como su metabolito, la aloxantina, se distribuyen ampliamente en el organismo, con excepción del cerebro, en el cual la concentración es tres veces menor que la lograda en otros tejidos. Menos de 30 % del fármaco ingerido en forma crónica, se excreta sin cambios por la orina²⁶.

El Alopurinol también es eficaz en la reducción de la recurrencia de cálculos de oxalato cálcico en pacientes gotosos o sin gota pero con hiperuricemia o hiperaminoaciduria. En pacientes con cálculos mixtos de calcio y ácido úrico puede administrarse, además, citrato potásico²⁶.

b) Indicaciones

Se utiliza para reducir las concentraciones de urato en los líquidos corporales y/o en la orina para prevenir o eliminar los depósitos de ácido úrico y uratos. Para el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones son artritis gotosa, tofos cutáneos y/o afección renal con depósito de cristales formación de cálculos. Estas manifestaciones se producen en la gota idiopática, litiasis por ácido úrico, nefropatía aguda por ácido úrico, enfermedades neoplásicas y mieloproliferativas con alta frecuencia de recambio celular, en las que se producen altos niveles de urato, tanto espontáneamente como después de un tratamiento citotóxico.

También está indicado para el tratamiento de los cálculos renales de 2-hidroxiadenina, relacionados con una actividad deficiente de adenina fosforribosiltransferasa y para el tratamiento de litiasis renal mixta recurrente de oxalato cálcico, en presencia de hiperuricosuria, cuando han fallado medidas tales como la dieta, ingesta de líquidos u otras medidas terapéuticas⁴.

c) Posología y formas de administración

La dosis se debe ajustar mediante el control de las concentraciones séricas de uratos y los niveles urinarios de uratos/ ácido úrico. Frecuencia de la dosificación: se puede administrar una vez al día después de las comidas. Si la dosis excede de 300 mg, y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado repartir la dosis en varias tomas al día.

Adultos: 2 a 10 mg/kg peso corporal/día o 100 a 200 mg diarios en alteraciones leves, 300 a 600 mg diarios en alteraciones moderadas, 700 a 900 mg diarios en alteraciones graves.

Niños menores de 15 años: 10 a 20 mg/kg de peso corporal/día o 100 a 400 mg diarios. El uso en niños esta raramente indicado, excepto en procesos malignos (especialmente, leucemia) y ciertas alteraciones enzimáticas tales como el síndrome de Lesch-Nyhan.

Ancianos: Se deberá usar la dosis menor que produce una reducción satisfactoria de uratos. Se debe prestar atención especial a la dosis en los casos de alteración de la función renal⁴.

Interacciones

- 6-mercaptopurina y azatioprina: cuando se administra por vía oral concomitantemente con Alopurinol, sólo se debe administrar la cuarta parte de la dosis de 6-mercaptopurina o azatioprina, ya que la inhibición de la xantina oxidasa prolongara su actividad.
- Arabinósido de adenina: la semivida plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de Alopurinol. Vigilar más, para reconocer los efectos tóxicos aumentados.
- Salicilatos y agentes uricosúricos: el oxipurinol, principal metabolito de Alopurinol y activo por sí mismo, se excreta por vía renal de forma similar a los uratos. Por ello, los fármacos con actividad uricosúrica como el probenecid, o dosis altas de salicilatos, pueden acelerar la excreción de oxipurinol. Esto puede disminuir la actividad terapéutica de Alopurinol.
- Anticoagulantes cumarínicos: no hay evidencia de interacciones. Sin embargo, todos los pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes se deberán controlar cuidadosamente.
- Fenitoína: el Alopurinol puede inhibir la oxidación hepática de fenitoína, pero no se ha demostrado la significación clínica de esto.

- Teofilina: los estudios experimentales del efecto de Alopurinol sobre el metabolismo de teofilina han producido hallazgos contradictorios. No se han recibido informes clínicos de interacciones⁴.

d) Reacciones adversas

La incidencia es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática.

- Reacciones cutáneas: son las más comunes y pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento. Estas reacciones pueden ser prurito, maculopápulas, a veces aparece descamación, otras veces aparición de lesiones purpúricas y raramente, exfoliación.
- Hipersensibilidad generalizada: raramente se han producido reacciones cutáneas asociadas con exfoliación, fiebre, linfadenopatía, artralgia y/o eosinofilia que se asemejan al síndrome de Stevens-Johnson y/o al de Lyell. La vasculitis asociada a Alopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, nefritis intersticial y epilepsia.
- Hepatitis granulomatosa: muy raramente se ha descrito, parece ser reversible tras la interrupción del Alopurinol.
- Alteraciones gastrointestinales: se han registrado náuseas y vómitos, Se pueden evitar tomando Alopurinol tras las comidas. Tanto la hematemesis recurrente como la esteatorrea han sido consideradas como efectos adversos muy raros.
- Sangre y sistema linfático: existen informes ocasionales de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, particularmente en individuos con la función renal alterada.
- Varias: fiebre, malestar general, astenia, cefalea, vértigo, ataxia, somnolencia, coma, depresión, parálisis, parestesia, neuropatía, alteraciones visuales, cataratas, cambios maculares, cambio de gusto, estomatitis, infertilidad, impotencia, diabetes mellitus, alopecia, decoloración del cabello⁴.

2.2.14.2. Clasificación de Alopurinol de acuerdo al SCB y selección del medicamento innovador

El Alopurinol es un fármaco que por sus características biofarmacéuticas corresponde a la clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad); teniendo como fundamento el hecho de que la etapa es alta en la velocidad de absorción es la permeabilidad a través de la membrana intestinal. Su cinética de absorción *in vivo* depende, principalmente de la permeabilidad de la membrana y no tanto de

la liberación del fármaco; por tanto su disponibilidad es más sensible a las características de disolución³.

El fármaco de referencia seleccionado es Zyloric TM 100 tabletas de Laboratorios Glaxosmithkline S.A., la selección se realiza de acuerdo a la normativa planteada por la organización mundial de la salud².

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en el área de fisicoquímico del departamento de control de calidad del laboratorio INSTITUTO QUIMIOTERÁPICO S.A. (IQFARMA S.A.)

3.2. Definición de la población y muestra

3.2.1. Población

Medicamento genérico de Alopurinol 100 mg tabletas y el medicamento referencia Zyloric™ 100 mg tabletas, expandidas en las farmacias de los hospitales y boticas de Lima – Perú.

3.2.2. Muestra

- 100 tabletas de Alopurinol 100 mg de tres lotes diferentes (104157, 104137, 103057), fabricado por el laboratorio Medrock Corporation S.A.C.
- 100 tabletas de Zyloric™ 100 mg de un lote (1613300028), fabricado por Glaxosmithkline S.A.

3.2.3. Estándar

Estándar secundario de tipo A de Alopurinol proporcionado por el laboratorio IQFARMA S.A.

3.3. Métodos instrumentales para la recolección de datos

3.3.1. Perfil de disolución

Para la comparación de perfiles de disolución se utilizó doce unidades posológicas por lote de formulación, se empleó valores medios de los perfiles para su comparación. La prueba de disolución se desarrolló en el equipo disolutor, marca Electrolab, modelo EDT-08LX con las siguientes condiciones de trabajo.

a. Condiciones

Aparato II: Paletas

Velocidad: 75 rpm

Volumen de medio: 900 mL

Temperatura: $37 \pm 0,5$ °C

Medio de disolución: Buffer pH 1,2; 4,5; 6,8 respectivamente

b. Preparación de la muestra

Transcurrido los tiempos de disolución establecidos, de cada vaso de disolución se muestreó alícuotas de 10 mL. Se filtró individualmente a través de un portafiltro que contenía papel de filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio, se descartó los primeros mililitros del filtrado. Se transfirió 5 mL del líquido filtrado a fiola de 50 mL y se completó a volumen con medio de disolución. (Concentración aproximada 0,011 mg/mL).

c. Preparación del estándar

Se pesó una cantidad equivalente a 40 mg de Alopurinol estándar de referencia tal cual y se transfirió a una fiola de 200 mL. Luego se agregó 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N, se sometió al ultrasonido aproximadamente 2 minutos, se agitó mecánicamente aproximadamente 10 minutos, luego se completó a volumen con el medio de disolución y se mezcló. Posteriormente se transfirió 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 100 mL, se completó a volumen con el medio de disolución y se mezcló. (Concentración aproximada: 0,010 mg/mL).

d. Condiciones de lectura espectrofotométrica

Longitud de onda: 250 nm

Celda: 1 cm

Blanco: medio de disolución (buffer pH 1,2; buffer pH 4,5 y buffer pH 6,8 respectivamente).

Después de preparadas las muestras se procedió a realizar las lecturas haciendo uso del espectrofotómetro, marca Agilent y el software Cary UV. De esta manera se obtuvo los datos en valores de absorbancia para cada muestra; a partir de las cuales se procedió con el cálculo de porcentaje de disolución.

e. Cálculo del porcentaje de disolución

Después del análisis y recolección de datos, se procedió a calcular el porcentaje (%) disuelto de Alopurinol en cada uno de los puntos de disolución, y en forma general se empleó la siguiente ecuación matemática:

$$\% \text{ Disolución} = \frac{\text{Abs mp}}{\text{Abs std}} \times \frac{W\text{std}}{200} \times \frac{5}{100} \times \frac{\% \text{ Pot std}}{100} \times \frac{900}{100} \times \frac{50}{5} \times 100$$

Dónde:

Abs mp: Absorbancia de la solución muestra.

Abs std: Absorbancia de la solución estándar.

W std: Peso del estándar de referencia de Alopurinol en mg.

% Pot std: Potencia del estándar de referencia expresado en mg de Alopurinol/mg de droga tal cual.

Especificación: No menos de 75 % (Q) en 45 minutos.

f. Cálculo del porcentaje no disuelto

$$\% \text{ no disuelto} = \left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right) \times 100$$

Dónde:

Q_t : cantidad de fármaco que pasa en solución a tiempo t.

Q_∞ : cantidad de fármaco en solución luego de un tiempo infinito

g. Metodología de perfil de disolución

- **Tiempo de muestreo:** 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos.

Nota: los tiempos de muestreo se determinaron de acuerdo a lo recomendado en la "Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos" del Ministerio de Salud de Costa Rica²⁷.

3.3.2. Prueba de disolución

Se realizó la prueba de disolución empleando seis tabletas de cada uno de los tres lotes del medicamento genérico y del medicamento de referencia.

Método : Espectrofotométrico

Equipo : Espectrofotómetro UV/Visible

Especificación: No menos de 75 % (Q) en 45 minutos

- **Condiciones de disolución**

Medio de disolución : Ácido clorhídrico 0,01 N; 900 mL

Aparato 2 (paleta) : 75 rpm

Tiempo : 45 minutos

Longitud de Onda : 250 nm

- **Procedimiento**

Preparación del estándar: Se pesó una cantidad equivalente a 40 mg de Alopurinol estándar de referencia tal cual y se transfirió a una fiola de 200 mL. Se adicionó 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N, luego se sometió al ultrasonido durante 2 minutos, después se agitó mecánicamente durante 10 minutos, se completó a volumen con el medio de disolución y se mezcló. Se transfirió 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 100 mL, luego se completó a volumen con medio de disolución y se mezcló.

(Concentración aproximada: 0,010 mg/mL)

Preparación de la muestra: Concluido el tiempo de disolución, se muestreó 25 mL de cada vaso de disolución (utilizando una jeringa de 25 mL de capacidad), se filtró individualmente a través de un portafiltro conteniendo papel de filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio, descartando los primeros mililitros del filtrado. Se transfirió 5,0 mL del líquido filtrado a fiola de 50 mL luego se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó. (Concentración aproximada: 0,011 mg/mL)

Lectura: Después de preparar las muestras y el estándar se procedió a realizar las lecturas haciendo uso del espectrofotómetro UV/VISIBLE, marca Agilent, modelo Cary 60 con el software Cary UV a 250 nm de longitud de onda se utilizó ácido clorhídrico 0,01 N como blanco. De esta manera se obtuvo los datos en valores de absorbancia para cada muestra, a partir de las cuales se procedió con el cálculo de porcentaje de disolución.

- **Cálculos**

$$\% \text{ Disolución} = \frac{\text{Abs mp}}{\text{Abs std}} \times \frac{\text{W std}}{200} \times \frac{5}{100} \times \frac{\% \text{ Pot std}}{100} \times \frac{900}{100} \times \frac{50}{5} \times 100$$

Donde:

Abs mp : Absorbancia de la solución muestra.

Abs std : Absorbancia de la solución estándar.

W std : Peso del estándar de referencia de Alopurinol en mg.

% Pot std : Potencia del estándar de referencia expresado en mg de Alopurinol/ mg de droga tal cual.

3.3.3. Determinación del contenido (valoración)

- **Determinación del peso promedio:** Se pesó 20 tabletas de forma individual de cada lote, tanto del genérico como del innovador y se obtuvo un peso promedio que fue utilizado para calcular la cantidad de principio activo en mg/tab.

- **Sistema cromatográfico:** Utilizar un cromatógrafo líquido LaChrom Merck Hitachi UV-Vis con una columna cromatografica L1; 250 mm x 4,0 mm (5 µm).

- **Condiciones cromatográficas:**

Longitud de onda : 254 nm

Flujo : 1,5 mL/min

Volumen de inyección : 15 µL

DSR inyección : No mayor de 3,0 %

Los tiempos de retención relativa son aproximadamente 0,6 para hipoxantina 1,0 para Alopurinol.

La resolución R, entre el analito y el estándar interno no es menor de 5.

La desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 3,0 %.

- **Fase Móvil:** Se preparó una solución acuosa de fosfato de amonio monobásico 0,05 M (se pesó 5,752 g para un litro). Se sometió al ultrasonido por 5 minutos. Luego se filtró por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad, y se desgasificó en vacío por 5 minutos.

- **Procedimiento:**

Solución estándar interno: Se pesó una cantidad equivalente a 50 mg de Hipoxantina y se transfirió a una fiola de 50 mL. Luego se adicionó 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N y se agitó mecánicamente por 10 minutos o hasta disolver, se completó a volumen con agua purificada y se mezcló.

Solución estándar: Se pesó una cantidad equivalente a 50 mg de Alopurinol estándar de referencia tal cual y se transfirió a una fiola de 50 mL. Luego se adicionó 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N, se agitó mecánicamente por 10 minutos, se completó a volumen con agua purificada y se mezcló. Luego se transfirió 4,0 mL de la solución anterior y 2,0 mL de la solución estándar interno a una fiola de 200 mL, se completó a volumen con fase móvil y se mezcló. Luego se filtró por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad (concentración aproximada de Alopurinol: 0,02 mg/mL).

Preparación del ensayo: En un mortero, se trituró 20 tabletas a polvo fino de cada lote, se pesó una cantidad equivalente a 50 mg de Alopurinol (aproximadamente 157,6 mg de muestra) se transfirió a una fiola de 50 mL, y se adicionó 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N, luego se agitó por 10 minutos mecánicamente, se completó a volumen con agua purificada y se mezcló, luego se filtró a través de un portafiltro conteniendo papel de filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio, descartando los primeros 10 mL. Se transfirió 4,0 mL de la solución anterior y 2,0 mL de estándar interno a una fiola de 200 mL, y se completó a volumen con la fase móvil y se mezcló. Luego se filtró por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad (concentración aproximada de Alopurinol: 0,02 mg/mL).

Cálculo:

$$X = \frac{R_u}{R_s} \times \frac{W_{std}}{50} \times \frac{4}{200} \times \frac{Pot, \% t/c}{100} \times \frac{50}{W_{mp}} \times \frac{200}{4} \times PP$$

Dónde:

X : mg de Alopurinol/tableta

W_{std} : peso del estándar de Alopurinol en mg

W_{mp} : peso de la muestra problema en mg

Pot % t/c : potencia del estándar de referencia en porcentaje de droga tal cual.

R_u : cociente de respuesta entre los picos de Alopurinol y de hipoxantina, en la muestra problema.

R_s : cociente de la respuesta entre los picos de Alopurinol y de hipoxantina, en la solución estándar.

PP : peso promedio de las tabletas, en mg.

3.3.4. Uniformidad de unidades de dosificación

Se evaluó diez unidades individualmente usando un método de variación de peso.

Procedimiento: Se pesó de forma individual diez tabletas de cada lote del genérico y el de referencia.

Cálculo:

$$[M - \bar{X}] + ks$$

Dónde:

\bar{X} : Promedio de los contenidos individuales

M: Valor de referencia

k: Constante de aceptabilidad (k = 2,4)

s: Desviación estándar de la muestra

Especificación: valor de aceptación (AV) $\leq 15,0$ %

3.3.5. Intercambiabilidad terapéutica

Se realizó tres tipos de pruebas de disolución, considerando los tres medios de disolución que indica la reglamentación, preparados tal cual indica la monografía oficial (USP 40/ NF 35): Buffer pH 1,2; buffer pH 4,5 y buffer pH 6,8.

a) Evaluación de la intercambiabilidad terapéutica

Buffer pH 1,2: solución amortiguadora de ácido clorhídrico.

Buffer pH 4,5: solución amortiguadora de acetato.

Buffer pH 6,8: solución amortiguadora fosfato

G_G	pH 1,2	%D	f₂>50
G_R			
G_G	pH 4,5	%D	f ₂ >50
G_R			
G_G	pH 6,8	%D	f ₂ >50
G_R			

b) Cálculo de factor de similitud

Después de analizar los productos de prueba y referencia, se calculó el factor de similitud (f₂), se utilizó la siguiente ecuación:

Una vez obtenidos los datos de los medicamentos de prueba y referencia, se realizó la comparación de los perfiles de disolución empleando un factor de similitud (f₂).

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n: número de tiempos de muestreo.

R_t: promedio del porcentaje disuelto del fármaco de referencia.

T_t: promedio del porcentaje disuelto del fármaco de prueba.

3.4. Procedimiento para la recolección de datos

Luego de obtener las absorbancias en el espectrofotómetro se procedió a calcular los porcentajes disueltos en cada tiempo de muestreo y en los diferentes buffer.

Luego de obtener los porcentajes de disolución en los tres buffers tanto del genérico y del innovador se procedió a calcular el factor de similitud f₂ en cada uno de los buffers y se evaluó si son intercambiables.

Se calculó el porcentaje no disuelto del principio activo del genérico y del innovador en relación al tiempo, luego se calculó la constante de disolución (kd) en los tres buffers.

3.5. Diseño de investigación

Experimental de tipo pre experimental con pos prueba

G _G	X	%D _G
G _R	X	%D _R

Dónde:

G_G : Grupo del medicamento genérico

G_R : Grupo del medicamento de referencia

$\%D_G$: Porcentaje de disolución del medicamento genérico

$\%D_R$: Porcentaje de disolución del medicamento de referencia

X: pH, temperatura, tiempo

“X” no se manipula intencionalmente para evaluar el efecto, solo es parte de la metodología de perfil de disolución.

Alcance/ tipo: descriptivo.

3.6. Análisis de datos

Se construyó gráficos bivariados de la variación del porcentaje disuelto en función del tiempo para obtener los perfiles de disolución usando el software Oripinpro.

Se calculó la media, desviación estándar y coeficiente de variación para evaluar el porcentaje de disolución.

Se realizó el análisis de t de student de una sola población para evaluar el factor de similitud (f_2).

IV. RESULTADOS

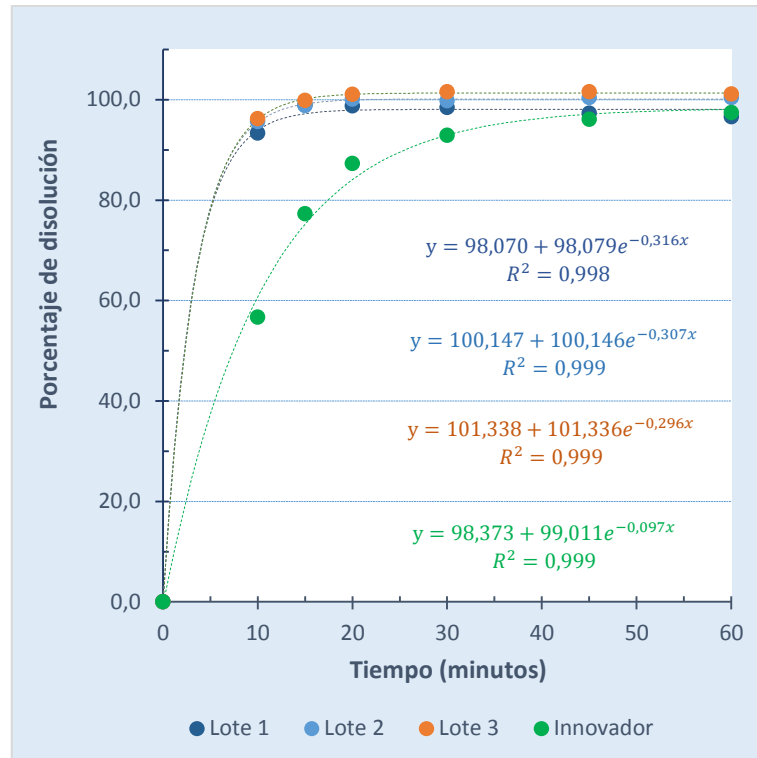


Figura 1. Variación del porcentaje de Alopurinol 100 mg tabletas genérico y Zyloric™ 100 tabletas disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para el perfil de disolución. Lima - 2018.

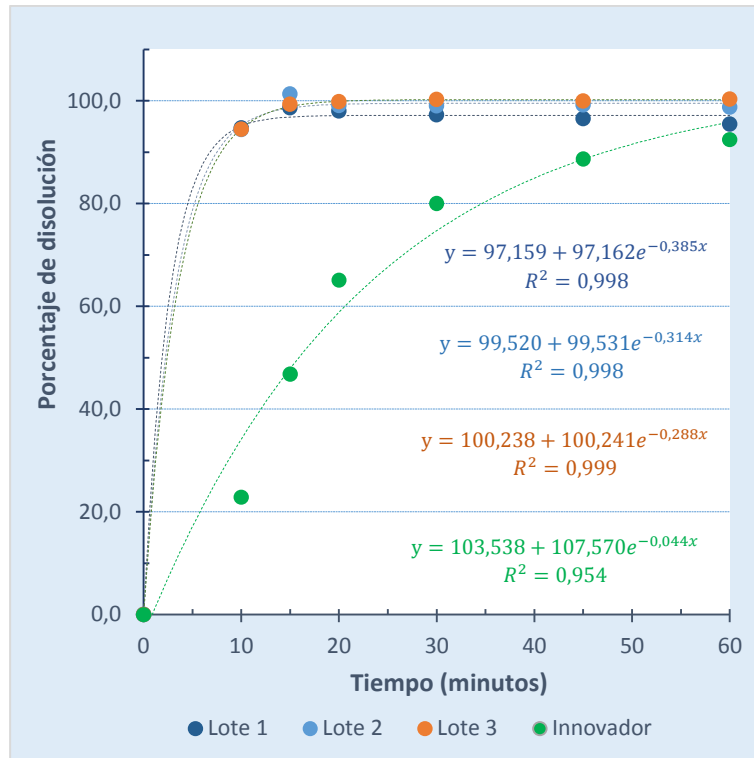


Figura 2. Variación del porcentaje de Alopurinol 100 mg tabletas genérico y Zyloric™ 100 tabletas disueltas en función del tiempo, a pH 4,5 para el perfil de disolución. Lima - 2018.

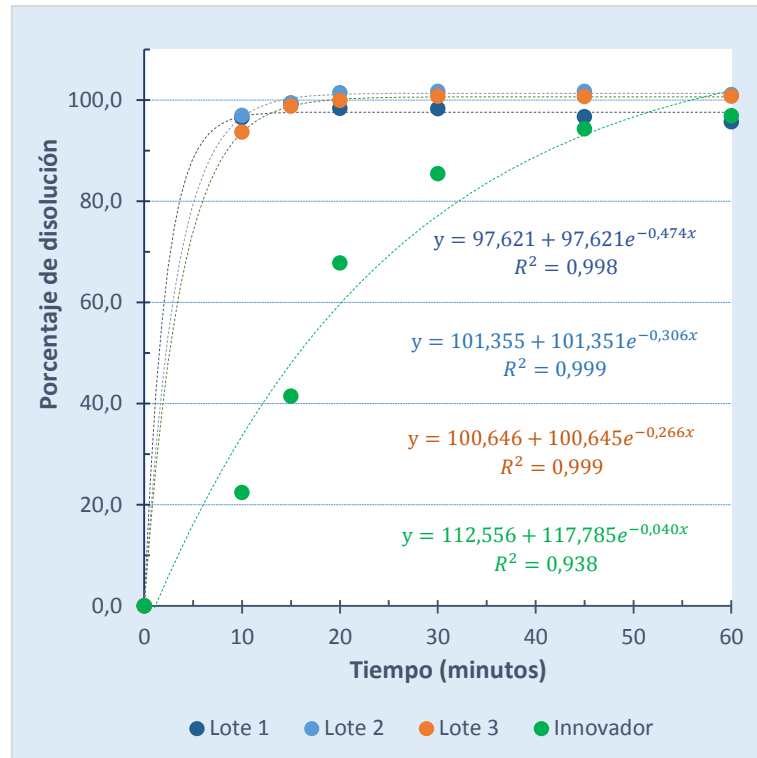


Figura 3. Variación del porcentaje de Alopurinol 100 mg tabletas genérico y Zyloric™ 100 tabletas disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para el perfil de disolución. Lima - 2018.

Tabla 2. Factor de similitud (f_2) de los tres lotes de Alopurinol 100 mg tabletas genérico y Zyloric™ 100 tableta en diferentes medios de disolución. Lima – 2018.

N°	Medicamento de prueba	Medio de disolución	Factor de similitud	Promedio	Conclusión
1	Lote 1	pH 1,2	37,01	35,93*	NI
	Lote 2		35,77		
	Lote 3		35,01		
2	Lote 1	pH 4,5	20,25	19,92*	NI
	Lote 2		19,72		
	Lote 3		19,79		
3	Lote 1	pH 6,8	19,51	19,45*	NI
	Lote 2		19,05		
	Lote 3		19,80		

*p-valor es menor 0,05
 NI: No existe intercambiabilidad

V. DISCUSIÓN

Actualmente, existe una gran polémica entre los medicamentos genéricos e innovadores que generan duda en la población. Los medicamentos genéricos e innovadores no difieren en cuanto a las garantías de calidad (composición, proceso de fabricación, estabilidad, impurezas, etc.). Además, existe un mecanismo capaz de limitar el gasto farmacéutico, es la producción de medicamentos llamados multifuentes o genéricos, que suelen tener menor costo que los originales o comerciales, las cuales contienen el mismo principio activo y la misma forma farmacéutica²⁸.

La calidad de estos medicamentos se determina a través de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) con respecto a los originales o comerciales.² Los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia en humanos son laboriosos y costosos, por ello organizaciones gubernamentales de muchos países consideran a los ensayos *in vitro*, como una alternativa para reducir costos y evitar estudios en humanos. Es por ello, que los estudios *in vitro* son respaldados por la Organización Mundial de Salud (OMS) que autoriza la bioejecución basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, que considera la solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal de los ingredientes farmacéuticos activos².

Se debe tener en cuenta que la disolución de un fármaco es prerrequisito para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral. La disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del rendimiento *in vivo*²⁴.

La presente investigación se basó en la determinación de la intercambiabilidad terapéutica entre Alopurinol 100 mg tabletas genérico que son fabricados por laboratorio nacional y su innovador Zyloric™ 100 mg tabletas.

Según los resultados obtenidos de control de calidad, las formulaciones evaluadas de Alopurinol, cumplen con los criterios de calidad según la USP 40²¹, se realizó la prueba de contenido del principio activo para el medicamento de

referencia y el medicamento de prueba; cumpliendo con las especificaciones entre 93 % y 107 %, obteniéndose para el medicamento de referencia 101,1 mg/tableta (101,1 %); y para los medicamentos de prueba lote 1, lote 2, lote 3 fue de 99,6 mg/tableta (99,6 %), 100,0 mg/tableta (100,0 %) y 99,8 mg/tableta (99,8 %) respectivamente estos resultados se resumen en el Anexo 2. Por tanto, la cantidad de principio activo es la adecuada para la formulación; sin embargo, ello no indica que sea la cantidad liberada para posteriormente ser absorbida. Esta prueba respalda una de las condiciones de la bioexención de la Organización Mundial de Salud (OMS) donde afirma que la cantidad de principio activo del medicamento de referencia y de prueba no debe diferenciarse en +/- 5 %².

En la prueba de peso promedio de 20 tabletas se obtuvo que para el medicamento de referencia fue de 308,1 mg/tableta; mientras que para los medicamentos de prueba lote 1, lote 2, lote 3 fue de 200,3 mg/tableta, 200,7 mg/tableta y 202,1 mg/tableta, respectivamente teniendo como desviación porcentual para el medicamento de referencia 1,307 % y para los medicamentos de prueba lote 1, lote 2 y lote 3 fue de 1,185 %, 1,078 %, 1,282 % respectivamente, como se puede observar en el Anexo 1 cumpliendo con los criterios establecidos por BP 2018²⁹ que indican 7,5 % de desviación porcentual. Con respecto a los resultados obtenidos muestran que en promedio las tabletas del producto de referencia tienen un peso mayor (aproximadamente 52 %) que las de los productos de prueba, resultados similares fueron obtenidos por E. Huamanrimachi¹⁷ quien determinó un 34 % de diferencia en el peso promedio de tabletas de isoniazida con respecto al de referencia isoniazid®; esta diferencia se debe a que el medicamento de referencia posee mayor cantidad de excipientes en su formulación, lo cual tuvo una ligera influencia en la progresiva disgregación de la tableta en el medio de disolución, debido a que existe mayor superficie de contacto con el medio de disolución³⁰.

En la prueba de uniformidad de unidades de dosificación por el método de variación de peso se utilizó 10 unidades representativas por cada lote, los resultados se detallan en el Anexo 3 se puede observar que para el medicamento de referencia fue de 101,424 %; y para los medicamentos de prueba lote 1, lote 2 y lote 3 fue de 99,229 %, 99,979 % y 99,872 % respectivamente y se obtuvo valores de valor de aceptación (AV) 3,8 %; 2,8 %; 2,6 % y 2,8 % respectivamente. Cumpliendo con los criterios de aceptación por

la USP 40²¹ que indica un valor de aceptación (AV) menor o igual a $L1 \% = 15,0$. Se debe asumir que la concentración (peso del fármaco por peso de unidad de dosificación) es uniforme.

Los resultados de ensayo de disolución Anexo 4 cumplen con las especificaciones de la USP 40¹⁷ (No menos de 75 % (Q) de la cantidad declarada de Alopurinol) debe disolverse en 45 minutos en aparato 2 (paletas) a 75 rpm en un medio de ácido clorhídrico 0,01 N.

En la figura 1 hasta figura 3, podemos observar que el medicamento de prueba los tres lotes evaluado en los tres medios de disolución: buffer pH 1,2; buffer pH 4,5 y buffer pH 6,8 se aprecia un comportamiento cinético similar, alcanzando más del 90 % de principio activo disuelto a los 10 minutos de iniciado el ensayo, mientras que el medicamento de referencia su disolución es progresivo con el tiempo también varía de acuerdo al medio de disolución, alcanza más de 85 % a los 30 minutos en los medios de buffer pH 1,2 y buffer pH 6,8 . Asimismo, se observa que al medio buffer pH 4,5 logra alcanzar más del 85 % a los 45 minutos teniendo una disolución lenta. Por lo tanto, el medicamento de prueba tiene una muy rápida liberación – disolución porque superan más del 85 % de principio activo disuelto a los 15 minutos, en cambio el medicamento de referencia tiene una rápida liberación – disolución porque supera más del 85 % de principio activo disuelto a los 30 minutos². Sin embargo no significa que el medicamento de prueba sea mejor, pues lo que se requiere es que sea igual, considerando que los ensayos clínicos se realizaron con el producto de referencia, además si el medicamento se disuelve lentamente, el fármaco puede ser absorbido gradualmente en un mayor tiempo y por tanto con acción más duradera³¹.

En la investigación “Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propanolol 40 mg multifuente e innovador, Trujillo – 2013”, se observa que el medicamento genérico alcanza más del 85 % de principio activo disuelto en medio pH 1,2 a los 6 minutos de iniciado el ensayo de disolución, mientras que el medicamento innovador no logra alcanzar este porcentaje durante el tiempo que se realizó el ensayo de disolución (60 minutos). Asimismo, se presentan los porcentajes y los perfiles de disolución en medio buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8. En estos medios de disolución mayor al 85 % a los 30 minutos, siendo mayor el porcentaje de disolución y más corto el tiempo en disolverse para el medicamento genérico¹³.

Estas diferencias observadas respecto a los porcentajes de disolución del medicamento de prueba como referencia en los diferentes medios de disolución estarían relacionados con factores fisicoquímicos, de formulación y tecnológicos³².

Entre los factores físicos se encuentra el pH del medio de disolución que influyen directamente en la velocidad de disolución. Debido a que la mayor parte de los fármacos son ácidos o bases débiles, el pH del medio constituye un factor determinante en la solubilidad del principio activo³². Se ha reportado que el Alopurinol es soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos, muy ligeramente soluble en agua²¹, por tanto, el pH de los medios utilizados no sería un factor limitante en la solubilidad del principio activo ni en su disolución. Sin embargo, las diferencias encontradas en los porcentajes de disolución en los diferentes medios ensayados, obedecerían fundamentalmente a la influencia de factores de formulación y tecnológicos.

Los excipientes utilizados (factores de formulación) en la elaboración de las tabletas de Alopurinol genérico describe: lactosa monohidrato (diluyente), almidón de maíz (desintegrante), povidona (desintegrante, aglutinante, potenciador de la disolución), estearato de magnesio (lubricante), croscarmelosa sódica (desintegrante)^{33, 34, 35}. Del mismo modo, para el producto de referencia Zyloric™ 100 mg tableta son: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona y estearato de magnesio³⁶. La diferencia de los excipientes en la formulación de los productos es la croscarmelosa sódica que está presente en el medicamento de prueba este puede ser uno de los factores que influyen en la rápida disolución debido a que este excipiente muestra una mayor funcionabilidad como desintegrante y disolución de comprimidos^{34, 37}. De la misma forma se reporta que el estearato de magnesio es un lubricante que confiere a la fórmula propiedades deslizantes y antiadherentes, en una concentración del 0,25 % al 2 % del total de la mezcla. No debe utilizarse en cantidades mayores al 5 %, utilizando siempre la menor concentración posible, debido a su carácter hidrófobo, retarda el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución de los comprimidos, efecto que se incrementa con largos tiempos de mezclado, al formar una pequeña película en la superficie del comprimido^{34, 37}, este último puede ser uno de los factores que influyen en la disolución del medicamento de referencia ya que su disolución es progresiva en el tiempo.

Los factores tecnológicos también influyen de manera significativa en la disolución de los comprimidos, entre éstos se puede mencionar: recubrimiento de los comprimidos, procedimiento de fabricación, tamaño de granulo, fuerza de compresión, etc.³² las tabletas de Zyloric™ presentan recubrimiento pelicular; no siendo así las tabletas del medicamento genérico. Es por esta razón que la liberación de Alopurinol desde las tabletas de Zyloric™ es progresiva con el tiempo.

El factor de similitud f_2 , es un ensayo para inferir similitud de perfiles de disolución, propuesto por Moore & Flanner y hoy en día es adoptado por la FDA y EMEA^{24, 38}. El f_2 utiliza los porcentajes temporales disueltos de los medicamentos, y cuando presenta valores comprendidos entre 50 y 100 es indicativo de la similitud de las curvas. En la tabla 2 se muestra el factor de similitud (f_2) como resultado de la comparación de los perfiles de disolución del medicamento de prueba Alopurinol 100 mg tabletas genérico y el medicamento de referencia Zyloric™ 100 mg tabletas en cada uno de los tres medios de disolución donde el factor de similitud (f_2) es menor a 50, se observa que para el medio de disolución pH 1,2: $f_2=35,93$; pH 4,5: $f_2=19,92$ y pH 6,8: $f_2=19,45$. Se concluye demostrando que el Alopurinol 100 mg tabletas genérico medicamento de prueba no es equivalente terapéutico al medicamento de referencia Zyloric™ 100 mg tabletas. Por lo cual se establece que no existe intercambiabilidad terapéutica entre estos dos medicamentos. Por esta razón una de las consideraciones generales de una bioexención que está basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica debe evaluar los riesgos que existen antes de una decisión de bioexención¹.

Alva P, et al., realizaron la comparación de perfiles de disolución de albendazol en tabletas 200 mg, multifuente e innovador, comercializados en Perú, obteniendo un f_2 igual a 48,11; por lo tanto concluyen que los perfiles de disolución de Albendazol en tabletas de 200 mg no son similares y por tanto no intercambiables¹⁴.

Por otro lado, Cárdenas J, también empleó este modelo matemático dando como resultado que el f_2 es menor a 50 para los tres medios de disolución empleados en este estudio y por lo cual determinó que la metformina clorhidrato 850 mg comprimidos recubiertos y Glucophage® 850 mg no son intercambiables³⁹.

Al realizar el estudio de la cinética de disolución de los perfiles de disolución del medicamento de prueba y medicamento de referencia, se determinó que siguen

una cinética de disolución de primer orden (ver Anexo del 6 al 8); los valores de la constante de velocidad de disolución (K_d) obtenidos para el medicamento de prueba para el lote 1, lote 2 y lote 3 fue como sigue: en medio con pH 1,2: $K_d=0,298 \text{ min}^{-1}$, $K_d=0,297 \text{ min}^{-1}$, $K_d=0,418 \text{ min}^{-1}$, en medio con pH 4,5: $K_d=0,286 \text{ min}^{-1}$, $K_d=0,305 \text{ min}^{-1}$, $K_d=0,325 \text{ min}^{-1}$, en medio con pH 6,8: $K_d=0,337 \text{ min}^{-1}$, $K_d=0,339 \text{ min}^{-1}$, $K_d=0,290 \text{ min}^{-1}$, lo que indica aproximadamente que 0,32 % de principio activo (Alopurinol) se disuelve en un minuto desde la formulación de Alopurinol 100 mg tabletas. La velocidad de disolución para el medicamento de referencia obtenido fue como sigue: en medio pH 1,2: $K_d=0,096 \text{ min}^{-1}$, en medio pH 4,5: $K_d=0,040 \text{ min}^{-1}$, en medio pH 6,8: $K_d=0,034 \text{ min}^{-1}$, lo que indica que 0,096 %, 0,040 %, 0,034 % de principio activo (Alopurinol) se disuelve en un minuto desde la formulación de Zyloric™ 100 mg tabletas.

Los valores de la constante de velocidad de disolución (K_d) no pueden ser utilizados para comparación directa debido a que varían considerablemente entre los modelos cinéticos, su importancia está en el hecho que son empleados en los cálculos de $t_{50\%}$ (vida media de disolución). Este último es de extrema importancia, en la medida en que se establezca el tiempo necesario para que el 50 % del fármaco este disuelto. Así para los productos en los que la liberación del fármaco es más rápida, los valores de $t_{50\%}$ serán más cortos. Se verifica que para este parámetro todo los productos analizados presentan valores de tiempos cortos de hasta 5 minutos como máximo. Y sugiere que en minutos la forma farmacéutica libera más de la mitad de cantidad de fármaco contenido, siendo adecuado para una forma farmacéutica de liberación inmediata.

VI. CONCLUSIONES

1. No existe intercambiabilidad terapéutica entre Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100.
2. La liberación del principio activo según los perfiles de disolución para Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100, se observó que el medicamento genérico a los 10 minutos libera mayor del 90 %, mientras que el medicamento innovador a los 45 minutos libera mayor del 85 % en promedio.
3. No existe intercambiabilidad terapéutica entre Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100, corroborados mediante el cálculo del factor de similitud (f_2), mostrando valores menores a 50 en los tres medios de disolución: para el buffer pH 1,2 ($f_2=35,93$); pH 4,5 ($f_2= 19,92$) y pH 6,8 ($f_2=19,45$).

VII. RECOMENDACIONES

1. Los perfiles de disolución deben realizarse bajo las mismas condiciones desde la preparación de los medios de disolución, la toma de muestra en cada tiempo, la dilución y las lecturas espectrofotométricas para disminuir la probabilidad de sesgo en los resultados finales.
2. Establecer un estudio sobre la comparación de excipientes utilizados en la elaboración de medicamentos, los cuales son de vital importancia para el buen desarrollo del perfil de disolución de los mismos.
3. Se exhorta al Ministerio de Salud a través de la Autoridad Nacional Reguladora del Medicamento a exigir estudios de bioequivalencia como requisito obligatorio para la aprobación de registro sanitario a los fabricantes de medicamentos genéricos tanto nacionales como internacionales y así la población de escasos recursos tenga acceso a medicamentos de calidad.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. FDA. Guía para la industria. Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales solidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéutica.2000. [Acceso 08 de mayo del 2017] Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guideance/index.htm>
2. World Health Organization (OMS). Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series 937. Fortier Report. Geneva. 2006. [acceso 20 de mayo del 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43443/1/WHO_TRS_937_eng.pdf
3. Boletín sobre bioequivalencia: sistema de clasificación Biofarmacéutica. DIGEMID, 2006. [Acceso 03 de mayo del 2017] Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdfhttp://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf
4. Katzung B. Farmacología Básica y Clínica. 9ª ed. México: Manual moderno; 2005. Pág. 298-299.
5. Zavaleta A, Salas M, Zavaleta C. Bioequivalencia de medicamentos *in vivo* e *in vitro* (Bioexención). Perú. 2016. [Acceso 03 de mayo del 2017]. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/diag/v55n1/a4.pdf>
6. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica, Marzo 2005. Criterios científicos para establecer estudios de bioequivalencia, bioexenciones y marco estratégico para su implementación. Red de panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica.
7. Directiva sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. DIGEMID, 2015. Proyecto. [Acceso 06 de mayo del 2017] Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosVarios/P32_2015-11-11_Proyecto_%20intercambiabilidad_medicamentos.pdf
8. El peruano, 2011. Diario oficial de la República del Perú. Sección: Normas Legales, Asunto: Aprueban reglamento para el Registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Decreto supremo N° 016-2011 SA. Lima.
9. Rustrián Borrayo E. Intercambiabilidad terapéutica de tabletas de Alopurinol de 300 mg elaboradas en laboratorios nacionales comparadas con el producto innovador a través de perfiles de disolución. [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Guatemala, Universidad San Carlos de Guatemala; 2010.
10. Menjívar Ortiz G. Solano De Navarrete Z. Estudio de equivalencia terapéutica *in vitro* de tabletas de Enalapril maleato 20 mg de producción nacional, [tesis para optar grado de maestría en química].El Salvador, Universidad de El Salvador, 2015.
11. Calderón Rengel K. González Carrillo K. Estudio de los perfiles de disolución de las tabletas de Diltiazem 60 mg comercializadas en Ecuador [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Ecuador. Universidad de Guayaquil. 2018
12. Herrera Calderón O. Grande Ortiz M. Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú. Med Hered (Perú). 2010.

13. Alva P, Ruidíaz D, Quilliche J, Sánchez Y. Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propanolol 40 mg tabletas multifuente e innovador. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú. Revista Farmaciencia. 2013; 1(2).
14. Alva P, Caballero O, Cruzado P, Ganoza M, Castillo E, Paredes A. Comparación de perfiles de disolución de albendazol en tabletas 200 mg, multifuente e innovador, comercializadas en Perú. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú. Revista Farmaciencia. 2015.
15. Soto Vílchez Y. Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera® [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Ayacucho. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2012.
16. Alarcón Castro Y. Intercambiabilidad terapéutica entre Metildopa genérico y el medicamento innovador Aldomet 250 mg tabletas. Perú, [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Perú. Universidad Nacional San Cristobal de Huamanga. 2015.
17. Huamanrimachi Yupari E. Intercambiabilidad terapéutica de Isoniazida genérica y el innovador Isoniazid 100 mg tabletas. [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Perú, Universidad Nacional San Cristobal de Huamanga; 2015.
18. Salud segura. Medicamento innovador. Costa Rica. 2010. [actualizado 20 de octubre de 2013; acceso 03 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.safe-medicines.com/Home.aspx?lnkDetalleID=2>
19. Rey M. Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. Farmacia profesional. 2001. [Acceso 08 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.elsevierciencia.com/es/revista/farmacia-profesional-3/articulo/bioequivalencia-biodisponibilidad-elg-algunas-consideraciones-13021207>
20. Vaca González C., Fitzgerald F., Bermúdez Z. Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la región de las Américas. Rev. Panamá. Salud Pública. 2006. [Acceso 10 de mayo del 2017]. Disponible en: http://www.imshealth.com/web/content/0.3148,64576068_63872702_70260998_71226846.00.html
21. Farmacopea de los Estados Unidos de América 40–Formulario Nacional 35. EE.UU. 2017.
22. Food and Drug Administration. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente - consideraciones generales. E.E.U.U. 2000. [Acceso 19 de mayo del 2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>
23. Amidon, G. L., H. Lennernas, V. P. Shah y J. R. Crison. Una base teórica para la clasificación biofarmacéutica de un fármaco: la correlación de la disolución del producto *in vitro*. Pharmaceutical Research. 1995. Pág. 413-420.
24. Food and Drug Administration (FDA). Guía para la industria: Pruebas de disolución de formas farmacéuticas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [Sede web]; febrero 2010. [Acceso 18 de mayo del 2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>
25. Mendoza N. Farmacología médica. México: Panamericana; 2008. Pág. 298.

26. Lorenzo P, Moreno A, Velázquez A, Leza JC, Moro A. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Madrid: Panamericana; 2008.
27. Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos. Segunda revisión. 2009.
28. Collazo M. Farmacoeconomía. Eficiencia y uso racional de los medicamentos. Rev. Bras. Cienc. Farm. [revista en internet]; 2004; [acceso 19 de mayo de 2018]; 40(4): 445-53. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v40n4/v40n4a02.pdf>
29. British Pharmacopeia 2018.
30. Cid, E. Cinética de Disolución de Medicamentos. Wasintong, d.c. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos. 1981.
31. He X. Integration of Physical, Chemical, Mechanical, and Biopharmaceutical Properties in Solid Oral Dosage Form Development. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang G, Liu L and Porter W, editors. Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical Theory and Practice. New York: Elsevier Inc.; 2009. Pág. 409 – 437.
32. CidE. Control de Calidad Biofarmacéutico de Medicamentos. Santiago de Chile: Boligraf Ltda; 1993. p. 98-1129.
33. Inserto de Alopurinol 100 mg tabletas del laboratorio de Medrock.
34. Handbook (Wade A, Weller P. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2º ed. Ed. The Pharmaceutical Press. Inglaterra. 1994.
35. Hernández F. Notas Galénicas. Panacea Vol. 2, n. 6. Diciembre, 2001. [acceso 21 de mayo de 2018]. Disponible en: http://64.233.169.104/search?q=cache:Fmiw0x72TTkJ:www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n6_NotasGalenicas.pdf+aglutinantes+diluyentes&hl=es&ct=clnk&cd=14&gl=pe
36. Inserto de Zyloric™ 100 tabletas del laboratorio GlaxoSmithKline S.A. [acceso 27 de mayo de 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/43775/43775_p.pdf
37. Robles L. los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 42, núm. 1, enero-marzo, 2011.
38. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence [monografía en internet] London, Julio 2008 [Acceso 27 de mayo del 2018]. Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf
39. Cárdenas Palomino J. intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg. Lima – 2015.

ANEXOS

Anexo 1. Resultados de peso promedio de Zyloric™ y Alopurinol 100 mg tabletas. Lima – 2018.

tableta	Zyloric™ 100 mg tableta (mg)	Alopurinol 100 mg tableta Lote 1 (mg)	Alopurinol 100 mg tableta Lote 2 (mg)	Alopurinol 100 mg tableta Lote 3 (mg)
1	306,2	200,5	202	203,1
2	313,7	201,1	202,3	200,5
3	310,1	196,2	195,2	201,5
4	302,4	201,2	202,6	199,5
5	310,5	199,1	200,5	202,7
6	308,6	202,9	200,8	200,1
7	315,7	200,1	202,6	202,6
8	304,3	196,7	199,5	203,4
9	304,6	196,4	200,7	201,9
10	316,2	201,6	200,4	207,9
11	305,4	201,3	200,4	204,0
12	312,7	198,5	199,8	204,7
13	306,7	197,6	196,8	201,0
14	305,8	204,0	203,6	197,6
15	304,5	203,0	204,1	199,8
16	304,9	200,3	200,5	204,7
17	310,7	201,7	200,4	199,5
18	307,6	204,1	203,1	206,3
19	304,6	201,1	199,3	201,7
20	306,5	199,2	199,4	200,3
Promedio	308,1	200,3	200,7	202,1
VAR	4,028	2,375	2,163	2,568
DSR	1,307	1,185	1,078	1,282

Anexo 2. Resultados del contenido de Alopurinol en Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico. Lima – 2018.

Muestra	Zyloric 100 mg tableta	Alopurinol 100 mg tableta Lote 1	Alopurinol 100 mg tableta Lote 2	Alopurinol 100 mg tableta Lote 3
M1	101,470	99,452	100,033	100,138
M2	100,626	99,751	99,965	99,439
Promedio (mg/tableta) 93,0 - 107,0	101,1	99,6	100,0	99,8
DSR	0,591	0,212	0,048	0,495
93,0 % - 107,0 %	101,1	99,6	100,0	99,8

Anexo 3. Resultado de uniformidad de unidades de dosificación de Alopurinol en Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico. Lima – 2018.

tableta	Zyloric 100 mg tableta (mg)	Alopurinol 100 mg tableta Lote 1 (mg)	Alopurinol 100 mg tableta Lote 2 (mg)	Alopurinol 100 mg tableta Lote 3 (mg)
1	100,430	99,687	100,647	100,248
2	102,890	99,985	100,796	98,955
3	101,709	97,549	97,259	99,473
4	99,183	100,035	100,946	98,505
5	101,840	98,990	99,899	100,065
6	101,217	100,880	100,049	98,787
7	103,546	99,488	100,946	100,016
8	99,807	97,797	99,401	100,391
9	99,905	97,648	99,999	99,646
10	103,710	100,233	99,850	102,632
Promedio	101,424	99,229	99,979	99,872
VAR	1,602	1,186	1,093	1,164
AV	3,8	2,8	2,6	2,8

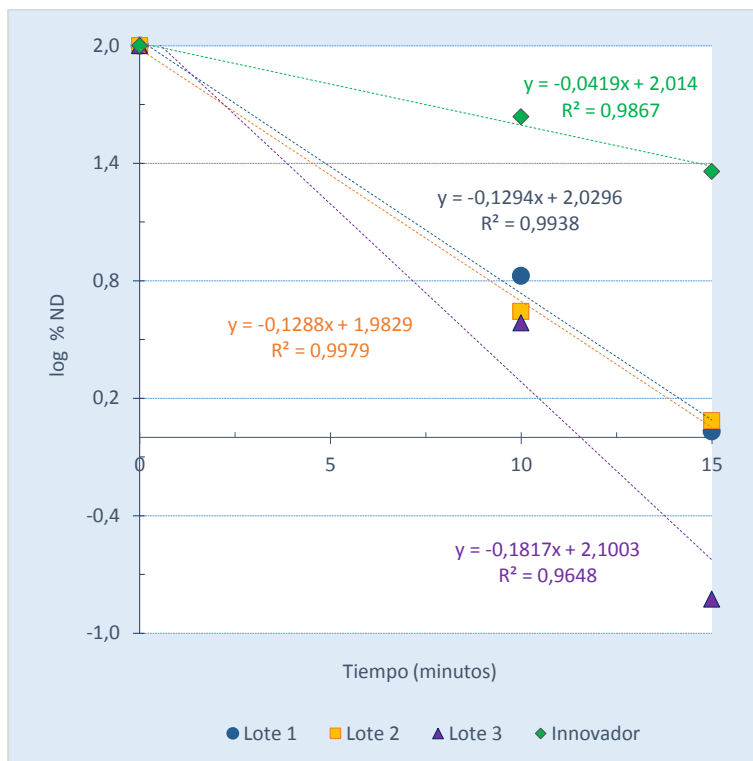
Anexo 4. Resultados del ensayo de disolución de Alopurinol en Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico. Lima – 2018.

tableta	Zyloric 100 mg tableta (%)	Alopurinol 100 mg tableta Lote 1 (%)	Alopurinol 100 mg tableta Lote 2 (%)	Alopurinol 100 mg tableta Lote 3 (%)
1	90,096	98,112	99,806	97,753
2	91,192	103,257	101,507	97,817
3	90,286	101,343	98,344	100,550
4	86,823	99,289	99,488	101,821
5	90,747	100,293	100,442	99,787
6	91,351	100,371	101,920	98,405
Promedio	90,083	100,444	100,251	99,356
VAR	1,670	1,762	1,3277	1,645
DSR	1,854	1,754	1,3244	1,656

Anexo 5. Porcentaje de disolución de Zyloric™ 100 mg tabletas del lote 1613300028 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 1,2. Lima – 2018.

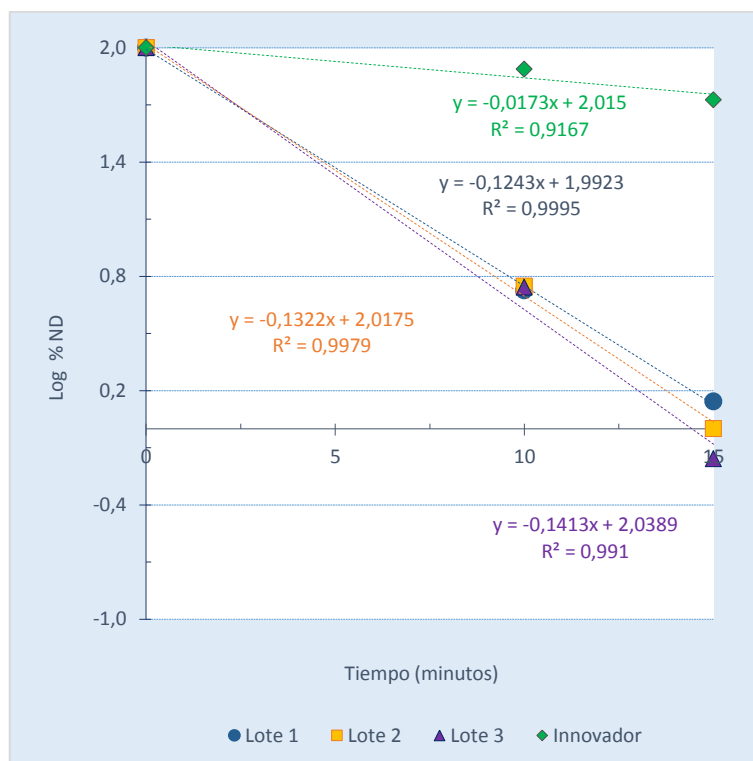
Zyloric 100 mg Tablet						
Lote:1613300028	tiempos de muestreo (minutos)					
Nº muestras	10	15	20	30	45	60
D1	42,788	67,686	84,455	89,209	93,539	95,705
D2	54,407	75,753	85,963	91,340	95,501	97,091
D3	62,434	82,459	90,463	94,945	96,623	99,418
D4	66,074	82,767	88,750	95,765	97,966	98,465
D5	43,408	67,897	83,936	89,473	93,677	95,732
D6	42,804	67,937	83,588	89,150	93,787	96,247
D7	54,630	75,991	85,067	91,188	95,432	96,538
D8	55,870	76,429	86,267	92,348	96,858	96,513
D9	62,275	82,662	90,432	95,024	97,061	98,640
D10	63,213	82,326	90,315	94,882	97,814	98,615
D11	65,915	82,592	89,104	95,763	96,601	97,875
D12	65,963	82,341	89,102	95,591	97,831	97,917
% Promedio	56,649	77,237	87,287	92,890	96,057	97,396
S	9,237	6,305	2,672	2,720	1,652	1,255
CV(%)	16,305	8,163	3,061	2,928	1,719	1,288

Anexo 6. Variación del porcentaje no disuelto de Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico en función del tiempo, a pH 1,2 para una ecuación de primer orden. Lima – 2018.



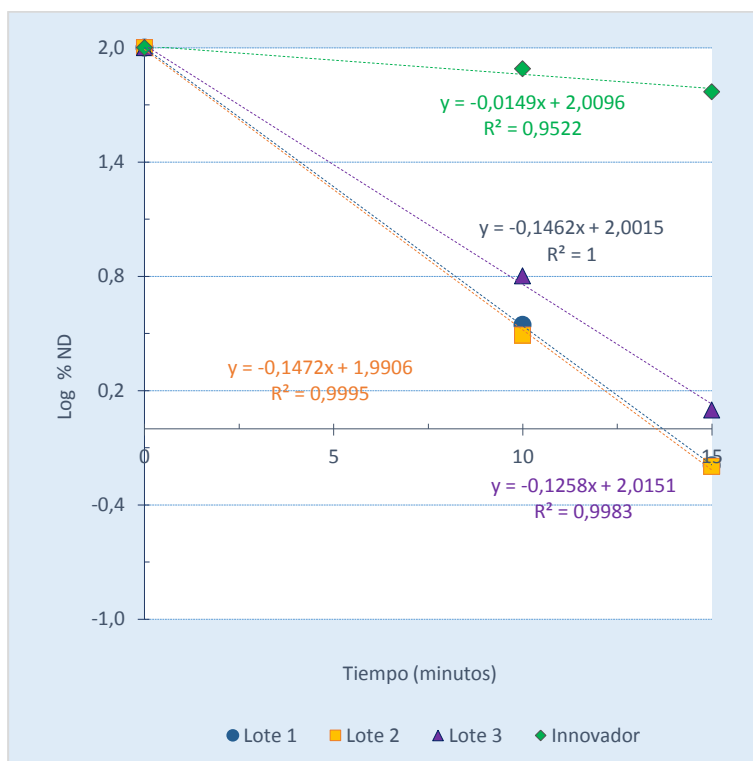
Medicamentos	Constante de disolución (Kd)
Innovador	0,096
Lote 1	0,298
Lote 2	0,297
Lote 3	0,418

Anexo 7. Variación del porcentaje no disuelto de Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico en función del tiempo, a pH 4,5 para una ecuación de primer orden. Lima – 2018.



Medicamentos	Constante de disolución (Kd)
Innovador	0,040
Lote 1	0,286
Lote 2	0,305
Lote 3	0,325

Anexo 8. Variación del porcentaje no disuelto de Zyloric™ 100 y Alopurinol 100 mg tabletas genérico en función del tiempo, a pH 6,8 para una ecuación de primer orden. Lima – 2018.



Medicamentos	Constante de disolución (Kd)
Innovador	0,034
Lote 1	0,337
Lote 2	0,339
Lote 3	0,290

Anexo 9. Análisis de datos con cálculo de t-student para una sola población.
Lima – 2018.

Estadísticas de muestra única				
	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
pH 1,2	3	35,930	1,010	0,583
pH 4,5	3	19,920	0,288	0,166
pH 6,8	3	19,453	0,378	0,218

Prueba de muestra única						
Valor de prueba = 50						
	t	gl	Sig, (bilateral)	Diferencia de medias	95 % de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
pH 1,2	-24,139	2	0,002	-14,070	-16,578	-11,562
pH 4,5	-180,951	2	0,000	-30,080	-30,795	-29,365
pH 6,8	-139,896	2	0,000	-30,547	-31,486	-29,607

Anexo 10. Preparación de los medios de disolución de acuerdo a la monografía oficial USP 40 / NF 35

Medio de disolución pH 1,2

- Preparación de solución de ácido clorhídrico 0,2N: A partir de una solución de ácido clorhídrico concentrado (HCl).
- Preparación de una solución de cloruro de potasio de 0,2M: Disolver 14,91 g de cloruro de potasio en agua y diluir con agua hasta 1000 mL.
- Obtención de solución de ácido clorhídrico pH 1,2: Colocar 50 mL de la solución de cloruro de potasio 0,2M en una fiola de 200 mL, agregar 85 mL de la solución de HCl 0,2N y completar a volumen con agua. Medir el pH de la solución resultante.

Medio de disolución pH 4,5:

- Preparación de la solución de ácido acético glacial 2N: En una fiola de 1000 mL, agregar 116 mL de ácido acético glacial en una cantidad de agua, enfriar a temperatura ambiente y llevar a volumen y mezclar.
- Preparación de la solución de buffer acetato: Pesar 2,99 g de acetato de sodio y colocar en una fiola de 1000 mL, agregar 14 mL de solución de ácido acético 2N recientemente preparada, agregar agua y llevar a volumen.

Medio de disolución pH 6,8

- Preparación de solución de fosfato monobásico de potasio 0,2M: Disolver 27,22 g de fosfato monobásico de potasio en agua y diluir con agua hasta 1000 mL.
- Preparación de solución de hidróxido de sodio 0,2M: Disolver 8 g de hidróxido de sodio en agua, enfriar y diluir con agua hasta 1000 mL.
- Preparación de la solución buffer fosfato: Colocar 50 mL de una solución de fosfato monobásico de potasio en una fiola de 200 mL, agregar aproximadamente 22,4 mL de una solución de hidróxido de sodio 0,2M. Llevar a volumen con agua, medir el pH de la solución.

Anexo 11. Matriz de consistencia

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEORICO	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
Intercambiabilidad terapéutica entre Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100, Lima 2017.	¿Existirá intercambiabilidad terapéutica entre Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100?	<p>OBJETIVO GENERAL:</p> <p>Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Alopurinol genérico y medicamento innovador Zyloric™ 100.</p> <p>OBJETIVOS ESPECIFICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar el perfil de disolución para Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100. • Determinar la equivalencia terapéutica entre Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100. 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamento original, innovador o de patente • Medicamento genérico • Producto de referencia o comparador • Medicamentos multifuentes • Alternativa farmacéutica • Equivalentes farmacéuticos • Equivalentes terapéuticos • Perfil de disolución • Biodisponibilidad • Bioequivalencia • Estudios de equivalencia terapéutica <i>in vitro</i> • Sistema de clasificación biofarmacéutica (SBC) • Bioexención • Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud • Condiciones experimentales • Antigotosos • Hipoureceminente • Alopurinol 	<p>Existe intercambiabilidad terapéutica entre Alopurinol genérico y el medicamento innovador Zyloric™ 100 cuando el factor de similitud (f_2) es mayor o igual a 50.</p> <p>H_0: el porcentaje disuelto de Alopurinol es estadísticamente similar al medicamento innovador Zyloric™ 100.</p> <p>H_a: El porcentaje disuelto de Alopurinol es estadísticamente diferente al medicamento innovador.</p>	<p>VARIABLE INDEPENDIENTE (Vi)</p> <p>Tabletas de Alopurinol genérico e innovador (referencia).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicado r: Perfiles de disolución del medicamento genérico e innovador (referencia) <p>VARIABLE DEPENDIENTE (Vd)</p> <p>Equivalencia terapéutica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicado r: Factor de similitud f_2. 	<p>TIPO DE ESTUDIO: Básica-descriptiva</p> <p>MUESTRA: Tabletas de Alopurinol 100 mg tabletas (genérico e innovador)</p> <p>PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS:</p> <p>Dos medicamentos son considerados equivalentes terapéuticos cuando hay comprobación de la equivalencia farmacéutica y de la bioequivalencia.</p> <p>Se realiza los perfiles de disolución con doce tabletas por lote en tres medios de disolución de diferentes pH (1,2; 4,5 y 6,8) y se determina la concentración del analito.</p> <p>Las lecturas se obtendrán del espectrofotómetro y la comparación se realizara con un estándar.</p> <p>Se recolectan los datos, y se construyen las curvas de tiempo versus concentración del fármaco Después se procede con el análisis e interpretación de los resultados.</p> <p>ANÁLISIS DE DATOS:</p> <p>El análisis de los resultados y la determinación de la equivalencia terapéutica se realizan mediante los cálculos del factor de similitud f_2, aprobado por la FDA.</p> <p>Los perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es mayor o igual a 50.</p>