

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL  
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Intercambiabilidad terapéutica entre atenolol genérico y  
el medicamento innovador Tenormin®, Lima 2017.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por la:  
Bach. MELGAR FERNANDEZ, Yuliana

AYACUCHO – PERÚ  
2018



*Con todo mi cariño a mis padres Teodor y Soledad, mis queridos hermanos Yanet, Juan Carlos a mis amigos y docentes por el apoyo incondicional.*



## **AGRADECIMIENTO**

A mi alma mater, la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por acogerme en sus aulas durante mis estudios universitarios.

A la facultad de Ciencias de la Salud y a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por brindarme sus conocimientos científicos.

A la plana docente que lo conforman, quienes con su esfuerzo hacen posible mi formación profesional.

A mis asesores Mg. Q.F. Marco Rolando Arones Jara que accedió a brindarme su toda su paciencia y experiencia científica; al Q.F. Nelson Bellido Aliaga jefe de fisicoquímico del Instituto Quimioterapico S.A., al área de fisicoquímico y a todas las personas por su apoyo incondicional para que se pueda lograr ejecutar este proyecto de investigación.



## 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	7
2.2.1. Biodisponibilidad	7
2.2.2. Estudios de bioequivalencia	8
2.2.3. Estudios de bioexención	9
2.2.4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	10
2.2.5. Pruebas de disolución de medicamentos	13
2.2.6. Enfoque de modelo independiente utilizando un factor de similitud ( $f_2$ )	14
2.2.7. Bloqueantes	15
2.2.8. Cinética de disolución	17
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. Prueba de disolución	19
3.3.2. Perfil de disolución	20
3.4. Procedimiento para la recolección de datos	24
3.5. Tipo de investigación	24
3.6. Diseño de investigación	24
3.7. Análisis de datos	25
III. RESULTADOS	27
IV. DISCUSIÓN	33
V. CONCLUSIONES	41
VI. RECOMENDACIONES	43

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45
ANEXOS	49



## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Criterios de sistema de clasificación biofarmacéutica.	11
Tabla 2. Factor de similitud ( $f_2$ ) para dos lotes de atenolol genérico 100 mg tabletas y Tenormin® 100 mg tabletas en diferentes medios de disolución. Lima – 2018.	32



## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Variación del porcentaje de Atenolol y Tenormin disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para el perfil de disolución. Lima 2018.	29
Figura 2. Variación del porcentaje de Atenolol y Tenormin disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para el perfil de disolución. Lima 2018.	30
Figura 3. Variación del porcentaje de Atenolol y Tenormin 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 Tenormin® y atenolol genérico 100 mg tabletas, para el ensayo de valoración (mg). Lima 2018.	51
Anexo 2. Resultados de contenido de Atenolol en Tenormin® y Atenolol genérico 100 mg tabletas. Lima – 2018.	52
Anexo 3. Resultado de uniformidad de unidades de dosificación de Atenolol en Tenormin y atenolol genérico 100 mg tabletas Lima 2018.	53
Anexo 4. Resultados del ensayo de disolución de Atenolol en Tenormin® y Atenolol genérico 100 mg tabletas. Lima – 2018.	54
Anexo 5. Constante de disolución de los perfiles de disolución en cada uno de los tres medios de disolución a diferentes pH. Lima – 2018.	55
Anexo 6. Variación del porcentaje de Atenolol no disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para una ecuación de primer orden. Lima 2018.	56
Anexo 7. Variación del porcentaje de Atenolol no disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para una ecuación de primer orden. Lima 2018.	57
Anexo 8. Variación del porcentaje de Atenolol no disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para una ecuación de primer orden. Lima 2018.	58
Anexo 9. Comparación de datos con t de student para una sola población. Lima 2018.	59
Anexo 10. Diagrama de flujo del disolutor.	60
Anexo 11. Diagrama de flujo del cromatógrafo liquido de alta performance.	61
Anexo 12. Matriz de consistencia.	62



## RESUMEN

Los estudios para medir la biodisponibilidad y/o establecer la bioequivalencia de un producto son elementos importantes de apoyo para los fármacos. Los medicamentos genéricos constituyen una alternativa viable por su menor precio como es el caso del atenolol, por lo que es necesario establecer que este es fisicoquímicamente igual al medicamento de referencia Tenormin, se ha seguido la técnica de evaluación del perfil de disolución *in vitro* que consiste en comparar perfiles de disolución de ambos medicamentos en tres distintos medios de disolución pH 1,2; 4,5; 6,8 empleando el factor de similitud ( $f_2$ ) según recomendaciones de la organización mundial de la salud (OMS) y Food and Drug Administration (FDA). Se ha determinado los porcentajes de disolución en diferentes tiempos de muestreo, en tres medios de disolución a diferente pH entre atenolol genérico y el medicamento innovador Tenormin tabletas de 100 mg. La cuantificación del analito se realizó por cromatografía líquida de alta performance (HPLC), con valores del factor de similitud,  $f_2$ , menor a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ( $f_2=22.05$ ), pH 4,5 ( $f_2=41.23$ ) y pH 6,8 ( $f_2=39.55$ ). Se concluye que, al obtener factor de similitud menores a 50 en los tres medios de disolución, el atenolol, tabletas genéricos, y el medicamento innovador Tenormin<sup>®</sup>, no son intercambiables.

**Palabras clave:** atenolol, Tenormin<sup>®</sup>, factor de similitud, intercambiabilidad terapéutica





## I. INTRODUCCION

El aumento de la oferta de productos disponibles en el mercado de medicamentos provoca, que en todos los lugares autorizados para la dispensación de medicamentos sea una práctica común el intercambio entre productos conteniendo el mismo principio activo en la misma dosis, es decir, de un producto similar y el innovador, o de dos productos similares entre sí. Este intercambio se denomina “Intercambiabilidad de Medicamentos” si se produce durante un tratamiento, o “Recetabilidad de Medicamentos” si se produce al inicio de un tratamiento terapéutico con un determinado fármaco<sup>1</sup>.

Un medicamento similar es aquel que contiene el mismo principio activo que el producto original o innovador, en la misma dosis y que está destinado a la misma ruta de administración; un producto innovador, líder o de marca es aquel que se ha autorizado y comercializado en base a un dossier completo que incluye datos químicos, biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, tanto de eficacia como de seguridad. Para los estudios comparativos, éste debería ser el producto de referencia, se pueden garantizar vía estudios de equivalencia terapéutica con el medicamento original, donde precisamente se encuentra la prueba de disolución *in vitro*, de amplio uso en la determinación de la velocidad de liberación de productos farmacéuticos, tanto por la industria farmacéutica como por entidades reguladoras para asegurar la calidad de los productos medicinales<sup>2</sup>.

Cuando se determina la equivalencia terapéutica de un medicamento mediante procedimientos *in vitro*, tal como un perfil de disolución, el fin principal es establecer que el medicamento prueba es fisicoquímicamente igual al medicamento de referencia con el que se compara, lo que significa que proveen al paciente la misma calidad que el producto innovador y por lo tanto, el efecto terapéutico deseado, quedando implícito que las especificaciones de disolución están basadas en la experiencia obtenida durante el proceso de desarrollo del

medicamento y el desempeño *in vivo* de las pruebas apropiadas hacia esos lotes<sup>3</sup>.

En el Perú, la Ley General de Salud No 26842 del año 1997 al 2009, no permitía establecer las garantías de calidad en los medicamentos, los requisitos solicitados para el registro sanitario eran declaraciones escritas. En la modificatoria de Ley No 29316 aprobada en diciembre del 2009, se establecen condiciones y requisitos que deben cumplir los estudios de equivalencia para demostrar equivalencia terapéutica y por tanto la intercambiabilidad de medicamentos multifuente, en concordancia a las recomendaciones internacionales vigentes<sup>4</sup>.

### **Objetivo general**

Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre atenolol genérico y medicamento de innovador Tenormin®.

### **Objetivos específicos**

- Determinar el perfil de disolución para atenolol genérico y medicamento de innovador Tenormin®,
- Determinar la equivalencia farmacéutica entre atenolol genérico y medicamento innovador Tenormin® a través del cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ).

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes del estudio

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 los criterios de la exención de los estudios in vivo con base en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)<sup>5,6</sup>.

Hasta finales de los años setenta en EE. UU., los fármacos genéricos habían sido comercializados sin estudios de bioequivalencia, evidenciándose problemas de seguridad y eficacia con genéricos de Digoxina, Fenitoína, antidepresivos tricíclicos y antidiabéticos orales. A partir de entonces la Food and Drug Administración (FDA) estableció la necesidad de la comparación farmacocinética para la demostración de la bioequivalencia entre dos formulaciones de un mismo principio activo, basado en la cantidad total de fármaco absorbido, medido como el Área Bajo la Curva (ABC) de las concentraciones del fármaco frente al tiempo y en la velocidad de absorción, medida como la Concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ). Fue a principios de los años noventa cuando se establecieron los parámetros que actualmente se siguen utilizando para establecer bioequivalencia<sup>7</sup>.

El informe 937 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda de forma general, realizar a la demostración de equivalencia terapéutica y declaración de Intercambiabilidad de todos los productos multifuentes y establecer los criterios básicos para la realización de los estudios (*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 los criterios para la exención de los estudios *in vivo* con base en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica<sup>5</sup>.

En el Perú se aprobó en el 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 equivalencia terapéutica en el registro de las especialidades farmacéutica y los medicamentos genéricos multifuente y se establece criterios de gradualidad y de riesgo para el paciente en la selección de medicamentos a los que se exigirá estos requisitos, en noviembre del 2014, elabora la Directiva sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, en la cual, en base a normas internacionales, señala los lineamientos a seguir para establecer una equivalencia terapéutica y determinar la intercambiabilidad de medicamentos. Sin embargo hasta la actualidad permanece sólo en calidad de proyecto. Lamentablemente el cumplimiento de las exigencias se encuentra aún pendiente de reglamentación mediante la aprobación por parte de la (proyecto) DIGEMID-MINSA<sup>4</sup>.

En el centro de investigación y desarrollo de medicamentos, cuba se desarrolló la investigación de Zantac 150 y ranitidina de producción nacional: liberación *in vitro* donde se realizaron los perfiles de disolución de 3 lotes de Zantac (Glaxowellcome) medicamento líder del principio activo ranitidina (DCI) y de 3 lotes de ranitidina 150 mg de producción nacional, donde concluyeron que los lotes estudiados cumplieron con los criterios de la Food and Drug Administration (FDA) para los estudios de bioequivalencia *in vitro*<sup>7</sup>.

En Brasil se realizó un estudio de biodisponibilidad comparativa de dosis únicas de captopril en una marca genérica comparada con la marca original por medio de la comparación de perfiles de disolución donde se concluyó que la comparación de biodisponibilidad de formulaciones diferentes de un mismo principio activo en una misma concentración garantiza su intercambiabilidad, ya que si es parte del principio activo que ambas formulaciones tienen los mismos

niveles plasmáticos, se puede esperar que el efecto farmacológico sea también el mismo y por lo tanto, los dos productos son considerados bioequivalentes y equivalentes terapéuticos en la práctica médica<sup>8</sup>.

En Guatemala, se realizó perfiles de disolución de carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados de Guatemala, donde se realizó la comparación de perfiles de disolución de las dos marcas genéricas con respecto al de referencia según normas establecidas en la USP 27, concluyendo su equivalencia y correlación de parámetros farmacocinéticas *in vivo* basados en estudios de correlación previos<sup>9</sup>.

En, México se realizó una comparación de los perfiles de disolución de tabletas de patente y genéricas de tolbutamina y metformina, medicamentos usados para el control de diabetes mellitus y se realizaron pruebas farmacocinéticas como medición de uniformidad de contenido, desintegración, cuantificación del principio activo y perfiles de disolución, demostrando la intercambiabilidad terapéutica<sup>10</sup>.

En el año 2010, Placencia M. presento una tesis doctoral en farmacia y bioquímica, en la que comparo las exigencias de bioequivalencia en los países latinoamericanos, el estudio demostró que en américa latina, México y Brasil aplican la bioequivalencia como requisito de calidad de intercambiabilidad de medicamentos genéricos Argentina, Colombia y Chile aplican la intercambiabilidad en fármacos de riesgo sanitario elevado. En el Perú lo incorporó en la ley de medicamentos y registro sanitario en el 2009 sin embargo el listado de los medicamentos que por su mayor riesgo deberían ser incorporados en la primera etapa de requerimiento de estudio de bioequivalencia *in vivo* no se ha publicado aún<sup>11</sup>.

En el año 2012, Herrera y Grande. realizaron una investigación *in vitro* de tres formulaciones de tabletas genéricas (dos extranjeras y una nacional) dispensadas en la ciudad de Ica las que fueron compradas don el medicamento original Valium (diazepam) se determinaron los perfiles de disolución comparativos con cada uno de las formulaciones de diazepam a tres valores de pH (1,2 ;4,5 y 6,8) se encontró que el genérico nacional no era bioequivalente los dos genéricos de referencia eran bioequivalente con el diazepam de referencia<sup>12</sup>.

EL año 2017 Tito Y., realizó un estudio *in vitro* de los medicamentos multifuente de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú cuya metodología usada fue los parámetros correspondientes por la farmacopea de los Estados

Unidos. El Autor analizó tres veces cada uno de los multifuente. El producto innovador fue el referente en la investigación analizándose 3 productos multifuente: dos genérico y uno comercial, los cuales fueron adquiridos en oficinas farmacéuticas de Lima-Metropolitana. La justificación es el uso masivo del ácido acetil salicílico lo que obliga a tener la certeza que estos fármacos sean equivalentes farmacéuticos y no cause ningún tipo de daño en la salud del paciente. Los Resultados obtenidos del estudio permitieron demostrar que estas formas farmacéuticas tienen similitud en cuanto a los parámetros, cumpliendo estos con las especificaciones oficiales. Los valores obtenidos están dentro de los promedios aceptados para formulaciones orales de ácido acetil salicílico de 500mg. Con el estudio se concluye que los medicamentos multifuente de Ácido Acetilsalicílico tabletas de 500mg, que se comercializan en el Perú con equivalentes farmacéuticos, ya que cumplen con las especificaciones técnicas descritas en la farmacopea 38<sup>13</sup>.

En el año 2012, Soto Y., realizó una investigación con el título Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera®, como tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutica, 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 (innovador) 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 50<sup>14</sup>.

En el año 2016 Gómez M. realizó un estudio donde se pretendía realizar un estudio de bioequivalencia de tabletas de metoclopramida 10 mg y el medicamento innovador Primperam® 10 mg se ha seguido la técnica de evaluación de perfil de disolución *in vitro* que consiste en comprar perfiles de disolución en tres distintos medios de disolución pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 empleando el factor de similitud ( $f_2$ ) según recomendaciones de la organización mundial de la salud (OMS) y Food and Drug Administration (FDA) Se determinó los porcentajes de disolución en diferentes tiempos de muestreo. La cuantificación del analito se realizó por espectrofotometría UV-VIS del procedimiento de análisis e interpretación de datos se obtuvo perfiles de disolución todos los casos mayores a 85% dentro de los 15 minutos con un

factor de similitud ( $f_2$ ) mayores a 50% en los tres medios de disolución por lo cual se concluye que el medicamento genérico metoclopramida 10 mg tabletas y el medicamento innovador Primperam® 10 mg tabletas son intercambiables.

En el estudio realizado por Cisneros J. en el 2017 intercambiabilidad terapéutica de tabletas de ácido acetilsalicílico 100 mg y el medicamento innovador Aspirina® 100 mg. en el cual se ha seguido la técnica de evaluación del perfil de disolución *in vitro* empleando el factor de similitud ( $f_2$ ). Se ha determinado los porcentajes de disolución en diferentes tiempos de muestreo, en tres medios de disolución a diferente pH. La cuantificación del analito se realizó por espectrofotometría UV/VIS. Del procedimiento, análisis e interpretación de los datos se obtuvo perfiles disolución en todos los casos del 100% dentro de los 30 minutos, con valores del factor de similitud,  $f_2$ , mayor a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ( $f_2=88$ ) pH 4,5 ( $f_2 =92$ ) y pH 6,8 ( $f_2 =91$ ). Se concluye que, al obtener factor de similitud mayores a 50 en los tres medios de disolución, el ácido acetilsalicílico, tabletas genéricas, y el medicamento innovador Aspirina®, son intercambiables.

## **2.2. Marco conceptual**

### **2.2.1. Biodisponibilidad**

Se define la biodisponibilidad como la velocidad y la medida en que se absorbe el ingrediente activo o la fracción activa de un fármaco y se hace disponible en el sitio de acción. Para los productos farmacéuticos no destinados a ser absorbidos en la corriente sanguínea, se puede evaluar la biodisponibilidad por medio de mediciones indicadas para reflejar la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa se hacen disponibles en el sitio de acción. Esta definición enfoca los procesos por los cuales se liberan los ingredientes activos o las fracciones activas de una formulación farmacéutica oral y se desplazan al sitio de acción. Los datos de biodisponibilidad proporcionan un cálculo de la exposición sistémica al fármaco, incluida la fracción del fármaco absorbida. Para medicamentos que no están destinados a ser absorbidos en el torrente sanguíneo, la disponibilidad puede evaluarse con mediciones que reflejen la velocidad y grado en los que el ingrediente activo o la parte activa llegan a los sitios de acción<sup>17</sup>.

En el caso de una administración oral son muchos los factores que afectan a la biodisponibilidad entre los principales tenemos<sup>3</sup>.

- Factores que dependen del individuo: sexo edad ejercicio velocidad de vaciado gástrico motilidad intestinal actividad enzimática ritmos biológicos dieta estados patológicos etc.
- Factores que dependen de principio activo: propiedades fisicoquímicas del fármaco
- Efecto de los alimentos
- Efecto de la formulación farmacéutica: forma farmacéutica excipientes tamaño de partícula factores tecnológicos (granulación, mezclado, compresión), etc.<sup>3</sup>.

#### **2.2.1.1. Parámetros utilizados para su estimación**

Para estudiar la biodisponibilidad de un fármaco, se debe estimar la cantidad que ingresó a la circulación general y la velocidad de este ingreso. Para estimar la magnitud de estos fenómenos se emplean básicamente tres parámetros farmacocinéticos; el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (ABC), la máxima concentración plasmática ( $C_{max}$ ) y el tiempo al cual esta se alcanza o tiempo de máxima concentración ( $T_{max}$ )<sup>18</sup>.

#### **2.2.2. Estudios de bioequivalencia**

Dos productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo son considerados bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades (velocidad y magnitud), después de la administración en la misma dosis molar, se encuentran dentro de los límites predefinidos aceptables entre el producto multifuente y el producto comparador.

La equivalencia terapéutica se puede establecer a través de estudios in vivo, como los estudios de bioequivalencia, y de estudios in vitro, como los estudios cinéticos de disolución. El diseño de un estudio de bioequivalencia depende de los objetivos del mismo, la capacidad de analizar el fármaco (y los metabolitos) en fluidos biológicos, la farmacodinamia del fármaco, la vía de administración del medicamento y la naturaleza del fármaco y del producto farmacéutico. Para determinar la biodisponibilidad del fármaco a partir de un producto farmacéutico pueden utilizarse los parámetros farmacocinéticos, los parámetros farmacodinámicos, las observaciones clínicas y/o los estudios in vitro<sup>19</sup>.

##### **2.2.2.1. Métodos de pruebas apropiadas para evaluar la bioequivalencia**

El documento de la OMS indica que: “para considerar intercambiable un producto farmacéutico multifuente, éste debe demostrar, ya sea directa o indirectamente, ser terapéuticamente equivalente con el producto comparador”.

Los métodos apropiados para evaluar la equivalencia son:<sup>5</sup>



- Estudios farmacocinéticos comparativos en humanos, en los cuales el ingrediente activo farmacéutico y/o su(s) metabolito(s) son medidos como una función del tiempo en un líquido biológico accesible como la sangre, el plasma, el suero u orina para obtener medidas farmacocinéticas, como AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  que son reflejos de la exposición sistémica.
- Estudios farmacodinámicos comparativos en los seres humanos.
- Los ensayos clínicos comparativos.
- Las pruebas *in vitro* comparativas<sup>5</sup>.

### **2.2.3. Estudios de bioexención**

La OMS define el término bioexención como la aprobación de una formulación genérica sólida de administración oral de un ingrediente farmacéuticamente activo, con base en criterios de disolución estrictamente definidos como sustitutos del estudio de bioequivalencia *in vivo*<sup>18</sup>.

La USP lo define como el proceso de aprobación regulatoria cuando el expediente (dossier) se aprueba basándose en una evidencia de equivalencia diferente a la prueba de bioequivalencia *in vivo*<sup>1</sup>. Para formas farmacéuticas sólidas orales, la evidencia de equivalencia se determina basándose en una comparación del perfil de disolución *in vitro* entre el producto multifuente y el producto comparador. Para referirse a medicamentos genéricos la OMS utiliza el término producto farmacéutico multifuente y lo define como equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica que puede ser o no equivalente terapéutico. Considerando lo anterior, actualmente la bioequivalencia no solo puede demostrarse a través de estudios de biodisponibilidad comparada *in vivo* (en humanos), ensayos clínicos comparativos y estudios farmacodinámicos, sino también a través de pruebas de disolución *in vitro*<sup>18, 19</sup>.

Un estudio de bioexención es la alternativa al estudio de bioequivalencia *in vivo* por medio de la demostración de equivalencia terapéutica *in vitro* para un grupo de fármacos que cumplen con los requisitos señalados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). La prueba consiste en un estudio comparativo de los perfiles de disolución *in vitro* entre el producto farmacéutico similar (producto multifuente) y el producto farmacéutico innovador (producto comparador)<sup>18</sup>.

#### **2.2.3.1. Bioexención (in vitro)**

Una bioexención es la exención de los estudios de bioequivalencia *in vivo* por una prueba *in vitro*. Un modelo de enfoque matemático independiente se usa

para comparar el perfil de disolución de dos productos, para comparar el perfil de disolución entre el producto T (producto de prueba, genérico, de múltiples fuentes) y el producto de referencia R (comparador) en las consideraciones de la bioexención; para comparar el perfil de disolución entre dos concentraciones de productos de un fabricante dado<sup>20</sup>.

Moore y Flanner en 1996, propusieron un enfoque independiente de un modelo simple usando índices matemáticos para definir el factor de diferencia, ( $f_1$ ), y el factor de similitud, ( $f_2$ ), para comparar perfiles de disolución. Los factores ( $f_1$ ) y ( $f_2$ ) son derivados de la diferencia de Minkowski (promedio de las diferencias absolutas) y la diferencia cuadrática media, respectivamente. El concepto del factor de similitud ( $f_2$ ) ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA); por lo tanto, es ampliamente adoptado en la formulación y desarrollo, y la reparación de los registros. El factor de similitud ( $f_2$ ) es una medida simple para la comparación de dos perfiles de disolución<sup>21</sup>.

Se deberá utilizar la prueba ( $f_2$ ) para comparar los perfiles de las distintas concentraciones del producto. Un valor de  $f_2 \geq 50$  indica un perfil de disolución suficientemente similar como para no necesitar estudios in vivo adicionales. Para un valor de  $f_2 < 50$ , es posible que algunas discusiones adicionales con el personal de revisión del CDER (Center for Drug Evaluation and Research) para determinar si es importante o no realizar un estudio in vivo. El enfoque  $f_2$  no es apropiado para productos farmacéuticos de disolución rápida (p.ej.,  $\geq 85\%$  disuelto en 15 minutos o menos)<sup>22</sup>.

#### **2.2.4. Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)**

El sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) es un marco científico para clasificar a las sustancias medicamentosas en base a 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 de liberación inmediata: disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal. Según el SCB, las sustancias medicamentosas se clasifican de la siguiente manera: <sup>5, 18,19</sup>

- Clase 1: Alta solubilidad - Alta Permeabilidad
- Clase 2: Baja solubilidad - Alta permeabilidad
- Clase 3: Alta solubilidad - Baja permeabilidad
- Clase 4: Baja solubilidad - Baja permeabilidad

Además, se clasifican las formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata por su disolución rápida o lenta. Dentro de este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, se puede usar el SCB como herramienta de desarrollo del fármaco para ayudar a los patrocinadores a justificar sus solicitudes de bioexenciones<sup>23</sup>.

**Tabla 1.** Criterios de sistema de clasificación biofarmacéutica<sup>20</sup>

Disolución (fármaco)	<b>Disolución rápida:</b> cuando el 85% o más de la cantidad de fármaco establecida en la etiqueta se disuelve durante 30 min usando el aparato I de la USP a 100rpm.	<b>Disolución rápida:</b> asegura que la disolución in vivo no sea la etapa determinante.
Solubilidad (fármaco)	<b>Solubilidad alta:</b> cuando la dosis más alta del fármaco es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7.5.	<b>Solubilidad alta:</b> asegura que la solubilidad no sea la etapa determinante de la disolución y por tanto el paso determinante de la absorción.
Permeabilidad (fármaco)	<b>Permeabilidad alta:</b> cuando el grado de absorción del fármaco en humanos es más del 90% de la dosis administrada determinada	<b>Solubilidad alta:</b> asegura que la solubilidad no sea la etapa determinante de la disolución y por tanto el paso
Usando un estudio de balance determinante de la absorción de masas en ausencia de inestabilidad gastrointestinal		

El método del SCB puede usarse para justificar las bioexenciones a los ensayos de biodisponibilidad para las sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables (Clase 1) en formas farmacéuticas orales sólidas que exhiben una disolución *in vitro* rápida usando los métodos de prueba recomendados por la USP y OMS<sup>18, 6, 23</sup>.

Para la bioexención, las pruebas de disolución se deben efectuar tanto para el producto genérico como para el de referencia bajo las mismas condiciones. Para que el producto genérico califique para la bioexención, el producto de referencia debe pertenecer a la misma clase de SCB y cumplir con los criterios de comparación del perfil de la disolución. Basándose en la clasificación del SCB y en la comparación del perfil de disolución, las autoridades reglamentarias pueden considerar la bioexención siempre y cuando se cumplan los criterios de similitud del perfil de disolución que se proporcionan en las siguientes secciones:<sup>24</sup>

**a) Medicamentos de clase 1** (permitidos en los enfoques de la OMS y la FDA)

Las formas farmacéuticas de fármacos que son altamente solubles, altamente

permeables y de disolución rápida califican para las bioexenciones bajo las siguientes condiciones:

- 85% o más de la forma farmacéutica se disuelve en 30 minutos o menos y el perfil de disolución del producto genérico es similar al del producto de referencia en solución amortiguadora de pH 1,2; 4,5 y 6,8 usando el método de la canastilla a 100 rpm o el método de la paleta a 50 rpm (FDA) o 75 rpm (OMS), y cumple con el criterio de similitud del perfil de disolución,  $f_2 \geq 50$ <sup>3,19</sup>.
- Si tanto la forma farmacéutica de referencia como la genérica son de muy rápida disolución (es decir, 85% de disolución en 15 minutos o menos en los tres medios bajo las condiciones de prueba mencionadas anteriormente), entonces no es necesaria la determinación del perfil<sup>3</sup>.

**b) Medicamentos de clase 2** (permitidos en el enfoque de la OMS)

Las formas farmacéuticas de fármacos con alta solubilidad solo a pH 6,8 y alta permeabilidad (baja solubilidad por definición, SCB Clase 2) califican para bioexenciones, siempre y cuando:

- La forma farmacéutica se disuelva rápidamente (85% o más en 30 minutos o menos) en solución amortiguadora de pH 6,8<sup>18</sup>.
- El producto genérico exhiba perfiles de disolución similares a los del producto comparador en soluciones amortiguadoras de pH 1,2; 4,5 y 6,8<sup>15</sup>.

**c) Medicamentos de clase 3** (permitidos en el enfoque de la OMS).

Las formas farmacéuticas de fármacos que son altamente solubles y tienen baja permeabilidad califican para las bioexenciones bajo las siguientes condiciones:

- Tanto la forma farmacéutica de referencia como la genérica son de muy rápida disolución (85% de disolución en 15 minutos o menos en los tres medios bajo las condiciones de prueba mencionadas anteriormente) y no contienen ningún excipiente y/o sustancias inactivas de las que se sabe que alteran la motilidad gastrointestinal y/o la permeabilidad o influyen en la absorción del fármaco.
- Los fabricantes deben demostrar que la cantidad de excipientes usados es congruente con el uso previsto. Cuando se incluyan en la forma farmacéutica excipientes nuevos y/o cantidades atípicamente grandes de excipientes usados comúnmente, se requiere información adicional que documente la ausencia de cualquier impacto significativo sobre la biodisponibilidad del fármaco<sup>20</sup>.

### 2.2.5. Pruebas de disolución de medicamentos

Para que un fármaco sea absorbido a partir de una forma farmacéutica sólida de administración oral, es necesario que se libere, se disuelva bajo condiciones fisiológicas y posteriormente atraviese las membranas del tracto gastrointestinal<sup>20</sup>.

La disolución por tanto es un paso clave y depende de las propiedades del medio (intensidad de la agitación, temperatura, composición del medio de disolución, pH, viscosidad, presencia de absorbentes o tensioactivos), de las propiedades del fármaco (solubilidad, naturaleza química, polimorfismo, tamaño de partícula, grado de porosidad, formación de complejos, grado de hidratación y solvatación), factores farmacotécnicos (formulación, proceso de fabricación) y de factores fisiológicos (patrones de motilidad del tracto gastrointestinal, diferencias de permeabilidad, composición de jugos gástrico e intestinal, presencia de alimentos, área superficial)<sup>20</sup> El término disolución se refiere al proceso mediante el cual el principio activo pasa al seno de la solución en condiciones estandarizadas de interface sólido-líquido. Las moléculas escapan de la superficie del sólido y luego se transportan al seno de la solución<sup>19, 25</sup>.

Las pruebas de disolución se realizan con el objetivo de determinar o establecer las características de disolución o liberación de los principios activos contenidos en una forma farmacéutica sólida de uso oral, estableciendo un criterio de evaluación de las propiedades físicas y biofarmacéuticas del producto. Son las pruebas más usadas para estimar la liberación de un principio activo a partir de una forma farmacéutica, evaluar la variabilidad interlote y en algunos casos predecir la biodisponibilidad y la bioequivalencia<sup>25</sup>.

La FDA en la guía Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación biofarmacéutica, considera que un producto medicamentoso de liberación inmediata es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad marcada de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 30 minutos, usando 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: 0,1 N de HCl o fluido gástrico simulado USP sin enzimas, tampón de pH 4,5; y tampón 6,8 o fluido intestinal simulado USP sin enzimas<sup>18</sup>.

Las variables más importantes que considerar para establecer las condiciones de disolución son: la selección del aparato de disolución, del volumen y medio de disolución y de la velocidad de agitación; la temperatura (37°C), la duración de la prueba, los perfiles de disolución, las especificaciones y límites de aceptación y la selección, y validación del método analítico<sup>19</sup>.

Los aparatos para probar la disolución utilizados en esta evaluación deberán conformarse a los requisitos de la USP (<711> Disolución). La selección del aparato para probar la disolución (Aparato USP I o II) durante el desarrollo del fármaco deberá basarse en una comparación de la disolución *in vitro* y los datos farmacocinéticos *in vivo* disponibles para el producto. El Aparato USP I (método de cesta) se prefiere por lo general para cápsulas y productos que tienden a flotar y el Aparato USP II (método de paleta) se prefiere por lo general para los comprimidos. Para algunas formas posológicas comprimidas, la disolución *in vitro* (pero no *in vivo*) puede ser lenta debido a la manera en la cual el producto desintegrado se asienta en el fondo de un matraz de disolución. En tales situaciones, se podrá preferir el Aparato USP I antes que el Aparato II<sup>19</sup>.

#### **2.2.6. Enfoque de modelo independiente utilizando un factor de similitud (f<sub>2</sub>)**

Un modelo de enfoque matemático independiente se usa para comparar el perfil de disolución de dos productos. Para comparar el perfil de disolución entre el producto T (genérico, de múltiples fuentes) y el producto de referencia R (comparador) en las consideraciones de la bioexención. Para comparar el perfil de disolución debe calcular el factor de similitud f<sub>2</sub><sup>25</sup>.

Un enfoque de modelo independiente utiliza el factor de diferencia (f<sub>1</sub>) y el factor de similitud (f<sub>2</sub>) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia f<sub>1</sub> calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida de error relativo entre las dos curvas:

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

Dónde:

- n : número de puntos en el tiempo
- R<sub>t</sub> : son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo
- t, y T<sub>t</sub> : son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t.

El factor de similitud  $f_2$  es una transformación es una transformación de la raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre dos curvas<sup>18</sup>.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde  $R_t$  y  $T_t$  son el porcentaje acumulativo del fármaco disuelto en cada uno de los  $n$  puntos de tiempo seleccionados, del producto de referencia y de prueba, respectivamente. Un valor  $f_2$  de 50 ó más (50 a 100) garantizan la similitud del perfil de disolución y la igualdad o equivalencia de las dos curvas y por tanto del desempeño de los dos productos. Como mínimo se deben utilizar tres puntos para la comparación del perfil de similitud; no más de un punto debe exceder el 85%. Para productos que se disuelven muy rápidamente ( $\geq 85\%$  de disolución en 15 minutos) no es necesario el perfil de comparación<sup>18</sup>.

## **2.2.7. Bloqueantes**

### **2.2.7.1. Los bloqueantes de los receptores $\beta$ -adrenérgicos**

Los bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos son un grupo de fármacos que producen un bloqueo competitivo y reversible de aquellas acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. En la actualidad estos ocupan un importante papel en el tratamiento de diversos procesos cardiovasculares (hipertensión arterial, angina pectoris, arritmias, cardiomiopatía hipertrófica, prevención secundaria de la cardiopatía isquémica) y no cardiovasculares (ansiedad, glaucoma, migraña, hipertiroidismo, temblor). Sin embargo, y aunque todos los bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos tienen la misma capacidad para bloquear los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, existen importantes diferencias en sus propiedades farmacodinámicas (selectividad, actividad simpaticomimética intrínseca) y farmacocinéticas (hidro/ liposolubilidad)<sup>26</sup>.

El Atenolol es un fármaco bloqueador selectivo de los receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , de origen sintético sin actividad simpaticomimética intrínseca o estabilizadora de membrana. No obstante, a altas dosis, el Atenolol también inhibe los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  localizados principalmente en la musculatura lisa vascular y bronquial<sup>26</sup>.

### **2.2.7.2. Farmacocinética**

La absorción de una dosis oral es rápida y consistente pero incompleta. Aproximadamente el 50 % de la dosis oral se absorbe en el tracto

gastrointestinal, siendo el resto excretado en las heces sin experimentar cambios. Los niveles pico en sangre se alcanzan entre las 2 y 4 horas posteriores a la toma del medicamento. La unión a proteínas plasmáticas es de un 6 a un 16 % lo cual permite un perfil cinético que resulta en niveles plasmáticos relativamente constantes. El atenolol sufre poco o ningún metabolismo en el hígado, la parte absorbida es excretada por vía renal fundamentalmente. El tiempo de vida media del atenolol es de 6 a 7 horas y no hay alteración en la cinética del producto tras la administración crónica<sup>26,27</sup>.

El atenolol es una droga hidrofílica. La concentración en tejido cerebral es de aproximadamente 15% de la concentración en plasma. La droga atraviesa la barrera de la placenta libremente. En leche materna se ha medido una concentración aproximada a 3 veces la concentración plasmática<sup>26</sup>.

El atenolol es casi totalmente eliminado por vía renal y puede extraerse por diálisis. Una función comprometida del hígado no significa picos de mayor actividad y/o una prolongación de la vida media con posible acumulación. Sin embargo, en la insuficiencia renal preexistente o grave hace indispensable la reducción de la dosis para evitar una sobredosis. Los pacientes ancianos presentan niveles plasmáticos más altos de atenolol con un aclaramiento 50 % menor a personas jóvenes. La vida media es mayor en ancianos que en sujetos jóvenes en concordancia con la tendencia a la disminución de la excreción de los fármacos en la medida que se incrementa la edad<sup>26,27</sup>.

### **2.2.7.3. Clasificación de atenolol de acuerdo al SCB y selección del medicamento innovador**

El atenolol es un fármaco que por sus características biofarmacéuticas corresponde a la clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad); teniendo como fundamento el hecho de que la etapa limitante 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 menos sensible a las características de disolución<sup>25</sup>.

El fármaco de referencia seleccionado es Tenormin® 100 mg tabletas recubiertos de Laboratorios Astracenecca la selección se realiza de acuerdo a la normativa planteada por la organización mundial de la salud<sup>5</sup>.



### 2.2.8. Cinética de disolución

La cinética de disolución nos indica la rapidez o velocidad con que transcurre el proceso de disolución de un fármaco, esto nos permite determinar el orden cinético del proceso y con ello la constante de velocidad ( $K_d$ )<sup>28</sup>.

**Cinética de orden cero.** Este orden cinético puede observarse en los casos en que se procura disolver una pequeña cantidad de producto sólido en un gran volumen de disolvente. En estos casos, la velocidad de disolución es independiente de la concentración del fármaco<sup>28</sup>.

**Cinética de primer orden.** Este tipo de cinética es la más común. En este caso a medida que el soluto se va disolviendo tiende a saturar el medio y la velocidad de disolución disminuye. La velocidad de disolución es función de la concentración del fármaco disuelto<sup>28</sup>.

Ecuación:

$$\log\left(1 - \frac{Qt}{Q}\right) = \frac{-Kdt}{2.303}$$



### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Lugar de ejecución**

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

#### **3.2. Definición de la población y muestra**

##### **a) Población**

Medicamento genérico de atenolol 100 mg tabletas y el medicamento innovador (referencia) Tenormin® 100 mg tabletas, expendidas en las farmacias de los hospitales de Lima – Perú.

##### **b) Muestra**

- 100 tabletas de atenolol 100 mg de tres diferentes lotes con fechas del laboratorios americanos
- 100 tabletas de Tenormin® 100 mg fabricado por el laboratorio AZTRACENECA S.A

##### **c) Estándar**

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

#### **3.3. Métodos instrumentales para la recolección de datos**

##### **3.3.1. Prueba de disolución**

Se realizó la prueba de disolución con seis tabletas de los dos lotes del medicamento de referencia y seis de los tres lotes del medicamento genérico.

##### **3.3.1.1. Procedimiento**

Para realizar esta prueba se utilizó un disolutor de marca Electrolab modelo EDT-08LX. integrada por seis vasos con aparato USP II (paletas) con una velocidad de agitación de 75 rpm y cuyo medio de disolución consta de un volumen de 900 mL de buffer (4,6) a una temperatura de 37°C se colocó las tabletas a cada vaso de disolutor, se realizó la prueba por 30 minutos. Transcurrido el tiempo de disolución se muestreó de cada vaso 20 mL, se filtró

individualmente a través de un porta filtro conteniendo papel de celulosa a velocidad media a depósitos de vidrio descartando los primeros mililitros, y se realizó una dilución de 2 mL en una fiola de 25 mL, se llevó a volumen con fase móvil y se homogenizó.

Se pesó una cantidad de 25 mg de atenolol de estándar de referencia tal cual y se transfirió a una fiola de 100 mL se llevó volumen con fase móvil y se mezcló, se realizó una dilución de 1 mL de la solución anterior en una fiola de 25 mL y se completó a volumen con fase móvil y se homogenizó.

Después de preparadas las muestras se procederá a realizar las lecturas haciendo uso del sistema cromatográfico: Utilizar un cromatógrafo líquido LaChrom Merck Hitachi UV-VIS. Con las siguientes condiciones cromatográficas

#### **Condiciones cromatográficas**

Longitud de onda : 226 nm

Volumen : 10ul

Flujo| : 0,6 ml/min

Columna cromatográfica : LiChocart RP-18(5um); 4,0 mm x 250 mm

De esta manera se obtendrán los datos en valores de áreas para cada muestra; a partir de las cuales se procederá con el cálculo de porcentaje de disolución.

#### **3.3.1.2. Cálculo**

Después de realizado el análisis y recolección de datos, se procedió a calcular el porcentaje de (%) disuelto de atenolol, y en forma general se empleó la ecuación matemática.

$$= \frac{A_{mp}}{A_{std}} \times \frac{W_{std}}{100} \times \frac{1}{25} \times \frac{\% Pot\ std}{100} \times \frac{900}{100} \times \frac{25}{2} \times 100$$

Dónde:

x : porcentaje de Atenolol disuelto

A mp : Área de la solución muestra.

A std : Área de la solución estándar.

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

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

#### **3.3.2. Perfil de disolución**

Los perfiles de disolución (puntos de datos) múltiples en los cuales 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. (Por ejemplo 10, 15, 20,30)<sup>18</sup>.

Las revoluciones por minuto se determinan según: para el Aparato I de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (cesta), o 50 a 100 rpm para el Aparato II de la USP (paleta). Debería evaluarse un mínimo de 12 unidades de dosificación. Los perfiles de disolución generados a todas las concentraciones en al menos tres medios de disolución (por ejemplo, soluciones "buffer" de pH 1,2, 4,5 y 6,8). Usando el Aparato I de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los medios siguientes: (1) 0,1 N HCl o Líquido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) una solución "buffer" de pH 4,5; y (3) una solución "buffer" de pH 6,8 o Líquido Intestinal Simulado USP sin enzimas. Puede usarse agua como un medio adicional. Si el fármaco es considerado como escasamente soluble, se recomiendan concentraciones apropiadas de agentes tensioactivos<sup>18</sup>.

**a) Condiciones de disolución**

Aparato	: II paletas
Velocidad	: 75 rpm
Volumen de medio	: 900 mL
Temperatura	: 37± 0,5 °C
Medio de disolución	: Buffer pH 1,2; 4,5; 6,8 respectivamente
Tiempo de muestreo	: 5, 15, 30,45 minutos

**b) Preparación de la muestra.** Se tomará alícuotas de 10mL aproximadamente en cada uno de los tiempos establecidos si reposición para el desarrollo de las pruebas de disolución con cada medio de disolución respectivo (5, 15, 30, 45). Filtrar individualmente a través de un portafiltro conteniendo papel de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio descartando los primeros mililitros transferir 1,0mL del líquido filtrado a una fiola de 25mL y completar a volumen con fase móvil y homogenizar.

**c) Solución estándar.** Se preparará la solución estándar de atenolol se pesará una cantidad equivalente a 25 mg de Atenolol transferir a una fiola de 100 mL adicionar 60 mL de fase móvil disolver sonicando si es necesario y llevar a volumen con fase móvil, mezclar, transferir 1 mL a una fiola de 25 mL y completar a volumen con fase móvil.

**d) Condiciones de cromatográficas**

Longitud de onda	: 226 nm
------------------	----------

Volumen : 10ul  
Flujo : 0,6 mL/min

Columna cromatográfica : LiChocart RP-18(5um); 4,0 mm x 250 mm

Después de preparadas las muestras se procederá a realizar las lecturas haciendo uso del Sistema cromatográfico: Utilizar un cromatógrafo líquido LaChrom Merck Hitachi UV-VIS.

De esta manera se obtendrán los datos en valores de áreas para cada muestra; a partir de las cuales se procederá con el cálculo de porcentaje de disolución.

**e) Cálculo del porcentaje de disolución.** Después de realizado el análisis y recolección de datos, se procederá a calcular el porcentaje (%) disuelto de Atenolol en cada uno de los puntos de disolución, y en forma general se empleará la siguiente ecuación matemática:

$$X = \frac{Amp}{Astd} \times \frac{Wstd}{100} \times \frac{1}{25} \times \frac{\% Pot std}{100} \times \frac{900}{100} \times \frac{25}{2} \times 100$$

Dónde:

x : porcentaje de Atenolol disuelto  
A mp : Área de la solución muestra.  
A std : Área de la solución estándar.  
W std : Peso del estándar de referencia de Atenolol en mg.  
% Pot std : Potencia del estándar de referencia expresado en mg de Atenolol / mg de droga tal cual.

**f) Cálculo del fármaco no disuelto**

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

Dónde:

Qt : Cantidad de fármaco que pasa en solución a tiempo t.  
Q<sup>∞</sup> : Cantidad de fármaco en solución luego de un tiempo infinito.

**g) Determinación de contenido (valoración)**

- **Preparación del estándar:** se pesó una cantidad equivalente a 25 mg de atenolol estándar de referencia tal cual, se transfirió a una fiola de 100 mL y se adicionó 60 mL de fase móvil, y se sonicó por 5 minutos o hasta disolver, y se completó a volumen con fase móvil y se mezcló. Se transfirió 1ml de la solución anterior a una fiola de 25ml y se llevó a volumen con fase móvil se filtró por membrana de nylon de 0,2 μm de porosidad (concentración aproximada 1mg/ml).

- **Preparación de la muestra.** Se transfirió 10 tabletas (previamente pesadas) a una fiola de 1000 mL. Adicionar 500 mL de fase móvil y se sonicó por 15 minutos para desintegrar las tabletas. Se llevó a volumen con fase móvil y se mezcló. Se pasó a centrifugar una porción de la solución anterior, se transfirió 1,0 mL del sobrenadante a una fiola de 100 mL, y llevó a volumen con fase móvil y mezclar. Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad (Concentración aproximada: 0,01 mg/mL)

$$X = \frac{A_{mp}}{A_{std}} \times \frac{W_{std}}{100} \times \frac{1}{25} \times \frac{\% Pot_{std}}{100} \times \frac{1000}{1} \times \frac{100}{1} \times pp$$

Dónde:

- x : mg de Atenolol /tableta.
- A mp : Área de la muestra.
- A std : Área del estándar.
- W std : Peso del estándar de referencia de Atenolol en mg.
- % Pot std : Potencia del estándar de referencia expresado en mg de Atenolol / mg de droga tal cual.
- W mp : Peso de la muestra en mg.
- Pp : Peso promedio.

#### **h) Uniformidad de unidades de dosificación**

Se trabajó con 10 unidades (por lote) individualmente usando un método de uniformidad de contenido. Especificación: valor de aceptación (AV) ≤ L1 %, = 15,0

- Procedimiento: sistema cromatógrafo, condiciones cromatográficas, fase móvil y solución de diluyente proceder de acuerdo a la valoración.
- Preparación de la Muestra: se colocó 1 tableta en una fiola de 100 mL, adicionar 3 mL de agua purificada y se mezcló hasta desintegrar. Se adicionó 50 mL de fase móvil y se sonicó por 15 minutos. Se llevó a volumen con fase móvil y mezcló. Se filtró a través de un portafiltro conteniendo papel de filtro de velocidad media (whatman N° 42 o su equivalente) a depósitos de vidrio, descartando los primeros mililitros. se transfirió 1,0 mL de la solución filtrada a fiola de 100 mL, se llevó a volumen con fase móvil y mezclar. Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad (Concentración aproximada: 0,01 mg/mL)

#### **l) Intercambiabilidad terapéutica**

**Evaluación de intercambiabilidad terapéutica.** Para la determinación de las características de disolución y la similitud de los perfiles de disolución del

producto medicamentoso preparar los siguientes tampones a diferentes pH y el ácido clorhídrico 0.1 N, las pruebas de disolución deberán realizarse en un Aparato USP I a 100 rpm o un Aparato II a 50 rpm usando 900 ml de los siguientes medios de disolución: 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; un tampón de pH 4,5 y un tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas. Para cápsulas y comprimidos recubiertos de gelatina, se puede usar Fluidos Gástrico o Intestinal Simulado USP (con enzimas)<sup>16</sup>.

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

Buffer pH 4,5 : Solución amortiguadora acetato.

Buffer pH 6,8 : Solución amortiguadora fosfato.

$T_G$	pH 1,2	%D	f2 >50
$T_M$			
$T_G$	pH 4,5	%D	f2 >50
$T_M$			
$T_G$	pH 6,8	%D	f2 >50
$T_M$			

Dónde:

$T_G$  : Tabletas de Atenolol genéricos

$T_M$  : Tabletas de Tenormin

%D : Porcentaje de tableta disuelto de acuerdo al pH correspondiente

### 3.4. Procedimiento para la recolección de datos

Luego de obtener las lecturas cromatográficas del cromatógrafo líquido de alta performance (HPLC), se procede a calcular los porcentajes disueltos en los tres buffers tanto del genérico y del innovador se procede a calcular el factor de similitud  $f_2$  en cada uno de los buffers y evaluará la intercambiabilidad.

### 3.5. Tipo de investigación

La investigación es de carácter descriptivo comparativo.

### 3.6. Diseño de investigación

$T_G$	X	%D <sub>G</sub>
$T_M$	X	%D <sub>M</sub>

Dónde:

X : pH, T°, tiempo

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



### 3.7. Análisis de datos

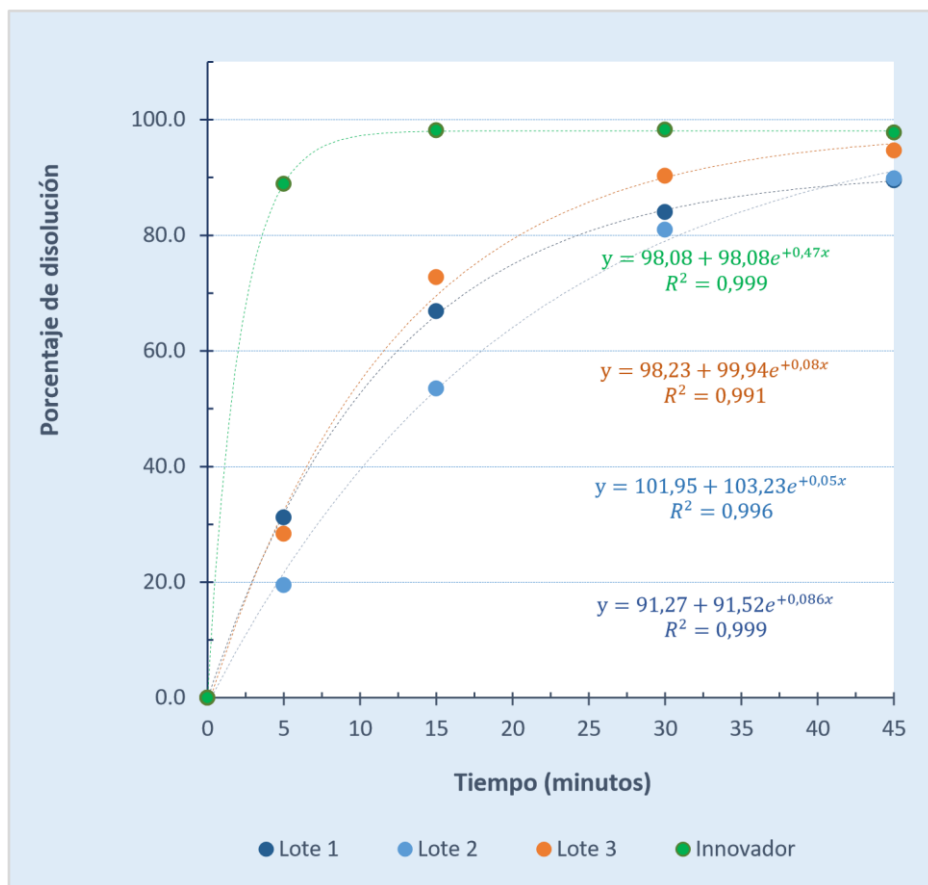
- Se construyó gráficos bivariados de la variación del porcentaje disuelto en función del tiempo, para obtener los perfiles de disolución obteniendo datos de hasta mayores de 85% en 5 minutos.
- Se evaluó el perfil de disolución con la ecuación experimental con el software dipinpro
- Se calculó la media, 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 ( $f_2$ ).

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

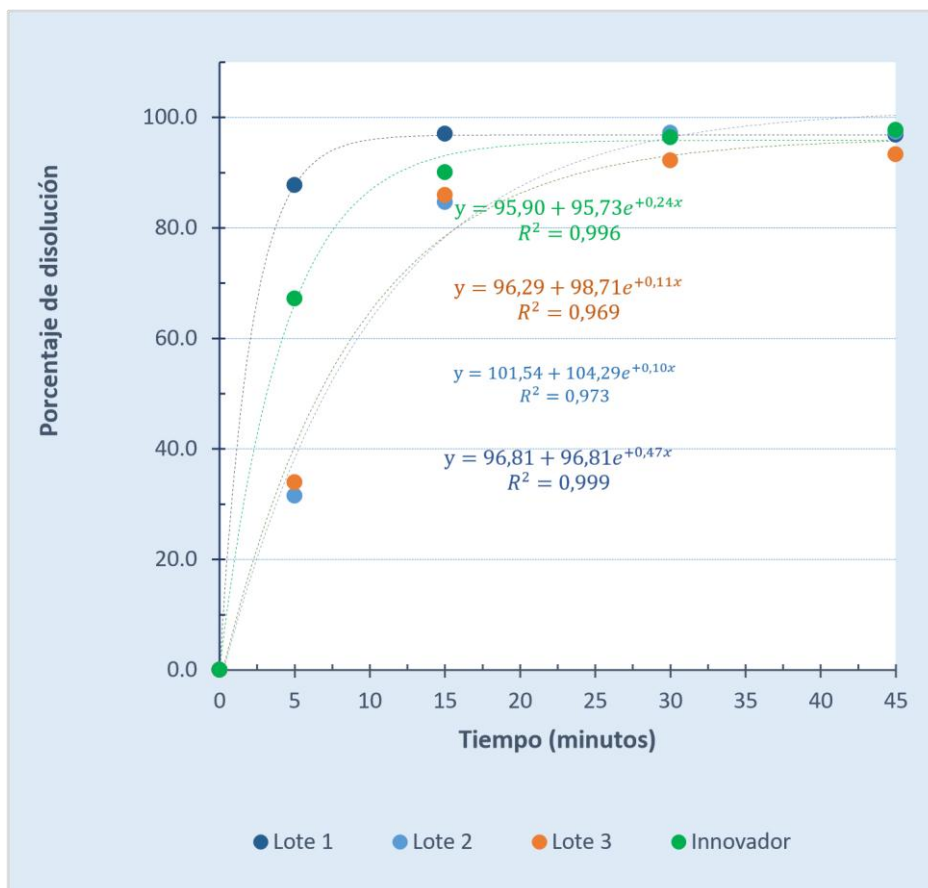


## **IV. RESULTADOS**

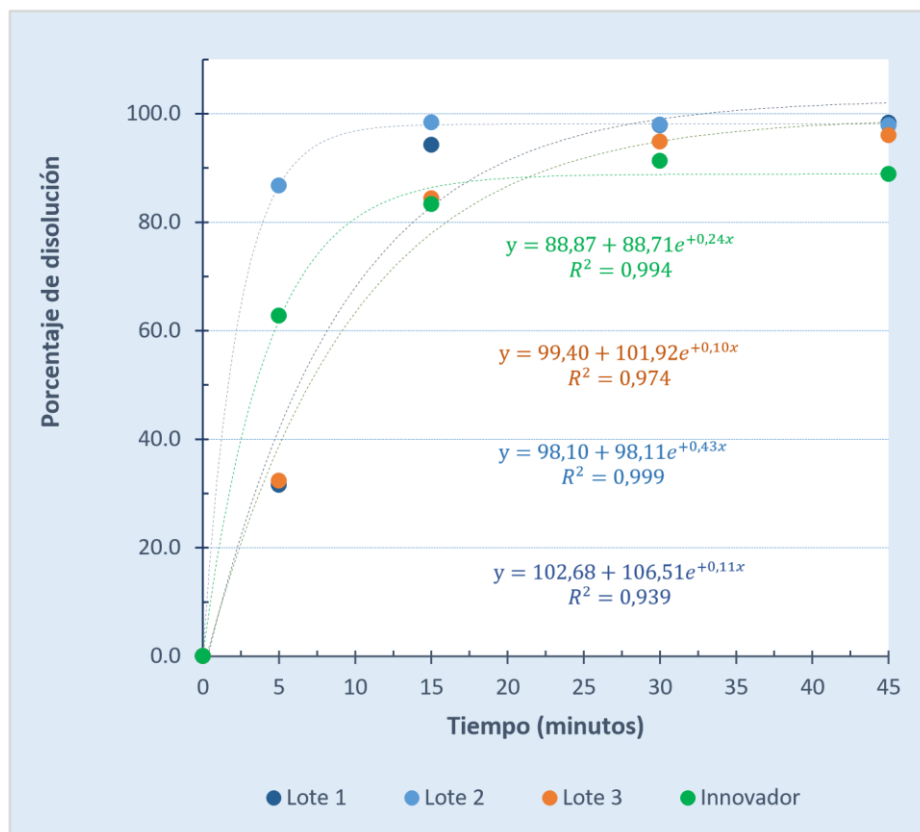




**Figura 1.** Variación del porcentaje de Atenolol y Tenormin disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para el perfil de disolución. Lima 2018.



**Figura 2.** Variación del porcentaje de Atenolol y Tenormin disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para el perfil de disolución. Lima 2018.



**Figura 3.** Variación del porcentaje de Atenolol y Tenormin disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para el perfil de disolución. Lima 2018.

**Tabla 2.** Factor de similitud ( $f_2$ ) para dos lotes de atenolol genérico 100 mg tabletas y Tenormin® 100 mg tabletas en diferentes medios de disolución. Lima 2018.

Nº	Medicamento genérico	Medio	Factor de similitud	Promedio	Conclusión
	Lote 1		23.52		
1	Lote 2	pH 1,2		22.05*	NI
	Lote 3		23.99		
	Lote 1		48.13		
2	Lote 2	pH 14,5	37.00	41.23*	NI
	Lote 3		38.56		
	Lote 1		37.83		
3	Lote 2	pH 6,8	40.72	39.55*	NI
	Lote 3		40.09		



## V. DISCUSIÓN

La aparición de productos genéricos en el mercado, que se produce como una estrategia para aumentar la accesibilidad de la población al medicamento, disminuye los costos asociados a la farmacoterapia, generando un efecto que beneficia especialmente a los sectores sociales de bajo poder adquisitivo, superando al control de precios por parte del Estado: el precio de un genérico varía entre el 3 y el 8% del precio del innovador, lo que implica un ahorro considerable tanto para los pacientes como para los sistemas de salud y los gobierno<sup>1</sup>.

la presente investigación se basa en el estudio del medicamento atenolol 100 mg tabletas y el medicamento innovador Tenormin 100 mg tabletas se realizó estudios de control de calidad de acuerdo a la USP como el ensayo de valoración cuya especificación (90.0%-110.0%) requisito para realizar los perfiles de disolución por lo que cumple con los parámetros de acuerdo a la OMS ya que del medicamento genérico y el de referencia no varía más un 10 % (ver anexo 2)., también se le realizó un prueba de uniformidad de unidades de dosificación por cromatografía líquida de alta perfomancia (HPLC) donde los resultados son similares(ver anexo 3), de manera adicional se realizó un ensayo de disolución de acuerdo a la USP cuya especificación es de (No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de atenolol) con lo cual cumple con la especificación y no se encuentra ninguna diferencia tanto en medicamento innovador como en el de referencia (ver anexo 4).

En la figura 1, podemos observar que los medicamentos de prueba evaluado con medio de disolución pH 1,2 alcanza menos del 85% de principio activo disuelto a los 5 minutos de iniciado el ensayo, mientras que el medicamento de referencia logra alcanzar más 85% disuelto tomados en el mismo tiempo. En la investigación "Determinación de la equivalencia terapéutica in vitro de tabletas de atenolol dispensadas en el hospital nacional rosales durante el año 2005", se

llegó a la conclusión que el principio activo disuelto de las tabletas de Atenolol de Referencia (Líder) contra Atenolol Genérico; en cada uno de los tiempos establecidos para llevar a cabo el perfil de disolución (5, 15, 20, 30 y 45 minutos). Se puede observar que el producto de referencia a los 20 minutos ya ha alcanzado un poco más del 80% de principio activo disuelto, mientras que el producto genérico en este punto había liberado un 75.06% del principio activo, a pesar de que su comportamiento fue creciente no logró igualar en ningún punto del perfil de disolución al producto de referencia<sup>29</sup>.

Así mismo en la investigación “comparación de perfiles de disolución de albendazol en tabletas 200 mg, multifuente e innovador, comercializadas en Perú” se puede apreciar las diferencias en el comportamiento de disolución del producto multifuente en relación al innovador, aunque ambos medicamentos se disolvieron más del 80% a los 15 minutos, en medio pH 1,2 tal como indica la USP, el medicamento multifuente se disolvió más rápido (92,1%) que el innovador (83,1%). sin embargo estas diferencias encontradas en los ensayos realizados no significa que sea mejor, pues lo que se requiere es que sea igual, considerando que los ensayos clínicos se realizaron con el producto innovador, estas diferencias estarían relacionadas con factores fisicoquímicos, de formulación y tecnológicos. Entre los factores fisicoquímicos se encuentra el pH del medio 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 activo. Además, si el medicamento se disuelve lentamente, el fármaco puede ser absorbido gradualmente en un mayor tiempo y por tanto con acción más duradera<sup>30</sup>.

En la figura 2 en la cual se evalúa con medio de disolución buffer pH 4,5 el lote 1 del medicamento multifuente alcanza una disolución de más del 85% a los primeros 5 minutos de iniciado el ensayo de disolución, sin embargo los lotes 2 y 3 y el medicamento innovador alcanza este porcentaje (mayor a 85%) a los 15 minutos de iniciado en ensayo lo cual indica que hay una diferencia de lote a lote en los medicamentos multifuente, en un estudio realizado en el que se evaluó la equivalencia in vitro de cuatro formulaciones genéricas de metformina tabletas de 500 mg en comparación con el producto de referencia en un rango de pH de 2.0 a 6.8, encontró que sólo una de cuatro formulaciones genéricas evaluadas cumplió el criterio de la WHO de alcanzar un porcentaje de disolución de mínimo 85% en 15 minutos, pero la formulación de referencia tampoco cumplió este

criterio<sup>31</sup>. Los autores resaltan el hecho de que aunque la película de recubrimiento en formas farmacéuticas de liberación inmediata no debería tener efecto en la disolución, en este estudio se encontró que el producto genérico que tuvo un comportamiento similar al producto de referencia corresponde a tabletas recubiertas igual que el producto de referencia, mientras que los demás productos genéricos evaluados no comparten esta característica en otro estudio realizado” Estudio de bioequivalencia in vitro de dos formas farmacéuticas perorales multifuente de liberación inmediata con metformina como principio activo” los productos B y C (multifuente) pueden considerarse de rápida disolución en buffer acetato de sodio pH 4.5, debido a que a los 30 minutos el porcentaje de disolución alcanzado fue mayor de 85%. Sin embargo, resultados contrarios se encontraron con el producto de referencia (A) en el que el porcentaje de disolución alcanzado fue de 59,7%.<sup>29</sup> En otro estudio realizado “Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú”. En el desarrollo de los perfiles de disolución, el medicamento genérico C de procedencia nacional, evidenció una lenta disolución a pH 4,5 y 6,8 en comparación con los otros medicamentos evaluados. Esta variación puede deberse a los diferentes excipientes empleados en la formulación de las tabletas de diazepam<sup>32</sup>.

En la figura 3 se evalúa los resultados del ensayo con medio de disolución buffer pH 6,8 en el cual se muestra que el lote 2 se disuelve más del 85% a los 5 primeros minutos del inicio del ensayo sin embargo el lote 1 alcanza este porcentaje a los 15 minutos de haber iniciado en ensayo y el lote 3 y el innovador alcanzan el porcentaje mencionado (85%) a los 30 minutos de haber iniciado el ensayo , En un estudio realizado con el fin de evaluar la equivalencia farmacéutica de siete formulaciones de metformina tabletas de 500 mg en comparación con el producto de referencia en un pH de 6.8, se encontró que sólo cuatro de siete formulaciones genéricas evaluadas mostraron similar perfil de disolución al producto de referencia basados en los factores  $f_1$  y  $f_2$ .<sup>31</sup> En la investigación realizada al perfil de disolución de metformina tabletas de 850 mg (Productos A, B y C) en buffer fosfato monobásico de potasio pH 6,8, los productos B y C pueden considerarse de rápida disolución en este medio, debido a que a los 30 minutos el porcentaje de disolución alcanzado fue mayor de 85%. Sin embargo, resultados contrarios se encontraron con el producto de referencia (A) en el que al mismo tiempo, es decir, 30 minutos, el porcentaje de disolución

alcanzado fue de 82,5%. Respecto a este tema, se permite observar las variaciones del porcentaje de disolución de cada producto a los 30 minutos en los tres niveles de pH evaluados y en los dos equipos de disolución empleados. los resultados obtenidos en el equipo 1 (canastillas) en comparación al equipo 2 (paletas), muestran que en los productos B y C el porcentaje de fármaco disuelto a los 30 minutos no parece ser dependiente del pH en 6.8 y 4.5, aunque a pH ácido (pH 1.2) si se observa cierta disminución del porcentaje de fármaco disuelto a este tiempo. Con el producto de referencia (A) se observa una clara disminución del porcentaje de disolución a medida que el pH disminuye, y este hecho fue más evidente en el equipo 2 en el cual se determina que el producto es sensible a los cambios de equipos ya que el ensayo se realizó en dos diferentes equipos<sup>31</sup>.

En cuanto a las constantes de disolución se determinó a partir de los perfiles de disolución del medicamento de prueba y medicamento de referencia, se pudo observar que la constante de disolución para el medicamento de prueba es de  $0,056 \text{ min}^{-1}$  y  $0,255 \text{ min}^{-1}$  (medicamento de prueba y medicamento de referencia) en el pH 1,2 (ver anexo 6) para el pH 4,5 las constantes de disolución son:  $0,162 \text{ min}^{-1}$ , y  $0,149 \text{ min}^{-1}$  (medicamento de prueba y medicamento de referencia) (ver anexo 7) y para el pH 6,8 las constantes de disolución son  $0,197 \text{ min}^{-1}$  y  $0,114 \text{ min}^{-1}$  (ver anexo 8) por lo que el porcentaje de disolución es de 0,056 % y 0,225% en el pH 1,2; para el pH 4,5 los porcentajes de disolución es de 0,162%; 0,149% y para el pH 6,8 los porcentajes de disolución son 0,197% y 0,114% de principio activo de atenolol se disuelve en un minuto en las tabletas de prueba como en las de referencia. Con los datos obtenidos de la constante de disolución se observa que en el medio de disolución pH 1,2; los medicamentos de prueba disuelven 0,056% en un minuto mientras que el medicamento de referencia es mayor debido a que disuelve 0,225% en un minuto, corroborando la rápida disolución que tiene el medicamento de referencia observado gráficamente Y el proceso de liberación del principio activo en los medios de disolución de pH 4,5 se observa el retraso en la disolución del principio activo del medicamento en prueba con respecto al medicamento de referencia; mientras que en medio de disolución pH 6,8 no se observa el retraso y la constante de disolución de las formulaciones es 0,197% para el medicamento de prueba y 0,114% para el medicamento de referencia. Estos resultados observados en la investigación podrían ser indicativo de la influencia de los factores farmacotécnicos como son

los procesos fisicoquímicos en la liberación del fármaco; para que un principio activo pueda absorberse, se ha de producir en primer término su liberación de la forma de dosificación sólida que lo contiene, en un conjunto de procesos que conducen a la disolución del fármaco<sup>33</sup>.

Estos resultados observados en la investigación podrían ser indicativo de la influencia de los factores farmacotécnicos y fisicoquímicos en la liberación del fármaco; para que un principio activo pueda absorberse, se ha de producir en primer término su liberación de la forma de dosificación sólida que lo contiene, en un conjunto de procesos que conducen a la disolución del fármaco. El proceso de disolución implica una serie de etapas fisicoquímicas intermedias: humectación, hinchamiento, capilaridad, solubilidad y difusión. Tras la humectación de la forma farmacéutica la mayoría de las formas de dosificación convencionales sufren un proceso de desintegración previo a la disolución del fármaco. Tras la desintegración de la forma farmacéutica, el fármaco contenido en ella queda expuesto al medio de disolución al medio de disolución, con lo que se produciría la humectación del principio activo y su posterior disolución en el medio circundante<sup>34</sup>.

Las tabletas de Atenolol genérico no presentan una equivalencia terapéutica con respecto a las tabletas de Atenolol innovador debido posiblemente a diferencias en la formulación, esto se observó desde el momento en que se pesaron y se calculó el peso promedio de cada producto, la diferencia fue significativa (aproximadamente 300 mg); lo que indica que la deficiencia en cantidad y calidad de los excipientes y otros factores como la procedencia tanto del ingrediente activo como de los excipientes, así como las características cristalinas de los mismos pudieron ser determinantes en el comportamiento de las tabletas al momento de liberar el principio activo en el medio de disolución, de la misma forma son determinantes los procesos farmacotécnicos.

La información de excipientes en el inserto para el producto de prueba atenolol son: almidón de maíz (desintegrante), almidón glicolato de sodio (tipo A) (desintegrante), estearato de magnesio (diluyente), almidón de maíz en pasta 6% C.S.P. (aglutinante); mientras que en el producto de referencia encontramos: carbonato de magnesio pesado (diluyente), gelatina (aglutinante), almidón de maíz (desintegrante), lauril sulfato de sodio (desintegrante), estearato de magnesio (diluyente). Como excipiente, el carbonato de magnesio se usa principalmente como un diluyente de tableta compresible en concentraciones de

hasta 45% p/p. El carbonato de magnesio pesado produce tabletas con alto aplastamiento fuerza, baja friabilidad y buenas propiedades de desintegración. En la investigación bioequivalencia de paracetamol en el cual uno de los excipientes es un aglutinante, Teniendo en cuenta que el Paracetamol forma complejos con aglutinantes hidrofílicos, como el PVP, cuya velocidad de disolución es mayor que la de la droga libre, la incorporación del mismo en forma de solución facilita la formación de dichos complejos y acelera la velocidad de penetración del medio de disolución en la superficie de las partículas de polvo, aumentando así la velocidad de disolución de la droga. Así mismo también con el desintegrante La disminución de la cantidad de almidón en la formulación provocó menor velocidad de disolución en los primeros minutos del proceso, mejorando las características organolépticas de la forma farmacéutica al evitar efectos desagradables<sup>35</sup>.

En la investigación “Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propranolol 40 mg multifuente e innovador Trujillo-Perú 2013” Los excipientes utilizados (factores de formulación) en la elaboración de las tabletas de Propranolol genérico en estudio no se han reportado en las referencias bibliográficas, pero sí se han descrito para Inderal: lactosa (diluyente), gelatina (aglutinante), carboximetilcelulosa cálcica (desintegrante), estearato de magnesio (lubricante), hipromelosa (polímero de recubrimiento), glicerol (plastificante), dióxido de titanio (opacificante) y carmín (colorante)<sup>36</sup>.

En cuanto al excipiente lauril sulfato de sodio (desintegrante), que se encuentra en el medicamento de referencia los desintegrantes son sustancias o mezclas de ellas, que aceleran la desintegración de un principio activo en el agua y los jugos gástricos, esto lo consiguen aumentando la superficie, con un hinchamiento que permite la penetración del líquido, y se desprenden las partículas del principio activo. Las partículas de principio activo libres se disuelven y pueden ser absorbidas. Por tanto, el desintegrante deberá ser más soluble que el principio activo<sup>37</sup>.

Algunos estudios se han realizado análisis exhaustivos de efecto de los excipientes en monocapas de células utilizando diferentes principios activos (atenolol, Aciclovir, furosemida, hidroclorotiazida y cimetidina). Donde se muestra los datos de permeabilidad obtenidos cuando se realizó el ensayo e transporte de manitol en presencia de una batería de excipientes. Los datos muestran un gran incremento de la permeabilidad en presencia del tensioactivo anionico lauril

sulfato de sódico. Este compuesto que es uno de los más utilizados en formulaciones solidas como humectante, ha demostrado en diferentes estudios que aumenta considerablemente la permeabilidad ya que afecta a las uniones intercelulares provocando un aumento de la distancia intercelular<sup>31</sup>.

El excipiente del medicamento de referencia es el carbonato de magnesio que se ha encontrado que el carbonato de magnesio aumenta la disolución de formulaciones de acetazolamida a un pH de 1.12; Sin embargo, la disolución fue retardado a un pH de 7.4. Por lo cual se podría afirmar que rápida disolución a un pH 1,2<sup>37</sup>.

Los excipientes que enlentezcan la velocidad de disolución de los fármacos de clase III podrían producir problemas de no equivalencia en formulaciones susceptibles de bioexención, debido a que uno de los requisitos es que los principios activos sean de velocidad de disolución muy rápida y no se contempla la posibilidad de que la propia formulación entorpezca el proceso. Sin embargo, en este caso dado que el ensayo de disolución es precisamente el adecuado para discriminar las diferentes velocidades de disolución la propia bioexención es decir realizar el ensayo de bioequivalencia *in vitro* garantiza que no exista riesgo de no equivalencia<sup>3</sup>.

El modelo estadístico empleado para la interpretación de los resultados de la investigación es el Modelo de acercamiento independiente que emplea el cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ); muestra como resultado de la comparación de los perfiles de disolución del producto de prueba atenolol genérico 100 mg tabletas y el producto de referencia Tenormin® 100 mg tabletas en cada uno de los tres medios de disolución donde el factor de similitud ( $f_2$ ) es menor a 50 (ver Tabla 2); con el siguiente detalle: con el medio de disolución pH 1,2 :  $f_2 = 22.05 < 50$ ; para el pH 4,5  $f_2 = 41.23 < 50$ ; y para el pH 6,8  $f_2 = 39.55 < 50$ ; Se concluye demostrando que el atenolol 100 mg tabletas medicamento de prueba no es equivalente terapéutico al medicamento de referencia de referencia Tenormin® 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 bioexención; también cabe mencionar que la FDA considera a la Clase I para una bioexención y la OMS a las Clases I, II y III.

De acuerdo al análisis obtenido en el análisis estadístico Se rechaza la hipótesis nula si el valor de " $p$ " asociado al resultado observado es igual o menor que el

nivel de significación establecido, convencionalmente 0,05 ó 0,01. Es decir, el valor “ $p$ ” nos muestra la probabilidad de haber obtenido el resultado que hemos obtenido si suponemos que la hipótesis nula es cierta<sup>38</sup>.

Si el valor de “ $p$ ” es inferior al nivel de significación, lo más verosímil es que la hipótesis de partida sea falsa. Sin embargo, también es posible que estemos ante una observación atípica, por lo que estaríamos cometiendo el error estadístico de rechazar la hipótesis nula cuando ésta es cierta basándonos en que hemos tenido una observación atípica. Este tipo de errores se puede subsanar rebajando el valor de “ $p$ ”; un valor “ $p$ ” de 0,05 es usado en investigaciones habituales sociológicas mientras que valores “ $p$ ” de 0,01 se utilizan en investigaciones médicas, en las que cometer un error puede acarrear consecuencias más graves. También se puede tratar de subsanar dicho error aumentando el tamaño de la muestra obtenida, lo que reduce la posibilidad de que el dato obtenido sea casualmente raro<sup>38</sup>.

El valor de “ $p$ ” es un valor de probabilidad, por lo que oscila entre 0 y 1. Así, se suele decir que valores altos de “ $p$ ” no rechazan la hipótesis nula o, dicho de forma correcta, no permiten rechazar la  $H_0$ . De igual manera, valores bajos de “ $p$ ” rechazan la  $H_0$ <sup>38</sup>.



## VI. CONCLUSIONES

1. El Atenolol genérico y el medicamento innovador Tenormin® no son intercambiables terapéuticamente.
2. Se determinó el perfil de disolución para la Atenolol genérico y el medicamento innovador Tenormin®, en un porcentaje mayor a 85 % en 30 minutos para todos los lotes.
3. El Atenolol genérico y el medicamento innovador Tenormin® no son equivalentes terapéuticamente ya que través del su factor ( $f_2$ ) para el pH 1,2  $f_2=22.05$ ; para el pH 4,5  $f_2=41,23$  y para el pH 6,8  $f_2=39,55$ .



## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Evaluar la calidad de las formulaciones que tienen un mismo principio activo en una misma forma farmacéutica, la cual debe ser usada como guía para el mejoramiento continuo de las formulaciones disponibles en el mercado peruano.
2. Realizar una verificación a los equipos a usar para evitar errores sistemáticos que finalmente conlleven a graves consecuencias clínicas.
3. Promover capacitaciones en el campo de intercambiabilidad terapéutica, debido a que es un tema de actualidad y de suma importancia.
4. La autoridad reguladora debe exigir el cumplimiento del Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos multifuente o genéricos.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esperanza M. La intercambiabilidad de medicamentos universidad de la plata Brasil 2011 disponible en:  
<file:///C:/Users/Juan%20Carlos/Downloads/all-0001.pdf> acceso el 20 de mayo del 2017.
2. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Criterios científicos para los ensayos de Bioequivalencia (*in vivo e in vitro*), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana; 2005.
3. FDA. Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, US Center for Drug Evaluation and Research; 1997.
4. DIGEMID Directiva sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, 2014 disponible en:  
[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/Documentos Varios/P32\\_2014-10-27\\_Directiva\\_Equivalencia.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/Documentos Varios/P32_2014-10-27_Directiva_Equivalencia.pdf) (Acceso 22 de mayo del 2017).
5. WHO Proposal to Waive *In Vivo* Bioequivalence Requirements for WHO Model List of Essential Medicines Immediate-release, Solid Oral Dosage Forms. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 8 disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js19640en/> (acceso 20 de mayo del 2017)
6. OPS (Organización Panamericana de la Salud). Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de trabajo en Bioequivalencia (BE). Documento Técnico N° 8. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los Productos Farmacéuticos. 2011 disponible en:  
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22162es/s22162es.pdf>. (acceso el 11 de mayo del 2017).
7. Martínez L. Zantac 150 y ranitidina de producción nacional liberación *in vitro* centro de investigación y desarrollo de medicamentos revista cubana ciudad de la habana agosto 2004 disponible  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S00347515200400020002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00347515200400020002) (acceso 24 de octubre 2017).
8. Alves A. Determinación de captopril por HPLC acoplado al espectrofotómetro de masa aplicado en el estudio de bioequivalencia. Brasil marzo 2005 disponible en  
[https://www.researchgate.net/publication/276279517\\_Determination\\_of\\_Captopril\\_in\\_Plasma\\_by\\_HighPerformance\\_Liquid\\_Chromatography\\_Application\\_in\\_an\\_In-Vivo\\_Evaluation\\_of\\_Drug\\_Release\\_from\\_Hydrogel](https://www.researchgate.net/publication/276279517_Determination_of_Captopril_in_Plasma_by_HighPerformance_Liquid_Chromatography_Application_in_an_In-Vivo_Evaluation_of_Drug_Release_from_Hydrogel) (acceso el 29 de mayo del 2018)
9. Alarcón I. Evaluación de los perfiles de disolución de carbamacepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala universidad del valle de Guatemala Guatemala 2005.
10. García A. Jornada sobre los estudios de bioequivalencia en España - España 2000 disponible en: <http://hdl.handle.net.1048616788077> acceso el (24 de octubre del 2017)
11. Placencia M. La bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: Estudios comparativos entre países latinoamericanos [tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010.

12. Herrera O, Grande M. Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú. Med Hered (Perú). 2010.
13. Tito A. Equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de ácido acetilsalicílico disponibles en el Perú [tesis para optar el título de químico farmacéutico] facultad de ciencias farmacéuticas y bioquímicas universidad Inca Garcilaso de la Vega Lima 2017 disponible en [http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/1875/TESIS\\_AL\\_EXIS%20TITO%20YNCA.pdf?sequence=2&isAllowed=y](http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/1875/TESIS_AL_EXIS%20TITO%20YNCA.pdf?sequence=2&isAllowed=y) acceso el (07 de agosto del 2018)
14. Soto Y. Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera® [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico] como tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutica. Ayacucho. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2012.
15. Gómez M. Intercambiabilidad terapéutica entre metoclopramida 10 mg tabletas genéricas y el medicamento innovador Primperam 10 mg tabletas Ayacucho 2016 [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico] Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2016
16. Cisneros J. Intercambiabilidad terapéutica entre Ácido Acetil Salicílico 500 mg tabletas genéricas y el medicamento innovador Aspirina 500 mg tabletas -Ayacucho 2017 [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico] Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga 2017
17. Diez M. Información terapéutica del Sistema nacional de salud, 2002 disponible en:  
<https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/generico.pdf>. (Acceso 23 de mayo del 2017).
18. F.D.A. (Food and Drug Administration). Guía para la industria: Exención para los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales solidas de liberación inmediata en base a un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. E.E. U.U. 2000. [Acceso 12 de mayo del 2017]. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm>.
19. Farmacopea de los Estados Unidos de América 40– Formulario Nacional 35. EE.UU. 2017
20. Saavedra, V, Iturrizaga L. Estudios de bioexención (*in vitro*) para establecer bioequivalencia de medicamentos, Chile 2011 disponible en:  
[http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/129058/Saavedra\\_et\\_al\\_2011-articulo.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/129058/Saavedra_et_al_2011-articulo.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (acceso 02 junio del 2017).
21. Gohel M, Sarvaiya K. Mathematical Approach for the Assessment of Similarity Factor Using a New Scheme for Calculating Weight, India 2009 disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2839401/> (acceso 17 de junio del 2017).
22. F.D.A. (Food and Drug Administration) Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente - consideraciones generales. E.E. U.U. 2000. [Acceso 12 de mayo 2017]. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>.
23. DIGEMID Bioequivalencia sistema de clasificación biofarmacéutica boletín informativo segunda edición abril 2006 disponible en:  
<https://es.scribd.com/document/245399972/Sistema-de-Clasificacion-Biofarmaceutica> (acceso 17 de junio del 2017)

24. Zavaleta A., Salas M. Bioequivalencia de medicamentos *in vivo e in vitro* (bioexención) Perú, marzo 2016 disponible en:  
<http://repebis.upch.edu.pe/articulos/diag/v55n1/a4.pdf> (acceso 20 de junio del 2017)
25. ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) Ensayo de disolución de atenolol; Disponible en:  
[http://www.anmat.gov.ar/fna/ensayo\\_disolucion.pdf](http://www.anmat.gov.ar/fna/ensayo_disolucion.pdf) (Acceso 30 de mayo del 2017)
26. Mendoza N. Farmacología médica. México D.F. Editorial Panamericana S.A. 2008
27. Fernández L. Farmacología Básica y Clínica. 18ª. Edición. Madrid. Editorial médica panamericana. 2008.
28. Bermejo M. Estudios de liberación y correlaciones tecnología farmacéutica curso Universidad de Valencia 2004 disponible en:  
<https://www.uv.es/~mbermejo/LiberacionTema26.pdf> (Acceso el 21 de mayo del 2018)
29. Salvador N., Salazar O. Determinación de la equivalencia terapéutica in vitro de tabletas de atenolol dispensadas en el hospital nacional rosales durante el año 2005 el salvador disponible en  
<http://ri.ues.edu.sv/3124/1/16100286.pdf> (acceso 01 junio 2018).
30. Alva, P., Caballero O. comparación de perfiles de disolución de albendazol en tabletas 200 mg multifuente e innovador comercialización en Perú Trujillo - Perú 2015 disponible en:  
<http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/farmabioq/article/view/1045> (acceso 25 mayo 2018)
31. Pérez M. Estudio de bioequivalencia in vitro de dos formas farmacéutica perorales multifuente de liberación inmediata con metformina como principio activo Bogotá-Colombia 2013 disponible en:  
<http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v42n2/v42n2a02.pdf> (acceso 25 de mayo 2018)
32. Herrera O. Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensados en la ciudad de Ica-Perú 2012 disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2012000300003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2012000300003) (acceso el 27 mayo del 2018)
33. Domenech J., Martinez J. Biofarmacia y farmacéutica vol II Mexico editorial síntesis S.A. 2008
34. Ruiz M. La intercambiabilidad de medicamentos: consideraciones biofarmacéuticas y terapéuticas Doctoral dissertation, Facultad de Ciencias Exactas disponible en:  
2011[http://www.latamjpharm.org/trabajos/11/2/LAJOP\\_11\\_2\\_1\\_1\\_8AN95V4A54.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/11/2/LAJOP_11_2_1_1_8AN95V4A54.pdf) (acceso 02 de junio del 2018)
35. Vásquez M. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de acetaminofén o paracetamol genérico 500mg tableta de producción guatemalteca que se expende en farmacias comerciales versus el medicamento innovador a través de perfiles de disolución Guatemala noviembre 2016 disponible en:  
[http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_4033.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_4033.pdf) (acceso 01 junio del 21018)
36. Alva P., Ruidiaz D Bioequivalencia in vitro de tabletas de propanolol 40 mg multifuente e innovador Trujillo-Perú 2013.disponible en:  
<file:///C:/Users/Juan%20Carlos/Downloads/447-930-1-PB.pdf> (acceso el 02 de junio del 2018)

37. Rowe R., Sheskey P. Handbook of pharmaceutical excipients USA sexta edición 2009
38. Manterola C. El valor de “p” y la “significación estadística”. Aspectos generales y su valor en la práctica clínica Chile febrero 2008 disponible en <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcir/v60n1/art18.pdf> (acceso el 10 de junio del 2018)



## **ANEXOS**



**Anexo 1.** Resultados de peso promedio de Tenormin® y atenolol genérico 100 mg tabletas, para el ensayo de valoración (mg). Lima 2018.

Tableta	Tenormin 100 mg tableta (%)	Atenolol 100	Atenolol 100	Atenolol 100
		mg tableta Lote 753170801(%)	mg tableta Lote 753170601 (%)	mg tableta Lote 753160801(%)
1	418.5	145.6	149.6	151.7
2	410.6	146.8	144.7	150.1
3	425.1	147.5	144.8	151.4
4	424.0	144.3	146.5	150.9
5	419.3	146.8	148.3	149.5
6	427.9	148.3	145.6	151.9
7	416.7	148.5	147.6	150.8
8	417.6	148.3	150.2	149.3
9	428.3	147.1	147.6	151.9
10	423.4	145.6	148.6	151.4
11	417.2	150.0	145.8	149.7
12	418.2	149.9	151.9	150.2
13	417.8	150.1	148.6	150.6
14	425.0	149.5	146.3	150.9
15	419.8	150.0	149.8	149.9
16	418.4	149.7	146.2	151.6
17	415.9	149.6	142.5	149.9
18	427.0	146.5	146.2	151.3
19	419.2	149.2	147.6	150.9
20	421.2	146.2	146.2	151.8
<b>Promedio</b>	<b>420.6</b>	<b>148.0</b>	<b>147.2</b>	<b>150.8</b>

**Anexo 2.** Resultados de contenido de Atenolol en Tenormin® y Atenolol genérico 100 mg tabletas. Lima – 2018.

<b>Especificación</b>	<b>Tenormin 100 mg tableta</b>	<b>atenolol 100 mg tableta Lote 1</b>	<b>atenolol 100 mg tableta Lote 2</b>	<b>atenolol 100 mg tableta Lote 3</b>
<b>mg/tab - 110,0 mg/tab</b>	102.8	100.2	99.0	97.0
<b>90,0% - 110,0%</b>	102.8	100.2	99.0	97.0

**Anexo 3.** Resultado de uniformidad de unidades de dosificación de Atenolol en Tenormin y atenolol genérico 100 mg tabletas Lima 2018.

<b>Tableta</b>	<b>Tenormin 100 mg tableta (%)</b>	<b>Atenolol 100 mg tableta Lote 1(%)</b>	<b>Atenolol 100 mg tableta Lote 2 (%)</b>	<b>Atenolol 100 mg tableta Lote 3 (%)</b>
<b>1</b>	100.803	96.406	97.099	98.965
<b>2</b>	98.702	96.284	97.196	93.646
<b>3</b>	98.633	99.572	96.878	94.699
<b>4</b>	105.703	95.695	92.362	95.524
<b>5</b>	98.366	98.307	92.858	96.488
<b>6</b>	98.350	92.043	92.791	93.603
<b>7</b>	98.004	96.616	94.889	95.523
<b>8</b>	99.259	95.581	97.576	97.359
<b>9</b>	97.947	96.784	99.040	93.802
<b>10</b>	100.850	95.997	100.114	96.374
<b>Promedio</b>	99.662	96.329	96.080	95.598
<b>VAR</b>	2.367	1.948	2.721	1.753
<b>AV</b>	5.7	4.7	6.5	4.2

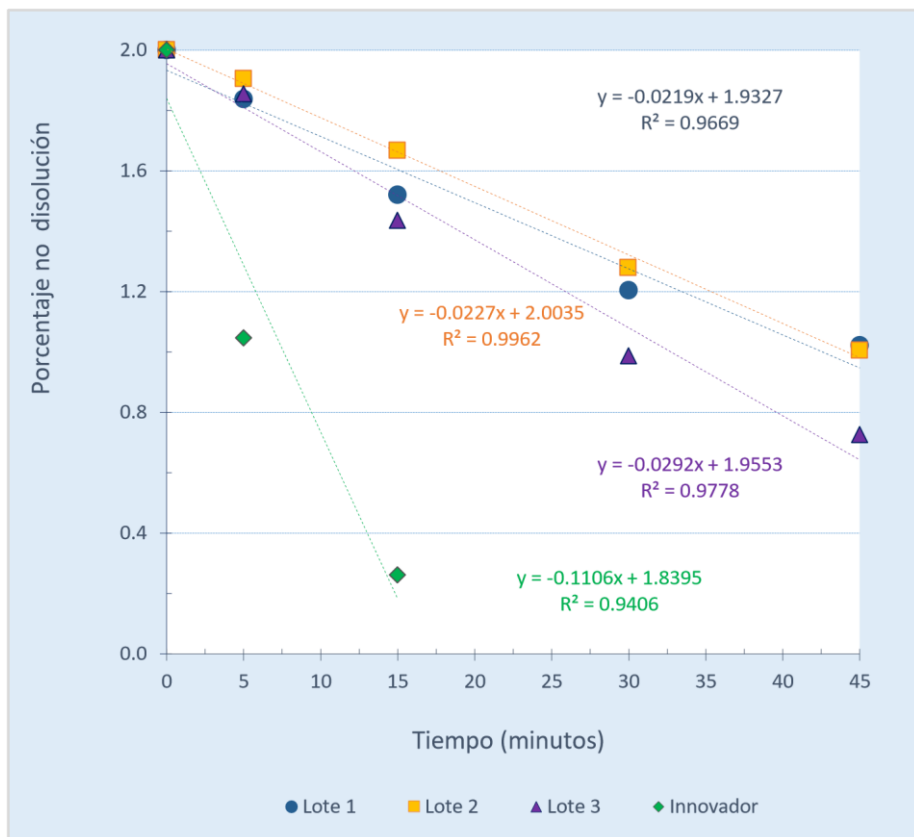
**Anexo 4.** Resultados del ensayo de disolución de Atenolol en Tenormin® y Atenolol genérico 100 mg tabletas. Lima – 2018.

<b>Tableta</b>	<b>Tenormin 100 mg tableta (%)</b>	<b>Atenolol 100 mg tableta Lote 1 (%)</b>	<b>Atenolol 100 mg tableta Lote 2 (%)</b>	<b>Atenolol 100 mg tableta Lote 3 (%)</b>
<b>1</b>	99.995	94.522	89.425	94.002
<b>2</b>	99.061	97.780	92.940	95.549
<b>3</b>	97.316	97.437	95.647	96.367
<b>4</b>	100.392	96.241	93.304	96.941
<b>5</b>	99.750	99.560	89.797	97.107
<b>6</b>	98.467	98.265	92.528	97.528
<b>Promedio</b>	<b>99.164</b>	<b>97.300</b>	<b>92.274</b>	<b>96.252</b>
<b>RSD</b>	<b>1.146</b>	<b>1.788</b>	<b>2.528</b>	<b>1.347</b>

**Anexo 5.** Constante de disolución de los perfiles de disolución en cada uno de los tres medios de disolución a diferentes pH. Lima – 2018.

<b>Constante de disolución</b>		
<b>Medio de disolución</b>	<b>Tenormin 100 mg tabletas (medicamento de referencia)</b>	<b>Atenolol 100 mg tabletas (medicamento de prueba)</b>
<b>pH 1,2</b>	0,225	0,056
<b>pH 4,5</b>	0,149	0,162
<b>pH 6,8</b>	0,114	0,197

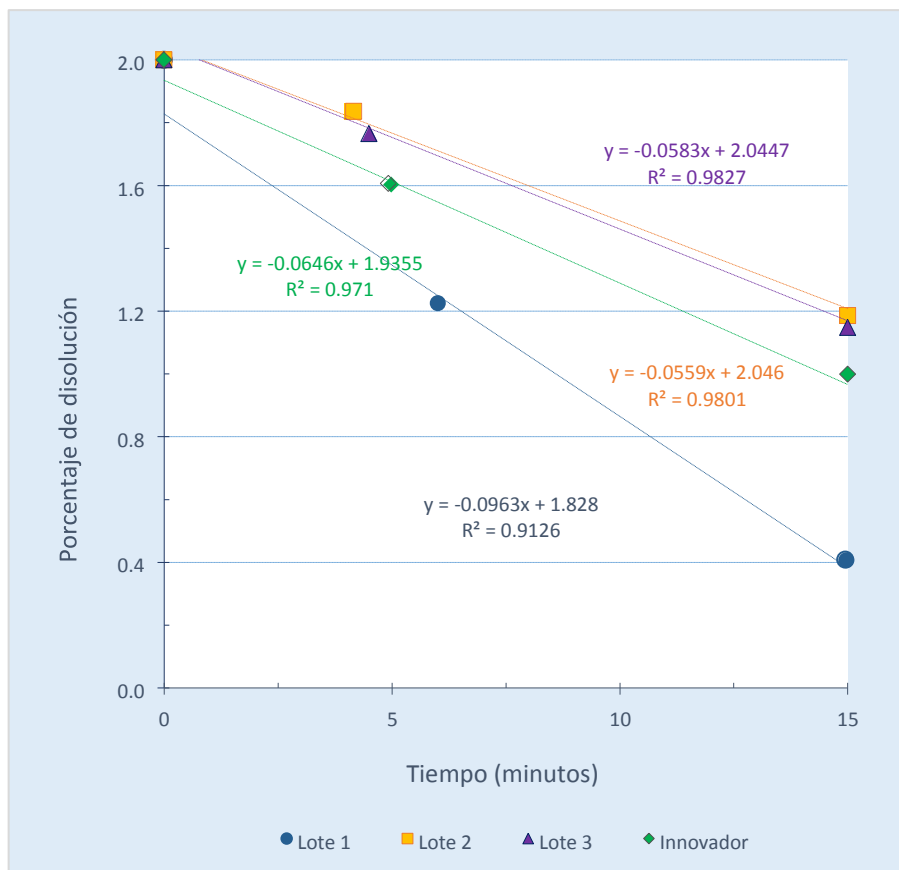
**Anexo 6.** Variación del porcentaje de Atenolol no disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para una ecuación de primer orden. Lima 2018.



Medicamento	lote	(Kd)
Innovador	innovador	0.255 min <sup>-1</sup>
	Lote 1	0.050 min <sup>-1</sup>
Genérico	Lote 2	0.052 min <sup>-1</sup>
	Lote 3	0.067 min <sup>-1</sup>

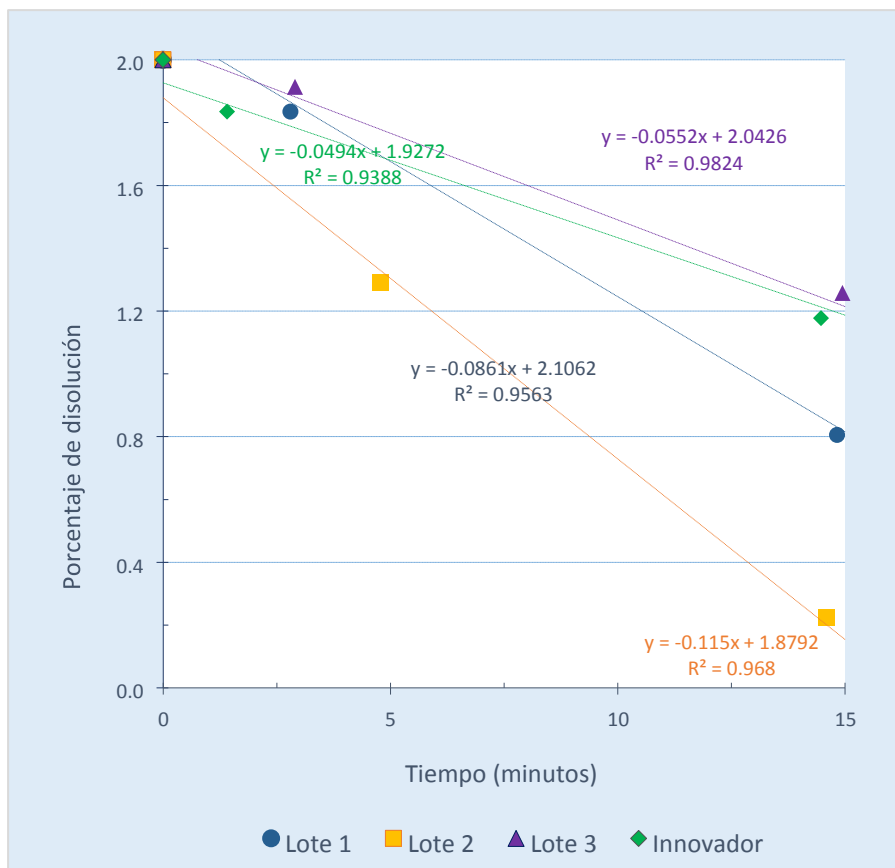


**Anexo 7.** Variación del porcentaje de Atenolol no disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para una ecuación de primer orden. Lima 2018.



Medicamento	Lote	(Kd)
Innovador	Innovador	0.149 min <sup>-1</sup>
	Lote 1	0.222 min <sup>-1</sup>
Genérico	Lote 2	0.129 min <sup>-1</sup>
	Lote 3	0.134 min <sup>-1</sup>

**Anexo 8.** Variación del porcentaje de Atenolol no disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para una ecuación de primer orden. Lima 2018.



Medicamento	Lote	(Kd)
Innovador	Innovador	0.114 min <sup>-1</sup>
	Lote 1	0.198 min <sup>-1</sup>
Genérico	Lote 2	0.265 min <sup>-1</sup>
	Lote 3	0.127 min <sup>-1</sup>

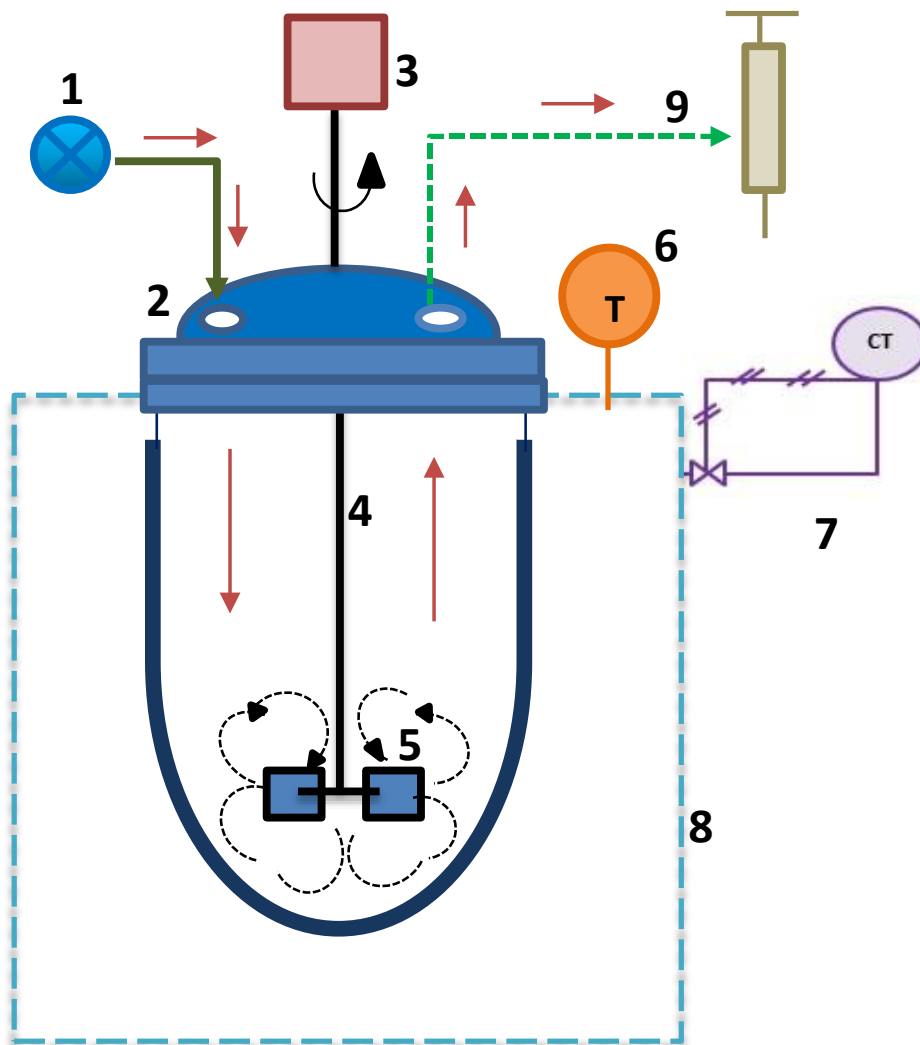
**Anexo 9.** Comparación de datos con t de student para una sola población. Lima 2018.

<b>Estadísticas de muestra única</b>				
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Media de error estándar</b>
<b>pH 1,2</b>	3	22.050	2.962	1.710
<b>pH 4,5</b>	3	41.230	6.026	3.479
<b>pH 6,8</b>	3	39.547	1.520	0.877

<b>Prueba de muestra única</b>	
<b>Valor de prueba = 50</b>	

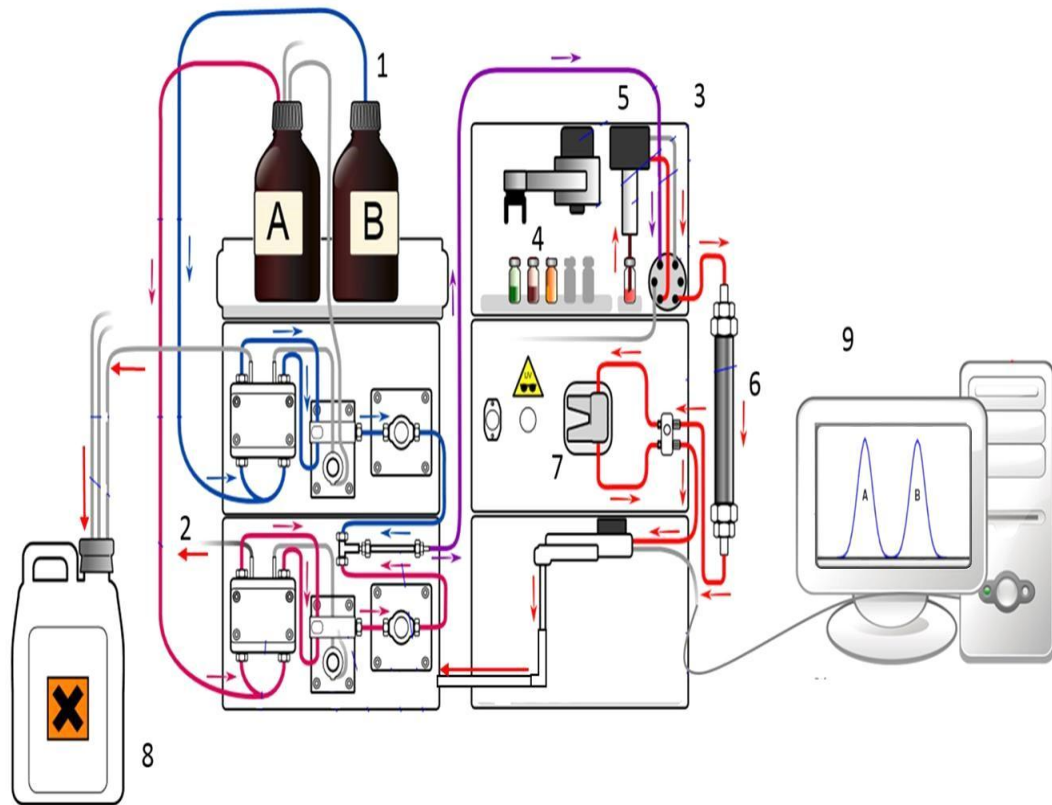
<b>t</b>	<b>Gl</b>	<b>Sig.</b>	<b>Diferencia (bilateral)</b>	<b>95% de intervalo de confianza de la diferencia</b>		
				<b>de medias</b>	<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>
<b>pH 1,2</b>	-16.341	2	.004	-27.95000	-35.3092	-20.5908
<b>pH 4,5</b>	-2.521	2	.128	-8.77000	-23.7401	6.2001
<b>pH 6,8</b>	-11.914	2	.007	-10.45333	-14.2284	-6.6782

Anexo 10. Diagrama de flujo del disolutor.



1. Muestra (tableta)
2. Ingreso de muestra
3. Motor
4. Eje
5. Paleta (aparato II)
6. Medidor de temperatura
7. Controlador de temperatura
8. Tanque
9. Automuestreador

**Anexo 11.** Diagrama de flujo del cromatógrafo líquido de alta performance.



1. Fase móvil
2. Bomba de alta presión
3. Autosampler
4. Muestra
5. Jeringa de inyección
6. Columna cromatográfica
7. Detector UV-Vis
8. Colector de desechos
9. Adquisición de datos (integrador o registros)

## Anexo 12. Matriz de consistencia.

Titulo	Problema	Objetivo	Marco teórico	Hipótesis	Variables	Metodología
Intercambiabilidad terapéutica entre atenolol genérica y el medicamento innovador Tenormin®, Lima 2017”	¿existe intercambia bilidad terapéutica entre atenolol genérica y el medicamento innovador Tenormin®, Lima 2017”?	<p><b>Objetivo General:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre atenolol genérico y medicamento innovador Tenormin®.</li> </ul> <p><b>Objetivos Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar el perfil de disolución para la atenolol genérico y medicamento de innovador Tenormin®,</li> <li>Determinar la equivalencia farmacéutica entre atenolol genérico y medicamento de innovador Tenormin® a través del cálculo del factor de similitud (<math>f_2</math>).</li> </ul>	<p><b>Biodisponibilidad.</b> Se define la biodisponibilidad como la velocidad y la medida en que se absorbe el ingrediente activo o la fracción activa de un fármaco y se hace disponible en el sitio de acción. Para los productos farmacéuticos no destinados a ser absorbidos en la corriente sanguínea, se puede evaluar la biodisponibilidad por medio de mediciones indicadas para reflejar la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa se hacen disponibles en el sitio de acción.</p> <p><b>Estudios de bioequivalencia.</b> Dos productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo son considerados bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades (velocidad y magnitud), después de la administración en la misma dosis molar, se encuentran dentro de los límites predefinidos aceptables entre el producto multifuente y el producto comparador.</p>	<p>Existe intercambiabilidad terapéutica entre Atenolol genérico y el medicamento innovador Tenormin® cuando el factor de similitud (<math>f_2</math>) es mayor o igual a 50.</p> <p><b>Hipótesis nula:</b> El porcentaje disuelto de Atenolol en función al tiempo es estadísticamente similar al del medicamento innovador Tenormin®.</p> <p><b>Hipótesis alterna:</b> El porcentaje disuelto de Atenolol en función al tiempo es estadísticamente diferente al del medicamento innovador Tenormin®.</p>	<p><b>Variable independiente (Vi):</b> tabletas de Atenolol genérico e innovador (referencia).</p> <p><b>Indicador:</b> porcentaje de disolución del medicamento genérico e innovador (referencia)</p> <p><b>Variable dependiente (Vd):</b> intercambiabilidad terapéutica de factor de similitud</p>	<p><b>Tipo de estudio:</b> Descriptivo</p> <p><b>Población:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medicamento genérico de atenolol 100 mg tabletas y el medicamento innovador Tenormin® 100 mg tabletas, expandidas en las farmacias de los hospitales de Lima – Perú. <b>Muestra:</b></li> <li>100 tabletas de atenolol 100 mg de 4 diferentes lotes con fechas de vencimiento de setiembre del 2019, fabricado por el laboratorio IQFARMA S.A.</li> <li>100 tabletas de Tenormin® 100 mg con fechas de vencimiento de setiembre del 2019, fabricado por el laboratorio AZTRACENECA S.A 100 tabletas de Tenormin®.</li> </ul> <p><b>Análisis estadístico.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se construirá gráficos bivariados de la variación del porcentaje disuelto en función del tiempo, para obtener los perfiles de disolución.</li> <li>Se calculara la media, desviación estándar y coeficiente de variación para evaluar el porcentaje de disolución.</li> </ul>