

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN  
CRISTÓBAL DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Intercambiabilidad terapéutica entre Metildopa genérico  
y el medicamento innovador Aldomet 250 mg tabletas.

Lima-2015.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

Bach. ALARCÓN CASTRO, Yenny

AYACUCHO – PERÚ

2016

## ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R.D.N° 195-2016-FCSA-UNSCH

Bach. Yenny Alarcón Castro

En la ciudad de Ayacucho siendo las cuatro de la tarde del viernes 16 de setiembre del año dos mil dieciséis en el local del centro Tecnológico Informático, reunidos los docentes presididos por el doctor Emilio Ramírez Roca en su condición de decano de la Facultad de Ciencias de la Salud, con la asistencia de los miembros del jurado calificador: Mg. Maricela López Sierralta (secretaria docente) Q.F. Juan Paniagua Segovia; Mg. Marco Arones Jara (asesor) para recepcionar la tesis titulada: "intercambiabilidad terapéutica entre metildopa genérico y el medicamento innovadora aldonet 250 mg tabletas. Lima 2015" presentado por la bachiller en Farmacia y Bioquímica Srta. Yenny Alarcón Castro quien pretende optar el título profesional de Química Farmacéutica.

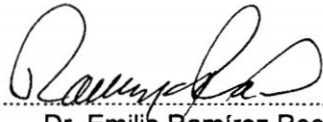
El decano inicia el acto de sustentación dando lectura a la R-D. 195-2016-FCSA-UNSCH y verificando los documentos en mesa, para luego ceder la palabra al bachiller sustentante para que inicie la exposición de su trabajo de investigación en un tiempo correspondiente no mayor a cuarenta y cinco minutos reglamentarios.

En la siguiente etapa el decano sede la palabra a los miembros del jurado calificador para que realicen las aclaraciones, observaciones y preguntas que crean conveniente, para que luego solicite al sustentante y al público en general para que abandonen el auditorio dejando a los miembros del jurado calificador para que culminen y emitan la calificación correspondiente como sigue:

JURADO CALIFICADOR	TEXTO	EXPOSICION DEL TRABAJO	RESPUESTA A PREGUNTAS	PROMEDIO
Mg. Maricela López Sierralta	18	18	18	18
Q.F. Juan Paniagua Segovia	18	18	18	18
Mg. Marco Arones Jara	18	18	18	18
<b>PROMEDIO TOTAL</b>				<b>18</b>

De la evaluación realizada, la sustentante obtiene la nota promedio de dieciocho (18) de la cual dan fé los miembros del jurado calificador, estampando su firma al

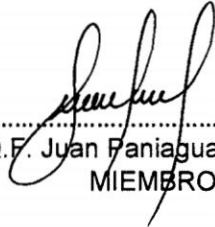
pie de la presente. Culmina el acto de la sustentación siendo las seis de la noche.



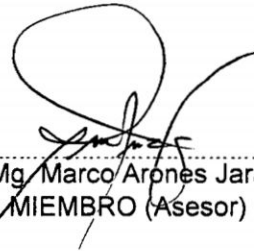
Dr. Emilio Ramírez Roca  
PRESIDENTE



Mg. Mariçela López Sierralta  
MIEMBRO (secretaria docente)



Q.F. Juan Paniagua Segovia  
MIEMBRO



Mg. Marco Arones Jara  
MIEMBRO (Asesor)

A mis padres (Leoncia y Cesar),  
abuelos, hermanos y familiares que  
me apoyaron incondicionalmente  
durante mis años de formación  
profesional.



## **AGRADECIMIENTO**

A la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, mi *Alma Mater*, que forma excelentes profesionales al servicio de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica y mis queridos docentes que me impartieron sus conocimientos y experiencias en el transcurso de mi vida estudiantil, en especial al Mg. QF. José Diez Macavilca, Mg. QF. Enrique Aguilar Felices, Mg. QF. Maricela López Sierralta, QF. Hugo Luna Molero, QF. Juan Paniagua Segovia.

A mi asesor Mg. QF. Marco Rolando Aronés Jara, que accedió a brindarme toda su paciencia, capacidad y experiencia científica; a la QF. Vivian Mego Quevedo Jefa de Físicoquímico de Instituto Quimioterápico S.A. y a todas las personas por su apoyo incondicional, para lograr ejecutar este proyecto de investigación.

## ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	v
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	4
2.2.1 Biodisponibilidad y Bioequivalencia	4
2.2.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	7
2.2.3 Bioexención	8
2.2.4 Cinética de disolución	9
2.2.5 Comparación de similitud de perfiles de disolución	13
2.2.6 Metildopa	14
2.3 Marco legal	15
III. MATERIALES Y METODOS	17
3.1 Lugar de ejecución	17
3.2 Definición de la población y muestra	17
3.2.1 Población	17
3.2.2 Muestra:	17
3.2.3 Estándar	17
3.3 Metodología y recolección de datos	17
3.3.1 Determinación del contenido	17
3.3.2 Uniformidad de unidades de dosificación	18
3.3.3 Prueba de disolución	19
3.3.4. Perfil de disolución	20
3.3.5 Cálculo del porcentaje de fármaco no disuelto	21
3.4 Tipo de investigación	22
3.4.1 Diseño de investigación	22
3.5 Análisis de datos	22

	Pág.
3.5.1 Factor de similitud ( $f_2$ )	22
3.5.2 Cinética de disolución	22
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSION	33
VI. CONCLUSIONES	39
VII. RECOMENDACIONES	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43
IX. ANEXOS	47

## INDICE DE TABLAS

	Pág.	
Tabla 1	Criterios del sistema de clasificación Biofarmacéutica.	7
Tabla 2	Clasificación de los fármacos de acuerdo con el SCB.	7
Tabla 3	Obtención del valor del factor de similitud ( $f_2$ ) para el lote A y el lote B de Metildopa 250 mg tabletas y el innovador Aldomet® 250 mg tabletas (I) en los tres diferentes medios de disolución. Lima-2016.	32

## INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote A versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Lima-2016.	26
Figura 2 Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote B versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Lima-2016.	27
Figura 3 Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote A versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Lima-2016.	28
Figura 4 Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote B versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Lima-2016.	29
Figura 5 Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote A versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Lima-2016.	30
Figura 6 Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote B versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Lima-2016	31

## ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.	
Anexo 1	Determinación de las funciones de los excipientes	48
Anexo 2	Resultados de verificación del equipo disolutor.Lima-2016.	49
Anexo 3	Resultados de los pesos promedio de las tabletas de Metildopa 250 mg tabletas y del Aldomet® 250 mg tabletas. Lima-2016.	50
Anexo 4	Anexo 4. Uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de Metildopa 250 mg tabletas y de Aldomet® 250 mg tabletas. Lima-2016	51
Anexo 5	Anexo 5. Valoración de metildopa en tabletas de Metildopa 250 mg tabletas y en Aldomet® 250 mg tabletas. Lima-2016.	52
Anexo 6	Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima-2016.	53
Anexo 7	Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima-2016.	54
Anexo 8	Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima-2016.	55
Anexo 9	Porcentaje disuelto d (e Aldomet® 250 mg tabletas innovador en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima-2016	56
Anexo 10	. Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5 Lima-2016.	57
Anexo 11	Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5 Lima-2016.	58
Anexo 12	Porcentaje disuelto de Aldomet® 250 mg tabletas innovador en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima-2016	59

Anexo 13	Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8 Lima-2016.	60
Anexo 14	Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8 Lima-2016.	61
Anexo 15	Porcentaje disuelto de Aldomet® 250 mg tabletas innovador en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima-2016	62
Anexo 16	Constante de disolución de los perfiles de disolución en cada uno de los tres medios de disolución a diferentes pH. Lima-2016.	63
Anexo 17	Variación de porcentaje no disuelto de Metildopa 250 mg tabletas en función del tiempo, en los tres diferentes medios de disolución a pH distinto. Lima-2016.	64
Anexo 18	Variación de porcentaje no disuelto de Aldomet® 250 mg tabletas en función del tiempo, en los tres diferentes medios de disolución a pH distinto. Lima-2016.	65
Anexo 19	Preparación de los diferentes medios de disolución	66
Anexo 20	Preparación de reactivos	67
Anexo 21	Prueba t–Student para una muestra de los factores de similitud ( $f_2$ )	68
Anexo 22	Matriz de consistencia	69

## RESUMEN

Mediante la presente investigación, ejecutada en el área de fisicoquímico del laboratorio IQFARMA S.A., se realizó un estudio de equivalencia terapéutica *in vitro*, que tiene como objetivo principal determinar la intercambiabilidad terapéutica entre el genérico metildopa y el medicamento innovador Aldomet® 250 mg tabletas, mediante la evaluación del perfil de disolución en la cual se determina los porcentajes disueltos a diferentes pH, luego determinar la intercambiabilidad mediante el cálculo del factor de similitud ( $f_2 = 50 - 100$ ). Se utilizó 2 lotes de medicamentos genéricos dispensados en la ciudad de Lima y un lote del medicamento innovador, para la cuantificación del principio activo se realiza empleando el espectrofotómetro UV-Visible y la metodología empleada fue mediante la comparación de los perfiles de disolución de cada uno de los medicamentos y el cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ), tomando como referencia las normas establecidas por la organización Mundial de la Salud (OMS) y la FDA (Food and Drug Administration). El tipo de investigación es descriptivo de diseño pre-experimental. En los medicamentos evaluados se obtuvieron factores de similitud mayores a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ( $f_2=73$ ), pH 4,5 ( $f_2= 92$ ) y pH 6,8 ( $f_2=93$ ), concluyendo que el medicamento genérico metildopa y el medicamento innovador Aldomet® son intercambiables terapéuticamente.

**Palabras claves:** Intercambiabilidad terapéutica, factor de similitud, medicamento genérico, medicamento innovador, Metildopa.



## I. INTRODUCCIÓN

Un problema que el médico enfrenta a diario en la práctica asistencial, es la sustitución de medicamentos originales por medicamentos similares o genéricos. Esta modalidad está promovida por las instituciones de salud dado que los beneficios económicos son muy importantes.<sup>1,2</sup>

La hipertensión arterial es una dolencia muy frecuente en el mundo occidental. Así, se calcula que en Estados Unidos hay unos 50 millones de personas hipertensas; es decir, la prevalencia es de 24%. En Latinoamérica la cifra bordea el 20,0%, y en el Perú, según el Estudio TORNASOL, es del orden del 23,7%; es de decir, uno de cada cuatro peruanos mayores de 18 años es hipertenso.<sup>3</sup>

El análisis del mercado farmacéutico en el Perú, evidencia el alto precio promedio de los medicamentos y el bajo interés de los profesionales de la salud por la calidad del medicamento multifuente, originando un consumo aproximado de 11% en el mercado privado, mientras que en otros países alcanza el 50% o más.<sup>4</sup>

Los estudios de bioequivalencia aportan la evidencia para decidir la sustitución. Si se demuestra que el principio activo tiene el mismo desempeño farmacocinético en el medicamento genérico que en el original, entonces podemos considerarlos intercambiables y la evidencia de eficacia clínica y seguridad del original se aplica al genérico.<sup>5</sup>

La calidad del fármaco no depende únicamente de la presencia del principio activo, sino que depende de varios procesos particularmente en el caso de formas farmacéuticas sólidas, la absorción se llevará a cabo después de la liberación, desintegración y disolución del fármaco.<sup>6</sup> Desde este punto de vista son varios factores relacionados con la forma de dosificación que pueden afectar la absorción del fármaco y por ende la biodisponibilidad.

En los últimos años se ha llegado a la conclusión de que es posible evaluar y comparar la biodisponibilidad de muy diversos medicamentos, empleando estudios de disolución bajo condiciones controladas. Se requiere tener en cuenta la clasificación del fármaco según sus características de solubilidad y permeabilidad. Así, puede establecerse la bioequivalencia entre dos especialidades farmacéuticas, que contenga el mismo fármaco, en la misma cantidad y en la misma forma dosificada.<sup>7</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) mediante su Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (GT/BE) ha desarrollado guías de consulta sobre bioequivalencia, las cuales se actualizan constantemente acorde a los avances de la ciencia farmacéutica e industria tecnológica.<sup>7</sup>

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) desde 1998, ha actualizado sus guías estableciendo el estudio de bioequivalencia como el patrón de oro para establecer la intercambiabilidad terapéutica entre medicamentos.<sup>7</sup>

Los estudios de bioequivalencia *in vitro* a través de la comparación de los perfiles de disolución nos permiten determinar la intercambiabilidad terapéutica de las tabletas de metildopa genérico y su medicamento innovador Aldomet® 250 mg tabletas por medio del cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ) y predecir el comportamiento del fármaco *in vivo*.

Debido a que la metildopa pertenece a la clase III en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, donde se establece que existe una correlación *in vivo- in vitro*, muy exitosa para esta clase, se puede asegurar la equivalencia terapéutica del medicamento al cumplir con las pruebas de disolución *in vitro*.<sup>8</sup> Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

**Objetivo general:**

Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre el genérico metildopa y el medicamento innovador Aldomet® 250 mg tabletas.

**Objetivos específicos:**

- Evaluar los perfiles de disolución *in vitro* para el genérico metildopa y el medicamento innovador Aldomet® y determinar los porcentajes disueltos en los diferentes tiempos de muestreo.
- Establecer la intercambiabilidad terapéutica entre el medicamento genérico metildopa y el medicamento innovador Aldomet® mediante el cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ).

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes del estudio

Kreitz y col.,<sup>8</sup> realizaron el estudio de intercambiabilidad terapéutica de una muestra de ranitidina genérica elaborada por un laboratorio guatemalteco en comparación con ranitidina original, por medio de comparación de perfiles de disolución. En este estudio se intentó definir la equivalencia mediante su comportamiento *in Vitro*, y se basó en la fórmula del modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud, concluyendo que el medicamento genérico evaluado no es equivalente terapéutico del medicamento original, por lo que no se determinó su intercambiabilidad terapéutica con su similar original.

Santizo<sup>9</sup> realizó la comparación del perfil de disolución de la ofloxacina en productos genéricos de producción guatemalteca con el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. Al comparar el producto innovador con el producto genérico A se obtuvo  $f_2 = 58.025\%$  lo cual es un valor aceptable, ya que es mayor del 50% según las especificaciones USP. En el caso del producto genérico B se obtuvo un valor de 69.819%. Por lo que se logró concluir que los dos productos genéricos de ofloxacina 400 mg de producción nacional presentaron resultados de factor de similitud entre el 50% y el 100%, por el cual, estos productos representan bioequivalencia *in vitro* respecto a la ofloxacina original. Lo que permite nombrarlos medicamentos genéricos intercambiables.

Soto<sup>10</sup> evaluó la Intercambiabilidad terapéutica entre atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera® en la que obtuvo valores de  $f_2$  (factor de similitud) mayor a 50% en los tres medios de disolución: pH 1,2 ( $f_2 = 92$ ) pH 4,5 ( $f_2 = 92$ ) pH 6,8 ( $f_2 = 91$ ); demostrando de esta manera que el medicamento multifuente atomoxetina 40 mg capsulas es intercambiable terapéuticamente con su innovador Strattera® 40 mg capsulas.

## **2.2 Marco conceptual**

### **2.2.1 Biodisponibilidad y bioequivalencia**

**Biodisponibilidad.-** La biodisponibilidad se refiere a la cantidad y velocidad con que una sustancia activa o la fracción terapéutica es absorbida a partir de la forma farmacéutica y llega a ser disponible en el lugar de acción. Dicho de otra manera se entiende como la cantidad y velocidad en que una sustancia o su fracción terapéutica es liberada desde su forma farmacéutica hasta la circulación general.<sup>11</sup>

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

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

**Bioequivalencia.-** Dos especialidades farmacéuticas son bioequivalentes si son equivalentes o alternativas farmacéuticos y si sus biodisponibilidades (cantidad y velocidad de absorción) tras la administración de una misma dosis molar son tan parecidas que sus efectos, con respecto a la eficacia y seguridad, llegan a ser esencialmente iguales. Es la comparación entre la biodisponibilidad de una especialidad medicinal en estudio y la biodisponibilidad de la especialidad medicinal tomada como referencia. Se acepta que el producto en estudio es bioequivalente con el de referencia, cuando sus valores se encuentran dentro del intervalo de confianza del 90%.<sup>12</sup>

Los medicamentos son equivalentes farmacéuticos cuando contienen la misma cantidad de la misma sustancia activa (uno o más) en las mismas formas galénicas y alcanzan niveles de calidad similares o idénticos. La equivalencia farmacéutica no implica de por sí la bioequivalencia, dado que diferencias en los excipientes y/o en el proceso de fabricación pueden causar una disolución y/o absorción más rápida o más lenta.<sup>12</sup>

Los medicamentos son alternativas farmacéuticos si contienen la misma fracción terapéutica pero difieren en la forma química de dicha fracción, en la forma farmacéutica o en la dosis. La fracción terapéutica puede formularse en forma de distintas sales, ésteres, etc.<sup>12</sup>

Una especialidad farmacéutica es terapéuticamente equivalente a otro producto cuando contiene la misma sustancia activa o fracción terapéutica y demuestra clínicamente la misma eficacia y seguridad que dicho producto cuya eficacia y seguridad ya han sido establecidas.<sup>13</sup> La equivalencia terapéutica se consideran aquellos que contienen el mismo principio activo(s), la misma forma farmacéutica, la misma vía de administración y son idénticos en la potencia o concentración y se puede esperarse que tengan el mismo efecto terapéutico y perfil de seguridad clínico, pero pueden diferir en características tales como la forma, la configuración de las ranuras, los mecanismos de liberación, envasado, excipientes (incluyendo colores, sabores, agentes conservadores), tiempo de expiración y etiquetado.<sup>11</sup>

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

- Se aprueban como seguros y eficaces.
- Son equivalentes farmacéuticos.
- Demuestren bioequivalencia.
- Se etiqueten adecuadamente.
- Se elaboren en cumplimiento de las normas de buenas prácticas de fabricación vigentes.

Un producto farmacéutico es intercambiable cuando es terapéuticamente equivalente al producto innovador o de referencia. Los medicamentos que deben demostrar esta intercambiabilidad son los medicamentos multiorigen (genéricos y copias). Para algunos medicamentos la intercambiabilidad es adecuadamente demostrada por la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura y evidencia de conformidad en las especificaciones farmacopeicas relevantes.<sup>14</sup>

Los medicamentos genéricos (medicamentos multifuentes) son todos los medicamentos diferentes al innovador. Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes que hayan demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro*, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables.<sup>14</sup>

El medicamento innovador es aquel que es autorizado por primera vez en el mundo sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia.<sup>13</sup> Este fármaco obtiene la patente de producto mediante un proceso de investigación que incluye síntesis química, desarrollo preclínico, galénico y clínico. La patente facilita la exclusividad de fabricación y comercialización de la sustancia durante al menos 20 años.<sup>13</sup>

#### **2.2.1.1 Métodos para demostrar la bioequivalencia**

Los ensayos de bioequivalencia representan una solución alternativa para ensayos de eficiencia clínica y son la vía por la cual los medicamentos multiorigen (copias, genéricos) son aprobados para comercializarse y mantener la calidad de los productos farmacéuticos, cuando se producen cambios importantes en su formulación o proceso de manufactura.<sup>14</sup>

La bioequivalencia implica la comparación de dos productos (referencia y prueba) basada en la velocidad y magnitud de la absorción y, mientras esto no se verifique, dos productos no podrán ser considerados bioequivalentes aun cuando demuestren ser equivalentes farmacéuticos.<sup>14</sup>

Para demostrar la bioequivalencia de productos multiorigen en relación a su innovador existen varios métodos, entre los que podemos señalar a los métodos *in vivo* e *in vitro*.<sup>6</sup>

- **Métodos *in vivo*:** Constan de 3 fases, la primera es una fase Clínica que consiste en ensayos en voluntarios sanos a los cuales se les administra un fármaco, se realizan extracciones de fluidos biológicos como sangre y orina a distintos tiempos (según la semivida de eliminación del fármaco), durante el estudio se controlarán en todo momento las constantes vitales de las personas y se evalúa la posibles efectos indeseados.

La segunda es una fase analítica en donde se determinan la concentración del principio activo en dicho fluido biológico mediante métodos analíticos.

La tercera es una fase Estadística, en donde a través de modelos estadísticos se comparan los parámetros cinéticos de biodisponibilidad obtenidos del fármaco de prueba y el de referencia a fin de ver su similitud y establecer la bioequivalencia.

- **Métodos *in vitro*:** En determinadas circunstancias, es posible reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención) para demostrar la bioequivalencia de un producto mediante estudios de disolución (perfiles de disolución), siempre y cuando el fármaco cumpla determinados criterios.

Los criterios para poder realizar los estudios *in vitro* están fundamentados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB).

### 2.2.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

El SCB es un marco científico para clasificar a los principios activos en base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal, considerando tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que gobiernan la velocidad y cantidad de absorción del principio activo desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata.

Adicionalmente, las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata pueden clasificarse de acuerdo a que presenten rápida, muy rápida o lenta velocidad de disolución. Cuando se cumplen determinados criterios, el SCB puede ser usado como una herramienta para justificar la demostración de equivalencia mediante estudios *in-vitro* (bioexenciones).<sup>15</sup>

El objetivo del SCB consiste en establecer correlaciones *in vitro-in vivo* que permitan sustituir los ensayos realizados *in vivo* en humanos por ensayos de disolución *in vitro* y así demostrar la bioequivalencia e intercambiabilidad terapéutica del fármaco.<sup>16</sup>

Tabla 1. Criterios del sistema de clasificación Biofarmacéutica.<sup>15</sup>

<b>Criterios del sistema de clasificación Biofarmacéutica</b>		
<b>Disolución (fármaco)</b>	<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 1 de la USP a 100 rpm.	<b>Disolución rápida.-</b> Asegura que la disolución <i>in vivo</i> no sea de la etapa determinante.
<b>Solubilidad (fármaco)</b>	<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.
<b>Permeabilidad (fármaco)</b>	<b>Permeabilidad alta.-</b> Cuando el grado de absorción del fármaco en humanos es más del 90% de la dosis administrada determinada usando un estudio de balance de masas en ausencia de inestabilidad gastrointestinal.	<b>Permeabilidad alta.-</b> asegura que el fármaco es completamente absorbido durante el tiempo de tránsito limitado a través del tracto gastrointestinal.

Tabla 2. Clasificación de los fármacos de acuerdo con el SCB.<sup>15</sup>

<b>Clase</b>	<b>Solubilidad</b>	<b>Permeabilidad</b>
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja



### 2.2.3 Bioexención

Las bioexenciones son autorizaciones que se conceden a los medicamentos para la demostración de la equivalencia terapéutica sin necesidad de efectuar estudios comparativos *in vivo*, a través de pruebas *in vitro* y cuyos fundamentos teóricos se encuentran en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).

Se puede solicitar bioexenciones en base al SCB para productos, que contengan principios activos altamente solubles y altamente permeables, para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata siempre que el producto farmacéutico de Referencia (Comparador), sea de muy rápida o rápida liberación-disolución y que el producto de prueba presente características de liberación-disolución similares a las del producto farmacéutico de referencia basándose en estudios comparativos de perfiles de disolución.<sup>7</sup>

Una bioexención se aplica a formas farmacéuticas sólida de liberación inmediata y acción sistémica que tenga la misma forma farmacéutica que el innovador, que no sean de estrecho margen terapéutico y siempre que cumplan con las siguientes condiciones:

- Principios activos con alta solubilidad y alta permeabilidad (clase I) cuyas formulaciones presente muy rápida ( $\geq 85\%$  en 15 minutos) o rápida ( $\geq 85\%$  en 30 minutos) disolución *in vitro* y que los perfiles entre el producto de referencia y la formulación ensayada sean similares a pH 1,2; 4,5 y 6,8. En general, se prefiere que los excipientes usados sean los mismos y en cantidades similares.
- Principios activos de alta solubilidad y baja permeabilidad (clase III) cuyas formulaciones presente muy rápida disolución *in vitro* y que los perfiles entre el producto de referencia y la formulación ensayada sea similares a pH 1,2; 4,5 y 6,8. Los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad deben ser cualitativa y cuantitativamente los mismos.

La FDA contempla las bioexenciones basadas en el BCS para productos administrados por vía oral, que se disuelvan rápidamente ( $\geq 90\%$  en 15 minutos) o rápida ( $\geq 90\%$  en 30 minutos) y contengan fármaco altamente soluble y altamente permeables. Se recomienda que se estudien los perfiles de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8.<sup>17</sup>



#### 2.2.4 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 ( $K_d$ ).

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.

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>6</sup>

Luego, al construir un gráfico que relacione el logaritmo de  $1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}$  con el tiempo, se obtiene una recta con pendiente igual a  $\frac{-K_d t}{2,303}$ , de la cual podemos caracterizar la constante de velocidad de disolución de primer orden,  $K_d$ .

Para presentar los resultados de disolución de manera gráfica se relaciona el porcentaje de fármaco no disuelto y el tiempo, ya que con el grafico resultante se obtiene una recta.<sup>6</sup>

##### 2.2.4.1 Papel de la disolución en la absorción de fármacos

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>17</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 tensoactivos), 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>6</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>6</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.<sup>18</sup> 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>18</sup>

El ensayo de disolución permite estudiar *in vitro* la velocidad con la cual un principio activo se libera de su forma farmacéutica hacia el medio de disolución.

Dichos estudios tienen diversas funciones:<sup>15</sup>

- Permitir una bioequivalencia:
  - a) En bioexenciones, permite demostrar la similitud entre diferentes formulaciones de un principio activo y el fármaco de referencia.
  - b) Para investigar la homogeneidad entre los lotes de formulaciones desarrolladas, como base para selección de los adecuados estudios *in vivo*.
- Establecer un control de calidad:
  - a) Para evaluar y demostrar la consistencia del proceso de fabricación.
  - b) Para obtener información sobre el producto de referencia utilizado en estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia y estudios clínicos.

Los estudios de disolución como herramienta para demostrar la bioequivalencia, resultan un recurso útil ya que son fáciles de implementar y como se utilizan en forma rutinaria en la industria farmacéutica, generalmente se dispone de la experiencia por parte del operario para minimizar los errores analíticos.

Para evaluar los efectos de cambios en la formulación, la consistencia del proceso de fabricación y para demostrar la bioequivalencia, es necesario comparar los perfiles de disolución obtenidos. Los perfiles de disolución son gráficos de los porcentajes de fármacos disueltos acumulados en función del tiempo, y estos se comparan matemáticamente usando el factor de similitud ( $f_2$ ) que utiliza las diferencias entre la medida del porcentaje disuelto de cada producto a comparar en cada intervalo de muestreo para proporcionar un solo número en el que se cuantifica la similitud entre ambos perfiles.

#### **2.2.4.2 Factores que influyen el proceso de disolución de los fármacos.<sup>15</sup>**

La disolución de sólidos depende de factores fisicoquímicos entre los principales factores tenemos:

##### **Factores que dependen del medio de disolución:**

- a) Intensidad de la agitación.- La región de la capa límite que rodea las partículas ejerce una resistencia al proceso de disolución y la difusión de las moléculas del soluto desde esta capa es proporcional a la movilidad de las moléculas a través de esta e inversamente proporcional a su espesor.
- b) Influencia de la temperatura.- La temperatura puede influir significativamente la solubilidad de sólidos en líquidos y por consiguiente en su velocidad de disolución. Según la ley de Le Chatellier, "en un proceso endotérmico es favorecido por el aumento de temperatura, no en aquellos procesos exotérmicos que exhiben calores de disolución negativos". En la mayoría de los sólidos un aumento de temperatura, favorece la solubilidad y la velocidad de disolución.<sup>15</sup>
- c) Influencia de la composición del medio de disolución.- Las características del medio de disolución constituyen un factor importante en la velocidad de disolución así como en la solubilidad de las sustancias medicamentosas, entre estas tenemos:
  - Influencia del pH.- La velocidad de disolución de un ácido débil aumenta si se incrementa el pH (disminución de  $[H^+]$ ), en tanto que la velocidad de disolución de las bases débiles disminuye.
  - Influencia de la viscosidad.- Si se considera que el coeficiente de difusión y la movilidad de las partículas son inversamente proporcionales a la viscosidad del medio entonces estas afectan en forma negativa a la velocidad de disolución de un sólido.
  - Influencia de los adsorbentes.- En el proceso de disolución, la concentración de soluto en la solución aumenta y el gradiente de concentración disminuye, como una consecuencia de esto último, la velocidad de disolución también disminuye. La presencia de agentes adsorbentes produce que las moléculas del soluto disuelto se fijen sobre las superficie activa del adsorbente y de este modo el gradiente de concentración y la velocidad de disolución permanecen constantes.
  - Influencia de la tensión superficial.- la velocidad de disolución es inversamente proporcional a la tensión superficial es por ello que los

medicamentos contienen tensioactivos en su formulación a fin de disminuir la tensión superficial.

- Influencia de la presencia de sales u otros compuestos.

#### **Factores que dependen del sólido a disolver:**

a) Solubilidad.-La solubilidad es el factor más importante en la velocidad de disolución, que representa la concentración de la solución de un fármaco en equilibrio con el soluto. La velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad, los factores que pueden afectar la solubilidad son:

- Naturaleza química del sólido
- Polimorfismo.- Las formas amorfas son menos estables aunque solubilizan mejor.
- Impurezas

b) Superficie libre.- dentro de este factor se considera:

- Tamaño de partículas.- La velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial, a menor tamaño de partículas mayor área y esto proporcionará velocidades de disolución mayores. La molienda o pulverización de las sustancias sólidas aceleran la disolución.
- Porosidad.- A mayor contacto del líquido con la superficie porosa del sólido a disolver mayor es la velocidad de disolución.
- Forma geométrica del cristal

#### **Factores tecnológicos y de formulación en la velocidad de disolución de preparados farmacéuticos**

Los preparados farmacéuticos son productos complejos, compuestos por uno o más principios activos y un cierto número de coadyuvantes o excipientes, que para su elaboración pasan a través de varios procesos (secado, mezcla, granulación, compresión, etc.), todos estos factores pueden ejercer diversos efectos sobre las características de disolución de los principios activos contenidos en ellos.<sup>6</sup>

a) Efecto de los coadyuvantes o excipientes.- En la elaboración de preparados farmacéuticos es común encontrar sustancias que facilitan su elaboración y desempeñan funciones específicas, esta gran variedad de sustancias que es preciso agregar, pueden alterar en muchos casos las características del proceso de cesión de principios activos, principalmente en formas farmacéuticas sólidas.<sup>6</sup> Entre ellos tenemos:

- Diluyentes.- Pueden influir de manera positiva o negativa en el proceso de la disolución dependiendo de las proporciones añadidas.
- Desintegrantes.- Contribuyen a la desintegración rápida y facilitan el proceso de la disolución.
- Aglutinantes.- Brindan consistencia al comprimido, pero suelen tener características antidesintegrantes que pueden retardar la disolución.
- Lubricantes.- En su mayoría son productos hidrofóbicos que en porcentajes elevados impiden la humectación de las partículas y retardan la velocidad de disolución.

### **2.2.5 Comparación de similitud de perfiles de disolución**

Existen distintas formas descritas para realizar una comparación entre perfiles de disolución, entre ellos los modelos matemáticos dependientes e independientes.<sup>17</sup>

Los modelos independientes para comparar perfiles de disolución, según la FDA, corresponden a aquellos donde los perfiles de disolución son comparados en los puntos de tiempo de muestreo observados experimentalmente, es decir, se analiza punto a punto el perfil de disolución directamente, sin ajustar los datos. Dentro de los modelos independientes se encuentra el factor de similitud y diferencia.<sup>18</sup>

Los métodos del factor de similitud ( $f_2$ ) y diferencia ( $f_1$ ), comparan el porcentaje de fármaco disuelto por unidad de tiempo entre una formulación de referencia y una formulación de prueba. En los estudios de BE *in vitro*, el más utilizado y recomendado es el factor  $f_2$ , dado que es uno de los métodos más sencillos.<sup>21</sup>

El factor  $f_2$  es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre ambas curvas obtenidas experimentalmente y matemáticamente, el cual, corresponde a una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma del cuadrado del error. La FDA ha establecido un valor de  $f_2$  entre 50-100 para indicar que existe similitud de perfil de disolución.

Para que las curvas se consideren similares, los valores de  $f_1$  deberán estar cerca a cero, y los valores de  $f_2$  deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de  $f_1$  de hasta 15 (0-15) y los valores de  $f_2$  mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas.<sup>19</sup>

Para utilizar el factor  $f_2$  se deben cumplir con los siguientes requisitos:

- Los ensayos de disolución deben haber sido realizados bajo idénticas condiciones para el medicamento prueba y de referencia, incluyendo los

mismos tiempos de muestreo. Estas condiciones son las definidas en las metodología analítica de cinética de disolución desarrollada por cada laboratorio para cada medicamento prueba con el que se desea realizar un estudio de BE.<sup>20</sup>

- Deben existir tres o más puntos de muestreo.
- Sólo se considera un punto de medición cuando se ha liberado más del 85% del principio activo. Si esto se logra a los 15 minutos o antes, no se necesita realizar la comparación con el factor  $f_2$  y las curvas se consideran similares.
- Para los datos promedio puede existir máximo un %CV menor al 20% en los primeros tiempos y un %CV menor 10% en el resto de los tiempos de muestreo. Este requisito es fundamental, dado que si no se cumple no se puede utilizar el factor  $f_2$ .<sup>21</sup>

## **2.2.6 Metildopa**

**2.2.6.1 Definición.-** La metildopa es 3-Hidroxi- $\alpha$ -metil-L-tirosina, sesquihidrato; cuya fórmula empírica es  $C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$  y tiene un peso molecular igual a 238,2.<sup>22</sup>

**2.2.6.2 Características generales.-** Polvo fino blanco o blanco amarillento, inodoro. Muy soluble en ácido clorhídrico 3N; moderadamente soluble en agua; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter y cloroformo. Desde el punto de vista de ácido-base la metildopa es un ácido débil cuyo pKa es 2,2 y el pH varía de 3,2 - 3,8.<sup>22</sup>

**2.2.6.3 Usos terapéuticos.-** La única indicación de esta droga es el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en cualquiera de sus formas clínicas, sola o asociada a otras drogas antihipertensivas. Es una de las drogas que más se ha usado existiendo amplia experiencia en su manejo. Sin embargo los efectos indeseables descritos hacen que en la actualidad haya sido substituida por otros agentes. Mantienen su vigencia por seguridad y eficacia en el manejo de la enfermedad hipertensiva del embarazo.<sup>23</sup>

**2.2.6.4 Farmacodinamia.-** Es una droga simpaticolítica análoga de la L-dopa que actúa a nivel del tallo cerebral (núcleo tracto solitario) estimulando a los receptores  $\alpha_2$  presinápticos; de esta acción surge una disminución de la descarga simpática hacia la periferia con la consiguiente disminución del tono vascular arteriolar y por lo tanto de la resistencia periférica; la consecuencia final es una disminución del PA. En el sistema nervioso central la  $\alpha$ -metildopa ingresa al metabolismo de las catecolaminas; por acción de la dopadecarboxilasa se



transforma en  $\alpha$ -metildopamina y luego en  $\alpha$ -metil-noradrenalina como producto final.

A nivel periférico en el sistema nervioso simpático, la droga también es convertida en  $\alpha$ -metilnoradrenalina, que liberada produce una acción vasoconstrictora débil estimulando los receptores  $\alpha_1$ . La estimulación de los receptores  $\alpha_2$  presinápticos periféricos inhibe la liberación del neurotransmisor.

El balance final de la estimulación  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  es una disminución de la PA por disminución de la resistencia periférica.<sup>23</sup>

**2.2.6.5 Farmacocinética.-** La  $\alpha$ -metildopa se absorbe a nivel intestinal, pero sufre una depuración (metabolización e inactivación) en la mucosa y un metabolismo de primer pasaje hepático, que se traduce en una biodisponibilidad del 25 %. El 60-70 % de la droga que alcanza el sitio de acción es eliminado por el riñón. El efecto antihipertensivo máximo se observa a las 4-6 horas y puede persistir durante 20-24 horas. La dosis promedio recomendada para el tratamiento de la hipertensión arterial es de 1 a 2 gramos.<sup>23</sup>

La metildopa se metaboliza formando conjugados (metildopa-mono-O-sulfato) en el hígado e intestino, que parecen ser activos. Se eliminan por filtración glomerular en forma inalterada o por sus conjugados. Su vida media plasmática es de 2 horas.<sup>24</sup>

### **2.3 Marco legal**

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>25</sup>

Hasta el año 2009 en nuestro país, el artículo 50 de la Ley General de Salud (1997), generaba la concesión de registro sanitario de manera automática, es decir sin la acreditación de calidad ni equivalencia entre los productos farmacéuticos, pero en Enero del 2009 se aprueba la modificatoria del artículo 50 con la Ley N° 29316: "Ley que modifica, incorpora y regula diversas disposiciones a fin de implementar el acuerdo de promoción comercial suscrito entre el Perú y los Estados Unidos de América" publicado el 14 de Enero del 2009 y el Decreto Supremo N° 001-2009-SA: "Reglamento del Artículo 50 de la Ley N° 26842, Ley General de Salud" publicado el 29 de Enero del 2009, los mismos que clasifican a los fármacos en tres categorías y establecen como requisito indispensable para la obtención de registro sanitario el desarrollo de estudios de equivalencia según el reglamento correspondiente, con la finalidad de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que se comercializan en el país.<sup>26, 27</sup>

Según la Ley N° 29459, "Ley de productos farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios" aprobado en Noviembre del 2009, el artículo 10 especifica que: "Para la obtención del Registro Sanitario, se requieren los estudios de intercambiabilidad, en las condiciones y prioridades que establece el Reglamento respectivo, de acuerdo a lo recomendado por la OMS. Solamente son exigibles estudios de bioequivalencia in vivo a los productos de riesgo sanitario alto y considerando las excepciones de acuerdo a la clasificación Biofarmacéutica, atendiendo al principio de gradualidad"<sup>13</sup>



### **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). Lima-Perú.

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

**3.2.1 Población.-** Medicamento genérico (multifuelle) de metildopa 250 mg tabletas y el medicamento innovador (referencia) Aldomet® 250 mg tabletas, expendida en las farmacias y boticas de Lima-Perú.

**3.2.2 Muestra.-** Se realizó un muestreo no probabilístico, teniendo en cuenta los lotes más recientes que se expenden en farmacias y boticas de Lima-Perú, se muestreará 100 tabletas de metildopa 250 mg de dos diferentes lotes (10925415 (A), 11028265 (B)) fabricado por el laboratorio IQFARMA S.A y 100 tabletas del medicamento innovador Aldomet® 250 mg del lote A843433 (I) fabricado por el laboratorio Aspen.

**3.2.3 Estándar.-** Estándar secundario tipo A de Metildopa que fue proporcionado por el laboratorio IQFARMA S.A.

#### **3.3 Metodología y recolección de datos**

##### **3.3.1 Determinación del contenido**

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

##### **Procedimiento:**

- Preparación del estándar.- Se pesó una cantidad equivalente a 25 mg de metildopa estándar de referencia tal cual, se transfirió a fiola de 25 mL y se adicionó 15 mL de ácido sulfúrico 0,1 N, se sonicó por 15 minutos, se completó a volumen con ácido sulfúrico 0,1 N y se mezcló.

- Preparación de la muestra.- En un mortero, se trituró 20 tabletas a polvo fino de cada lote, se pesó una cantidad equivalente a 100 mg de Metildopa, se transfirió a una fiola de 100 mL y se adicionó 50 mL de ácido sulfúrico 0,1 N, se agitó mecánicamente durante 15 minutos; se completó a volumen con ácido sulfúrico 0,1 N y se mezcló. Se filtró la solución, desechando los primeros 20 mL del filtrado.
- Procedimiento para estándar y muestra.- Se Pipeteó 5,0 mL de la preparación de la muestra y del estándar y se transfirió a fiolas de 100 mL, en otra fiola de 100 mL se agregó 5,0 mL de agua purificada para obtener un blanco. Se agregó a cada fiola 5 mL de solución de tartrato ferroso, se completó a volumen con solución amortiguadora y se mezcló.
- Lectura.- Se determinó las absorbancias de las soluciones estándar y muestra en un espectrofotómetro UV/VISIBLE a 520 nm utilizando el blanco y una celda de 1cm.
- Cálculo:

$$X = \frac{A_{mp}}{A_{st}} \times \frac{W_{st}}{25} \times \frac{5}{100} \times \frac{Pot\%/c}{100} \times \frac{100}{W_{mp}} \times \frac{100}{5} \times pp$$

Dónde:

X : mg de metildopa /tableta.

Abs mp : Lectura de absorbancia de muestra problema.

A st : Lectura de absorbancia de estándar.

W st : Peso del estándar de metildopa en mg.

Wmp : Peso de la muestra problema.

Pp : Peso promedio de las tabletas, en mg.

Pot%/c : Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual.

Contenido de la API (ingrediente farmacéutico activo) del producto comparador debe estar cerca de la demanda de la etiqueta, y la diferencia entre dos productos debe ser preferiblemente no más de +/- 5%.

**3.3.2 Uniformidad de unidades de dosificación.-** Se evaluó diez unidades individualmente usando un método de variación de peso.

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

**Cálculo:**  $[M - \bar{X}] + ks$

Dónde:

$\bar{X}$ : Promedio de los contenidos individuales

M: Valor de referencia

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

s: Desviación estándar de la muestra

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

**3.3.3 Prueba de disolución.-** Se realizó la prueba de disolución empleando seis tabletas de cada uno de los dos lotes del medicamento genérico y del medicamento de referencia.

**Procedimiento:**

- Preparación del estándar.- Se pesó una cantidad equivalente a 28 mg de metildopa estándar de referencia tal cual y se transfirió a una fiola de 100 mL. Se adicionó 30 mL del medio de disolución, se sonicó por 5 minutos, se completó a volumen con medio de disolución y se mezcló. Se transfirió 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 25 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó.
- Condiciones de trabajo:  
Aparato: II (paletas) USP  
Medio de disolución: Ácido clorhídrico 0,1 N  
Velocidad: 50 rpm  
Volumen del medio: 900 mL  
Temperatura:  $37^{\circ} \text{C} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$   
Tiempo de muestreo: 20 minutos
- Preparación de la muestra.- Transcurrido el tiempo de disolución, de cada vaso de disolución se muestreó 20 mL. Se Filtró individualmente a través de un portafiltro conteniendo papel de filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio descartando los primeros 5 mL. Se transfirió 10,0 mL del líquido filtrado a una fiola de 50 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó.
- Condiciones de lectura espectrofotométrica:  
Longitud de onda: 280 nm  
Celda: 1 cm  
Blanco: medio de disolución

Después de preparar las muestras se procedió a realizar las lecturas haciendo uso del espectrofotómetro, marca Agilent, modelo Cary 60 con el software Cary UV. De esta manera se obtuvo los datos en valores de absorbancia para cada muestra; a partir de las cuales se procedió con el cálculo de porcentaje de disolución.

**Calculo del porcentaje de disolución:** Después de realizado el análisis y recolección de datos, se procedió a calcular el porcentaje (%) disuelto de metildopa, y en forma general se empleó la siguiente ecuación matemática:

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ st} \times \frac{W\ st}{100} \times \frac{5}{25} \times \frac{Pot\%/t/c}{100} \times \frac{900}{250} \times \frac{50}{10} \times 100$$

Dónde:

X : porcentaje de metildopa disuelto

Abs mp : Absorbancia de la solución muestra.

Abs st : Absorbancia de la solución estándar.

W st : Peso del estándar de metildopa en mg.

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

**3.3.4 Perfil de disolución.-** Antes de iniciar la prueba de disolución se constató que el disolutor a utilizar se encuentre en óptimas condiciones y que esté previamente verificada. La prueba de disolución se desarrollará en el equipo disolutor, marca Electrolab, modelo EDT-08LX, integrada con ocho vasos.

**Procedimiento:**

Para la prueba de disolución se utilizaron 12 tabletas de cada lote de cada uno de los medicamentos (genérico y de referencia) y las condiciones de trabajo fueron:

Aparato: II (paletas) USP

Medio de disolución: PH 1,2 solución de HCl; tampón de acetato pH 4,5 y tampón de fosfato pH 6,8.

Velocidad: 75 rpm

Volumen del medio: 900 mL

Temperatura: 37° C ± 0,5° C

Tiempo de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos.

Se realizó tres tipos de pruebas de disolución, considerando los tres medios de disolución que indica la reglamentación, preparados tal cual indica la monografía oficial (USP 38/ NF 33): Buffer pH 1,2; buffer pH 4,5 y buffer pH 6,8.

Nota: Los tiempos de muestreo se determinaron de acuerdo a lo recomendado en la "Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos" del Ministerio de Salud de Costa Rica.<sup>28</sup>

- Preparación de la solución estándar.- Se pesó una cantidad equivalente a 28 mg de metildopa estándar de referencia tal cual y se transfirió a una fiola de 100 mL. Se adicionó 30 mL del medio de disolución, se sonicó por 5 minutos, se completó a volumen con medio de disolución y se mezcló. Luego se

transfirió 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 25 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó.

- Preparación de la muestra.- Transcurrido los tiempos de disolución establecidos, de cada vaso de disolución se muestreó 15 mL. Se filtró individualmente a través de un portafiltro conteniendo papel de filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio descartando los primeros mL. Se transfirió 10,0 mL del líquido filtrado a una fiola de 50 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó. (se repuso los 15 mL de medio de disolución a temperatura de 37 °C después de cada muestreo).
- Condiciones de lectura espectrofotométrica:  
Longitud de onda: 280 nm  
Celda: 1 cm  
Blanco: medio de disolución (Buffer pH 1,2; buffer pH 4,5 y buffer pH 6,8 respectivamente)

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

#### **Cálculo del porcentaje de disolución**

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

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ st} \times \frac{W\ st}{100} \times \frac{5}{25} \times \frac{Pot\%/c}{100} \times \frac{900}{250} \times \frac{50}{10} \times 100$$

Dónde:

- X : porcentaje de metildopa disuelto
- Abs mp : Absorbancia de la solución muestra.
- Abs st : Absorbancia de la solución estándar.
- W st : Peso del estándar de metildopa en mg.
- Pot%/c : Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual.

#### **3.3.5 Cálculo del porcentaje de fármaco no disuelto:**

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

Dónde:

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

### 3.4 Tipo de investigación

Según su propósito es aplicada, según el nivel o tipo de investigación es descriptivo y según su diseño es pre experimental.<sup>29</sup>

#### 3.4.1 Diseño de investigación

Pre experimental con dos grupos y observación después.

G <sub>G</sub>	pH 1,2	%D	f <sub>2</sub> >50
G <sub>M</sub>			
G <sub>G</sub>	pH 4,5	%D	f <sub>2</sub> >50
G <sub>M</sub>			
G <sub>G</sub>	pH 6,8	%D	f <sub>2</sub> >50
G <sub>M</sub>			

### 3.5 Análisis de datos

**3.5.1 Factor de similitud (f<sub>2</sub>).**- Cuando se analizan los productos de prueba y referencia, se calculó el factor de similitud (f<sub>2</sub>), utilizando la ecuación siguiente:

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

Dónde:

*Log* : Logaritmo en base 10.

*n* : número de tiempos de muestreo.

*R<sub>t</sub>* : % disuelto promedio del producto de referencia a tiempo t.

*T<sub>t</sub>* : % disuelto promedio de producto de prueba a tiempo t.

Según la "Comparación matemática de los perfiles de disolución" las curvas se consideran similares cuando los valores de f<sub>2</sub> se acercan a 100 o mayores de 50, con lo cual se asegura la igualdad o equivalencia de las dos curvas y por lo tanto del rendimiento de los productos genéricos, con respecto al innovador.

Según las lecturas del espectrofotómetro se calcula el porcentaje de metildopa disuelta en el medio de disolución. Se promedian las lecturas de las doce tabletas de cada lote para construir el perfil de disolución y calcular los factores de similitud de éstos, comparándolos con el producto innovador. Los factores de similitud obtenidos serán sometidos a la prueba t-student a fin de detectar diferencias significativas con respecto a f<sub>2</sub> = 50.

**3.5.2 Cinética de disolución.**- Se calculó el porcentaje no disuelto del fármaco en relación al tiempo y luego se construyó un gráfico que relacione el logaritmo de  $1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}$  con el tiempo, se obtuvo una recta con pendiente igual a  $\frac{-K_d t}{2,303}$ , de la

cual podemos caracterizar la constante de velocidad de disolución de primer orden,  $K_d$ .<sup>6</sup>

$$\log\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right) = \frac{-K_d t}{2,303}$$

#### **IV. RESULTADOS**



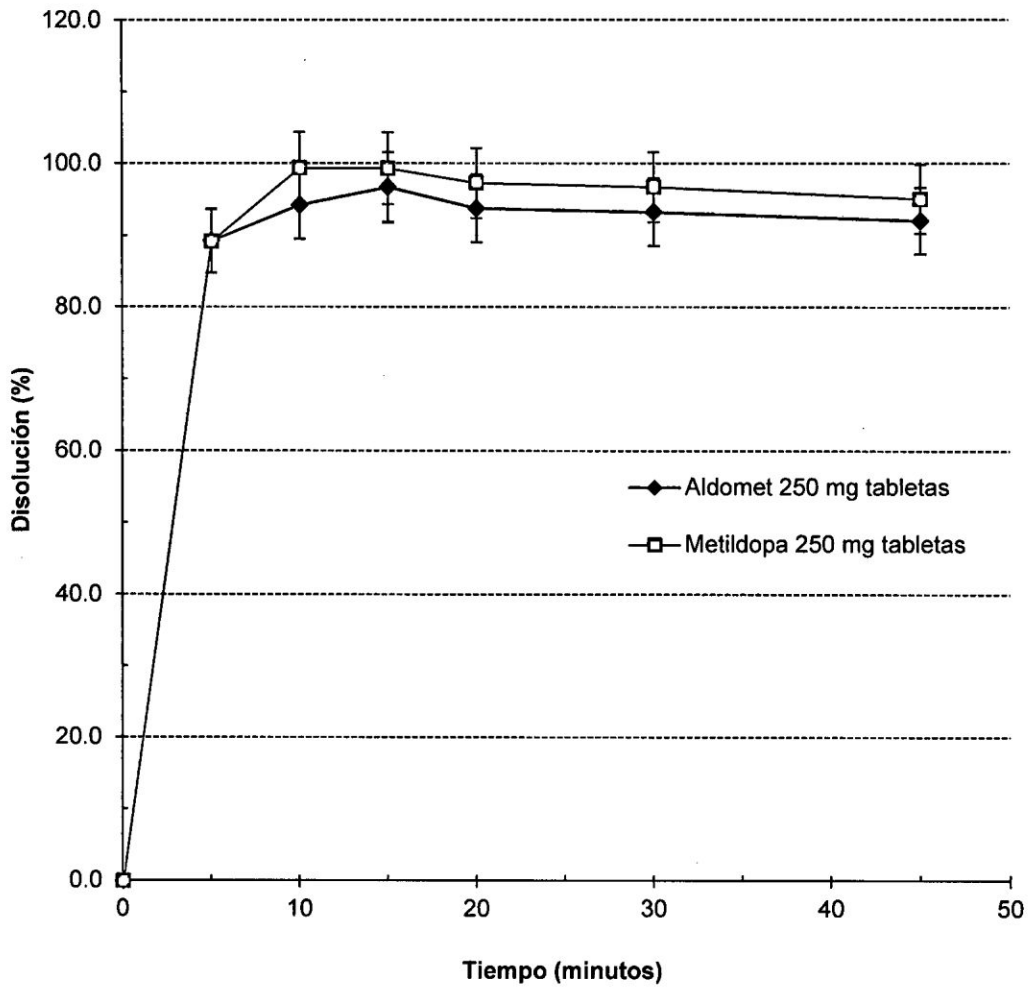


Figura 1. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote A versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Lima-2016.

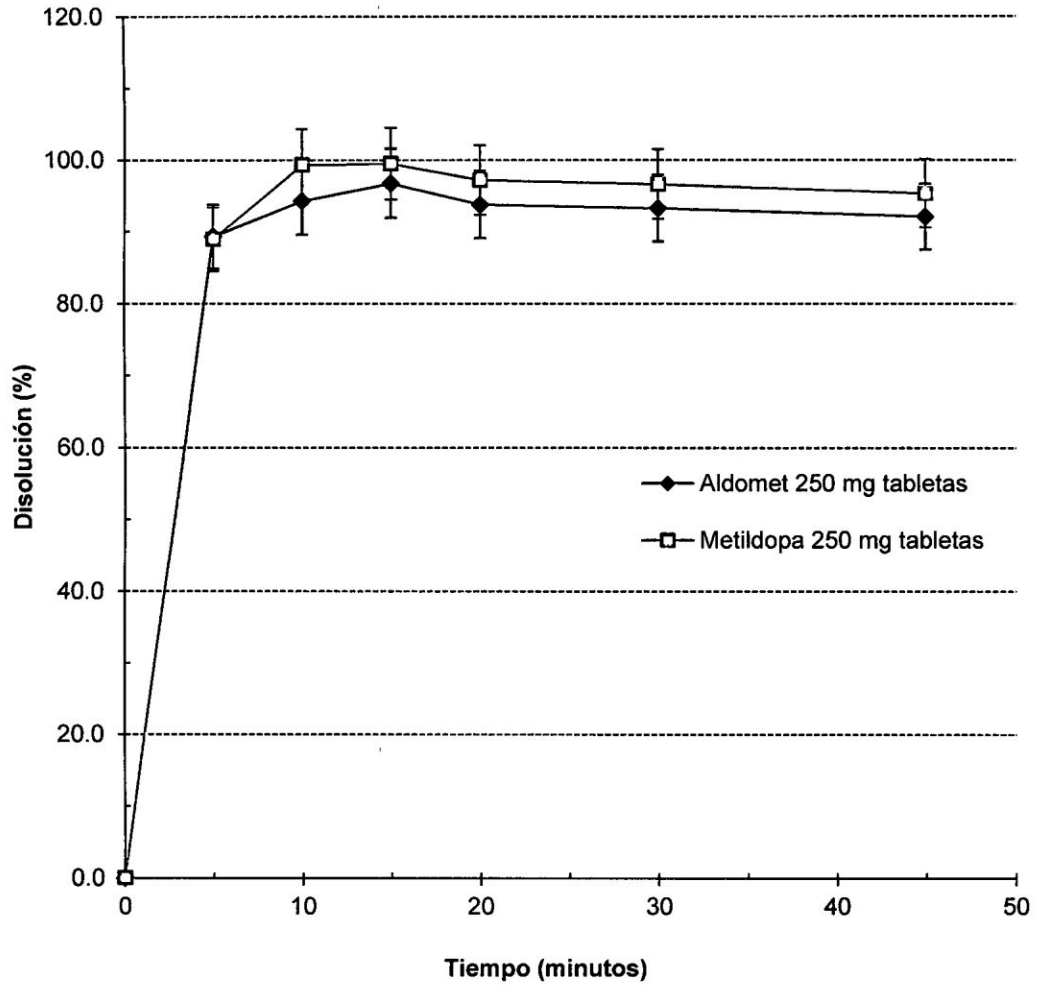


Figura 2. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote B versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Lima-2016.

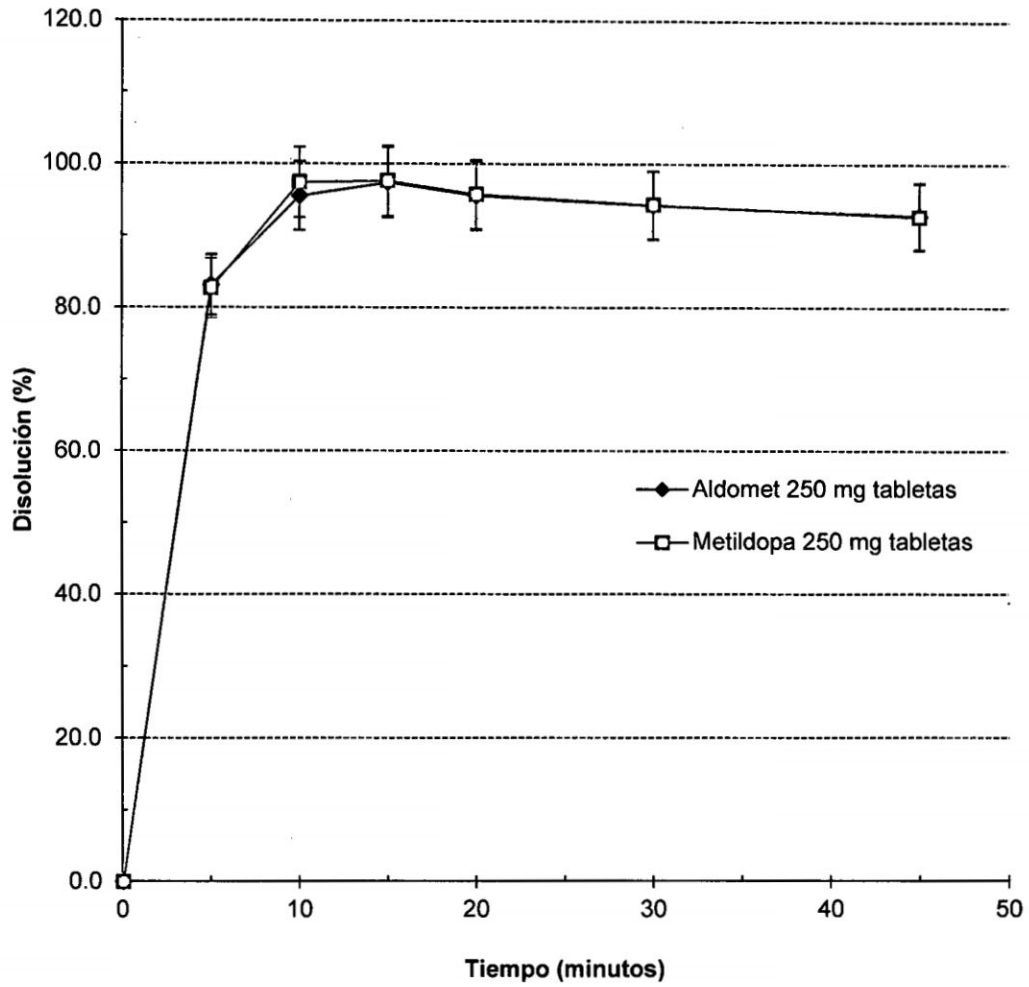


Figura 3. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote A versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Lima-2016.

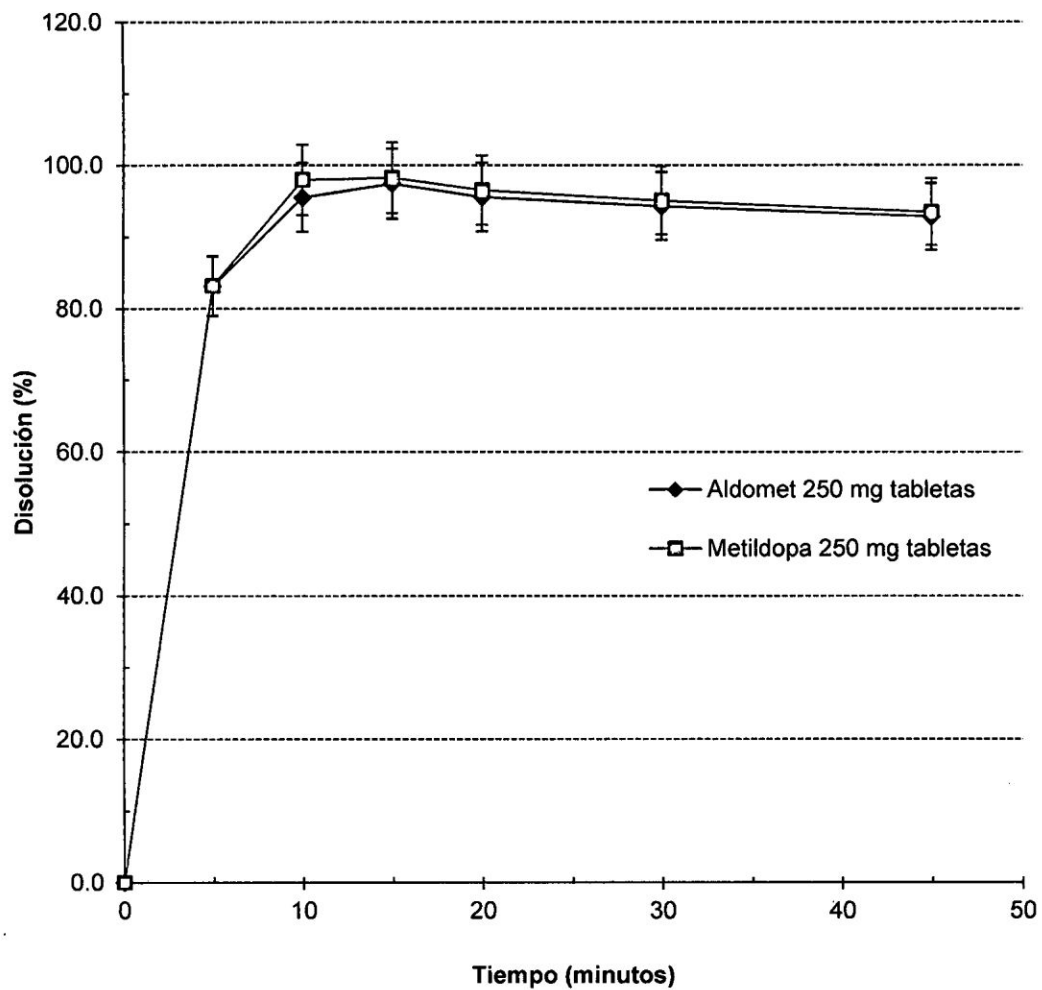


Figura 4. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote B versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Lima-2016.

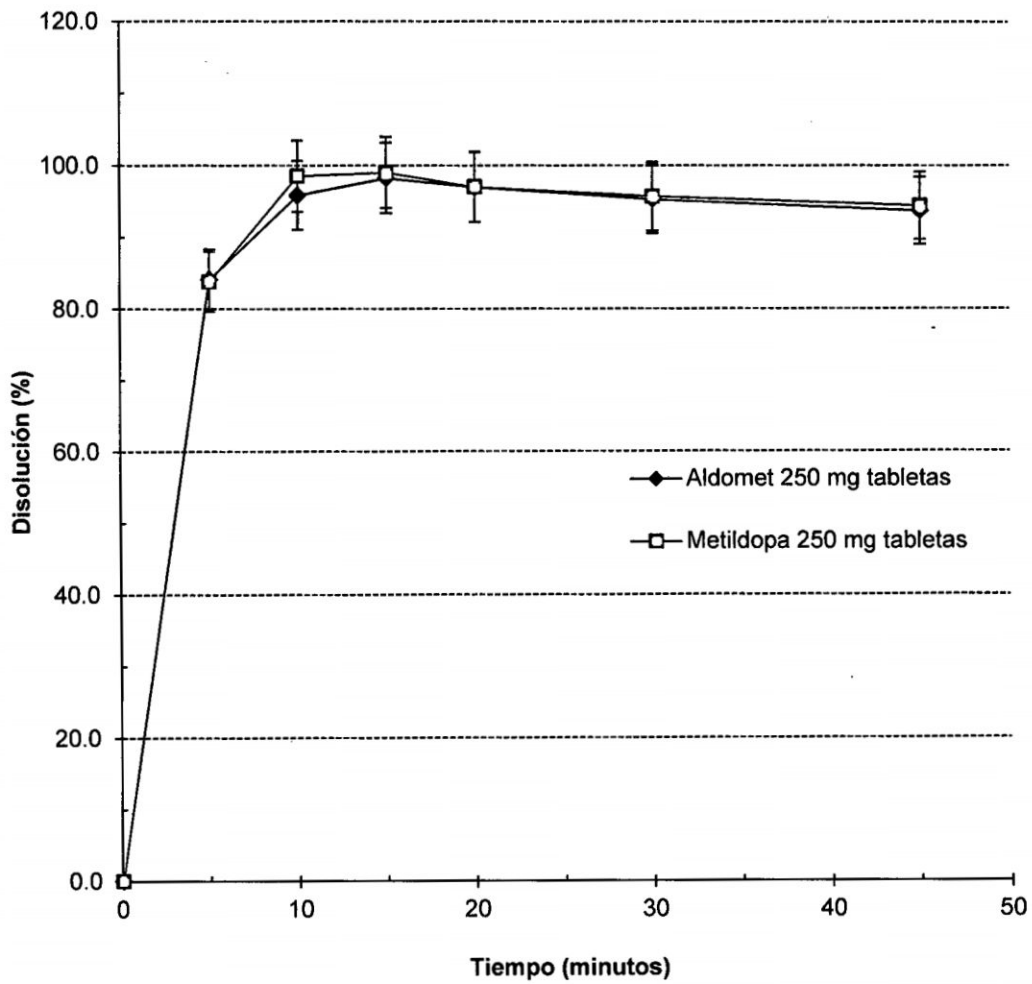


Figura 5. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote A versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Lima-2016.

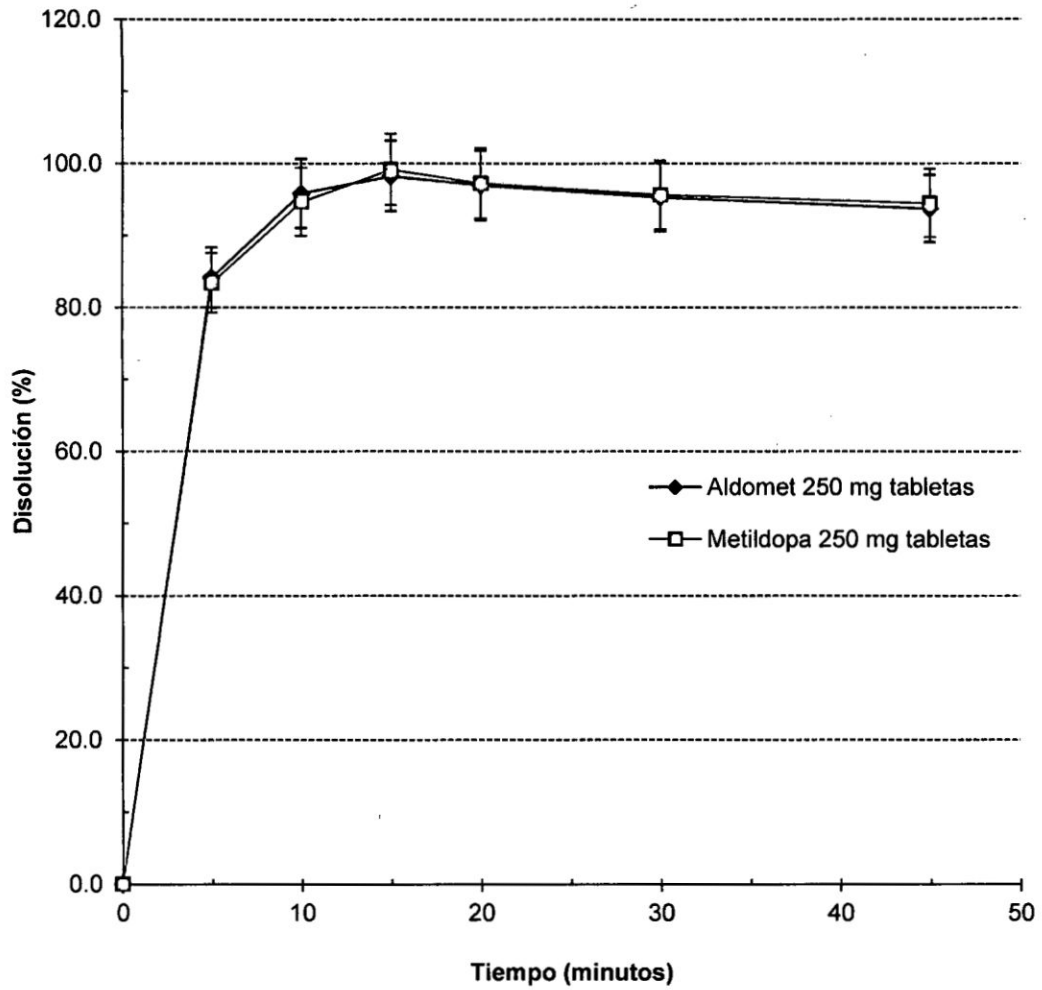


Figura 6. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote B versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Lima-2016.

Tabla 3. Obtención del valor del factor de similitud ( $f_2$ ) para el lote A y el lote B de Metildopa 250 mg tabletas y el innovador Aldomet® 250 mg tabletas (I) en los tres diferentes medios de disolución. Lima-2016.

Producto genérica	Lote	Producto innovador Aldomet 250 mg tabletas	Medio de disolución	Factor de similitud ( $f_2$ ) (50 -100)	Promedio $f_2$	Conclusión
Metildopa 250 mg tabletas	A	I	pH 1,2	72,6	73*	Sí
	B			73,2		
	A	I	pH 4,5	94,3	92*	Sí
	B			90,5		
	A	I	pH 6,8	90,1	93*	Sí
	B			95,0		

Sí: Existe intercambiabilidad  
 \*Existe diferencia significativa

## V. DISCUSION

El presente estudio tiene la finalidad de determinar la intercambiabilidad terapéutica entre las tabletas de Metildopa 250 mg genéricas y el medicamento innovador Aldomet®, mediante la comparación de perfiles de disolución. Debido a que la OMS autoriza la Bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para medicamentos que pertenecen a la Clase III, al cual pertenece la Metildopa. Para tal fin se utilizó la USP 37<sup>22</sup> dónde se encuentra la monografía de la metildopa tabletas, en el cual se detalla la utilización del aparato 2 (paletas) a 75 rpm para realizar la prueba de disolución y, antes de realizar esta prueba se hizo la verificación del disolutor, como lo indica la FDA,<sup>25</sup> de esta manera garantizar la trazabilidad de nuestros resultados. (Anexo 2)

También interesa recalcar que la Biodisponibilidad de las tabletas de la metildopa depende de una serie de factores, una de ellas es el factor tecnológico o de formulación. Por ello la primera prueba que se realizó fue la comparación de los excipientes presentes en la fórmula de ambos medicamentos, tanto del medicamento genérico y el innovador. Como se puede apreciar en el Anexo 1 la formulación del medicamento genérico, aparentemente tiene una ligera diferencia en el número de excipientes a la del innovador; sin embargo en cuanto al núcleo de la tableta los excipientes utilizados tienen funciones y características similares. La literatura refiere que la compactibilidad, como prueba subrogada de la funcionalidad, mostró que la celulosa microcristalina de la marca Avicel<sup>MR</sup> tiene una compactibilidad 26% mayor que la marca Alfacel<sup>MR</sup> y que el innovador Croscarmelosa tiene una compactibilidad 50% mayor que el genérico Carmacel<sup>MR</sup>. Es clara una mayor funcionalidad de las celulosas innovadoras que las correspondientes celulosas genéricas. El tiempo de desintegración, como prueba subrogada de la funcionalidad, mostró que el innovador Avicel<sup>MR</sup> tiene una clara superioridad en su capacidad de desintegrante, en comparación con el genérico Alfacel<sup>MR</sup>. El innovador Croscarmelosa muestra mayores tiempos de



desintegración que el genérico Carmacel<sup>MR</sup>. En este último caso el excipiente genérico muestra una mayor funcionalidad como desintegrante que el innovador<sup>30</sup>. De la misma forma se reporta que el estearato de magnesio es un lubricante que confiere a la fórmula propiedades deslizantes y antiadherentes, en una concentración del 0,25 al 2% del total de la mezcla. No debe utilizarse en cantidades mayores al 5%, utilizando siempre la menor concentración posible, ya que, debido a su carácter hidrófobo, retarda el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución de los comprimidos, efecto que se incrementa con largos tiempos de mezclado, al formar una pequeña película en la superficie del comprimido y de los gránulos. También puede influir negativamente en la resistencia a la fractura y friabilidad<sup>31</sup>. Tal como se vio los excipientes utilizados en la formulación no tuvieron una intervención desfavorable en el proceso de liberación del principio activo en el medio de disolución.

La prueba de contenido del principio activo en el medicamento genérico de lote (A),(B) y el innovador (I) dieron como resultado 100,6 %, 99,2% y 102,0 % con sus coeficientes de variación de 0,704 %, 0,285 % y 0,560 %, respectivamente, cumpliendo los criterios recomendados en la USP37/NF32, las tabletas de Metildopa contienen no menos de 90,0 % y no más de 110,0 % de la cantidad de Metildopa declarada en la etiqueta, en nuestro caso 250 mg; y el CV% (o SRD) no debe ser mayor de 1,0 % (anexo 5). Esto indica que la cantidad de principio activo es la adecuada para la formulación, sin embargo ello no indica que sea la cantidad liberada para posteriormente ser absorbida. Esta prueba respalda una de las condiciones de la bioexención donde afirma que la cantidad de principio activo del medicamento de referencia y de prueba no debe diferenciarse en +/- 5%<sup>16</sup>.

En la prueba de determinación de peso promedio de 20 tabletas para el medicamento de innovador (I) fue de 359,7 mg /tableta; en tanto que para los medicamentos de prueba lote (A) y Lote (B) fueron de 585,3 mg /tableta y 587,1 mg /tableta, respectivamente, las cuales presentaron una desviación porcentual de 1,836%; 0,614% y 0,984% respectivamente (Anexo 3). Cumpliendo con los criterios establecidos por BP (2015)<sup>32</sup> que indican 7,5 de desviación porcentual. Los resultados obtenidos muestran que en promedio las tabletas del producto en estudio tienen un peso mayor (aproximadamente 63%) que las del producto innovador; esto puede deberse a que los medicamentos de prueba poseen un número mayor de excipientes en su formulación, esta diferencia de peso tubo

una ligera influencia en la rapidez de sesión de principio activo hacia el medio, debido a que existe mayor superficie de contacto con el medio de disolución.<sup>6</sup>

La prueba de Uniformidad de Contenido por variación de peso, 10 tabletas de cada muestra, genérica e innovadora, mostró pesos medios de 585,3 mg, 587,1 mg y 359,7 mg respectivamente. Según la USP37/NF32 es aplicable la prueba de Variación de Peso, puesto que el contenido de Metildopa declarado en la etiqueta es de 250 mg, correspondiente a más del 25%, en peso, de la unidad de dosificación. El valor de aceptación (AV) de las muestras (A) = 1,2; (B) = 2,3; y (I) = 3,1; cumplen con ser menor o igual a 15,0%. (Anexo 4). Por tanto la uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de Metildopa es adecuada y se refleja en los resultados de los perfiles de disolución, dónde la variación de los valores medios, tanto del medicamento innovador y de prueba no superan el 10% establecido por la OMS.<sup>8</sup>

Los resultados de los ensayos de disoluciones de un único punto realizado según la USP37/NF32 en un medio de ácido clorhídrico 0,1N fueron (A) = 98,98%; (B) = 99,45%; y (I) = 100,72%; cumplen con la especificación de no menos de 80% en 20 minutos. (Anexo 6).

Tras cumplir el tiempo del proceso de disolución, se hizo una comparación entre los porcentajes de medicamento de referencia y el innovador disueltos en el tiempo (Anexos 7-15) y se obtuvo el perfil de disolución de cada una de las muestras (Figuras 1-6). En estas figuras se logra observar el alto grado de disolución que tiene el principio activo, ya que al cabo de los primeros 15 minutos se ha liberado más del 85% de su contenido; en el caso del medicamento innovador que llega hasta 98,260% y el medicamento genérico metildopa hasta 99.456% en los tres medios con un leve incremento en la disolución en el medio de pH 1,2. Se observa que el CV es menor al 20% en los primeros dos tiempos del perfil (5 y 10 minutos) y el CV es menor al 10% en el resto de los tiempos del perfil (15, 20, 30 y 45 minutos). También se observa en este caso que todos los comprimidos ensayados se disolvieron en una cantidad mayor al 85% en menos de 15 minutos en los tres medios ensayados, por lo que aplica la comparación de los perfiles de disolución con la prueba de  $f_2$ .

Hemos encontrado que la metildopa presenta una disolución rápida en los tres medios de disolución, lo que estaría confirmando su clasificación en el grupo III del SCB, además se puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no está limitada por la disolución. En estos casos, el paso limitante de la velocidad de la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico.

En la tabla 3 se muestra el parámetro de similitud ( $f_2$ ) para la evaluación de los perfiles de disolución entre el medicamento innovador (I) y el medicamento en estudio, se observa valores  $f_2$  de 73; 92 y 93 para los medios de disolución pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8 respectivamente, los cuales se encuentran dentro de los rangos establecidos (50 y 100). Este resultado evidencia que ambos fármacos tienen un comportamiento fisicoquímico similar.<sup>21</sup> Por tanto ya no se realizó el cálculo del parámetro estadístico relacionado con la diferencia de los perfiles de disolución del producto en estudio con el de referencia ( $f_1$ ). Estos resultados podemos contrastar con los estudios realizados en la Universidad de Chile donde determinaron la intercambiabilidad terapéutica entre comprimidos paracetamol 500 mg y el medicamento de referencia y la universidad de Guatemala donde determinaron la intercambiabilidad terapéutica entre capsulas de amoxicilina 500 mg genérica y el medicamento de referencia al obtener perfiles de disolución mayores al 85% en 15 minutos.<sup>33</sup>

Hay diversos trabajos de investigación en la cual determinaron la intercambiabilidad terapéutica de diversos medicamentos. Por ejemplo Santizo<sup>9</sup> realizó la comparación del perfil de disolución de la ofloxacina en productos genéricos de producción guatemalteca con el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. Al comparar el producto innovador con el producto genérico A se obtuvo  $f_2 = 58.025\%$  lo cual es un valor aceptable, ya que es mayor del 50% según las especificaciones USP. En el caso del producto genérico B se obtuvo un valor de 69.819%. Por lo que se logró concluir que los dos productos genéricos de ofloxacina 400 mg de producción nacional presentaron resultados de factor de similitud entre el 50% y el 100%, por el cual, estos productos representan bioequivalencia *in vitro* respecto a la ofloxacina original. Lo que permite nombrarlos medicamentos genéricos intercambiable.

Soto<sup>10</sup> evaluó la Intercambiabilidad terapéutica entre atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera® en la que obtuvo valores de  $f_2$  (factor de similitud) mayor a 50% en los tres medios de disolución: pH 1,2 ( $f_2 = 92$ ) pH 4,5 ( $f_2 = 92$ ) pH 6,8 ( $f_2 = 91$ ); demostrando de esta manera que el medicamento multifuente atomoxetina 40 mg capsulas es intercambiable terapéuticamente con su innovador Strattera® 40 mg capsulas.

También hay trabajos de investigación en la cual no se determinó la intercambiabilidad terapéutica. Por ejemplo en México Gracia<sup>34</sup> realizó la comparación de la equivalencia *in vitro* de tabletas genéricas de metildopa

versus tabletas de Aldomet en la se obtuvo valores de  $f_2$  menores a 50 ( $f_2 = 42$  para el genérico intercambiable versus Aldomet y  $f_2 = 30$  para genéricas Hipermessel versus Aldomet), de lo cual se concluye que los medicamentos estudiados no mostraron equivalencia en cuanto a sus características de disolución al ser comparadas con el innovador, por lo que se considera que pueden ser candidatos a presentar diferencias en su biodisponibilidad. Además existen diferencias significativas en los perfiles de disolución, lo cual significa que estas formulaciones se diferencian del producto innovador.

Las bibliografías señalan que los factores de formulación y fabricación de un medicamento influyen directamente en la disolución del principio activo del mismo, tomando en cuenta principalmente las propiedades fisicoquímicos de los principios activos, los procedimientos y la composición y selección de excipientes. Pueden existir diversas variaciones en estos factores lo que se refleja en los resultados obtenidos. El tamaño de partícula del principio activo es un factor fundamental a considerar para aumentar la velocidad de disolución del principio activo debido a que la reducción del tamaño aumenta la superficie y por lo tanto la disolución.<sup>30</sup> Sin embargo, partículas muy pequeñas pueden presentar dificultad de humectación por su tendencia a la aglomeración y al desarrollo de cargas electrostáticas, influenciando los procesos de mezcla, aglutinación, transporte y flujo de los polvos a través de la tolva y el alimentador de la tableteadora, así como su conducta dentro de las matrices.<sup>30</sup> Todas las operaciones unitarias dentro del procedimiento de fabricación, tales como el tiempo de mezclado, la granulación y la fuerza de compresión, pueden influir en la disolución del medicamento.

En Guatemala Llerena<sup>35</sup> realizó una comparación de los perfiles de disolución de tabletas de ciprofibrato 100 mg genéricas de producción nacional con el medicamento innovador en la cual obtuvo valores del factor de similitud de 47,27% para el medicamento A, 90,54% para el medicamento B y del 46,30% del medicamento C. Así se observa que los mismos productos, A y C, no cumple la condición de cercanía de los perfiles ya que los valores obtenidos se encuentran por debajo de 50, considerando que el rango aceptable es de 50 – 100. De los tres medicamentos analizados, únicamente el medicamento B cumple con el criterio de aceptación de equivalencia de curvas de disolución.

Al realizar la cinética de disolución de todos los perfiles de disolución, se determinó que estos siguen una cinética de disolución de primer, tal como lo

indica el anexo 17 y 18, mediante el cual se determina que el transcurso de la reacción depende de la concentración del principio activo y es determinado por una línea recta de pendiente negativa con un coeficiente de correlación cercano al valor de uno<sup>6</sup>.

En las pruebas de disolución realizadas y al elaborar los perfiles de disolución, se puede observar gráficamente tanto el medicamento genérico metildopa y el innovador Aldomet, aparentemente presentan una mejor cinética de disolución en el medio con pH 1,2 (figura N°1 y 2), logrando liberar más del 85% del ingrediente farmacéutico activo en 5 minutos, lo que indica que el medicamento podría presentar una mayor velocidad de disolución a nivel del estómago. En los pH de 4,5 y 6,8 la liberación de principio activo en más de 85% se obtiene los 10 minutos, lo nos indica que probablemente la liberación se ve afectada por estos dos tipos de medios de disolución.

Los valores de la constante de velocidad de disolución ( $K_d$ ) obtenidos para el medicamento genérico fue como sigue: en medio con pH 1,2:  $K_d=0,38 \text{ min}^{-1}$ , en medio con pH 4,5:  $K_d=0,36 \text{ min}^{-1}$ , en medio con pH 6,8:  $K_d=0,31 \text{ min}^{-1}$ , lo que indica que 0,38%, 0,26% y 0,31% de principio activo (metildopa) se disuelve en un minuto desde la formulación de metildopa 250 mg-tabletas. La velocidad de disolución para el medicamento innovador fue como sigue: en medio con pH 1,2:  $K_d=0,30 \text{ min}^{-1}$ , en medio con pH 4,5:  $K_d=0,32 \text{ min}^{-1}$ , en medio con pH 6,8:  $K_d=0,31 \text{ min}^{-1}$ , lo que indica que 0,30%, 0,32% y 0,31% de principio activo (metildopa) se disuelve en un minuto desde la formulación de Aldomet 250 mg tabletas (ver anexo16).

Los valores de la constante de velocidad de disolución ( $K_d$ ) no pueden ser utilizados para comparación directa debido a que varían considerablemente entre los modelos cinéticos, su importancia está en el hecho que son empleados en los cálculos de  $t_{50\%}$  (vida media de disolución). Este último es de extrema importancia, en la medida en que se establezca el tiempo necesario para que el 50% del fármaco este disuelto. Así para los productos en los que la liberación del fármaco es más rápida, los valores de  $t_{50\%}$  serán más cortos. Se verifica que para este parámetro todos los productos analizados presentan valores de tiempos cortos de hasta 5 minutos como máximo. Y sugiere que en 10 minutos la forma farmacéutica libera más de la mitad de cantidad de fármaco contenido, siendo adecuado para una forma farmacéutica de liberación inmediata.

## VI. CONCLUSIONES

1. Los lotes evaluados de metildopa genérico son intercambiables terapéuticamente con el medicamento innovador Aldomet® 250 mg.
2. Los porcentajes de disolución del medicamento genérico como del innovador son mayores a 85% en 5 minutos y a los 15 minutos se libera el máximo porcentaje (99%) del principio activo en las tres muestras analizadas.
3. Se estableció la intercambiabilidad terapéutica entre el medicamento genérico Metildopa y el medicamento innovador Aldomet® 250 mg tabletas, mediante el cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ), mostrando valores mayores a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ( $f_2 = 73$ ); pH 4,5 ( $f_2 = 92$ ); pH 6,8 ( $f_2 = 93$ ).

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Cuidar minuciosamente las condiciones de la disolución, dilución y las lecturas espectrofotométricas para que en todos los casos estas sean las mismas y de esta forma se eviten desviaciones y sesgos en el estudio.
2. Promulgar una ley que promueva el uso de los estudios de bioequivalencia para la aprobación de registro de productos farmacéuticos genéricos en el país, con esto se garantizaría que los medicamentos tengan el efecto que se requiere y cuenten con el aval que permita intercambiar productos genéricos o de marca sin riesgo a la salud.
3. El presente análisis no determina exactamente la calidad de los productos genéricos; por lo que no se está asegurando que dichos productos no posean la calidad necesaria para ser comercializados, únicamente se basa en el factor de disolución de estos productos.
4. La Autoridad Nacional Reguladora del Medicamento debe exigir al poder legislativo la pronta aprobación del reglamento y la directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hocht C, Opezzo J, Gorzalczany S, Bramuglia G y Taira C. Una aproximación cinética y dinámica de metildopa en ratas con coartación aórtica mediante microdiálisis. Revista Argentina de cardiología [Revista en internet] 1999 noviembre-diciembre [Acceso 10 de septiembre del 2015] Vol. 67, N° 6. Disponible en:  
<https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/1265.pdf>
2. Malgor – Valsecia. Drogas simpaticolíticas o adrenolíticas [base de datos de internet] sección II: capítulo 11 [Acceso 20 de septiembre del 2015]. Disponible en:  
<http://med.unne.edu.arsitiomultimediaimágenesckfinderfilesfilesescap11adrenol.pdf>.
3. Ruiz E, Segura L, Rodríguez T. Guía de diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial “De la teoría a la práctica”. 1ª ed. Perú: Megatrazo; 2011.
4. Aravena V, Calero C, Martínez O, Navarro M, Villareal R. Desarrollo del medicamento genérico en el Perú. Editorial Cordillera – Universidad ESAN. Lima, 2008.
5. Di maio R, Moreale J. Entendiendo los estudios de bioequivalencia. Biomedicina [Revista en internet] 2012. [Acceso 20 de septiembre del 2015]; 7(2): 6-14. Disponible en:  
[http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo\\_los\\_estudios.pdf](http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf)
6. Cid E. Cinética de Disolución de Medicamentos. Wasintong, d.c. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos. 1981
7. Pacheco j. Bioexención, perfiles de disolución y Buenas Prácticas de Manufactura. Actualidad farmacéutica. [Revista en internet] 2010. [Acceso 28 de septiembre del 2015]; Vol. #23. Disponible en:  
[http://www.vdocshop.com/doc/activa-designs/actualidad\\_farmacaceutica23/2011052701/18.html#18](http://www.vdocshop.com/doc/activa-designs/actualidad_farmacaceutica23/2011052701/18.html#18).
8. Kreitz J, Serrano E. Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica Guatemalteca y Original por medio de la comparación de perfiles de disolución. [Tesis Licenciado en Química Farmacéutica]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2006.
9. Santizo S. Comparación del perfil de disolución de la ofloxacina en productos genéricos de producción guatemalteca con el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. [Tesis para optar el Título de Químico farmacéutico] Guatemala. 2010.
10. Soto Y. Intercambiabilidad terapéutica entre atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera®. [Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico] Lima. 2012.
11. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica, Marzo 2005. Criterios científicos para establecer estudios de bioequivalencia, bioexenciones y marco estratégico para su implementación. Red panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica.
12. Guerrero F. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador Diflucan®. [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico]. Ecuador. 2013.
13. DIGEMID. Proyecto Reglamento y directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos. Perú. 2009.



14. OMS, WHO Expert committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (serie de informes técnicos de la OMS N° 937 "informe 40"). 2006
15. Guerrero F. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de capsulas de fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador Diflucan®. [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico]. Ecuador. 2013.
16. DIGEMID. Bioequivalencia: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Boletín informativo [acceso 20 Octubre del 2015]. Año 1. Edición 2. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11\\_2006\\_02.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf). 2006.
17. Estévez F, Parrillo S, Cedrés M. Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Rev Méd Urug [Revista en internet]. 2012. [Acceso 10 de octubre del 2015]; 28(3):165-173. Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/2012v3/art2.pdf>.
18. Placencia M. La bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: estudio comparativo en países latinoamericanos. [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima – Perú. 2010
19. Aliaga V. Pozo A. Estudio de equivalencia terapéutica *in vitro* de ciclosporina en capsulas de gelatina blanda empleadas en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico. Universidad nacional Mayor de san Marcos, Lima-Perú. 2010
20. Estévez F, Parrillo S, Cedrés M. Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Rev Méd Urug [Revista en internet] 2012. [Acceso 10 de octubre del 2015]; 28(3):165-173. Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/2012v3/art2.pdf>.
21. FDA. Guía para la industria: 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 de biofarmacéuticas [Internet] 2000[fecha de acceso 23 de octubre de 2015] disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
22. United States Pharmacopeia 37-National Formulary 32, EE.UU. 2015.
23. Florez J. Farmacología Humana. 3ª Edición. Editorial Masson, S.A. Barcelona. 1998.
24. Genaro A. Remington Farmacia Tomo 2. 20a Edición. Editorial Médica Panamericana S. A. Buenos Aires – Argentina. 2003.
25. FDA. Guidance for Industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. USA Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [Acceso el 17 de octubre de 2015]. 1997. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070237.pdf>.
26. El peruano. Diario Oficial de la República del Perú. Sección: Normas Legales, Asunto: Aprueban reglamento para el Registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Decreto Supremo N°016-2011 SA. Lima. 2011
27. DIGEMID. Bioequivalencia: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Boletín informativo [acceso 20 Octubre del 2015]. Año 1. Edición 2. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11\\_2006\\_02.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf). 2006.

28. Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos. Segunda revisión. 2009.
29. Hernández S, Fernandez C, Batista P. Metodología de la Investigación. 5ª edición. Editorial McGraw-Hill. 2010.
30. Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas, Vol. 42, núm. 1, enero-marzo, 2011.
31. Moreno J. Nuevos diseños galénicos de comprimidos de indometacina y tetraciclina con agentes hidrotropicos y en inclusión para mejorar la velocidad de disolución y su estabilidad. [Memoria para optar al grado de doctor] Madrid. 2004.
32. British Pharmacopeia 2015.
33. Gandarias I. Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en cápsulas, producidas por laboratorios nacionales comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución. [tesis para optar el título de Químico Farmacéutico] Guatemala. 2008.
34. Gracia S, Comparacion de la equivalencia de tabletas genéricas de metildopa versus tabletas de Aldomet. X congreso regional QFB. México. 2008.
35. Llerena L, Comparación de los perfiles de disolución de tabletas de Ciprofibrato 100mg genéricas de producción nacional con el medicamento innovador. [tesis para optar el título de Químico Farmacéutico] Guatemala. 2011.

## **IX. ANEXOS**

Anexo 1. Determinación de las funciones de los excipientes presentes en la formulación cualitativa y cuantitativa de la metildopa 250 mg y Aldomet® 250 mg tabletas. Lima-2016.

<b>Aldomet®250 mg Tablet</b>		<b>Metildopa 250 mg Tablet</b>	
Excipiente	Función	Excipiente	Función
Avicel PH 101	Desintegrante, aglutinante	Lactosa Monohidratada	Diluyente
Kollidon VA 64	Aglutinante	Polivinilpirrolidona K30	Aglutinante
Kollidon CL	Aglutinante	Croscarmelosa sódica	Desintegrante
Talco	Lubricante, absorbente	Ácido cítrico anhidro	Proporciona pH
Aerosil	Diluyente, desintegrante	Magnesio estearato	Lubricante
Estearato de magnesio	Lubricante	Edetato disódico	Antioxidante
Alcohol isopropílico	Solvente	Alcohol Isopropílico	Solvente

Anexo 2. Resultados de verificación del equipo disolutor. Lima-2016.

N°	Fecha de Verificación	16/12/2015	16/01/2016	23/01/2016
1	Inspección visual general del equipo: limpieza, detección de grietas roturas, etc.	Conforme	Conforme	Conforme
2	Geometría del equipo	Conforme	Conforme	Conforme
3	Nivel del baño	A 10 cm de altura total	A 10 cm de altura total	A 10 cm de altura total
4	Verificación del modelo de vasos	Conforme	Conforme	Conforme
5	Verificación de la altura de las paletas	A 2 cm del fondo del vaso	A 2 cm del fondo del vaso	A 2 cm del fondo del vaso
6	Verificación de la temperatura del medio de disolución de cada uno de los vasos.	37 °C	37 °C	37 °C

Anexo 3. Resultados de los pesos promedio de las tabletas de Metildopa 250 mg tabletas y del Aldomet® 250 mg tabletas. Lima-2016

<b>tableta</b>	<b>Aldomet® 250 mg tableta (mg)</b>	<b>Metildopa 250 mg tableta Lote 1 (mg)</b>	<b>Metildopa 250 mg tableta Lote 2 (mg)</b>
1	365,8	584,4	596,8
2	367,8	586,0	587,4
3	364,0	585,1	592,4
4	352,8	583,7	575,7
5	365,9	578,9	583,6
6	362,1	587,1	580,3
7	350,2	591,7	584,6
8	360,0	588,1	588,4
9	363,2	587,1	588,5
10	359,2	589,6	580,6
11	359,5	587,7	586,1
12	368,6	581,4	583,2
13	359,9	589,8	597,7
14	353,6	583,8	591,1
15	354,6	583,3	581,8
16	356,7	585,9	586,6
17	369,7	582,5	595,1
18	353,6	589,4	588,3
19	362,6	581,5	591,3
20	345,0	579,0	583,2
<b>Promedio</b>	<b>359,7</b>	<b>585,3</b>	<b>587,1</b>
<b>VAR</b>	<b>6,606</b>	<b>3,593</b>	<b>5,777</b>
<b>DSR</b>	<b>1,836</b>	<b>0,614</b>	<b>0,984</b>

Anexo 4. Uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de Metildopa 250 mg tabletas y de Aldomet® 250 mg tabletas. Lima-2016

<b>tableta</b>	<b>Aldomet® 250 mg tableta (mg)</b>	<b>Metildopa 250 mg tableta Lote 1 (mg)</b>	<b>Metildopa 250 mg tableta Lote 2 (mg)</b>
<b>1</b>	103,730	100,720	100,839
<b>2</b>	104,297	100,325	100,096
<b>3</b>	103,219	100,909	98,609
<b>4</b>	100,043	101,081	98,778
<b>5</b>	99,306	101,339	99,437
<b>6</b>	102,085	99,930	99,031
<b>7</b>	101,943	100,342	100,991
<b>8</b>	100,554	100,119	98,305
<b>9</b>	102,822	99,947	100,552
<b>10</b>	100,270	100,259	99,910
<b>Promedio</b>	<b>101,827</b>	<b>100,497</b>	<b>99,655</b>
<b>VAR</b>	1,710	0,488	0,965
<b>AV</b>	3,1	1,2	2,3

n = 10  
k=2,4  
T≤101,5

Anexo 5. Valoración de metildopa en tabletas de Metildopa 250 mg tabletas y en Aldomet® 250 mg tabletas. Lima-2016.

<b>Especificación</b>	<b>Aldomet® 250 mg tableta (mg)</b>	<b>Metildopa 250 mg tableta Lote 1 (mg)</b>	<b>Metildopa 250 mg tableta Lote 2 (mg)</b>
Valoración M1	255,967	250,271	247,435
Valoración M2	253,949	252,774	248,434
Promedio (mg/tableta) 225,0 - 275,0	<b>254,958</b>	<b>251,523</b>	<b>247,935</b>
VAR	1,427	1,770	0,706
DSR	0,560	0,704	0,285
Porcentaje (90,0% - 110,0% )	<b>102,0%</b>	<b>100,6%</b>	<b>99,2%</b>



Anexo 6. Disolución de metildopa en tabletas de Metildopa 250 mg tabletas y Aldomet®250 mg tabletas en medio de disolución HCl 0,1 N. Lima-2016.

<b>tableta</b>	<b>Aldomet® 250 mg tableta (mg)</b>	<b>Metildopa 250 mg tableta Lote 1 (mg)</b>	<b>Metildopa 250 mg tableta Lote 2 (mg)</b>
<b>1</b>	99,372	99,119	98,396
<b>2</b>	102,388	98,833	98,505
<b>3</b>	99,413	98,996	99,651
<b>4</b>	100,805	98,070	99,405
<b>5</b>	102,797	99,377	100,196
<b>6</b>	99,550	99,486	100,537
<b>Promedio</b>	<b>100,721</b>	<b>98,980</b>	<b>99,448</b>
<b>VAR</b>	1,549	0,507	0,870
<b>DSR</b>	1,538	0,512	0,875

Anexo 7. Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima-2016.

<b>Metildopa 250 mg tabletas      lote:11028265</b>						
<b>Nº muestras</b>	<b>tiempo de muestreo (minutos)</b>					
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>D1%</b>	81,298	96,358	99,491	96,061	94,832	94,534
<b>D2%</b>	94,453	95,426	98,505	96,601	95,264	93,548
<b>D3%</b>	85,606	102,193	99,964	98,884	97,519	94,764
<b>D4%</b>	85,741	100,883	100,693	99,734	98,627	96,682
<b>D5%</b>	88,726	100,585	99,046	97,735	97,465	96,074
<b>D6%</b>	97,276	99,599	98,343	97,276	96,493	95,264
<b>D7%</b>	83,452	96,814	99,862	96,422	95,044	94,369
<b>D8%</b>	92,329	97,989	98,822	96,990	95,166	94,044
<b>D9%</b>	86,776	102,475	99,687	98,800	97,692	95,004
<b>D10%</b>	94,044	100,854	100,889	99,759	99,219	95,720
<b>D11%</b>	86,654	100,570	99,660	97,989	97,476	96,584
<b>D12%</b>	94,760	99,881	97,997	97,368	96,828	95,449
<b>% PROMEDIO</b>	<b>89,260</b>	<b>99,469</b>	<b>99,413</b>	<b>97,802</b>	<b>96,802</b>	<b>95,170</b>
<b>Var</b>	5,134	2,302	0,901	1,253	1,461	0,983
<b>DSR</b>	5,751	2,314	0,906	1,281	1,509	1,033

Anexo 8. Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima-2016.

<b>Metildopa 250 mg tabletas</b>		<b>lote: 10925415</b>				
<b>Nº muestras</b>	<b>tiempo de muestreo (minutos)</b>					
	5	10	15	20	30	45
<b>D1%</b>	82,170	95,052	97,674	96,539	95,322	94,200
<b>D2%</b>	89,118	96,877	99,891	98,431	94,930	93,578
<b>D3%</b>	92,348	99,607	100,040	99,229	97,890	96,133
<b>D4%</b>	85,793	101,905	100,770	99,283	98,877	96,552
<b>D5%</b>	96,485	100,783	100,743	97,972	97,269	96,093
<b>D6%</b>	85,184	99,999	98,012	97,255	96,241	95,944
<b>D7%</b>	96,352	97,769	99,511	97,675	95,136	94,488
<b>D8%</b>	85,548	95,231	100,106	98,188	95,393	93,907
<b>D9%</b>	88,087	101,254	98,836	98,877	95,865	95,258
<b>D10%</b>	85,940	99,444	100,497	99,417	98,877	95,325
<b>D11%</b>	86,561	101,335	98,229	97,945	97,270	96,878
<b>D12%</b>	93,421	102,131	99,160	97,337	96,122	95,244
<b>%PROMEDIO</b>	<b>88,917</b>	<b>99,282</b>	<b>99,456</b>	<b>98,179</b>	<b>96,599</b>	<b>95,300</b>
<b>Var</b>	4,674	2,493	1,073	0,905	1,409	1,069
<b>DSR</b>	5,257	2,511	1,079	0,922	1,459	1,122

Anexo 9. Porcentaje disuelto d (e Aldomet® 250 mg tabletas innovador en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima-2016

<b>Aldomet 250 mg tabletas      lote: A843433</b>						
<b>Nº muestras</b>	<b>tiempo de muestreo(minutos)</b>					
	5	10	15	20	30	45
<b>D1%</b>	81,210	90,487	92,209	90,337	89,700	89,049
<b>D2%</b>	90,948	97,430	100,550	95,165	94,596	93,389
<b>D3%</b>	94,826	95,735	96,291	93,958	93,429	92,209
<b>D4%</b>	85,672	95,098	97,173	95,789	95,721	95,369
<b>D5%</b>	93,267	95,952	96,739	93,755	93,633	91,883
<b>D6%</b>	90,541	92,656	94,813	92,982	92,751	91,951
<b>D7%</b>	83,065	92,746	97,262	93,153	92,475	88,502
<b>D8%</b>	90,225	92,001	96,828	95,147	93,859	93,736
<b>D9%</b>	89,010	93,058	100,517	95,323	94,374	91,431
<b>D10%</b>	91,668	95,228	97,262	94,482	94,089	92,746
<b>D11%</b>	87,954	95,784	95,133	94,835	94,008	95,133
<b>D12%</b>	93,432	95,364	96,164	90,536	90,685	89,736
<b>%PROMEDIO</b>	<b>89,318</b>	<b>94,295</b>	<b>96,745</b>	<b>93,789</b>	<b>93,277</b>	<b>92,095</b>
<b>Var</b>	4,194	2,043	2,274	1,790	1,680	2,195
<b>DSR</b>	4,695	2,166	2,350	1,909	1,801	2,384

Anexo 10. Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5 Lima-2016.

<b>Metildopa 250 mg tabletas</b>		<b>lote:11028265</b>				
<b>Nº muestras</b>	<b>tiempo de muestreo (minutos)</b>					
	5	10	15	20	30	45
<b>D1%</b>	73,956	95,618	97,050	94,956	93,510	92,266
<b>D2%</b>	78,645	97,347	97,631	95,388	94,496	92,699
<b>D3%</b>	86,726	97,645	97,280	95,145	93,888	92,064
<b>D4%</b>	87,442	98,118	97,037	96,091	94,361	92,375
<b>D5%</b>	85,321	98,523	98,780	97,253	95,537	93,699
<b>D6%</b>	82,578	97,388	97,469	95,388	94,199	93,442
<b>D7%</b>	76,208	98,261	97,086	97,059	94,291	93,291
<b>D8%</b>	78,760	97,410	97,599	95,411	95,790	93,129
<b>D9%</b>	86,998	97,451	97,356	96,438	93,318	92,805
<b>D10%</b>	86,309	98,072	98,328	94,682	94,182	91,036
<b>D11%</b>	86,890	97,923	97,977	95,844	94,628	92,697
<b>D12%</b>	83,338	95,979	98,815	96,141	94,345	93,615
<b>% PROMEDIO</b>	<b>82,764</b>	<b>97,478</b>	<b>97,701</b>	<b>95,816</b>	<b>94,379</b>	<b>92,760</b>
<b>Var</b>	4,725	0,876	0,638	0,808	0,714	0,760
<b>DSR</b>	5,709	0,898	0,653	0,843	0,757	0,819

Anexo 11. Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5 Lima-2016.

<b>Metildopa 250 mg tabletas lote:10925415</b>						
<b>Nº muestras</b>	<b>tiempo de muestreo (minutos)</b>					
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>D1%</b>	75,298	95,724	97,291	97,064	93,833	92,617
<b>D2%</b>	78,932	97,737	97,683	97,145	94,387	92,792
<b>D3%</b>	85,322	97,615	97,683	95,901	94,468	93,387
<b>D4%</b>	87,619	97,845	98,358	95,996	94,332	92,428
<b>D5%</b>	84,255	98,898	97,710	96,645	94,805	94,238
<b>D6%</b>	83,134	98,588	98,588	96,266	94,711	94,008
<b>D7%</b>	79,830	99,041	98,432	97,167	96,013	93,714
<b>D8%</b>	82,872	98,865	98,067	96,721	95,499	93,363
<b>D9%</b>	87,225	98,000	98,108	96,937	95,364	93,660
<b>D10%</b>	85,103	97,040	98,311	95,803	95,783	94,377
<b>D11%</b>	87,550	98,568	98,852	95,979	95,891	93,268
<b>D12%</b>	81,277	97,459	99,893	96,357	95,526	94,201
<b>%PROMEDIO</b>	<b>83,201</b>	<b>97,948</b>	<b>98,248</b>	<b>96,498</b>	<b>95,051</b>	<b>93,504</b>
<b>Var</b>	3,810	0,949	0,683	0,512	0,717	0,650
<b>DSR</b>	4,579	0,969	0,695	0,531	0,754	0,695

Anexo 12. Porcentaje disuelto de Aldomet® 250 mg tabletas innovador en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima-2016.

<b>Aldomet 250 mg tabletas      lote: A843433</b>						
<b>Nº muestras</b>	<b>tiempo de muestreo (minutos)</b>					
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>D1%</b>	81,854	94,358	98,173	95,143	93,491	92,306
<b>D2%</b>	82,460	94,620	96,438	94,537	93,532	93,160
<b>D3%</b>	83,879	95,446	96,286	94,730	94,579	94,165
<b>D4%</b>	83,328	97,470	97,264	96,575	94,110	92,169
<b>D5%</b>	84,126	97,291	97,760	95,790	94,207	93,931
<b>D6%</b>	84,168	95,598	98,572	95,956	95,364	92,485
<b>D7%</b>	80,402	94,616	97,547	94,767	93,322	92,304
<b>D8%</b>	81,626	96,501	98,028	95,841	94,850	92,139
<b>D9%</b>	84,598	95,166	97,891	95,510	94,575	94,162
<b>D10%</b>	83,814	94,561	97,437	96,460	95,689	93,446
<b>D11%</b>	83,030	94,272	97,519	96,281	95,042	91,864
<b>D12%</b>	84,681	96,419	96,281	95,208	92,731	92,043
<b>%PROMEDIO</b>	<b>83,164</b>	<b>95,527</b>	<b>97,433</b>	<b>95,567</b>	<b>94,291</b>	<b>92,848</b>
<b>Var</b>	1,331	1,140	0,751	0,695	0,893	0,873
<b>DSR</b>	1,600	1,194	0,770	0,727	0,947	0,941

Anexo 13. Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8 Lima-2016.

<b>Metildopa 250 mg tabletas</b>		<b>lote:11028265</b>				
<b>Nº muestras</b>	<b>tiempo de muestreo (minutos)</b>					
	5	10	15	20	30	45
<b>D1%</b>	83,401	97,410	99,387	96,895	95,996	95,166
<b>D2%</b>	80,215	97,859	99,183	97,453	95,847	94,621
<b>D3%</b>	87,268	99,520	99,155	97,290	95,765	94,172
<b>D4%</b>	83,401	100,949	98,161	95,710	94,866	93,110
<b>D5%</b>	78,526	99,302	99,482	97,385	96,092	94,689
<b>D6%</b>	88,916	98,063	99,074	97,154	95,765	94,676
<b>D7%</b>	84,049	98,578	99,494	97,873	94,999	94,727
<b>D8%</b>	80,371	97,925	99,194	97,206	96,375	94,795
<b>D9%</b>	88,652	97,911	99,371	96,797	95,626	95,094
<b>D10%</b>	83,422	99,858	98,990	97,369	96,252	93,651
<b>D11%</b>	80,113	96,305	98,459	97,914	95,912	94,196
<b>D12%</b>	87,603	98,946	98,636	95,680	95,353	94,672
<b>% PROMEDIO</b>	<b>83,828</b>	<b>98,552</b>	<b>99,049</b>	<b>97,060</b>	<b>95,737</b>	<b>94,464</b>
<b>Var</b>	3,602	1,243	0,423	0,717	0,464	0,594
<b>DSR</b>	4,297	1,261	0,427	0,738	0,485	0,629



Anexo 14. Porcentaje disuelto de Metildopa 250 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8 Lima-2016.

<b>Metildopa 250 mg tabletas lote:10925415</b>						
<b>Nº muestras</b>	<b>tiempo de muestreo (minutos)</b>					
	5	10	15	20	30	45
<b>D1%</b>	84,056	95,642	99,493	96,866	96,035	94,960
<b>D2%</b>	80,708	90,265	99,030	96,090	96,117	95,096
<b>D3%</b>	88,630	92,833	99,452	97,260	94,402	93,952
<b>D4%</b>	83,376	96,365	98,200	97,750	95,273	93,422
<b>D5%</b>	78,788	96,763	99,316	96,634	96,076	94,905
<b>D6%</b>	82,396	94,833	100,160	97,410	95,055	93,354
<b>D7%</b>	83,342	95,373	99,817	96,495	95,011	94,698
<b>D8%</b>	79,094	94,992	99,164	97,435	95,869	94,711
<b>D9%</b>	87,209	97,026	99,150	97,802	95,882	94,657
<b>D10%</b>	83,397	91,841	97,475	96,522	96,046	93,663
<b>D11%</b>	80,088	93,070	99,790	98,088	95,202	94,875
<b>D12%</b>	89,075	96,348	98,674	97,789	96,236	95,025
<b>%PROMEDIO</b>	<b>83,347</b>	<b>94,613</b>	<b>99,143</b>	<b>97,178</b>	<b>95,600</b>	<b>94,443</b>
<b>Var</b>	3,484	2,142	0,742	0,641	0,587	0,653
<b>DSR</b>	4,180	2,264	0,749	0,660	0,614	0,692

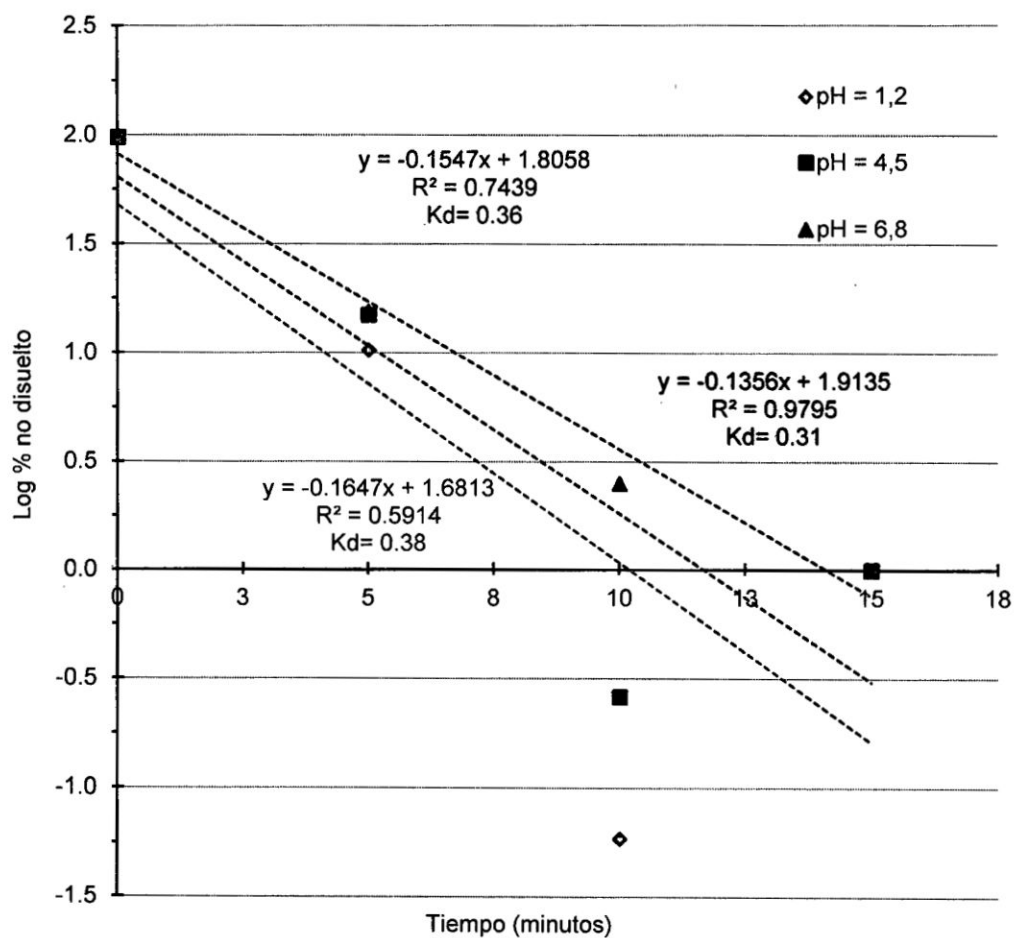
Anexo 15. Porcentaje disuelto de Aldomet® 250 mg tabletas innovador en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima-2016.

<b>Aldomet 250 mg tabletas      lote: A843433</b>						
<b>Nº muestras</b>	<b>tiempo de muestreo (minutos)</b>					
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>D1%</b>	84,685	95,936	99,187	96,698	95,201	93,582
<b>D2%</b>	81,584	93,991	99,228	97,460	94,943	94,399
<b>D3%</b>	87,189	94,943	97,704	97,242	95,677	93,351
<b>D4%</b>	86,087	95,990	98,072	97,528	94576	93,297
<b>D5%</b>	81,176	96,086	98,031	96,113	96,004	94,603
<b>D6%</b>	85,066	97,147	97,623	97,500	96,494	92,943
<b>D7%</b>	83,883	95,722	97,938	97,530	94,777	93,452
<b>D8%</b>	80,933	96,878	99,066	96,606	96,205	94,608
<b>D9%</b>	87,933	96,388	97,816	96,796	95,063	94,499
<b>D10%</b>	84,657	96,728	98,794	97,557	94,940	93,466
<b>D11%</b>	81,232	94,050	98,305	96,361	95,756	93,819
<b>D12%</b>	85,201	96,035	97,353	96,320	94,220	92,718
<b>%PROMEDIO</b>	<b>84,135</b>	<b>95,824</b>	<b>98,260</b>	<b>96,976</b>	<b>95,321</b>	<b>93,728</b>
<b>Var</b>	2,415	1,020	0,651	0,550	0,699	0,655
<b>DSR</b>	2,870	1,064	0,662	0,567	0,733	0,699

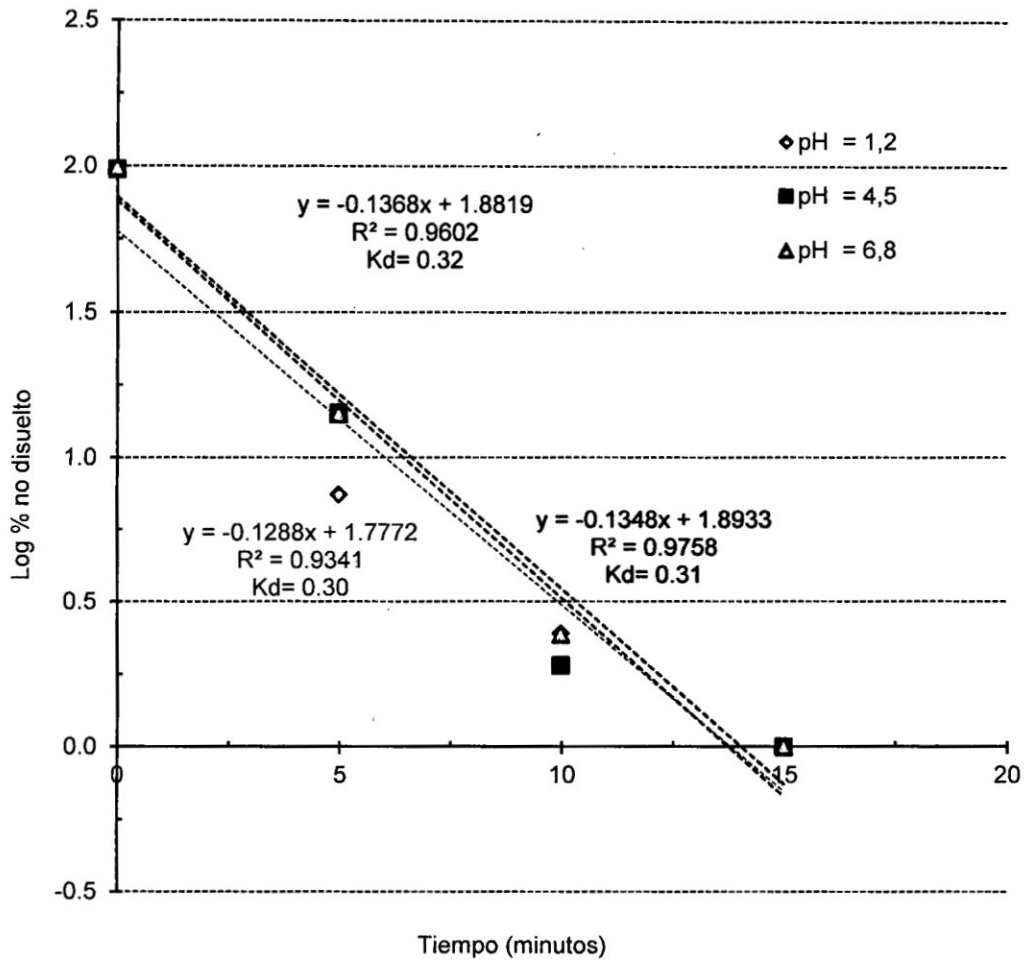
Anexo 16. Constante de disolución de los perfiles de disolución en cada uno de los tres medios de disolución a diferentes pH. Lima-2016.

medio de disolución	constante de disolución $K(d) \text{ min}^{-1}$	
	Metildopa (genérica)	Aldomet® (innovador)
pH 1,2	0,38	0,30
pH 4,5	0,36	0,32
pH 6,8	0,31	0,31

Anexo 17. Variación de porcentaje no disuelto de Metildopa 250 mg tabletas en función del tiempo, en los tres diferentes medios de disolución a pH distinto. Lima-2016.



Anexo 18. Variación de porcentaje no disuelto de Aldomet® 250 mg tabletas en función del tiempo, en los tres diferentes medios de disolución a pH distinto. Lima-2016.



Anexo 19. Preparación de los diferentes medios de disolución

<b>Solución amortiguadora</b>	<b>preparación</b>
solución amortiguadora de pH 1,2	Mezclar 50 mL de solución de KCl 0,2M y 85 mL de HCl 0,2 M y aforar a 200 mL con agua purificada. La solución resultante debe tener pH 1,2.
Solución amortiguadora de pH 4,5 (tampón acetato)	Transferir 2,99 g de acetato de sodio ( $\text{CH}_3\text{COONa} \times 3\text{H}_2\text{O}$ ) a un matraz aforado de 1000 mL. Agregar 14,0 mL de ácido acético 2N y llevar a volumen con agua purificada. Homogeneizar. El pH final debe ser de 4,5.
Solución amortiguadora de pH 6,8 (tampón fosfato)	Transferir 50 mL de solución de fosfato monobásico de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 0,2M a un matraz aforado de 200 mL. Agregar 22,4 mL de NaOH 0,2M y llevar a volumen con agua purificada. Homogeneizar. La solución resultante tiene pH 6,8.

## Anexo 20. Preparación de reactivos

Reactivo	Preparación
Solución de tartrato ferroso	Disolver 1 g de sulfato ferroso, 2 g de tartrato de sodio y potasio y 100 mg de bisulfito de sodio en agua para obtener 100 mL, (preparar en el momento de uso).
Solución amortiguadora	Disolver 50 g de acetato de amonio en 1000 ml de alcohol al 20 por ciento. Ajustar con hidróxido de amonio 6 N a un pH de 8,5.

Anexo 21. Prueba t-Student para una muestra de los factores de similitud ( $f_2$ )

**Estadísticas de muestra única**

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Factor de similitud ( $F_2$ )	6	85,950	10,2989	4,2045

**Prueba de muestra única**

	Valor de prueba = 50					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Factor de similitud ( $F_2$ )	8,550	5	0,000	35,9500	25,142	46,758

Ho: los valores del Factor de similitud ( $f_2$ ) son iguales a 50 ( $p \geq 0.05$ )

Ha: los valores del Factor de similitud ( $f_2$ ) son diferentes a 50 ( $p < 0.05$ )

Sig. (bilateral)=0.000

De los resultados obtenidos empleando el estadígrafo t de student para una muestra, se obtiene un valor  $p < 0,05$  (0,000) con nivel de significancia al 5%, en consecuencia se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ) y se acepta la hipótesis alterna ( $H_a$ ). En conclusión los valores del Factor de similitud ( $f_2$ ) son estadísticamente diferentes a 50.





# INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA ENTRE METILDOPA GENÉRICO Y EL MEDICAMENTO INNOVADOR ALDOMET 250 mg TABLETAS. LIMA-2015.

Yenny Alarcón Castro<sup>1</sup>, Marco Aronés Jara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Farmacia y Bioquímica: UNSCH

## RESUMEN

Mediante la presente investigación, ejecutada en el área de fisicoquímico del laboratorio IQFARMA S.A., se realizó un estudio de equivalencia terapéutica *in vitro*, que tiene como objetivo principal determinar la intercambiabilidad terapéutica entre el genérico metildopa y el medicamento innovador Aldomet® 250 mg tabletas, mediante la evaluación del perfil de disolución en la cual se determina los porcentajes disueltos a diferentes pH, luego determinar la intercambiabilidad mediante el cálculo del factor de similitud ( $f_2 = 50 - 100$ ). Se utilizó 2 lotes de medicamentos genéricos dispensados en la ciudad de Lima y un lote del medicamento innovador, para la cuantificación del principio activo se realiza empleando el espectrofotómetro UV-Visible y la metodología empleada fue mediante la comparación de los perfiles de disolución de cada uno de los medicamentos y el cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ), tomando como referencia las normas establecidas por la organización Mundial de la Salud (OMS) y la FDA (Food and Drug Administration). El tipo de investigación es descriptivo de diseño pre-experimental. En los medicamentos evaluados se obtuvieron factores de similitud mayores a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ( $f_2=73$ ), pH 4,5 ( $f_2= 92$ ) y pH 6,8 ( $f_2=93$ ), concluyendo que el medicamento genérico metildopa y el medicamento innovador Aldomet® son intercambiables terapéuticamente.

**Palabras claves:** Intercambiabilidad terapéutica, factor de similitud, medicamento genérico, medicamento innovador, Metildopa

## SUMMARY

Through this research, carried out in the area of physico-chemical laboratory IQFARMA SA, a study of therapeutic equivalence *in vitro*, whose main objective to determine the therapeutic interchangeability between methylidopa generic and innovative drug Aldomet® 250 mg tablets, was performed by evaluation of the dissolution profile in which the percentage dissolved is determined at different pH, then determine the interchangeability by calculating the similarity factor ( $f_2 = 50-100$ ). 2 lots of generic drugs dispensed was used in the city of Lima and a batch of innovative drug for the quantification of the active ingredient is performed using the UV-visible spectrophotometer and the methodology used was by comparing the dissolution profiles of each of drugs and calculating the similarity factor ( $f_2$ ), with reference to the standards set by the World Health organization (WHO) and the FDA (Food and drug Administration). The research is descriptive of pre-experimental design. In the drugs evaluated factors greater similarity to 50 were obtained in all three dissolution media: pH 1.2 ( $f_2 = 73$ ), pH 4.5 ( $f_2 = 92$ ) and pH 6.8 ( $f_2 = 93$ ), concluding the methylidopa generic and innovative drug Aldomet® therapeutically interchangeable.

**Key words:** therapeutic interchangeability, similarity factor, generic medicine, innovative medicine Methylidopa

Correspondencia:

Alarcón Castro, Yenny: yennyfer16@hotmail.com

Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

## INTRODUCCIÓN

Un problema que el médico enfrenta a diario en la práctica asistencial, es la sustitución de medicamentos originales por medicamentos similares o genéricos. Esta modalidad está promovida por las instituciones de salud dado que los beneficios económicos son muy importantes.<sup>1,2</sup>

La hipertensión arterial es una dolencia muy frecuente en el mundo occidental. Así, se calcula que en Estados Unidos hay unos 50 millones de personas hipertensas; es decir, la prevalencia es de 24%. En Latinoamérica la cifra bordea el 20,0%, y en el Perú, según el Estudio TORNASOL, es del orden del 23,7%; es de decir, uno de cada cuatro peruanos mayores de 18 años es hipertenso.<sup>3</sup>

El análisis del mercado farmacéutico en el Perú, evidencia el alto precio promedio de los medicamentos y el bajo interés de los profesionales de la salud por la calidad del medicamento multifuente, originando un consumo aproximado de 11% en el mercado privado, mientras que en otros países alcanza el 50% o más.<sup>4</sup>

Los estudios de bioequivalencia aportan la evidencia para decidir la sustitución. Si se demuestra que el principio activo tiene el mismo desempeño farmacocinético en el medicamento genérico que en el original, entonces podemos considerarlos intercambiables y la evidencia de eficacia clínica y seguridad del original se aplica al genérico.<sup>5</sup>

La calidad del fármaco no depende únicamente de la presencia del principio activo, sino que depende de varios procesos particularmente en el caso de formas farmacéuticas sólidas, la absorción se llevará a cabo después de la liberación, desintegración y disolución del fármaco.<sup>6</sup> Desde este punto de vista son varios factores relacionados con la forma de dosificación que pueden afectar la absorción del fármaco y por ende la biodisponibilidad.

En los últimos años se ha llegado a la conclusión de que es posible evaluar y comparar la biodisponibilidad de muy diversos medicamentos, empleando estudios de disolución bajo condiciones controladas. Se requiere tener en cuenta la clasificación del fármaco según sus características de solubilidad y permeabilidad. Así, puede establecerse la bioequivalencia entre dos especialidades farmacéuticas, que contenga el mismo fármaco, en la misma cantidad y en la misma forma dosificada.<sup>7</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) mediante su Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (GT/BE) ha desarrollado guías de consulta sobre bioequivalencia, las cuales se actualizan constantemente acorde a los avances de la ciencia farmacéutica e industria tecnológica.<sup>7</sup>

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) desde 1998, ha actualizado sus guías estableciendo el estudio de bioequivalencia como el patrón de oro para establecer la intercambiabilidad terapéutica entre medicamentos.<sup>7</sup>

Los estudios de bioequivalencia *in vitro* a través de la comparación de los perfiles de disolución nos permiten determinar la intercambiabilidad terapéutica de las tabletas de metildopa genérico y su medicamento innovador Aldomet® 250 mg tabletas por medio del cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ) y predecir el comportamiento del fármaco *in vivo*.

Debido a que la metildopa pertenece a la clase III en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, donde se establece que existe una correlación *in vivo- in vitro*, muy exitosa para esta clase, se puede asegurar la equivalencia terapéutica del medicamento al cumplir con las pruebas de disolución *in vitro*.<sup>8</sup> Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

### Objetivo general:

- Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre el genérico metildopa y el medicamento innovador Aldomet® 250 mg tabletas.

### Objetivos específicos:

- Evaluar los perfiles de disolución *in vitro* para el genérico metildopa y el medicamento innovador Aldomet® y determinar los porcentajes disueltos en los diferentes tiempos de muestreo.
- Establecer la intercambiabilidad terapéutica entre el medicamento genérico metildopa y el medicamento innovador Aldomet® mediante el cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ).

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Población.-** Medicamento genérico de metildopa 250 mg tabletas y el medicamento innovador Aldomet® 250 mg tabletas, expandida en las farmacias y boticas de Lima-Perú.

**Muestra.-** Se realizó un muestreo no probabilístico, teniendo en cuenta los lotes más recientes que se expenden en farmacias y boticas de Lima-Perú, se muestrearán 100 tabletas de metildopa 250 mg de dos diferentes lotes (10925415 (A), 11028265 (B)) fabricado por el laboratorio IQFARMA S.A y 100 tabletas del medicamento innovador Aldomet® 250 mg del lote A843433 (I) fabricado por el laboratorio Aspen.

**Estándar.-** Estándar secundario tipo A de Metildopa que fue proporcionado por el laboratorio IQFARMA S.A.

### Metodología y recolección de datos

**Perfil de disolución.-** Antes de iniciar la prueba de disolución se constató que el disolutor a utilizar se encuentre en óptimas condiciones y que esté previamente verificada. La prueba de disolución se desarrollará en el equipo disolutor, marca Electrolab, modelo EDT-08LX, integrada con ocho vasos.

**Procedimiento.-** Para la prueba de disolución se utilizaron 12 tabletas de cada lote de cada uno de los medicamentos (genérico y de referencia) y las condiciones de trabajo fueron:

Aparato: II (paletas) USP

Medio de disolución: PH 1,2 solución de HCl; tampón de acetato pH 4,5 y tampón de fosfato pH 6,8.

Velocidad: 75 rpm

Volumen del medio: 900 mL

Temperatura: 37° C ± 0,5° C

Tiempo de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos.

Preparación de la solución estándar.- Se pesó una cantidad equivalente a 28 mg de metildopa estándar de referencia tal cual y se transfirió a una fiola de 100 mL. Se adicionó 30 mL del medio de disolución, se sonicó por 5 minutos, se completó a volumen con medio de disolución y se mezcló. Luego se transfirió 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 25 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó.

Preparación de la muestra.- Transcurrido los tiempos de disolución establecidos, de cada vaso de disolución se muestreó 15 mL. Se filtró individualmente a través de un

Correspondencia:

Alarcón Castro, Yenny: yennyfer16@hotmail.com

Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

portafiltro conteniendo papel de filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio descartando los primeros mL. Se transfirió 10,0 mL del líquido filtrado a una fiola de 50 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó. (Reponer los 15 mL de medio de disolución atemperada a 37 °C después de cada muestreo).

Condiciones de lectura espectrofotométrica:

Longitud de onda: 280 nm

Celda: 1 cm

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

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

**Cálculo del porcentaje de disolución**

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

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ st} \times \frac{W\ st}{100} \times \frac{5}{25} \times \frac{Pot\%/c}{100} \times \frac{900}{250} \times \frac{50}{10} \times 100$$

Donde:

- X : porcentaje de metildopa disuelto
- Abs mp : Absorbancia de la solución muestra.
- Abs st : Absorbancia de la solución estándar.
- W st : Peso del estándar de metildopa en mg.
- Pot%/c : Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual.

**Cálculo del porcentaje de fármaco no disuelto:**

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

Donde:

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

**Tipo de investigación**

Según su propósito es aplicada, según el nivel o tipo de investigación es descriptivo y según su diseño es pre experimental.<sup>29</sup>

**Diseño de investigación**

Pre experimental con dos grupos y observación después.

**Análisis de datos**

**3.5.1 Factor de similitud (f<sub>2</sub>).**- Cuando se analizan los productos de prueba y referencia, se calculó el factor de similitud (f<sub>2</sub>), utilizando la ecuación siguiente:

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

Donde:

- Log : Logaritmo en base 10.
- N : número de tiempos de muestreo.
- R<sub>t</sub> : % disuelto promedio del producto de referencia a tiempo t.
- T<sub>t</sub> : % disuelto promedio de producto de prueba a tiempo t.

**RESULTADOS:**

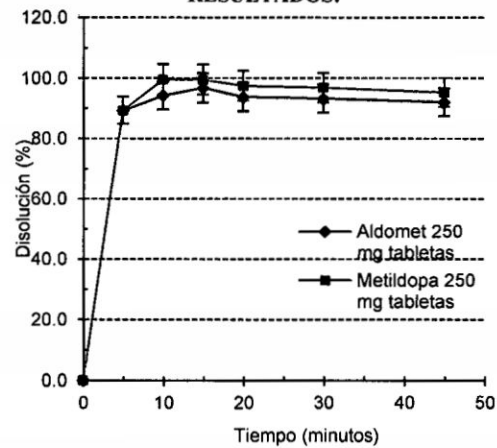


Figura 1. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote A versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Lima-2016.

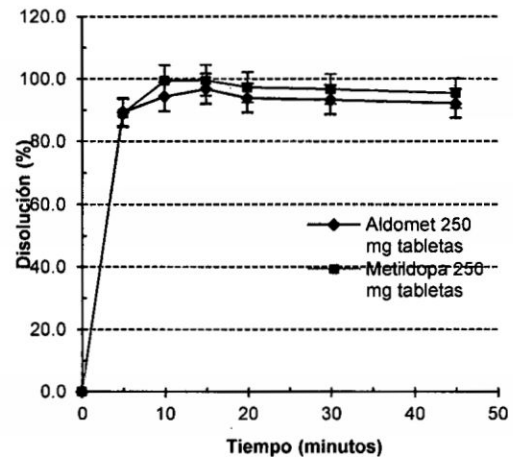


Figura 2. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote B versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Lima-2016.

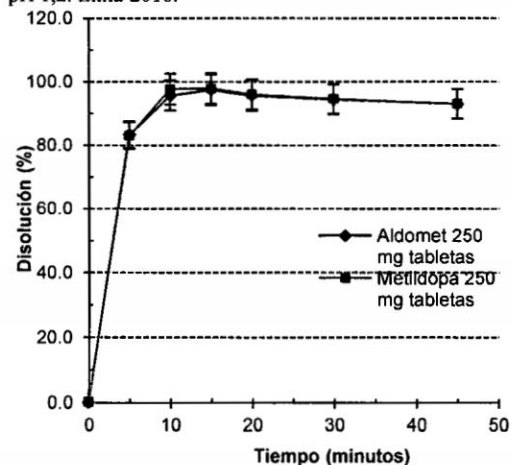


Figura 3. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote A versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Lima-2016.

Correspondencia:

Alarcón Castro, Yenny: yennyfer16@hotmail.com  
 Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.  
 Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

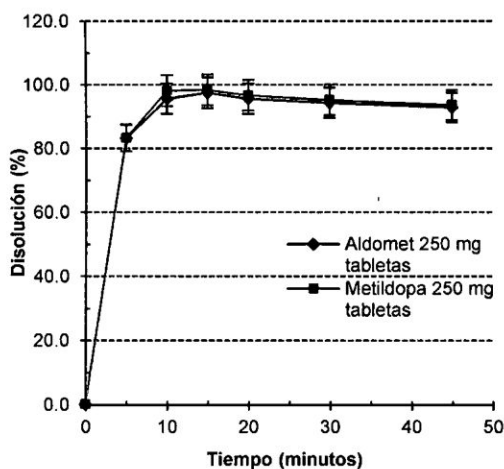


Figura 4. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote B versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Lima-2016.

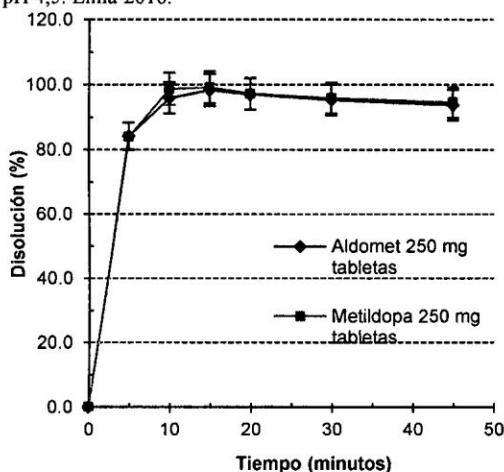


Figura 5. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote A versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Lima-2016.

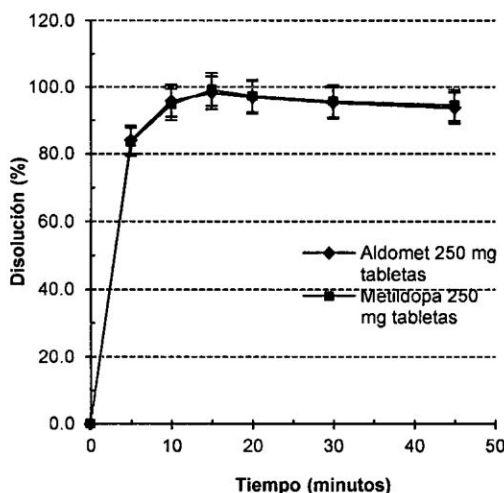


Figura 6. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de Metildopa 250 mg tabletas lote B versus Aldomet® 250 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Lima-2016.

Tabla 3. Obtención del valor del factor de similitud ( $f_2$ ) para el lote A y el lote B de Metildopa 250 mg tabletas y el innovador Aldomet® 250 mg tabletas (I) en los tres diferentes medios de disolución. Lima-2016.

Producto genérico	Producto innovador	Medio de disolución	Factor de similitud ( $f_2$ ) (50 - 100)	Promedio ( $f_2$ )	Conclusión
Metildopa 250 mg tabletas	A	pH 1,2	72,6	73*	Sí
	B	I	73,2		
Aldomet 250 mg tabletas	A	pH 4,5	94,3	92*	Sí
	B	I	90,5		
Aldomet 250 mg tabletas	A	pH 6,8	90,1	93*	Sí
	B	I	95,0		

Sí: Existe intercambiabilidad  
 \*Existe diferencia significativa

### DISCUSIÓN

El presente estudio tiene la finalidad de determinar la intercambiabilidad terapéutica entre las tabletas de Metildopa 250 mg genéricas y el medicamento innovador Aldomet®, mediante la comparación de perfiles de disolución. Debido a que la OMS autoriza la Bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para medicamentos que pertenecen a la Clase III, al cual pertenece la Metildopa. Para tal fin se utilizó la USP 37<sup>22</sup> donde se encuentra la monografía de la metildopa tabletas, en el cual se detalla la utilización del aparato 2 (paletas) a 75 rpm para realizar la prueba de disolución y, antes de realizar esta prueba se hizo la verificación del disolutor, como lo indica la FDA,<sup>25</sup> de esta manera garantizar la trazabilidad de nuestros resultados. (Anexo 2)

También interesa recalcar que la Biodisponibilidad de las tabletas de la metildopa depende de una serie de factores, una de ellas es el factor tecnológico o de formulación. Por ello la primera prueba que se realizó fue la comparación de los excipientes presentes en la fórmula de ambos medicamentos, tanto del medicamento genérico y el innovador. Como se puede apreciar en el Anexo 1 la formulación del medicamento genérico, aparentemente tiene una ligera diferencia en el número de excipientes a la del innovador; sin embargo en cuanto al núcleo de la tableta los excipientes utilizados tienen funciones y características similares. La literatura refiere que la compactibilidad, como prueba subrogada de la funcionalidad, mostró que la celulosa microcristalina de la marca Avicel<sup>MR</sup> tiene una compactibilidad 26% mayor que la marca Alfacel<sup>MR</sup> y que el innovador Croscarmelosa tiene una compactibilidad 50% mayor que el genérico Carmacel<sup>MR</sup>. Es clara una mayor funcionalidad de las celulosas innovadoras que las correspondientes celulosas genéricas. El tiempo de desintegración, como prueba subrogada de la funcionalidad, mostró que el innovador Avicel<sup>MR</sup> tiene una clara superioridad en su capacidad de desintegrante, en comparación con el genérico Alfacel<sup>MR</sup>. El innovador Croscarmelosa muestra mayores tiempos de desintegración que el genérico Carmacel<sup>MR</sup>. En este último caso el excipiente genérico muestra una mayor funcionalidad como desintegrante que el innovador<sup>30</sup>. De la misma forma se reporta que el estearato de magnesio es un lubricante que confiere a la fórmula propiedades deslizantes y antiadherentes, en una concentración del 0,25 al 2% del total de la mezcla. No debe utilizarse en

Correspondencia:  
 Alarcón Castro, Yenny: yennyfer16@hotmail.com  
 Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.  
 Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n



cantidades mayores al 5%, utilizando siempre la menor concentración posible, ya que, debido a su carácter hidrófobo, retarda el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución de los comprimidos, efecto que se incrementa con largos tiempos de mezclado, al formar una pequeña película en la superficie del comprimido y de los gránulos. También puede influir negativamente en la resistencia a la fractura y friabilidad<sup>31</sup>. Tal como se vio los excipientes utilizados en la formulación no tuvieron una intervención desfavorable en el proceso de liberación del principio activo en el medio de disolución.

La prueba de contenido del principio activo en el medicamento genérico de lote (A),(B) y el innovador (I) dieron como resultado 100,6 %, 99,2% y 102,0 % con sus coeficientes de variación de 0,704 %, 0,285 % y 0,560 %, respectivamente, cumpliendo los criterios recomendados en la USP37/NF32, las tabletas de Metildopa contienen no menos de 90,0 % y no más de 110,0 % de la cantidad de Metildopa declarada en la etiqueta, en nuestro caso 250 mg; y el CV% (o SRD) no debe ser mayor de 1,0 % (anexo 5). Esto indica que la cantidad de principio activo es la adecuada para la formulación, sin embargo ello no indica que sea la cantidad liberada para posteriormente ser absorbida. Esta prueba respalda una de las condiciones de la bioexención donde afirma que la cantidad de principio activo del medicamento de referencia y de prueba no debe diferenciarse en +/- 5%<sup>16</sup>.

En la prueba de determinación de peso promedio de 20 tabletas para el medicamento de innovador (I) fue de 359,7 mg /tableta; en tanto que para los medicamentos de prueba lote (A) y Lote (B) fueron de 585,3 mg /tableta y 587,1 mg /tableta, respectivamente, las cuales presentaron una desviación porcentual de 1,836%; 0,614% y 0,984% respectivamente (Anexo 3). Cumpliendo con los criterios establecidos por BP (2015)<sup>32</sup> que indican 7,5 de desviación porcentual. Los resultados obtenidos muestran que en promedio las tabletas del producto en estudio tienen un peso mayor (aproximadamente 63%) que las del producto innovador; esto puede deberse a que los medicamentos de prueba poseen un número mayor de excipientes en su formulación, esta diferencia de peso tubo una ligera influencia en la rapidez de sesión de principio activo hacia el medio, debido a que existe mayor superficie de contacto con el medio de disolución.<sup>6</sup>

La prueba de Uniformidad de Contenido por variación de peso, 10 tabletas de cada muestra, genérica e innovadora, mostró pesos medios de 585,3 mg, 587,1 mg y 359,7 mg respectivamente. Según la USP37/NF32 es aplicable la prueba de Variación de Peso, puesto que el contenido de Metildopa declarado en la etiqueta es de 250 mg, correspondiente a más del 25%, en peso, de la unidad de dosificación. El valor de aceptación (AV) de las muestras (A) = 1,2; (B) = 2,3; y (I) = 3,1; cumplen con ser menor o igual a 15,0%. (Anexo 4). Por tanto la uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de Metildopa es adecuada y se refleja en los resultados de los perfiles de disolución, donde la variación de los valores medios, tanto del medicamento innovador y de prueba no superan el 10% establecido por la OMS.<sup>8</sup>

Los resultados de los ensayos de disoluciones de un único punto realizado según la USP37/NF32 en un medio de ácido clorhídrico 0,1N fueron (A) = 98,98%; (B) = 99,45%; y (I) = 100,72%; cumplen con la especificación de no menos de 80% en 20 minutos. (Anexo 6).

Tras cumplir el tiempo del proceso de disolución, se hizo una comparación entre los porcentajes de medicamento de referencia y el innovador disueltos en el tiempo (Anexos 7-15) y se obtuvo el perfil de disolución de cada una de las

muestras (Figuras 1-6). En estas figuras se logra observar el alto grado de disolución que tiene el principio activo, ya que al cabo de los primeros 15 minutos se ha liberado más del 85% de su contenido; en el caso del medicamento innovador que llega hasta 98,260% y el medicamento genérico metildopa hasta 99,456% en los tres medios con un leve incremento en la disolución en el medio de pH 1,2. Se observa que el CV es menor al 20% en los primeros dos tiempos del perfil (5 y 10 minutos) y el CV es menor al 10% en el resto de los tiempos del perfil (15, 20, 30 y 45 minutos). También se observa en este caso que todos los comprimidos ensayados se disolvieron en una cantidad mayor al 85% en menos de 15 minutos en los tres medios ensayados, por lo que aplica la comparación de los perfiles de disolución con la prueba de  $f_2$ .

Hemos encontrado que la metildopa presenta una disolución rápida en los tres medios de disolución, lo que estaría confirmando su clasificación en el grupo III del SCB, además se puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no está limitada por la disolución. En estos casos, el paso limitante de la velocidad de la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico.

En la tabla 3 se muestra el parámetro de similitud ( $f_2$ ) para la evaluación de los perfiles de disolución entre el medicamento innovador (I) y el medicamento en estudio, se observa valores  $f_2$  de 73; 92 y 93 para los medios de disolución pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8 respectivamente, los cuales se encuentran dentro de los rangos establecidos (50 y 100). Este resultado evidencia que ambos fármacos tienen un comportamiento fisicoquímico similar.<sup>21</sup> Por tanto ya no se realizó el cálculo del parámetro estadístico relacionado con la diferencia de los perfiles de disolución del producto en estudio con el de referencia ( $f_1$ ). Estos resultados podemos contrastar con los estudios realizados en la Universidad de Chile donde determinaron la intercambiabilidad terapéutica entre comprimidos paracetamol 500 mg y el medicamento de referencia y la universidad de Guatemala donde determinaron la intercambiabilidad terapéutica entre capsulas de amoxicilina 500 mg genérica y el medicamento de referencia al obtener perfiles de disolución mayores al 85% en 15 minutos.<sup>33</sup>

Hay diversos trabajos de investigación en la cual determinaron la intercambiabilidad terapéutica de diversos medicamentos. Por ejemplo Santizo<sup>9</sup> realizó la comparación del perfil de disolución de la ofloxacina en productos genéricos de producción guatemalteca con el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. Al comparar el producto innovador con el producto genérico A se obtuvo  $f_2 = 58.025\%$  lo cual es un valor aceptable, ya que es mayor del 50% según las especificaciones USP. En el caso del producto genérico B se obtuvo un valor de 69.819%. Por lo que se logró concluir que los dos productos genéricos de ofloxacina 400 mg de producción nacional presentaron resultados de factor de similitud entre el 50% y el 100%, por el cual, estos productos representan bioequivalencia in vitro respecto a la ofloxacina original. Lo que permite nombrarlos medicamentos genéricos intercambiable.

Soto<sup>10</sup> evaluó la Intercambiabilidad terapéutica entre atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera® en la que obtuvo valores de  $f_2$  (factor de similitud) mayor a 50% en los tres medios de disolución: pH 1,2 ( $f_2 = 92$ ) pH 4,5 ( $f_2 = 92$ ) pH 6,8 ( $f_2 = 91$ ); demostrando de esta manera que el medicamento multifuente atomoxetina 40 mg capsulas es intercambiable terapéuticamente con su innovador Strattera® 40 mg capsulas.

#### Correspondencia:

Alarcón Castro, Yenny: yennyfer16@hotmail.com  
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.  
Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

También hay trabajos de investigación en la cual no se determinó la intercambiabilidad terapéutica. Por ejemplo en México Gracia<sup>34</sup> realizó la comparación de la equivalencia *in vitro* de tabletas genéricas de metildopa versus tabletas de Aldomet en la se obtuvo valores de  $f_2$  menores a 50 ( $f_2 = 42$  para el genérico intercambiable versus Aldomet y  $f_2 = 30$  para genéricas Hipermessel versus Aldomet), de lo cual se concluye que los medicamentos estudiados no mostraron equivalencia en cuanto a sus características de disolución al ser comparadas con el innovador, por lo que se considera que pueden ser candidatos a presentar diferencias en su biodisponibilidad. Además existen diferencias significativas en los perfiles de disolución, lo cual significa que estas formulaciones se diferencian del producto innovador.

Las bibliografías señalan que los factores de formulación y fabricación de un medicamento influyen directamente en la disolución del principio activo del mismo, tomando en cuenta principalmente las propiedades fisicoquímicas de los principios activos, los procedimientos y la composición y selección de excipientes. Pueden existir diversas variaciones en estos factores lo que se refleja en los resultados obtenidos. El tamaño de partícula del principio activo es un factor fundamental a considerar para aumentar la velocidad de disolución del principio activo debido a que la reducción del tamaño aumenta la superficie y por lo tanto la disolución.<sup>30</sup> Sin embargo, partículas muy pequeñas pueden presentar dificultad de humectación por su tendencia a la aglomeración y al desarrollo de cargas electrostáticas, influenciando los procesos de mezcla, aglutinación, transporte y flujo de los polvos a través de la tolva y el alimentador de la tableteadora, así como su conducta dentro de las matrices.<sup>30</sup> Todas las operaciones unitarias dentro del procedimiento de fabricación, tales como el tiempo de mezclado, la granulación y la fuerza de compresión, pueden influir en la disolución del medicamento.

En Guatemala Llerena<sup>35</sup> realizó una comparación de los perfiles de disolución de tabletas de ciprofibrato 100 mg genéricas de producción nacional con el medicamento innovador en la cual obtuvo valores del factor de similitud de 47,27% para el medicamento A, 90,54% para el medicamento B y del 46,30% del medicamento C. Así se observa que los mismos productos, A y C, no cumple la condición de cercanía de los perfiles ya que los valores obtenidos se encuentran por debajo de 50, considerando que el rango aceptable es de 50 – 100. De los tres medicamentos analizados, únicamente el medicamento B cumple con el criterio de aceptación de equivalencia de curvas de disolución.

Al realizar la cinética de disolución de todos los perfiles de disolución, se determinó que estos siguen una cinética de disolución de primer, tal como lo indica el anexo 17 y 18, mediante el cual se determina que el transcurso de la reacción depende de la concentración del principio activo y es determinado por una línea recta de pendiente negativa con un coeficiente de correlación cercano al valor de uno.<sup>6</sup> En las pruebas de disolución realizadas y al elaborar los perfiles de disolución, se puede observar gráficamente tanto el medicamento genérico metildopa y el innovador Aldomet, aparentemente presentan una mejor cinética de disolución en el medio con pH 1,2 (figura N°1 y 2), logrando liberar más del 85% del ingrediente farmacéutico activo en 5 minutos, lo que indica que el medicamento podría presentar una mayor velocidad de disolución a nivel del estómago. En los pH de 4,5 y 6,8 la liberación de principio activo en más de 85% se obtiene los 10 minutos, lo nos indica que probablemente la liberación se ve afectada por estos dos tipos de medios de disolución.

Los valores de la constante de velocidad de disolución (Kd) obtenidos para el medicamento genérico fue como sigue: en medio con pH 1,2:  $K_d=0,38 \text{ min}^{-1}$ , en medio con pH 4,5:  $K_d=0,36 \text{ min}^{-1}$ , en medio con pH 6,8:  $K_d=0,31 \text{ min}^{-1}$ , lo que indica que 0,38%, 0,26% y 0,31% de principio activo (metildopa) se disuelve en un minuto desde la formulación de metildopa 250 mg tabletas. La velocidad de disolución para el medicamento innovador fue como sigue: en medio con pH 1,2:  $K_d=0,30 \text{ min}^{-1}$ , en medio con pH 4,5:  $K_d=0,32 \text{ min}^{-1}$ , en medio con pH 6,8:  $K_d=0,31 \text{ min}^{-1}$ , lo que indica que 0,30%, 0,32% y 0,31% de principio activo (metildopa) se disuelve en un minuto desde la formulación de Aldomet 250 mg tabletas (ver anexo16).

Los valores de la constante de velocidad de disolución (Kd) no pueden ser utilizados para comparación directa debido a que varían considerablemente entre los modelos cinéticos, su importancia está en el hecho que son empleados en los cálculos de  $t_{50\%}$  (vida media de disolución). Este último es de extrema importancia, en la medida en que se establezca el tiempo necesario para que el 50% del fármaco este disuelto. Así para los productos en los que la liberación del fármaco es más rápida, los valores de  $t_{50\%}$  serán más cortos. Se verifica que para este parámetro todos los productos analizados presentan valores de tiempos cortos de hasta 5 minutos como máximo. Y sugiere que en 10 minutos la forma farmacéutica libera más de la mitad de cantidad de fármaco contenido, siendo adecuado para una forma farmacéutica de liberación inmediata.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hocht C, Opezzo J, Gorzalczany S, Bramuglia G y Taira C. Una aproximación cinética y dinámica de metildopa en ratas con coartación aórtica mediante microdiálisis. Revista Argentina de cardiología [Revista en internet] 1999 noviembre-diciembre [Acceso 10 de septiembre del 2015] Vol. 67, N° 6. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/1265.pdf>
- Malgor – Valsecia. Drogas simpaticolíticas o adrenolíticas [base de datos de internet] sección II: capítulo 11 [Acceso 20 de septiembre del 2015]. Disponible en: <http://med.unne.edu.arsitiomultimediaimagenescckfinder/files/escap1/adrenol.pdf>.
- Ruiz E, Segura L, Rodríguez T. Guía de diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial “De la teoría a la práctica”. 1ª ed. Perú: Megatrazo; 2011.
- Aravena V, Calero C, Martínez O, Navarro M, Villareal R. Desarrollo del medicamento genérico en el Perú. Editorial Cordillera – Universidad ESAN. Lima, 2008.
- Di maio R, Moreale J. Entendiendo los estudios de bioequivalencia. Biomedicina [Revista en internet] 2012. [Acceso 20 de septiembre del 2015]; 7(2): 6-14. Disponible en: [http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo\\_los\\_estudios.pdf](http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf)
- Cid E. Cinética de Disolución de Medicamentos. Wasintong, d.c. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos. 1981
- Pacheco j. Bioexención, perfiles de disolución y Buenas Prácticas de Manufactura. Actualidad farmacéutica. [Revista en internet] 2010. [Acceso 28 de septiembre del 2015]; Vol. #23. Disponible en: [http://www.vdocshop.com/doc/activa-designs/actualidad\\_farmaceutica23/2011052701/18.htm#18](http://www.vdocshop.com/doc/activa-designs/actualidad_farmaceutica23/2011052701/18.htm#18).
- Kreitz J, Serrano E. Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica Guatemalteca y Original por medio de la comparación de perfiles de disolución.

Correspondencia:

Alarcón Castro, Yenny: [yennyfer16@hotmail.com](mailto:yennyfer16@hotmail.com)  
 Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.  
 Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

- [Tesis Licenciado en Química Farmacéutica]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2006.
9. Santizo S. Comparación del perfil de disolución de la ofloxacina en productos genéricos de producción guatemalteca con el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. [Tesis para optar el Título de Químico farmacéutico] Guatemala. 2010.
  10. Soto Y. Intercambiabilidad terapéutica entre atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera®. [Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico] Lima. 2012.
  11. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica, Marzo 2005. Criterios científicos para establecer estudios de bioequivalencia, bioexenciones y marco estratégico para su implementación. Red panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica.
  12. Guerrero F. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador Diflucan®. [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico]. Ecuador. 2013.
  13. DIGEMID. Proyecto Reglamento y directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos. Perú. 2009.
  14. OMS, WHO Expert committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (serie de informes técnicos de la OMS N° 937 “informe 40”). 2006
  15. Guerrero F. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de capsulas de fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador Diflucan®. [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico]. Ecuador. 2013.
  16. DIGEMID. Bioequivalencia: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Boletín informativo [acceso 20 Octubre del 2015]. Año 1. Edición 2. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11\\_2006\\_02.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf). 2006.
  17. Estévez F, Parrillo S, Cedrés M. Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Rev Méd Urug [Revista en internet]. 2012. [Acceso 10 de octubre del 2015]; 28(3):165-173. Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/2012v3/art2.pdf>.
  18. Placencia M. La bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: estudio comparativo en países latinoamericanos. [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima – Perú. 2010
  19. Aliaga V. Pozo A. Estudio de equivalencia terapéutica *in vitro* de ciclosporina en capsulas de gelatina blanda empleadas en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico. Universidad nacional Mayor de san Marcos, Lima-Perú. 2010
  20. Estévez F, Parrillo S, Cedrés M. Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Rev Méd Urug [Revista en internet] 2012. [Acceso 10 de octubre del 2015]; 28(3):165-173. Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/2012v3/art2.pdf>.
  21. FDA. Guía para la industria: 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 de biofarmacéuticas[Internet] 2000[fecha de acceso 23 de octubre de 2015] disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
  22. United States Pharmacopeia 37-National Formulary 32, EE.UU. 2015.
  23. Florez J. Farmacología Humana. 3ª Edición. Editorial Masson, S.A. Barcelona. 1998.
  24. Genaro A. Remington Farmacia Tomo 2. 20a Edición. Editorial Médica Panamericana S. A. Buenos Aires – Argentina. 2003.
  25. FDA. Guidance for Industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. USA Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [Acceso el 17 de octubre de 2015]. 1997. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070237.pdf>.
  26. El peruano. Diario Oficial de la República del Perú. Sección: Normas Legales, Asunto: Aprueban reglamento para el Registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Decreto Supremo N°016-2011 SA. Lima. 2011
  27. DIGEMID. Bioequivalencia: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Boletín informativo [acceso 20 Octubre del 2015]. Año 1. Edición 2. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11\\_2006\\_02.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf). 2006.
  28. Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos. Segunda revisión. 2009.
  29. Hernández S, Fernandez C, Batista P. Metodología de la Investigación. 5ª edición. Editorial McGraw-Hill. 2010.
  30. Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas, Vol. 42, núm. 1, enero-marzo, 2011.
  31. Moreno J. Nuevos diseños galénicos de comprimidos de indometacina y tetraciclina con agentes hidrotropicos y en inclusión para mejorar la velocidad de disolución y su estabilidad. [Memoria para optar al grado de doctor] Madrid. 2004.
  32. British Pharmacopeia 2015.
  33. Gandarias I. Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en cápsulas, producidas por laboratorios nacionales comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución. [tesis para optar el título de Químico Farmacéutico] Guatemala. 2008.
  34. Gracia S, Comparacion de la equivalencia de tabletas genéricas de metildopa versus tabletas de Aldomet. X congreso regional QFB. México. 2008.
  35. Llerena L, Comparación de los perfiles de disolución de tabletas de Ciprofibrato 100mg genéricas de producción nacional con el medicamento innovador. [tesis para optar el título de Químico Farmacéutico] Guatemala. 2011.

## Correspondencia:

Alarcón Castro, Yenny: [yennyfer16@hotmail.com](mailto:yennyfer16@hotmail.com)  
 Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.  
 Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n