

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Intercambiabilidad terapéutica entre la isoniazida
genérica y el innovador Isoniazid 100 mg tabletas

Lima – 2015

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

Presentado por el:

Bach. HUAMANRIMACHI YUPARI, Erick Bladimir

Ayacucho – Perú

2016

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS
R.D.N° 197-2016-FCSA-UNSCH
Bach. Erick Bladimir Huamanrimachi Yupari

En la ciudad de Ayacucho siendo las diez de la mañana del viernes 16 de setiembre del año dos mil dieciséis en el local del centro Tecnológico Informático, reunidos los docentes bajo la presidencia del decano Dr. Emilio Ramírez Roca y con la asistencia de los miembros: Mg. Maricela López Sierralta (secretaria docente) Q.F. Juan Paniagua Segovia; Mg. Edgar Cárdenas Landeo (cuarto jurado) y Mg. Marco Arones Jara (Miembro-asesor) para recibir y calificar la sustentación de tesis titulada "intercambiabilidad terapéutica entre las tabletas de Isoniazida genérica y el innovador isoniazid 100mg tabletas. Lima 2015" presentado por el bachiller en Farmacia y Bioquímica Erick Bladimir Huamanrimachi Yupari, normado bajo la R.D.N° 197-2016-FCSA-UNSCH, quien pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutico.

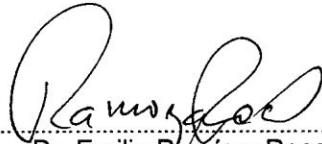
El presidente inicia el acto de la sustentación cediendo la palabra al sustentante para que inicie la exposición del trabajo de investigación en el tiempo correspondiente luego del cual los miembros del jurado calificador realicen las observaciones, aclaraciones y preguntas para realizar la evaluación correspondiente.

Luego el presidente solicita al sustentante y público en general para que abandonen el auditorio dejando al jurado calificador para que puedan deliberar y emitir la evaluación 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. Edgar Cárdenas Landeo | 18 | 18 | 18 | 18 |
| Mg. Marco Arones Jara | 18 | 18 | 18 | 18 |
| PROMEDIO TOTAL | | | | 18 |

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

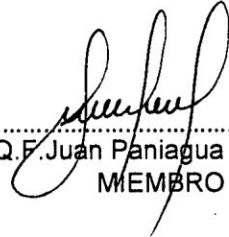
pie de la presente. Culmina el acto de la sustentación siendo las doce del medio día.



Dr. Emilio Ramírez Roca
PRESIDENTE



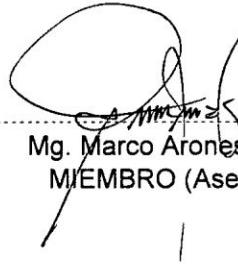
Mg. Maricela López Sierralta
MIEMBRO (secretaria docente)



Q.F. Juan Paniagua Segovia
MIEMBRO



Mg. Edgar Cárdenas Landeo
MIEMBRO (cuarto jurado)



Mg. Marco Arones Jara
MIEMBRO (Asesor)

A mis padres Albino y Celia,
a mis hermanos Wilmer,
Deniss y Vladimir.

AGRADECIMIENTO

A Dios por brindarme su amor, bendición, protección e iluminarme siempre para trascender en la vida.

A la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, mi Alma Mater, y por formar excelentes profesionales humanos.

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. Enrique Aguilar Felices, Mg. QF. Maricela López Sierralta, QF. Hugo Luna Molero y al QF. Juan Clímaco Paniagua Segovia.

A mis asesores Mg. QF. Marco Rolando Aronés Jara que accedió a brindarme toda su paciencia, capacidad y experiencia científica; a la Q.F. Vivian Mego Quevedo jefa de Físicoquímico del 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 |
| INDICE DE TABLAS | ix |
| INDICE DE FIGURAS | xi |
| INDICE 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 (SCB) | 8 |
| 2.2.3 Bioexención | 8 |
| 2.2.4 Cinética de disolución | 10 |
| 2.2.5 Perfiles de disolución y equivalencia terapéutica <i>in vitro</i> | 13 |
| 2.2.6 Isoniazida 100 mg tabletas | 14 |
| 2.3 Marco Legal | 15 |
| III. MATERIALES Y MÉTODOS | 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 Determinación de la uniformidad de unidades de dosificación | 19 |
| 3.3.3 Prueba de disolución | 20 |
| 3.3.4 Perfil de disolución | 21 |
| 3.3.5 Cálculo del porcentaje de fármaco no disuelto | 22 |
| 3.4 Tipo de investigación | 22 |
| 3.4.1 Diseño de investigación | 23 |
| 3.5 Análisis de datos | 23 |
| 3.5.1 Cinética de disolución | 23 |

| | |
|----------------------------------|----|
| 3.5.2 El factor de similitud | 23 |
| IV. RESULTADOS | 25 |
| V. DISCUSIÓN | 35 |
| VI. CONCLUSIONES | 43 |
| VII. RECOMENDACIONES | 45 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 47 |
| IX. ANEXOS | 49 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | Pág. |
|---|------|
| Tabla 1 Obtención del valor del factor de similitud (f_2) para el lote 1 y lote 2 de isoniazida 100 mg tabletas e Isoniazid® 100 mg tabletas en los tres diferentes medios de disolución. Lima 2016 | 32 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | Pág. |
|---|------|
| Figura 1 Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 1 versus Isoniazid 100 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 la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 2 versus Isoniazid 100 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 la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 1 versus Isoniazid 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Lima -2016. | 28 |
| Figura 4 Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 2 versus Isoniazid 100 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 la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 1 versus Isoniazid 100 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 la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 2 versus Isoniazid 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Lima -2016. | 31 |
| Figura 7 Variación del porcentaje no disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica en función del tiempo, en cada uno de los tres diferentes medios de disolución. Lima -2016. | 33 |
| Figura 8 Variación del porcentaje no disuelto de Isoniazid® 100 mg tabletas referencia en función del tiempo, en cada uno de los tres diferentes medios de disolución. Lima -2016 | 34 |

ÍNDICE DE ANEXOS

| | Pág. | |
|-----------|--|----|
| Anexo 1 | Resultados de la verificación del disolutor. Lima 2015-2016 | 50 |
| Anexo 2 | Determinación de las funciones de los excipientes presentes en la fórmula cuali-cuantitativa de la isoniazida 100 mg genérica y el referencia Isoniazid® .Lima 2016. | 51 |
| Anexo 3 | Resultado de la valoración de contenido de isoniazida en isoniazida 100 mg tabletas genérica y el referencia isoniazid®. Lima 2016. | 52 |
| Anexo 4 | Resultados del peso promedio de las tabletas de isoniazida 100 mg genérica y el referencia Isoniazid®. Lima 2016. | 53 |
| Anexo 5 | Resultados de la uniformidad de unidades de dosificación de isoniazida en las tabletas de isoniazida 100 mg genérica y el referencia Isoniazid®. Lima 2016. | 54 |
| Anexo 6 | Resultados de la disolución de punto único de isoniazida en las tabletas de isonizida 100 mg genérica y el referencia Isoniazid® Lima 2016. | 55 |
| Anexo 7 | Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2016. | 56 |
| Anexo 8 | Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2016. | 57 |
| Anexo 9 | Porcentaje disuelto de isoniazid® 100 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2016. | 58 |
| Anexo 10 | Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2016. | 59 |
| Anexo 11. | Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2016. | 60 |
| Anexo 12 | Porcentaje disuelto de Isoniazid® 100 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2016. | 61 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Anexo 13 | Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2016. | 62 |
| Anexo 14 | Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2016. | 63 |
| Anexo 15 | Porcentaje disuelto de Isoniazid® 100 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2016. | 64 |
| Anexo 16. | Preparación de los diferentes medios de disolución | 65 |
| Anexo 17 | Prueba t–Student para una muestra de los factores de similitud (f_2) | 66 |
| Anexo 18 | Matriz de consistencia | 67 |

RESUMEN

Los estudios de intercambiabilidad terapéutica permiten extrapolar de manera cercana el comportamiento farmacocinético de un medicamento con uno de referencia y de esta manera disponer de medicamentos seguros y eficaces, para lo cual se realiza los controles de calidad según los criterios farmacopeicos de un producto genérico con su respectivo medicamento de referencia. En este estudio, realizado en las instalaciones del departamento de control de calidad de laboratorio IQFARMA S. A., cuyo objetivo principal es determinar la intercambiabilidad terapéutica entre isoniazida 100 mg genérico y su innovador Isoniazid®, mediante la elaboración de los perfiles de disolución, en el cual se determina los porcentajes disueltos en tres diferentes pH, y la realización del cálculo del factor de similitud ($f_2 = 50 - 100$), la cuantificación del principio activo se realizó empleando el espectrofotómetro UV-Visible y la metodología empleada fue 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, utilizando dos lotes genéricas del laboratorio IQFARMA S.A. : (1) y (2) y el medicamento de referencia Isoniazid® Compañía Eli Lilly (R) Los perfiles de disolución demuestran que la isoniazida pertenece a la clase III-1 de SCB debido a que se disuelven más del 85 % en 15 minutos. En los medicamentos evaluados se obtuvieron factores de similitud mayores a 50 en los tres diferentes medios de disolución: pH 1,2 ($f_2=75$); pH 4,5 ($f_2=87$) y pH 6,8 ($f_2=67$), concluyendo que el medicamento genérico isoniazida y el medicamento innovador Isoniazid® son intercambiables terapéuticamente.

Palabras clave: isoniazida, medicamento genérico, medicamento de referencia, intercambiabilidad terapéutica, bioexención.

I. INTRODUCCIÓN

La isoniazida es un fármaco antituberculoso de primera línea, cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de los ácidos micólicos, que son componentes lipídicos específicos e importantes de las membranas de las micobacterias.^{1,2}

El ministerio de Salud a través de La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis y otras Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) en el marco del Aseguramiento Universal en Salud proporciona gratuitamente la isoniazida y esquemas completos de medicamentos antituberculosos para todos los pacientes afectados por tuberculosis en todos los Establecimientos de salud (EESS) a nivel nacional.^{3,4}

En la actualidad se encuentran disponibles gran número de medicamentos los cuales son distribuidos por varios fabricantes, importadores y distribuidores. Sin embargo, las leyes y reglamentos para su autorización y control son con frecuencia incompletos, lo que afecta el alcance de los objetivos contenidos en las políticas de salud.⁵

Las tabletas de isoniazida comercializadas en el país son equivalentes farmacéuticos, es decir, que contienen los mismos principios activos o sus sales o ésteres, en idéntica cantidad y vía de administración con relación al fármaco innovador, esto hace imprescindible la evaluación de cada uno de ellos con el objetivo de que la intercambiabilidad entre ellos sea segura y cumplan con los mismos estándares de calidad, seguridad y eficacia que el fármaco innovador ya que el no cumplir con lo especificado pondrían en riesgo la salud de los pacientes.

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.⁶ 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.

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.⁷

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.⁷

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 isoniazida genérica con respecto al medicamento innovador por medio del cálculo del factor de similitud (f_2) y predecir el comportamiento del fármaco *in vivo*.

Debido a que la isoniazida pertenece a la clase III-1 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*.⁸

Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Determinar la intercambiabilidad terapéutica de tabletas de isoniazida 100 mg genérica y su innovador Isoniazid®.

Objetivos específicos:

- Elaborar el perfil de disolución para las tabletas de isoniazida genéricas y el medicamento innovador Isoniazid®, determinando los porcentajes de disolución en los diferentes tiempos de muestreo.
- Establecer la intercambiabilidad terapéutica entre las tabletas de isoniazida genérica y el medicamento de referencia Isoniazid®, mediante el cálculo del factor de similitud (f_2).

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes del estudio.

La intercambiabilidad de un medicamento genérico con un innovador está basado en el criterio de bioequivalencia, de ahí la importancia de estos estudios para poder disponer de medicamentos seguros y eficaces, es por ello que muchos organismos internacionales como la Food and Drug Administración (FDA), The United States Pharmacopeia (USP), International Conference on Harmonisation (ICH), La Organización Panamericana de Salud (OPS) y La Organización Mundial de Salud (OMS) en su informe 937, sugieren la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de todo los productos multifuentes, así mismo recomiendan establecer los criterios básicos para la realización de los estudios de biodisponibilidad (*in vivo* e *in vitro*) para asegurar la intercambiabilidad de los productos multifuentes sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos. Asimismo se adoptaron los criterios de la exención de los estudios *in vivo* con base en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).⁵

En el Perú, en la modificatoria de la Ley N°29316 aprobada en diciembre de 2009, se establecen condiciones y requisitos que deben cumplir los estudios de bioequivalencia para demostrar equivalencia terapéutica y por tanto la intercambiabilidad de medicamentos multifuentes, en concordancia con las recomendaciones internacionales vigentes.⁷

En la actualidad, para la inscripción en el registro sanitario de especialidades farmacéuticas y posterior comercialización es necesario presentar como requisito entre otros "un estudio de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, según lo establecido en el Decreto Supremo N°016-2011 SA."⁹

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de salud del Perú, se demostró la intercambiabilidad terapéutica entre el medicamento de referencia Motrin 400 mg tabletas y el medicamento multifuente ibuprofeno 400 mg tabletas, debido a que poseen perfiles de disolución similares, con valores del factor de similitud (f_2) mayores a 50% en medio de disolución con pH 1,2, 4,5 y 6,8.¹⁰

En otro estudio realizado en la universidad de Guatemala se determinaron la intercambiabilidad terapéutica de amoxicilina genérica de 500 mg en cápsulas, producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución.¹¹

En otro estudio realizado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos se determinó que la formulación de ciclosporina (supramunn) cápsulas de gelatina blanda empleadas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins (HNERM-Perú), no son equivalentes *in vitro* con el producto de referencia (sandimmun Neoral), ya que tienen un comportamiento diferente durante el desarrollo de los perfiles de disolución, mostrando los factores de similitud (f_2) en los tres medios de disolución menores a 50%.¹²

En otro estudio realizado en la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (UNSH) se determinó la Intercambiabilidad terapéutica entre las cápsulas de atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera® ya que se obtuvo valores de factor de similitud (f_2) mayor a 50% en los tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2=92$) pH 4,5 ($f_2=92$) pH 6,8 ($f_2=91$).¹³

2.2 Marco conceptual

2.2.1 Biodisponibilidad y Bioequivalencia

2.2.1.1 Biodisponibilidad

La biodisponibilidad se define como la cantidad y la velocidad a la que el principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y llega al lugar de acción. Teniendo en cuenta que los parámetros medidos en sangre del medicamento son representativos de la biodisponibilidad del mismo.¹⁴

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.

2.2.1.2 Bioequivalencia

La bioequivalencia se define como "la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa de equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción farmacológico cuando se administran en la misma dosis, bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente"¹⁵

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%.¹⁴

Los Equivalentes farmacéuticos son productos que contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad. Sin embargo, "la equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica": diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración, u otras, pueden determinar diferencias en el comportamiento de los productos.⁸

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 si 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.⁵

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).

Un medicamento innovador (original) es un producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de un nuevo producto y/o un nuevo principio activo (fases preclínica y fases clínicas I, II y III). 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.¹⁴

Un medicamento genérico (multifunte o multiorigen) es una especialidad farmacéutica que tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacotécnicas que un medicamento que es utilizado como referencia legal. El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia terapéutica con el medicamento original que le sirve de referencia, por lo tanto, ambos son intercambiables ya que poseen la misma eficacia terapéutica. El medicamento genérico no posee derechos de patente, ya que se comercializa libremente al caducar la patente del medicamento innovador.¹⁴

Los medicamentos similares (copias) son los que contienen el mismo principio activo y la concentración, forma farmacéutica, vía de administración, indicación terapéutica y posología que el innovador, pero que no cuentan con estudios de bioequivalencia o intercambiabilidad.¹⁴

Un medicamento líder es un producto farmacéutico, original o genérico, que posee el mayor índice de venta en una región determinada. Medicamento que al ser registrado ante la DIGEMID, ha demostrado calidad, seguridad y eficacia, y es el más utilizado en el país.¹⁶

Un medicamento de referencia o comparador es el medicamento con el cual el producto multifunte pretende ser intercambiable.¹⁶

Un Producto farmacéutico intercambiable es uno que es terapéuticamente equivalente a un producto comparador (referencia).⁵

Un perfil de disolución es una curva que caracteriza el proceso de disolución cuando se representa gráficamente al tiempo contra la cantidad o concentración del medicamento disuelto. Existen diversas maneras de caracterizar este proceso, incluyendo la determinación de la cinética de los procesos involucrados en la disolución medicamento presente.¹⁷

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.⁸

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.⁸

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*.⁶

- **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 determina 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 Biofarmacéutico (SCB)

Es un marco científico para clasificar a las sustancias medicamentosas (principio activo) basándose en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal, cuando se combina con la disolución del producto medicamentoso, el SCB toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas posológicas orales sólidas: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.

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.

Según en SCB, los principios activos se clasifican de la siguiente manera.¹⁴

- Clase I : solubilidad alta – Permeabilidad alta
- Clase II : Solubilidad baja – Permeabilidad alta
- Clase III: Solubilidad alta – Permeabilidad baja
- Clase IV: Solubilidad baja – Permeabilidad 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).¹⁸

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.¹⁸

Al clasificar un fármaco en el SCB, se tiene la posibilidad de acceder a una bioexención, de acuerdo con esta clasificación, actualmente la OMS estableció que se puede solicitar bioexención en los siguientes casos.⁸

- Fármacos clasificados en la categoría I: alta solubilidad y permeabilidad.
- Fármacos clasificados en la categoría II: Siempre y cuando el producto del fármaco no contenga agentes y / o excipientes que pueden modificar la permeabilidad de la membrana intestinal, *in vitro* el ensayo de disolución

puede garantizar la bioequivalencia. Estos fármacos deben ser ácidos débiles, que requieran 250 mL o menos para disolver la dosis a pH 6,8, el medicamento debe ser de disolución rápida y los perfiles de disolución entre el fármaco de prueba y el de referencia sean similares.

- Fármacos clasificados en la categoría III: Siempre y cuando la velocidad de disolución del medicamento de prueba y referencia sean muy rápidas. Las bioexenciones fármacos de clase II y III solo son válidas si están justificadas científicamente y han sido recomendadas.

Cabe señalar que las bioexenciones en base al SCB están previstas sólo para los estudios de biodisponibilidad comparativa (Bioequivalencia). No se aplican a los estudios de biodisponibilidad que tienen como propósito investigar el efecto de los alimentos u otros estudios farmacocinéticos.

2.2.3.1 Datos para respaldar una solicitud de bioexención

La sustancia medicamentosa para la cual se solicita una exención para demostrar su bioequivalencia son:¹⁷

- Datos que respaldan la alta solubilidad; Cuando la dosis superior del fármaco es soluble en 250 mL o menos en medio acuoso en un rango de pH de 1,2-7,5 a 37°C.
- Datos que respaldan la alta permeabilidad; Se considera que un medicamento es altamente permeable cuando la cantidad absorbida en humanos es mayor 90% de la dosis, según la FDA. Para determinar la permeabilidad se pueden emplear métodos de balance de masa, de Biodisponibilidad absoluta, o de perfusión intestinal *in situ – in vivo* (humanos, animales o cultivos celulares).
- Datos que respaldan la disolución rápida y similar; Cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada del fármaco se ha disuelto en 30 min, en tampones a pH 1,2, 4,5 y 6,8

Para determinar las características de disolución y la similitud se deben emplear perfiles de disolución utilizando equipos de disolución Aparato USP I (método de cesta) y Aparato USP II (método de paleta) en medios adecuados como HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; tampón de pH 4,5 y 6,8.

Para los perfiles de disolución se deberá evaluar un mínimo de 12 unidades posológicas de los productos de referencia y prueba. Se deberá recolectar las muestras en un número suficiente de intervalos de tiempo para caracterizar el perfil de disolución del producto medicamentoso (p.ej., 10, 15, 20 y 30 minutos).

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando modelos independientes como el factor de similitud (f_2). Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es ≥ 50 . Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos, y no más del 10% en los otros puntos temporales.

2.2.4 Cinética de disolución

2.2.4.1 Papel de la disolución en la absorción de fármacos

La disolución es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en contacto con un solvente para dar como resultado una solución o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve. El proceso de absorción de un fármaco desde una forma farmacéutica sólida después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas de los fluidos del tracto gastrointestinal ⁶.

La mayoría de los fármacos son absorbidos en las membranas gastrointestinales por difusión pasiva y para que esto ocurra, como ya lo hemos dejado establecido, el fármaco debe encontrarse disuelto en los líquidos del tracto gastrointestinal ⁶.

El proceso de disolución puede influenciar en la velocidad y magnitud de la absorción del fármaco, lo cual puede tener un efecto directo sobre la actividad farmacológica. Si la velocidad de disolución es lenta o incompleta, las concentraciones plasmáticas alcanzadas de fármaco resultarán insuficientes para lograr un efecto terapéutico adecuado. Es por eso que se concede gran importancia a la cinética de disolución de fármacos con el fin de asegurar su efectividad ⁶.

2.2.4.2 Factores que influyen en el proceso de disolución de los fármacos

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.
- 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) La 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
- 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.⁶

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, está 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.⁶

- 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 Perfiles de disolución y equivalencia terapéutica *in vitro*

Los perfiles de disolución de cada producto, permiten evaluar las propiedades de las formulaciones de referencia con otras formulaciones de estudio, y cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad, predecir el comportamiento *in vivo*.¹⁹

La comparación de perfiles de disolución debe utilizarse en un mínimo de 12 unidades posológicas por lote de formulación ensayados, empleándose valores medios de los perfiles para su comparación. Estos valores medios solo se pueden utilizar si el coeficiente de variación en los primeros tiempos (hasta los 15 minutos) es inferior al 20% y no superior al 10% en el resto de los tiempos de muestreo.^{20,8,17}

2.2.5.1 Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud

Un modelo de acercamiento independiente utiliza el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas.²¹

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

2.2.5.2 Cinética

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.⁶

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.

2.2.6 Isoniazida 100 mg tabletas

2.2.6.1 Isoniazida

La isoniazida se conoce químicamente como hidrazina isonicotinilo o hidrazida de ácido isonicotínico. Tiene una fórmula empírica de $C_6H_7N_3O$ y un peso molecular de 137,14. Desde el punto de vista ácido-base es una base muy débil con un pKa de 11,2 y cuyo pH es de 6 - 7,5. La isoniazida es inodoro, y se produce como un polvo cristalino incoloro o blanco o en forma de cristales blancos. Es muy soluble en agua, poco soluble en alcohol, y ligeramente soluble en cloroformo y en éter. La isoniazida se ve afectada lentamente por exposición al aire y la luz.¹⁷

2.2.6.2 Indicación terapéutica

Se utiliza principalmente en el tratamiento de toda forma de tuberculosis, pulmonar y extrapulmonar.¹

2.2.6.3 Farmacodinamia

La isoniazida es un fármaco antituberculoso de primera línea, cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de los ácidos micólicos, que son componentes lipídicos específicos e importantes de las membranas de las micobacterias.¹

2.2.6.4 Farmacocinética

Se absorbe muy bien por vía oral; los valores de biodisponibilidad son hasta del 90%, pero puede haber un fenómeno de primer paso; el $t_{máx}$ es de 1-2 horas. Excepcionalmente y en casos críticos se puede administrar por vía parenteral. Apenas se une a proteínas y difunde con facilidad a todos los tejidos, material caseoso, líquidos ascítico y pleural; en el LCR, la concentración es el 20 % de la plasmática, pero en caso de afectación meníngea, la permeabilidad aumenta y los niveles en el líquido se aproximan a los plasmáticos.¹

La isoniazida es metabolizada casi en su totalidad en el hígado, mediante procesos de acetilación e hidroxilación. Existe heterogeneidad de carácter genético en la capacidad de acetilar la isoniazida, lo que repercute en la semivida del fármaco; en los acetiladores rápidos, la semivida de la isoniazida es de 80 min mientras que en los lentos es de unas 3 horas, pero en la práctica esto no suele tener repercusión ni en la eficacia terapéutica ni en el riesgo de toxicidad, porque la dosis diaria proporciona niveles sanguíneos que se encuentran en el intervalo terapéutico; 4 mg/kg proporcionan niveles de más de 0,8 mg/ml en los acetiladores lentos y 0,2-0,4 mg/ml en los rápidos. Sólo en los

inactivadores lentos que tengan insuficiencia renal asociada puede haber una acumulación que ofrezca mayor incidencia de reacciones tóxicas. Pasa a la leche en el 20 %. más del 90% de la dosis se excreta en la orina en 24 horas, la mayor parte se excreta en las primeras 12 horas, 4 a 32% no se modifica, pero no más de 10% de la dosis se excreta en las heces.¹

2.3 Marco legal

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.^{7, 16}

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".⁶

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 QUIMIOTERÁPICO S.A. (IQFARMA S. A.)

3.2 Definición de la población y muestra

3.2.1 Población

Medicamento genérico de isoniazida 100 mg tabletas y el medicamento de referencia Isoniazid® 100 mg tabletas, expandidas en las farmacias de los hospitales de Lima – Perú.

3.2.2 Muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico teniendo en cuenta los lotes más recientes que se encuentren en el mercado.

- 100 tabletas de isoniazida 100 mg del lote 10203695 y 100 tabletas de isoniazida del lote 10203705 con fechas de vencimiento de setiembre del 2017, fabricado por el laboratorio IQFARMA S.A.
- 100 tabletas de Isoniazid® 100 mg del lote A008499A con fecha de vencimiento de setiembre del 2017, fabricado por la compañía Eli Lilly S.A.

3.2.3 Estándar

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

3.3. Metodología y recolección de datos

3.3.1 Determinación del contenido

3.3.1.1 Procedimiento

- Se pesó 20 tabletas de forma individual de cada lote, tanto del genérico como del innovador para así obtener un peso promedio que fue utilizado para calcular la cantidad del principio activo por tableta (mg/tab.)

- Solución amortiguadora: Se preparó una solución de fosfato monobásico de potasio 0,1 M, se ajustó a un pH de 6,9 con hidróxido de sodio 10 N, se agregó suficiente trietanolamina para obtener una solución con una concentración conocida de 0,2 mM de trietanolamina y se mezcló.
- Fase móvil: Se preparó una mezcla de solución amortiguadora y metanol (950:50). Se colocó al ultrasonido por 5 minutos. Se filtró por membrana de 0,2 µm de porosidad y dejó al vacío por 3 minutos para desgasificar.
- Preparación del estándar: Se pesó una cantidad equivalente a 32 mg de isoniazida estándar de referencia tal cual, se transfirió a una fiola de 100 mL y se adicionó 40 mL de fase móvil, se mezcló y se sonicó por 10 minutos hasta disolver, se completó a volumen con fase móvil y se mezcló. Se filtró por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad.
- Preparación de la muestra: En un mortero se trituró 20 tabletas a polvo fino de cada lote, se pesó una cantidad equivalente a 32 mg de isoniazida, se transfirió a una fiola de 100 mL y se adicionó 40 mL de fase móvil, se mezcló y se sonicó 10 minutos; se enfrió a temperatura ambiente, se completó a volumen con fase móvil y se mezcló. Se filtró la solución con papel de celulosa desechando los primeros 10 mL del filtrado y luego se filtró por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad.
- Se Utilizó un cromatógrafo líquido de alta eficiencia (HPLC) marca Merck Hitachi, modelo LaChrom Ultra con detector UV-VIS con una columna cromatográfica LiChrospher RP 18 (5 µm); 250mm x 4mm, marca Merck y se programó a una longitud de onda de 254 nm, a 1,5 mL de flujo y a 20 µL de volumen de inyección.

3.3.1.2 Cálculo

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

Dónde:

X : miligramos de isoniazida por tableta

A mp : Lectura de área de muestra problema.

A st : Lectura de área de estándar.

W st : Peso del estándar de isoniazida en miligramos.

Wmp : Peso de la muestra problema en miligramos

Pp : Peso promedio de las tabletas en miligramos

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

3.3.2 Determinación de la Uniformidad de unidades de dosificación

Se realizó la valoración de 10 unidades individualmente usando un método de uniformidad de contenido.

3.3.2.1 Procedimiento

- Solución diluyente: Se preparó una mezcla de ácido clorhídrico 0,1 N: agua purificada (3:100)
- Preparación del estándar: Se pesó una cantidad equivalente a 20 mg de isoniazida estándar de referencia tal cual, se transfirió a fiola de 100 mL. Se adicionó 40 mL de agua purificada y se sonicó por 10 minutos, se completó a volumen con agua purificada y se mezcló. Se transfirió 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 100 mL, se completó a volumen con solución diluyente y se mezcló.
- Preparación de la muestra: se colocó una tableta finamente pulverizada en una fiola de 500 mL, con 200 mL de agua purificada. Se agitó mecánicamente por 30 minutos, se completó a volumen con agua purificada y se mezcló. Se filtró individualmente a través de un portafiltro conteniendo papel de filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio descartando los 20 primeros mililitros. Se transfirió 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 100 mL, se completó a volumen con solución diluyente y se mezcló.
- Se utilizó un espectrofotómetro UV-Visible, marca Agilent, modelo Cary 60 a una longitud de onda de 263 nm, utilizando una celda de 1 cm y el diluyente como blanco.

3.3.2.2 Cálculos

Cálculo de porcentaje de isoniazida por unidad de dosis

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ st} \times \frac{W\ st}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{Pot\%/c}{100} \times \frac{500}{100} \times \frac{100}{5} \times 100$$

Donde:

- X : porcentaje de isoniazida por unidad de dosis
Abs mp : Lectura de absorbancia de muestra problema.
Abs st : Lectura de absorbancia de estándar.
W st : Peso del estándar de isoniazida en mg.
Pot%/c : Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual.

Cálculo del valor de aceptación (AV)

Formula general: $AV = [M - \bar{X}] + ks$.

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) $\leq L1 \%$, = 15,0

3.3.3 Prueba de disolución

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

3.3.3.1 Procedimiento

- Se utilizó un equipo de disolución marca Electrolab, modelo EDT-08LX, integrada con seis vasos, con Aparato USP I (canastillas) y con una velocidad de agitación de 50 rpm y cuyo medio de disolución es 900 mL de ácido clorhídrico 0,1 N, a una temperatura de $37^{\circ} C \pm 0,5^{\circ} C$. Se colocó las tabletas en las canastillas y se realizó la prueba por 45 minutos. 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 5,0 mL del líquido filtrado a una fiola de 25 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó.
- Se pesó una cantidad equivalente a 55 mg de isoniazida estándar de referencia tal cual y se transfirió a una fiola de 50 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 1,0 mL de la solución anterior a una fiola de 50 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó.
- Después de preparadas las muestras y el estándar se procedió a realizar las lecturas haciendo uso del espectrofotómetro, marca Agilent, modelo Cary 60 con el software Cary UV a una longitud de onda de 263 y se utilizó ácido clorhídrico 0,1N como blanco. De esta manera se obtuvo los datos en valores de absorbancia para cada muestra; a partir de las cuales se procedió con el cálculo de porcentaje de disolución.

3.3.3.2 Cálculo

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

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ st} \times \frac{W\ st}{50} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot\%/c}{100} \times \frac{900}{100} \times \frac{25}{5} \times 100$$

Dónde:

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

3.3.4 Perfil de disolución

3.3.4.1 Procedimiento

La prueba de disolución se desarrolló en el equipo disolutor, marca Electrolab, modelo EDT-08LX, integrada con seis vasos, con las siguientes condiciones operativas:

- Aparato: I (canastillas) USP
- Medio de disolución: buffer pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 respectivamente.
- Velocidad: 100 rpm
- Volumen del medio: 900 mL
- Temperatura: 37° C ± 0,5° C
- Tiempo de muestreo: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos. 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.²²

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 (ver anexo16): Buffer pH 1,2 (fluido gástrico simulado sin enzimas); buffer pH 4,5 (solución amortiguadora de acetato) y buffer pH 6,8 (solución amortiguadora de fosfato). Para cada prueba de disolución se utilizó 12 tabletas de cada lote de cada uno de los medicamentos (genérico y de referencia) en cada uno de los medios de disolución. Transcurrido los tiempos de disolución establecidos, de cada vaso de disolución se muestrearon 10 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 5,0 mL del líquido filtrado a una fiola de 25 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó. (Se repuso los 10 mL de medio de disolución atemperada a 37 °C después de cada muestreo).

- Se pesó una cantidad equivalente a 55 mg de isoniazida estándar de referencia tal cual y se transfirió a una fiola de 50 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 1,0 mL de la solución anterior a una fiola de 50 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó.
- Después de preparadas las muestras y el estándar se procedió a realizar las lecturas haciendo uso del espectrofotómetro, marca Agilent, modelo Cary 60 con el software Cary UV a una longitud de onda de 263 y se utilizó cada medio de disolución (Buffer pH 1,2; buffer pH 4,5 y buffer pH 6,8 respectivamente) como blanco. De esta manera se obtubo los datos en valores de absorbancia para cada muestra; a partir de las cuales se procedió con el cálculo de porcentaje de disolución.

3.3.4.2 Cálculo

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

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ st} \times \frac{W\ st}{50} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot\%/c}{100} \times \frac{900}{100} \times \frac{25}{5} \times 100$$

Dónde:

- X : porcentaje de isoniazida disuelto
 Abs mp : Absorbancia de la solución muestra.
 Abs st : Absorbancia de la solución estándar.
 W st : Peso del estándar de isoniazida en miligramos.
 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_t : cantidad de fármaco que pasa en solución a tiempo t.
 Q_∞ : 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.²³

3.4.1 Diseño de investigación

Pre experimental con dos grupos y observación después.

| | | | |
|----------------|--------|----|--------------------|
| G _G | pH 1,2 | %D | f ₂ >50 |
| G _M | | | |
| G _G | pH 4,5 | %D | f ₂ >50 |
| G _M | | | |
| G _G | pH 6,8 | %D | f ₂ >50 |
| G _M | | | |

3.5 Análisis de datos

3.5.1 Cinética de disolución

Se calcula el porcentaje no disuelto del fármaco en relación al tiempo y luego se construye 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 .⁶

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

3.5.2 El factor de similitud

Cuando se analizan los productos de prueba y referencia, se calcula el factor de similitud (f_2), utilizando la siguiente ecuación:

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

Dónde:

Log: Logaritmo en base 10.

n: número de tiempos de muestreo.

R_t: % disuelto promedio del producto de referencia a tiempo t.

T_t: % 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_2 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 de referencia.

Según las lecturas del espectrofotómetro se calcula el porcentaje de isoniazida 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 y de éstos, comparándolos con el producto de referencia. Los

factores de similitud obtenidos serán sometidos a la prueba estadística t-student de una muestra a fin de detectar diferencias significativas con respecto a $f_2=50$.

IV. RESULTADOS

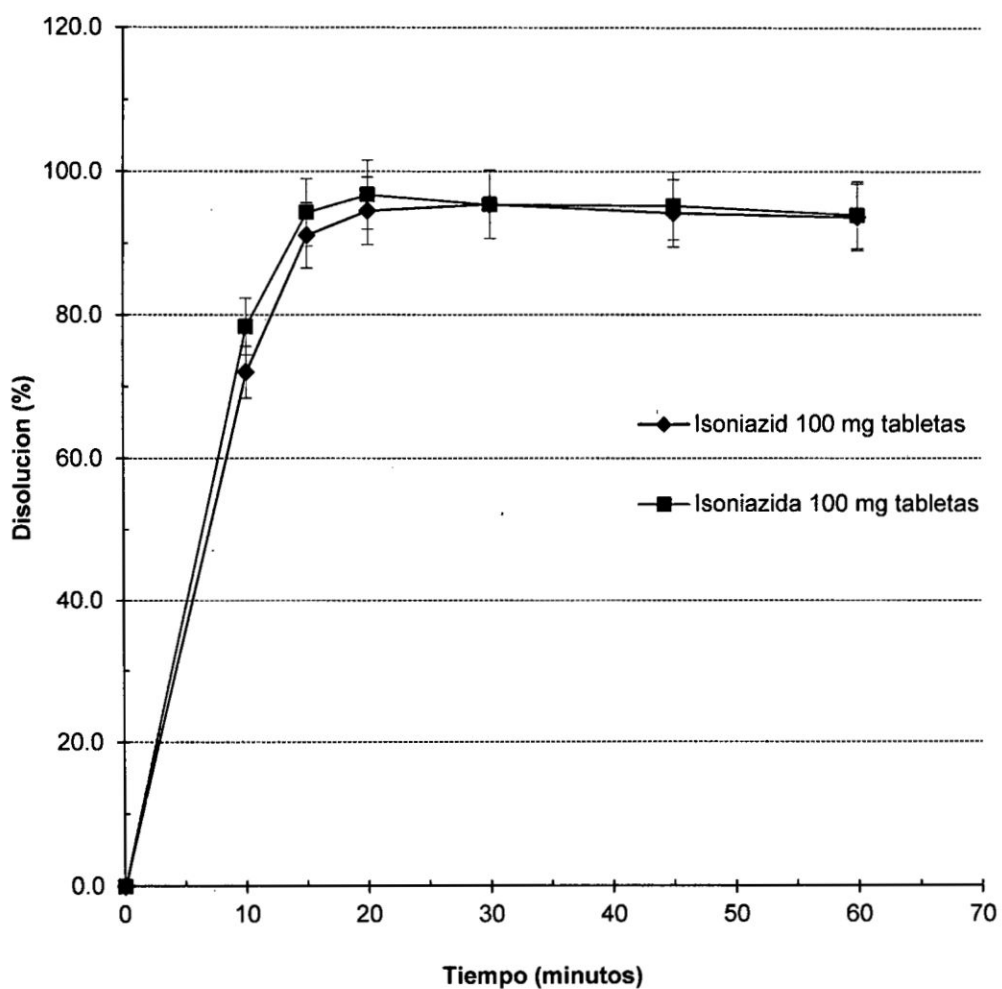


Figura 1. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 1 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Lima -2016.

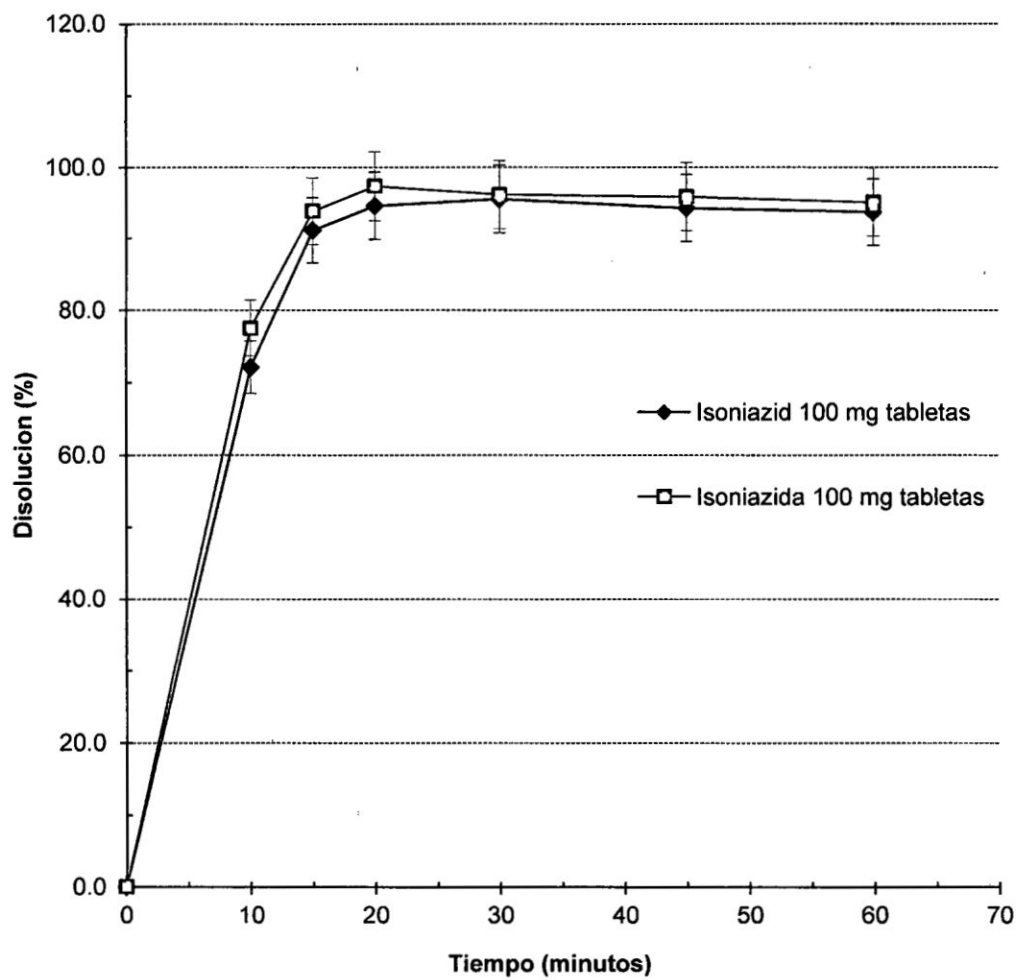


Figura 2. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 2 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Lima -2016.

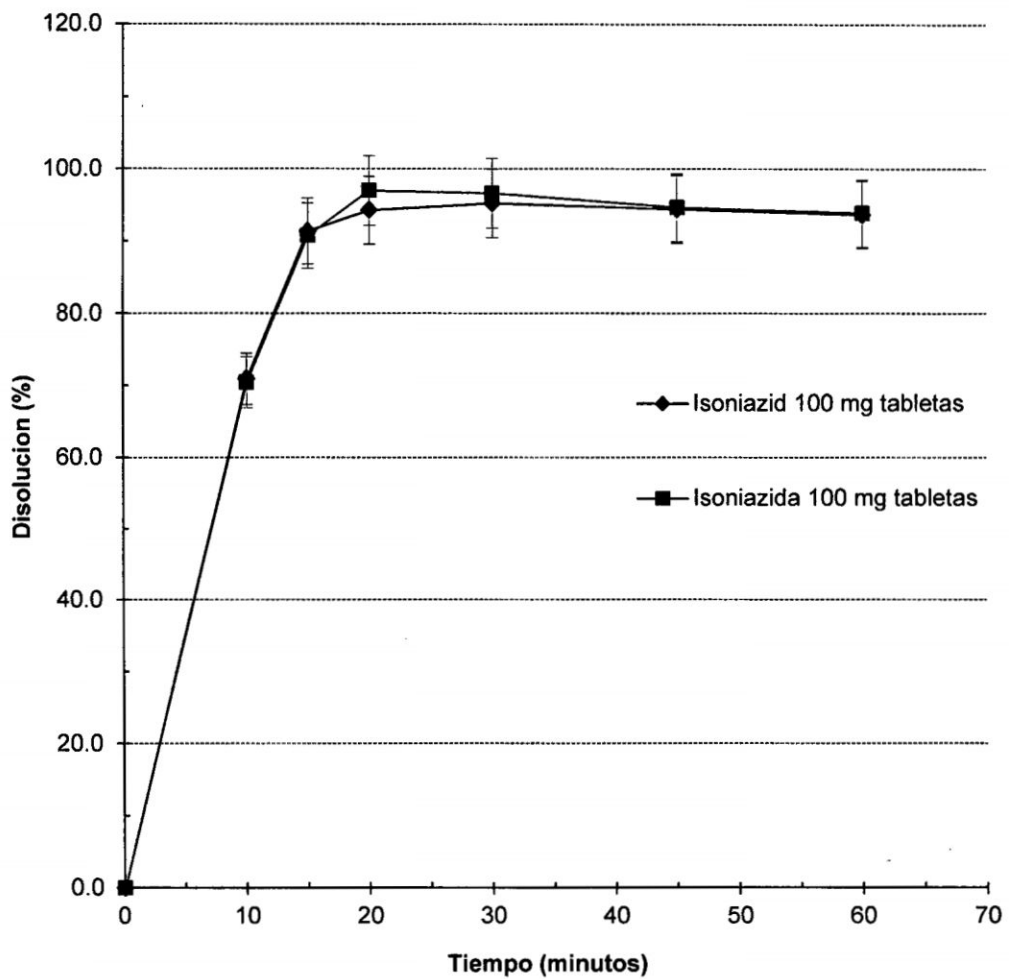


Figura 3. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 1 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Lima -2016.

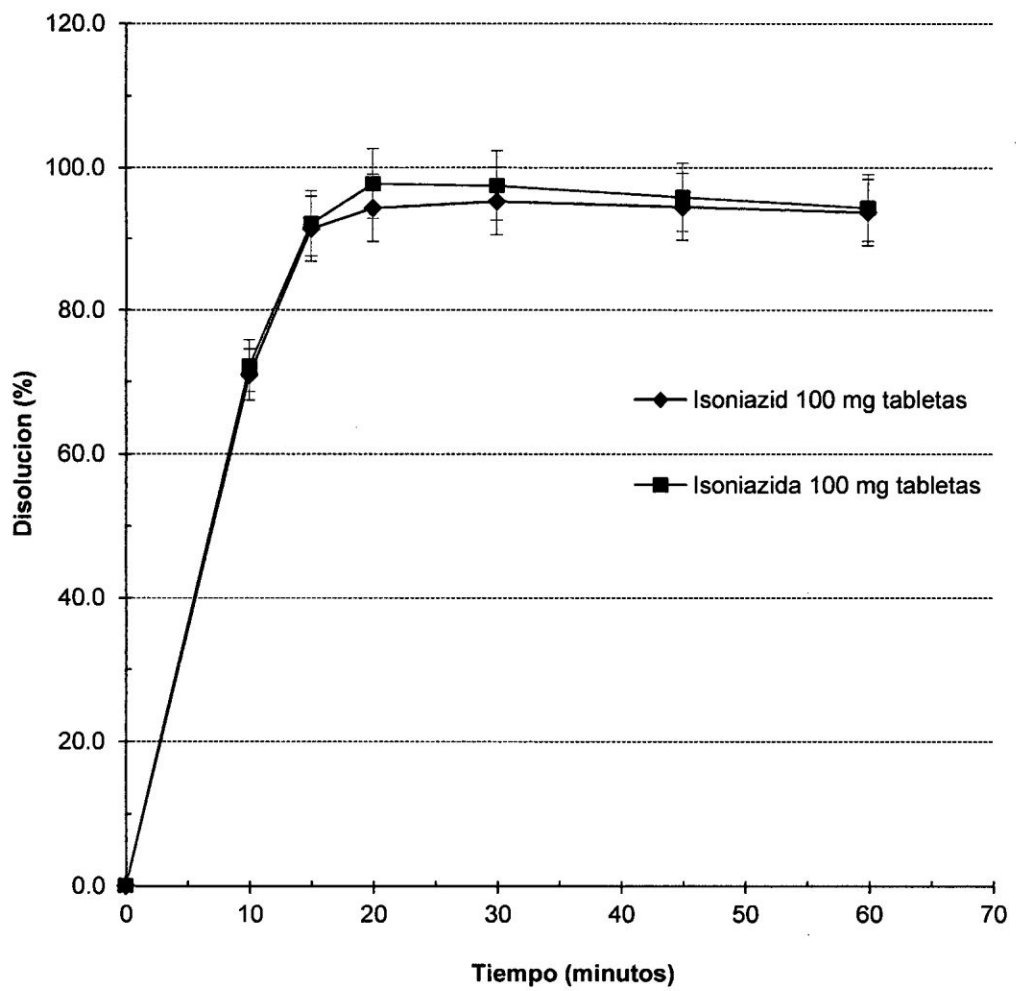


Figura 4. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 2 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Lima -2016.

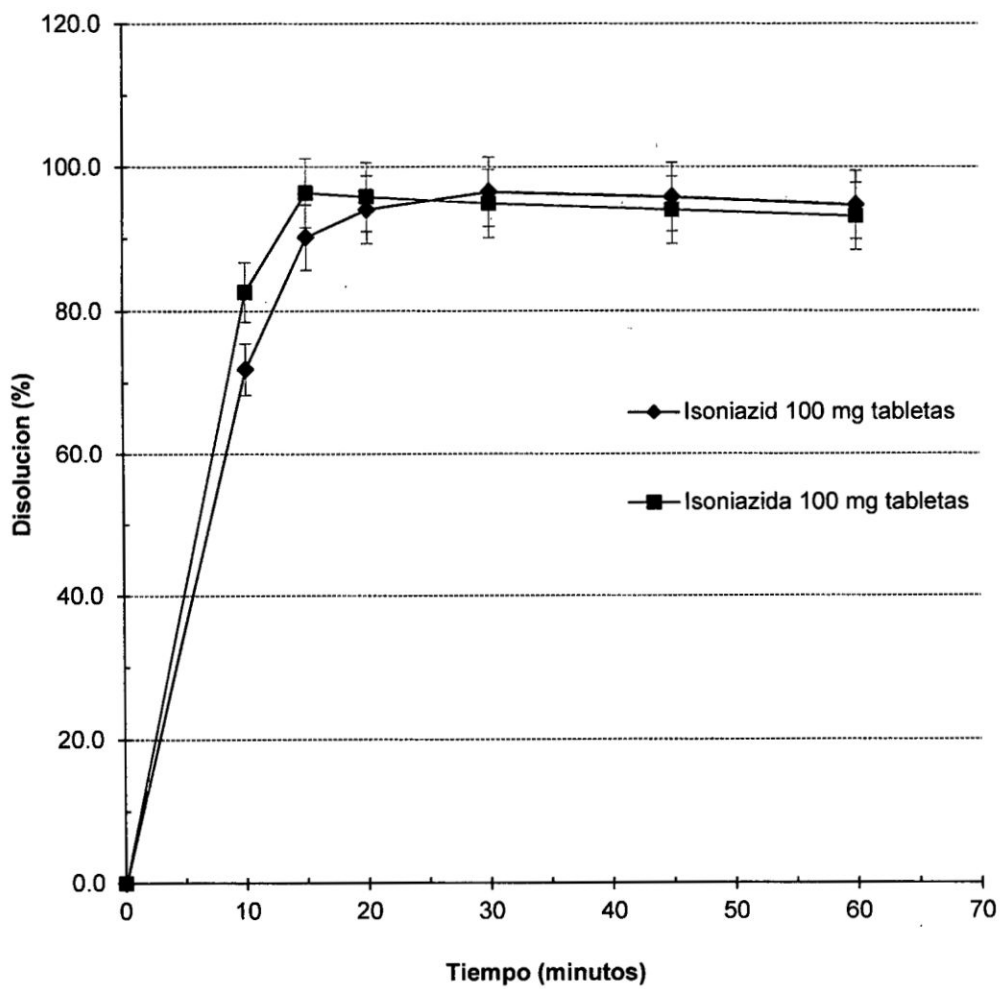


Figura 5. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 1 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Lima -2016.

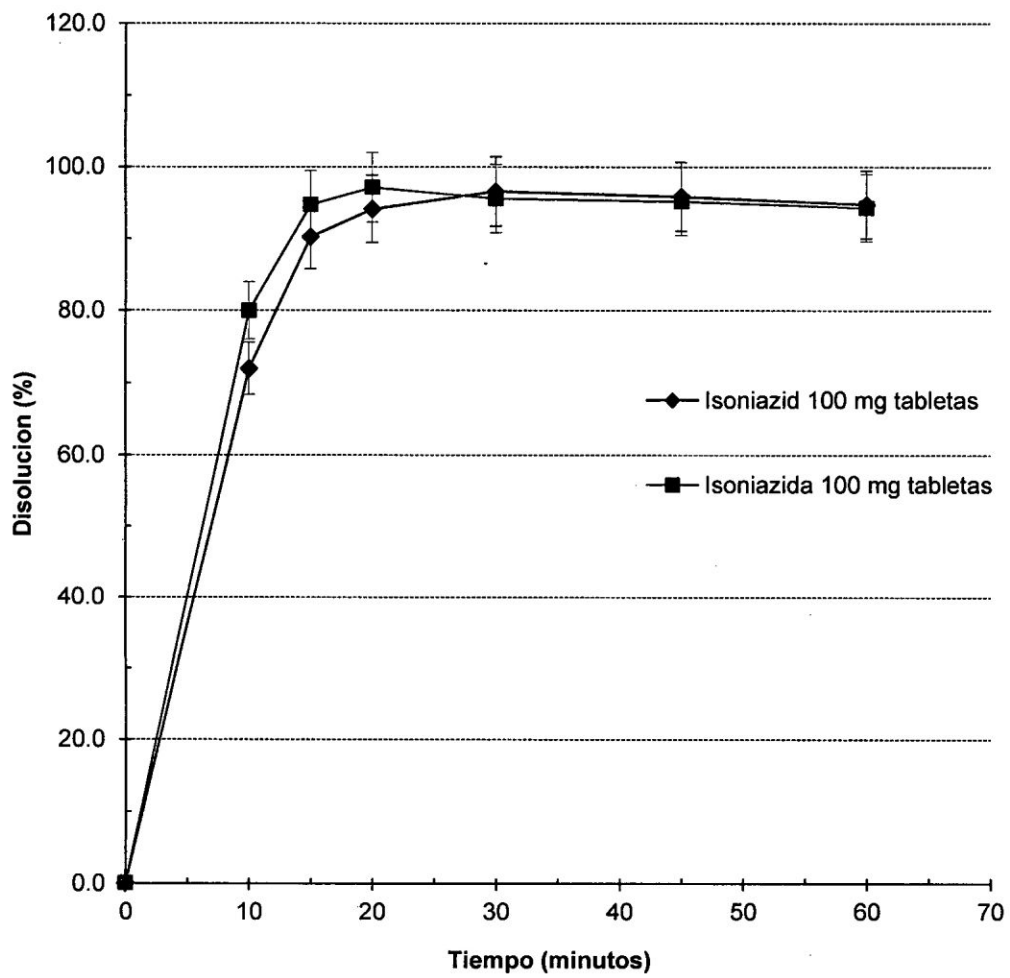


Figura 6. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 2 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Lima -2016.

Tabla 1. Obtención del valor del factor de similitud (f_2) para el lote 1 y lote 2 de isoniazida 100 mg tabletas e Isoniazid® 100 mg tabletas en los tres diferentes medios de disolución. Lima 2016

| Producto genérica | Lote | Producto innovador isoniazid 100 mg tabletas | Medio de disolución | Factor de similitud (f_2) (50-100) | Promedio f_2 | Conclusión |
|----------------------------|------|---|---------------------|---|----------------|------------|
| Isoniazida 100 mg tabletas | 1 | R | pH = 1,2 | 74,3 | 75* | si |
| | 2 | | | 76,2 | | |
| | 1 | R | pH = 4,5 | 89,1 | 87* | si |
| | 2 | | | 84,0 | | |
| | 1 | R | pH = 6,8 | 63,6 | 67* | si |
| | 2 | | | 69,4 | | |

Si: Existe intercambiabilidad

1: Isoniazida genérica lote 1

2: Isoniazida genérica lote 2

R: Isoniazid® 100 mg tabletas

*: Existe diferencia significativa

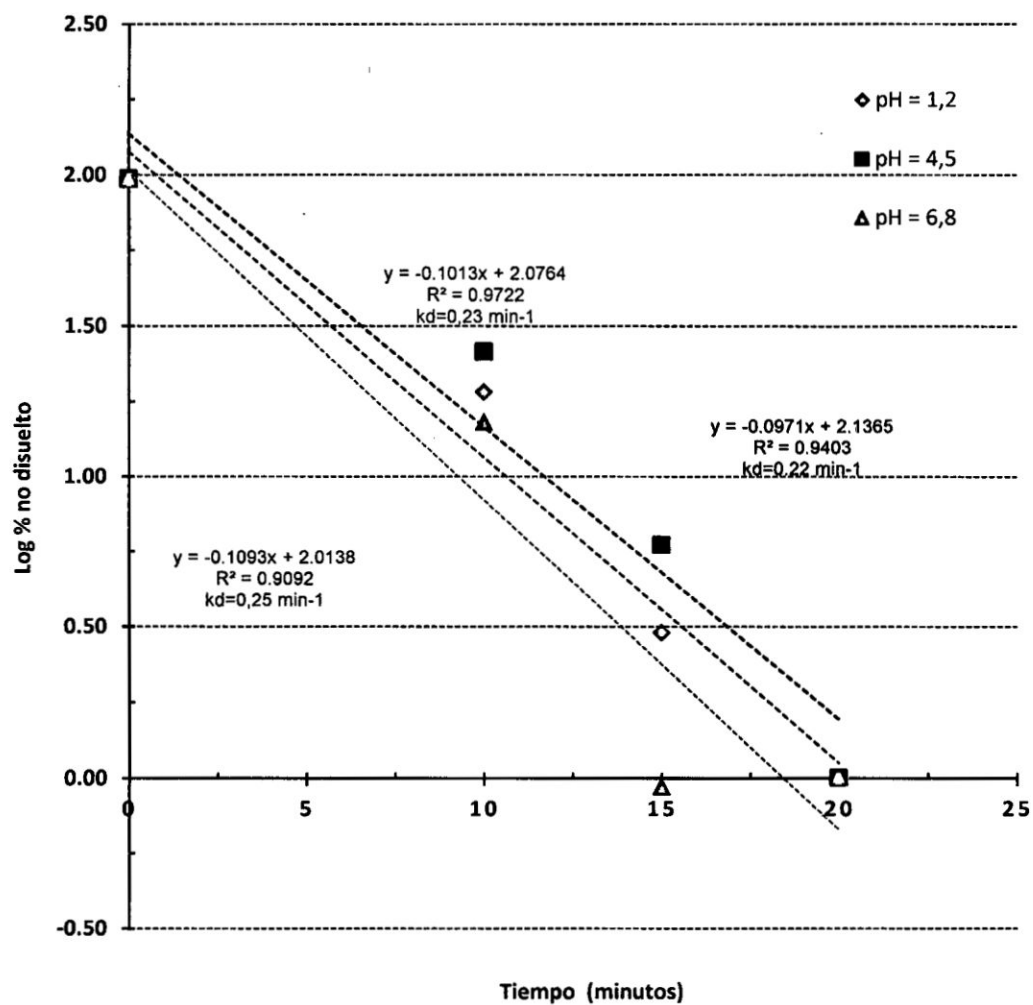


Figura 7. Variación del porcentaje no disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica en función del tiempo, en cada uno de los tres diferentes medios de disolución. Lima -2016.

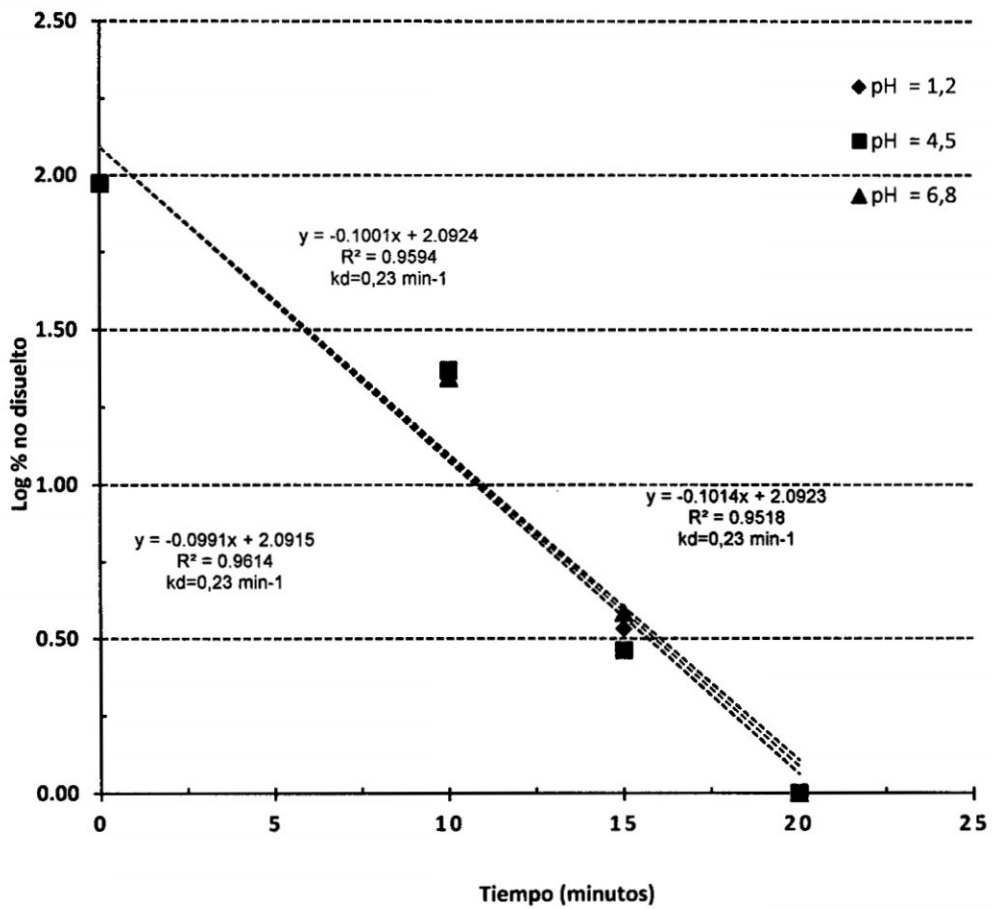


Figura 8. Variación del porcentaje no disuelto de isoniazid® 100 mg tabletas referencia en función del tiempo, en cada uno de los tres diferentes medios de disolución. Lima -2016.

V. DISCUSIÓN

El presente estudio tiene la finalidad de determinar la intercambiabilidad terapéutica entre las tabletas de isoniazida 100 mg y su innovador isoniazid® 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-1, al cual pertenece la isoniazida. Para tal fin se utilizó como norma oficial la USP 37¹⁹ donde se encuentra la monografía de la isoniazida tabletas, en el cual se detalla la utilización del aparato 1 (canastillas) a 100 rpm para realizar la prueba de disolución y, antes de realizar esta prueba se realizó la verificación del equipo de disolución de acuerdo al guía que ofrece la FDA: Division of Pharmaceutical Analysis²⁴; cuyos resultados se muestran en el Anexo 1, donde se observa que el equipo de disolución utilizado cumple con todo los criterios establecidos; de esta manera se garantizó la confiabilidad de los resultados.

Por otro lado interesa recalcar que la Biodisponibilidad de las tabletas de isoniazida depende de una serie de factores, una de ellas es el factor tecnológico o de formulación debido a que los excipientes empleados en la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas pueden ejercer muy diversos efectos sobre las características de disolución de los principios activos contenidos en ellas. Por ello, la segunda prueba que se realizó fue la comparación de los excipientes presentes en la fórmula de ambos medicamentos, tanto del medicamento de referencia y el de prueba; estos resultados se muestran en el Anexo 2, en este anexo se observa que la formulación del medicamento de prueba, aparentemente tiene una ligera diferencia en el número de excipientes en comparación al medicamento de referencia; sin embargo los excipientes del medicamento de prueba tienen las mismas funciones y características a los del medicamento de referencia. Se debe recordar que dos equivalentes

farmacéuticos tienen la misma dosis molar, forma farmacéutica y vía de administración y estándares de calidad pero no necesariamente tienen que tener los mismos excipientes; pero a la vez estos no tienen que afectar la velocidad de disolución, ni la velocidad de absorción de los principios activos. La literatura reporta que los carbohidratos como la lactosa monohidratada, y las sustancias insolubles como el fosfato de calcio, que se utilizó en la formulación del Isoniazid® , forman comprimidos demasiado consistentes, con lo cual la disgregación como la liberación de los fármacos son lentas; sin embargo este efecto es aminorado con el uso del almidón como agente de desintegración, con este último se obtienen excelentes velocidades de disolución.⁶ En otro estudio se demostró que la polivinilpirrolidona (pvp), como aglutinante, parece no ejercer gran influencia sobre el tiempo de disolución.⁶ De la misma forma se reporta que el estearato de magnesio, como lubricante, no afecta la disolución, siempre que en la formulación total sean empleados a concentraciones inferiores al 1%.⁶ Por tanto se puede observar perfiles de disolución similares del medicamento de prueba con respecto al medicamento de referencia, porque 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 para el medicamento de referencia (R) fue de 99,2 mg/tableta (99,2%); en tanto que para los medicamentos de prueba lote 1 y Lote 2 fue de 99,4 mg/tableta (99,4%) y 99,3 mg/tableta (99,3%), respectivamente estos resultados se resumen en el Anexo 3, cumpliendo los criterios recomendados en la USP 37 donde indica que los comprimidos de Isoniazida contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad de Isoniazida declarada en la etiqueta, en nuestro caso 100 mg/tableta. Por tanto la cantidad de principio activo es la adecuada para la formulación; sin embargo ello no indica que sea la cantidad liberada para posteriormente absorberse. Esta prueba respalda una de las condiciones de la bioexención de la Organización Mundial de Salud (OMS) donde afirma que la cantidad de principio activo del medicamento de referencia y de prueba no debe diferenciarse en +/- 5%.⁸

En la prueba de determinación de peso promedio de 20 tabletas se encontró que para el medicamento de referencia (R) fue de 155,8 mg/tableta; en tanto que para los medicamentos de prueba lote 1 y Lote 2 fue de 209,0 mg/tableta y 208,4 mg/tableta, respectivamente y las cuales presentaron una desviación porcentual de 1,361%; 1,418% y 1,538% respectivamente, como se puede ver en el Anexo

4. Cumpliendo con los criterios establecidos por BP (2015)²⁵ 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 34%) que las del producto de referencia, resultados similares fueron obtenidos por Aliaga y Pozo¹² quienes determinaron un 8% de diferencia en el peso promedio de capsulas de ciclosporina (supramunn) con respecto al referencia Sandimmun Neoral y esta diferencia se debe a que los medicamentos de prueba poseen un número mayor de excipientes en su formulación, lo cual tuvo una ligera influencia en la rapidez de disgregación de la tableta en el medio de disolución, debido a que existe mayor superficie de contacto con el medio de disolución.⁶

En la prueba de uniformidad de unidades de dosificación de 10 unidades cuyos resultados se detalla en el Anexo 5 se puede ver que para el medicamento de referencia (R) fue de 99,049%; en tanto que para los medicamentos de prueba lote 1 y Lote 2 fue de 99,509% y 99,095%, respectivamente y las cuales presentaron valores del valor de aceptación (AV) 2,0%; 3,6% y 4,0% respectivamente. Cumpliendo con los criterios establecidos por la USP 37¹⁹ que indica un valor de aceptación (AV) menor o igual a $L1\% = 15,0$. Por tanto la uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de Isoniazida es adecuada y se refleja en los resultados de los perfiles de disolución, dónde la variación de los valores medios, tanto del medicamento de referencia y de prueba no superan el 10% establecido por la OMS.⁸

El ensayo de disolución de punto único de acuerdo con la USP 37 exige que no menos de 85% de la cantidad declarada (Q) de isoniazida debe disolverse en 45 minutos en aparato 1 (canastillas) a 100 rpm para que el producto sea aprobado en la primera etapa (S1) y como se observa en el Anexo 6 fue aprobada por las muestras del medicamento de referencia (R) con 98% y los medicamentos de prueba lote 1 y Lote 2 con un dato similar de 98%.

En la figura 1 hasta la figura 6 se muestra el perfil de disolución de las tabletas de isoniazida 100 mg y el medicamento de referencia isoniazid® 100 mg, en estas figuras se aprecia un comportamiento cinético similar en los tres medios de disolución: buffer pH 1,2; buffer pH 4,5 y buffer pH 6,8. Se observa que el medicamento de referencia Isoniazid® a los 10 minutos libera el 72% de principio activo y a los 15 minutos supera el 85% con 91% en promedio y a los 30 minutos alcanza el punto máximo de disolución con 96% en promedio, demostrando así que pertenece a la clase III-1 (solubilidad alta-permeabilidad

baja) del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB); resultados similares fueron obtenidos por Soto para el medicamento innovador Strattera® (atomoxetina) de disolución rápida en el que la composición del medio de disolución no afecta la velocidad de disolución ya que a los 10 minutos liberan el 37% superan el 85 % a los 30 minutos y alcanzan el punto máximo a los 45 minutos.¹³ Por otro lado la literatura reporta que la composición del medio de disolución afecta la liberación del medicamento innovador sandimmun Neoral® ya que en medio de disolución de pH 1,2 y 4,5 tienen un comportamiento cinético similar con liberación lenta; pero en un medio de pH 6,8 tiene una liberación rápida.¹²

En cambio se observa un comportamiento cinético ligeramente distinto del medicamento de prueba lote 1 y 2 en los tres medios de disolución (figura 1 hasta Figura 6). En el primer medio de disolución pH 1,2, en promedio alcanzan un 78% a los 10 minutos, superan el 85% a los 15 minutos y alcanzan el punto máximo de disolución a los 20 minutos. En el segundo medio de disolución pH 4,5, en promedio alcanzan un 71% a los 10 minutos, superan el 85% a los 15 minutos y alcanzan el punto máximo de disolución a los 20 minutos. En el Tercer medio de disolución pH 6,8, en promedio alcanzan un 81% a los 10 minutos, el lote 1 alcanza el punto máximo de disolución a los 15 minutos en tanto que el lote 2 lo alcanza a los 20 minutos. Entonces la liberación del medicamento de prueba 1 y 2 es ligeramente más rápida que el medicamento de referencia (R). En los dos lotes de isoniazida 100 mg genérico, la velocidad de disolución, es ligeramente mayor en medio de disolución de pH 4,5, lo que indica que el medicamento podría presentar una mayor velocidad de disolución a nivel del duodeno y el yeyuno, sin descartar la disolución en el estómago ya que también presenta una buena cinética de disolución a pH 1,2. Por otro lado, resultados similares encontró Gaete cuando elaboró los perfiles de disolución de Gesidol (paracetamol) 500 mg comprimidos en comparación con Zolben® 500 mg comprimidos donde halló que a pH 4,5 la liberación del principio activo es más rápida a comparación con los otros medios.²⁶ Por su parte Soto encontró diferencias similares al realizar el perfil de disolución de atomoxetina 40 mg capsulas, donde la velocidad disolución fue más lenta en medio de disolución de pH 4,5 y 6,8 en comparación a pH 1,2.¹³

Con las pruebas de disolución y los perfiles de disolución elaborados se demuestra que la disolución de la isoniazida no está limitada por el medio de

disolución, además se deben considerar intercambiables ya que se disuelve más del 85% antes de los 15 minutos. La Clasificación Biofarmacéutica (BCS) sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (clase I) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (caso III-1: al cual pertenece la Isoniazida), una disolución del 85% en tampones de pH 1,2; 4,5 y 6,8 en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. En estos casos, el paso limitante de velocidad de la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico. El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico $t_{50\%}$ medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución en tampones de pH 1,2; 4,5 y 6,8 se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad.¹¹ 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 referencia¹¹ 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,²⁶ también se demostró la intercambiabilidad del ibuprofeno 400 mg tabletas con respecto al medicamento innovador Motrin® al obtener porcentajes de liberación mayores al 85% a los 15 minutos.

En la tabla 1 se muestra el parámetro de similitud (f_2) para la evaluación de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia (R) y el medicamento en estudio, se observa valores f_2 de 75; 87 y 67 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 y por tanto son intercambiables.²¹ Actualmente no existe evidencia literaria de estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* e *in vitro* sobre la isoniazida para contrastar los resultados obtenidos, pero existen estudios de intercambiabilidad terapéutica como el realizado por Soto¹³ quien comparó los perfiles de disolución de la atomoxetina 40 mg capsulas con respecto a la strattera® y al calcular el factor de similitud (f_2) obtuvo lo siguiente: Medio con pH 1,2: $f_2=92$, medio con pH 4,5: $f_2=92$ y medio con pH 6,8: $f_2=91$ con lo cual demostró la equivalencia terapéutica, por su parte Villalva¹⁰ comparó los

perfiles de disolución del ibuprofeno 400 mg tabletas con respecto al Motrin® y al calcular el factor de similitud (f_2) obtuvo lo siguiente: Medio con pH 1,2: $f_2=74,54$; medio con pH 4,5: $f_2=58,30$ y medio con pH 6,8: ya no hubo la necesidad de realizar, con lo cual demostró la equivalencia terapéutica. Por otro lado Herrera y col determinaron que no existe equivalencia terapéutica pues al comparar los perfiles de disolución entre diazepam 10 mg tabletas con respecto al medicamento innovador Valium® y calcular el factor de similitud obtuvo lo siguiente: Medio con pH 4,5: $f_2=30,50$; medio con pH 6,8: $f_2=22,40$ y medio con pH 1,2: ya no hubo la necesidad de realizar,²⁷ de la misma forma Aliaga y col determinaron que no existe equivalencia terapéutica pues al comparar los perfiles de disolución entre supramunn (cilosporina) capsulas de gelatina blanda con respecto al medicamento innovador sandimmun Neoral® y calcular el factor de similitud obtuvo lo siguiente: Medio con pH 4,5: $f_2=37,86$; medio con pH 6,8: $f_2=22,08$ y medio con pH 1,2: 18,50.¹²

En cuanto al estudio de la cinética de disolución, a través de la linealización de las curvas de disolución, fueron obtenidos los respectivos coeficientes de correlación lineal (o coeficientes de Pearson (r^2)) del medicamento de referencia (R) y el medicamento en estudio. Obteniéndose que el modelo más adecuado de estos medicamentos es el primer orden (log % no disuelto en función del tiempo) por obtener mayores valores de r^2 (figura 7 y 8), siendo el esperado para las formas farmacéuticas de liberación convencional.

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.

Los valores de la constante de velocidad de disolución (K_d) obtenidos fueron $0,23 \text{ min}^{-1}$ en los tres medios de disolución para el medicamento de referencia (ver Figura 7) y para el medicamento de prueba fue como sigue: en medio con

pH 1,2: $k_d=0,22 \text{ min}^{-1}$, en medio con pH 4,5: $k_d=0,23 \text{ min}^{-1}$, en medio con pH 4,5: $k_d=0,25 \text{ min}^{-1}$, lo que indica que 0,225, 0,23% y 0,25% de principio activo (isoniazida) se disuelve en un minuto desde la formulación de isoniazida 100 mg tabletas (ver Figura 8). Teniendo los resultados de $t_{50\%}$ (vida media de disolución) y los valores de la constante de disolución (k_d) se reafirma que la isoniazida experimenta una disolución rápida independiente del medio de disolución y llevado a la práctica significa que las tabletas de isoniazida se disuelven por completo en el tracto gastrointestinal. Puesto que la isoniazida forma una solución en el tracto gastrointestinal el siguiente paso es la absorción de este desde el tracto gastrointestinal hacia el sistema circulatorio y con respecto a ello se encontró que experimenta una absorción rápida en toda las porciones del intestino (duodeno yeyuno e ileon) ya que en estos sectores la isoniazida presenta buena permeabilidad, a diferencia del estómago donde la permeabilidad es mala y la absorción es lenta; sin embargo este fenómeno se evita con la administración de la isoniazida en ayunas, porque de esta manera se evita fenómenos de alcalinización a nivel del estómago; en particular se debe evitar los antiácidos (hidróxido de aluminio) y comida rica en grasa ya que provocan una caída del 51% de C_{max} , de igual modo la isoniazida es incompatible con azúcares que contienen aldehídos y cetonas, también se reportó que la biodisponibilidad de la isoniazida es hasta el 90% sin embargo esto se reduce bajo ciertas condiciones clínicas (por ejemplo, VIH) o debido a interacciones con otros fármacos. Previa estas consideraciones podemos deducir que la isoniazida 100 mg tabletas es intercambiable con el innovador Isoniazid® y es candidato para solicitar una bioexención.

VI. CONCLUSIONES

1. Los lotes evaluados de la isoniazida genérica son intercambiables terapéuticamente con el medicamento innovador Isoniazid®.
2. Los perfiles de disolución fueron elaborados a partir de los porcentajes de disolución de las dos formulaciones respecto del tiempo en cada uno de los tres medios de disolución, donde se observó que el medicamento a los 10 minutos libera el 72% de principio activo y a los 15 minutos supera el 85% con 92% en promedio y a los 30 minutos alcanza el punto máximo de disolución con 96% en promedio.
3. Se estableció la intercambiabilidad terapéutica entre la isoniazida genérica y su referencia, mediante el cálculo del factor de similitud (f_2), mostrando valores mayores a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2 = 75$); pH 4,5 ($f_2 = 87$); pH 6,8 ($f_2 = 67$).

VII. RECOMENDACIONES

1. El presente estudio proporciona alcances básicos para evaluar la calidad de nuestros medicamentos manufacturados por laboratorios nacionales en comparación con los innovadores, para mejorar su formulación.
2. Se debe fomentar la realización de estudios de Biodisponibilidad en las escuelas de Farmacia y Bioquímica de las universidades debido a que serán participen en la implementación de los Centros Nacionales de estudios de bioequivalencia en un futuro próximo.
3. 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 que se encuentra archivado desde el 2009.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flores, J. (1998) Farmacología Humana (3ª ed). Barcelona España. Masson.
2. Godman & Gilman. (2001. Las bases farmacológicas de la terapéutica (9ª. Ed., Vol.I). Madrid, España: McGraw-Hill.
3. Perú, Ministerio de Salud. Resolución ministerial N°715-2013/MINSA. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis.Lima:2013
4. Creswell, J. Manual de capacitación para el manejo de la tuberculosis: Manejo de Medicamentos y Suministros para TB. Primera edición. Lima peru.2006.
5. 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.
6. Cid, E. Cinética de Disolución de Medicamentos. Wasintong, d.c. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos. 1981
7. Placencia, M. 2010. 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.
8. OMS, 2006. WHO Expert committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (serie de informes técnicos de la OMS N° 937 "informe 40").
9. El Peruano, 2011. Diario Oficial de la República del Perú. Sección: Normas Legales, Asunto: Aprueban reglamento para el Registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Decreto Supremo N°016-2011 SA. Lima.
10. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Centro de Información y Documentación Científica. Estudio de bioequivalencia de ibuprofeno 400 mg tabletas. [Internet] Perú, 2007.Villalva, O. Serie Informes Técnicos N° 38. [Acceso el 22 de octubre 2015] Disponible en: http://www.bvs.ins.gob.pe/insprintcindoc/informes_tecnicos38.pdf
11. 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 al título de químico farmacéutico] Guatemala. 2008.
12. Aliaga, R. Pozo, A. 2010. 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.
13. Soto, Y. Intercambiabilidad terapéutica entre atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera®. [Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico] Lima, 2012
14. Uema, SAN., Correa Salde, V., Fontana, D. Manual para Profesionales. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Córdoba: España. 2003.
15. FDA. Guía para la industria: Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos parmacéuticos administrados oralmente consideraciones generales [Internet] 2000[fecha de acceso 23 de octubre de 2015] disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>

16. DIGEMID 2009. Proyecto Reglamento y directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos. Perú.
17. Genaro, A.2003. Remington Farmacia Tomo 2. 20a Edición. Editorial Médica Panamericana S. A. Buenos Aires – Argentina.
18. 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>
19. United States Pharmacopeia 38-National Formulary 33, 2015. EE.UU.
20. Aguilar, A. 2008. Biofarmacia y Farmacocinética. Ejercicios y problemas resueltos. Editorial El Servier. España.
21. Diez, M.1999.Genericos. Claves para su conocimiento y comprensión. Editorial Editores médicos S. A. Madrid-España.
22. Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos. Segunda revisión. 2009.
23. Hernández S, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 5ª edición. Editorial McGraw-Hill. 2010.
24. FDA - Division of Pharmaceutical Analysis. Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2. Document # DPA-LOP.002. [Internet] 2006 [fecha de acceso 25 de febrero de 2016] disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM142492.pdf>
25. British Pharmacopeia 2015.
26. Gaete, F. Validación de la metodología analítica de paracetamol y aplicación a un estudio de bioexención. [Unidad de Practica Tutorial para optar al título de Químico Farmacéutico] Santiago.2014.
27. Herrera, O. Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, *Peru. rev med hered.* 2012; 23(3)

IX. ANEXOS

Anexo 1. Resultados de la verificación del disolutor. Lima 2015-2016.

| Nº | FECHA | 27/12/2015 | 03/01/2016 | 10/01/2016 |
|-----------------------------|---|--|---|---|
| Inspección visual general | | | | |
| 1 | del equipo: Limpieza detección de grietas, roturas , etc. | Conforme | Conforme | Conforme |
| 2 | Geometría del equipo | cumple con las condiciones especificadas | cumple con las condiciones. especificadas | cumple con las condicione s especificad as |
| 3 | Nivel del baño | a 10 cm de la altura total | a 10 cm de la altura total | a 10 cm de la altura total |
| 4 | Verificar centrado de los vasos | Conforme | Conforme | Conforme |
| 5 | Verificación de la altura delas paletas o canastillas | a 2 cm del fondo del vaso | a 2 cm del fondo del vaso | a 2 cm del fondo del vaso |
| Verificación de las cánulas | | | | |
| 6 | de muestreo (limpio y uniforme en todo los vasos) | Conforme | Conforme | Conforme |
| Verificación de la | | | | |
| 7 | temperatura del medio de disolución (todos) | 37°C | 37°C | 37°C |

Anexo 2. Determinación de las funciones de los excipientes presentes en la formula cuali-cuantitativa de la isoniazida 100 mg genérica y el referencia Isoniazid® .Lima 2016.

| excipiente | | función | características |
|-------------------------|----------------------------------|---------------|---|
| Isoniazid® | Isoniazida | | |
| Fosfato de calcio | Lactosa monohidrato | Diluyente | Sustancia de relleno utilizada para alcanzar el tamaño deseado. |
| Talco | Polivinilpirrolidona K30 | Aglutinante | Unen las partículas entre sí, aumentan la resistencia a la ruptura. |
| Fosfato de calcio | Celulosa microcristalina | Diluyente | Sustancia de relleno utilizada para alcanzar el tamaño deseado. |
| - | Hidroxipropilmetilcelulosa 50 cP | Aglutinante | unen las partículas entre sí, aumentan la resistencia a la ruptura |
| Almidon de maiz | Almidón de maiz | Desintegrante | Aceleran la disgregación del principio activo en el agua y los jugos gástricos. |
| Estearato de magnesio | Estearato de magnesio | Lubricante | Disminuye la fricción entre las partículas durante la compresión. |
| Silica coloidal anhidra | Dióxido de silicio | Deslizante | Regula el flujo de la mezcla en la cámara de compresión. |
| - | Alcohol etílico 96% | Solvente | disuelve el aglutinante |

Anexo 3. Resultado de la valoración de contenido de isoniazida en isoniazida 100 mg tabletas genérica y el referencia Isoniazid ®. Lima 2016.

| especificacion | isoniazid 100 mg tableta | isoniazid 100 mg tableta Lote 1 | isoniazida 100 mg tableta Lote 2 |
|-----------------------------------|---------------------------------|--|---|
| 90,0 mg/tab - 110,0 mg/tab | 99,2 | 99,4 | 99,3 |
| 90,0% - 110,0% | 99,2 | 99,4 | 99,3 |

Anexo 4. Resultados del peso promedio de las tabletas de isonizida 100 mg genérica y el referencia Isoniazid ®. Lima 2016.

| | Isoniazid 100 mg | Isoniazida 100 mg | Isoniazida 100 mg tableta |
|-----------------|------------------|---------------------|---------------------------|
| tableta | tableta (mg) | tableta Lote 1 (mg) | Lote 2 (mg) |
| 1 | 155,5 | 204,9 | 209,0 |
| 2 | 156,5 | 214,7 | 209,1 |
| 3 | 158,2 | 206,2 | 211,4 |
| 4 | 157,5 | 207,2 | 201,1 |
| 5 | 154,9 | 213,3 | 208,8 |
| 6 | 154,4 | 208,2 | 210,5 |
| 7 | 156,4 | 207,8 | 202,3 |
| 8 | 156,6 | 208,5 | 208,8 |
| 9 | 154,1 | 209,2 | 208,0 |
| 10 | 153,2 | 212,3 | 210,7 |
| 11 | 157,5 | 207,5 | 211,0 |
| 12 | 159 | 209,5 | 207,9 |
| 13 | 156,3 | 210,9 | 205,7 |
| 14 | 156,3 | 210,0 | 212,8 |
| 15 | 159 | 209,7 | 206,7 |
| 16 | 157,7 | 213,6 | 214,4 |
| 17 | 151,6 | 210,2 | 206,6 |
| 18 | 153,5 | 205,3 | 205,9 |
| 19 | 152,3 | 203,6 | 207,6 |
| 20 | 156,3 | 207,7 | 209,8 |
| Promedio | 155,8 | 209,0 | 208,4 |
| VAR | 2,122 | 2,964 | 3,205 |
| DSR | 1,361 | 1,418 | 1,538 |

Anexo 5. Resultados de la uniformidad de unidades de dosificación de isoniazida en las tabletas de isoniazida 100 mg genérica y el referencia Isoniazid ®. Lima 2016.

| tableta | isoniazid 100 mg tableta (%) | isoniazida 100 mg tableta Lote 1 (%) | isoniazida 100 mg tableta Lote 2 (%) |
|-----------------|---|---|---|
| 1 | 97,635 | 97,450 | 99,586 |
| 2 | 97,610 | 102,111 | 99,634 |
| 3 | 99,714 | 98,068 | 100,729 |
| 4 | 99,762 | 98,544 | 95,822 |
| 5 | 99,521 | 101,445 | 99,491 |
| 6 | 99,351 | 99,020 | 100,301 |
| 7 | 98,771 | 98,829 | 96,393 |
| 8 | 98,964 | 99,162 | 99,491 |
| 9 | 99,714 | 99,495 | 99,109 |
| 10 | 99,448 | 100,969 | 100,396 |
| Promedio | 99,049 | 99,509 | 99,095 |
| VAR | 0,818 | 1,517 | 1,656 |
| AV | 2,0 | 3,6 | 4,0 |

Cantidad de muestra: 10 unidades
K= 2,4

formula: $[M - \text{promedio}] + k \cdot \text{Var}$
(AV) $\leq L1\% = 15,0$

Anexo 6. Resultados de la disolución de punto único de isoniazida en las tabletas de isoniazida 100 mg genérica y el referencia Isoniazid ®. Lima 2016.

| | Isoniazid 100 mg | Isoniazid 100 mg | Isoniazida 100 mg |
|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| tableta | tableta | tableta Lote 1 | tableta Lote 2 |
| | (%) | (%) | (%) |
| 1 | 100,010 | 96,368 | 99,500 |
| 2 | 99,366 | 98,754 | 97,430 |
| 3 | 99,057 | 98,279 | 96,910 |
| 4 | 96,412 | 99,056 | 98,752 |
| 5 | 97,630 | 97,016 | 97,430 |
| 6 | 98,169 | 96,422 | 98,677 |
| Promedio | 98,441 | 97,649 | 98,117 |
| VAR | 1,307 | 1,195 | 1,003 |
| DSR | 1,328 | 1,224 | 1,022 |

Especificación USP: No menos de 85% de la cantidad declarada (Q) se disuelve en 45 minutos

Anexo 7. Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2016.

| isoniazida 100 mg tabletas | | lote:10303695 | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nº muestras | tiempo de muestreo (minutos) | | | | | |
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| D1% | 74.889 | 93.713 | 96.137 | 96.101 | 96.006 | 93.904 |
| D2% | 73.265 | 91.407 | 96.985 | 97.762 | 97.427 | 95.253 |
| D3% | 80.300 | 97.762 | 96.938 | 95.301 | 95.146 | 94.895 |
| D4% | 83.142 | 96.328 | 97.403 | 95.026 | 94.895 | 93.904 |
| D5% | 73.336 | 91.300 | 96.436 | 95.182 | 95.050 | 93.892 |
| D6% | 85.280 | 95.468 | 97.356 | 93.390 | 93.342 | 92.220 |
| D7% | 82.936 | 91.412 | 97.426 | 96.230 | 96.063 | 93.863 |
| D8% | 81.465 | 92.691 | 96.134 | 97.689 | 97.366 | 95.250 |
| D9% | 80.736 | 96.660 | 96.194 | 95.417 | 95.393 | 94.855 |
| D10% | 79.636 | 95.226 | 97.497 | 94.999 | 94.867 | 93.911 |
| D11% | 70.837 | 96.409 | 97.031 | 95.082 | 94.712 | 93.887 |
| D12% | 75.523 | 93.767 | 96.493 | 93.432 | 93.385 | 92.237 |
| % PROMEDIO | 78.445 | 94.345 | 96.836 | 95.468 | 95.304 | 94.006 |
| Var | 4.673 | 2.281 | 0.532 | 1.359 | 1.285 | 1.001 |
| DSR | 5.957 | 2.418 | 0.550 | 1.423 | 1.348 | 1.064 |

Anexo 8. Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2016.

| isoniazida 100 mg tabletas | | lote:10303705 | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nº muestras | tiempo de muestreo (minutos) | | | | | |
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| D1% | 79.191 | 97.642 | 98.263 | 96.829 | 96.769 | 95.562 |
| D2% | 72.081 | 92.647 | 97.140 | 97.809 | 97.343 | 96.112 |
| D3% | 73.742 | 93.937 | 96.052 | 96.148 | 95.897 | 95.443 |
| D4% | 83.935 | 94.606 | 96.243 | 95.228 | 94.845 | 94.236 |
| D5% | 72.356 | 92.288 | 97.833 | 95.072 | 94.606 | 93.853 |
| D6% | 82.740 | 91.368 | 97.725 | 93.435 | 93.304 | 93.184 |
| D7% | 78.062 | 96.528 | 98.442 | 97.186 | 97.054 | 95.954 |
| D8% | 73.338 | 92.832 | 97.090 | 96.695 | 96.504 | 95.751 |
| D9% | 73.804 | 92.211 | 96.361 | 95.547 | 95.404 | 94.626 |
| D10% | 83.205 | 94.447 | 96.217 | 95.619 | 94.901 | 94.327 |
| D11% | 73.529 | 92.605 | 97.868 | 96.313 | 96.074 | 95.476 |
| D12% | 82.894 | 93.538 | 97.700 | 96.803 | 96.624 | 95.260 |
| %PROMEDIO | 77.406 | 93.721 | 97.244 | 96.057 | 95.777 | 94.982 |
| Var | 4.770 | 1.851 | 0.850 | 1.166 | 1.194 | 0.919 |
| DSR | 6.162 | 1.975 | 0.874 | 1.214 | 1.246 | 0.968 |

Anexo 9. Porcentaje disuelto de isoniazid® 100 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2016.

| Isoniazid® 100 mg tabletas | | lote: A008499A | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nº muestras | tiempo de muestreo (minutos) | | | | | |
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| D1% | 70.833 | 90.706 | 94.986 | 96.469 | 95.524 | 94.639 |
| D2% | 79.083 | 95.213 | 95.728 | 95.847 | 94.197 | 93.671 |
| D3% | 66.600 | 92.140 | 95.488 | 95.620 | 93.683 | 93.169 |
| D4% | 72.591 | 87.991 | 93.635 | 95.429 | 94.185 | 93.814 |
| D5% | 72.471 | 92.942 | 94.687 | 95.273 | 94.113 | 93.647 |
| D6% | 70.283 | 88.673 | 92.953 | 94.233 | 93.647 | 93.037 |
| D7% | 72.742 | 87.913 | 93.584 | 95.534 | 94.218 | 93.620 |
| D8% | 72.647 | 92.854 | 94.601 | 95.367 | 94.194 | 93.656 |
| D9% | 70.218 | 88.966 | 92.782 | 94.253 | 93.739 | 93.069 |
| D10% | 71.007 | 90.760 | 94.900 | 96.575 | 95.486 | 94.768 |
| D11% | 79.275 | 94.074 | 95.678 | 95.749 | 94.110 | 93.715 |
| D12% | 66.856 | 91.000 | 95.390 | 95.534 | 93.572 | 93.249 |
| %PROMEDIO | 72.051 | 91.103 | 94.534 | 95.490 | 94.222 | 93.671 |
| Var | 3.916 | 2.410 | 1.045 | 0.709 | 0.647 | 0.553 |
| DSR | 5.435 | 2.645 | 1.106 | 0.742 | 0.686 | 0.590 |

Anexo 10. Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2016.

| isoniazida 100 mg tabletas | | lote:10303695 | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nº muestras | tiempo de muestreo (minutos) | | | | | |
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| D1% | 65.854 | 86.164 | 98.991 | 100.317 | 98.910 | 97.665 |
| D2% | 74.122 | 93.227 | 96.975 | 96.934 | 94.052 | 93.579 |
| D3% | 72.160 | 92.158 | 96.907 | 95.703 | 93.484 | 92.997 |
| D4% | 74.379 | 93.782 | 94.134 | 96.380 | 95.121 | 93.836 |
| D5% | 66.544 | 87.165 | 97.841 | 93.660 | 91.495 | 91.103 |
| D6% | 69.846 | 92.023 | 97.205 | 96.948 | 95.148 | 94.418 |
| D7% | 65.837 | 86.217 | 98.924 | 98.655 | 98.494 | 98.184 |
| D8% | 74.102 | 93.163 | 96.986 | 96.986 | 94.435 | 93.634 |
| D9% | 72.137 | 92.113 | 96.851 | 95.694 | 93.486 | 93.015 |
| D10% | 74.358 | 93.728 | 94.119 | 96.353 | 95.007 | 93.850 |
| D11% | 66.443 | 87.200 | 97.780 | 95.505 | 92.436 | 91.131 |
| D12% | 69.876 | 91.979 | 97.309 | 96.448 | 93.971 | 93.553 |
| % PROMEDIO | 70.472 | 90.743 | 97.002 | 96.632 | 94.670 | 93.914 |
| Var | 3.538 | 3.075 | 1.528 | 1.652 | 2.173 | 2.136 |
| DSR | 5.020 | 3.389 | 1.575 | 1.709 | 2.295 | 2.274 |

Anexo 11. Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2016.

| isoniazida 100 mg tabletas | | lote:10303705 | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nº muestras | tiempo de muestreo (minutos) | | | | | |
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| D1% | 67.401 | 87.510 | 99.640 | 99.289 | 98.707 | 97.450 |
| D2% | 75.501 | 94.488 | 97.652 | 97.598 | 97.206 | 95.962 |
| D3% | 73.959 | 93.609 | 97.544 | 97.030 | 96.097 | 91.702 |
| D4% | 75.555 | 95.042 | 94.718 | 95.015 | 93.920 | 92.743 |
| D5% | 68.645 | 88.416 | 98.491 | 97.152 | 93.474 | 92.270 |
| D6% | 71.038 | 93.474 | 97.842 | 97.598 | 95.435 | 94.190 |
| D7% | 67.084 | 87.585 | 99.584 | 99.355 | 98.104 | 96.826 |
| D8% | 75.370 | 94.391 | 97.606 | 97.310 | 96.880 | 95.734 |
| D9% | 73.406 | 93.490 | 97.458 | 97.014 | 96.019 | 93.015 |
| D10% | 75.559 | 94.943 | 94.728 | 95.763 | 94.459 | 94.846 |
| D11% | 68.671 | 88.526 | 98.413 | 98.010 | 95.171 | 93.998 |
| D12% | 72.478 | 93.207 | 97.929 | 97.472 | 93.638 | 92.463 |
| %PROMEDIO | 72.056 | 92.057 | 97.634 | 97.384 | 95.759 | 94.267 |
| Var | 3.351 | 3.057 | 1.546 | 1.227 | 1.731 | 1.903 |
| DSR | 4.650 | 3.321 | 1.583 | 1.260 | 1.808 | 2.018 |

Anexo 12. Porcentaje disuelto de Isoniazid® 100 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2016.

| Isoniazid® 100 mg tabletas | | lote: A008499A | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nº muestras | tiempo de muestreo (minutos) | | | | | |
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| D1% | 74.537 | 96.234 | 96.355 | 95.193 | 93.760 | 92.003 |
| D2% | 73.943 | 89.759 | 94.395 | 93.909 | 92.611 | 92.205 |
| D3% | 71.253 | 92.030 | 93.746 | 96.463 | 94.625 | 94.192 |
| D4% | 66.562 | 86.095 | 91.975 | 93.625 | 93.422 | 93.111 |
| D5% | 65.710 | 93.152 | 93.557 | 94.557 | 94.044 | 93.584 |
| D6% | 74.321 | 92.124 | 95.220 | 96.207 | 95.666 | 95.044 |
| D7% | 66.304 | 89.270 | 94.097 | 95.092 | 94.420 | 93.936 |
| D8% | 66.855 | 91.610 | 93.479 | 94.447 | 93.963 | 93.304 |
| D9% | 73.284 | 85.680 | 93.331 | 94.286 | 94.003 | 92.914 |
| D10% | 74.856 | 95.778 | 96.007 | 95.455 | 94.581 | 94.138 |
| D11% | 73.538 | 92.618 | 94.420 | 96.625 | 96.208 | 95.765 |
| D12% | 69.692 | 91.879 | 94.447 | 96.612 | 95.697 | 93.869 |
| %PROMEDIO | 70.905 | 91.352 | 94.252 | 95.206 | 94.417 | 93.672 |
| Var | 3.659 | 3.252 | 1.203 | 1.073 | 1.030 | 1.080 |
| DSR | 5.161 | 3.560 | 1.276 | 1.128 | 1.091 | 1.153 |

Anexo 13. Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2016.

| isoniazida 100 mg tabletas | | lote:10303695 | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nº muestras | tiempo de muestreo | | | | | |
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| D1% | 81.361 | 97.812 | 99.430 | 98.422 | 98.095 | 96.108 |
| D2% | 83.731 | 98.252 | 96.988 | 96.335 | 95.853 | 94.533 |
| D3% | 81.488 | 96.250 | 94.533 | 93.340 | 92.404 | 91.722 |
| D4% | 87.379 | 98.521 | 97.485 | 96.619 | 95.143 | 95.044 |
| D5% | 81.162 | 93.142 | 92.673 | 91.566 | 90.601 | 90.076 |
| D6% | 80.750 | 94.320 | 93.965 | 93.426 | 92.176 | 91.566 |
| D7% | 81.446 | 97.803 | 99.443 | 98.439 | 98.100 | 96.120 |
| D8% | 83.778 | 98.241 | 97.011 | 96.346 | 95.866 | 94.551 |
| D9% | 81.559 | 96.445 | 94.565 | 93.335 | 92.416 | 91.709 |
| D10% | 87.299 | 98.509 | 97.506 | 96.629 | 95.145 | 95.060 |
| D11% | 81.177 | 93.293 | 92.685 | 91.554 | 90.621 | 90.069 |
| D12% | 80.682 | 94.452 | 93.943 | 93.434 | 92.162 | 91.610 |
| % PROMEDIO | 82.651 | 96.420 | 95.852 | 94.954 | 94.048 | 93.181 |
| Var | 2.411 | 2.092 | 2.421 | 2.459 | 2.660 | 2.268 |
| DSR | 2.917 | 2.170 | 2.526 | 2.590 | 2.828 | 2.434 |

Anexo 14. Porcentaje disuelto de isoniazida 100 mg tabletas genérica del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2016.

| isoniazida 100 mg tabletas | | lote:10303705 | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nº muestras | tiempo de muestreo (minutos) | | | | | |
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| D1% | 85.556 | 95.642 | 98.834 | 97.273 | 96.649 | 95.656 |
| D2% | 78.321 | 90.265 | 94.025 | 92.790 | 92.720 | 91.712 |
| D3% | 77.909 | 92.833 | 95.301 | 91.925 | 92.124 | 90.677 |
| D4% | 78.619 | 96.365 | 99.642 | 98.238 | 97.699 | 96.309 |
| D5% | 80.874 | 96.763 | 98.337 | 96.961 | 96.663 | 96.195 |
| D6% | 78.576 | 94.833 | 95.869 | 94.592 | 94.209 | 93.656 |
| D7% | 78.319 | 95.373 | 98.227 | 96.758 | 96.207 | 95.924 |
| D8% | 84.451 | 94.992 | 95.218 | 93.720 | 93.155 | 92.081 |
| D9% | 77.867 | 97.026 | 97.733 | 96.390 | 96.080 | 95.599 |
| D10% | 80.933 | 91.841 | 98.580 | 97.026 | 96.419 | 95.797 |
| D11% | 78.658 | 93.070 | 93.974 | 92.632 | 92.053 | 91.205 |
| D12% | 78.545 | 96.348 | 98.891 | 97.379 | 97.168 | 95.783 |
| %PROMEDIO | 79.886 | 94.613 | 97.053 | 95.474 | 95.095 | 94.216 |
| Var | 2.604 | 2.142 | 2.035 | 2.202 | 2.093 | 2.193 |
| DSR | 3.259 | 2.264 | 2.097 | 2.307 | 2.201 | 2.327 |

Anexo 15. Porcentaje disuelto de Isoniazid® 100 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2016.

| isoniazid 100 mg tabletas | | lote: A008499A | | | | |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|
| Nº muestras | tiempo de muestreo | | | | | |
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| D1% | 72.261 | 92.070 | 95.459 | 97.997 | 97.515 | 96.877 |
| D2% | 74.175 | 92.637 | 93.885 | 94.353 | 93.814 | 93.233 |
| D3% | 70.970 | 91.957 | 93.034 | 93.587 | 93.077 | 92.056 |
| D4% | 77.748 | 91.304 | 94.395 | 97.146 | 96.735 | 95.516 |
| D5% | 66.929 | 85.859 | 95.459 | 98.054 | 97.529 | 95.147 |
| D6% | 68.758 | 88.553 | 93.885 | 96.026 | 95.161 | 94.041 |
| D7% | 77.579 | 92.268 | 96.575 | 97.846 | 97.592 | 97.154 |
| D8% | 66.817 | 91.590 | 94.075 | 96.067 | 95.516 | 93.454 |
| D9% | 68.526 | 90.940 | 95.431 | 96.971 | 96.363 | 95.671 |
| D10% | 72.396 | 85.517 | 90.841 | 95.996 | 95.106 | 94.598 |
| D11% | 74.317 | 88.200 | 93.510 | 96.801 | 94.838 | 92.578 |
| D12% | 72.382 | 91.703 | 92.253 | 97.493 | 96.490 | 96.208 |
| %PROMEDIO | 71.905 | 90.216 | 94.067 | 96.528 | 95.811 | 94.711 |
| Var | 3.702 | 2.527 | 1.575 | 1.412 | 1.479 | 1.665 |
| DSR | 5.148 | 2.801 | 1.674 | 1.463 | 1.544 | 1.758 |

Anexo 16. Preparación de los diferentes medios de disolución

| Solución | preparación |
|---|--|
| amortiguadora | |
| 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 (KH_2PO_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 17. 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 | 76,100 | 9,3360 | 3,8114 |

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) | 6,848 | 5 | 0,001 | 26,1000 | 16,303 | 35,897 |

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 ($p < 0.05$)

Conclusión: De los resultados obtenidos empleando el estadígrafo t de student para una muestra, se obtiene un valor $p < 0,05$ (0,001) 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 existe diferencia significativa de los valores del Factor de similitud (f_2) obtenidos con respecto a $f_2=50$.

**Anexo 18. Matriz de consistencia
: Intercambiabilidad terapéutica entre la isoniazida genérica y el innovador Isoniazid. 100 mg tabletas Lima - 2015**

RESPONSABLE: Erick Bladimir Huamanrimachi Yupari

| TÍTULO | PROBLEMA | OBJETIVOS | MARCO TEÓRICO | HIPÓTESIS | VARIABLES | TIPO DE ESTUDIO: | METODOLOGIA |
|--|--|---|--|---|---|--|-------------|
| Intercambiabilidad terapéutica entre la isoniazida genérica y el innovador Isoniazid 100 mg tabletas Lima - 2015 | ¿Serán intercambiables terapéuticamente las tabletas de isoniazida 100 mg y su innovador Isoniazid®? | <p>Objetivo general</p> <p>Determinar la intercambiabilidad terapéutica de tabletas de isoniazida 100 mg genérica y su innovador Isoniazid®.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Elaborar el perfil de disolución para las tabletas de isoniazida genéricas y el medicamento innovador Isoniazid®, determinando los porcentajes en disolución en diferentes tiempos de muestreo. -Establecer intercambiabilidad terapéutica entre tabletas de isoniazida genérica y medicamento Isoniazid®, mediante el cálculo del factor de similitud (f2). | <p>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 Administration (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 (<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>) 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 <i>in vivo</i> con base en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) ⁽¹⁾.</p> <p>Las bioexención son autorizaciones que se conceden a los medicamentos para la demostración de la equivalencia terapéutica sin necesidad de efectuar estudios comparativos <i>in vivo</i>, a través de pruebas <i>in vitro</i> y cuyos fundamentos teóricos se encuentran en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).</p> <p>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).</p> | Las genéricas de isoniazida 100 mg y su innovador Isoniazid® son intercambiables terapéuticamente | <p>V. Independiente</p> <p>pH</p> <p>Indicador:</p> <p>pH 1,2</p> <p>pH 4,5</p> <p>pH 6,8</p> <p>V. Dependiente:</p> <p>Perfil de disolución</p> <p>Indicador:</p> <p>% disuelto</p> <p>V. Intervinientes</p> <p>Tiempo</p> <p>Temperatura</p> <p>Velocidad</p> <p>agitación.</p> <p>Volumen</p> <p>de medio</p> <p>de disolución</p> <p>Volumen</p> <p>de reposición.</p> | <p>Aplicada descriptiva.</p> <p>DISEÑO EXPERIMENTAL:</p> <p>Pre - experimental con dos grupos</p> <p>POBLACIÓN: Medicamento genérico (multifente) de isoniazida 100 mg tabletas y el medicamento innovador (referencia) Isoniazid® 100 mg tabletas, expendida en las farmacias de los hospitales de Lima - Perú.</p> <p>Muestra:</p> <p>100 tabletas de isoniazida 100 mg de dos diferentes lotes del laboratorio IQFARMA S.A y 100 tabletas de Isoniazid® 100 mg de la compañía Eli Lilly S.A.</p> <p>Criterio de muestreo: No probabilístico.</p> <p>METODO:</p> <p>La equivalencia terapéutica se determinará por medio de comparación de perfiles de disolución. Los medios de disolución serán: pH: 1,2, 4,5 y 6,8, preparados según lo descrito en la USP 38.</p> <p>Se realizará la disolución con doce tabletas por lote y el tiempo de muestreo será en intervalo de 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.</p> <p>Se leerán las muestras y el estándar en el espectrofotómetro.</p> <p>ANÁLISIS DE DATOS:</p> <p>El análisis de los resultados se realizará mediante los cálculos del factor de similitud f2, aprobado por la FDA.</p> <p>Los perfiles se consideraran similares cuando el valor de f2 es mayor o igual a 50.</p> | |

Intercambiabilidad terapéutica entre la isoniazida genérica y el innovador Isoniazid 100 mg tabletas Lima – 2015

Erick Bladimir Huamanrimachi Yupari¹, Marco Aronés Jara¹, Farmacia y Bioquímica-UNSCH¹

RESUMEN

Los estudios de intercambiabilidad terapéutica permiten extrapolar de manera cercana el comportamiento farmacocinético de un medicamento con uno de referencia y de esta manera disponer de medicamentos seguros y eficaces, para lo cual se realiza los controles de calidad según los criterios farmacopeicos de un producto genérico con su respectivo medicamento de referencia. En este estudio, realizado en las instalaciones del departamento de control de calidad de laboratorio IQFARMA S. A., cuyo objetivo principal es determinar la intercambiabilidad terapéutica entre isoniazida 100 mg genérico y su innovador Isoniazid®, mediante la elaboración de los perfiles de disolución, en el cual se determina los porcentajes disueltos en tres diferentes pH, y la realización del cálculo del factor de similitud ($f_2 = 50 - 100$). La cuantificación del principio activo se realizó empleando el espectrofotómetro UV-Visible y la metodología empleada fue 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, utilizando dos lotes genéricas del laboratorio IQFARMA S.A. : (1) y (2) y el medicamento de referencia Isoniazid® Compañía Eli Lilly (R). Los perfiles de disolución demuestran que la isoniazida pertenece a la clase III-1 de SCB debido a que se disuelven más del 85 % en 15 minutos. En los medicamentos evaluados se obtuvieron factores de similitud mayores a 50 en los tres diferentes medios de disolución: pH 1,2 ($f_2=75$); pH 4,5 ($f_2=87$) y pH 6,8 ($f_2=67$), concluyendo que el medicamento genérico isoniazida y el medicamento innovador Isoniazid® son intercambiables terapéuticamente.

Palabras clave: isoniazida, medicamento genérico, medicamento de referencia, intercambiabilidad terapéutica, bioexención.

RESUMEN

The studies of therapeutic interchangeability allow us to extrapolate closely the pharmacokinetic behavior of a drug with a reference and thus have safe and effective medicines, for which quality control is performed according to the pharmacopeia criteria for a generic product with its respective reference medicine. In this study, conducted in the facilities department quality control laboratory IQFARMA S.A, whose main objective is to determine the therapeutic interchangeability Isoniazid 100 mg generic and innovative Isoniazid®, by developing the dissolution profiles, in which the percentages dissolved in three different pH is determined, and the realization of the calculation of similarity factor ($f_2 = 50-100$). The quantification of the active substance was performed using the UV-visible spectrophotometer and the methodology used was to compare dissolution profiles of each of the drugs and the calculation of similarity factor (f_2), with reference to the standards set by the World Health organization (WHO) and the FDA (Food and Drug Administration); the type of research is descriptive of pre-Experimental design, using two generic laboratory batch IQFARMA S.A. (1) and (2) and the reference medicinal Isoniazid® Eli Lilly Company (R). Dissolution profiles show that isoniazid belongs to class III-1 SCB because they dissolve more than 85% in 15 minutes. In the tested drugs factors greater similarity to 50 were obtained in three different dissolution media: pH 1.2 ($f_2 = 75$); pH 4.5 ($f_2 = 87$) and pH 6.8 ($f_2 = 67$), concluding that the Isoniazid generic and innovative drug Isoniazid® therapeutically interchangeable.

Keywords: isoniazid, generic drug, reference drug, therapeutic interchangeability, biowaiver.

INTRODUCCIÓN

La isoniazida es un fármaco antituberculoso de primera línea, cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de los ácidos micólicos, que son componentes lipídicos específicos e importantes de las membranas de las micobacterias.

El ministerio de Salud a través de La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis y otras Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) en el marco del Aseguramiento Universal en Salud proporciona gratuitamente la isoniazida y esquemas completos de medicamentos antituberculosos para todos los pacientes afectados por tuberculosis en todos los Establecimientos de salud (EES) a nivel nacional.^{3,4}

En la actualidad se encuentran disponibles gran número de medicamentos los cuales son distribuidos por varios fabricantes, importadores y distribuidores. Sin embargo, las leyes y reglamentos para su autorización y control son con frecuencia incompletos, lo que afecta el alcance de los objetivos contenidos en las políticas de salud.

Las tabletas de isoniazida comercializadas en el país son equivalentes farmacéuticos, es decir, que contienen los mismos principios activos o sus sales o ésteres, en idéntica cantidad y vía de administración con relación al fármaco innovador, esto hace imprescindible la evaluación de cada uno de ellos con el objetivo de que la intercambiabilidad entre ellos sea segura y cumplan con los mismos estándares de calidad, seguridad y eficacia que el fármaco innovador ya que el no cumplir con lo especificado pondrían en riesgo la salud de los pacientes.

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.⁶ 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.

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.

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.

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 isoniazida genérica con respecto al medicamento innovador por medio del cálculo del factor de similitud (f_2) y predecir el comportamiento del fármaco *in vivo*. Debido a que la isoniazida pertenece a la clase III-1 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*. Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo general:

- Determinar la intercambiabilidad terapéutica de tabletas de isoniazida 100 mg genérica y su innovador Isoniazid®.

Objetivos específicos:

- Elaborar el perfil de disolución para las tabletas de isoniazida genéricas y el medicamento innovador Isoniazid®, determinando los porcentajes de disolución en los diferentes tiempos de muestreo.
- Establecer la intercambiabilidad terapéutica entre las tabletas de isoniazida genérica y el medicamento de referencia Isoniazid®, mediante el cálculo del factor de similitud (f_2).

MATERIALES Y MÉTODOS

Población: Medicamento genérico de isoniazida 100 mg tabletas y el medicamento de referencia Isoniazid® 100 mg tabletas, expendidas en las farmacias de los hospitales de Lima – Perú.

Muestra: Se realizó un muestreo no probabilístico teniendo en cuenta los lotes más recientes que se encuentren en el mercado.

- 100 tabletas de isoniazida 100 mg del lote 10203695 y 100 tabletas de isoniazida del lote 10203705 con fechas de vencimiento de setiembre del 2017, fabricado por el laboratorio IQFARMA S.A.
- 100 tabletas de Isoniazid® 100 mg del lote A008499A con fecha de vencimiento de setiembre del 2017, fabricado por la compañía Eli Lilly S.A.

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

Perfil de disolución

Procedimiento: La prueba de disolución se desarrolló en el equipo disolutor, marca Electrolab, modelo EDT-08LX, integrada con seis vasos, con las siguientes condiciones operativas:

- Aparato: I (canastillas) USP
- Medio de disolución: buffer pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 respectivamente.
- Velocidad: 100 rpm
- Volumen del medio: 900 mL
- Temperatura: 37° C ± 0,5° C
- Tiempo de muestreo: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 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 (fluido gástrico simulado sin enzimas); buffer pH 4,5 (solución amortiguadora de acetato) y buffer pH 6,8 (solución amortiguadora de fosfato).

Para cada prueba de disolución se utilizó 12 tabletas de cada lote de cada uno de los medicamentos (genérico y de referencia) en cada uno de los medios de disolución. Transcurrido los tiempos de disolución establecidos, de cada vaso de disolución se muestrearon 10 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 5,0 mL del líquido filtrado a una fiola de 25 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó. (Se reposo los 10 mL de medio de disolución a temperatura a 37 °C después de cada muestreo).

- Se pesó una cantidad equivalente a 55 mg de isoniazida estándar de referencia tal cual y se transfirió a una fiola de 50 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

Correspondencia:

Huamanrimachi Yupari, Erick Bladimir: erikhuamanrimachi@hotmail.com

Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

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

transfirió 1,0 mL de la solución anterior a una fiola de 50 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó.

- Después de preparadas las muestras y el estándar se procedió a realizar las lecturas haciendo uso del espectrofotómetro, marca Agilent, modelo Cary 60 con el software Cary UV a una longitud de onda de 263 y se utilizó cada medio de disolución (Buffer pH 1,2; buffer pH 4,5 y buffer pH 6,8 respectivamente) como blanco. De esta manera se obtuvo los datos en valores de absorbancia para cada muestra; a partir de las cuales se procedió con el cálculo de porcentaje de disolución.

Cálculo

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

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ st} \times \frac{W\ st}{50} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot\%/t/c}{100} \times \frac{900}{100} \times \frac{25}{5} \times 100$$

Donde:

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

Tipo de investigación

Según su propósito es aplicada, según el nivel o tipo de investigación es descriptivo y según su diseño es pre experimental.²³

Diseño de investigación

Pre experimental con dos grupos y observación después.

Análisis de datos

El factor de similitud

Cuando se analizan los productos de prueba y referencia, se calcula el factor de similitud (f_2), utilizando la siguiente ecuación:

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

Donde:

- Log: Logaritmo en base 10.
- n: número de tiempos de muestreo.
- R_t : % disuelto promedio del producto de referencia a tiempo t.
- T_t : % 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_2 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 de referencia.

Según las lecturas del espectrofotómetro se calcula el porcentaje de isoniazida 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 y de éstos, comparándolos con el producto de referencia. Los factores de similitud obtenidos serán sometidos a la prueba estadística t-student de una muestra a fin de detectar diferencias significativas con respecto a $f_2=50$.

Correspondencia:

Huamanrimachi Yupari, Erick Bladimir: erikhuamanrimachi@hotmail.com
 Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
 Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

RESULTADOS

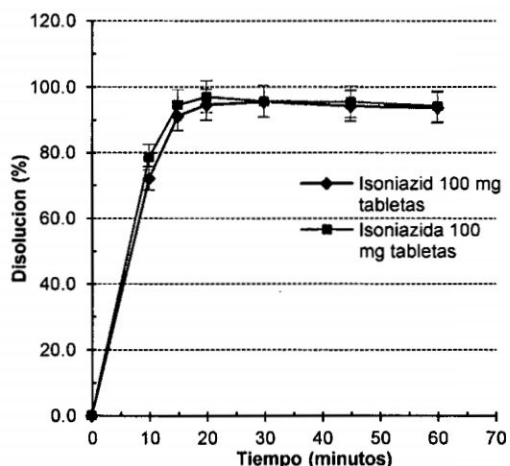


Figura 1. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 1 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Lima -2016.

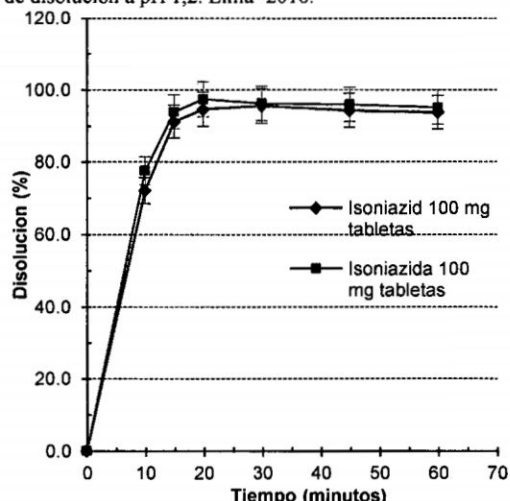


Figura 2. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 2 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Lima -2016.

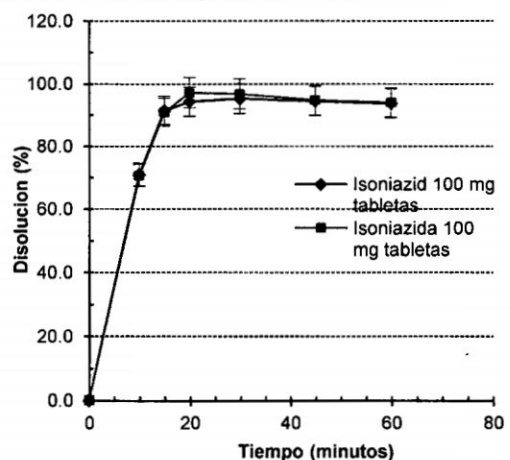


Figura 3. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 1 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Lima -2016.

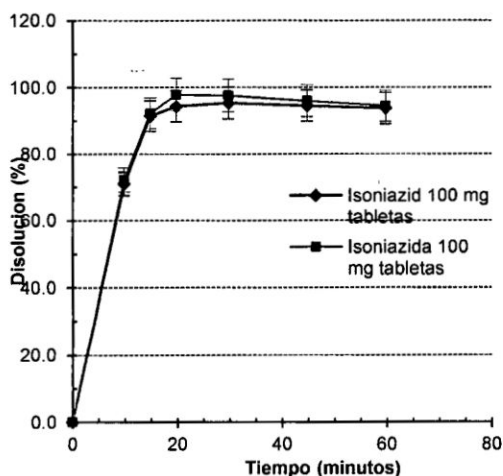


Figura 4. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 2 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Lima -2016.

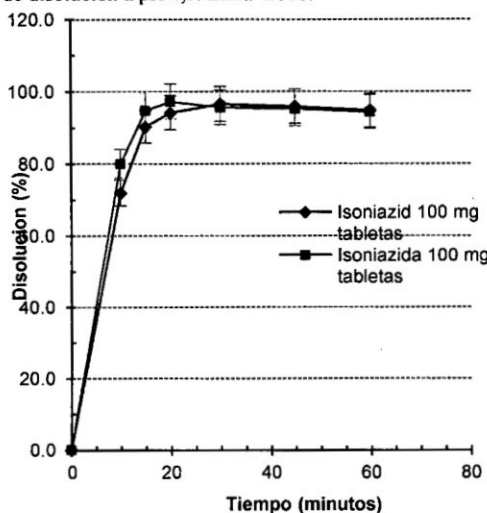


Figura 5. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de la isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 1 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Lima -2016

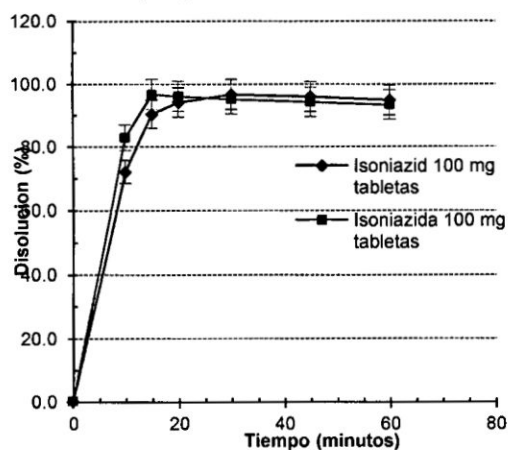


Figura 6. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo de isoniazida 100 mg tabletas genérica lote 2 versus Isoniazid® 100 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Lima -2016.

Tabla 1. Obtención del valor del factor de similitud (f_2) para el lote 1 y lote 2 de isoniazida 100 mg tabletas e Isoniazid® 100 mg tabletas en los tres diferentes medios de disolución. Lima 2016

| Producto genérica | Lote | Producto innovador isoniazid 100 mg tabletas | Medio de disolución | Factor de similitud (f_2) (50-100) | Promedio f_2 | Conclusión |
|----------------------------|------|--|---------------------|--|----------------|------------|
| Isoniazida 100 mg tabletas | 1 | R | pH = 1,2 | 74,3 | 75 * | si |
| | 2 | | | 76,2 | | |
| Isoniazida 100 mg tabletas | 1 | R | pH = 4,5 | 89,1 | 87 * | si |
| | 2 | | | 84,0 | | |
| Isoniazida 100 mg tabletas | 1 | R | pH = 6,8 | 63,6 | 67 * | si |
| | 2 | | | 69,4 | | |

Si: Existe intercambiabilidad

I: Isoniazida

genérica lote 1

2: Isoniazida genérica lote 2

R: Isoniazid® 100 mg tabletas

*: Existe diferencia significativa

DISCUSIÓN

El presente estudio tiene la finalidad de determinar la intercambiabilidad terapéutica entre las tabletas de isoniazida 100 mg y su innovador isoniazid® 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-1, al cual pertenece la isoniazida. Para tal fin se utilizó como norma oficial la USP 37¹⁹ donde se encuentra la monografía de la isoniazida tabletas, en el cual se detalla la utilización del aparato 1 (canastillas) a 100 rpm para realizar la prueba de disolución y, antes de realizar esta prueba se realizó la verificación del equipo de disolución de acuerdo al guía que ofrece la FDA: Division of Pharmaceutical Analysis²⁴, cuyos resultados se muestran en el Anexo 1, donde se observa que el equipo de disolución utilizado cumple con todos los criterios establecidos; de esta manera se garantizó la confiabilidad de los resultados.

Por otro lado interesa recalcar que la Biodisponibilidad de las tabletas de isoniazida depende de una serie de factores, una de ellas es el factor tecnológico o de formulación debido a que los excipientes empleados en la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas pueden ejercer muy diversos efectos sobre las características de disolución de los principios activos contenidos en ellas. Por ello, la segunda prueba que se realizó fue la comparación de los excipientes presentes en la fórmula de ambos medicamentos, tanto del medicamento de referencia y el de prueba; estos resultados se muestran en el Anexo 2, en este anexo se observa que la formulación del medicamento de prueba, aparentemente tiene una ligera diferencia en el número de excipientes en comparación al medicamento de referencia; sin embargo los excipientes del medicamento de prueba tienen las mismas funciones y características a los del medicamento de referencia. Se debe recordar que dos

Correspondencia:

Huamanrimachi Yupari, Erick Bladimir: erikhuamanrimachi@hotmail.com

Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

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

equivalentes farmacéuticos tienen la misma dosis molar, forma farmacéutica y vía de administración y estándares de calidad pero no necesariamente tienen que tener los mismos excipientes; pero a la vez estos no tienen que afectar la velocidad de disolución, ni la velocidad de absorción de los principios activos. La literatura reporta que los carbohidratos como la lactosa monohidratada, y las sustancias insolubles como el fosfato de calcio, que se utilizó en la formulación del Isoniazid®, forman comprimidos demasiado consistentes, con lo cual la disgregación como la liberación de los fármacos son lentas; sin embargo este efecto es aminorado con el uso del almidón como agente de desintegración, con este último se obtienen excelentes velocidades de disolución.⁶ En otro estudio se demostró que la polivinilpirrolidona (pvp), como aglutinante, parece no ejercer gran influencia sobre el tiempo de disolución.⁶ De la misma forma se reporta que el estearato de magnesio, como lubricante, no afecta la disolución, siempre que en la formulación total sean empleados a concentraciones inferiores al 1%.⁶ Por tanto se puede observar perfiles de disolución similares del medicamento de prueba con respecto al medicamento de referencia, porque 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 para el medicamento de referencia (R) fue de 99,2 mg/tableta (99,2%); en tanto que para los medicamentos de prueba lote 1 y Lote 2 fue de 99,4 mg/tableta (99,4%) y 99,3 mg/tableta (99,3%), respectivamente estos resultados se resumen en el Anexo 3, cumpliendo los criterios recomendados en la USP 37 donde indica que los comprimidos de Isoniazida contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad de Isoniazida declarada en la etiqueta, en nuestro caso 100 mg/tableta. Por tanto la cantidad de principio activo es la adecuada para la formulación; sin embargo ello no indica que sea la cantidad liberada para posteriormente ser absorbida. Esta prueba respalda una de las condiciones de la bioexención de la Organización Mundial de Salud (OMS) donde afirma que la cantidad de principio activo del medicamento de referencia y de prueba no debe diferenciarse en +/- 5%.⁸

En la prueba de determinación de peso promedio de 20 tabletas se encontró que para el medicamento de referencia (R) fue de 155,8 mg/tableta; en tanto que para los medicamentos de prueba lote 1 y Lote 2 fue de 209,0 mg/tableta y 208,4 mg/tableta, respectivamente y las cuales presentaron una desviación porcentual de 1,361%; 1,418% y 1,538% respectivamente, como se puede ver en el Anexo 4. Cumpliendo con los criterios establecidos por BP (2015)²⁵ 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 34%) que las del producto de referencia, resultados similares fueron obtenidos por Aliaga y Pozo¹² quienes determinaron un 8% de diferencia en el peso promedio de capsulas de ciclosporina (supramun) con respecto al medicamento de referencia Sandimmun Neoral y esta diferencia se debe a que los medicamentos de prueba poseen un número mayor de excipientes en su formulación, lo cual tuvo una ligera influencia en la rapidez de disgregación de la tableta en el medio de disolución, debido a que existe mayor superficie de contacto con el medio de disolución.⁶

En la prueba de uniformidad de unidades de dosificación de 10 unidades cuyos resultados se detalla en el Anexo 5 se puede ver que para el medicamento de referencia (R) fue de 99,049%; en tanto que para los medicamentos de prueba

lote 1 y Lote 2 fue de 99,509% y 99,095%, respectivamente y las cuales presentaron valores del valor de aceptación (AV) 2,0%; 3,6% y 4,0% respectivamente. Cumpliendo con los criterios establecidos por la USP 37¹⁹ que indica un valor de aceptación (AV) menor o igual a L1% = 15,0. Por tanto la uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de Isoniazida es adecuada y se refleja en los resultados de los perfiles de disolución, donde la variación de los valores medios, tanto del medicamento de referencia y de prueba no superan el 10% establecido por la OMS.⁸

El ensayo de disolución de punto único de acuerdo con la USP 37 exige que no menos de 85% de la cantidad declarada (Q) de isoniazida debe disolverse en 45 minutos en aparato 1 (canastillas) a 100 rpm para que el producto sea aprobado en la primera etapa (S1) y como se observa en el Anexo 6 fue aprobada por las muestras del medicamento de referencia (R) con 98% y los medicamentos de prueba lote 1 y Lote 2 con un dato similar de 98%.

En la figura 1 hasta la figura 6 se muestra el perfil de disolución de las tabletas de isoniazida 100 mg y el medicamento de referencia isoniazid® 100 mg, en estas figuras se aprecia un comportamiento cinético similar en los tres medios de disolución: buffer pH 1,2; buffer pH 4,5 y buffer pH 6,8. Se observa que el medicamento de referencia Isoniazid® a los 10 minutos libera el 72% de principio activo y a los 15 minutos supera el 85% con 91% en promedio y a los 30 minutos alcanza el punto máximo de disolución con 96% en promedio, demostrando así que pertenece a la clase III-1 (solubilidad alta-permeabilidad baja) del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB); resultados similares fueron obtenidos por Soto para el medicamento innovador Strattera® (atomoxetina) de disolución rápida en el que la composición del medio de disolución no afecta la velocidad de disolución ya que a los 10 minutos liberan el 37% superan el 85% a los 30 minutos y alcanzan el punto máximo a los 45 minutos.¹³ Por otro lado la literatura reporta que la composición del medio de disolución afecta la liberación del medicamento innovador sandimmun Neoral® ya que en medio de disolución de pH 1,2 y 4,5 tienen un comportamiento cinético similar con liberación lenta; pero en un medio de pH 6,8 tiene una liberación rápida.¹²

En cambio se observa un comportamiento cinético ligeramente distinto del medicamento de prueba lote 1 y 2 en los tres medios de disolución (figura 1 hasta Figura 6). En el primer medio de disolución pH 1,2, en promedio alcanzan un 78% a los 10 minutos, superan el 85% a los 15 minutos y alcanzan el punto máximo de disolución a los 20 minutos. En el segundo medio de disolución pH 4,5, en promedio alcanzan un 71% a los 10 minutos, superan el 85% a los 15 minutos y alcanzan el punto máximo de disolución a los 20 minutos. En el Tercer medio de disolución pH 6,8, en promedio alcanzan un 81% a los 10 minutos, el lote 1 alcanza el punto máximo de disolución a los 15 minutos en tanto que el lote 2 lo alcanza a los 20 minutos. Entonces la liberación del medicamento de prueba 1 y 2 es ligeramente más rápida que el medicamento de referencia (R). En los dos lotes de isoniazida 100 mg genérico, la velocidad de disolución, es ligeramente mayor en medio de disolución de pH 4,5, lo que indica que el medicamento podría presentar una mayor velocidad de disolución a nivel del duodeno y el yeyuno, sin descartar la disolución en el estómago ya que también presenta una buena cinética de disolución a pH 1,2. Por otro lado, resultados similares encontró Gacte cuando elaboró los perfiles de disolución de Gesidol (paracetamol) 500 mg comprimidos en comparación con Zolben® 500 mg

Correspondencia:

Huamanrimachi Yupari, Erick Bladimir: erikhuamanrimachi@hotmail.com
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

comprimidos donde halló que a pH 4,5 la liberación del principio activo es más rápida a comparación con los otros medios.²⁶ Por su parte Soto encontró diferencias similares al realizar el perfil de disolución de atomoxetina 40 mg capsulas, donde la velocidad de disolución fue más lenta en medio de disolución de pH 4,5 y 6,8 en comparación a pH 1,2.¹³

Con las pruebas de disolución y los perfiles de disolución elaborados se demuestra que la disolución de la isoniazida no está limitada por el medio de disolución, además se deben considerar intercambiables ya que se disuelve más del 85% antes de los 15 minutos. La Clasificación Biofarmacéutica (BCS) sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (clase I) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (caso III-1: al cual pertenece la Isoniazida), una disolución del 85% en tampones de pH 1,2; 4,5 y 6,8 en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. En estos casos, el paso limitante de velocidad de la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico. El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico $t_{50\%}$ medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución en tampones de pH 1,2; 4,5 y 6,8 se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad.¹¹ 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 referencia¹¹ 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,²⁶ también se demostró la intercambiabilidad del ibuprofeno 400 mg tabletas con respecto al medicamento innovador Motrin® al obtener porcentajes de liberación mayores al 85% a los 15 minutos.

En la tabla 1 se muestra el parámetro de similitud (f_2) para la evaluación de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia (R) y el medicamento en estudio, se observa valores f_2 de 75; 87 y 67 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 y por tanto son intercambiables.²¹ Actualmente no existe evidencia literaria de estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* e *in vitro* sobre la isoniazida para contrastar los resultados obtenidos, pero existen estudios de intercambiabilidad terapéutica como el realizado por Soto¹³ quien comparó los perfiles de disolución de la atomoxetina 40 mg capsulas con respecto a la strattera® y al calcular el factor de similitud (f_2) obtuvo lo siguiente: Medio con pH 1,2: $f_2=92$, medio con pH 4,5: $f_2=92$ y medio con pH 6,8: $f_2=91$ con lo cual demostró la equivalencia terapéutica, por su parte Villalva¹⁰ comparó los perfiles de disolución del ibuprofeno 400 mg tabletas con respecto al Motrin® y al calcular el factor de similitud (f_2) obtuvo lo siguiente: Medio con pH 1,2: $f_2=74,54$; medio con pH 4,5: $f_2=58,30$ y medio con pH 6,8: ya no hubo la necesidad de realizar, con lo cual demostró la equivalencia terapéutica. Por otro lado Herrera y col determinaron que no existe equivalencia terapéutica pues al comparar los perfiles de disolución entre diazepam 10 mg tabletas con respecto al medicamento innovador Valium® y calcular el factor de similitud obtuvo lo siguiente: Medio con pH 4,5: $f_2=30,50$; medio con pH 6,8: $f_2=22,40$ y medio

con pH 1,2: ya no hubo la necesidad de realizar,²⁷ de la misma forma Aliaga y col determinaron que no existe equivalencia terapéutica pues al comparar los perfiles de disolución entre supramun (cilosporina) capsulas de gelatina blanda con respecto al medicamento innovador sandimmun Neoral® y calcular el factor de similitud obtuvo lo siguiente: Medio con pH 4,5: $f_2=37,86$; medio con pH 6,8: $f_2=22,08$ y medio con pH 1,2: 18,50.¹²

En cuanto al estudio de la cinética de disolución, a través de la linealización de las curvas de disolución, fueron obtenidos los respectivos coeficientes de correlación lineal (o coeficientes de Pearson (r^2)) del medicamento de referencia (R) y el medicamento en estudio. Obteniéndose que el modelo más adecuado de estos medicamentos es el primer orden (log % no disuelto en función del tiempo) por obtener mayores valores de r^2 (figura 7 y 8), siendo el esperado para las formas farmacéuticas de liberación convencional.

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.

Los valores de la constante de velocidad de disolución (Kd) obtenidos fueron $0,23 \text{ min}^{-1}$ en los tres medios de disolución para el medicamento de referencia (ver Figura 7) y para el medicamento de prueba fue como sigue: en medio con pH 1,2: $kd=0,22 \text{ min}^{-1}$, en medio con pH 4,5: $kd=0,23 \text{ min}^{-1}$, en medio con pH 4,5: $kd=0,25 \text{ min}^{-1}$, lo que indica que 0,225, 0,23% y 0,25% de principio activo (isoniazida) se disuelve en un minuto desde la formulación de isoniazida 100 mg tabletas (ver Figura 8). Teniendo los resultados de $t_{50\%}$ (vida media de disolución) y los valores de la constante de disolución (kd) se reafirma que la isoniazida experimenta una disolución rápida independiente del medio de disolución y llevado a la práctica significa que las tabletas de isoniazida se disuelven por completo en el tracto gastrointestinal. Puesto que la isoniazida forma una solución en el tracto gastrointestinal el siguiente paso es la absorción de este desde el tracto gastrointestinal hacia el sistema circulatorio y con respecto a ello se encontró que experimenta una absorción rápida en toda las porciones del intestino (duodeno yeyuno e ileon) ya que en estos sectores la isoniazida presenta buena permeabilidad, a diferencia del estómago donde la permeabilidad es mala y la absorción es lenta; sin embargo este fenómeno se evita con la administración de la isoniazida en ayunas, porque de esta manera se evita fenómenos de alcalinización a nivel del estómago; en particular se debe evitar los antiácidos (hidróxido de aluminio) y comida rica en grasa ya que provocan una caída del 51% de C_{max} , de igual modo la isoniazida es incompatible con azúcares que contienen aldehídos y cetonas, también se reportó que la biodisponibilidad de la isoniazida es hasta el 90% sin embargo esto se reduce bajo ciertas condiciones clínicas (por ejemplo, VIH) o debido a interacciones con otros fármacos. Previa estas consideraciones podemos deducir que la isoniazida 100 mg

tabletas es intercambiable con el innovador Isoniazid® y es candidato para solicitar una bioexención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Flores, J. (1998) Farmacología Humana (3ª ed). Barcelona España. Masson.
- Godman & Gilman. (2001). Las bases farmacológicas de la terapéutica (9ª. Ed., Vol.I). Madrid, España: McGraw-Hill.
- Perú, Ministerio de Salud. Resolución ministerial N°715-2013/MINSA. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis.Lima:2013
- Creswell, J. Manual de capacitación para el manejo de la tuberculosis: Manejo de Medicamentos y Suministros para TB. Primera edición. Lima peru.2006.
- 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.
- Cid, E. Cinética de Disolución de Medicamentos. Wasintong, d.c. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos. 1981
- Placencia, M. 2010. 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.
- OMS, 2006. WHO Expert committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (serie de informes técnicos de la OMS N° 937 “informe 40”).
- El Peruano, 2011. Diario Oficial de la República del Perú. Sección: Normas Legales, Asunto: Aprueban reglamento para el Registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Decreto Supremo N°016-2011 SA. Lima.
- Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Centro de Información y Documentación Científica. Estudio de bioequivalencia de ibuprofeno 400 mg tabletas. [Internet] Perú, 2007.Villalva, O. Serie Informes Técnicos N° 38. [Acceso el 22 de octubre 2015] Disponible en: http://www.bvs.ins.gob.pe/sprintcindocinformes_tecnicos38.pdf
- 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 al título de químico farmacéutico] Guatemala. 2008.
- Aliaga, R. Pozo, A. 2010. 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.
- Soto, Y. Intercambiabilidad terapéutica entre atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera®. [Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico] Lima, 2012
- Uema, SAN., Correa Salde, V., Fontana, D. Manual para Profesionales. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Córdoba: España. 2003.
- FDA. Guía para la industria: Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente consideraciones generales [Internet] 2000[fecha de acceso 23 de octubre de 2015] disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>
- DIGEMID 2009. Proyecto Reglamento y directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos. Perú.
- Genaro, A.2003. Remington Farmacia Tomo 2. 20a Edición. Editorial Médica Panamericana S. A. Buenos Aires – Argentina.
- 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>
- United States Pharmacopeia 38-National Formulary 33, 2015. EE.UU.
- Aguilar, A. 2008. Biofarmacia y Farmacocinetica. Ejercicios y problemas resueltos. Editorial El Servier. España.
- Diez, M.1999.Genericos. Claves para su conocimiento y comprensión. Editorial Editores médicos S. A. Madrid-España.
- Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos. Segunda revisión. 2009.
- Hernández S, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 5ª edición. Editorial McGraw-Hill. 2010.
- FDA - Division of Pharmaceutical Analysis. Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2. Document # DPA-LOP.002. [Internet] 2006 [fecha de acceso 25 de febrero de 2016] disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM142492.pdf>
- British Pharmacopeia 2015.
- Gaete, F. Validación de la metodología analítica de paracetamol y aplicación a un estudio de bioexención. [Unidad de Practica Tutorial para optar al título de Químico Farmacéutico] Santiago.2014.
- Herrera, O. Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Peru. *rev med hered*. 2012; 23(3)

Correspondencia:

Huamanrimachi Yupari, Erick Bladimir: erikhuamanrimachi@hotmail.com

Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

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