

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



DETERMINACION DE LA EQUIVALENCIA TERAPEUTICA IN VITRO DE
TABLETAS DE ATENOLOL DISPENSADAS EN EL HOSPITAL NACIONAL
ROSALES DURANTE EL AÑO 2005

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR:

NORBIS SALVADOR SOLANO MELARA

OSCAR ARMANDO SALAZAR HERRERA

WILLI RAMIRO ERROA AVALOS

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA

JUNIO 2008

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MSC. RUFINO ANTONIO QUEZADA SÁNCHEZ

SECRETARIO GENERAL

LIC. DOUGLAS VLADIMIR ALFARO CHÁVEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO ARÉVALO

SECRETARIA

MSc. MORENA LIZETTE MARTÍNEZ DE DÍAZ

COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN

COORDINADORA GENERAL.

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

ASESORA DE ÁREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, COSMÉTICOS Y VETERINARIOS.

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez.

ASESORA DE ÁREA DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA, COSMÉTICA Y VETERINARIOS.

Licda. Ana Cecilia Monterrosa Fernández.

DOCENTES DIRECTORES.

Licda. Zoila Isabel Sorto de Alarcón.

Lic. René Francisco Ramos Alvarenga.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS.

A nuestros asesores Licda. Zoila Isabel Sorto de Alarcón y Lic. René Francisco Ramos Alvarenga por su colaboración, apoyo y el tiempo brindado para la realización de nuestro trabajo de graduación. De manera muy especial al Licenciado Mario Enrique González por su apoyo y colaboración

A la Coordinadora General de Trabajos de Graduación Lic. Odette Rauda Acevedo y a nuestros asesores de área Licda. Zenia Ivonne de Márquez y Licda. Ana Cecilia Monterrosa Fernández por toda la ayuda e interés que nos han brindado para el desarrollo de nuestro trabajo de graduación.

A todos los docentes de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador por todas sus enseñanzas y por brindarnos las bases académicas, por seguir siempre con su misión de formar profesionales al servicio del pueblo.

DEDICATORIA.

En primer lugar, le doy la gloria y la honra a Dios por la culminación de mi carrera universitaria y le agradezco por haber rescatado mi vida del cáncer terminal, gracias por cumplir mi sueño de encontrar la cura para tan terrible dolencia y por enseñarme que Jesucristo es la cura a cualquier enfermedad.

(Isaías 53:3-5)

A mis padres Salvador Solano y Ana Concepción de Solano por todo el amor y el esfuerzo a lo largo de mi vida, todo lo que soy es por ustedes y todos mis logros son para honrarlos. Gracias por ser los arquitectos de mi vida.

A mis hermanos Luis David, Tanya Guadalupe e Iris Raquel, su apoyo ha sido fundamental a lo largo de mi vida, gracias por darme fuerzas cuando todo iba mal y por compartir mis triunfos.

A mi abuela Matilde y a mi abuela Julia por su amor, paciencia y sus oraciones.

A Sofi por su apoyo a lo largo de toda mi carrera, durante la cual me ofreció su apoyo, hospitalidad, amistad y amor al igual que toda su familia. Gracias en especial a Estelita Tobar por quererme y tolerarme como a uno de sus hijos.

Finalmente quiero dedicar este esfuerzo a todos mis amigos y de una manera muy especial a Tedy, Ingrid, Margarita, Hna. Gladis, Jessica, a Silvia, Dina y Jazmín por cuidarme cuando estuve enfermo. Gracias a todos porque he visto el amor de Dios a través de ustedes y de sus vidas.

Norbis Salvador Solano Melara.

DEDICATORIA.

A DIOS TODOPODEROSO: por permitirme culminar esta etapa de mi vida y sobre todo por brindarme la vida y la fuerza necesaria para lograrlo.

A MIS PADRES: Pablo Salazar y Rosa Salazar por su esfuerzo, apoyo, cariño, amor y comprensión brindada en todo momento a lo largo de esta etapa de mi vida.

A MIS HERMANAS: Karen Ivania Salazar Herrera y Nidia Ekaterine Salazar Herrera, por su cariño y apoyo.

A MIS HERMANOS: Nery Adalberto Salazar Herrera y Wilfredo Salazar Herrera por su cariño y apoyo brindado.

A DOS PERSONAS MUY ESPECIALES: Ing. Salvador Solano Y Concepción de Solano, por todo su apoyo y ayuda brindada durante mi formación universitaria. Gracias por todo.

A MIS AMIGOS: Vanessa Chafoya, Norbis Solano, Willy Erroa, Jessica Navarro, gracias por todo su apoyo y cariño.

Oscar Armando Salazar Herrera

DEDICATORIA.

En primer lugar, agradezco en todo lo que vale el entusiasmo, la sabiduría, el estímulo de nuestro Padre Santísimo, en quien confié la dirección de mi esfuerzo por alcanzar la culminación de mi Licenciatura en Química y Farmacia, con el presente trabajo de graduación.

Agradezco a la Licenciada Zoila Isabel Sorto de Alarcón, al Licenciado René Francisco Ramos Alvarenga nuestros asesores, cuyas recomendaciones perspicaces y esfuerzos en la asesoría de esta tesis fueron esenciales para su terminación.

También aprecio mucho el estímulo, los esfuerzos y el empuje final proporcionado por mis padres. Pedro Edilberto Erroa, María Hilda Ávalos y mis hermanas. A mis amigos y compañeros de tesis Norbis Salvador Solano Melara y Oscar Armando Salazar Herrera, quienes tuvieron una participación vital en la producción de este trabajo de graduación que presentamos con mucho orgullo.

Por supuesto, estoy en deuda con todos los que nos colaboraron en esta tesis. Quienes nos proporcionaron el material, la información, instalaciones y su apoyo, gracias a todos.

Willi Ramiro Erroa Avalo.

INDICE.	Pág.
Resumen.	
Capítulo I.	
1.0 Introducción.	xix
Capítulo II.	
2.0 Objetivos.	22
2.1 Objetivo General.	
2.2 Objetivos Específicos.	
Capítulo III.	
3.0 Marco Teórico.	24
3.1 Generalidades de Formas Farmacéuticas Sólidas.	24
3.2 Generalidades de Disolución.	32
3.3 Aspectos Importantes sobre Biodisponibilidad y Bioequivalencia	34
3.4 Factores que afectan la Biodisponibilidad.	36
3.5 Estudios Realizados para Demostrar Equivalencia Terapéutica.	38
3.6 Causas más Frecuentes de la Bio-inequivalencia entre Medicamentos.	40
3.7 Aspectos a Considerar en Diseño de Estudios de Bioequivalencia.	41
3.8 Criterios y Requisitos para la Evaluación de Perfiles de Disolución para Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata.	42
3.9 Validación del Método Analítico.	44
3.10 Evaluación de los Perfiles de Disolución.	45

3.11 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	46
3.12 Enfoques para Establecer las Especificaciones de Disolución para Productos Genéricos.	48
3.13 Correlaciones In Vivo-In Vitro.	50
3.14 Comparaciones de los Perfiles de Disolución.	51
3.15 Enfoque Independiente de Modelo utilizando un Factor de Similitud.	52
3.16 Procedimiento de Región de Certeza Multivariado Independiente de Modelo.	54
3.17 Enfoques Dependientes de Modelos.	55
3.18 Condiciones para las Pruebas de Disolución.	56
3.19 Monografía Analítica de Atenolol.	60
3.20 Monografía Farmacológica de Atenolol Tabletas.	62
Capítulo IV.	
4.0 Diseño Metodológico.	70
4.1 Tipo de Estudio.	70
4.2 Investigación Bibliográfica.	70
4.3 Investigación Experimental.	70
4.4 Universo.	71
4.5 Muestra.	71
4.6 Diseño Muestreal	71

4.7 Instrumentos de recolección de datos.	71
4.8 Fundamentos del Método de Análisis Físico-Químico.	72
4.9 Pruebas No Farmacopéicas.	79
Capítulo V.	
5.0 Resultados e Interpretación de Resultados.	83
5.1 Resultados de Pruebas No Farmacopéicas para Tabletas del Producto de Referencia y del Producto Genérico.	83
5.2 Resultados de Pruebas Farmacopéicas para Tabletas del Producto de Referencia y del Producto Genérico.	87
5.3 Resultados del Perfil de Disolución de Tabletas de Atenolol.	98
5.4 Resultados del Factor de Diferencia y de Similitud de los Perfiles de Disolución de Tabletas de Atenolol.	106
5.5 Comparación de Resultados del Perfil de Disolución.	111
Capítulo VI.	
6.0 Conclusiones.	115
Capítulo VII.	
7.0 Recomendaciones.	121
Bibliografía.	
Glosario.	
Anexos.	

Anexo No.**Índice de Anexos.**

1. Aparato 1 de disolución. Cesta. Elemento de movimiento.
2. Aparato 2 de disolución. Paleta. Elemento de movimiento.
3. Determinaciones Físicas de Control de Calidad No Farmacopéicas para Formas Farmacéuticas Sólidas.
4. Monografías.
5. Tabla de aceptación para la Prueba de Disolución para muestras unitarias.
6. Tabla de aceptación para la Prueba de Disolución para muestras combinadas.
7. Pruebas Farmacopéicas y Determinaciones Físicas en Formas Farmacéuticas Sólidas.
8. Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta y Visible.
9. Determinaciones a Realizar en Formas Farmacéuticas Sólidas.
10. Hoja de recopilación de datos de los perfiles de disolución de Atenolol Innovador y Genérico.
11. Datos obtenidos del Perfil de Disolución de Tabletas de Atenolol Producto de Referencia. Día 1.
12. Datos obtenidos del Perfil de Disolución de Tabletas de Atenolol Producto Genérico. Día 2.
13. Resumen de datos obtenidos del Perfil de Disolución de Tabletas de Atenolol de Referencia.

14. Resumen de datos obtenidos del Perfil de Disolución de Tabletas de Atenolol Genérico.
15. Tabla Resumen para el Calculo del Factor de Similitud f_2 .
16. Tabla de Interacciones Medicamentosas de Atenolol y de otro Género.
17. Régimen de Dosificación de acuerdo a la afección Presentada.

Índice de Cuadros.

Cuadro No.

1. Brillo de la tableta.
2. Presencia de irregularidades y/o manchas.
3. Comparación visual de color.
4. Evaluación visual de la forma de la tableta.
5. Apariencia del blister.
6. Resultado de la Prueba de Friabilidad para el Producto de Referencia y el Producto Genérico.
7. Datos obtenidos en la prueba de Dureza para el Producto de Referencia y el Producto Genérico.
8. Resultado de la prueba de Dureza para el Producto de Referencia y el Producto Genérico.
9. Resultado de la Prueba de Desintegración para el Producto de Referencia y el Producto Genérico.
10. Resultados de la prueba de uniformidad de dosis por uniformidad de contenido en tabletas de Atenolol producto de Referencia.
11. Resultados de la prueba de uniformidad de dosis por uniformidad de contenido en tabletas de producto Genérico.
12. Peso de tabletas de Producto de Referencia.
13. Peso de tabletas de Producto Genérico.
14. Tabla de datos de la Prueba de Disolución Producto de Referencia.

15. Tabla de datos de la Prueba de Disolución para Producto Genérico.
16. Resultados obtenidos del Perfil de Disolución del Producto de Referencia.
17. Resultados obtenidos del Perfil de Disolución del Producto Genérico.
18. Absorbancia y porcentaje de Atenolol disuelto en tabletas de Producto de Referencia.
19. Absorbancia y porcentaje de Atenolol disuelto en tabletas de Producto Genérico.
20. Resultados del Factor de Diferencia del Producto de Referencia contra el Producto Genérico.
21. Resultados de Factor de Similitud del Perfil de Disolución Atenolol Producto de Referencia vrs Atenolol Genérico.
22. Hoja de recopilación de datos de los Perfiles de Disolución de Atenolol Innovador y Genérico.
23. Tabla de pesos de tabletas de Atenolol Producto de Referencia.
24. Tabla de pesos de tabletas de Atenolol Producto Genérico.
25. Tabla Resumen para el Calculo del Factor de Similitud F_2 .
26. Tabla de Interacciones Medicamentosas de Atenolol y Otro Género.
27. Régimen de Dosificación de acuerdo a la Afección Presentada.

Índice de Figuras.

Figura No.		PÁG.
1.	Gráfico de Perfil de Disolución de Atenolol de Referencia. Absorbancias promedio vrs. Tiempo.	103
2.	Gráfico de Perfil de Disolución de Atenolol de Referencia. % Atenolol disuelto promedio vrs. Tiempo.	103
3.	Gráfico de Perfil de Disolución de Atenolol Genérico. Absorbancias promedio vrs. Tiempo.	105
4.	Gráfico de Perfil de Disolución de Atenolol Líder. % Atenolol disuelto promedio vrs. Tiempo.	105
5.	Promedios de Porcentajes Disueltos vrs. Tiempo del Perfil de Disolución de Atenolol de Referencia vrs Atenolol Genérico.	111
6.	Gráfico comparativo de las curvas de comportamiento de los Perfiles de Disolución de Atenolol Referencia y Atenolol Genérico.	112
7.	Aparato 1 de Disolución. Cesta. Elemento de Movimiento.	Anexo 1.
8.	Aparato 1 de Disolución. Paleta. Elemento de Movimiento.	Anexo 2.

RESUMEN.

Los medicamentos genéricos, desde su surgimiento han sido una alternativa frente a los medicamentos innovadores; los cuales, debido a su alto costo dificultan la administración de un tratamiento adecuado a los padecimientos de los pacientes. Sin embargo, al momento de prescribir un medicamento hay muchos factores que tomar en cuenta además de su precio, como la calidad del medicamento, la forma farmacéutica en la que se a va administrar el principio activo, la dosis y otros factores que determinan el desempeño del fármaco en el paciente y por consiguiente el alcance de la respuesta terapéutica.

El presente trabajo tiene como objetivo establecer un estudio comparativo entre dos medicamentos que poseen el mismo principio activo en igual cantidad y en una misma forma farmacéutica con el fin de poder establecer y comparar su comportamiento in vitro a través de la verificación de los correspondientes parámetros de calidad y un estudio de perfiles de disolución que nos permitirán predecir la intercambiabilidad de un medicamento genérico, el producto en estudio es Atenolol tabletas 100 mg medicamento innovador (Lider) contra Atenolol tabletas 100 mg producto genérico producido en el país. Para poder cumplir con los objetivos planteados en esta investigación se tomaron en cuenta los los análisis de verificación de calidad especificados en bibliografía farmacopéica y no farmacopéica y los requerimientos que establece la Norma Obigatoria Mexicana NOM-177-SSA1-1998 que consisten en el desarrollo de

un estudio comparativo de perfiles de disolución en diferentes tiempos, del cual se obtuvieron curvas del desempeño de cada uno de los medicamentos estudiados, lo cual nos permitió a través de un enfoque independiente de modelos matemáticos que utiliza un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) concluir que la diferencia del desempeño entre los medicamentos imposibilita la intercambiabilidad del medicamento genérico por el medicamento innovador; ya que el comportamiento del medicamento innovador fue notablemente superior al genérico.

Por lo que recomendamos tomar en cuenta el desarrollo de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad antes de tomar la decisión de sustituir un medicamento innovador o líder por un medicamento genérico, sin importar su procedencia; ya que, al no hacerlo se pone en riesgo la vida de muchos pacientes.

CAPÍTULO I.
INTRODUCCIÓN.

1.0 INTRODUCCIÓN.

En la actualidad, el Sistema de Salud Pública de El Salvador por diferentes causas se ve obligado a la adquisición de medicamentos genéricos; ya que estos han cobrado un gran auge y demanda en las licitaciones de los Centros Hospitalarios Nacionales por su menor costo.

Sin embargo, esta demanda se ve opacada por las quejas de los pacientes a los que se prescriben dichos medicamentos, quienes cuestionan la calidad y eficacia de los medicamentos genéricos en comparación con la de los medicamentos innovadores. Esta preocupación se vuelve mucho más evidente cuando se trata de medicamentos que poseen un estrecho margen terapéutico; como es el caso de los de uso cardiovascular y entre ellos, concretamente los fármacos anti-hipertensivos como el Atenolol, que se utiliza en pacientes con cuadros clínicos de hipertensión arterial.

Por esta razón el presente trabajo se enfocó en determinar si los medicamentos genéricos cumplen o no con la equivalencia terapéutica respecto a los medicamentos innovadores, por medio de estudios de bioequivalencia in vitro a través de perfiles de disolución realizados específicamente en Atenolol tabletas de 100 mg.; ya que no deben presentar diferencias significativas en la velocidad de absorción y cantidad del principio activo cuando se administran en la misma dosis y determinándose de esta forma si los medicamentos son equivalentes, según lo establece la Norma Obligatoria Mexicana: NOM-177-SSA1-1998.

Debido a la importancia de establecer la intercambiabilidad terapéutica de un medicamento innovador por un genérico equivalente, se llevó a cabo las pruebas de aseguramiento de calidad como cuantificación de principio activo, prueba de disolución, uniformidad de contenido, características físico-químicas y el correspondiente perfil de disolución, tomando el medicamento innovador y el medicamento genérico que se distribuye en el Hospital Nacional Rosales con el propósito de comprobar que se cumple con la meta de reducir el gasto público en medicamentos, sin hacer de lado la calidad de estos a la hora de adquirirlos.

El perfil de disolución no es más que una prueba físico-química empleada para estimar la liberación del principio activo, por medio de un aparato, en un medio de disolución conocido a una velocidad establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos, Farmacopea de los Estados Unidos Mejicanos y otros. Se determinó la cantidad de principio activo disuelto tomando alícuotas del medio de disolución que contenía la forma farmacéutica dosificada, en diferentes períodos de tiempo, las cuales fueron analizadas bajo el sistema descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 25) y la Farmacopea Británica (Ed. 1998); haciendo una comparación de la cantidad de fármaco disuelto en cada período de tiempo. Por medio de esta comparación y en base a los valores del factor de similitud y del factor de diferencia se comprobó que el desempeño del medicamento genérico no cumple con las especificaciones para poder establecer una intercambiabilidad con el medicamento innovador.

CAPÍTULO II.

OBJETIVOS.

2.0 OBJETIVOS.

2.1 Objetivo General.

Determinar la Equivalencia Terapéutica in Vitro de Tabletas de Atenolol Dispensadas en El Hospital Nacional Rosales durante el año 2005.

2.2 Objetivos Específicos.

- 2.2.1 Realizar la verificación de la calidad de tabletas de Atenolol (innovador).
- 2.2.2 Realizar la verificación de la calidad de tabletas de Atenolol (genérico).
- 2.2.3 Evaluar el perfil de disolución para tabletas de Atenolol innovador y Atenolol genérico.
- 2.2.4 Calcular el factor de diferencia y el factor de similitud obtenido de los perfiles de disolución para tabletas de Atenolol innovador y para tabletas de Atenolol genérico.
- 2.2.5 Demostrar la equivalencia terapéutica de las tabletas de Atenolol genérico, con respecto a las tabletas de Atenolol innovador empleando los perfiles de disolución como instrumentos de comparación.
- 2.2.6 Proporcionar un resumen de la investigación a la Jefatura del Servicio de Farmacia del Hospital Nacional Rosales.

CAPITULO III.
MARCO TEÓRICO.

3.0 MARCO TEORICO.

3.1 GENERALIDADES DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.⁽⁷⁾

Los comprimidos o tabletas pueden definirse como formas farmacéuticas sólidas, que contienen drogas, con diluyentes adecuados o sin ellos, y que se preparan por métodos de compresión o de moldeado.

Desde fines del siglo XIX, su uso ha sido ampliamente difundido y su popularidad continúa. El término comprimido se cree fue utilizado por primera vez por John Wyeth y Brother`s de Filadelfia. Durante el mismo período se introdujeron los comprimidos moldeados para emplearse como comprimidos hipodérmicos para la preparación extemporánea de soluciones para inyecciones. Los comprimidos continúan siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante (por ejemplo: simplicidad y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, distribuir y dispensar) y al paciente (por ejemplo: exactitud en la dosis, compactación, facilidad de transporte, sabor suave y facilidad de administración).

3.1.1. MÉTODOS DE PREPARACIÓN.

3.1.1.1. Granulación Húmeda. Es el método más general y ampliamente utilizado en la preparación de comprimidos. Su popularidad se debe a la mayor probabilidad de que la granulación pueda hallar en este método todos los requerimientos físicos convenientes para la compresión de buenas tabletas. Sus principales desventajas son la cantidad de pasos separados involucrados, así como el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso. Los

pasos en el método húmedo comprenden el pesado, la mezcla, la granulación, el tamizado de la masa húmeda, el secado, el tamizado en seco, la lubricación y la compresión.

3.1.1.2. Método de Granulación en Lecho Fluido. El concepto es rociar una solución granulante en las partículas suspendidas, que luego deberán secarse en el aire suspendido. El beneficio principal de este método es que la granulación y el secado del lote se producen en un lapso breve.

3.1.1.3. Método de Granulación Seca. Cuando los componentes de los comprimidos son incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado, o cuando los componentes de los comprimidos poseen propiedades inherentes aglutinantes o cohesivas, puede utilizarse la pre-compresión para formar los gránulos. A este método se los denomina granulación seca, pre-compresión o doble compresión. Elimina varios pasos aunque incluye pesado, mezclado, pre-compresión, tamizado en seco, lubricación y compresión. Se mezclan el componente activo, el diluyente (si se requiere) y el lubricante. Uno de los componentes, el ingrediente activo o el diluyente deben tener propiedades cohesivas. El material en polvo contiene una cantidad de aire considerable, bajo presión, este aire se expelle y se forma una pieza bastante densa. Cuanto más tiempo transcurra para que se escape el aire, mejor será el comprimido o pastillón.

3.1.1.4. Método de Compresión Directa. Como su nombre lo indica, la compresión directa consiste en compactar los comprimidos de manera directa a partir del material en polvo sin modificar su naturaleza física. Originalmente, el

método de compresión directa para la elaboración de comprimidos se reservaba para un pequeño grupo de sustancias químicas cristalinas que tenían todas las características físicas necesarias para la formación de un buen comprimido. Este grupo incluye sustancias como sales de potasio (clorato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, permanganato), cloruro de amonio y metenamina. Estos materiales poseen propiedades cohesivas y de fluidificación que hacen posible la compresión directa.

3.1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE ACUERDO A SU MÉTODO DE ELABORACIÓN. ⁽⁷⁾

De acuerdo con el método de elaboración, se dividen en dos clases generales: los obtenidos por compresión o por moldeado. Los primeros por lo general se fabrican en gran escala, mientras que los moldeados son producidos en pequeña escala. Los comprimidos se forman por compresión y no contienen cubiertas especiales se utilizan materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y en muchos casos colorantes. La clasificación de comprimidos es la siguiente:

3.1.2.1. Comprimidos Recubiertos con Azúcar (CRA). Son comprimidos compactados que contienen una cubierta de azúcar. Esta, que puede ser coloreada recubre aquellas drogas que poseen sabor u olor desagradable y además protege los materiales sensibles a la oxidación.

3.1.2.2. Comprimidos Recubiertos por Películas (CRP). Son comprimidos compactos que están recubiertos por una fina capa o película de un material

soluble en agua. La película de la cubierta les imparte las mismas características generales que la cubierta de azúcar, con la ventaja adicional que el tiempo que demande la operación de revestimiento es mucho menor.

3.1.2.3. Comprimidos con Cubierta Entéricas (CCE). Son comprimidos compactados recubiertos con sustancias que resisten la disolución en el jugo gástrico, pero se desintegran en el intestino. Estas cubiertas entéricas pueden utilizarse en los comprimidos que contienen drogas, que son inactivadas o destruidas en el estomago o que irritan la mucosa, también como un medio para retardar la liberación de la droga.

3.1.2.4. Comprimidos por Compresiones Múltiples (CCM). Son comprimidos en los que se realiza más de un ciclo de compresión.

Comprimidos en capas estratificadas. Se preparan comprimiendo una granulación adicional sobre otra previamente comprimida.

3.1.2.5. Comprimidos con Cubierta Compactada. También se denominan con cubierta seca, son preparados con comprimidos previamente prensados en una maquina especial, aplicando otra capa de granulación alrededor de los comprimidos preformados.

3.1.2.6. Comprimidos de Liberación Controlada. Los comprimidos por compresión pueden ser formulados de modo que liberen la droga lentamente durante un periodo prolongado. Por eso, estas formas farmacéuticas se han denominado formas farmacéuticas de liberación prolongada o liberación sostenida.

3.1.2.7. Comprimidos para Disolver. Los comprimidos por compresión

utilizados en la preparación de soluciones o para impartirles características dadas a las soluciones deben rotularse para indicar que no han sido elaborados para ser ingeridos.

3.1.2.8. Comprimidos Efervescentes. Además de la droga, contienen bicarbonato de sodio y un ácido orgánico, como el tartárico o el cítrico. En presencia de agua estos aditivos reaccionan liberando dióxido de carbono, que actúa como un desintegrante y produce efervescencia.

3.1.2.9. Comprimidos Bucales y Sublinguales. Son pequeños, aplanados y ovales. Los destinados a la administración oral, una vez en la boca se disuelven o se deshacen lentamente; por esta razón han sido formulados y comprimidos con una presión suficiente, como para que el comprimido sea duro.

3.1.2.10. Supositorios por Compresión. Por lo general los comprimidos para este uso contienen lactosa como diluyente. En este caso, como para cualquier comprimido que se administre por vía no oral, debe indicarse en el rotulo su forma correcta de empleo.

3.1.2.2 Comprimidos Moldeados o Comprimidos por Vía Húmeda.

Los comprimidos por vía húmeda se elaboran con material húmedo, utilizando un molde triturador que le otorga la forma de las secciones de corte de un cilindro. Tales comprimidos deben ser completa y rápidamente solubles.

3.1.2.2.1 Comprimidos de Dispensación (CD). Estos comprimidos proporcionan una cantidad conveniente de la droga potente que se puede incorporar con facilidad en los polvos y en los lípidos, evitando así la necesidad

de pesar cantidades pequeñas.

3.1.2.2.2. Comprimidos Hipodérmicos (CH). Son blandos y fácilmente solubles y originariamente fueron utilizados para preparar soluciones inyectables, aunque en la actualidad no se utilizan para la elaboración de soluciones parenterales. Los comprimidos parenterales hipodérmicos nunca han sido reconocidos por los compendios oficiales.

3.1.3 COMPONENTES DE LAS TABLETAS O COMPRIMIDOS. ⁽⁷⁾

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado. Los cuales se clasifican en dos grupos.

El primer grupo contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactoria a la formulación entre estos tenemos:

a) Diluyentes: son sustancias empleadas para aumentar el volumen en la formulación de comprimidos con el fin de facilitar el proceso de compresión.

b) Aglutinantes: son los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos con la dureza y el tamaño deseado.

c) Lubricantes: cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos. Previenen la adhesión del material de los comprimidos a la

superficie de las matrices de los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido.

d) Deslizantes: son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco antes de la compresión.

En el segundo grupo se encuentran aquellos que proporcionan las características físicas deseadas a los comprimidos terminados, entre los cuales tenemos:

a) Desintegrantes: son sustancias o mezclas de ellas, agregadas a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de la administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido, tan eficientemente como sea posible, para permitir su rápida disolución.

b) Colorantes: en los comprimidos compactados no tienen otra función que mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a controlar el producto durante su preparación y también es de utilidad para el usuario como modo de identificación.

c) Agentes Saborizantes y Edulcorantes: además de la dulzura que puede ser conferida por el diluyente del comprimido masticable, pueden incluirse agentes edulcorantes artificiales, para mejorar la apariencia estética del comprimido y enmascarar el sabor desagradable de algunos principios activos.

3.1.4. DETERMINACIONES OFICIALES PARA TABLETAS. ^(19, 18)

3.1.4.1. Pruebas de Identificación de Principio Activo. Son pruebas cualitativas específicas que se emplean para comprobar la presencia de una sustancia en particular (Principio activo), en una formulación. ⁽¹⁹⁾

3.1.4.2. Desintegración. Esta prueba ha sido diseñada para determinar la conformidad con los límites de desintegración establecidos en la monografía individual. Las sustancias activas incorporadas en las tabletas sólo son óptimamente absorbibles cuando el comprimido se disgrega, o se disuelve, con rapidez. Bajo el concepto de desintegración de una tableta se entiende la disolución completa del comprimido (en las tabletas solubles) o su disgregación en sus partes componentes (gránulos, partículas de polvo). Como criterio de valoración sirve el tiempo. En los ensayos de desintegración efectuados in Vitro sirve como medio de ensayo el agua o líquidos digestivos artificiales a determinada temperatura (20° C ó 37° C). El tiempo en el que la tableta debe disgregarse depende del tipo de tableta. ⁽¹⁹⁾

3.1.4.3. Cuantificación o Valoración de principio activo: esta prueba se lleva a cabo de acuerdo a las indicaciones de la monografía individual. Se emplea para determinar la cantidad de principio activo en una cantidad específica de droga o formulación. ⁽¹⁹⁾

3.1.4.4. Uniformidad de Contenido (ver Anexo 7 <905>): se puede determinar por el método de Variación de Peso y/o Uniformidad de Dosis Única, la cual es empleada para asegurar que cada comprimido tenga la cantidad de droga especificada, con poca variación entre comprimidos dentro

de un lote. ⁽¹⁸⁾

3.1.4.5. Disolución. La prueba de disolución es una de las más importantes; ya que, por medio de esta es posible cuantificar la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado y predecir su comportamiento “in vivo”. ⁽¹⁹⁾

3.2. GENERALIDADES DE DISOLUCIÓN. ^(23, 25)

Disolución es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve. ^(23, 25) La disolución in Vitro es la prueba físico-química más empleada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma dosificada, evaluar la variabilidad en cuanto a características de liberación y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos. Por la estrecha relación existente entre la velocidad de disolución de la droga in Vitro y la absorción in Vivo, se consideraba al estudio de disolución como el criterio necesario y suficiente para permitir la comercialización de un producto. La relación entre los parámetros antes mencionados no era fiel en todos los casos, y en 1938 se introdujo la regulación del estudio in vivo en el acta de los Estados Unidos de Norteamérica para registrar los fármacos. Esta regulación solo garantizaba la biodisponibilidad de los lotes usados para el registro. El estudio de disolución continuó siendo el instrumento de control de calidad para los lotes post-aprobación, con lo cual muchas veces no se garantizaba la biodisponibilidad. Esto se hizo más evidente cuando en 1972 la Administración de Drogas y

Alimentos (FDA) detectó problemas de biodisponibilidad en diferentes formulaciones genéricas que estaban en el mercado. ⁽²³⁾ A fines de la década de 1960, las pruebas de disolución se convirtieron en un requerimiento obligatorio para varios preparados. Sin embargo, el papel de la disolución en la absorción de las drogas está lejos de ser comprendido perfectamente. ⁽²³⁾ A pesar del éxito informado de diversos estudios de correlación in Vitro /in vivo, la disolución no es un predictor de la eficacia terapéutica; mas bien, es una herramienta cualitativa que puede proporcionar información valiosa a cerca de la disponibilidad biológica de una droga, así como la uniformidad entre un lote y otro. ^(23, 25) La disolución se considera hoy en día como una de las pruebas de control de calidad más importante realizada en preparados farmacéuticos. Es una prueba fisicoquímica empleada para evaluar la calidad de un producto farmacéutico, así como para evaluar la calidad de los diferentes lotes de producción y permitir la liberación de nuevos lotes al mercado. ⁽²³⁾

3.2.1. Importancia de la Prueba de Disolución. ⁽²⁵⁾

- Puede ser un indicador del desempeño “in vivo” del principio activo.
- Sirve como una prueba de calidad que provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación.
- Sirve como una herramienta de aseguramiento de calidad en la evaluación de lote a lote.
- Es útil durante las primeras etapas del desarrollo del producto y de su formulación. Ayuda en la selección de la formulación más deseable para

su desarrollo. Utilizada ampliamente para probar la estabilidad del producto.

3.2.2 Factores que Influyen en la Disolución de Formas Farmacéuticas

Sólidas. ⁽²⁵⁾

- Características físicas de las formas farmacéuticas.
- Capacidad de humectación de la forma farmacéutica.
- Capacidad de penetración en el medio de disolución.
- Proceso de hinchazón.
- Desintegración.
- Disgregación
- Propiedades físico-químicas del fármaco.

3.3. ASPECTOS IMPORTANTES SOBRE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. ⁽²¹⁾

Así como en un principio activo nuevo debe demostrarse su perfil de eficacia y seguridad mediante estudios farmacológicos en animales y humanos enfermos (incluso comparando su efecto con placebo o frente a otras sustancias conocidas), los productos genéricos deben demostrar su “equivalencia terapéutica”, frente al producto de referencia ya conocido y evaluado por su continuado uso clínico. Para ello, se realizan los estudios de bioequivalencia, que pueden hacerse, “in vitro” en el laboratorio, comparando sus perfiles de disolución o liberación del principio activo, o en individuos (voluntarios) sanos, también denominados estudios clínicos en fase I. Esto nos conduce al

concepto de Biodisponibilidad, que básicamente es el comportamiento del fármaco en el organismo una vez administrado, o dicho de otro modo, la cantidad y velocidad del principio activo a disposición del organismo para ser absorbido y biotransformado. Si el valor de su biodisponibilidad se acerca a la unidad, el fármaco se absorbe adecuadamente y sufre escasa biotransformación (poco efecto de primer paso de la barrera hepática). Por el contrario, si su biodisponibilidad es sólo una fracción pequeña de 1, indica que el fármaco se absorbe de forma inadecuada, o que sufre una biotransformación hepática. El mismo término bioequivalencia se refiere a la velocidad y proporción en que el mismo principio activo de dos medicamentos pretendidamente "iguales" alcanza la circulación sistémica. Por ello, la bioequivalencia se cuantifica mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas del fármaco contenido en los dos medicamentos (biodisponibilidad). En la actualidad se acepta que un correcto estudio de bioequivalencia debe incluir entre 12 y 30 voluntarios sanos. Sin embargo, el número preciso de voluntarios necesarios en cada estudio dependerá de la variabilidad intra e interindividual que cabe esperar de cada fármaco, y de la precisión estadística exigida por las indicaciones clínicas del fármaco. Si existiera un riesgo inaceptable para los voluntarios sanos, como ocurre con los fármacos antineoplásicos, el estudio de bioequivalencia debe hacerse en pacientes. El número se calcula ateniéndose al coeficiente de variación de los parámetros a medir. Generalmente se seleccionan hasta 30 individuos entre 18 y 55 años de edad, de peso normal, a los que se administra el medicamento

genérico o la marca de referencia, en ayunas, separados por un periodo de lavado de más de 3 vidas medias. A continuación se toman muestra seriadas de sangre para construir una curva tiempo-concentración plasmática del principio activo. El objetivo es conocer hasta qué punto se solapan las curvas del genérico y del medicamento de referencia con el que se compara. Las variables importantes a considerar son el área bajo la curva (ABC), que indica el grado de absorción, la concentración plasmática máxima (C_{max}), que depende de la velocidad y del grado de absorción y el tiempo requerido para alcanzar la C_{max} (T_{max}), que depende de la rapidez de la absorción. Se acepta, que las variables de biodisponibilidad del genérico no deben diferir del producto de marca en más de un 20%, por arriba o por abajo.

3.4. FACTORES QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD. ⁽¹⁵⁾

La biodisponibilidad de un fármaco puede verse afectada tanto por factores endógenos como por factores exógenos.

Los factores endógenos están relacionados básicamente con el paciente:

- Estado de ayuno
- Motilidad gastrointestinal
- Vaciado gástrico
- Flujo sanguíneo en el sitio de absorción
- Proceso de distribución, biotransformación y excreción del fármaco
- Condiciones fisiopatológicas del paciente

- Edad
- Polifarmacia

Por otra parte, los factores exógenos están relacionados directamente con el fármaco y son en general modificables entre los distintos productos e incluso entre los diferentes lotes de fabricación de un mismo producto:

- Propiedades físico – químicas: estabilidad en jugo gástrico, solubilidad, formas polimorfas, tamaño de partícula.
- Formulación: diluentes y colorantes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes tenso activos.
- Proceso de fabricación: en la producción de tabletas y cápsulas, los principales aspectos de producción de importancia biofarmacéutica son efecto de granulación, modo de incorporación de los excipientes, fuerza de compresión, condiciones de secado y condiciones ambientales.
- Características farmacocinéticas: absorción, biotransformación, excreción, cinética de disolución.
- Forma de dosificación o forma farmacéutica que lo contiene: es ya conocido que las soluciones acuosas poseen mayor biodisponibilidad que las cápsulas o las tabletas. Sin embargo, no puede establecerse de antemano una norma fija en cuanto a la mayor o menor biodisponibilidad de una forma farmacéutica concreta respecto a otra.
- Misceláneos: envejecimiento del producto y formación de complejos en este.

3.5. ESTUDIOS REALIZADOS PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA. ⁽¹⁵⁾

En general, los métodos utilizados para la determinación de una equivalencia terapéutica pueden clasificarse en:

3.5.1. Estudios de Bioequivalencia: son ensayos clínicos de Fase I que están encaminados a comprobar la similitud de la biodisponibilidad de las alternativas farmacéuticas y equivalentes farmacéuticos, que son la base científica, para poder realizar la sustitución terapéutica con medicamentos genéricos o multiorigen, mediante las máximas garantías de seguridad y eficacia. Dos o más productos medicamentosos pueden ser considerados bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos y presentan una biodisponibilidad comparable cuando son estudiados bajo las mismas condiciones experimentales.

De esta forma, para comprobar bioequivalencia se requiere que la cantidad y la velocidad de absorción del producto estudiado no muestre diferencias significativas respecto a la cantidad y velocidad de absorción del producto de referencia.

Existen dos definiciones importantes de connotar en materia de bioequivalencia:

Producto de Referencia: producto farmacéutico que se emplea como patrón en estudios de bioequivalencia. Por lo general, es el producto innovador y es el producto farmacéutico que contiene la patente a nivel mundial y fue registrado

con base en la documentación de su eficacia, seguridad y calidad.

Medicamento Innovador: Es aquel medicamento que contiene un principio activo nuevo al cual se le ha realizado una investigación completa de su desarrollo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica.

3.5.2. Estudios Farmacodinámicos Comparativos en Humanos: son los estudios destinados a mostrar la evolución temporal del efecto farmacológico en función del tiempo. Estos estudios son aceptables siempre y cuando se demuestren precisión y reproducibilidad en las determinaciones.

3.5.3. Estudios Clínicos Comparativos: estudio en el curso del cual se compara el resultado terapéutico de un tratamiento con el de un tratamiento de referencia.

3.5.4. Estudios de Disolución: son estudios destinados a establecer las características de disolución de los medicamentos, lo cual se realiza generalmente bajo condiciones in vitro.

3.6. CAUSAS MÁS FRECUENTES DE LA BIOINEQUIVALENCIA ENTRE MEDICAMENTOS. ⁽¹⁵⁾

Los problemas de bioinequivalencia que enfrentan los medicamentos genéricos o multiorigen están asociados con los múltiples factores que afectan la biodisponibilidad, sin embargo a través del tiempo se ha podido comprobar que los factores de orden tecnológico y de formulación son más importantes que los fisiológicos. Algunas preparaciones farmacéuticas químicamente iguales, pero de distintos fabricantes, e incluso en lotes diferentes del mismo fabricante han mostrado diferencias significativas en la biodisponibilidad las cuales pueden tener relevancia clínica.

3.6.1. Calidad del Principio Activo: una calidad inadecuada puede variar las propiedades fisicoquímicas (tamaño de partícula, polimorfismo, coeficiente de partición) del principio activo, las cuales son relevantes en la velocidad de disolución, especialmente para aquellos fármacos en los que la solubilidad y la velocidad de disolución pueden ser factores limitantes de su absorción.

3.6.2. Formulación de la Forma Dosificada: la formulación de un producto genérico puede variar respecto al producto de referencia en la naturaleza de los excipientes y en la cantidad de los mismos; lo cual representa cambios que pueden alterar la disolución y posterior absorción del principio activo. Cada uno de los componentes de la formulación tiene una razón de ser; sin embargo, el tipo de excipiente, su concentración y el método empleado para su incorporación en el producto, afectan de manera significativa la disolución del principio activo y con ella, su biodisponibilidad.

3.6.3. Cambios en la Forma Farmacéutica que Contiene el Principio Activo.

Dentro de estos tenemos:

3.6.3.1. Factores Tecnológicos y de Fabricación: estos factores incluyen maquinaria, procedimientos de fabricación, condiciones ambientales de producción (temperatura, presión, humedad), empaque, almacenamiento de materias primas y producto terminado. Podría decirse que en la producción de tabletas y cápsulas, los principales aspectos de producción de importancia biofarmacéutica son: método de granulación, condiciones de secado, fuerza de compresión, proceso de mezclado y condiciones ambientales.

3.6.4. Factores Fisiológicos que Afecten la Biodisponibilidad del Fármaco como son: fisiología gastrointestinal, efecto de primer paso, edad, tipo y estado de enfermedad.

3.7. ASPECTOS A CONSIDERAR EN EL DISEÑO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA.⁽¹⁵⁾

Para los estudios de bioequivalencia se requieren definir claramente los siguientes aspectos:

3.7.1. Aspecto Clínico: Objetivos del estudio, diseño estadístico, selección de sujeto, procedimientos clínicos, consideraciones éticas, procedimientos normalizados de operación.

3.7.2. Aspecto Analítico: validación, equipo analítico, personal, costo, metabolitos, estándares de referencia, procedimientos normalizados de

operación.

3.7.3. Aspecto Estadístico: criterios de aceptación, diseño estadístico, efecto secuencia, efecto periodo, número de sujetos.

3.7.4. Aspectos Regulatorios: los estudios de bioequivalencia al ser ensayos clínicos, están sometidos a la legislación pertinente de cada país. La legislación internacional ha incluido aspectos de bioética a partir del año 1949 con el código de Nuremberg. Desde entonces han aparecido documentos muy valiosos que regulan la investigación clínica como son: la declaración de Helsinki, Código Federal de Regulaciones, Reporte Belmonte, entre otros, sin embargo en La Conferencia Internacional de La Armonización (ICH) se contemplan las Buenas Practicas Clínicas y se consideran un estándar para el diseño, conducción, monitoreo, auditoria, registro, análisis y reporte de estudios clínicos, asegurando que la información y resultados, son seguros , exactos, y que los derechos, la integridad y confidencialidad de los sujetos de un estudio son protegidos.

3.8. CRITERIOS Y REQUISITOS PARA LA EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA. ⁽⁵⁾

3.8.1. Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia bajo las mismas condiciones experimentales.

3.8.2. El método de evaluación de perfiles de disolución se debe registrar por

escrito antes de realizar el estudio, incluyendo las condiciones experimentales como medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempo de muestreo, forma de muestreo, fórmula de cálculo.

3.8.3. Las condiciones experimentales para realizar la comparación del perfil de disolución deben ser las establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). En caso de que las condiciones no existan en esta, se aceptan las descritas en las farmacopeas reconocidas internacionalmente. En caso de que no exista información se deberá de realizar la prueba de bioequivalencia.

3.8.4. Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos 5 puntos de muestreo (excepto tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres, distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.

3.8.5. Durante la realización del perfil de disolución, los muestreos deben de realizarse dentro de los tiempos establecidos en el método de evaluación (2) con una variación que no afecte los resultados de la prueba. Utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

3.8.6. El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace

el volumen, no se debe de extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso como para el cálculo del % disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.

3.9. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO. ⁽⁵⁾

El método analítico que se utiliza para realizar el perfil de disolución debe de estar debidamente validado, y cumplir al menos con los parámetros de linealidad y precisión.

Con el objeto de validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia, si se tienen disponibles los placebos de los medicamentos, realizar la validación mediante el porcentaje de recuperación; cuando no sea posible obtener los placebos del medicamento de prueba o del de referencia, realizar la validación mediante el método de adición estándar; este es, agregar a cada medicamento cantidades conocidas del fármaco y determinar:

3.9.1. Linealidad. El método debe demostrar una linealidad en al menos 5 puntos (que incluyan los puntos extremos, excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor del 3%.

3.9.2. Exactitud. El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más del 3% en cada punto.

3.9.3. Precisión. De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe de ser mayor del 2%.

3.9.4. Repetibilidad. El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor del 3%.

3.9.5. Reproducibilidad. Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como los días, analistas o equipos. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor del 3%.

3.9.6. Estabilidad de la Muestra. Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.

3.9.7. Selectividad. Se debe demostrar la selectividad del método ante otros componentes de la muestra, cualquier otra interferencia no debe de producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

3.10. EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN. ⁽⁵⁾

3.10.1. El porcentaje disuelto debe calcularse respecto a la dosis nominal del fármaco.

3.10.2. Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

3.10.3. Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

3.10.4. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para

los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

R_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

P_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en el medicamento de referencia es mayor que el establecido, utilizar una prueba estadística científicamente sustentable.

3.11. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SCB) (24, 27)

Con base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (SCB):

Caso 1: Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad

Caso 2: Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad

Caso 3: Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad

Caso 4: Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución in vitro y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación in vivo-in vitro (CIVIV) exitosa.

(24, 27).

La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL de tampón ajustado a un pH de entre 1,0 y 8,0. Se considera que una sustancia medicinal es altamente soluble cuando la dosis/el volumen de solubilidad de la solución son menores de o igual a 250 mL. Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90% ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente. El SCB sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (caso 1) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (caso 3), una disolución del 85% de HCl 0,1N en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. En estos casos, el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico.^(24,27) El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico $T_{50\%}$ medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. Con 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 suaves en HCl 0,1N se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se

recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples. ⁽²⁴⁾ En el caso de fármacos de baja solubilidad/alta permeabilidad (caso 2), la disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco y se puede esperar una CIVIV. Se recomienda un perfil de disolución en medios múltiples para los productos medicinales de esta categoría. En el caso de fármacos de alta solubilidad/baja permeabilidad (caso 3), la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una CIVIV limitada, según las velocidades relativas de disolución y tránsito intestinal. Los fármacos del caso 4 (es decir, baja solubilidad/baja permeabilidad) presentan problemas significativos para la entrega oral del fármaco. ⁽²⁴⁾

3.12. ENFOQUES PARA ESTABLECER LAS ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN PARA PRODUCTOS GENÉRICOS. ⁽²⁴⁾

Los enfoques para establecer las especificaciones de disolución para los productos genéricos corresponden a tres categorías, según si existe o no una prueba de compendio oficial para el producto medicinal y la naturaleza de la prueba de disolución empleada para el fármaco de referencia que figura en la lista. Todos los productos medicinales nuevos aprobados deberán cumplir con los requisitos actuales de las pruebas de disolución de la USP, de existir.

Estas categorías son:

3.12.1. Prueba de Disolución del Producto Medicinal USP Disponible. ⁽²⁴⁾

En este caso, la prueba de disolución de control de calidad es la prueba descrita en la USP. La División de Bioequivalencia, Oficina de Fármacos Genéricos, también recomienda tomar un perfil de disolución a intervalos de 15 minutos o menos usando el método de la USP para los productos de prueba y referencia (12 unidades cada uno). La División de Bioequivalencia también podrá recomendar la presentación de datos de disolución adicionales cuando se justifique científicamente. Los ejemplos de esto incluyen (1) casos en los cuales la USP no especifica una prueba de disolución para todas las sustancias medicinales activas de un producto combinado y (2) casos en los cuales la USP especifica el uso de un aparato de desintegración.

3.12.2. Prueba de Disolución del Producto Medicinal de USP No Disponible; Prueba de Disolución para el Producto Medicinal de NDA de Referencia que Figura en la Lista Disponible al Público. ⁽²⁴⁾

En este caso, se recomienda un perfil de disolución a intervalos de 15 minutos de los productos de prueba y referencia (12 unidades cada uno) utilizando el método aprobado para el producto de referencia que figura en la lista. La División de Bioequivalencia también podrá solicitar la presentación de datos de pruebas de disolución adicionales como condición de aprobación cuando se justifique científicamente.

3.12.3. Prueba de Disolución del Producto Medicinal de USP No Disponible; Prueba de Disolución para el Producto Medicinal de NDA (Solicitudes de Fármacos Nuevos) de Referencia que Figura en la Lista No Disponible al Público. ⁽²⁴⁾

En este caso, se recomienda pruebas de disolución comparativas utilizando productos de prueba y referencia bajo una variedad de condiciones de prueba. Las condiciones de prueba pueden incluir diversos medios de disolución (pH 1 a 6,8), la adición de un surfactante y el uso de los aparatos 1 y 2 con agitación variada. En todos los casos, se deberá generar los perfiles según lo recomendado anteriormente. Las especificaciones de disolución se establecen con base a los datos de bioequivalencia y otros datos disponibles.

3.13. CORRELACIONES IN VIVO-IN VITRO. ⁽²⁷⁾

Para productos de liberación inmediata altamente solubles en agua (clases 1 y 3 del SCB), tal vez no sea posible una CIVIV. Para productos poco solubles en agua, clase 2 del SCB, tal vez sea posible una CIVIV.

El valor de la disolución como herramienta de control de calidad para predecir el rendimiento in vivo de un producto medicinal mejora significativamente si se establece una relación (correlación o asociación) in vitro-in vivo. La prueba in vitro sirve como herramienta para distinguir entre productos medicinales aceptables e inaceptables. Los productos aceptables son bioequivalentes, en términos del rendimiento in vivo, mientras que los productos inaceptables no lo son. Para lograr una correlación in vitro-in vivo, deberá haber por lo menos tres

tandas disponibles que difieran en el rendimiento in vivo así como in vitro. Si las tandas muestran diferencias en el rendimiento in vivo, entonces se puede modificar las condiciones de prueba in vitro para corresponder a los datos in vivo para lograr una correlación in vitro-in vivo. Si no se encuentra ninguna diferencia entre el rendimiento in vivo de las tandas y si el rendimiento in vitro es distinto, tal vez sea posible modificar las condiciones de prueba para lograr el mismo rendimiento de disolución que las tandas estudiadas in vivo. Con mucha frecuencia, se encuentra que la prueba de disolución in vitro es más sensible y discriminatoria que la prueba in vivo. Desde el punto de vista de la seguridad cualitativa, se prefiere un método de disolución más discriminatorio, porque la prueba indicará posibles cambios en la calidad del producto antes de que sea afectado el rendimiento in vivo.

3.14. COMPARACIONES DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN. (24, 27)

Hasta hace poco, se han empleado especificaciones y pruebas de disolución de punto único para evaluar los aumentos en escala y cambios posteriores a la aprobación, como (1) aumento en escala, (2) cambios en el sitio de fabricación, (3) cambios en componentes y composición, y (4) cambios en equipos y procesos. Un producto cambiado también puede ser una concentración menor de un producto medicinal previamente aprobado. Ante ciertos cambios menores, la prueba de disolución de punto único puede ser adecuada para asegurar que no haya cambios de calidad y rendimiento en el producto. Para cambios más importantes, se recomienda una comparación de perfiles de

disolución realizada bajo condiciones idénticas para el producto antes y después de los cambios. (24, 27)

Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de (1) similitud global de los perfiles y (2) similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra. Se puede realizar la comparación de perfiles de disolución utilizando un método independiente de modelo o dependiente de modelo. (27)

3.15. ENFOQUE INDEPENDIENTE DE MODELO UTILIZANDO UN FACTOR DE SIMILITUD. (24, 27)

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

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

Donde n es el número de puntos temporales, R_t es el valor de disolución de la tanda de referencia (anterior al cambio) en el tiempo t , y T_t es el valor de disolución de la tanda de prueba (posterior al cambio) en el tiempo t . (24, 27)

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas. (24, 27)

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

A continuación hay un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud:

1. Determinar el perfil de disolución de dos productos (12 unidades cada uno) de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio). (27)
2. Usando los valores de disolución medios de ambas curvas en cada intervalo temporal, calcular el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) usando las ecuaciones anteriormente mencionadas. (27)
3. Para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f_2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f_1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f_2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio). (27) Este método independiente de modelo es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay tres a cuatro o más puntos temporales de disolución disponibles. También deberá

considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general:

Las mediciones de disolución de las tandas de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos (por ejemplo: 15, 30, 45, 60 minutos). La tanda de referencia utilizada deberá ser el producto fabricado más recientemente antes del cambio. ⁽²⁷⁾ Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos. ⁽²⁷⁾ Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente porcentual de variación en los puntos temporales más tempranos (por ejemplo: 15 minutos) no deberá ser más del 20%, y en otros puntos temporales no deberá ser más del 10%. ⁽²⁷⁾ Los valores de disolución medios de R_t pueden derivarse o de (1) la última tanda anterior al cambio (de referencia) o (2) las últimas dos tandas o más fabricadas consecutivamente antes del cambio. ⁽²⁷⁾

3.16. PROCEDIMIENTO DE REGIÓN DE CERTEZA MULTIVARIADO INDEPENDIENTE DE MODELO. ⁽²⁷⁾

En casos donde la variación dentro de la tanda es más del 15% de coeficiente variación (CV), conviene más un procedimiento independiente de modelo multivariado para la comparación de los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes pasos:

3.16.1. Determinar los límites de similitud en términos de la distancia estadística multivariada (DEM) en base a diferencias en disolución entre las tandas en relación a las tandas de referencia (aprobadas por patrón).

3.16.2. Calcular la distancia estadística multivariada (DEM) entre las disoluciones de prueba y referencia medias.

3.16.3. Calcular el intervalo de certeza del 90% de la verdadera distancia estadística multivariada (DEM) entre las tandas de prueba y referencia.

3.16.4. Comparar el límite superior del intervalo de certeza con el límite de similitud. Se considera que la tanda de prueba es similar a la tanda de referencia si el límite superior del intervalo de certeza es igual a o menor al límite de similitud.

3.17. ENFOQUES DEPENDIENTES DE MODELOS. ⁽²⁷⁾

Se han descrito varios modelos matemáticos en la literatura para corresponder a los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes procedimientos para permitir la aplicación de estos modelos a la comparación de los perfiles de disolución:

3.17.1. Seleccionar el modelo más apropiado para los perfiles de disolución de las tandas patrones anteriores al cambio y aprobadas. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros como los modelos lineal, cuadrático, logístico, probit y Weibull.

3.17.2. Usando los datos para el perfil generado para cada unidad, aparear los datos con el modelo más apropiado.

3.17.3. Se fija una región de similitud basada en la variación de parámetros del modelo apareado con las unidades de prueba (por ejemplo: cápsulas o comprimidos) de las tandas aprobadas patrones.

3.17.4. Calcular la distancia estadística multivariada (DEM) en los parámetros del modelo entre las tandas de prueba y referencia.

3.17.5. Calcular la región de certeza del 90% de la verdadera diferencia entre las dos tandas.

3.17.6. Comparar los límites de la región de certeza con la región de similitud. Si la región de certeza está dentro de los límites de la región de similitud, se considera que la tanda de prueba tiene un perfil de disolución similar a la tanda de referencia.

3.18 CONDICIONES PARA LAS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN. ⁽²⁷⁾

3.18.1 Aparatos.

Los métodos de prueba de disolución utilizados más comúnmente son (1) el método de cesta (Aparato 1) y (2) el método de paleta (Aparato 2). Los métodos de cesta y paleta son sencillos, robustos, están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de productos medicinales. Por este motivo, debería utilizarse los métodos de disolución in vitro descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 25), Aparato 1 y Aparato 2, salvo que se pruebe que no son satisfactorios. De hacer falta, se puede considerar los procedimientos de disolución in vitro, como el

cilindro de doble acción (Aparato 3) y un sistema celular de flujo continuo (Aparato 4) descritos en la USP. Se deberá considerar estas metodologías u otras alternativas/modificaciones en base a su superioridad probada para un producto en particular. Debido a la diversidad de variables biológicas y de formulación, y la naturaleza evolutiva del conocimiento en esta área, tal vez haga falta realizar diversas modificaciones experimentales para obtener una correlación in vivo apropiada con los datos de liberación in vitro. Por lo general se puede utilizar las metodologías y los aparatos de disolución descritos en la USP con muestreos manuales o procedimientos automatizados.

3.18.2 Medio de Disolución ⁽²⁷⁾

En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento in vivo del producto. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas de la sustancia medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral. Por lo general el volumen del medio de disolución es de 500, 900 ó 1000mL. Es deseable pero no obligatorio tener condiciones de pila. Se deberá utilizar un medio acuoso con una gama de pH de 1,2 a 6,8 (la misma concentración iónica de los tampones de la USP 25). Para simular el fluido intestinal (SFI), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 6,8. Se deberá justificar un pH más alto caso por caso y, por lo general, el pH no deberá excederse de

8,0. Para simular un fluido gástrico (SFG), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 1,2 sin enzimas. Se deberá evaluar la necesidad de enzimas en SFG y SFI caso por caso y justificarla. La experiencia reciente con productos en cápsulas de gelatina indica la posible necesidad de enzimas (pepsina con SFG y pancreatina con SFI) para disolver las telillas, de formarse, para permitir la disolución del fármaco. También se desalienta el uso de agua como medio de disolución porque las condiciones de prueba como pH y tensión superficial pueden variar según la fuente de agua y pueden cambiar durante la prueba de disolución misma, debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos. Para productos medicinales insolubles en agua o poco solubles en agua, se recomienda el uso de un surfactante como laurilsulfato sódico. Se deberá justificar la necesidad y cantidad del surfactante. Se desalienta el uso de un medio hidro-alcohólico. Se deberá realizar todas las pruebas de disolución para formas de dosificación de liberación inmediata (LI) a $37 \pm 0,5$ °C. Se puede utilizar el método de cesta y paleta para realizar las pruebas de disolución bajo condiciones de medios múltiples (por ejemplo: se puede realizar la prueba de disolución inicial a un pH de 1,2 y tras un intervalo apropiado, se puede agregar una pequeña cantidad de tampón para aumentar el pH a 6,8). Como alternativa, si se desea agregar una enzima, se puede agregar después de los estudios iniciales (sin enzimas). El uso del Aparato 3 permite el cambio fácil del medio. También se puede adoptar el Aparato 4 para un cambio en medio de disolución durante el curso de disolución. Ciertos productos y formulaciones medicinales son sensibles al aire disuelto en el medio de

disolución y necesitarán desaireación. Por lo general, las formas de dosificación en cápsulas tienden a flotar durante las pruebas de disolución con el método de paleta. En tales casos, se recomienda utilizar un alambre de varias vueltas de hélice (USP 25) alrededor de la cápsula. Se deberá realizar las pruebas de aptitud de los aparatos con un patrón de rendimiento (es decir, calibradores) por lo menos dos veces al año y después de cualquier cambio o movimiento significativo en el equipo. Sin embargo, es posible que un cambio de cesta a paleta o viceversa requiera recalibrado. Los equipos y la metodología de disolución deberán incluir las indicaciones de operación relacionadas con el producto como la desaireación del medio disuelto y el uso de una hélice de alambres para las cápsulas. La validación de los procedimientos automatizados en comparación con los procedimientos manuales deberá estar bien documentada. La validación de los pasos determinativos en el proceso de la prueba de disolución deberá cumplir con las normas establecidas para la metodología analítica.

3.18.3 Agitación.

Por lo general, se deberá mantener condiciones de agitación suave durante las pruebas de disolución para permitir un poder de discriminación máximo y para detectar productos con un pobre rendimiento in vivo. Utilizando el método de cesta, la agitación (o velocidad de mezcla) común es de 50-100 rpm; con el método de paleta, es de 50-75 rpm. Casi nunca se utilizan los Aparatos 3 y 4 para evaluar la disolución de productos medicinales de liberación inmediata.

3.19 MONOGRAFÍA ANALÍTICA DE ATENOLOL.

Las tabletas de Atenolol cumplen con los requerimientos establecidos bajo tabletas y con los siguientes requerimientos:

Atenolol tabletas contienen no menos que el 90.0% y no más que el 110.0% de la cantidad rotulada atenolol ($C_{14}H_{22}N_2O_3$). ⁽¹⁹⁾

Empaque y almacenamiento: preservar en contenedores bien cerrados. ⁽¹⁹⁾

USP Estándar de referencia: <11> USP Atenolol ER.

Secar una porción a 105° por 3 horas antes de utilizarlo. Conservar en frascos bien cerrados. ⁽¹⁹⁾

Identificación. ⁽⁸⁾

A. Calentar una cantidad de polvo de tabletas conteniendo 0.1 g de Atenolol con 15 mL de metanol a 50° C, agitar por 5 minutos y filtrar (papel Whatman No. 42) y evaporar el filtrado a sequedad en un baño de agua. Calentar el residuo con 10 mL de ácido clorhídrico 0.1 M, agitar y filtrar. Adicionar al filtrado suficiente hidróxido de sodio 1 M para llevar a alcalinidad, extraer con 10 mL de cloroformo, secar por agitación con sulfato de sodio anhidro, filtrar, evaporar el filtrado a sequedad en un baño de agua y secar el residuo a 105° C por una hora. El espectro de absorción infrarroja del residuo, es concordante con el espectro de referencia de Atenolol.

B. Obtener el espectro de absorción ultravioleta de Atenolol estándar y muestra, en el rango de longitud de onda de 230 a 350 nm. Se exhibe

máximos a 275 y 282 nm.

Disolución. <711> ⁽¹⁸⁾

Medio: Agua destilada.

Aparato: 2; 50rpm.

Tiempo: 30 minutos.

Volumen: 900 mL

Tolerancia: no menos que 80%(Q) de la cantidad etiquetada de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ se ha disuelto en 30 minutos.

Ensayo. ⁽⁸⁾

Pulverizar no menos de 20 tabletas. Transferir el equivalente a 100 mg de Atenolol a un frasco volumétrico de 50 mL con 30 mL de metanol, calentar la suspensión resultante a 60° C y agitar por 15 minutos. Enfriar, diluir a 50 mL con metanol, filtrar a través de un filtro de micro-fibra de vidrio o papel (Whatman GF/C es conveniente) y tomar 0.5 mL del filtrado y transferir a un frasco volumétrico de 100 mL, con suficiente metanol para producir una solución conteniendo 0.01 mg/mL (10µg/mL) de Atenolol.

Medir la absorbancia de la solución estándar y de la muestra.

Uniformidad de dosis única. ⁽¹⁷⁾ Ver los requerimientos. (Ver Anexo 7)

3.20. MONOGRAFIA FARMACOLOGICA DE ATENOLOL TABLETAS. (20)

Atenolol tabletas contiene 50 mg ó 100 mg por tabletas.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Para el tratamiento de: Hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardiacas. Infarto del miocardio después de su recuperación. Tratamiento a largo plazo.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: Atenolol es un bloqueador beta₁ selectivo que actúa preferentemente sobre los receptores beta₁-adrenérgicos del corazón, careciendo de actividad simpaticomimética intrínseca, así como de propiedades para la estabilización de membrana. Su selectividad disminuye con el aumento de la dosis.

No está claro su mecanismo de acción en el tratamiento de la hipertensión. Su acción para disminuir el ritmo cardiaco y la contractibilidad es probable que influya en la reducción o eliminación de los síntomas de la angina.

Es compatible con diuréticos, antihipertensivos y antianginosos. Es eficaz durante las 24 horas que siguen a su administración, lo que facilita la aceptabilidad y la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

Absorción: Después de su administración por vía oral, alrededor del 50% se absorbe de forma consistente, pero incompleta, alcanzando la concentración plasmática máxima entre 2 y 4 horas. Debido a que no es significativa su biotransformación hepática, más del 90% de la cantidad absorbida llega al sistema circulatorio sin alteración alguna.

Distribución: Debido a su poca solubilidad en lípidos, penetra muy poco en los tejidos y también es muy baja su unión a proteínas (3%). Atraviesa la barrera hemato-encefálica en cantidades muy pequeñas.

Eliminación: Su vida media plasmática es de 6 a 7 horas, pero debido a que su principal vía de eliminación es el riñón, puede elevarse en pacientes con insuficiencia renal.

Contraindicaciones: Al igual que otros beta bloqueadores, ATENOLOL no debe ser empleado en las situaciones de hipersensibilidad conocida a la droga, bradicardia, choque cardiogénico, hipotensión, trastornos circulatorios arteriales periféricos severos, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, síndrome del seno enfermo, acidosis metabólica, feocromocitoma no tratado e insuficiencia cardíaca no controlada.

PRECAUCIONES GENERALES: Debe tenerse especial cuidado cuando se usa en pacientes con baja reserva cardíaca y cabe la posibilidad de un incremento en el número y la duración de los ataques de angina en pacientes con angina de Prinzmetal, debido a la ausencia de oposición a la vasoconstricción arterial coronaria mediada por los receptores alfa.

Debido a su efecto negativo sobre la conducción cardíaca, hay que tener cuidado al administrarlo a pacientes con bloqueo auriculoventricular de primer grado. Puede modificar la taquicardia de la hipoglucemia y enmascarar los signos de la tirotoxicosis. En los pacientes con un padecimiento cardíaco isquémico, el tratamiento no debe suspenderse de forma abrupta.

Durante el tratamiento con beta bloqueadores, algunos pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas a ciertos alergenicos, pueden tener una reacción más severa a los mismos y no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratarlos.

En pacientes asmáticos, puede provocar un incremento en la resistencia de las vías aéreas al paso del aire, por lo que cuando se emplea en estos pacientes, hay tener especial cuidado y en caso de presentarse esta situación, suspender el tratamiento y administrar broncodilatadores.

Si bien, es poco probable que atenolol ocasione alguna dificultad para conducir vehículos o manejar maquinaria, hay que tener presente que ocasionalmente puede provocar mareo y fatiga.

Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia: en mujeres que en el momento del parto estaban tomando atenolol, las concentraciones del medicamento en la sangre del cordón umbilical fueron prácticamente iguales que las encontradas en la sangre periférica de las madres, debido a que atenolol cruza con facilidad la barrera placentaria.

No existen estudios sobre el uso de atenolol en el primer trimestre del embarazo, por lo que no puede excluirse la posibilidad de daño fetal en caso de utilizarlo.

La administración de atenolol para el tratamiento de la hipertensión leve a moderada de mujeres embarazadas, ha sido asociada con un retraso en el crecimiento intrauterino del producto. Para el uso de atenolol en embarazadas, debe analizarse el riesgo y los beneficios esperados del tratamiento,

especialmente durante el primero y segundo trimestre del embarazo. Atenolol alcanza en la leche, concentraciones tan altas como las existentes en la sangre materna, de ahí que deban tomarse precauciones y evaluar la relación beneficio-riesgo, para decidir si se suspende la lactancia o se cambia el tratamiento.

Reacciones Secundarias y Adversas: La mayoría de las reacciones adversas reportadas son atribuibles a una exageración del efecto farmacológico del medicamento. Se han presentado bradicardia, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión postural, síncope, frialdad de las extremidades, y en pacientes susceptibles, aumento del bloqueo auriculoventricular, fenómeno de Raynaud e incremento de la claudicación intermitente en caso de estar presente. Confusión, alteraciones del estado de ánimo, psicosis y alucinaciones, trastornos del sueño, pesadillas, trastornos visuales, cefalea y mareo. Sequedad de boca y en contadas ocasiones, elevación de las transaminasas; en raros casos, toxicidad hepática que incluye colestasis intrahepática. Alopecia, sequedad de ojos y reacciones cutáneas de tipo psoriasiformes. También se ha observado la aparición de parestesias, trombocitopenia y púrpura. En pacientes con asma bronquial puede presentarse broncospasmo.

Interacciones Medicamentosas y de otro Género: Cuando se combina un betabloqueador con un bloqueador de los canales del calcio con efecto inotrópico negativo, sus efectos farmacológicos pueden exagerarse, alterándose la función ventricular y/o la conducción sinoauriculoventricular.

Esto puede dar lugar a hipotensión arterial severa, bradicardia y falla cardiaca.

(20) Si se usa de forma concomitante con dihidropiridinas (nifedipino), puede incrementarse el riesgo de hipotensión arterial y aparecer un cuadro de insuficiencia cardiaca si ésta se encontraba latente. Administrado con glucósidos digitálicos pueden dar lugar a un incremento en el tiempo de conducción auriculoventricular. Si se combina con clonidina, como todos los beta bloqueadores, puede incrementar la hipertensión de rebote que sigue a la suspensión de la clonidina. Su uso junto a los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (anti-inflamatorios no esteroideos), puede disminuir su efecto hipotensor. Hay que tomar precauciones especiales cuando se usan agentes anestésicos en pacientes que están tomando atenolol. El anestesiólogo debe estar informado para poder seleccionar el anestésico con la menor actividad inotrópica negativa que sea posible, ya que el uso de beta-bloqueadores con anestésicos puede atenuar una taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión, debiendo evitarse cualquier anestésico que provoque depresión miocárdica. Ver Anexo 16.

Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la Fertilidad: No se tiene información acerca de los efectos sobre la carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis.

Dosis y Vía de Administración: Las dosis de Atenolol deberán ser individualizadas de acuerdo con el esquema mostrado en el anexo 17.

Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental:

La sobredosificación se manifiesta por hipotensión, bradicardia, insuficiencia cardiaca aguda y bronco espasmo. El tratamiento exige un control estricto en la unidad de cuidados intensivos, debiendo hacerse lavado gástrico e ingestión de carbón activado y un laxante para prevenir la absorción de los restos del medicamento que pudieran quedar en el tracto gastrointestinal, al tiempo que debe aplicarse plasma o sustitutos del mismo para tratar la hipotensión o el choque. La posibilidad de hacer una hemodiálisis debe estar contemplada. La bradicardia excesiva puede contrarrestarse con 1-2 mg de atropina intravenosa y/o la implantación de un marcapasos cardiaco. En caso necesario, puede administrarse una dosis en bolo de 10 mg de glucagón intravenoso, misma que puede repetirse o complementarse con una infusión intravenosa de 1 a 10 mg por hora de glucagón, dependiendo de la respuesta. En caso de no disponer de glucagón o de no tener respuesta, puede administrarse un estimulante de los receptores beta-adrenérgicos, como la dobutamina, a dosis de 2.5-10 microgramos por kilo y por minuto, por infusión endovenosa. Por su efecto inotrópico positivo, también puede usarse la dobutamina para el tratamiento de la hipotensión o de la insuficiencia cardiaca aguda. La dosis de dobutamina puede incrementarse, en caso de ser necesario, hasta alcanzar la respuesta deseada de acuerdo con la situación clínica del paciente. El bronco espasmo puede revertirse con el uso de bronco dilatadores.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

CAPÍTULO IV.
DISEÑO METODOLÓGICO.

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO.

4.1. Tipo de estudio: Exploratorio – Experimental. (2)

- Exploratorio:

Atenolol es un producto farmacéutico empleado para el tratamiento de la hipertensión arterial en El Salvador, del cual se comercializa una gran cantidad de medicamentos genéricos, cuyo comportamiento se desconoce; ya que no existen estudios publicados que respalden su intercambiabilidad. Por esta razón, se realizó un estudio de perfiles de disolución con el fin de obtener datos de su desempeño In Vitro.

- Experimental:

Haciendo uso de la monografía farmacopéica y la Norma Oficial Mexicana se obtuvieron datos analíticos de la calidad de Atenolol Tabletas y de los Perfiles de Disolución, los que permitieron establecer la aptitud de estos para el uso, consumo y su posible intercambiabilidad.

4.2. Investigación Bibliográfica: Consistió en la recopilación de datos en las bibliotecas de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM), Universidad Nueva San Salvador (UNSSA) y Artículos en línea (Internet).

4.3. Investigación experimental: se llevó a cabo en los laboratorios del Centro de Investigación y Desarrollo en la Salud (CENSALUD) y del Instituto de Investigación y Desarrollo Químico Biológico (IQB).

Se realizaron las pruebas físico-químicas correspondientes a la forma farmacéutica de tabletas, entre las que se encuentran: pruebas organolépticas, determinación de la friabilidad, dureza, desintegración, Uniformidad de Dosis por variación de peso, Uniformidad de Contenido por unidad de dosis, cuantificación de principio activo, prueba de disolución y los perfiles de disolución.

4.4. Universo: tabletas de Atenolol 100 mg Innovador y Atenolol 100 mg Genérico comercializadas en El Salvador.

4.5. Muestra: Para la conformación y determinación del tamaño de la muestra se diseñó un estudio estadístico no Probabilístico, se tomaron muestras de tabletas de Atenolol 100 mg del producto innovador (producto de referencia) y un producto fabricado en El Salvador (producto genérico).

4.6. Diseño Muestreal:

Diseño No Probabilístico. Dirigido o intencional, el cual consistió en seleccionar las unidades de estudio según el criterio de los investigadores, dado que las unidades seleccionadas gozan de representatividad. (2)

4.7. Instrumento de recolección de datos:

- Hojas de cálculo (Excel), procesador de texto. (Microsoft Word)
- Hoja de recolección de datos (absorbancia, peso de la muestra, etc.) anexo

4.8 FUNDAMENTOS DEL METODO DE ANALISIS FISICO QUIMICO.

4.8.1. MONOGRAFÍA ANALÍTICA DE ATENOLOL TABLETAS. PRUEBAS FARMACOPÉICAS.

Las tabletas de Atenolol cumplen con los requerimientos establecidos bajo tabletas y con los siguientes requerimientos:

4.8.1.1. Atenolol tabletas contienen no menos que el 90.0% y no más que el 110.0% de la cantidad rotulada de Atenolol ($C_{14}H_{22}N_2O_3$). ⁽¹⁸⁾

4.8.1.2. Empaque y almacenamiento: preservar en contenedores bien cerrados. ⁽¹⁸⁾

4.8.1.3. USP Estándar de referencia: <11> USP Atenolol ER. Secar una porción a 105° por 3 horas antes de utilizarlo. Conservar en frascos bien cerrados. ⁽¹⁸⁾

4.8.1.4. Identificación. ⁽⁸⁾

Obtener el espectro de absorción ultravioleta de Atenolol estándar y muestra, en el rango de longitud de onda de 230 a 350 nm. Se exhibe máximos a 275 y 282 nm.

4.8.1.5. Disolución. <711> ⁽¹⁸⁾

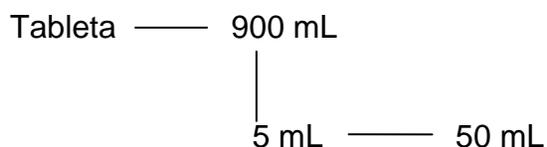
La disolución es el proceso por medio del cual un sólido con características de solubilidad relativamente razonables entra en solución. La velocidad de la disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada del la solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de una partícula sólida. Esta prueba es provista para determinar el cumplimiento con los requerimientos de disolución donde se

establecen en la monografía individual para una forma de dosis de tableta o cápsula. De los tipos de aparatos descritos, usar el especificado en la monografía individual.

- Medio: Agua.
- Aparato: 2; 50 rpm.
- Tiempo: 30 minutos.
- Volumen: 900 mL
- Tolerancia: no menos que 80% (Q) de la cantidad etiquetada de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ se ha disuelto en 30 minutos.
- Cálculo de la concentración de Atenolol:

$$C_{mx} = \frac{A_{mx} C_{St}}{A_{St}} \cdot FD$$

Muestra:



$$FD = 900 \times 50 / 5 = 9000$$

Para la cuantificación de Atenolol se llevó a cabo el esquema de diluciones mostrado anteriormente y las absorbancias máximas obtenidas se introdujeron en la ecuación de la ley de Beer.

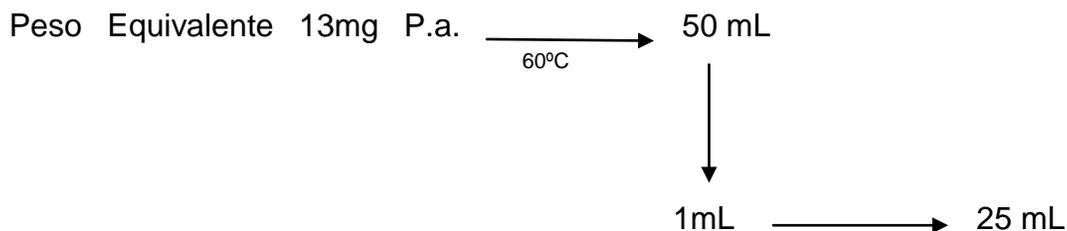
4.8.1.6. Ensayo. ⁽⁸⁾

Pulverizar no menos de 20 tabletas. Transferir el equivalente a 100 mg de Atenolol a un balón volumétrico de 50 mL con 30 mL de metanol, calentar la suspensión resultante a 60° C y agitar ocasionalmente por 15 minutos. Enfriar, diluir a 50 mL con metanol, filtrar a través de un filtro de micro-fibra de vidrio o papel (Whatman GF/C es adecuado) y tomar 0.5 mL del filtrado y transferir a un frasco volumétrico de 100 mL, con suficiente metanol para producir una solución conteniendo 0.01 mg/mL (10 µg/mL) de Atenolol. Medir la absorbancia de la solución estándar y de la muestra a la longitud de onda máxima de 275 nm, utilizando metanol como blanco.

- Preparación de la muestra.

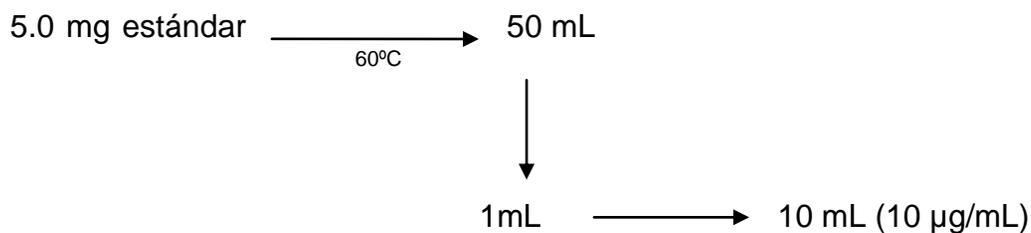
1. Pesar 20 tabletas y luego triturarlas.
2. Pesar una muestra de polvo de tabletas equivalente a 25 mg de principio activo (Atenolol).
3. Transferir la muestra a un frasco volumétrico de 50 mL y adicionar 30 mL de metanol.
4. Calentar la suspensión resultante a 60° C y agitar por quince minutos.
5. Enfriar la solución obtenida, llevar a volumen de 50 mL y filtrar.
6. Medir una alícuota de 1 mL del filtrado, transferirlo a un frasco volumétrico de 50 mL y aforar.
7. Leer la muestra obtenida en un espectrofotómetro de absorción UV a una longitud de onda máxima de 275 nm, utilizando metanol como blanco.

- Preparación de la Solución Muestra:



Factor de Dilución = $50 \times 25 / 1 = 1250$.

- Preparación de la Solución Estándar de Referencia:



4.8.1.7. Uniformidad de Unidades de Dosificación. <905> (17)

La uniformidad de dosis puede ser demostrada por dos métodos, Variación de Peso o Uniformidad de Contenido. Los requerimientos de este capítulo pueden ser aplicados a unidades de dosis que contienen un ingrediente activo y a unidades de dosis que contienen uno o más ingredientes activos, a menos que se especifique lo contrario, se debe aplicar individualmente a cada ingrediente activo en el producto.

4.8.1.8. Variación de Peso. ⁽¹⁷⁾

Para la determinación de uniformidad de unidad de dosis por variación de peso, seleccionar no menos de 30 unidades y proceder como sigue para la forma de dosis designada.

Tabletas sin cubierta y Tabletas con cubierta pelicular. Pesar exactamente 10 tabletas individualmente. De los resultados del ensayo obtenidos como lo dirige la monografía individual, calcular el contenido de ingrediente activo en cada una de 10 tabletas, asumiendo una distribución homogénea del principio activo.

4.8.1.9. Uniformidad de Contenido. ⁽¹⁷⁾

Para la determinación de la uniformidad de contenido por ensayo de unidades individuales, seleccionar no más de 30 unidades y proceder como sigue para la forma de dosis designada.

- Tomar 10 tabletas de cada uno de los especímenes a analizar.
- Introducirlos en balones volumétricos de 100 mL previamente identificados, conteniendo 30 mL de metanol.
- Llevar cada uno de los balones a un baño de agua en el ultrasonido por 15 minutos a 60° C. permitir que se enfríen a temperatura ambiente y llevar a volumen con metanol.
- Filtrar a través de filtros micro-fibra de vidrio.
- Transferir 1 mL del filtrado a un balón volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con metanol para obtener una solución de concentración teórica de 0.01 mg/mL de Atenolol.

- Leer cada una de las soluciones obtenidas a una longitud de onda de 275 nm.
- Con las absorbancias obtenidas calcular la concentración real por tableta utilizando la ecuación de la ley de Beer.

A partir de los resultados de las concentraciones (mg/tab) obtenidas llevar a cabo los siguientes cálculos:

Cálculo de la Desviación Estándar Relativa. (17)

El uso de calculadoras pre-programadas o computadoras es aceptable. Un método matemático manual es como sigue:

s = Desviación estándar de la muestra.

RSD = Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje de la medida.

X = promedio de los valores obtenidos de las unidades probadas, expresado como un porcentaje de lo etiquetado,

n = número de unidades probadas.

$x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ = valores individuales (x_i) de las unidades probadas, expresado como un porcentaje de lo rotulado.

$$\text{RSD} = 100 \, s / X \qquad s = \left[\frac{\sum (x_i - X)^2}{n - 1} \right]^{1/2}$$

Criterios. (17)

A menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, los requerimientos para uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis como está determinado por el

método de Variación de Peso o Uniformidad de Dosis se encuentra en el rango de 85% a 115% de lo rotulado y el resultado de la desviación estándar relativa es menor o igual que el 6%. Si 1 unidad está fuera del rango de 85% a 115% de la cantidad rotulada y ninguna unidad está fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad rotulada o si la desviación estándar relativa es mayor que el 6.0% o si ambas condiciones prevalecen, realizar la prueba con 20 unidades adicionales. Los requerimientos se cumplen si no más de 1 unidad de las 30 unidades está fuera del rango de 85.0% a 115.0% de la cantidad rotulada y ninguna unidad está fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad rotulada y la desviación estándar relativa de las 30 unidades de dosis no exceden el 7.8%.

4.8.2. Realización de Perfiles de Disolución según la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1988.

- Cuantificación de Principio Activo.
- Porcentaje de Principio Activo Disuelto

4.8.3. Comparación de Perfiles de Disolución según la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1988.

- Cuantificación de Principio Activo.
- Factor de Diferencia.
- Factor de Similitud.

- Interpolación de las curvas de cuantificación de porcentaje de principio activo contra el tiempo.

4.9. PRUEBAS NO FARMACOPÉICAS. ⁽⁴⁾

4.9.1. Dureza.

La dureza de una tableta es la resistencia opuesta en contra la ruptura. Es un indicativo de la aptitud de resistencia contra las exigencias causadas por el empaque, almacenamiento y transporte. Esta prueba se lleva a cabo por medio del Medidor de dureza de Stokes: el instrumento mide la fuerza requerida para romper la tableta cuando la fuerza generada por un tornillo que es aplicado diamétricamente a la tableta. La fuerza se mide en kilogramos. ⁽⁴⁾

4.9.2. Friabilidad.

Es la determinación de la abrasión (desgaste) por tambor y por agitación. Permite averiguar la resistencia a la abrasión. Como desgaste se designa a la masa de todas las partículas que se desprenden de la tableta por el efecto y sobrecarga mecánica que representa este ensayo. El desgaste se expresa en porcentaje con respecto a la masa que tenía la tableta antes del ensayo. ⁽⁴⁾

4.9.3. Aspecto externo.

Es la comprobación de que todas las tabletas presentan la forma indicada en las prescripciones estandarizadas, normalizadas o señaladas en la farmacopea y que se ajustan a las medidas de tamaño indicadas. Otras comprobaciones conciernen al estado de su superficie, lo que requiere su inspección bajo una lupa. ⁽⁴⁾

4.9.4. Apariencia.

Categoría A: Forma Farmacéutica con una unidad de dosificación útil.

Las formas farmacéuticas de dosificación pueden ser directamente manejadas.

(Ejemplo: tabletas, cápsulas, tabletas con cubierta azucarada, etc.)

Método de Prueba.

a) Farmacopéico: Ninguno.

b) No Farmacopéico:

- Brillantez: observación visual.
- Homogeneidad de la superficie. Observación visual: con puntos o manchas de diferentes colores; irregularidades en el afinado de las esquinas; trazas en las hendiduras, deformaciones, pegajosidad.
- Solución de continuidad en superficie: observación visual. ⁽⁴⁾

4.9.5. Color.

Categoría A: formas farmacéuticas que poseen una apariencia sólida.

Método de Prueba.

a) Oficial: Ninguno.

b) No Farmacopéico:

- Comparación visual: pruebas de color que pueden realizadas visualmente, observando que el color sea homogéneamente distribuido en toda la superficie visible y que corresponda al color de la prueba de comparación. ⁽⁴⁾

4.9.6. Desintegración.

Esta prueba ha sido diseñada para determinar la conformidad con los límites de desintegración establecidos en la monografía individual. Las sustancias activas

incorporadas en las tabletas sólo son óptimamente absorbibles cuando el comprimido se disgrega, o se disuelve, con rapidez. Bajo el concepto de desintegración de una tableta se entiende la disolución completa del comprimido (en las tabletas solubles) o su disgregación en sus partes componentes (gránulos, partículas de polvo). Como criterio de valoración sirve el tiempo. En los ensayos de desintegración efectuados in Vitro sirve como medio de ensayo el agua o líquidos digestivos artificiales a determinada temperatura ($37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$). El tiempo en el que la tableta debe disgregarse depende del tipo de tableta. ⁽¹⁹⁾

CAPÍTULO V.

RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.

5.0 RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.

Antes de llevar a cabo el estudio de perfiles de disolución, se realizó el estudio de control de calidad del producto, este estudio evaluó las características que definen la calidad. Estas características se pueden enmarcar en pruebas no farmacopéicas como: color, apariencia, dureza, friabilidad y desintegración; también se evalúan a través de pruebas farmacopéicas: identificación, ensayo, uniformidad de la unidad de dosis por uniformidad de contenido y la prueba de disolución.

5.1. RESULTADOS DE PRUEBAS NO FARMACOPÉICAS PARA TABLETAS DEL PRODUCTO DE REFERENCIA Y DEL PRODUCTO GENÉRICO. (4)

Con el objetivo de analizar los resultados, estos se presentan en los siguientes cuadros, con las especificaciones dadas en Colombo⁽⁴⁾:

5.1.1. Apariencia.

a) Brillantez.

Cuadro N° 1. Brillo de la tableta.

Producto.	Observaciones.
Referencia.	Las tabletas presentan brillantez en su superficie.
Genérico.	Las tabletas presentan brillantez en su superficie.

b) Homogeneidad de la superficie.

Cuadro N° 2. Presencia de irregularidades y/o manchas.

Producto.	Observaciones.
Referencia.	Las tabletas no presentan manchas, puntos, el color es uniforme y el acabado de la tableta es homogéneo, no posee deformaciones o irregularidades en su superficie.
Genérico.	Las tabletas no presentan manchas, puntos, el color es uniforme y el acabado de la tableta es homogéneo, no posee deformaciones o irregularidades en su superficie.

c) Color.

Cuadro N° 3. Comparación visual de color.

Producto.	Observaciones.
Referencia.	Color blanco.
Genérico.	Color blanco.

d) Forma.

Cuadro N° 4. Evaluación visual de la forma de la tableta.

Producto.	Observaciones.
Referencia.	Tabletas circulares, bicóncavas, ranuradas, bordes biselados, poseen el nombre comercial grabado en bajo relieve.
Genérico.	Tabletas circulares, planas, ranuradas (1 cara), bordes biselados, poseen el nombre comercial grabado en bajo relieve en la otra cara.

5.1.2. Contenedor.

Cuadro N° 5. Apariencia del blister.

Producto.	Observaciones.
Referencia.	El blister es de PVC color ámbar, posee una concavidad que contiene la tableta. Está sellado con una lámina de aluminio, la cual está impresa con el nombre comercial, nombre del principio activo, laboratorio fabricante y la concentración del producto (100mg / tableta) y una identificación para la dosificación diaria del producto y en el centro la fecha de vencimiento y el número de lote.
Genérico.	El blister es de PVC color ámbar, posee una concavidad que contiene la tableta. Está sellado con una lámina de aluminio, la cual está impresa con el nombre comercial, nombre del laboratorio fabricante, principio activo y la concentración del producto (100 mg/ tableta). Contiene la fecha de vencimiento y el número de lote grabados, este no presenta un esquema de dosificación.

5.1.3. Friabilidad.

Cuadro N° 6. Resultado de la Prueba de Friabilidad para el Producto de Referencia y el Producto Genérico.

Producto.	Especificación.	Resultado.
Referencia	El valor de F no debe ser mayor de 1%.	0.729 %
Genérico.	El valor de F no debe ser mayor de 1%.	0.176%

5.1.4. Dureza.

Cuadro N° 7. Datos obtenidos en la prueba de Dureza para el Producto de Referencia y el Producto Genérico.

No. / Kgf	Referencia.	Genérico.
Tableta 1.	13	7
Tableta 2.	9	7
Tableta 3.	12	7
Tableta 4.	14	6
Tableta 5.	11	7
Tableta 6.	14	7
Tableta 7.	10	7
Tableta 8.	11	7
Tableta 9.	15	7
Tableta 10.	10	7
Promedio:	11.9	6.9

Cuadro N° 8. Resultado de la prueba de Dureza para el Producto de Referencia y el Producto Genérico.

Producto.	Especificación.	Resultado.
Referencia.	El valor de la dureza de cada unidad de dosis no debe ser menor de 3 KgF. ⁽⁴⁾	11.9 KgF
Genérico.	El valor de la dureza de cada unidad de dosis no debe ser menor de 3 KgF. ⁽⁴⁾	6.9 KgF

5.1.5. Desintegración.

Cuadro N° 9. Resultado de la Prueba de Desintegración para el Producto de Referencia y el Producto Genérico.

Producto.	Especificación.	Resultado.
Referencia.	Menos de 30 minutos en agua.	1 minuto.
Genérico.	Menos de 30 minutos en agua.	3 minutos.

5.2. RESULTADOS DE PRUEBAS FARMACOPÉICAS PARA TABLETAS DEL PRODUCTO DE REFERENCIA Y DEL PRODUCTO GENÉRICO.

(18)

Para los análisis de cuantificación de activo se realizaron pruebas oficiales como: Identificación, Ensayo, la prueba de Disolución y la Uniformidad de Dosis por Unidad de Dosis.

5.2.1. Identificación.

Absorción de luz. En el rango de 230 a 350nm de la solución obtenida del ensayo exhibe máximos a 275 y 282 nm. (8)

Las muestras analizadas; tanto de producto de referencia como de producto genérico presentaron espectros correspondientes al estándar de referencia de Atenolol; los cuales exhiben máximos a 275 y 282 nm.

5.2.2. Uniformidad de Contenido. (100 mg/tableta)

En la uniformidad de unidad de dosis, que se expresa como Uniformidad de Contenido, se cuantifica el contenido de principio activo analizando cada una de las tabletas como ensayo individual y las primeras 10 tabletas deben

encontrarse en el rango de 85.0% al 115% de una unidad a otra y el RSD debe ser menor o igual de 6.0%, si se hubiere cumplido con este criterio la prueba finaliza en este punto, de lo contrario se repite la prueba con 20 tabletas más y se redefinen las especificaciones según lo indicado por la Farmacopea de los Estados Unidos 25 (USP 25).

Cuadro N° 10. Resultados de la prueba de uniformidad de dosis por uniformidad de contenido en tabletas de Atenolol producto de referencia.

Referencia.	Absorbancia	X_i	$ x_i - \bar{x} ^2$
<i>Estándar.</i>	<i>Stdr. 0.0484</i>	$[\] = 10.51 \mu\text{g/mL}$	<i>F.D.= 10</i>
Tableta 1.	0.0494	106.9652	9,8573
Tableta 2.	0.0488	105.6661	3,3876
Tableta 3.	0.0480	103.9338	0,0117
Tableta 4.	0.0483	104.5834	0,5743
Tableta 5.	0.0493	106.7487	8,5447
Tableta 6.	0.0488	105.6661	3,3876
Tableta 7.	0.0467	101.1190	7,3255
Tableta 8.	0.0459	99.3867	19,7036
Tableta 9.	0.0453	98.0876	32,9243
Tableta 10.	0.0490	106.0991	5,1689
Sumatoria: Promedio:		$\frac{1038.255}{10}$ $\bar{X} = 103.8256$	90,8854

$$S = \sqrt{\frac{\sum (|x_i - \bar{x}|^2)}{n-1}}$$

$$RSD = S * 100 / \text{promedio } (\bar{X})$$

$$S = \sqrt{(90,8854 / 9)}$$

$$RSD = (3,1778 * 100) / 103.8256$$

$$S = 3,1778$$

$$RSD = 3,0607\%$$

El cuadro 10 muestra que las 10 tabletas de Atenolol de Referencia analizadas cumplen con el criterio A; ya que estas se encuentran en el rango de 85% -

115% de la cantidad de principio activo rotulado y poseen un RSD (%) menor o igual del 6.0%.

Cuadro N° 11. Resultados de la prueba de uniformidad de dosis por uniformidad de contenido en tabletas de producto genérico.

Genérico.	Absorbancia	X_i	$ x_i - \bar{x} ^2$
Estándar:	0.0549	[] = 10,5 mg/mL	F.D.= 10
Tableta 1.	0,0522	99,8361	2.142,8834
Tableta 2.	0,0520	99,4536	2.107,6157
Tableta 3.	0,0553	105,7650	2.726,9546
Tableta 4.	0,0552	105,5738	2.707,0162
Tableta 5.	0,0511	97,7322	1.952,5320
Tableta 6.	0,0510	97,5410	1.935,6662
Tableta 7.	0,0506	96,7760	1.868,9349
Tableta 8.	0,0492	94,0984	1.644,5932
Tableta 9.	0,0400	76,5027	527,0677
Tableta 10.	0,0493	94,2896	1.660,1421
Tableta 11.	0,0498	95,2459	1.738,9838
Tableta 12.	0,0490	93,7158	1.613,7149
Tableta 13.	0,0488	93,3333	1.583,1293
Tableta 14.	0,0510	97,5410	1.935,6662
Tableta 15.	0,0500	95,6284	1.771,0327
Tableta 16.	0,0517	98,8798	2.055,2627
Tableta 17.	0,0512	97,9235	1.969,4709
Tableta 18.	0,0498	95,2459	1.738,9838
Tableta 19.	0,0489	93,5246	1.598,3855
Tableta 20.	0,0481	91,9945	1.478,3840
Tableta 21.	0,0500	95,6284	1.771,0327
Tableta 22.	0,0495	94,6721	1.691,4593
Tableta 23.	0,0499	95,4372	1.754,9717
Tableta 24.	0,0490	93,7158	1.613,7149
Tableta 25.	0,0501	95,8197	1.787,1668
Tableta 26.	0,0496	94,8634	1.707,2277
Tableta 27.	0,0506	96,7760	1.868,9349
Tableta 28.	0,0500	95,6284	1.771,0327
Tableta 29.	0,0489	93,5246	1.598,3855
Tableta 30.	0,0478	91,4208	1.434,5905
Sumatoria:		2.848,9617	52.467,0764
Promedio:		X = 95,6029	

$$S = \sqrt{(\sum (|x_i - \bar{x}|)^2 / n-1)}$$

$$RSD = S * 100 / \text{promedio } (\bar{X})$$

$$S = \sqrt{(52.467,0764 / 29)}$$

$$RSD = (4,8719) / 95,6029$$

$$S = 4,8719$$

$$RSD = 5,0960 \%$$

El cuadro 11 muestra que las primeras 10 tabletas de Atenolol Genérico analizadas no cumplen con el criterio A establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos 25; ya que estas no se encontraban en el rango de 85% - 115% de la cantidad de principio activo rotulado y poseían un RSD (%) mayor del 6.0%. Por lo que se procedió a analizar 20 tabletas adicionales como lo establece la bibliografía antes citada para la aceptación por medio del criterio A, caso B.

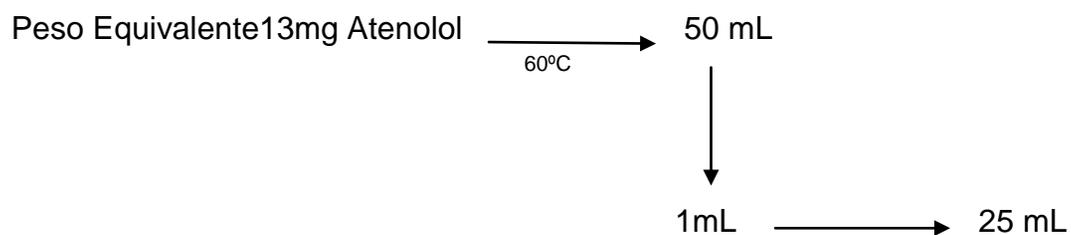
El cuadro anterior muestra el desarrollo de la prueba con 20 tabletas adicionales; al no cumplir con el criterio A caso A. Se pudo observar que la prueba de uniformidad de de dosis por unidad de contenido realizada con 30 tabletas de Atenolol Genérico cumple con el criterio A caso B; ya que, no más de una tableta se encuentra fuera del rango de 85% - 115% de la cantidad de principio activo rotulado y ninguna tableta esta fuera del rango del 75%-125% poseen un RSD (%) menor del 7.8%.

5.2.4. Ensayo. Atenolol 100 mg.

Cuadro N° 12. Peso de tabletas de Producto de Referencia.

	Peso de 20 tab. Juntas.(g)	Peso promedio de 20 tab.(g)
Líder	8.2654	0.41327

- Esquema de Dilución de Muestras:



Tabletas del Producto de Referencia.

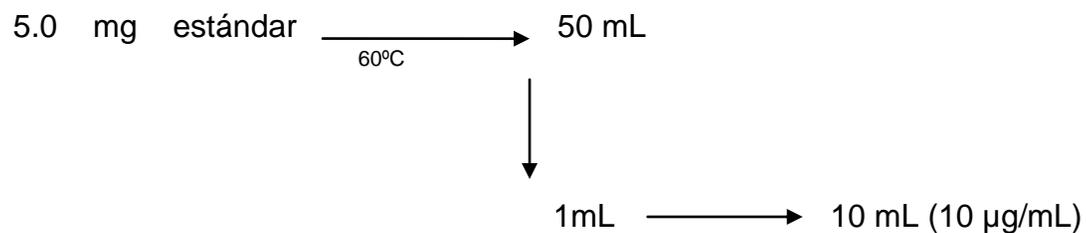
100 mg Atenolol ----- 0.41327g

13 mg Atenolol -----xg.

$$x = 0.0537 \text{ g.}$$

Factor de Dilución = $50 \times 25 / 1 = 1250$.

- Esquema de Dilución de Estándar:



ESTANDAR.

5.00 mg estándar Atenolol -----100.26%

x mg estándar Atenolol -----100%

$$x = 4.9870 \text{ mg. Abs} = 0.0542$$

5.2.2.1. Cálculos para la Determinación del Ensayo para el Producto de Referencia.

Producto de Referencia.

Peso 1: 0.0536 g. Abs.: 0.0614

Peso 2: 0.0539 g. Abs.: 0.0586

$$C_{mx} = \frac{A_{mx} C_{St}}{A_{St}} \times FD$$

Donde:

$$A_{mx} = 0.0614$$

$$C_{St} = 0.0101 \text{ mg/mL}$$

$$A_{St} = 0.0542$$

$$FD = 1250$$

$$1) C_{mx} = (0.0614/0.0542) \cdot 0.0101 \text{ mg/mL} \cdot 1250 = 14.3021 \text{ mg.}$$

14.3021 mg Atenolol-----0.0536 g

x mg Atenolol -----0.41327 g

$$x = 110.2729 \text{ mg Atenolol / tableta}$$

$$2) \quad C_{mx} = (0.0586/0.0542) * 0.0101 \text{ mg/mL} * 1250 = 13.6499 \text{ mg p.a.}$$

$$13.6499 \text{ mg Atenolol} \text{ -----} 0.0539 \text{ g}$$

$$x \text{ mg Atenolol} \text{ -----} 0.41327 \text{ g}$$

$$x = 104.6585 \text{ mg Atenolol / tableta}$$

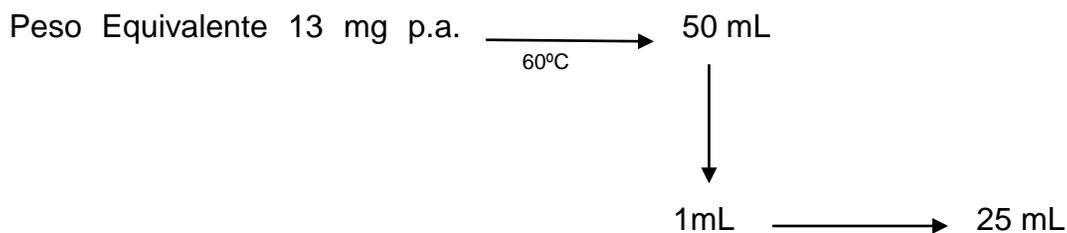
Promedio: 107.4657 mg Atenolol / tableta

5.2.4.2. Cálculos para la Determinación del Ensayo para el Producto Genérico.

Cuadro N°13. Peso de tabletas de Producto Genérico.

	Peso de 20 tab. Juntas.(g)	Peso promedio de 20 tab.(g)
Genérico.	6.3388	0.31694

- Esquema de Dilución de Muestras:



GENÉRICO.

Peso 1: 0.0412 g. Abs.: 0.0555

Peso 2: 0.0412 g. Abs.: 0.0535

$$C_{mx} = \frac{A_{mx} C_{St}}{A_{St}} \text{ FD}$$

$$1) \quad C_{mx} = (0.0555/0.0542) * 0.0101 \text{ mg/mL} * 1250 = 12.9278 \text{ mg. p.a.}$$

$$12.9278 \text{ mg Atenolol} \text{ -----} 0.0412 \text{ g}$$

$$x \text{ mg Atenolol} \text{ -----} 0.31694 \text{ g}$$

$$\mathbf{x = 99.4499 \text{ mg Atenolol /tab}}$$

$$2) \quad C_{mx} = (0.0535/0.0542) * 0.0101 \text{ mg/mL} * 1250 = 12.4619 \text{ mg p.a.}$$

$$12.4619 \text{ mg Atenolol} \text{ -----} 0.0412 \text{ g}$$

$$x \text{ mg Atenolol} \text{ -----} 0.31694 \text{ g}$$

$$\mathbf{x = 95.8658 \text{ mg Atenolol /tab.}}$$

Promedio: 97.6578 mg Atenolol / tableta

Los resultados del ensayo para el producto de referencia y el producto genérico se encuentran dentro de los límites sugeridos por la Farmacopea de los Estados Unidos USP 25 que van del 90 -110 % sobre la cantidad rotulada que para este caso es de 100 mg por tableta.

5.2.5 Prueba de Disolución.

Para la prueba de Disolución, las tabletas deberán de encontrarse disueltas en un tiempo de 30 minutos y deben disolverse en no menos de 80% + 5% del porcentaje sobre lo rotulado de principio activo para cumplir con el criterio S₁ de

la Prueba de Disolución, sino se cumpliera se deberá probar con 6 tabletas mas y el total de las 12 deberá estar en un $Q - 15\%$ (S_2). Los productos deben cumplir con lo especificado en la prueba de disolución para el criterio S_1 .

5.2.5.1. Prueba de Disolución para el Producto de Referencia.

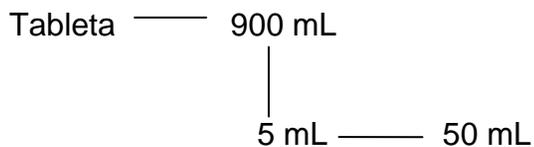
Cuadro N° 14. Tabla de datos de la Prueba de Disolución para el Producto de Referencia.

Tableta	Absorbancia	Concentración	%
1	0,0510	99,6713	99,6713
2	0,0480	93,8083	93,8083
3	0,0480	93,8083	93,8083
4	0,0483	94,3946	94,3946
5	0,0490	95,7626	95,7626
6	0,0493	96,3489	96,3489

- Ejemplo del cálculo de la concentración de Atenolol:

$$C_{mx} = \frac{A_{mx} \cdot C_{St}}{A_{St}} \cdot FD$$

Muestra:



$$FD = 900 \times 50 / 5 = 9000$$

Donde:

$$A_{mx} = 0.0480$$

$$C_{st} = 10.51 \mu\text{g/mL}$$

$$A_{st} = 0.0484$$

$$FD = 9$$

$$C_{mx} = \frac{(0.0480 * 10.51 \mu\text{g/mL} * 9)}{0.0484}$$

$$C_{mx} = 93,8083 \text{ mg Atenolol/ tableta}$$

- Ejemplo del cálculo del % de Atenolol por tableta:

$$\% = \frac{C_{mx} * 100\%}{\text{mg p.a./rotulados}}$$

$$\% = \frac{93,8083 \text{ mg} * 100\%}{100 \text{ mg}}$$

$$\% = 93,8083$$

5.2.5.2. Prueba de Disolución para el Producto Genérico.

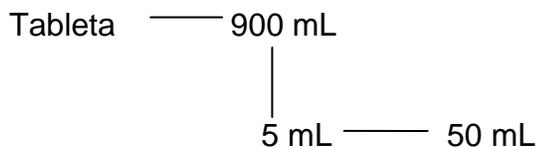
Cuadro N°15. Tabla de datos de la Prueba de Disolución para el Producto Genérico.

Tableta	Absorbancia	Concentración	%
1	0,0431	84,2320	84,2320
2	0,0428	83,6457	83,6457
3	0,0412	80,5188	80,5188
4	0,0441	86,1863	86,1863
5	0,0423	82,6685	82,6685
6	0,0437	85,4046	85,4046

- Ejemplo del cálculo de la concentración de Atenolol:

$$C_{mx} = \frac{A_{mx} C_{St}}{A_{St}} FD$$

Muestra:



$$FD = 900 \times 50 / 5 = 9000$$

Donde:

$$A_{mx} = 0.0431$$

$$C_{St} = 10.51 \mu\text{g/mL}$$

$$A_{St} = 0.0484$$

$$FD = 9$$

Entonces:

$$C_{mx} = \frac{(0.0431 * 10.51 \mu\text{g/mL} * 9)}{0.0484}$$

$$C_{mx} = 84,2320 \text{ mg/ tableta}$$

- Ejemplo del cálculo del % de Atenolol por tableta:

$$\% = \frac{C_{mx} * 100\%}{\text{mg p.a./rotulados}}$$

$$\% = \frac{84,2320\text{mg} * 100\%}{100 \text{ mg}}$$

$$\% = 84,2320$$

5.3. RESULTADOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ATENOLOL.

La Norma establece que al realizar un perfil de disolución se debe de evaluar un mínimo de 12 unidades para la determinación de cada perfil, de los cuales se utilizarán los datos de la disolución promedio. El coeficiente de variación de los valores medios no debe ser mayor o igual a 20% en el primer tiempo y para los tiempos restantes no debe exceder el 10%. La disolución para ambos productos debe ser realizada las mismas condiciones de trabajo. Los tiempos de disolución para ambos perfiles deben ser iguales: 5, 15, 20, 30 y 45 minutos, al igual que la alícuota extraída, la temperatura del medio de disolución y la velocidad de agitación (rpm).

Marcha Analítica del Perfil de Disolución.

1. Pesar e identificar las tabletas correspondientes a cada producto (12 tabletas por día de análisis).
2. Introducir cada tableta en el correspondiente vaso del disolutor (previamente ajustado a las condiciones especificadas en la monografía de Atenolol) e iniciar el control del tiempo de disolución.
3. A los 5 minutos extraer 5 mL del medio de disolución contenido en cada vaso en un tiempo de 2 minutos para cada vaso y hacerlo pasar a través de papel filtro depositándolo en un tubo de ensayo identificado con el número de tableta y el tiempo de muestreo. Reponer inmediatamente la misma cantidad de medio de disolución (agua destilada) a la misma temperatura.

4. Repetir el paso anterior en cada uno de los tiempos correspondientes a los puntos de muestreo especificados: 5, 15, 20, 30 y 45 minutos.
5. Tomar 1.0 mL de la solución previamente filtrada y transferirla a un balón de 10.0 mL y llevar a volumen con agua destilada.
6. Leer en espectrofotómetro u.v.
7. Calcular la cantidad de Atenolol disuelto utilizando la ley de Beer:

$$C_{mx} = \frac{A_{mx} C_{St}}{A_{St}} \times FD$$

8. Calcular el porcentaje de Atenolol disuelto en cada punto de muestreo.
9. Calcular las concentraciones promedios de Atenolol disuelto, % de Atenolol disuelto para cada tiempo. (ver anexos 11-14)

Cuadro 16. Resultados obtenidos del Perfil de Disolución del Producto de Referencia.

Perfil de Disolución del Producto de Referencia.										
No. Análisis:	12/2006	Ref.:	USP 25, NOM	Método:	UV	Forma Farmacéutica:	Tabletas	Lote:	833	
Nombre del Producto:	Tenormin.		Aparato:	2		Volumen del medio:	900 mL	Rpm.:	50	
Medio de Disolución:	Agua.	Concentración:		100 mg		Tiempo de análisis:	45 min.	Q =	80%	
Fecha fabricación:	02/04	Fecha Vencimiento:		02/08		Alícuota tomada:	5 mL (con reposición)			
	TIEMPO 1 (5 minutos)		TIEMPO 2 (15 minutos)		TIEMPO 3. (20 minutos)		TIEMPO 4. (30 minutos)		TIEMPO 5. (45 minutos)	
Tableta	absorbancia	%	absorbancia	%	absorbancia	%	absorbancia	%	absorbancia	%
1	0.0468	68.4352	0.0574	83.8531	0.0591	86.4556	0.0731	106.8622	0.0803	117.4653
2	0.0437	64.8848	0.0527	78.2493	0.0586	86.9992	0.0710	105.3819	0.0728	108.0445
3	0.0477	69.5948	0.0502	73.2454	0.0578	84.3386	0.0703	102.4371	0.0770	112.3009
4	0.0432	64.4627	0.0495	73.9341	0.0591	88.1862	0.0689	102.9042	0.0764	114.0203
5	0.0458	68.5942	0.0491	73.5651	0.0556	83.2583	0.0687	102.8112	0.0638	95.4681
6	0.0507	75.0882	0.0550	81.4210	0.0579	85.6760	0.0721	106.7463	0.0736	108.9595
7	0.0372	55.3108	0.0504	74.9773	0.0647	96.2428	0.0776	115.3724	0.0890	132.4327
8	0.0490	71.5920	0.0517	75.5548	0.0539	78.7713	0.0797	116.4268	0.0851	124.2649
9	0.0451	66.9070	0.0537	79.6844	0.0558	82.8531	0.0770	114.2835	0.0799	118.6334
10	0.0461	68.6741	0.0510	75.9624	0.0611	91.0095	0.0630	93.8122	0.0699	104.1340
11	0.0515	77.5072	0.0547	82.3156	0.0574	86.3798	0.0681	102.5274	0.0780	117.4214
12	0.0418	62.9570	0.0497	74.7789	0.0617	92.8526	0.0687	103.4731	0.0768	115.6117
PROM.:	0.0457	67.8340	0.0521	77.2951	0.0586	86.9186	0.0715	106.0865	0.0769	114.0631
RSD:		8.5105		4.7770		5.4354		6.1366		8.3482

Cuadro 17. Resultados obtenidos del Perfil de Disolución del Producto Genérico.

Perfil de Disolución del Producto Genérico.										
No. Análisis:	12/2006	Ref.:	USP 25, NOM	Método:	UV	Forma Farmacéutica:	Tabletas	Lote:	0507182	
Nombre del Producto:	Nor-Tenol		Aparato:	2		Volumen del medio:	900 mL	rpm.:	50	
Medio de Disolución:	Agua.	Concentración:		100 mg		Tiempo de análisis:	45 min.	Q =	80%	
Fecha fabricación:	07/05	Fecha Vencimiento:		07/08		Alícuota tomada:	5 mL (con reposición)			
	TIEMPO 1. (5 minutos)		TIEMPO 2. (15 minutos)		TIEMPO 3. (20 minutos)		TIEMPO 4. (30 minutos)		TIEMPO 5. (45 minutos)	
Tableta	absorbancia	%	absorbancia	%	absorbancia	%	absorbancia	%	absorbancia	%
1	0.0200	29.6539	0.0413	61.2649	0.0480	71.1692	0.0660	97.8577	0.0696	103.2577
2	0.0181	26.4642	0.0381	55.8299	0.0480	70.3369	0.0630	92.3579	0.0725	106.1850
3	0.0193	28.5626	0.0394	58.3091	0.0480	71.0365	0.0654	96.7415	0.0696	102.9565
4	0.0160	23.5835	0.0411	60.5802	0.0520	76.6465	0.0673	99.1826	0.0655	96.4901
5	0.0230	34.1871	0.0420	62.4286	0.0491	72.9820	0.0664	98.6438	0.0676	100.4297
6	0.0200	29.5343	0.0467	68.9182	0.0502	74.1015	0.0608	89.7337	0.0644	95.1702
7	0.0197	29.1260	0.0317	46.6978	0.0528	77.8813	0.0767	113.0794	0.0704	103.7787
8	0.0171	25.4660	0.0271	40.3496	0.0474	70.4367	0.0636	94.5314	0.0764	113.6004
9	0.0193	28.9882	0.0309	46.5006	0.0531	79.8903	0.0654	98.3173	0.0738	111.0792
10	0.0204	30.5484	0.0315	47.1210	0.0545	81.6291	0.0687	102.9148	0.0721	108.0067
11	0.0193	28.7055	0.0346	51.4743	0.0527	78.4042	0.0664	98.8141	0.0792	117.8817
12	0.0218	32.5154	0.0338	50.2390	0.0512	76.2120	0.0602	89.5885	0.0755	112.4108
PROM.:	0.0195	28.9446	0.0365	54.1428	0.0506	75.0605	0.0658	97.6469	0.0714	105.9372
RSD:		9.9310		15.5038		5.2331		6.4562		6.5542

Cuadro N° 18. Absorbancia y porcentaje de Atenolol disuelto en tabletas de Producto de Referencia.

tableta	T1 (5 minutos)		T2 (15 minutos)		T3 (20 minutos)	
	absorbancia	%	absorbancia	%	absorbancia	%
1	0.0468	68.4352	0.0574	83.8531	0.0591	86.4556
2	0.0437	64.8848	0.0527	78.2493	0.0586	86.9992
3	0.0477	69.5948	0.0502	73.2454	0.0578	84.3386
4	0.0432	64.4627	0.0495	73.9341	0.0591	88.1862
5	0.0458	68.5942	0.0491	73.5651	0.0556	83.2583
6	0.0507	75.0882	0.0550	81.4210	0.0579	85.6760
7	0.0372	55.3108	0.0504	74.9773	0.0647	96.2428
8	0.0490	71.5920	0.0517	75.5548	0.0539	78.7713
9	0.0451	66.9070	0.0537	79.6844	0.0558	82.8531
10	0.0461	68.6741	0.0510	75.9624	0.0611	91.0095
11	0.0515	77.5072	0.0547	82.3156	0.0574	86.3798
12	0.0418	62.9570	0.0497	74.7789	0.0617	92.8526
x =	0.0457	67.8340	0.0521	77.2951	0.0586	86.9186
s =	0.0040	5.7730	0.0026	3.6924	0.0029	4.7243
RSD =	8.6831	8.5105	4.9939	4.7770	5.0127	5.4354

tableta	T4 (30 minutos)		T5 (45 minutos)	
	absorbancia	%	absorbancia	%
1	0.0731	106.8622	0.0803	117.4653
2	0.0710	105.3819	0.0728	108.0445
3	0.0703	102.4371	0.0770	112.3009
4	0.0689	102.9042	0.0764	114.0203
5	0.0687	102.8112	0.0638	95.4681
6	0.0721	106.7463	0.0736	108.9595
7	0.0776	115.3724	0.0890	132.4327
8	0.0797	116.4268	0.0851	124.2649
9	0.0770	114.2835	0.0799	118.6334
10	0.0630	93.8122	0.0699	104.1340
11	0.0681	102.5274	0.0780	117.4214
12	0.0687	103.4731	0.0768	115.6117
x =	0.0715	106.0865	0.0769	114.0631
s =	0.0047	6.5101	0.0066	9.5222
RSD =	6.5972	6.1366	8.6354	8.3482

Gráficos de Comportamiento de Disolución de Tabletas de Atenolol de Referencia.

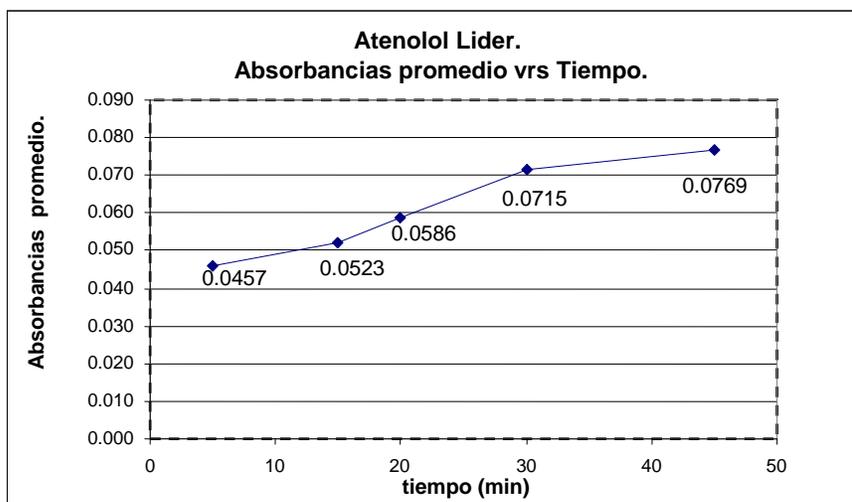


Figura 1. Gráfico de Perfil de Disolución de Atenolol de Referencia. Absorbancias promedio vrs. Tiempo.

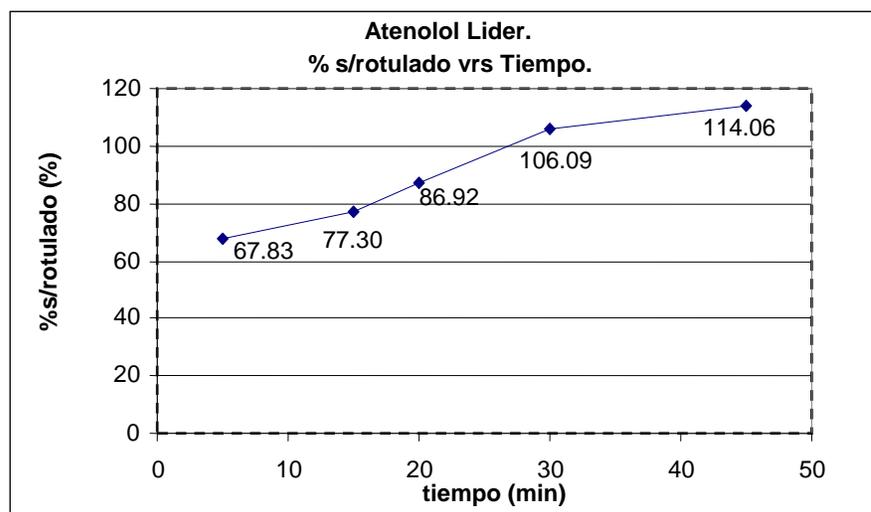


Figura 2. Gráfico de Perfil de Disolución de Atenolol de Referencia. % Atenolol disuelto promedio vrs. Tiempo.

Cuadro N°19. Absorbancia y porcentaje de Atenolol disuelto en tabletas de Producto Genérico.

tableta	T1 (5 minutos)		T2 (15 minutos)		T3 (20 minutos)	
	absorbancia	%	absorbancia	%	absorbancia	%
1	0.0200	29.6539	0.0413	61.2649	0.0480	71.1692
2	0.0181	26.4642	0.0381	55.8299	0.0480	70.3369
3	0.0193	28.5626	0.0394	58.3091	0.0480	71.0365
4	0.0160	23.5835	0.0411	60.5802	0.0520	76.6465
5	0.0230	34.1871	0.0420	62.4286	0.0491	72.9820
6	0.0200	29.5343	0.0467	68.9182	0.0502	74.1015
7	0.0197	29.1260	0.0317	46.6978	0.0528	77.8813
8	0.0171	25.4660	0.0271	40.3496	0.0474	70.4367
9	0.0193	28.9882	0.0309	46.5006	0.0531	79.8903
10	0.0204	30.5484	0.0315	47.1210	0.0545	81.6291
11	0.0193	28.7055	0.0346	51.4743	0.0527	78.4042
12	0.0218	32.5154	0.0338	50.2390	0.0512	76.2120
x =	0.0195	28.9446	0.0365	54.1428	0.0506	75.0605
s =	0.0019	2.8745	0.0058	8.3942	0.0025	3.9280
RSD =	9.6851	9.9310	15.8433	15.5038	4.8537	5.2331

tableta	T4 (30 minutos)		T5 (45 minutos)	
	absorbancia	%	absorbancia	%
1	0.0660	97.8577	0.0696	103.2577
2	0.0630	92.3579	0.0725	106.1850
3	0.0654	96.7415	0.0696	102.9565
4	0.0673	99.1826	0.0655	96.4901
5	0.0664	98.6438	0.0676	100.4297
6	0.0608	89.7337	0.0644	95.1702
7	0.0767	113.0794	0.0704	103.7787
8	0.0636	94.5314	0.0764	113.6004
9	0.0654	98.3173	0.0738	111.0792
10	0.0687	102.9148	0.0721	108.0067
11	0.0664	98.8141	0.0792	117.8817
12	0.0602	89.5885	0.0755	112.4108
x =	0.0658	97.6469	0.0714	105.9372
s =	0.0043	6.3042	0.0044	6.9434
RSD =	6.4702	6.4562	6.2115	6.5542

Gráficos de Comportamiento de Disolución de Tabletadas de Atenolol Genérico.

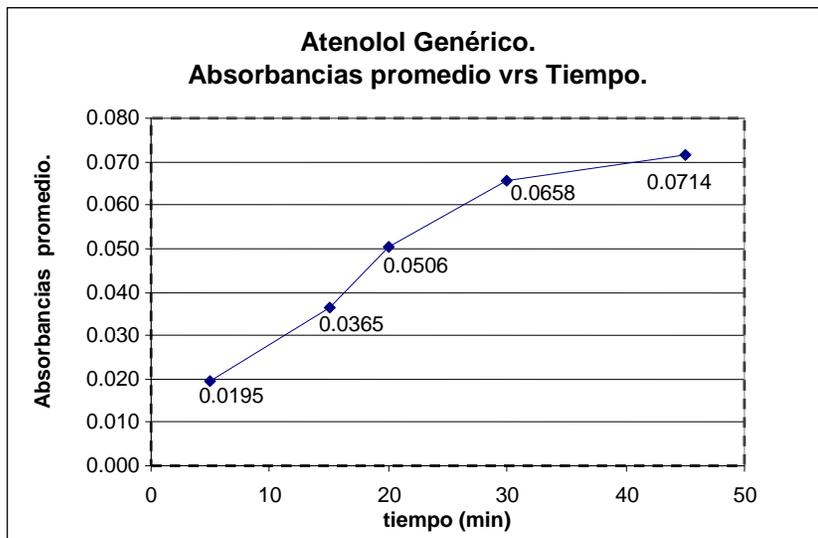


Figura 3. Gráfico de Perfil de Disolución de Atenolol Genérico. Absorbancias promedio vrs. Tiempo.

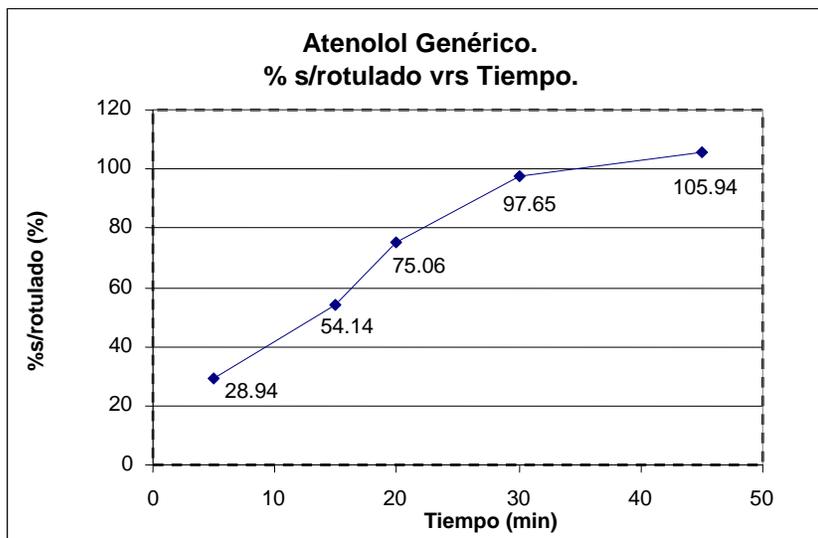


Figura 4. Gráfico de Perfil de Disolución de Atenolol Líder. % Atenolol disuelto promedio vrs. Tiempo

5.4 RESULTADOS DEL FACTOR DE DIFERENCIA Y SIMILITUD DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ATENOLOL.

Después de realizar todas las pruebas de calidad oficiales y no oficiales, se efectuó el estudio de los perfiles de disolución; el cual es utilizado para comparar el comportamiento de los medicamentos estudiados con los requerimientos y especificaciones in Vitro para una posible intercambiabilidad. Se tomó como base la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 la cual establece: en la valoración del principio activo de producto estudiado (genérico) debe encontrarse dentro de los límites con respecto al producto de referencia. Los resultados obtenidos en la valoración de activo, expresado en porcentaje sobre lo rotulado para el producto genérico no cumple el requerimiento de la Norma Oficial Mexicana, ya que presenta una diferencia mayor al 5% en relación con el producto de referencia.

5.4.1 Factor de Diferencia.

El factor de diferencia se determina por medio de la siguiente fórmula:

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

Donde:

n: número de tiempos de muestreo.

R_t: valor de disolución en cada tiempo de muestreo para el producto de referencia.

P_t: valor de disolución en cada tiempo de muestreo para el producto genérico.

Ejemplo de Cálculo para la Determinación del Factor de Diferencia en los diferentes tiempos; para el tiempo 5 a los 60 minutos.

Datos:

$$n = 2$$

$$R_t = 77.2951$$

$$P_t = 54.1428$$

$$\Sigma |R_t - P_t| = 61.6208$$

$$\Sigma R_t = 145.1291$$

- Sustituyendo en la formula: $f_1 = \left\{ \left[\frac{\Sigma_{t=1}^n |R_t - P_t|}{\Sigma_{t=1}^n R_t} \right] \right\} \times 100$

$$f_1 = \left\{ \left[\frac{\Sigma_{t=1}^n |R_t - P_t|}{\Sigma_{t=1}^n R_t} \right] \right\} \times 100$$

$$f_1 = (61.6208 / 145.1291) \times 100$$

$$f_1 = 42.4593$$

Cuadro N° 20. Resultados del Factor de Diferencia del Producto de Referencia contra el Producto Genérico.

FACTOR DE DIFERENCIA (f_1).					
TIEMPO	5 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN
Rt	67.8340	77.2951	86.9186	106.0865	114.0631
Pt	28.9446	54.1428	75.0605	97.6469	105.9372
Rt - Pt	38.8894	23.1523	11.8581	8.4397	8.1258
$\Sigma R_t - P_t $	38.4685	61.6208	73.4789	81.9185	90.0443
ΣR_t	67.8340	145.1291	232.0477	338.1342	452.1973
$\left[\frac{\Sigma_{t=1}^n R_t - P_t }{\Sigma_{t=1}^n R_t} \right]$	0.5671	0.4246	0.3167	0.2423	0.1991
f_1	56.7097	42.4593	31.6654	24.2266	19.9126

El factor de diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas. Los valores del factor de diferencia para cada tiempo de los perfiles de disolución debe encontrarse en el rango de cero al 15 por ciento; por lo tanto, basados en los resultados obtenidos en el cuadro anterior es posible observar que los valores del factor de diferencia (f_1) para cada tiempo de los perfiles de disolución son valores que no están comprendidos en el rango de aceptación. Por lo tanto, las diferencias entre los puntos temporales de cada curva son demasiado elevadas como para establecer una posible intercambiabilidad.

5.4.2 Factor de Similitud.

La comparación de los perfiles de disolución se lleva a cabo utilizando el factor de similitud (f_2), que es un factor de ajuste en los cuales se compara los resultados obtenidos en los perfiles de disolución; este factor debe ser cercano a 100 o en un intervalo entre 50 y 100, siendo estos valores un indicativo de curvas de perfiles de disolución similares.

Fórmula:

$$f_2 = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum (R_t - P_t)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

Donde:

n: número de tiempos de muestreo.

Rt: valor de disolución en cada tiempo de muestreo para el producto de referencia.

Pt: valor de disolución en cada tiempo de muestreo para el producto genérico.

Ejemplo de Cálculo para la Determinación del Factor de Similitud en los diferentes tiempos; para el tiempo 2, a los 15 minutos.

Datos:

$$n = 2$$

$$Rt = 77.2951$$

$$Pt = 54.1428$$

$$(Rt - Pt) = 23.1523$$

$$(Rt - Pt)^2_2 = 536.0311$$

$$(Rt - Pt)^2_1 = 1479.8219$$

$$\Sigma (Rt - Pt)^2 = 2015.8530$$

- Sustituyendo en la formula:

$$f_2 = 50 \text{ Log } ([1 + (1/n) \Sigma n (Rt-Pt)^2]^{-0.5} \times 100)$$

$$f_2 = 50 \log ([1 + (1/2) (2015.8530)]^{-0.5} \times 100)$$

$$f_2 = 50 \log (3.1538)$$

$$f_2 = 24.9035$$

Cuadro N° 21. Resultados de Factor de Similitud del Perfil de Disolución Atenolol Producto de Referencia vrs Atenolol Genérico.

FACTOR DE SIMILITUD (f_2).					
TIEMPO	5 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN
Rt	67.8340	77.2951	86.9186	106.0865	114.0631
Pt	28.9446	54.1428	75.0605	97.6469	105.9372
Rt - Pt	38.8894	23.1523	11.8581	8.4397	8.1258
(Rt - Pt) ²	1512.3865	536.0311	140.6135	71.2277	66.0292
Puntos (n)	1.0000	2.0000	3.0000	4.0000	5.0000
$\Sigma (Rt - Pt)^2$	1479.8219	2015.8530	2156.4665	2227.6942	2293.7235
$[1 + (1/n) \Sigma n (Rt-Pt)^2]^{-0.5}$	0.0260	0.0315	0.0373	0.0423	0.0466
$([1 + (1/n) \Sigma n (Rt-Pt)^2]^{-0.5}) * 100$	2.5987	3.1483	3.7272	4.2336	4.6638
$f_2 =$	20.7374	24.9035	28.5694	31.3356	33.4371

El cuadro 21 muestra como se ha desglosado la fórmula para encontrar el factor de similitud según la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998; la cual establece que, los valores del factor de similitud para cada uno de los diferentes tiempos deben estar en un rango del 50 – 100 para poder concluir que dos medicamentos son equivalentes entre si. Por lo tanto, el producto genérico no cumple con este criterio en ninguno de sus tiempos.

5.5 COMPARACION DE RESULTADOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN.

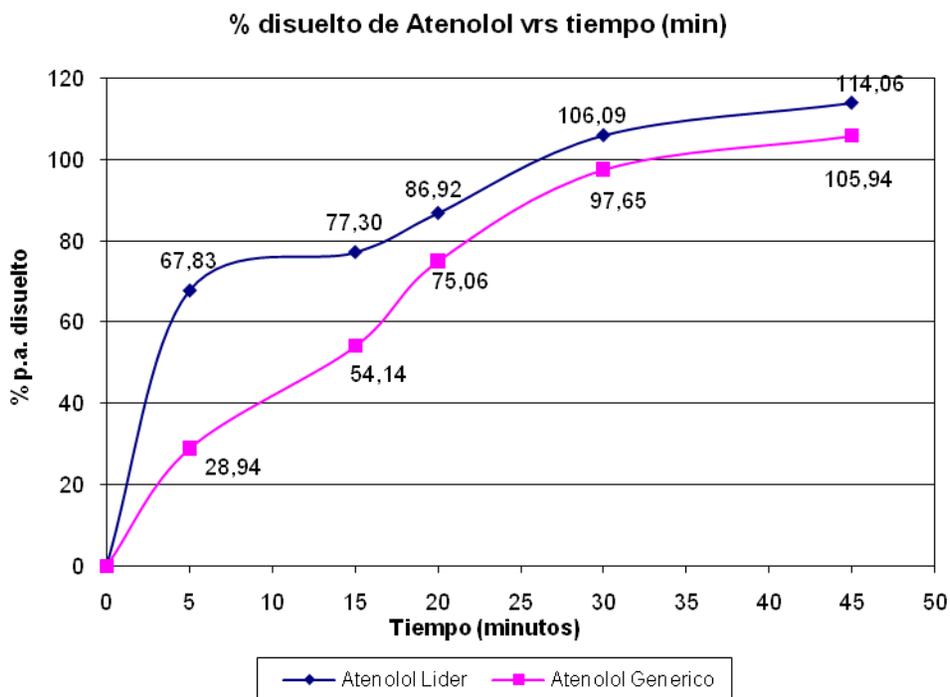


Figura 5. Promedios de Porcentajes Disueltos vrs. Tiempo del Perfil de Disolución de Atenolol de Referencia vrs Atenolol Genérico.

En la figura 5 se presenta un gráfico comparativo de los porcentajes de principio activo disuelto de las tabletas de Atenolol de Referencia (Líder) contra Atenolol Genérico; en cada uno de los tiempos establecidos para llevar a cabo el perfil de disolución (5, 15, 20, 30 y 45 minutos). Se puede observar que el producto de referencia a los 20 minutos ya ha alcanzado un poco más del 80% de principio activo disuelto, mientras que el producto genérico en este punto había liberado un 75.06% del principio activo, y a pesar que su comportamiento

fue creciente no logró igualar en ningún punto del perfil de disolución al producto de referencia.

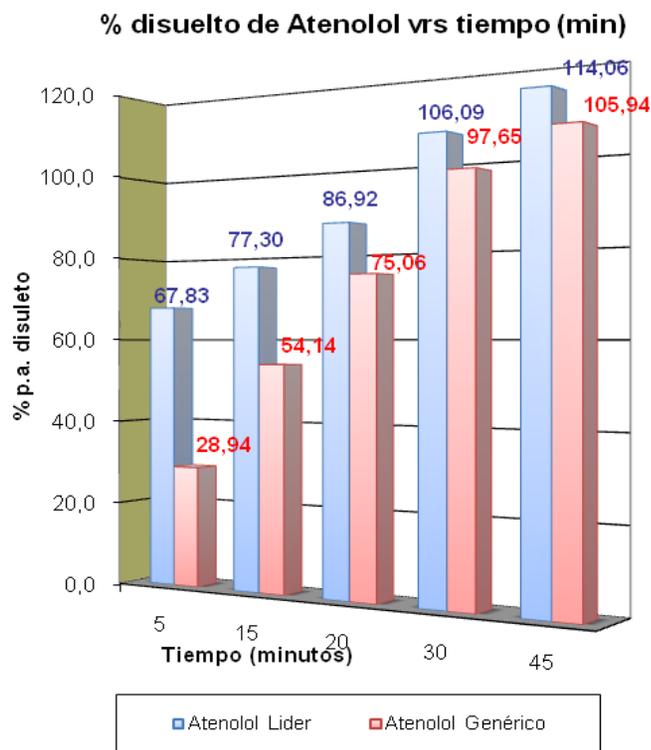


Figura 6. Gráfico comparativo de las curvas de comportamiento de los Perfiles de Disolución de Atenolol Referencia y Atenolol Genérico.

En la figura 6 se presenta un gráfico comparativo de las curvas de comportamiento del producto de referencia vrs el producto genérico. Se observa que en ninguno de los tiempos establecidos (5, 15, 20, 30 y 45 minutos) para el perfil de disolución estas curvas se superponen; siendo la curva del producto genérico la que presenta un bajo desempeño en comparación con la curva del producto de referencia, evidenciándose esta

diferencia desde el primer punto; que es el correspondiente a 5 minutos, en el cual el producto de referencia ya había alcanzado un 67.83% de principio activo disuelto, mientras que el producto genérico a penas alcanzó un 28.94% de principio activo disuelto para este primer punto.

Estos resultados, evidenciados claramente en el gráfico de la figura 6 demuestran que el desempeño de ambos productos no es comparable y que no existe la posibilidad de una intercambiabilidad entre ellos.

CAPÍTULO VI.
CONCLUSIONES.

6.0 CONCLUSIONES.

- 6.1. Se llevaron a cabo las pruebas de control de calidad en el producto de referencia; para formas farmacéuticas orales sólidas, específicamente las citadas para tabletas oficiales o no oficiales; éstas son: apariencia, friabilidad, dureza, desintegración; y las pruebas farmacopéicas de control de calidad: uniformidad de dosis por uniformidad de contenido, cuantificación de principio activo (ensayo), variación de peso y la prueba de disolución, de las cuales se obtuvieron resultados conforme a las especificaciones establecidas en las correspondientes bibliografías. Por lo tanto, el producto de Referencia cumple con los requerimientos establecidos por la bibliografía no farmacopéica y farmacopéica para garantizar su calidad.
- 6.2. Se llevaron a cabo las pruebas de control de calidad en el producto genérico para formas farmacéuticas orales sólidas, específicamente las citadas para tabletas oficiales o no oficiales; éstas son: apariencia, friabilidad, dureza, desintegración; y las pruebas farmacopéicas de control de calidad: uniformidad de dosis por uniformidad de contenido, cuantificación de principio activo (ensayo), variación de peso, de las cuales se obtuvieron resultados conforme a las especificaciones establecidas a excepción de la prueba de uniformidad de contenido por unidad de dosis, donde las concentraciones obtenidas se encontraron

fuera del rango establecido y el valor de RSD (%) fue mayor de 6%, de la misma forma, la prueba de disolución no presentó conformidad a los criterios establecidos para S_1 al ser las concentraciones a los 30 minutos de la prueba menores a $Q + 5\%$. Por lo tanto, se puede declarar que el producto genérico no es farmacéuticamente equivalente con el producto de referencia, al no cumplir con los requerimientos exigidos anteriormente.

- 6.3. La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 para la evaluación de los perfiles de disolución establece que no debe existir una diferencia mayor al 5% entre los resultados de las valoraciones de principio activos para el producto de referencia y el producto genérico. En el caso de Atenolol genérico el resultado de la valoración de principio activo fue de 97.6578 mg/tab. y para Atenolol de referencia fue de 107.4657 mg/tab.; dando como resultado una diferencia mayor de 9%, por lo que es no conforme a dicho requerimiento.
- 6.4. Otro requerimiento de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 es que los valores del coeficiente de variación (RSD) para el primer tiempo deben ser menores al 20% y menores al 10% para los tiempos siguientes de una misma muestra. En el caso del producto de referencia observamos que los valores del coeficiente de variación (RSD) cumplen con este requerimiento (8.5105%, 4.7770%, 5.4354%, 6.1366% y 8.3482%

respectivamente); sin embargo, para el producto genérico el valor obtenido de coeficiente de variación (RSD) es menor del 20% para el primer tiempo de muestreo, pero para el segundo punto correspondiente a 15 minutos el valor del coeficiente de variación (RSD) es de 15.5038%, por lo que no se cumple con este requerimiento.

- 6.5. En el caso del cálculo del factor de diferencia (f_1), La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 establece que un valor aceptable para una posible intercambiabilidad debe encontrarse entre 0-15. Para el caso de los perfiles de disolución de Atenolol ninguno de sus puntos evaluados presenta valores comprendidos en este rango. Presentando los valores más elevados al inicio del análisis y los más bajos al final; lo que se refleja en los gráficos comparativos, donde se observa que las curvas se encuentran más distantes una de la otra en los primeros puntos de evaluación, en los cuales las diferencias porcentuales son mayores.
- 6.6. Para el cálculo del factor de similitud (f_2), La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 establece que un valor aceptable para un producto intercambiable debe encontrarse en un intervalo de 50 - 100, mientras más próximo esté a 100, mayor es la probabilidad de demostrar su intercambiabilidad. Para el caso de los perfiles de disolución de Atenolol ninguno de sus puntos evaluados presenta valores comprendidos en este rango (20.7374, 24.9035, 28.5694, 31.3356 y 33.4371 respectivamente).

Presentando los valores más bajos al inicio del análisis y los más altos al final; lo que se refleja en los gráficos comparativos, donde podemos observar que las curvas se encuentran más cercanas una de la otra en los últimos puntos de evaluación, en los que los valores porcentuales de Atenolol disuelto eran más cercanos entre sí.

6.7. Los perfiles de Disolución son herramientas utilizadas para establecer una posible intercambiabilidad entre un producto innovador o de referencia y un producto genérico cuando estos demuestran equivalencia terapéutica a través de un enfoque independiente de modelo, utilizando un factor de similitud (f_2), del cual se puede obtener el factor de diferencia (f_1) que calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas y el factor de similitud (f_2) que es una medición de la semejanza en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas. Por lo tanto, no es posible llevar a cabo la intercambiabilidad de tabletas de Atenolol del producto innovador por las tabletas de Atenolol genérico; debido a que estas no demostraron ser equivalentes farmacéuticos y tampoco cumplieron con el requisito de ser equivalentes terapéuticos al no poseer perfiles de disolución semejantes.

6.8. Las tabletas de Atenolol genérico no presentan una equivalencia terapéutica con respecto a las tabletas de Atenolol innovador debido posiblemente a diferencias en la formulación, esto se observó desde el momento en que se pesaron y se calculó el peso promedio de cada producto, la diferencia fue significativa (aproximadamente 100 mg); lo que indica que la deficiencia en cantidad y calidad de los excipientes y otros factores como la procedencia tanto del ingrediente activo como de los excipientes, así como las características cristalinas de los mismos pudieron ser determinantes en el comportamiento de las tabletas al momento de liberar el principio activo en el medio de disolución, de la misma forma son determinantes los procesos farmacotécnicos de elaboración; lo que se reflejó en los valores de dureza, friabilidad y desintegración que para el caso del producto genérico presentó un valor de dureza elevado, tiempo de desintegración prolongado y un valor de friabilidad menor en comparación con Atenolol líder, estos parámetros nos indican que la causa del bajo desempeño de Atenolol genérico es una posible compactación de la matriz de la tableta lo cual pudo impedir la correcta liberación del activo en el medio de disolución.

CAPÍTULO VII.
RECOMENDACIONES.

7.0 RECOMENDACIONES.

- 7.1 Llevar a cabo un estudio comparativo de perfiles de disolución con el fin de establecer la existencia de intercambiabilidad entre dos productos, se recomienda utilizar como producto de referencia el medicamento innovador, y en el caso que no sea posible; utilizar el medicamento líder que cumpla con las características del medicamento innovador.
- 7.2 Que dos o más analistas se encuentren presentes para distribuir adecuadamente el trabajo de extraer las alícuotas de los vasos de disolución y de reponer una cantidad igual de medio para mantener las mismas condiciones; siempre y cuando se haya determinado trabajar con el método de reposición de medio de disolución.
- 7.3 Que todos los equipos se encuentren calibrados conforme a lo especificado en la literatura oficial y en las condiciones óptimas de funcionamiento al momento de realizar el estudio de perfiles de disolución para asegurar resultados reproducibles y exactos. De esta manera disminuye la probabilidad de errores sistemáticos por causa de los instrumentos empleados en el análisis.

- 7.4 Darle seguimiento a este estudio para verificar el método analítico, ya que las absorbancias obtenidas son muy bajas; la literatura recomienda valores de absorbancias entre 0.2 y 0.8.
- 7.5 A la Coordinación de la cátedra de Control de Calidad que se promuevan capacitaciones dirigidas a los docentes encargados de impartir los temas referente a estudios de perfiles de disolución, bioequivalencia y biodisponibilidad con el fin de transmitir los conocimientos adquiridos en la práctica a los estudiantes que cursen la cátedra.
- 7.6 Iniciar estudios de Bioequivalencia in vitro o in vivo adecuados en base a los resultados obtenidos y a las características terapéuticas y farmacológicas del Atenolol (medicamento anti-hipertensivo, estrecho margen terapéutico), que permitan determinar si es posible realizar una intercambiabilidad de Atenolol innovador por Atenolol genérico, independientemente de su procedencia.
- 7.7 A los fabricantes de medicamentos genéricos, que se tomen muy en cuenta las características físicas y químicas de principios activos y excipientes a la hora de formular; (tales como el grado de pureza, cristalinidad, presencia de sustancias polimórficas, etc.) ya que, estas

pueden ser fundamentales en el desempeño farmacológico in vivo del medicamento.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Boix Montañés, A. Y otros. Sustitución y Selección de equivalentes Terapéuticos. Farmacia Hospitalaria 1996; 20 (6): P.: 351-358.
2. Bonilla, G. Cómo Hacer una Tesis de Graduación con Técnicas Estadísticas. 4ª edición, El Salvador, UCA Editores. 2000. P. 87-97.
3. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Requerimientos de la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para el Registro de los Productos Farmacéuticos Multiorigen. Ciudad de La Habana, Cuba. 2000.
4. Colombo, B. Control of Physical Properties in Pharmaceuticals Forms, 1ª Edition, Milan, Italy. Medical-Pharmaceutics Editorial. 1976. P. 158,186-188
5. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos. 7ª Edición. 1999. P.1721-1723.
6. Connors K. A. Curso de Análisis Farmacéutico. 2ª Edición. Barcelona, España. Editorial Reverté S.A. 1981. P.: 195-205.
7. Cook, E. Farmacia Práctica de Remintong. México D.F. Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana, UTEHA. V.1 P. 996-1000, 1005-1009.
8. Comisión de la Farmacopea Británica. Farmacopea Británica.. Oficina Estacionaria Limitada. (Versión electrónica). Reino Unido. 1998.

9. Figueroa H., J. Glosario Farmacológico. 2ª Edición. Editorial LIMUSA. México D. F. 1999. P. 55,129.
10. Gibaldi, M. Introducción a La Biofarmacia. Editorial Acribia, Zaragoza, España.1974. P. 15-18, 60.
11. Goodman L. y Gilman A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición. México, D. F. Mc. Graw Hill.1996. Volumen I. P. 7-11,26.
12. Martínez Miranda, L. y otros. Zantac® 150 y Ranitidina de producción nacional: liberación in vitro. Revista Cubana Farmacéutica. 2004; 38(2). Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Cuba. www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_2_04/far02204.htm.
13. Océano Grupo Editorial S.A. Mosby`s Medical, Nursing and Allied Help Dictionary. Barcelona, España.1996. P. 155.
14. Pareja, B. y otros. Farmacotecnia. Campodonico Ediciones S.A. Lima, Perú. 1967. P.: 207-214.
15. Spicio, L. Sustitución Terapéutica con Medicamentos GENÉRICOS O Multiorigen. Centro de Información de Medicamentos (CIMED). Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. P. 1-14.
16. Skoog, D. 1997. Química Analítica. 6ª Edición, Colombia. Mc Graw Hill Interamericana S.A. de C.V. P.
17. The United States Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia, 19th Edition, 12601Twinbrook Parkway, Rockville, Md 20852.

Printed in Canada by Webcom limited. 1975. Págs.670-671.

18. The United States Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia, 25 Edition, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Md 20852. Printed in Canada by Webcom Limited. 2002. P.1836, 2011-2012,2082-2084.
19. Voigt, Rudolf y otros. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Editorial Acribia. Zaragoza España 1982.
20. www. Cardionet. Roche.com.ar/med/productos/dilatrend/monografía.
21. www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/0/C698C164664E7622C1256BC8003FC3BA. Sustitución de Medicamentos: Equivalencias e Inequivalencias. Antonio G. García y otro. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa. Capítulo 6. P. 94,95.
22. www. Vc.ehu.es/campus/centros/farmacia/deptos_f/kntf/erelear.html
23. www/sole/Bioequivalencia _ introducción a la correlación in vivo-in Vitro_Parte I.htm
24. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm. “Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación biofarmacéutica.”
25. www.fda.gov/cder.Modulo 2.1. “FDA y la Prueba de Disolución”.

26. www.fda.gov/cder/Modulo 2.2. “Establecimiento de Especificaciones de Disolución y Dispensas Biofarmacéuticas”.
27. www.fda.gov/cder/guidance.htm. “Guía para la industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata.”
28. www.latinpharma.net/modules.php?name=News&file=article&sid=122.
“Requerimientos de Equivalencia Terapéutica para Productos Farmacéuticos en Latín.” Tema: Biodisponibilidad y Bioequivalencia. DOCUMENTO OFICIAL DE POSICIÓN – FIFARMA. Lunes, 27 Enero.

GLOSARIO.

Absorción: es la rapidez con que un medicamento sale de su sitio de administración y el grado en que lo hace. ⁽¹²⁾

Anti-hipertensivo: es un amplio grupo de medicamentos que se usan para el tratamiento o control de la hipertensión arterial, la cual se define como el aumento de la presión diastólica en cifras superiores a 95 mm Hg (milímetros de mercurio.) ⁽⁹⁾

Biodisponibilidad: según La Agencia de Drogas y Alimentos (Food and Drug, FDA) es la velocidad y cantidad a la cual un fármaco o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, se hace disponible en su lugar de acción. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una medida de la cantidad de fármaco o principio activo contenido en una forma farmacéutica de dosificación que llega a la circulación sistémica y de la velocidad a la cual ocurre este proceso. ⁽¹³⁾

Bioequivalencia: se consideran bioequivalentes dos medicamentos si sus biodisponibilidades (en magnitud y velocidad) después de la administración de la misma dosis molar resultan similares en base a un intervalo de confianza de amplitud preestablecida para parámetros indicativos. ⁽¹⁾

Disolución: es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve. ⁽²³⁾

Efecto del primer paso: se refiere a que una fracción de la dosis de un

medicamento administrado no logra alcanzar la circulación sistémica, por lo general debido a procesos como el metabolismo intestinal, biotransformación hepática y aun a la excreción del fármaco intacto adosado a los restos de alimentos, en las heces fecales. ⁽⁹⁾

Equivalencia Farmacéutica: es la que se alcanza por dos productos farmacéuticos que presentan el mismo principio activo, en la misma forma de dosis, que cumplen con los mismos patrones de calidad o patrones comparables y que se administran por la misma vía. Nota: La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente la equivalencia terapéutica, ya que las diferencias entre los excipientes y/o el proceso de producción, pueden ocasionar diferencias en el comportamiento del producto. ⁽³⁾

Equivalencia Terapéutica: es la equivalencia en la que se demuestra mediante estudios apropiados, que después de la administración a la misma dosis molar, dos productos farmacéuticos que son farmacéuticamente equivalentes, tienen efectos esencialmente iguales en cuanto a su seguridad y su eficacia. ⁽³⁾

Factor de Diferencia (f_1): es el por ciento de la diferencia entre las dos curvas a cada tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas. ⁽²²⁾

Factor de Similitud (f_2): es inversamente proporcional al promedio elevado al cuadrado de la diferencia entre los dos perfiles y determina la cercanía de los dos perfiles. ⁽²²⁾

Intercambiabilidad Terapéutica: Dos productos farmacéuticos son terapéuticamente intercambiables si son equivalentes desde el punto de vista farmacéutico y, después de la administración en la misma dosis molar, sus

efectos, con respecto a la eficacia y la inocuidad, sean esencialmente los mismos, según se determina por estudios adecuados (de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in vitro). (3)

Margen Terapéutico Estrecho: significa que hay una diferencia menor que el doble entre los valores de la dosis letal mediana cincuenta (DL_{50}) y la dosis efectiva mediana cincuenta (DE_{50}), o que tiene una diferencia menor del doble en la concentración tóxica mínima y la concentración efectiva mínima en la sangre; dosis respuesta empinada. (11)

Medicamentos Genéricos: son los que contienen un mismo principio activo y se comercializan bajo la denominación común internacional o bajo una marca. Se fabrican por múltiples fabricantes y en muchas ocasiones no tienen la misma fortaleza ni la misma forma de dosis que el producto innovador. El nombre genérico en cambio se utiliza para denominar un principio activo que no está amparado por marca y coincide en general con la denominación común internacional de la sustancia. (3)

Medicamento Innovador: es en general el que se registró por primera vez, por lo que usualmente corresponde a un ingrediente activo patentado y para el que se realizaron los estudios completos de calidad, seguridad y eficacia. (3)

Perfiles de Disolución: Es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. (8)

Producto Farmacéutico de Referencia: es un producto farmacéutico con el cual el nuevo producto se destina a ser intercambiable en la práctica clínica. Es en

general el producto innovador y posee la demostración de su calidad, seguridad y eficacia. También puede ser el producto líder del mercado, cuando el innovador no está disponible para el cual también se han establecido y documentado estas características. (3)

Producto Farmacéutico Intercambiable: es un producto terapéuticamente equivalente a un producto de comparación o referencia. (3)

Receptores β_1 -adrenérgicos: cualquiera de los componentes adrenérgicos de los tejidos receptores que responden a la Adrenalina y agentes bloqueantes. La activación de los receptores beta produce reacciones fisiológicas diversas como relajación de los músculos bronquiales y aumento de la frecuencia y fuerza de la contracción cardíaca. (13)

ANEXOS.

ANEXO No 1.

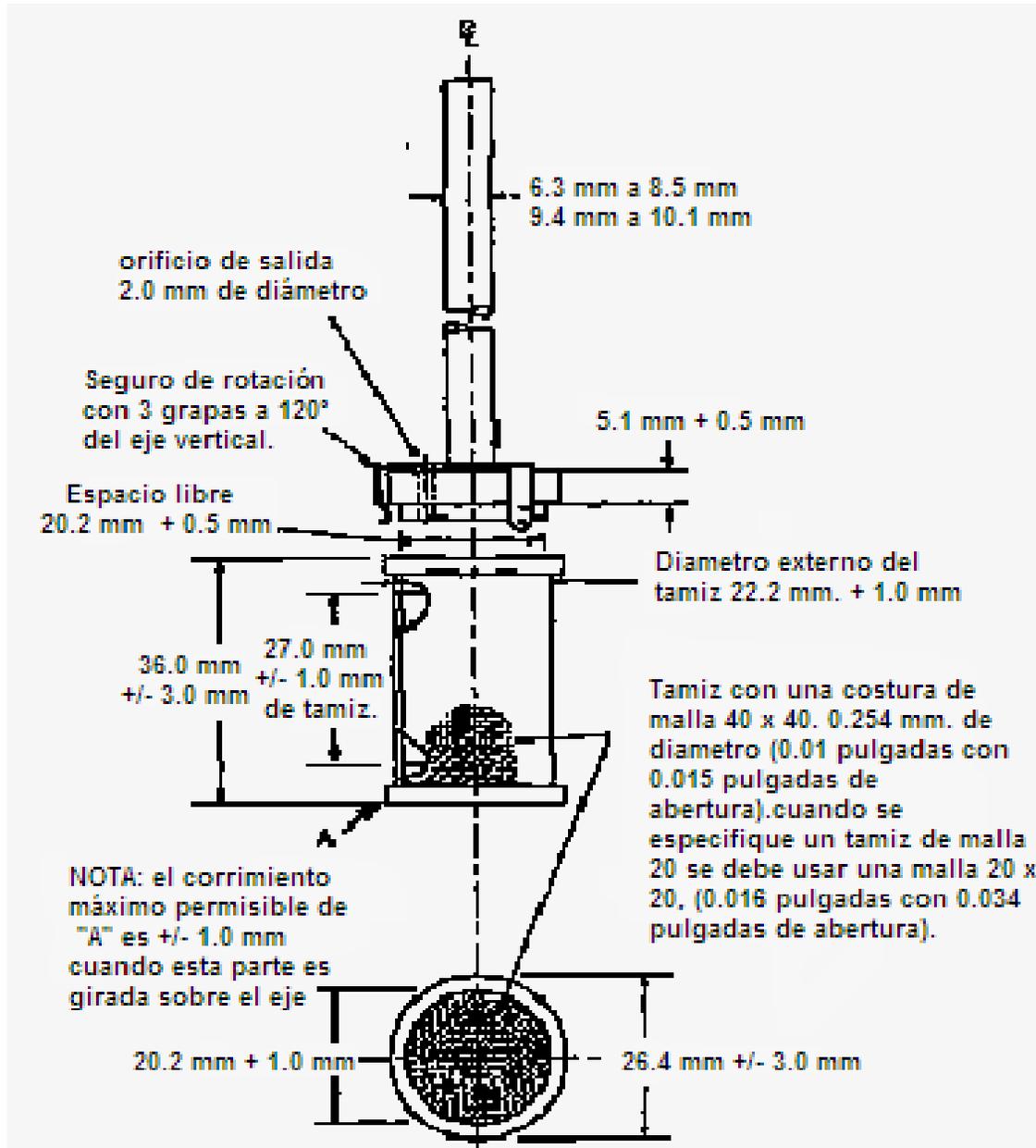


Figura No. 7. APARATO 1 DE DISOLUCIÓN.

CESTA. ELEMENTO DE MOVIMIENTO. (25)

ANEXO No. 2.

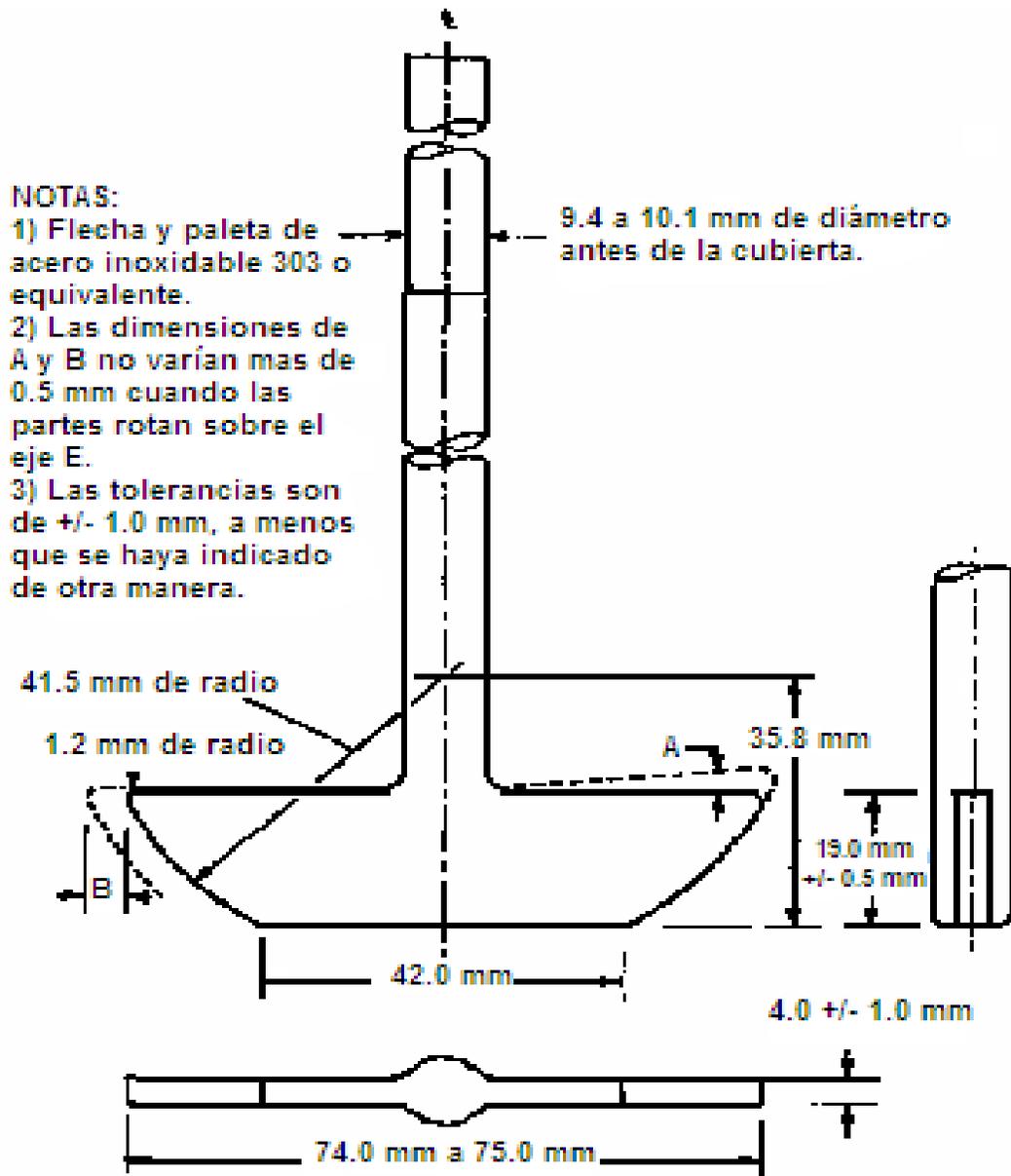


Figura No. 8. APARATO 2 DE DISOLUCIÓN.

PALETA ELEMENTO DE MOVIMIENTO. (25)

**ANEXO No. 3. DETERMINACIONES FÍSICAS DE CONTROL DE CALIDAD
NO FARMACOPÉICAS PARA FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.**

3.1 Dureza.

La dureza de una tableta es la resistencia opuesta en contra la ruptura. Es un indicativo de la aptitud de resistencia contra las exigencias causadas por el empaque, almacenamiento y transporte. Esta prueba se lleva a cabo por medio del Medidor de dureza de Stokes: el instrumento mide la fuerza requerida para romper la tableta cuando la fuerza generada por un tornillo que es aplicado diamétricamente a la tableta. La fuerza se mide en kilogramos. ⁽⁴⁾

3.2 Friabilidad.

Es la determinación de la abrasión (desgaste) por tambor y por agitación. Permite averiguar la resistencia a la abrasión. Como desgaste se designa a la masa de todas las partículas que se desprenden de la tableta por el efecto y sobrecarga mecánica que representa este ensayo. El desgaste se expresa en porcentaje con respecto a la masa que tenía la tableta antes del ensayo. ⁽¹⁹⁾

3.3 Dimensiones.

Consiste en medir el espesor y la dimensión horizontal (diámetro u axis) de las tabletas, usando un calibrador o un micrómetro.

Cada medida individual no debe desviarse de la medida promedio por más o menos del 10% en cuanto concierne al espesor y por más o menos del 2% para la otra medida. ⁽⁴⁾

3.4 Aspecto externo.

Es la comprobación de que todas las tabletas presentan la forma indicada en las prescripciones estandarizadas, normalizadas o señaladas en la farmacopea y que se ajustan a las medidas de tamaño indicadas. Otras comprobaciones

conciernen al estado de su superficie, lo que requiere su inspección bajo una lupa. ⁽¹⁹⁾

3.5 Apariencia.

Categoría A: Forma Farmacéutica con una unidad de dosificación útil. Las formas farmacéuticas de dosificación pueden ser directamente manejadas. (Ejemplo: tabletas, cápsulas, tabletas con cubierta azucarada, etc.)

Método de Prueba.

a) Método Farmacopéico: Ninguno.

b) Método No Farmacopéico:

- **Brillantez:** observación visual.

- **Homogeneidad de la superficie. Observación visual:** con puntos o manchas de diferentes colores; irregularidades en el afinado de las esquinas; trazas en las hendiduras, deformaciones, pegajosidad.

- **Solución de continuidad en superficie:** observación visual.

3.6 Color.

Categoría A: formas farmacéuticas que poseen una apariencia sólida.

Método de Prueba.

a) Farmacopéico: Ninguno.

b) No Farmacopéico:

- **Comparación visual:** pruebas de color que pueden realizadas visualmente, observando que el color sea homogéneamente distribuido en toda la superficie visible y que corresponda al color de la prueba de comparación.

- **Comparación instrumental:** colocar el estándar de calibración deseado en la abertura de la bandeja. Observar que el estándar esté limpio y libre de rasguños. Presiones el botón en L, cambie y ajuste el botón L hasta que el valor del estándar sea mostrado en el área de la letra numérica. Es necesario presionar el botón L para cambiar y seleccionar “a” o “b”.

Nota: no forzar los cambios. El cambio de L debe ser realizado antes de activar otros cambios. Presionar el cambio de “a” y girar luego “b” hasta ajustar el botón incluyendo el valor del estándar indicado en la representación numérica del área. Las XL-10 líneas de polaridad automática en las escalas de “a” y “b”. Si el valor es negativo, el neón menos en la barra iluminará el área de la representación visual. La polaridad de las escalas “a” y “b” indican dirección de cromaticidad. Por ejemplo, una lectura positiva en la escala de “a” es roja.

ANEXO No. 4. MONOGRAFÍAS FARMACOPÉICAS.

MONOGRAFÍAS.

4.1. ATENOLOL TABLETAS. (USP 25) ⁽¹⁸⁾

Atenolol tabletas contienen no menos que el 90.0% y no más que el 110.0% de la cantidad rotulada de atenolol (C₁₄ H₂₂ N₂ O₃).

Empaque y almacenamiento: preserve en contenedores bien cerrados.

USP Estándar de referencia: <11> USP Atenolol ER.

Identificación:

A. Absorción infrarroja <197K>

Espécimen de prueba. Mezclar una cantidad de polvo de tabletas, equivalente a 100 mg de Atenolol con 15 mL metanol, calentar la mezcla a 50° C y agitar por 5 minutos. Filtrar y evaporar el filtrado en un baño de agua a sequedad. Adicionar 10mL de ácido clorhídrico al residuo, agitar la solución y filtrar. Al filtrado adicionar suficiente Hidróxido de sodio 1N hasta llevarlo a alcalino, extraer la solución con 10 mL de cloroformo, secar el extracto clorofórmico sobre sulfato de sodio anhidro. Filtrar la solución clorofórmica seca, evaporar el filtrado en un baño de agua a sequedad, y secar el residuo a 105 ° por una hora.

B: El tiempo de retención del pico de atenolol en el cromatograma en la preparación del ensayo corresponde a la del cromatograma de la preparación del estándar, igual a la obtenida del ensayo.

Disolución. <711>

Medio: Agua Destilada.

Aparato: 2; 50rpm.

Tiempo: 30 minutos.

Determinar la cantidad de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ disuelta empleando el siguiente método:

Fase móvil y sistema cromatográfico: proceder directamente como en el ensayo de Atenolol.

Fase móvil. Disolver 1.1 g 1-heptanosulfonato de sodio y 0.71 g fosfato de sodio anhidro dibásico en 700 mL de agua. Adicionar 2 mL de dibutilamida y ajustar con ácido fosfórico 0.8 M a un pH de 3.0. Adicionar 800mL de metanol, mezclar y filtrar a través de un filtro de 0.5 μ g de porosidad fina. Desgasificar esta solución antes de utilizarla.

Sistema cromatográfico: el cromatógrafo está equipado con un detector de 226 nm y una columna 3.9 mm x 30 cm que contiene un envase L1. El flujo (índice) es cerca de 0.6 mL por minuto. Realizar la cromatografía de la preparación estándar y registrar, grabar o anotar las respuestas del pico directamente como el procedimiento. La eficacia de la columna no es menor que 5000 platos teóricos. El factor no es mayor de 2.0 y la desviación estándar relativa por inyecciones replicadas es no mayor que el 2.0%.

Solución Estándar: disolver cuantitativamente una cantidad exactamente pesada de Estándar de Referencia USP de Atenolol en fase móvil USP 25 para obtener una solución de concentración conocida de 0.01 mg por mL.

Solución muestra o de prueba: preparar una porción filtrada de la solución de prueba. Cuantitativamente diluir un volumen exactamente medido de el filtrado

con fase móvil, para obtener una solución estimada para contener 0.01 mg de atenolol por mL.

Procedimiento: proceder directamente como en el ensayo; excepto para inyectar la solución de prueba en lugar de la preparación del ensayo. Calcular la cantidad en mg de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ disuelta, por la formula:

$$900CD (r_u/r_s)$$

En la cual C es la concentración en mg por ml de Estándar de referencia USP de Atenolol en la solución estándar, D es el factor de dilución involucrado en la preparación de la solución prueba y r_u y r_s son las áreas de los picos obtenidos de la solución de prueba y la solución estándar, respectivamente.

Tolerancia: no menos que 80%(Q) de la cantidad etiquetada de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ se ha disuelto en 30 minutos.

Uniformidad de dosis única: <905> Ver los requerimientos (ver anexo 7). (17)

Ensayo:

Fase móvil, preparación de estándar y sistema cromatográfico ver procedimiento proceder directamente como en el ensayo bajo atenolol.

(Fase móvil y sistema cromatográfico, ver disolución)

Preparación del estándar: transferir cerca de 100 mg de Estándar de referencia USP de Atenolol cuantitativamente en fase móvil para obtener una solución de concentración conocida de 0.01 mg/mL.

Preparación del ensayo: Transferir 10 tabletas a un balón volumétrico de 1000 mL. Adicione 500 mL de fase móvil y transfiera al sonicateador por 15 minutos

para desintegrar las tabletas. Diluir con fase móvil a volumen y mezclar. Centrifugar una porción de esta mezcla y diluir un volumen exactamente medido del sobrenadante, cuantitativamente con fase móvil para obtener una solución conteniendo cerca de 0.01 mg de Atenolol por mL.

Procedimiento: separadamente inyectar volúmenes iguales (10 μ L) de la preparación del estándar y la preparación del ensayo dentro del cromatógrafo, grabar o registrar los cromatogramas y mida las respuestas de los picos mayores. Calcular la cantidad en mg de Atenolol en cada tableta por la fórmula:

$$C (L/D) (r_u/r_s),$$

En la cual C es la concentración, en mg por mL de Estándar de referencia USP de Atenolol en la preparación del estándar; L es la cantidad etiquetada en mg de Atenolol en cada tableta; D es la concentración en mg por mL de atenolol en el ensayo de preparación, basado en la cantidad etiquetada por tableta y el grado de dilución, y r_u y r_s son los picos respuesta obtenidos de la preparación del ensayo y la preparación del estándar respectivamente

4.2. ATENOLOL TABLETAS. FARMACOPEA BRITÁNICA. (8)

Las tabletas cumplen con los requerimientos establecidos bajo tabletas y con los siguientes requerimientos:

Contenido de Atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$: 92.5% a 107.5% de la cantidad prescrita o establecida.

Identificación.

A. Calentar una cantidad de polvo de tabletas conteniendo 0.1 g de Atenolol con 15 mL de metanol a 50° C, agite por 5 minutos y filtre (papel Whatman No. 42) y evapore el filtrado a sequedad en un baño de agua. Caliente el residuo con 10 mL de ácido clorhídrico 0.1 M, agite y filtre.

Adicionar al filtrado suficiente hidróxido de sodio 1 M para llevar a alcalinidad, extraer con 10 mL de cloroformo, secar por agitación con sulfato de sodio anhidro, filtrar, evaporar el filtrado a sequedad en un baño de agua y secar el residuo a 105° C por una hora. El espectro de absorción infrarroja del residuo, es concordante con el espectro de referencia de Atenolol.

B. Absorción de luz, (ver anexo 8) en el rango de 230 a 350 nm de la solución obtenida en el ensayo exhibe máximos a 275 y 282 nm.

Sustancias relacionadas. Llevar a cabo el método por cromatografía líquida, usando las siguientes soluciones.

Para solución (1) agitar una cantidad de polvo de tabletas conteniendo 25 mg. de Atenolol con 25 mL de fase móvil, mezclar con la ayuda de ultrasonido por 20 minutos, filtre (papel Whatman GF/C) y usar el filtrado. Para solución (2) diluir 1 volumen de solución (1) a 200 volúmenes con fase móvil. Para solución (3) disolver 10 mg. de estándar impuro de Atenolol BPCRS en 0.1 mL de dimetil sulfóxido, con la ayuda de un calentamiento moderado, adicionar 10 mL

de fase móvil y mezclar.

El procedimiento cromatográfico puede llevarse a cabo utilizando (a) una columna de acero inoxidable (15 cm. X 4.6 mm) llena con fase estacionaria C (5 μ m) (Spherisorb ODS 2 es conveniente), (b) con la fase móvil con una velocidad de flujo de 1 mL/min una mezcla como se describe anteriormente (c) y una detección a longitud de onda de 226 nm.

Para la fase móvil disolver 0.8 g de octanosulfonato de sodio y 0.4 g de sulfato de tetrabutilamonio hidrogenado en un litro de una mezcla de 20 volúmenes de tetrahidrofurano, 180 volúmenes de metanol y 800 volúmenes de una solución de ortofosfato de potasio dihidrogenado 0.34 % p/v, ajustar el pH a 3.0 con ácido orto fosfórico. Inyecte 20 μ L de cada solución.

La prueba no es valida a menos que, el cromatograma obtenido con la solución (3) sea semejante al cromatograma de referencia obtenido con estándar de Atenolol impuro BPCRS (Estándar de Referencia Calidad Farmacopea Británica) en el pico correspondiente al precedente etéreo y es separado de este que se debe a una amina terciaria; la cual, normalmente es un doblete. Es necesario ajustar la concentración de octano sulfonato de sodio en la fase móvil; incrementando la concentración incrementa el tiempo de retención de la amina terciaria.

En el cromatograma obtenido con la solución (1) el área de cualquier pico correspondiente a un ácido bloqueante no es mayor que el área del pico

obtenido en el cromatograma obtenido con la solución (2) (0.5%) y el área de cualquier pico correspondiente a otra amina terciaria no es mayor que la mitad del área del pico obtenido en el cromatograma con la solución (2) (0.25%).

Ensayo.

Pulverizar 20 tabletas. Transferir el polvo a un balón volumétrico de 500 mL con 300 mL de metanol, calentar la suspensión resultante a 60° C y agitar por 15 minutos. Enfriar, diluir a 500 mL con metanol, filtrar a través de un filtro de micro-fibra de vidrio o papel (Whatman GF/C es conveniente) y diluir un volumen conveniente del filtrado con suficiente metanol para producir una solución conteniendo 0.01% p/v de Atenolol.

Medir la absorbancia de la solución resultante a la longitud de onda máxima de 275 nm.

Calcular el contenido de $C_{14}H_{22}N_2O_3$, tomar 53.7 como el valor de A (1%,1cm) a la longitud de onda máxima de 275 nm.

ANEXO No. 5.

TABLA N°3: TABLA DE ACEPTACIÓN PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.
MUESTRA UNITARIA: LIBERACIÓN INMEDIATA. CÁPSULAS,
TABLETAS SIN CUBIERTA Y TABLETAS CON CUBIERTA SIMPLE.

Nivel	Número Probado	Criterio de Aceptación
S ₁	6	Cada unidad no deberá ser menor que Q + 5%
S ₂	6	El promedio de 12 unidades [S ₁ + S ₂] deberá ser igual o mayor que Q, y ninguna unidad deberá ser menor que Q -15%
S ₃	12	El promedio de 24 unidades [S ₁ + S ₂ + S ₃] deberá ser igual o mayor que Q, no más de 2 unidades deberán ser menor de Q-15%, y ninguna unidad deberá ser menor que Q -25%

ANEXO No. 6.

TABLA N° 4: TABLA DE ACEPTACIÓN PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN. MUESTRA COMBINADA: LIBERACIÓN INMEDIATA. CÁPSULAS, TABLETAS SIN CUBIERTA Y TABLETAS CON CUBIERTA SIMPLE. ⁽¹⁸⁾

Etapa	Número Estudiado	Criterio de Aceptación
S₁	6	La cantidad disuelta promedio no deberá ser menor que $Q + 5\%$
S₂	6	La cantidad disuelta promedio [$S_1 + S_2$] deberá ser igual o mayor que $Q + 5\%$, y ninguna unidad deberá ser mayor que $Q - 15\%$
S₃	12	El promedio de 24 unidades [$S_1 + S_2 + S_3$] deberá ser igual o mayor que Q , no mas de 2 unidades deberán ser menor que $Q - 15\%$ y ninguna deberá ser menor que $Q - 25\%$

ANEXO No. 7.

PRUEBAS FARMACOPÉICAS Y DETERMINACIONES FÍSICAS EN FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS. ⁽¹⁷⁾

1. Uniformidad de Unidad de Dosis. <905> ⁽¹⁷⁾

La uniformidad de dosis única puede ser demostrada por dos métodos, variación de peso o uniformidad de contenido. los requerimientos de este capítulo pueden ser aplicados a unidades de dosis que contienen un ingrediente activo y a unidades de dosis que contienen uno o más ingredientes activos, a menos que se especifique lo contrario, se debe aplicar individualmente a cada ingrediente activo en el producto.

Los requerimientos de uniformidad de contenido pueden ser aplicados en todos los casos. La prueba de uniformidad de contenido es requerida para:

1. Tabletas con cubierta. A parte de las tabletas con cubierta pelicular que tienen 50 mg o más, con un ingrediente activo que comprende el 50% o más (por peso) de una tableta.
2. Sistemas transdermales.
3. Suspensiones en contenedores de dosis única o en cápsulas blandas.

4. Inhaladores (polvos o soluciones) empacados en unidades de dosis premedidas (capsulas y empaques blister). Medir la dosis de inhalación y secar el polvo conteniendo la droga de inhalación en reservorios conforme a los requerimientos bajo uniformidad de dosis sobre el contenido entero.

5. Sólidos (incluyendo sólidos estériles) que son empacados en contenedores de dosis única y que contienen sustancias activas o inactivas adicionadas, excepto que la prueba para variación de peso puede ser aplicada en situaciones especiales establecidas a continuación:

5.1 Supositorios. Cuando la prueba para uniformidad de contenido no es requerida, la prueba de variación de peso puede ser aplicada en cualquiera de las siguientes situaciones:

5.1.1. Productos conteniendo 50 mg o más de un ingrediente activo que comprende 50% o más, por peso de la unidad de dosis o, en el caso de capsulas duras, el contenido de las capsulas, excepto que la uniformidad de otros ingredientes activos presentes en menores proporciones es demostrado por el cumplimiento de los requerimientos de la uniformidad de contenido.

5.1.2. Capsulas blandas con relleno líquido u otras capsulas blandas conteniendo suspensiones.

5.1.3. Sólidos (incluyendo sólidos estériles) que son empacados en contenedores de dosis única y contienen sustancias no adicionadas; sean activas o inactivas.

5.1.4. Sólidos (incluyendo sólidos estériles) que son empacados en contenedores de dosis única, con o sin sustancias agregadas, sean activas o inactivas, que han sido preparadas de soluciones verdaderas y congeladas y secadas en el contenedor final y son etiquetadas para indicar este método de preparación.

5.1.5. Soluciones para inhalación, soluciones orales y jarabes, cuando estos artículos son empacados en contenedores de dosis única.

- Variación de Peso. ⁽¹⁷⁾

Para la determinación de uniformidad de unidad de dosis por variación de peso, seleccionar no menos de 30 unidades y proceder como sigue para la forma de dosis designada.

Tabletas sin cubierta y Tabletas con cubierta pelicular. Pesar exactamente 10 tabletas individualmente. De los resultados del ensayo obtenidos como lo dirige la monografía individual, calcular el contenido de ingrediente activo en cada una de 10 tabletas, asumiendo una distribución homogénea del principio activo.

- UNIFORMIDAD DE CONTENIDO. ⁽¹⁷⁾

Para la determinación de la uniformidad de unidad de dosis por ensayo de unidades individuales, seleccionar no menos de 30 unidades y proceder como sigue para la forma de dosis designada.

Tabletas sin cubierta y tabletas recubiertas, capsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, sistemas transdermales, soluciones orales en contenedores de dosis individual, suspensiones en contenedores de dosis individual, jarabes en contenedores de dosis individual, inhaladores de dosis medida, inhaladores de polvo seco, inhalaciones (polvos o soluciones) empacados en unidades de dosis pre-medidas (capsulas y empaques blister), inhalaciones en contenedores de unidad individual y sólidos (incluyendo sólidos estériles) en unidades individuales.- Ensayar 10 unidades individualmente como lo indica en el ensayo en la monografía individual, a menos que se especifique de otra manera en el procedimiento para uniformidad de contenido. Donde un procedimiento especial para uniformidad de contenido es especificado en la prueba para uniformidad de unidad de dosis en la monografía individual, hacer alguna corrección necesaria de los resultados obtenidos tal como sigue.

(1) Preparar un espécimen compuesto de un número suficiente de unidades de dosis para proveer la cantidad de espécimen nombrado en el ensayo de la monografía individual más la cantidad requerida para el procedimiento especial para uniformidad de contenido, en la monografía para tabletas finamente

pulverizadas o mezclando el contenido de capsulas o soluciones orales, jarabes, suspensiones o sólidos en contenedores de unidades individuales para obtener una mezcla homogénea. Si no se puede obtener una mezcla homogénea de esta manera, usar solventes adecuados u otros procedimientos para preparar una solución conteniendo todo el principio activo y usar una porción de la alícuota de esta solución para el procedimiento especificado.

(2) Ensayar separadamente, porciones precisamente medidas del espécimen compuesto de capsulas o tabletas o suspensiones o inhalaciones o sólidos en contenedores de unidades individuales, ambos (a) tal como está indicado en el ensayo y (b) usando el procedimiento especial para la uniformidad de contenido en la monografía.

(3) Calcular el peso de principio activo equivalente al promedio de una unidad de dosis, por (a) el empleo de los resultados obtenidos por el procedimiento del ensayo y por (b) el empleo de los resultados obtenidos por el procedimiento especial.

(4) Calcular el factor de corrección F, por la fórmula:

$$F = A / P,$$

En donde A es el peso de principio activo equivalente al promedio de una unidad de dosis obtenido por el procedimiento del ensayo, y P es el peso de

principio activo equivalente al promedio de una unidad de dosis obtenido por el procedimiento especial. Si

$$\frac{100 | A - P |}{A}$$

A

Es mayor de 10, el uso de un factor de corrección no es válido.

(5) Una corrección válida puede ser aplicada solo si F no es menor de 1.030 y no mayor de 1.100 o no menor que 0.900 y no mayor de 0.970 y si F está entre 0.970 y 1.030 no se requiere corrección.

(6) Si F reposa entre 1.030 y 1.100 o entre 0.900 y 0.970, calcular el peso de principio activo en cada unidad de dosis por la multiplicación de cada peso encontrado usando el procedimiento especial por F.

Cálculo de la Desviación Estándar Relativa. ⁽¹⁷⁾

El uso de calculadoras pre-programadas o computadoras es aceptable. Un método matemático manual es como sigue:

s = Desviación estándar de la muestra.

RSD = Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje de la medida).

X = promedio de los valores obtenidos de las unidades probadas, expresado como un porcentaje de lo etiquetado,

n = numero de unidades probadas.

$x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ = valores individuales (x_i) de las unidades probadas, expresado como un porcentaje de lo rotulado.

$$s = \left[\frac{\sum (x_i - X)^2}{n - 1} \right]^{1/2}$$

$$\text{RSD} = 100 s / X$$

Criterios. (17)

Tabletas comprimidas (sin cubierta o con cubierta), supositorios, soluciones orales en contenedores de dosis individual, jarabes en contenedores de dosis individual, suspensiones en contenedores de dosis individual, sólidos (incluyendo sólidos estériles) en unidades individuales y sólidos estériles para uso parenteral.

(A) A menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, los requerimientos para uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis como está determinado por el

método de Variación de Peso o Uniformidad de Contenido se encuentra en el rango de 85% a 115% de lo rotulado y el resultado de la desviación estándar relativa es menor o igual que el 6%.

Si 1 unidad está fuera del rango de 85% a 115% de la cantidad rotulada y ninguna unidad está fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad rotulada o si la desviación estándar relativa es mayor que el 6.0% o si ambas condiciones prevalecen, realizar la prueba con 20 unidades adicionales. Los requerimientos se cumplen si no más de 1 unidad de las 30 unidades está fuera del rango de 85.0% a 115.0% de la cantidad rotulada y ninguna unidad está fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad rotulada y la desviación estándar relativa de las 30 unidades de dosis no exceden el 7.8%.

Capsulas, sistemas transdermales, inhalaciones (contenedores de dosis única) y tabletas moldeadas. ⁽¹⁷⁾

A menos que se especifique de otra manera en la monografía individual, los requerimientos para uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad del ingrediente activo en no menos de 9 de las 10 unidades de dosis como está determinado en el método de variación de peso o el método de uniformidad de contenido se encuentra en el rango de de 85.0% a 115.0% de la cantidad rotulada y ninguna unidad está fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad rotulada y la desviación estándar relativa de las 10 unidades de dosis es menor o igual que 6.0%.

Si 2 ó 3 unidades de dosis están fuera del rango de 85.0% a 115.0%; pero no están fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad rotulada, o si la desviación estándar relativa es mayor de 6.0% o ambas condiciones prevalecen, la prueba se realiza con 20 unidades mas. Los requerimientos se cumplen si no más que 3 unidades de las 30 unidades están fuera del rango de 85.0% a 115.0% de la cantidad rotulada y ninguna unidad está fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad rotulada y la desviación estándar relativa de las 30 unidades de dosis no exceden de 7.8%.

(B) Si el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en al monografía individual es mayor del 100.0 por ciento.

(1) Si el valor promedio de las unidades de dosis probadas es 100.0 o menos, los requerimientos son como en (A).

(2) Si el valor promedio de las unidades de dosis probadas es mayor o igual que el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual, los requerimientos son como en (A), excepto que las palabras “cantidad rotulada” son remplazadas por las palabras “cantidad rotulada multiplicada por el valor promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía, dividido por 100”.

(3) Si el valor promedio de las unidades de dosis probadas está entre 100% y el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual, los requerimientos son como en (A), excepto que las

palabras “cantidad rotulada” son remplazadas por las palabras “cantidad rotulada por el valor promedio de las unidades de dosis probadas (expresadas como un porcentaje de la cantidad rotulada) dividido por 100.”

2. Disolución. <711> ⁽¹⁷⁾

Esta prueba es provista para determinar el cumplimiento con los requerimientos de disolución donde se establecen en la monografía individual para una forma de dosis de tableta o cápsula. De los tipos de aparatos descritos, usar el especificado en la monografía individual. Donde la etiqueta establece que un artículo posee cubierta entérica y una prueba de disolución o desintegración no se establece específicamente que es para ser aplicado a un artículo con cubierta entérica esta es incluida en la monografía individual. La prueba para artículos de liberación prolongada bajo liberación de droga es aplicada a menos que se especifique de otra manera en la monografía individual. Para capsulas de gelatina dura y tabletas con cubierta de gelatina que no sean conforme con la especificación de disolución repetir la prueba de la siguiente forma: donde el agua o un medio con pH menor que 6.8 es especificado como el medio en la monografía individual, el mismo medio especificado puede ser utilizado con adición de pepsina purificada que resulte en una actividad de 750,000 unidades o menos por 1000 mL. Para medios con pH de 6.8 o más, la pancreatina puede ser utilizada para producir no más de 1,750 unidades de proteasa activada USP por 1000 mL.

Estándares de Referencia USP <11> (17)

Tabletas de Estándar de Referencia de Prednisona USP (calibrador de disolución, desintegrador). Tabletas de Estándar de Referencia USP (calibrador de disolución, no desintegrante).

Aparato 1- El ensamblado consiste de la siguiente forma: un vaso cubierto, hecho de vidrio u otro material transparente inerte; un motor; eje conductor y una canasta cilíndrica. El vaso esta parcialmente inmerso en un baño de agua de cualquier tamaño o colocado en una chaqueta calentadora. El baño de agua o chaqueta calentadora permite mantener la temperatura dentro del vaso a 37 ± 0.5 °C durante la prueba y mantener el fluido del baño constante y con movimiento suave. Ninguna parte del ensamble, incluido el ambiente en el cual el ensamble es colocado, contribuye significativamente al movimiento, agitación y vibración mas allá que esto se deba al elemento de agitación rotativa suave. Aparato que permite la observación del espécimen durante la prueba y es preferible. El vaso es cilíndrico con un botón hemisférico y con una de las siguientes dimensiones y capacidades: para una capacidad nominal de un litro la altura es de 160 mm a 210 mm y el diámetro interno es de 98 mm a 106 mm; para una capacidad nominal dos litros la altura es de 280 mm a 300 mm y un diámetro interno de 98 mm a 106 mm; y para una capacidad nominal de 4 litros la altura es de 280 mm a 300 mm y su diámetro interno es de 145 mm a 155 mm. Sus lados son lisos hasta el borde. Una cubierta ajustada puede ser utilizada para retardar la evaporación. El eje conductor es posicionado y su eje

no está a no más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso y rota suavemente y sin un tambaleo significativo. Un aparato regulador de velocidad es utilizado para seleccionar la velocidad de rotación del eje y mantener el porcentaje especificado en la monografía individual, dentro de \pm el 4%. El eje y la cesta, componentes del elemento de agitación son fabricados de acero inoxidable tipo 316 o equivalente, para las especificaciones mostradas en la figura 1, a menos que se especifique de otra manera en la monografía individual utilizar una malla de tejido número 40. Una canasta teniendo una cubierta de oro de 0.0001 pulgadas (2.5 μ m) de espesor puede ser utilizada, la unidad de dosis es colocada en una canasta seca al inicio de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y la canasta se mantienen a 25 ± 2 mm durante la prueba.

Aparato 2- Usar el montaje del aparato 1, excepto que una paleta formada por una hoja y un eje se utilizan como elemento de agitación. El eje conductor está posicionado de tal manera que su eje no está a mas de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso y rota suavemente sin un tambaleo significativo. La línea vertical central de la hoja pasa a través del eje y el fondo de la hoja está sumergido con el fondo del eje. La paleta es conforme a las especificaciones mostradas en la figura 2. La distancia de 2.5 ± 2 mm entre la hoja y el fondo interior del vaso es mantenido durante la prueba. La hoja metálica o del material rígido disponible y el eje comprenden una sola entidad. Un diseño de dos partes desechables puede ser utilizado siempre y cuando el

ensamble permanezca firmemente unido durante la prueba. La hoja de la paleta y el eje deben estar cubiertos con una cubierta inerte adecuada. La unidad de dosis puede sumergirse hasta el fondo del vaso, antes que la rotación de la hoja inicie. Una pequeña pieza de material no reactivo que se une a la unidad de dosis porque de otra manera esta flotaría. Pueden ser usados otros objetos validados para inmersión de la unidad de dosis.

Prueba del Aparato Adecuado – Probar individualmente 1 tableta del Calibrador de Disolución USP, tipo desintegrante y 1 tableta de Calibrador de Disolución, tipo no desintegrante; de acuerdo a las condiciones de operación especificadas. El aparato es el adecuado si los resultados obtenidos están entre el rango establecido en el certificado para este calibrador en el aparato probado.

Medio de Disolución – Utilizar el solvente especificado en la monografía individual. Si el medio de disolución es una solución buferizada, ajustar la solución hasta que su pH este entre 0.05 unidades del pH especificado en la monografía individual.

[NOTA- gases disueltos pueden provocar burbujas; lo cual puede cambiar los resultados de la prueba. En tales casos, los gases disueltos pueden ser removidos antes de la prueba.]

Tiempo – Donde una especificación para un tiempo individual es dada, la prueba puede ser concluida en un periodo mas corto si los requerimientos

para la cantidad mínima disuelta se cumplen. Si se especifican dos o mas tiempos, los especímenes van a ser retraídos solo en los tiempos establecidos, con una tolerancia de $\pm 2\%$.

Procedimiento para capsulas, tabletas sin cubierta y tabletas con cubierta

simple – Colocar el volumen establecido de medio de disolución ($\pm 1\%$) en el vaso del aparato especificado en la monografía individual, ensamblar el aparato, equilibrar el medio de disolución a $37 \pm 0.5^\circ$ y remover el termómetro. Colocar 1 tableta o 1 capsula en el aparato, teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire de la superficie de la forma de unidad de dosis e inmediatamente operar el aparato al ritmo especificado en la monografía individual. En los intervalos de tiempo especificados o en cada tiempo establecido sustraer un espécimen de la zona media entre la superficie del medio de disolución y del extremo de la cesta rotativa o la hoja de la paleta, a no menos de 1 cm. de la pared del vaso.

[NOTA – Reemplazar las alícuotas sustraídas para el análisis con volúmenes iguales de medio de disolución fresco a 37° o donde pueda ser mostrado que el reemplazo del medio no sea necesario, corregir el cambio de volumen en los cálculos. Mantener el vaso cubierto durante la prueba y verificar la temperatura de la mezcla bajo los tiempos adecuados para la prueba.] Presentar el análisis como indica en la monografía individual. Repetir la prueba con formas de unidades de dosis adicionales.

Si se utiliza equipo automatizado para el muestreo y el aparato es modificado, es necesaria la validación del aparato modificado para demostrar que no hay variaciones en las características de agitación de la prueba.

Donde los cuerpos de las cápsulas interfieren con el análisis, remover completamente el contenido de no menos de 6 capsulas, en cuanto sea posible y disolver los cuerpos vacíos de las capsulas en el volumen especificado de medio de disolución. Presentar el análisis como dirige la monografía individual. Hacer alguna corrección necesaria. El factor de corrección mayor de 25% del contenido rotulado es inaceptable.

Procedimiento para Muestras Combinadas de Capsulas, Tabletas sin cubierta y Tabletas con Cubierta Simple – usar este procedimiento donde se especifique que es procedimiento para una muestra combinada en la monografía individual. Proceder como se indica bajo procedimiento para capsulas, tabletas sin cubierta y tabletas con cubierta simple. Combinar volúmenes iguales de las soluciones filtradas de seis o doce especímenes individuales sustraídos y utilizar la muestra combinada como la solución de prueba. Determinar la cantidad promedio del ingrediente activo disuelto en la muestra combinada.

Interpretación De Resultados.

Muestra unitaria -- A menos que se especifique de otra manera en la monografía individual, los requerimientos son cumplidos si las cantidades del

principio activo disueltas de las unidades probadas conforme a la tabla de aceptación que acompaña. Continuar probando a través de 3 etapas hasta que los resultados sean conformes a S_1 o S_2 . La cantidad Q es la cantidad de principio activo disuelto especificado en la monografía individual expresada como un porcentaje del contenido rotulado: los valores de 5%, 15% y el 25% de la tabla de aceptación son porcentajes del contenido rotulado y estos valores y Q están en los mismos términos. (Ver Anexo 5)

Muestra combinada -- A menos que se especifique de otra manera en la monografía individual, los requerimientos son cumplidos si las cantidades del principio activo disueltas de las unidades probadas conforme a la tabla de aceptación que acompaña. Continuar probando a través de 3 etapas hasta que los resultados sean conformes a S_1 o S_2 . La cantidad Q es la cantidad de principio activo disuelto especificado en la monografía individual expresada como un porcentaje del contenido rotulado. (Ver Anexo 6)

ANEXO No.8.

ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA Y VISIBLE. (6)

Todos los átomos y moléculas son capaces de absorber energía, de acuerdo con ciertas limitaciones, las cuales dependen de la estructura de la sustancia. La energía se puede proporcionar en forma de radiación electromagnética (luz). El tipo y cantidad de radiación absorbida por una molécula guarda relación con la estructura de la molécula; la cantidad de radiación absorbida está sujeta asimismo al número de moléculas que interaccionan con la radiación. El estudio de estas dependencias se conoce como espectroscopia de absorción. La espectroscopia de absorción es, indudablemente, una de las técnicas analíticas más interesantes de las descubiertas hasta la fecha. A pesar de los nuevos avances en química analítica probablemente permanecerá como un instrumento útil, debido a sus varias y preponderantes ventajas en la solución de muchos problemas. Estas ventajas incluyen rapidez, sencillez, especificidad y sensibilidad.

Radiación electromagnética. Cabe considerar la radiación electromagnética, de la cual la luz visible constituye parte, como energía propagada en forma de onda. Se utilizan varios términos y relaciones para describir la onda.

La longitud de onda es la distancia lineal desde cualquier punto de la onda hasta el punto correspondiente de la onda adyacente. La dimensión de la longitud de onda corresponde a la de una longitud (L). Se expresa en cm o, más comúnmente, en las siguientes unidades:

1 Angström (A) = 10^{-8} cm = 10^{-10} m

1 nanómetro (nm) = 10^{-9} m = 10^{-7} cm = 1 milimicrón (m μ) = 10 A.

1 micrómetro (μ m) = 10^{-6} m = 10^{-4} cm = 1 micrón (μ).

En la actualidad, el término nanómetro se prefiere al más antiguo, milimicrón.

La letra griega lambda (λ) es un símbolo común para la longitud de onda.

Frecuencia es el número de ondas que pasan por un punto dado en la unidad de tiempo. La dimensión de la frecuencia es la inversa del tiempo y la unidad usual es seg^{-1} que puede también designarse ciclos por segundo (cps) o hertz (Hz). La frecuencia se suele indicar con la letra griega nu (ν).

El número de onda es el inverso de la longitud de onda (cuando la longitud de onda se expresa en centímetros). Su dimensión es, por consiguiente, recíproca de la longitud, y su unidad es el cm^{-1} . (El número de onda puede expresarse en kaysers, donde 1 kayser = 1 cm^{-1}).

Evidentemente, el producto del número de ondas que pasan por un punto en 1 seg y la longitud de onda de una onda sencilla es igual a la distancia recorrida por la radiación en un segundo, que es su **velocidad**:

$$v = \lambda \nu$$

El medio a través del cual pasa la onda no afecta a la frecuencia de la radiación electromagnética. Sin embargo la longitud de onda varía con el medio. Esto significa que la velocidad de la radiación depende del medio de propagación. En el vacío toda la radiación electromagnética se desplaza a la misma

velocidad, c . Esta cantidad (la velocidad de la luz en el vacío) tiene un valor de $3,00 \times 10^{10}$ cm/seg; es una constante fundamental de la naturaleza.

Toda la radiación electromagnética es, de modo fundamental, similar, con independencia de su longitud de onda, pero se han asignado distintos nombres a la radiación diferentes márgenes de frecuencia. El intervalo completo de radiaciones se denomina espectro electromagnético, y se ha caracterizado convencionalmente tal como se indica a continuación:

Regiones:	Intervalos de longitud de onda:
Ultravioleta lejano	100 – 200 nm
Ultravioleta	200 – 400 nm
Visible	400 – 750 nm
Infrarrojo lejano	0,75 – 4 μm
Infrarrojo	4 - 25 μm

El color de la luz visible se correlaciona con su longitud de onda. La luz blanca contiene radiación de todas las longitudes de onda de la región visible. Es posible seleccionar la luz de una sola longitud de onda (radiación monocromática) a partir de la luz blanca por ejemplo, con un prisma).

Hasta aquí se ha estudiado la radiación electromagnética como un fenómeno ondulatorio. Algunos aspectos de la radiación se describen más acertadamente

si se considera a la luz como un flujo de partículas. Cada partícula (fotón) lleva asociada una cantidad definida de energía:

$$E = h \nu$$

De acuerdo a esto la energía de la radiación es directamente proporcional a su frecuencia y, por lo tanto, la energía es inversamente proporcional a la longitud de onda. De esta forma, la luz ultravioleta (uv) posee mayor energía por fotón que la luz visible, que a su vez es más energética que la luz infrarroja (ir).

Absorción de Radiación por las moléculas. Todas las moléculas poseen energía, lo cual cabe achacarlo a varios fenómenos. (1) La molécula se mueve como un todo, esto se conoce por translación y la energía asociada es la energía translacional, E_{trans} . (2) Las partes de la molécula, es decir, los átomos o grupos de átomos, se mueven cada uno respecto a los demás; este movimiento se denomina vibración, y comporta una energía de vibración, E_{vib} . (3) La molécula puede rotar alrededor de un eje, y tal rotación se caracteriza por la energía de rotación, E_{rot} . (4) Además de estos modos de movimiento la molécula posee una configuración electrónica y la energía electrónica, E_{elec} , depende del estado electrónico de la molécula.

La energía de una molécula es la suma de sus componentes de energía: de translación, de vibración, de rotación y electrónica. Se dice que estas energías están cuantizadas.

Los estados de energía de la molécula reflejan los niveles de energía de sus componentes de vibración, de rotación y electrónico.

Si la molécula pasa desde uno de sus niveles de energía permitidos hasta otro más bajo, se ha de liberar cierta energía. Esta energía se puede perder como radiación, y entonces se dice que se ha producido emisión de radiación. Si se permite que una molécula encuentre una radiación electromagnética de una frecuencia apropiada, de manera que la energía de la molécula se eleve desde un nivel a otro superior, se dice entonces que ha ocurrido una absorción de radiación. Debido a la limitación sobre los niveles de energía permisibles de los componentes de rotación, de vibración y electrónico, está severamente restringida la cantidad de energía absorbida por una molécula en este proceso. Una consecuencia sencilla de esto es la medición experimental de la extensión de la absorción de radiación por una molécula como una función de la frecuencia de la radiación. Una gráfica de la extensión de la absorción de luz en función de la frecuencia (o longitud de onda) de la luz, es un espectro de absorción. Como sabemos las transiciones permitidas son diferentes para moléculas con distinta estructura, por lo que sus espectros de absorción serían diferentes. Por consiguiente, se utilizan los espectros para identificar compuestos.

La luz visible y la ultravioleta proporcionan suficiente energía para las transiciones electrónicas. Los espectros visible y ultravioleta se conocen, pues, como espectros electrónicos. El más bajo estado de energía de una molécula es el estado fundamental. Las transiciones electrónicas elevan la energía molecular desde la correspondiente al estado fundamental hasta uno de los varios estados electrónicos "excitados". Cada transición electrónica va

asociada con muchas transiciones de vibración, por lo que el espectro electrónico está formado por bandas de absorción relativamente anchas, o envolturas, que enmascaran la fina estructura de las transiciones individuales.

Aplicaciones Cuantitativas de los Espectros de Absorción.

Ley de Beer. El análisis espectroscópico cuantitativo se basa en la relación entre la cantidad de luz absorbida y la cantidad de sustancia absorbente.

Esta ley se expresa mas frecuentemente por la ecuación:

$$A = abc$$

Que establece que la absorbancia, A , de una solución es directamente proporcional a la concentración, c , del soluto absorbente. La absorptividad a es una constante de proporcionalidad que es independiente de la concentración, paso de luz e intensidad de la radiación incidente. La absorptividad depende de la temperatura, disolvente, estructura molecular y la longitud de onda de la radiación. Las unidades de a se determinan a partir de las de b y c . cuando b se expresa en cm y c en gramos por litro la absorptividad se expresa en litros por gramo-centímetro. Si c es una concentración molar la absorptividad recibe el nombre de absorptividad molar, se representa por ϵ , y sus unidades son litros por mol-centímetro. Cuando c se expresa en porcentaje peso/volumen (g/100 mL), la absorptividad se escribe A (1%, 1 cm).

Se determina un espectro de absorción midiendo la absorbancia o transmitancia de una solución como función de la longitud de onda o frecuencia

de la luz. Los espectros visibles y ultravioleta se presentan más a menudo como trazados de la absorbancia (eje de ordenadas) respecto a la longitud de onda. Se caracterizan por bandas de absorción algo anchas. Las longitudes de onda que corresponden al máximo y al mínimo en la gráfica absorbancia-longitud de onda se simbolizan por $\lambda_{\text{máx.}}$ y $\lambda_{\text{min.}}$

A partir de la definición de absorbancia, $A = \log (1/ T)$, se observa que un decremento de la cantidad de luz transmitida por la solución corresponde a una disminución de la transmitancia y un incremento de la absorbancia. La absorbancia está relacionada logarítmicamente con la transmitancia.

ANEXO No.9.

Determinaciones a realizar en Formas Farmacéuticas Sólidas.

Nombre del producto: _____ Principio activo: _____ No lote: _____

Procedencia: _____ Fecha de fab.: _____ Fecha vencimiento: _____

Determinación	Especificación	Innovador	Genérico	Observación	Método
Apariencia o descripción.					Visual.
Color					Organoléptico
Friabilidad	No > 1%				Visual
Variación de peso	85%-115% y RSD ≤ 6				Colombo
Tiempo de desintegración	No > 30 min.				USP 25
Peso promedio					USP 25
Dureza	No menor de 3 Kgf.				Colombo
Identificación	Conforme al estándar. Máximos a 275nm y 282 nm				Espectrofotométrico U.V (BP 98)
Disolución	No < Q+5% en 30 min. Q = 80%				Espectrofotométrico U.V (USP 25)
Valoración del principio activo	No < 90% y no > 110%.				Espectrofotométrico U.V (BP 98)

ANEXO No. 10.

Cuadro N° 22. Hoja de recopilación de datos de los perfiles de disolución de Atenolol innovador y genérico.

Tabletas de Atenolol de Referencia.			
T1 (5 minutos)	Absorbancia.	Concentración (mg/tab)	%/rotulado
1			
2			
3			
4			
5			
6			
x =			
		Desv. Estnd. =	
		C.V. (%) =	

ANEXO No. 11.

DATOS OBTENIDOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ATENOLOL PRODUCTO DE REFERENCIA. DIA 1.

Cuadro N° 23. Tabla de pesos de tabletas de Atenolol Producto de Referencia.

peso de tabletas (mg) (líder)	
1	417,3
2	411,2
3	418,5
4	408,8
5	407,5
6	412,3
7	410,2
8	417,7
9	410,9
10	409,7
11	405,2
12	405,3
peso promedio:	411,22

Abs. Estd. 2 = 0,0619 Peso del estandar = 5.1 mg

[] Estand. = 10,2µg/mL FD.: 9

T1	Abs	concentración	%/rotulado
1	0,0468	69,4476	68,4352
2	0,0437	64,8821	64,8848
3	0,0477	70,8274	69,5948
4	0,0432	64,0839	64,4627
5	0,0458	67,9742	68,5942
6	0,0507	75,2861	75,0882
7	0,0372	55,1741	55,3108
8	0,0490	72,7207	71,5920
9	0,0451	66,8555	66,9070
10	0,0461	68,4208	68,6741
11	0,0515	76,3732	77,5072
12	0,0418	62,0512	62,9570
x =	0,0457	67,8414	67,8340
		Desv. Estd. =	5,7730
		C.V. (%) =	8,5105

T2	Abs	concentración	%/rotulado
1	0,0574	85,0935	83,8531
2	0,0527	78,2461	78,2493
3	0,0502	74,5427	73,2454
4	0,0495	73,4996	73,9341
5	0,0491	72,9002	73,5651
6	0,0550	81,6355	81,4210
7	0,0504	74,7920	74,9773
8	0,0517	76,7461	75,5548
9	0,0537	79,6230	79,6844
10	0,0510	75,6822	75,9624
11	0,0547	81,1112	82,3156
12	0,0497	73,7029	74,7789
x =	0,0521	77,2979	77,2951
		Desv. Estnd. =	3,6924
		C.V. (%) =	4,7770

T3	Abs	concentración	%/rotulado
1	0,0591	87,7346	86,4556
2	0,0586	86,9957	86,9992
3	0,0578	85,8323	84,3386
4	0,0591	87,6680	88,1862
5	0,0556	82,5058	83,2583
6	0,0579	85,9017	85,6760
7	0,0647	96,0049	96,2428
8	0,0539	80,0132	78,7713
9	0,0558	82,7893	82,8531
10	0,0611	90,6738	91,0095
11	0,0574	85,1159	86,3798
12	0,0617	91,5166	92,8526
x =	0,0586	86,8960	86,9186
		Desv. Estnd. =	4,5232
		C.V. (%) =	5,2040

T4	Abs	concentración	%/rotulado
1	0,0731	108,4430	106,8622
2	0,0710	105,3776	105,3819
3	0,0703	104,2515	102,4371
4	0,0689	102,2994	102,9042
5	0,0687	101,8820	102,8112
6	0,0721	107,0275	106,7463
7	0,0776	115,0872	115,3724
8	0,0797	118,2624	116,4268
9	0,0770	114,1955	114,2835
10	0,0630	93,4662	93,8122
11	0,0681	101,0273	102,5274
12	0,0687	101,9843	103,4731
x =	0,0715	106,1087	106,0865
		Desv. Estnd. =	6,5101
		C.V. (%) =	6,1366

T5	Abs	concentración	%/rotulado
1	0,0803	119,2031	117,4653
2	0,0728	108,0401	108,0445
3	0,0770	114,2899	112,3009
4	0,0764	113,3502	114,0203
5	0,0638	94,6053	95,4681
6	0,0736	109,2465	108,9595
7	0,0890	132,1053	132,4327
8	0,0851	126,2241	124,2649
9	0,0799	118,5420	118,6334
10	0,0699	103,7499	104,1340
11	0,0780	115,7034	117,4214
12	0,0768	113,9483	115,6117
x =	0,0769	114,0840	114,0631
		Desv. Estnd. =	9,5222
		C.V. (%) =	8,3482

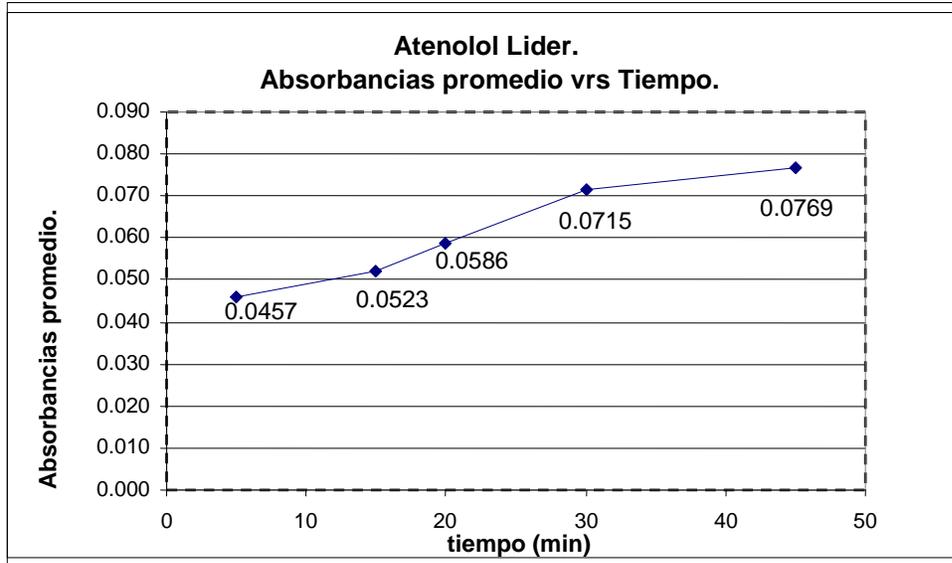


Figura 7. Grafica Absorbancia vrs Tiempo. Perfil de Disolución de Tabletas de Atenolol de Referencia.

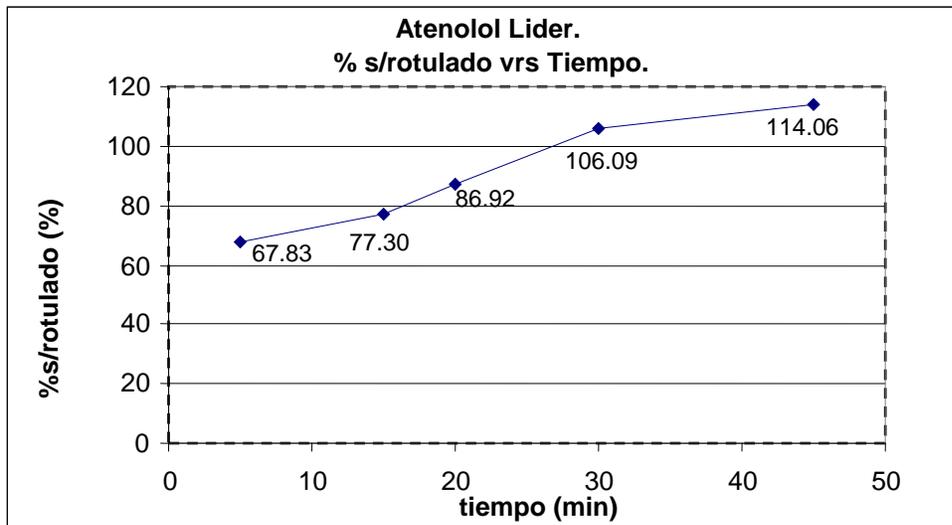


Figura 8. Grafica % de Atenolol Disuelto vrs Tiempo. Perfil de Disolución de Tabletas de Atenolol de Referencia.

ANEXO No. 12.

DATOS OBTENIDOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ATENOLOL PRODUCTO GENÉRICO. DIA 2.

Cuadro N° 24. Tabla de pesos de tabletas de Atenolol Producto Genérico.

peso tabletas (mg) (genérico)	
1	321,1
2	324,9
3	321,7
4	323
5	320,3
6	322,4
7	322,8
8	320,1
9	316,5
10	317,9
11	319,9
12	319,9
promedio:	320,9

peso de estd.1: 5.1 mg **Absorbancia Estd.1:** 0,0619

Conc. Estand.=10,2 µg/mL **FD:** 9

T1	absorbancia	concentración	%/rotulado
1	0,0200	29,6746	29,6539
2	0,0181	26,7962	26,4642
3	0,0193	28,6360	28,5626
4	0,0160	23,7397	23,5835
5	0,0230	34,1258	34,1871
6	0,0200	29,6746	29,5343
7	0,0197	29,3007	29,1260
8	0,0171	25,4045	25,4660
9	0,0193	28,5930	28,9882
10	0,0204	30,2652	30,5484
11	0,0193	28,6182	28,7055
12	0,0218	32,4166	32,5154
x =	0,0195	28,9371	28,9446
		Desv. Estnd. =	2,7521
		C.V. (%) =	9,5082

T2:	absorbancia	concentración	%/rotulado
1	0,0413	61,3078	61,2649
2	0,0381	56,5302	55,8299
3	0,0394	58,4591	58,3091
4	0,0411	60,9814	60,5802
5	0,0420	62,3168	62,4286
6	0,0467	69,2458	68,9182
7	0,0317	46,9779	46,6978
8	0,0271	40,2522	40,3496
9	0,0309	45,8666	46,5006
10	0,0315	46,6842	47,1210
11	0,0346	51,3178	51,4743
12	0,0338	50,0864	50,2390
x =	0,0365	54,1688	54,1428
		Desv. Estnd. =	8,3942
		C.V. (%) =	15,5038

T3:	absorbancia	concentración	%/rotulado
1	0,0480	71,2191	71,1692
2	0,0480	71,2191	70,3369
3	0,0480	71,2191	71,0365
4	0,0520	77,1541	76,6465
5	0,0491	72,8513	72,9820
6	0,0502	74,4537	74,1015
7	0,0528	78,3485	77,8813
8	0,0474	70,2666	70,4367
9	0,0531	78,8010	79,8903
10	0,0545	80,8723	81,6291
11	0,0527	78,1660	78,4042
12	0,0512	75,9804	76,2120
x =	0,0506	75,0459	75,0605
		Desv. Estnd. =	3,9280
		C.V. (%) =	5,2331

T4:	absorbancia	concentración	%/rotulado
1	0,0660	97,9263	97,8577
2	0,0630	93,5164	92,3579
3	0,0654	96,9902	96,7415
4	0,0673	99,8394	99,1826
5	0,0664	98,4670	98,6438
6	0,0608	90,1602	89,7337
7	0,0767	113,7578	113,0794
8	0,0636	94,3031	94,5314
9	0,0654	96,9767	98,3173
10	0,0687	101,9606	102,9148
11	0,0664	98,5139	98,8141
12	0,0602	89,3162	89,5885
x =	0,0658	97,6440	97,6469
		Desv. Estnd. =	6,3042
		C.V. (%) =	6,4562

T5:	absorbancia	concentración	%/rotulado
1	0,0696	103,3301	103,2577
2	0,0725	107,5170	106,1850
3	0,0696	103,2212	102,9565
4	0,0655	97,1292	96,4901
5	0,0676	100,2498	100,4297
6	0,0644	95,6225	95,1702
7	0,0704	104,4013	103,7787
8	0,0764	113,3260	113,6004
9	0,0738	109,5647	111,0792
10	0,0721	107,0053	108,0067
11	0,0792	117,5235	117,8817
12	0,0755	112,0693	112,4108
x =	0,0714	105,9133	105,9372
		Desv. Estnd. =	6,9434
		C.V. (%) =	6,5542

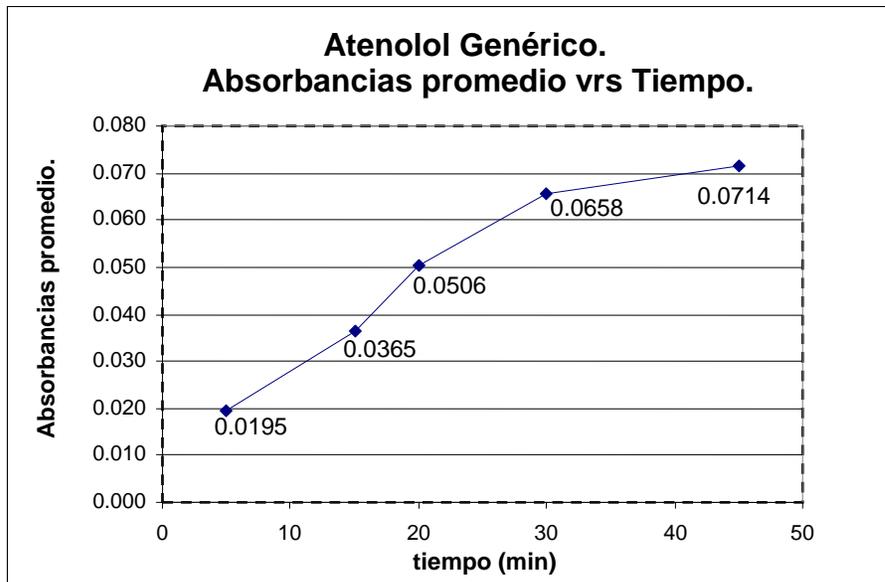


Figura 9. Grafica Absorbancia vrs Tiempo. Perfil de Disolución de Tabletas de Atenolol de Referencia.

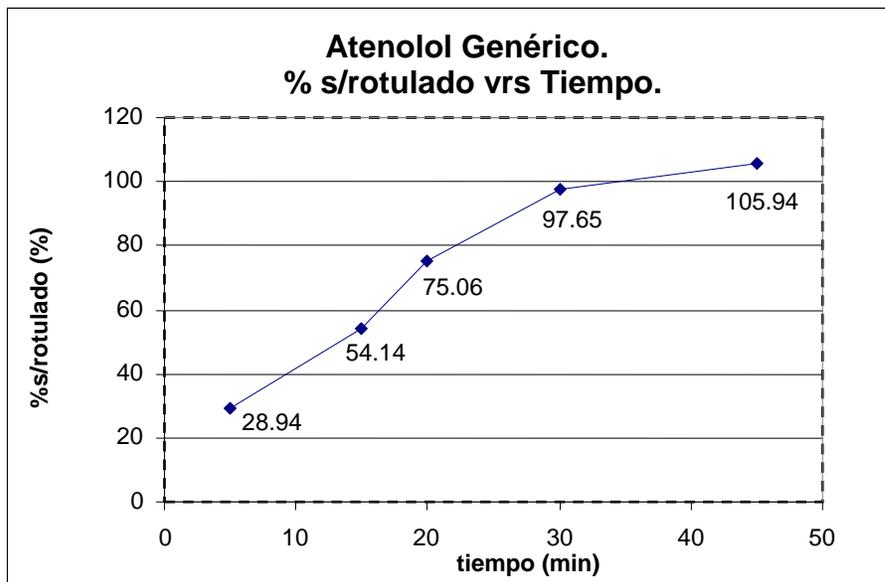


Figura 10. Grafica % de Atenolol Disuelto vrs Tiempo. Perfil de Disolución de Tabletas de Atenolol de Referencia.

ANEXO No. 13.

RESUMEN DE DATOS OBTENIDOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ATENOLOL DE REFERENCIA.

tableta	T1 (5 minutos)		T2 (15 minutos)		T3 (20 minutos)	
	absorbancia	%	absorbancia	%	absorbancia	%
1	0,0468	68,4352	0,0574	83,8531	0,0591	86,4556
2	0,0437	64,8848	0,0527	78,2493	0,0586	86,9992
3	0,0477	69,5948	0,0502	73,2454	0,0578	84,3386
4	0,0432	64,4627	0,0495	73,9341	0,0591	88,1862
5	0,0458	68,5942	0,0491	73,5651	0,0556	83,2583
6	0,0507	75,0882	0,0550	81,4210	0,0579	85,6760
7	0,0372	55,3108	0,0504	74,9773	0,0647	96,2428
8	0,0490	71,5920	0,0517	75,5548	0,0539	78,7713
9	0,0451	66,9070	0,0537	79,6844	0,0558	82,8531
10	0,0461	68,6741	0,0510	75,9624	0,0611	91,0095
11	0,0515	77,5072	0,0547	82,3156	0,0574	86,3798
12	0,0418	62,9570	0,0497	74,7789	0,0617	92,8526
x =	0,0457	67,8340	0,0521	77,2951	0,0586	86,9186
s =	0,0040	5,7730	0,0026	3,6924	0,0029	4,7243
RSD =	8,6831	8,5105	4,9939	4,7770	5,0127	5,4354

tableta	T4 (30 minutos)		T5 (45 minutos)	
	absorbancia	%	absorbancia	%
1	0,0731	106,8622	0,0803	117,4653
2	0,0710	105,3819	0,0728	108,0445
3	0,0703	102,4371	0,0770	112,3009
4	0,0689	102,9042	0,0764	114,0203
5	0,0687	102,8112	0,0638	95,4681
6	0,0721	106,7463	0,0736	108,9595
7	0,0776	115,3724	0,0890	132,4327
8	0,0797	116,4268	0,0851	124,2649
9	0,0770	114,2835	0,0799	118,6334
10	0,0630	93,8122	0,0699	104,1340
11	0,0681	102,5274	0,0780	117,4214
12	0,0687	103,4731	0,0768	115,6117
x =	0,0715	106,0865	0,0769	114,0631
s =	0,0047	6,5101	0,0066	9,5222
RSD =	6,5972	6,1366	8,6354	8,3482

ANEXO No. 14.

RESUMEN DE DATOS OBTENIDOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ATENOLOL GENÉRICO.

tableta	T1 (5 minutos)		T2 (15 minutos)		T3 (20 minutos)	
	absorbancia	%	absorbancia	%	absorbancia	%
1	0,0200	29,6539	0,0413	61,2649	0,0480	71,1692
2	0,0181	26,4642	0,0381	55,8299	0,0480	70,3369
3	0,0193	28,5626	0,0394	58,3091	0,0480	71,0365
4	0,0160	23,5835	0,0411	60,5802	0,0520	76,6465
5	0,0230	34,1871	0,0420	62,4286	0,0491	72,9820
6	0,0200	29,5343	0,0467	68,9182	0,0502	74,1015
7	0,0197	29,1260	0,0317	46,6978	0,0528	77,8813
8	0,0171	25,4660	0,0271	40,3496	0,0474	70,4367
9	0,0193	28,9882	0,0309	46,5006	0,0531	79,8903
10	0,0204	30,5484	0,0315	47,1210	0,0545	81,6291
11	0,0193	28,7055	0,0346	51,4743	0,0527	78,4042
12	0,0218	32,5154	0,0338	50,2390	0,0512	76,2120
x =	0,0195	28,9446	0,0365	54,1428	0,0506	75,0605
s =	0,0019	2,8745	0,0058	8,3942	0,0025	3,9280
RSD =	9,6851	9,9310	15,8433	15,5038	4,8537	5,2331

tableta	T4 (30 minutos)		T5 (45 minutos)	
	absorbancia	%	absorbancia	%
1	0,0660	97,8577	0,0696	103,2577
2	0,0630	92,3579	0,0725	106,1850
3	0,0654	96,7415	0,0696	102,9565
4	0,0673	99,1826	0,0655	96,4901
5	0,0664	98,6438	0,0676	100,4297
6	0,0608	89,7337	0,0644	95,1702
7	0,0767	113,0794	0,0704	103,7787
8	0,0636	94,5314	0,0764	113,6004
9	0,0654	98,3173	0,0738	111,0792
10	0,0687	102,9148	0,0721	108,0067
11	0,0664	98,8141	0,0792	117,8817
12	0,0602	89,5885	0,0755	112,4108
x =	0,0658	97,6469	0,0714	105,9372
s =	0,0043	6,3042	0,0044	6,9434
RSD =	6,4702	6,4562	6,2115	6,5542

ANEXO No. 15.

Cuadro N° 25. TABLA RESUMEN PARA EL CALCULO DEL FACTOR DE SIMILITUD f_2 .

FACTOR DE SIMILITUD.					
TIEMPO	5 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN
Rt					
Tt					
Rt - Tt					
(Rt - Tt) ²					
Puntos (n)					
$\Sigma (Rt - Tt)^2$					
$[1 + (1/n) \Sigma n (Rt - Pt)^2] - 0.5$					
$([1 + (1/n) \Sigma n (Rt - Pt)^2] - 0.5) * 100$					
$f_2 = 50 \log ([1 + (1/n) \Sigma n (Rt - Pt)^2] - 0.5 \times 100)$					

ANEXO No. 16.

Cuadro Nº 26. TABLA DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE ATENOLOL Y DE OTRO GÉNERO.⁽²⁰⁾

Efecto	Manejo
Hipotensión, bradicardia o arresto cardiaco.	Amiodarona debe ser utilizada con precaución en pacientes que reciben beta bloqueadores, particularmente si se sospecha una causa subyacente de disfunción del nodo sinusal como bradicardia o síndrome del seno enfermo, o si existe un bloqueo parcial AV.
Reduce la efectividad del atenolol	Vigilar las cifras de tensión arterial y si se requiere, ajustar dosis de atenolol.
Hipotensión, bradicardia y alteraciones de la conducción AV.	Monitoreo de la función cardiaca especialmente en pacientes predispuestos a insuficiencia cardiaca.
Disminución de la eficacia de atenolol.	Administrar atenolol dos horas antes o seis horas después de la ingesta de productos que contengan calcio, aluminio o magnesio.
La suspensión abrupta de clonidina durante el tratamiento conjunto con beta-bloqueadores, puede exagerar la hipertensión de rebote.	Cuando la clonidina va a ser retirada y el paciente está recibiendo beta-bloqueadores, se debe suspender inicialmente el beta bloqueador y realizar monitoreo de la tensión arterial. El labetalol o los bloqueadores alfa (prazosin, doxazosin) pueden prevenir la hipertensión de rebote.
Hipotensión o toxicidad por clorpromazina	Vigilar signos de toxicidad o disminuir uno o ambos fármacos en su dosis.
Bloqueo AV y posible toxicidad por digoxina.	Monitoreo electrocardiográfico, vigilar concentraciones de digoxina. Posible ajuste de dosis.
Hipotensión, bradicardia, alteraciones de la conducción AV.	Monitoreo de la función cardiaca, principalmente en pacientes predispuestos a presentar insuficiencia cardiaca.
Hipotensión, bradicardia, alteraciones de la conducción AV.	Monitoreo de la función cardiaca, principalmente en pacientes predispuestos a presentar insuficiencia cardiaca o bradiarritmias.
Respuesta hipertensiva exagerada, taquicardia, arritmias por estrés fisiológico o por exposición a catecolaminas exógenas	Vigilar cifras tensionales durante el tratamiento y en estrés o durante el uso de catecolaminas exógenas, así como fenilpropanolamina.
Bradicardia, hipotensión	Vigilar función cardiaca y disminuir dosis inicial de ambos fármacos.
Disminuye la eficacia de atenolol.	Monitoreo de la tensión arterial y posible ajuste de dosis.

ANEXO No.17.

Cuadro N° 27. RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN DE ACUERDO A LA AFECCIÓN PRESENTADA. (20)

AFECCIÓN.	DOSIS RECOMENDADA.
Hipertensión arterial	Una dosis única de 50 a 100 mg al día suele ser suficiente en la mayoría de los pacientes, después de una o dos semanas de tratamiento. En caso de necesitar una mayor reducción de la presión arterial, pueden añadirse al tratamiento otros antihipertensivos.
Angina de pecho	La mayor parte de los pacientes suelen responder con 100 mg al día, administrados en una sola dosis o con 50 mg administrados dos veces al día. No se recomienda aumentar la dosis ya que es poco probable que se obtenga un beneficio adicional.
Arritmias	Dosis única entre 50 y 100 mg al día suelen ser suficiente para su control.
Tratamiento a largo plazo después del infarto agudo del miocardio	Pasada la fase aguda, se recomienda una dosis de 100 mg al día como tratamiento profiláctico.
Pacientes de edad avanzada	Pueden reducirse las dosis, especialmente en los pacientes que tienen la función renal alterada.
Insuficiencia renal	En pacientes con insuficiencia renal grave, hay que ajustar la dosis; ya que, el medicamento se elimina por vía renal. En pacientes con una depuración de creatinina mayor de 35 ml/min/1.73 m ² , no se ha observado una acumulación significativa de atenolol. Pacientes con una depuración de creatinina entre 15 y 35 ml/min/1.73 m ² , la dosis que deben recibir es de 50 mg por día. Aquellos pacientes con depuración de creatinina inferior a 15 ml/min/1.73 m ² , deben recibir 25 mg al día o 50 mg en días alternos. Los pacientes que se encuentren en un programa de hemodiálisis, recibirán 50 mg después de cada diálisis bajo supervisión hospitalaria, en prevención de los descensos importantes que pueden presentarse en la presión arterial.