



**EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA  
TERAPÉUTICA DE LAS TABLETAS DE LIBERACIÓN  
INMEDIATA DE ATENOLOL DE 100 mg  
A TRAVÉS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN**

**DRURY ATENCIO<sup>1</sup>, DAYSILIAO<sup>2</sup>**

Profesores del Departamento de Ciencia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia, Universidad de Panamá. [atenciodrury@hotmail.com](mailto:atenciodrury@hotmail.com)<sup>1</sup>, [dliam14@gmail.com](mailto:dliam14@gmail.com)<sup>2</sup>

**RESUMEN**

El objetivo del presente trabajo fue demostrar si las tabletas de liberación inmediata de atenolol de 100 mg, provenientes de dos laboratorios farmacéuticos diferentes de venta en Panamá, eran equivalentes terapéuticos. Esta demostración fue realizada utilizando estudios *in vitro*, específicamente, a través de los perfiles de disolución. El estudio fue llevado a cabo en un equipo de disolución siendo el método de cuantificación la cromatografía líquida de alta resolución.

Los resultados de los ensayos señalan que ambos medicamentos son de muy rápida disolución y, aunque los porcentajes de las cantidades disueltas no fueron iguales en ambos medicamentos, las diferencias observadas no son clínicamente relevantes por lo que podemos clasificarlos como equivalentes terapéuticos y, por ende, intercambiables.

**PALABRAS CLAVES:** Atenolol, perfiles de disolución, estudio *in vitro*.

**INTRODUCCIÓN**

El atenolol es un antagonista beta uno ( $\hat{\alpha}_1$ ) selectivo empleado, principalmente, en el tratamiento de la hipertensión.





Entre sus características farmacocinéticas tenemos que su biodisponibilidad es de 50%, cuando es administrado por vía oral. Es eliminado, mayoritariamente, por excreción renal en forma intacta; presenta una semivida de eliminación entre 5 a 8 horas. La dosis debe ser ajustada en pacientes con falla renal y con aclaramiento de creatinina inferiores a 35 mL/min<sup>(1,2)</sup>.

Entre sus características fisicoquímicas se cita que el atenolol es un polvo blanco o casi blanco, ligeramente soluble en agua<sup>(2)</sup>; y tiene un pKa de 9,54<sup>(3)</sup>, con un log P de 0,5 y un clog P de - 0,11<sup>(4)</sup>.

Los fármacos se pueden clasificar, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, dependiendo de su solubilidad, permeabilidad y la velocidad de disolución del medicamento en cuatro clases, Clase I: Alta solubilidad y alta permeabilidad, Clase II: Baja solubilidad y alta permeabilidad, Clase III: Alta solubilidad y baja permeabilidad, Clase IV: Baja solubilidad y baja permeabilidad<sup>(5,6)</sup>.

La Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América (FDA) solo permite la bioexención a la clase I, pero la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha ampliado el concepto y ha incluido a las clases II y III. Los de clase II deben ser ácidos débiles que se disuelvan rápidamente a pH 6,8 y presentar curvas similares, al producto de referencia, a pH 1,2 y 4,5. En los fármacos de clase III, tanto el producto de referencia como el de prueba, deben ser de muy rápida disolución a los pH 1,2, 4,5 y 6,8. Los fármacos que son clasificados en la clase IV pueden demostrar su equivalencia terapéutica solo a través de estudios *in vivo*.

En Panamá, las autoridades de salud permiten que los fármacos de las clases I, II, y III puedan demostrar su equivalencia terapéutica a través de los perfiles de disolución.

El objetivo del estudio fue comparar los perfiles de disolución de las tabletas de liberación inmediata de un medicamento de prueba con los perfiles de disolución de las tabletas de liberación inmediata de un medicamento comparador, a los pH biorrelevantes establecidos por la autoridad de salud.

## **EQUIPOS Y REACTIVOS**

### **EQUIPOS**

Equipo de cromatografía líquida de alta resolución y un equipo de disolución.





## REACTIVOS

Metanol, heptansulfonato de sodio, hidróxido de sodio, fosfato monobásico de potasio, acetato de sodio, ácido clorhídrico, trietilamina y ácido acético, ácido fosfórico.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica para determinar si la solubilidad y la permeabilidad del atenolol era alta o baja. La velocidad de disolución de los medicamentos fue determinada experimentalmente <sup>(3)</sup>.

La técnica analítica fue validada, utilizando los criterios de linealidad, precisión, exactitud y selectividad <sup>(7)</sup>.

Para cuantificar la concentración de atenolol se empleó un equipo de Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando una longitud de onda 226 nm, una fase móvil formada por 70% de un amortiguador, (compuesto por heptansulfonato sódico, trietilamina, fosfato disódico anhidro, ajustando el pH a 3 con ácido fosfórico) y 30% de metanol; el flujo fue de 1 ml/min, la columna empleada era una L1 (C18) y el volumen de inyección fue de 20 microlitros <sup>(8)</sup>.

Para realizar el estudio, se utilizaron 100 tabletas de cada medicamento, prueba y comparador. A ambos medicamentos se les realizaron las pruebas de calidad establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP).

Las condiciones del aparato disolutor fueron: aparato 2, tiempo de ensayo 30 minutos y las rotaciones de las paletas fueron de 75 rpm <sup>(7)</sup>, se utilizó un volumen de 900 ml de cada medio de disolución <sup>(9)</sup> a los tres pH biorrelevantes, 1,2; 4,5; y 6,8 <sup>(8)</sup>.

El ensayo fue realizado utilizando 12 tabletas de liberación inmediata de cada medicamento. Se colocó una tableta en cada vaso disolutor, siendo el procedimiento repetido hasta completar las 12 tabletas de cada uno en los tres medios de disolución empleados.

Posteriormente, se tomó una alícuota de 10 mL de muestra de cada vaso a los 10, 15, 20 y 30 minutos, sin reposición del medio.

Las muestras se filtraron y se recolectaron en tubos de ensayos; a partir del cual se tomaron 5 mL, y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL aforándola con



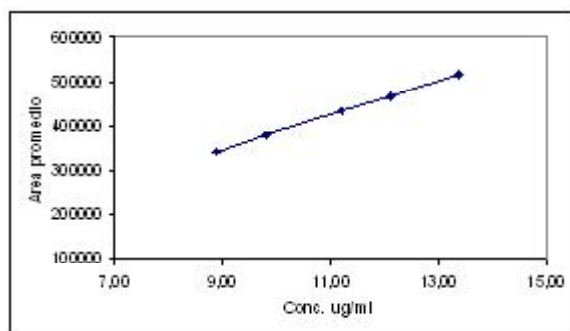


fase móvil, y cuantificada posteriormente. Previamente, se preparó una curva de calibración con las siguientes concentraciones de estándares 8,8 µg/ml; 9,9 µg/ml; 11,0 µg/ml; 12,1 µg/ml y 13,2 µg/ml. La desviación estándar relativa (RSD) de la curva obtenida fue inferior al 2%. Estos estándares fueron preparados disolviendo el atenolol en polvo en un matraz volumétrico de 250 ml, empleando el medio de disolución; posteriormente, se tomó una alícuota de 5 ml, y se transfirieron a otro matraz volumétrico de 250 ml aforándolo con la fase móvil indicada anteriormente.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados del valor del número de platos teóricos y del factor de cola, obtenidos de los datos de validación, cumplieron con lo recomendado en la Farmacopea de los Estados Unidos de América para este fármaco, lo que permitió cualificar al equipo de HPLC usado, como apto para la cuantificación de esta molécula.<sup>(8)</sup>

Por otro lado, la técnica analítica fue validada observándose que la misma era lineal, tal como se demuestra en la Figura N° 1, precisa, exacta y selectiva para la cuantificación del atenolol.



**Figura N°1.** Curva de calibración obtenida por H.P.L.C. para la cuantificación de atenolol.

Los parámetros de la ecuación de la recta de calibración fueron  $Y = 38691,8 X - 1134,5$  y el coeficiente de correlación,  $r$ , fue de 0,99999. Este alto valor indica la buena relación existente entre las dos variables empleadas.

Los productos utilizados cumplieron con todas las exigencias de calidad establecidas en la USP.





Para clasificar al atenolol, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, se determinaron los parámetros de solubilidad y permeabilidad. Para definir si el fármaco era altamente soluble nos basamos en el número de dosis (0,015) y el volumen de disolución (3,77 ml), lo que es indicativo de que esta molécula es de alta solubilidad ya que el valor del número de dosis es inferior a 1 y el volumen de disolución es inferior a 250 ml. La permeabilidad fue determinada a través del valor de  $\log P$  (0,5) y  $\text{clog } P$  (-0,11), valores que se encuentran muy por debajo del fármaco de corte que es el metoprolol y que tiene un valor de  $\log P$  de 1,72 y de  $\text{clog } P$  de 1,35, lo que indica que este fármaco es de baja permeabilidad. Con esta información podemos clasificar a la molécula de atenolol como perteneciente a la clase III, tal como se ha establecido<sup>(4)</sup>.

En el Cuadro N°1, se presentan los porcentajes promedios de atenolol disueltos en función del tiempo, de los medicamentos de prueba y comparador.

<b>pH 1,2</b>				
<b>Medicamento</b>				
<b>Comparador</b>			<b>Prueba</b>	
Tiempo	% disuelto*	C.V.(%)**	% disuelto*	C.V.(%)**
10	101,7	1,2	100,7	1,2
15	101,0	1,1	101,0	1,1
20	100,9	1,1	100,9	1,1
30	100,9	1,2	100,9	1,2
<b>pH 4,5</b>				
10	98,2	2,0	102,0	0,9
15	99,5	1,5	102,4	1,0
20	100,0	1,6	102,6	0,9
30	99,7	1,5	102,8	1,0
<b>pH 6,8</b>				
10	93,3	2,8	103,2	1,3
15	95,4	1,8	103,2	1,4
20	96,3	1,7	103,5	1,5
30	97,2	1,5	103,5	1,5

\*Porcentaje promedio de 12 tabletas

\*\*C.V. Coeficiente de variación

**Cuadro N° 1:** Porcentaje disuelto de atenolol en función del tiempo.



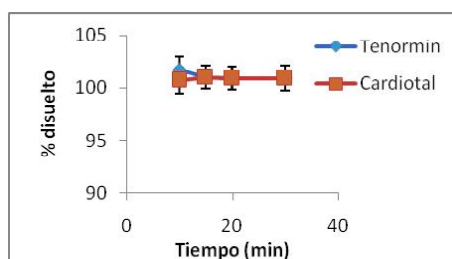


Los resultados demuestran que más del 85 % de la cantidad declarada de atenolol, en el medicamento de prueba y comparador se disuelven en un periodo de tiempo inferior a los 15 minutos, siendo sus valores del coeficiente de variación inferiores al 5% en todos los tiempos muestreados.

La norma establece que el coeficiente de variación no puede ser mayor del 20% para la primera muestra ni mayor del 10% para las muestras sucesivas.

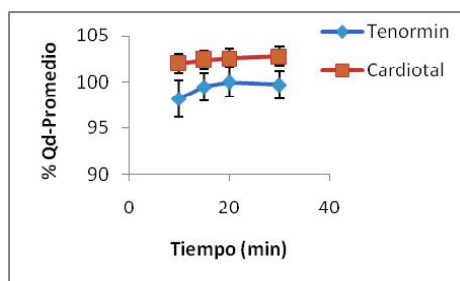
De acuerdo con estos resultados, ambos productos deben ser clasificados como de muy rápida disolución. Condición que permite, en conjunto con su clasificación en la clase III, que los medicamentos puedan demostrar su equivalencia terapéutica a través de los estudios *in vitro*.

Los porcentajes promedio de las cantidades disueltas fueron graficadas en función del tiempo, a los tres pH utilizados, las cuales se muestran a continuación.



**Figura N° 2:** Porcentaje promedio de la cantidad disuelta en función del tiempo, a pH 1, 2, del medicamento de prueba y comparador.

En la Figura N° 2 se observa que las curvas obtenidas casi se superponen una sobre la otra. Lo que es indicativo de que el comportamiento de liberación, a pH 1,2, para ambos productos es muy similar.



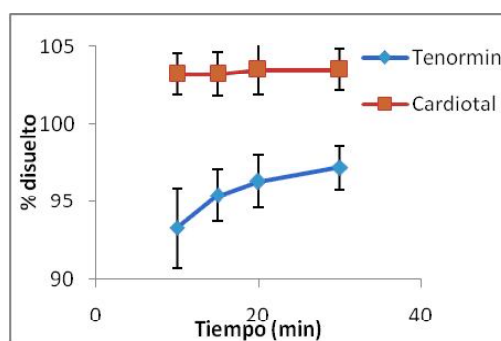
**Figura N° 3:** Porcentaje promedio de la cantidad disuelta en función del tiempo, a pH 4,5, del medicamento de prueba y comparador.





En la Figura N°3, se observa que las curvas no son tan semejantes como en el caso anterior; sin embargo, el porcentaje disuelto es superior al 95% para ambos productos desde el primer tiempo de muestreo.

Realizando un análisis a las Figuras N° 2, N° 3 y N°4, se aprecia que a medida que aumenta el pH disminuye el porcentaje promedio de la cantidad disuelta del medicamento comparador a los diferentes tiempos utilizados; no así en el medicamento de prueba, en donde los porcentajes permanecen aproximadamente constantes. Sin embargo, el porcentaje de la cantidad disuelta es superior al 90% desde el primer tiempo de muestreo, a los 10 minutos, en los dos medicamentos ensayados (ver figura N°4).



**Figura N° 4:** Porcentaje promedio de la cantidad disuelta en función del tiempo, a pH 6,8, del medicamento de prueba y comparador.

Estas diferencias pueden ser debidas, entre otras, a los tipos y cantidades de excipientes empleados en la formulación de cada medicamento.

Sin embargo, estas diferencias no son clínicamente significativas, por lo que, de acuerdo con las normativas nacionales e internacionales, las tabletas de liberación inmediata del medicamento de prueba y las tabletas de liberación inmediata del medicamento comparador deben ser consideradas equivalentes terapéuticos y, por ende, intercambiables.

Generalmente, la demostración estadística entre las curvas de los perfiles de disolución se efectúa a través del factor de similitud,  $f_2$ , el cual considera que dos productos tienen perfiles iguales o similares cuando su valor se encuentra entre 50% y 100%. Sin embargo, este factor no fue utilizado debido a que el porcentaje promedio de la cantidad disuelta es mayor del 85% desde el primer tiempo de muestreo, con lo cual, al comparar estos porcentajes, entre ambos productos, el valor obtenido siempre será superior al 50%.





## CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos demuestran que la técnica analítica, HPLC, puede ser empleada en la determinación del atenolol.

Al pertenecer la molécula de atenolol a la clase III, se puede demostrar su equivalencia terapéutica a través de los estudios *in vitro* ya que sus características fisicoquímicas, farmacodinámicas y farmacocinéticas son adecuadas.

Las tabletas de liberación inmediata de 100 mg, del medicamento de prueba y del medicamento comparador, presentan un porcentaje de disolución superior al 85 % de la cantidad declarada a los 15 minutos, en todos los medios de disolución empleados, por lo que ambos medicamentos deben ser considerados como de muy rápida disolución.

El factor de similitud,  $f_2$ , no se utilizó debido a que el fármaco es de muy rápida disolución.

Los resultados permiten concluir que las tabletas de liberación inmediata de atenolol del medicamento de prueba de 100 mg son equivalentes terapéuticos de las tabletas de liberación inmediata del medicamento comparador de 100 mg y, por ende, pueden ser intercambiados bajo el concepto de una sustitución genérica.

## SUMMARY

### **EVALUATION OF THERAPEUTIC EQUIVALENCE OF ATENOLOL 100 mg OF IMMEDIATE RELEASE TABLETS USING DISSOLUTION PROFILES.**

The aim of this study is to show if atenolol 100 mg in tablets of immediate release from two different pharmaceutical industry of selling in Panama are therapeutics equivalents. Experiment was done using *in vitro* equivalence test specifically dissolution profile in a dissolution apparatus and the quantification method was high pressure liquid chromatography.

According to experimental results both products have a very quick dissolution and although atenolol dissolved percentage the active ingredient are not the same, they can be considered as therapeutics equivalents because their differences are not clinically significant.







**KEY WORDS:** atenolol, dissolution profile, *in vitro* study.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) LIMBIRD, L.E. y HARDMAN, J.G (eds) (2001). Goodman & Gilman: **The Pharmacological Basis of Therapeutics** (10<sup>th</sup> edition). United States of America: McGraw-Hill Companies Inc.
- (2) SWEETMAN, S. C. (ed). (2007). **Martindale. The Complete Drug Reference**. Inglaterra: Pharmaceutical Press.
- (3) AVDEEF, A. (2003). **Absorption and drug development: solubility, permeability and charge state**. United States of America: John Wiley & Sons.
- (4) BCS Classification System. Disponible en: <http://www.tsrlinc.com/resources/services/>
- (5) Guía para la industria: Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéutica. (2000). Página web de la FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- (6) LINDENBERG, M.; KOOP, S., DRESSMAN, J.B. (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 58, 265-278.
- (7) OMS. (2006). **WHO Technical report. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations**. Fortieth report.
- (8) USP 32/FN 27. (2009). **Farmacopea de los Estados Unidos de América/ Formulario Nacional**. Estados Unidos de America: United Book Press.
- (9) Guía para la industria: Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente - consideraciones generales. (2000). Página web de la FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

## AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer la valiosa ayuda del Dr. Ceferino Sánchez y del Dr. Mahabir P. Gupta en la elaboración de este informe de investigación.

