

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**


**PERFIL DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS  
DE WARFARINA SÓDICA DE 5mg DE TODAS  
LAS MARCAS GENÉRICAS  
GUATEMALTECAS COMPARADO CON LA  
MARCA LÍDER**

CRISTIAN ALEJANDRO CASTILLO VARGAS

QUÍMICO FARMACÉUTICO

GUATEMALA, FEBRERO DEL 2009

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**PERFIL DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS  
DE WARFARINA SÓDICA DE 5mg DE TODAS  
LAS MARCAS GENÉRICAS  
GUATEMALTECAS COMPARADO CON LA  
MARCA LÍDER**

**INFORME DE TESIS**

PRESENTADO POR

CRISTIAN ALEJANDRO CASTILLO VARGAS

PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

GUATEMALA, FEBRERO DEL 2009

## **JUNTA DIRECTIVA**

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urízar	Vocal II
Lic. Luís Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Andrea Alejandra Alvarado Álvarez	Vocal IV
Br. Aníbal Rodrigo Sevillanos Cambronero	Vocal V

## **ACTO QUE DEDICO**

### **A DIOS:**

Gracias señor por darme este día en el que logro una meta mas en mi vida.

### **A MI MADRE:**

Rita Elizabeth Vargas Nisthal, mujer virtuosa con temple de acero, gracias por ser ejemplo en mi vida, mi pilar, mi roca, mi amiga, mi confidente y ahora mi madrina. Se que este también es un eslabón mas en tu larga cadena de éxitos. Te Amo.

### **A MI PADRE:**

Jorge Cristian Castillo Orantes (+), por darme la vida y ser ejemplo de paciencia, se que me estas viendo desde el cielo.

### **A MIS ABUELOS:**

Ramiro (+), Elisa (+), Manuel y Enoe, por todo su amor, ternura, sabiduría, tiempo, dedicación y fortaleza.

### **A MI FAMILIA:**

Por el cariño y afecto que me han brindado.

### **A MI NOVIA:**

Michelle, por su amor y apoyo en todo momento.

### **A MIS AMIGOS:**

Gracias a todos por estar siempre conmigo durante toda la carrera.

## **AGRADECIMIENTOS:**

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

A Industrias Bioquímicas por facilitarme los medios para la realización de la investigación, en especial al Ing. Rodolfo Luna del Pinal y a la Licda. Claudia Corado.

A todas las personas que colaboraron con la realización de esta investigación, en especial a Juan Carlos Chinchilla y a José Manuel Valenzuela.

A la Licenciada Julia Amparo García Bolaños, por su asesoría y apoyo en la realización de esta investigación.

A la Licenciada Lucrecia de Madriz, por su revisión y ayuda en esta investigación.

## ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes.	4
4. Justificación	6
5. Objetivos	7
5.1 General	7
5.2 Específicos	7
6. Hipótesis	8
7. Materiales y Métodos	9
7.1 Universo de trabajo y muestra	9
7.2 Materiales	9
7.2.1 Recursos Humanos	9
7.2.2 Recursos Institucionales	9
7.2.3 Recursos Materiales	10
7.2.3.1 Equipo	10
7.2.3.2 Reactivos	10
7.2.3.3 Cristalería	10
7.2.3.4 Materiales	10
7.3 Método	10
7.3.1 Procedimiento de Análisis	10
7.3.1.1 Preparación del Estándar	10
7.3.1.2 Condiciones de Trabajo	11
7.3.1.3 Procedimiento	11
7.3.2 Diseño de la Investigación	11
7.3.2.1 Diseño Metodológico	11
7.3.2.2 Muestreo	12
8. Resultados	13
9. Discusión	18

10. Conclusiones	20
11. Recomendaciones	21
12. Referencias	22
13. Anexos	26
13.1 Cálculo del Factor de Similitud	26
13.1.1 Cálculo del Factor de Similitud de la marca Genérica A	26
13.1.2 Cálculo del Factor de Similitud de la marca Genérica B	26
13.1.3 Cálculo del Factor de Similitud de la marca Genérica C	27
13.2 Factores que afectan la velocidad de disolución	27
13.3 Tipos de Medicamentos	30
13.3.1 Medicamento de Patente, innovador, de referencia o líder	30
13.3.2 Medicamento copia	31
13.3.3 Medicamento genérico	31
13.3.4 Medicamento genérico intercambiable	31
13.4 Bioequivalencia	31
13.5 Clasificación de genéricos intercambiables	32
13.6 Perfil de Disolución	33
13.7 Factor de Similitud	33
13.8 Warfarina sódica	35
13.8.1 Indicaciones terapéuticas	36
13.8.2 Contraindicaciones	36
13.8.3 Advertencias	37
13.8.4 Precauciones	39
13.8.5 Reacciones secundarias y adversas	40
13.8.6 Interacciones medicamentosas y de otro género	41
13.8.7 Dosis y vía de administración	44
13.8.8 Duración del tratamiento	46
13.8.9 Sobredosificación o ingesta accidental	47

## 1. RESUMEN

El perfil de disolución es definido como el método *in vitro* aceptado para la determinación de la intercambiabilidad entre un medicamento de patente y un medicamento genérico. Este trabajo se enfocó en el análisis de todas las marcas genéricas de comprimidos de warfarina sódica de 5 mg producidas en Guatemala versus los comprimidos de warfarina sódica de 5 mg original o de patente, estableciendo así, la bioequivalencia entre éstas a través del cálculo del factor similitud ( $f_2$ ).

El factor de similitud determina si el modo en que se disuelve el comprimido del medicamento genérico es similar al de patente, conociendo de esta forma si el producto nacional tiene el mismo comportamiento dentro del organismo que el original obteniendo así la misma velocidad de absorción de principio activo y absorbiéndose en el mismo lugar. Todo esto se realizó siguiendo las especificaciones de disolución según la Farmacopea de los Estados Unidos de América XXX y los parámetros que dicta la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA por sus siglas en inglés) para perfiles de disolución.

Para realizar esta investigación se analizaron tres lotes de cada una de las tres marcas genéricas producidas en Guatemala y un lote de la marca de patente, trabajándolo por triplicado como referencia. Los ensayos de disolución se realizaron bajo condiciones idénticas y usando los mismos tiempos de muestreo para todos los análisis, así como también el mismo equipo, tal como es requerido para la evaluación de perfiles de disolución según la FDA.

Se concluyó que dos de las tres marcas nacionales, con un factor de similitud ( $f_2$ ) de 55.00% y 51.70% respectivamente, cumplen con el criterio de aceptación para un perfil de disolución, lo cual indica que son productos eficaces en su absorción, que aseguran un tiempo de liberación similar al marcado por el producto original o de patente; mientras que la tercera marca genérica tuvo un factor de similitud de 48.61%, incumpliendo con el criterio de aceptación.



## 2. INTRODUCCIÓN

Guatemala es un país latinoamericano en vías de desarrollo, cuyos habitantes no cuentan con la capacidad económica de adquirir medicamentos originales o fabricados bajo patente, quienes se ven en la necesidad de buscar formas más accesibles para superar sus problemas de salud. Una de éstas es la compra de medicamentos llamados genéricos fabricados en Guatemala o en otro país, etiquetados con el nombre del principio activo o con un nombre de marca, pero sin ser un medicamento copia con fórmula avalada por el laboratorio del medicamento de patente, los cuales generalmente son de menor costo y así poder solventar la necesidad que busca la población.

La calidad del medicamento genérico no depende únicamente de la presencia del principio activo en la forma farmacéutica, sino que depende de la forma de liberación así como también de la forma de absorción del principio activo; siendo entonces muy importante la bioequivalencia que el medicamento tenga con respecto al medicamento original o de patente conociéndose como intercambiabilidad. Como Guatemala no cuenta con los recursos económicos para determinar la intercambiabilidad de forma *in vivo*, el procedimiento a utilizar es mediante un procedimiento *in vitro* como lo es el perfil de disolución de un medicamento en donde efectivamente se comparan la liberación del principio activo de las marcas genéricas con el medicamento original mediante varias lecturas a distintos lapsos. Determinando la intercambiabilidad del genérico con respecto al medicamento de patente por medio del cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ) de cada marca guatemalteca con la marca original (2).

Este procedimiento es sumamente importante para medicamentos en los que la concentración y la liberación del principio activo influyen de gran forma en la efectividad del fármaco, como es el caso de la warfarina sódica, medicamento anticoagulante o antitrombótico muy efectivo, en el tratamiento de pacientes que sufren de formaciones anormales de coágulos a nivel venoso o arterial.

A pesar del alto nivel de efectividad de la warfarina sódica, el beneficio de su uso se ve limitado por el estrecho margen de cantidad terapéutica de principio activo, pues la cantidad de éste con función terapéutica es muy cercana a la cantidad tóxica y letal del medicamento, cualidad que remarca la necesidad de comprobar la intercambiabilidad de los comprimidos de warfarina sódica de 5 mg fabricados en Guatemala con el original.

Para esto, las muestras de las marcas genéricas nacionales, así como la marca de patente, fueron trabajadas en un disolutor de doce vasos, tomando alícuotas y analizándolas en un espectrofotómetro ultravioleta-visible, pudiendo así cuantificar la cantidad de warfarina sódica disuelta en cada alícuota y a cada intervalo de tiempo, realizando con estos valores una curva de disolución y pudiendo calcular el factor de similitud entre la marca de patente y cada marca genérica nacional.

### 3. ANTECEDENTES

En el año 2006, Cira Victoria Gaitán Cerezo y el Lic. Estuardo Serrano Vives realizaron la investigación de contribución al estudio de perfil de disolución de fenitoína sódica, en cápsulas manufacturadas por laboratorios nacionales. En esta investigación se utilizaron tres medicamentos que se comercializan a nivel nacional y un medicamento original de laboratorio multinacional como referencia. De los cuales se muestrearon tres lotes diferentes, y se analizaron tres veces cada lote, utilizando 12 cápsulas por lote (18).

De los medicamentos analizados de los tres laboratorios nacionales, se concluye que en base al factor de similitud obtenido, solo un medicamento cumple con la curva del perfil de disolución al resultar similar con el de referencia (18).

También en año 2006, José Pablo Kreitz en conjunto con el Lic. Estuardo Serrano Vives hicieron el estudio de intercambiabilidad terapéutica de una muestra de ranitidina genérica elaborada por un laboratorio guatemalteco en comparación con ranitidina original, por medio de comparación de perfiles de disolución. En este estudio se intentó definir la equivalencia mediante su comportamiento in Vitro, y se basó en la fórmula del modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud, concluyendo que el medicamento genérico evaluado no es equivalente terapéutico del medicamento original, por lo que no se determinó su intercambiabilidad terapéutica con su similar original (17).

Durante el año 2000 en México, investigaciones similares fueron realizadas por M.C. Gracia Vásquez y la Dra. María Hernández por medio de perfiles de disolución analizaron tolbutamida y metformina, fármacos ampliamente utilizados en dicho país para el control de la diabetes mellitus comparando medicamentos genéricos fabricados en México con los medicamentos de patente (16). En esta

investigación se concluyó que la metformina genérica analizada no demostró ser un equivalente terapéutico del medicamento innovador ya que presentó diferencias de concentraciones en el perfil de disolución; mientras que la tolbutamina si mostró ser un medicamento genérico equivalente en cuanto al perfil de disolución al ser comparada con el medicamento de patente (16).

En el año 2003 en Perú, Jenny Aquino bajo la asesoría del Dr. Víctor Izaguirre elaboraron una guía para establecer las bases de la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos de administración oral en donde se fundamenta la base del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de los fármacos se puede establecer que para la demostración de la bioequivalencia de los medicamentos comprendidos en la clase 1 (alta solubilidad y alta permeabilidad) y clase 2 (baja solubilidad y alta permeabilidad), recomendando los perfiles de disolución; mientras que para la clase 3 (alta solubilidad y baja permeabilidad) y clase 4 (baja solubilidad y baja permeabilidad) se necesita determinar la bioequivalencia mediante la medición de niveles séricos del fármaco (38).

La guía incluye la lista de medicamentos esenciales en Perú que requieren estudios de bioequivalencia para determinar su intercambiabilidad; mencionando entre estos la warfarina sódica como un medicamento clase 2, avalando así la utilización del perfil de disolución para la determinación e la bioequivalencia de este producto (38).

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

En Guatemala mueren cada día 16 niños que no han cumplido un año de edad, y la mitad de éstos ni siquiera han cumplido un mes de nacido (35). De un promedio de 158 muertes por día, 36 ocurren en niños menores de cinco años. Estas cifras muestran la vulnerabilidad de la salud guatemalteca ante los riesgos de enfermar y morir (35). Esto redonda en una razón de mortalidad materna que se encuentra entre las más elevadas de América Latina (35). Para la cual es indispensable el aumento en las inversiones de salud o en la búsqueda de medidas alternas para la solución de la falta de salud a nivel nacional como lo puede ser la obtención de medicamentos de buena calidad a un costo accesible para el guatemalteco (36). Para un país como Guatemala, el aumento de las inversiones en salud dirigidas hacia los grupos más vulnerables y las intervenciones de mayor retorno social, pueden reducir la exclusión, fortalecer el proceso de paz, incrementar la gobernabilidad y el avance en el desarrollo social (36). El financiamiento de la salud, además de revestir la dimensión ética de la justicia social, es una inversión en capital humano que favorece el desarrollo socioeconómico (37). Con el incremento acelerado de las demandas de atención, el traslape de los perfiles epidemiológicos y el escalamiento de los costos de los insumos críticos de la atención, varios países experimentan un rápido crecimiento del gasto y se ha hecho necesario examinar cómo se financia la salud y qué opciones existen para mejorar la captación y el uso de recursos (37). Mediante la determinación de la intercambiabilidad de los medicamentos de fabricación guatemalteca con los de patente por medio del perfil de disolución, se avala la adquisición de medicamentos de buena calidad a un menor costo, tal puede ser el caso de la realización del perfil de disolución de todas las marcas genéricas guatemaltecas de Warfarina Sódica de 5 mg, medicamento sumamente delicado debido a que la dosis terapéutica del principio activo es un valor muy cercano al de la dosis tóxica, por lo que es muy necesario conocer la intercambiabilidad de estos genéricos con respecto al medicamento original o de marca, garantizando así que el efecto de estos productos a nivel nacional sea el óptimo.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 GENERAL**

Determinar la bioequivalencia *in vitro* de los comprimidos de warfarina sódica de 5mg etiquetados con nombre genérico que se fabrican en Guatemala, por medio del cálculo del factor de similitud al compararlas con la marca de patente.

### **5.2 ESPECÍFICOS**

- 5.2.1** Determinar el perfil de disolución de los productos genéricos nacionales y la del producto innovador.
- 5.2.2** Comparar la concordancia de los resultados obtenidos por el método para el perfil de disolución, a intervalos especificados por la FDA para este tipo de análisis.

## 6. HIPÓTESIS

Al realizar el perfil de disolución de comprimidos warfarina sódica de 5mg genéricos manufacturados por laboratorios guatemaltecos, se obtienen resultados de factores de similitud ( $f_2$ ) dentro del rango aceptado para comprobar la bioequivalencia *in vitro* de éstos con el producto de patente, pudiéndolos nombrar medicamentos genéricos intercambiables.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **7.1 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA**

La investigación fue hecha en base al análisis de tres lotes de las tres marcas producidas en Guatemala de comprimidos de warfarina sódica de 5 mg y muestras de un lote de comprimidos de warfarina sódica de 5 mg del medicamento original o de patente trabajado en triplicado.

### **7.2 MATERIALES**

#### **7.2.1 RECURSOS HUMANOS**

Autor: Cristian Alejandro Castillo Vargas      Estudiante de Química Farmacéutica.

Asesor: Licda. Julia Amparo García Bolaños      Catedrática Titular de los cursos de Garantía de la Calidad I y II.

#### **7.2.2 RECURSOS INSTITUCIONALES**

- Biblioteca Central de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Biblioteca de la Universidad del Valle de Guatemala.
- Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos (CEGIMED).
- División de Registro y Control de Medicamentos y Alimentos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines
- Laboratorio fisicoquímico de laboratorio privado nacional.



## **7.2.3 RECURSOS MATERIALES**

### **7.2.3.1 EQUIPO**

- balanza analítica Metler Ohaus Adventurer
- aparato de Disolución Erweka DT-12
- espectrofotómetro UV-Vis Spectronic Génesis 2

### **7.2.3.2 REACTIVOS**

- estándar de warfarina sódica USP RS
- agua destilada

### **7.2.3.3 CRISTALERÍA**

- balones aforados de 250 y 100 mL
- pipeta volumétrica de 5 mL
- frascos muestreadores de vidrio de 8 onzas

### **7.2.3.4 MATERIALES**

- jeringas de 10 mL
- espátula de acero inoxidable
- cubeta de cuarzo para espectrofotómetro
- papel filtro Whatman No.1

## **7.3 MÉTODO**

### **7.3.1 PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS**

#### **7.3.1.1 PREPARACIÓN DEL ESTÁNDAR**

Pesar aproximadamente 25 mg de warfarina sódica en un balón volumétrico de 250 mL, disolver y aforar con agua destilada. Transferir una alícuota de 5 mL a un balón volumétrico de 100 mL y aforar con agua destilada (4).

### 7.3.1.2 CONDICIONES DE TRABAJO

- Medio de disolución: agua destilada, 900 mL por vaso
- Aparato: disolutor de 12 vasos con paletas
- Velocidad: 50 rpm
- Tiempo: 60 minutos; muestreo cada 15 minutos
- Longitud de onda de lectura: 308 nm (4)

### 7.3.1.3 PROCEDIMIENTO

Colocar un comprimido en cada uno de los 12 vasos del equipo, conteniendo el medio de disolución precalentado a 37 °C. Determinar la cantidad de warfarina sódica disuelta después de 15, 30, 45 y 60 minutos en cada vaso, filtrando una alícuota de cada uno a través de filtro Whatman No.1. Leer las muestras en un espectrofotómetro UV-Visible las preparaciones de las muestras y la preparación del estándar a una longitud de onda de 308 nm (4).

## 7.3.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

### 7.3.2.1 DISEÑO METODOLÓGICO

Esta investigación determina el nivel de similitud de las marcas genéricas guatemaltecas en comparación con la marca de patente. Esto mediante la determinación del porcentaje del principio activo disuelto cada 15 minutos en cada muestra por 1 hora y luego calculando el factor de similitud existente entre cada marca de estudio y la marca de referencia u original, definido según la siguiente ecuación:

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

Donde n es el número de puntos de muestreo,  $R_t$  es el valor de disolución (%) en cada punto de muestreo (cada 15 minutos)

para el producto de referencia y  $T_t$  es el valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para cada producto bajo estudio (2).

El dato obtenido indicó la similitud de los perfiles de disolución correspondiente a los tres lotes estudiados para cada marca, teniendo un criterio de aceptación en un rango de 50% a 100%, en donde los valores obtenidos para  $f_2$  mayores a 50% (50% - 100%) aseguran igual o bioequivalencia entre las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba y referencia (2).

#### **7.3.2.2 MUESTREO**

Se analizaron muestras de warfarina sódica de 5 mg de todas las marcas genéricas fabricadas y comercializadas en Guatemala, las cuales son 3 las inscritas como productos farmacéuticos en la División de Registro y Control de Medicamentos y Alimentos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de la República de Guatemala. De cada una de estas 3 marcas nacionales se analizaron 3 lotes distintos de cada marca y 12 comprimidos de cada lote; además de un lote en triplicado de la marca de patente (28).

## 8. RESULTADOS

**TABLA No.1**

**RESULTADOS FACTOR DE SIMILITUD MARCA ORIGINAL VRS MARCAS  
GENÉRICAS GUATEMALTECAS**

	RESULTADO DE $f_2$ *	DICTAMEN
<b>Marca Genérica A</b>	55.00 %	<b>Cumple</b>
<b>Marca Genérica B</b>	51.70 %	<b>Cumple</b>
<b>Marca Genérica C</b>	48.61 %	<b>No Cumple</b>

\* Especificación para  $f_2$ : Dos curvas fueron consideradas similares entre más cercano se encuentre el valor de  $f_2$  a 100%, aunque se ha considerado aceptado si el valor se encuentra dentro de un intervalo entre 50% y 100% (2).

**RESULTADOS SEGÚN ECUACIÓN :**

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

DONDE:

Rt = promedio del porcentaje disuelto del fármaco referencia:

MARCA ORIGINAL.

Tt = promedio del porcentaje disuelto del fármaco a ensayar:

MARCA GENÉRICA GUATEMALTECA

n = 4 tiempos de muestreo (2).

**TABLA No. 2**

**RESULTADOS DE WARFARINA SÓDICA MARCA ORIGINAL**

<b>RESUMEN DISOLUCIONES ORIGINAL</b>					
	<b>Disolución 1 (%)</b>	<b>Disolución 2 (%)</b>	<b>Disolución 3 (%)</b>	<b>Promedio (%)</b>	<b>Desviación Estándar</b>
<b>15 Minutos</b>	75.52	80.24	82.83	79.53	3.7064
<b>30 Minutos</b>	99.97	99.79	103.12	100.96	1.8728
<b>45 Minutos</b>	101.03	101.21	103.19	101.81	1.1985
<b>60 Minutos</b>	102.13	102.34	104.37	102.95	1.2371

**TABLA No. 3**

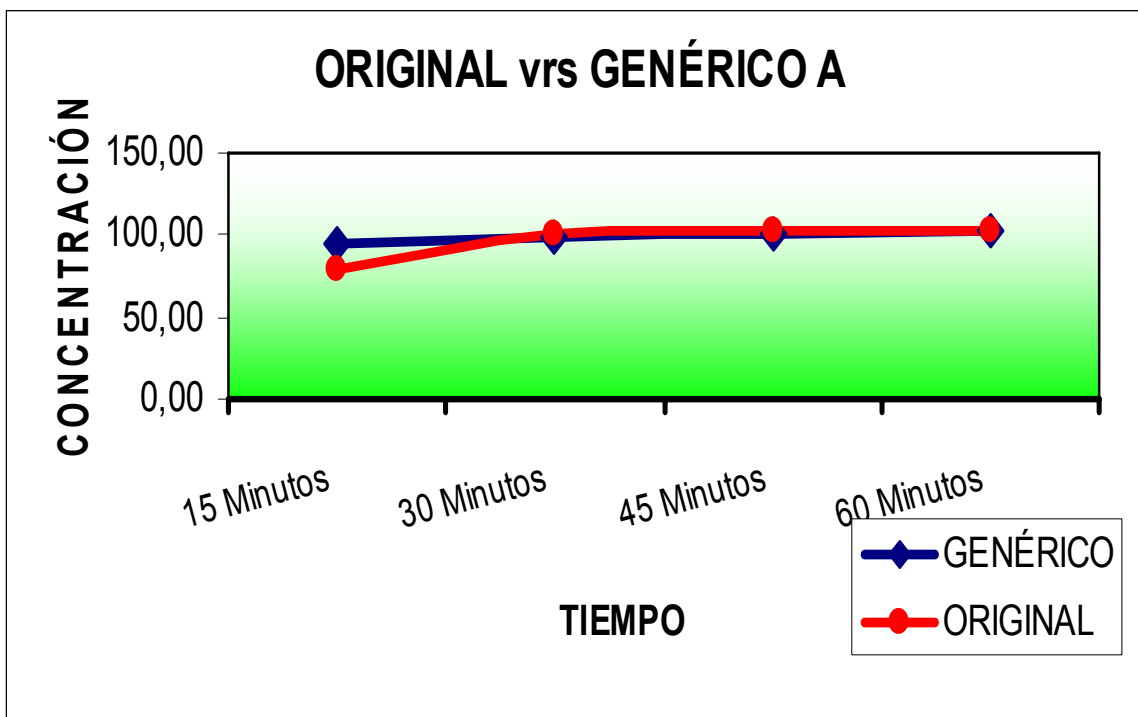
**RESULTADOS DE DISOLUCIÓN DE WARFARINA SÓDICA GENÉRICA  
MARCA GUATEMALTECA A**

<b>RESUMEN DISOLUCIONES MUESTRAS MARCA GENÉRICA A</b>					
	<b>Lote A (%)</b>	<b>Lote B (%)</b>	<b>Lote C (%)</b>	<b>PROMEDIO (%)</b>	<b>Desviación Estándar</b>
<b>15 Minutos</b>	91.31	97.15	96.68	95.05	3.2446
<b>30 Minutos</b>	99.44	98.19	97.44	98.36	1.0104
<b>45 Minutos</b>	104.17	99.47	99.52	101.05	2.6992
<b>60 Minutos</b>	105.96	100.84	101.24	102.68	2.8476

**GRÁFICA No.1**

**PERFIL DE DISOLUCIÓN DE WARFARINA SÓDICA**

**ORIGINAL VRS GENÉRICO A**



**TABLA No. 4**

**RESULTADOS DE DISOLUCIÓN DE WARFARINA SÓDICA GENÉRICA**

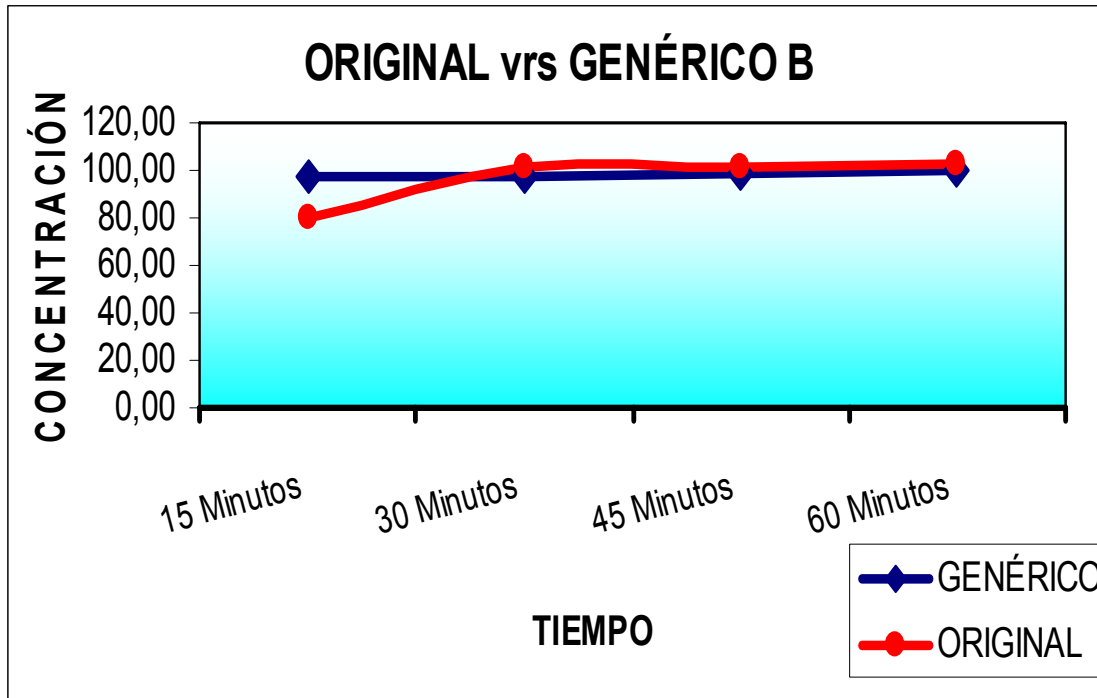
**MARCA GUATEMALTECA B**

<b>RESUMEN DISOLUCIONES MUESTRAS MARCA GENÉRICA B</b>					
	<b>Lote A (%)</b>	<b>Lote B (%)</b>	<b>Lote C (%)</b>	<b>PROMEDIO (%)</b>	<b>Desviación Estándar</b>
<b>15 Minutos</b>	99,52	95,08	96,69	97,10	2.2478
<b>30 Minutos</b>	100,49	95,05	97,67	97,74	2.7206
<b>45 Minutos</b>	101,02	96,38	98,12	98,51	2.3440
<b>60 Minutos</b>	101,85	97,61	100,84	100,10	2.2147

**GRÁFICA No. 2**

**PERFIL DE DISOLUCIÓN DE WARFARINA SÓDICA**

**ORIGINAL VRS GENÉRICO B**



**TABLA No. 5**

**RESULTADOS DE DISOLUCIÓN DE WARFARINA SÓDICA GENÉRICA**

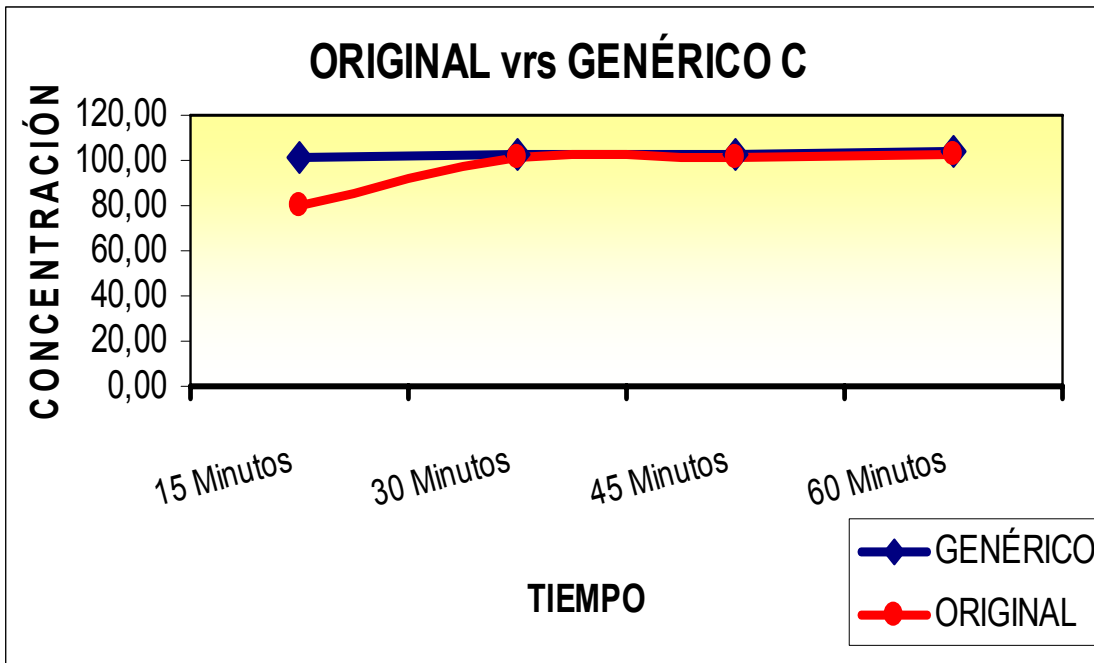
**MARCA GUATEMALTECA C**

<b>RESUMEN DISOLUCIONES MUESTRAS MARCA GENÉRICA C</b>					
	<b>Lote A (%)</b>	<b>Lote B (%)</b>	<b>Lote C (%)</b>	<b>PROMEDIO (%)</b>	<b>Desviación Estándar</b>
<b>15 Minutos</b>	100,32	103,12	98,57	100,67	2.2951
<b>30 Minutos</b>	101,21	104,32	101,14	102,22	1.8161
<b>45 Minutos</b>	101,48	105,04	102,16	102,89	1.8899
<b>60 Minutos</b>	102,03	106,71	102,95	103,90	2.4795

**GRÁFICA No. 3**

**PERFIL DE DISOLUCIÓN DE WARFARINA SÓDICA**

**ORIGINAL VRS GENÉRICO C**





## 9. DISCUSIÓN

La presente investigación se basó en la determinación de la bioequivalencia terapéutica de todas las marcas genéricas de warfarina sódica de 5mg que son fabricadas en Guatemala por laboratorios guatemaltecos, las cuales son tres según los registros del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Para esto se llevó a cabo el perfil de disolución de todas las marcas.

Tras verificar que al menos el 60% del fármaco esté disuelto en 30 minutos y que por lo menos el 85% esté disuelto en una hora, comportamientos que las muestras deben cumplir como requisitos regidos por la FDA para dar por válidos los resultados en los estudios *in Vitro*; estos criterios se cumplieron ya que los comprimidos de las marcas genéricas nacionales se disolvieron antes que los comprimidos de la marca original.

Al finalizar el tiempo del proceso de disolución se obtuvo la curva de disolución de cada muestra (GRÁFICAS Nos. 1, 2, 3) y con ésta se calculó el factor de similitud ( $f_2$ ) (TABLA No. 1) entre las curvas de las marcas genéricas y la marca original o de patente; obteniendo un resultado de 55.00% para la marca genérica A y de 51.70% para la marca genérica B, valores que se encuentran dentro del rango de 50% a 100%, que determina la similitud de curvas de disolución según el criterio de aceptación para considerar equivalentes dos curvas; por otra parte la marca genérica C mostró un resultado de 48.61% (TABLA No. 1), valor que se encuentra fuera del rango de aceptación antes mencionado, este resultado demuestra que la marca genérica C no tiene un comportamiento similar al comportamiento de la marca de patente, pues este se absorberá en puntos diferentes del tracto gastrointestinal a los que se absorbe la marca de patente, afectando así la farmacodinamia del medicamento en el organismo.

Con los resultados obtenidos, es permitido afirmar que las marcas A y B son genéricos intercambiables pues los valores de  $f_2$  de estas, están dentro del rango de aceptación y muestran que tienen el mismo comportamiento dentro del organismo que los comprimidos de warfarina sódica de 5 mg de la marca de patente, así como también un tiempo de liberación del principio activo muy similar, estando así dirigidos al mismo sitio blanco de absorción. Situación que no cumple el genérico nacional C, a pesar de tener la cantidad de principio activo establecida en la etiqueta, éste se disuelve mucho más rápido que el de patente y por esto su valor de factor de similitud que está por debajo del 50%, siendo así un genérico no intercambiable.

A pesar de que los factores de similitud de dos de la tres marcas genéricas están dentro del rango de aceptación, estos se encuentran muy cercanos al límite inferior del rango, siendo necesario una mayor dedicación a la investigación y desarrollo de los excipientes de estos productos para así aumentar de esta forma la equivalencia de los genéricos con la marca de patente, garantizando de forma mas holgada la intercambiabilidad de estos genéricos.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 Dos de las tres las marcas genéricas guatemaltecas de warfarina sódica de 5mg registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines cumplen con el rango de aceptación del factor de similitud por medio del perfil de disolución entre las curvas de estas con respecto a la marca original.
- 10.2 La realización de estos estudios son de gran valor en países en vías de desarrollo como Guatemala, ya que de forma *in vitro* se le puede asegurar a la población que el uso de medicamentos genéricos que cumplen con este estudio, conocidos como genéricos intercambiables, el paciente obtendrá el mismo resultado de absorción del principio activo que al usar el medicamento original o de patente y a un menor costo.
- 10.3 El hacer únicamente el perfil de disolución de un medicamento no confirma la calidad de todo el medicamento, pero el cumplimiento de éste si garantiza que el principio activo alcanzará el sitio blanco de absorción en el organismo por lo que se confirma la intercambiabilidad del genérico.

## **11. RECOMENDACIONES**

- 11.1** Se recomienda a todo laboratorio farmacéutico que fabrique productos genéricos la realización de este estudio a todos sus productos en presentación de comprimidos y cápsulas, para asegurar la calidad de absorción de estos.
- 11.2** Se recomienda al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines mantener el requisito que todo laboratorio que manufacture productos farmacéuticos en forma de comprimidos y cápsulas en Guatemala, realice y cumpla los estudios *in vitro* necesarios para asegurar la intercambiabilidad de sus productos en relación con los productos originales o de patente.

## 12. REFERENCIAS

1. OPS & FDA. 2002. Bioequivalencia/Biodisponibilidad (BE/BA); II Curso Subregional. San José, Costa Rica.
2. CDER(Centro de Evaluación e Investigación de Drogas),Guía para la Industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata.FDA( Center for Drug Evaluation and Research) 2001 (Internet) <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>
3. Food and Drug Administration. Waiver in vivo BA and BE studies for immediate-released solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system. Guidance for Industry. Rockville, MD: FDA; 2002.
4. Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América y Formulario Nacional (USP 30 – NF 25), Versión en Español. México 2007.
5. Skelly et al. Aumento en la escala de formas posológicas sólidas orales de liberación inmediata Pharmaceutical Research, 10(2): 313-16. Vol 59, No. 183, 1994, Pp. 48754-59.
6. Vecina. F. 2002. Guidance For Dissolution Testing Of Oral Immediate Release Dosage Forms. Official Journal. E.E.U.U.
7. Amidon, G. L., H. Lennernas, V. P. Shah y J. R. Crison, 1995, "A Theoretical Basis For a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability" ["Una base teórica para la clasificación biofarmacéutica de un fármaco: la correlación de la disolución del producto in vitro y la biodisponibilidad in vivo"], Pharmaceutical Research, 12:413-420.
8. Polli JE. 1997; In vitro-in vivo relationship of several immediate release tablets containing a low permeability drug. Adv Exp Med Biol. 423:191-8.
9. Garcia R; et al. Consideraciones sobre algunos métodos matemáticos empleados en la comparación de Perfiles de Disolución. Sintefarma 2002 (Internet) [http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol8\\_1\\_02/sint4102.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol8_1_02/sint4102.htm)

10. García, Z. 2000. Estudio comparativo de los rangos de disolución de tabletas a base de pseudoefedrina y loratadina de liberación controlada, distribuidos en Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
11. AHFS, Drug information 2005. Pp. 856-860.
12. Sweetman, Sean C. 2005. Martindale, The complete Drug Reference, 34<sup>th</sup> Edition. Pharmaceutical Press Pp. 745-746.
13. Drug Information for the Health Care Professional. 2006 USP DI, 26<sup>th</sup> Edition. Vol. 1. THOMPSON MICROMEDEX. Pp 29-37.
14. Rodríguez Palomares, C. 2005. Farmacología Clínica. Pp 589-593.
15. Establecimiento de Especificaciones de Disolución y Dispensación Biofarmacéutica. pp 1-42 (Internet) [www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/be/-fadmodulo2-2#42](http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/be/-fadmodulo2-2#42)
16. García Vásquez, S. L. y Hernández Benítez, M. A. 2000. Comparación de Perfiles de Disolución de tabletas de patente y genéricas de Tolbutamina y productos comerciales de metformina. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Ciencias Químicas.
17. Kreitz, J. P. y Serrano Vives, E. 2006. Intercambiabilidad Terapéutica entre Ranitidina Genérica Guatemalteca y Original por medio de la comparación de Perfiles de Disolución. Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
18. Gaitan, C. V. y Serrano Vives, E. 2006. Contribución al estudio de Perfil de disolución de Fenitoína Sódica, en cápsulas manufacturadas por laboratorios nacionales. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

19. Pereda, D.; 2000. Evaluación comparativa de la liberación in vitro de Metildopa de producción nacional contra Aldomet™. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (Internet) [http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol35\\_1\\_01/far020101.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol35_1_01/far020101.htm)
20. Alarcón E. Avser I. 2005. Evaluación de los Perfiles de Disolución de Carbamazepina en Tabletas de Liberación Inmediata de Tres Productos Comercializados en Guatemala. Departamento de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias y Humanidades. Universidad Del Valle de Guatemala.
21. Jung H, Milán RC, Girard ME, León F, Montoya MA. 1997. Bioequivalence Study Of Carbamazepine Tablets: *In Vitro/In Vivo* Correlation. *International Journal of Pharmacists*; 152: Pp. 37-44.
22. Pérez S. Néstor. 2004. Taller sobre Intercambiabilidad Terapéutica. Primer Congreso de Ciencias Farmacéuticas de COHIFFA. Guatemala.
23. Malinowski HJ. 1995. *In vivo/in vitro* correlation: how to assess dissolution specifications for quality control-cases of non-correlation, alternative approaches. Report Pre-Conference Bio-International 94, Pre-Conference Satellite Symposium on *in vivo-in vitro* correlation; June 14; Munich: International Pharmaceutical Federation. Pp. 311-316.
24. Tand L, Stubbs C, Kanfer I. 1995. Level A in vitro/in vivo correlations: A quality control tool or bioequivalence predictor for extended-release solid oral dosage forms? *Drug Development Individual Pharmaceutics* ; 21(8): 889-904.
25. Quant+ User's Guide. Spectronic Genesis 2 Ltd. USA. 1998.
26. Shein-Chung Chow y Jun Shao. 2002. *Statistics in drug research*. Ed. Marcel Dekker, Inc.
27. Amidon G., Robinson J. *Scientific Foundations for Regulating Drug Product Quality AAPS Press*, 1997.

28. Registro de Productos Farmacéuticos de la División de Registro y Control de Medicamentos y Alimentos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala, 2007.
29. British Pharmacopeia. 2005. Pp. 2070 – 2071.
30. The Japanese Pharmacopeia. 14ed. 2001. Pp 843 – 844.
31. Reference Manual. Erweka Modelo DT-12 Ltd. Alemania. 2000.
32. Remington, The Science and Practice of Pharmacy. 19th edition 1995. Pp. 605-612; 867-883
33. Katzung, Bertram G. Farmacología Básica y Clínica. 9na Edición. Editorial Manual Moderno. México. 2005.
34. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 10ª. Edición. Edit. McGraw Hill. 1996. Págs. 1170-1177.
35. MSPAS. Memoria epidemiológica 2004. Departamento de Epidemiología y Sistema de Información Gerencial en Salud. Guatemala, 2004.
36. Partnerships for Health Reform Project. Cuentas Nacionales de Salud: Guatemala. Informe sobre Iniciativas Especiales 10. Bethesda, MD: Abt Associates Inc. Septiembre de 1998.
37. OMS (2002). Informe de la Comisión sobre Macroeconomía y Salud. Informe de la Directora General. 55ª Asamblea Mundial de Salud. 23 de Abril de 2002.
38. Aquino, J. e Izaguirre Pasquel, V. 2003. Guía para establecer las bases de la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos de administración oral. Tesis Bachiller en Farmacia y Bioquímica. UNMSM. Facultad de Farmacia y Bioquímica.



### 13. ANEXOS

#### 13.1 CÁLCULO DEL FACTOR DE SIMILITUD

##### 13.1.1 CÁLCULOS DEL FACTOR DE SIMILITUD DE LA MARCA

##### GENÉRICA A

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

PROMEDIO GENÉRICO	PROMEDIO ORIGINAL	Rt-Tt	(Rt-Tt) <sup>2</sup>	Σ(Rt - Tt) <sup>2</sup>	1+(1/n)*(Rt-Tt) <sup>2</sup>
95.05	79.53	-15.52278721	240.9569227	248.3652661	63.09131654
98.36	100.96	2.600840716	6.764372432		
101.05	101.81	0.757042172	0.57311285		
102.68	102.95	0.266191885	0.07085812		

$[1+(1/n)*(Rt-Tt)^2]^{-0.5}$	$[1+(1/n)*(Rt-Tt)^2]^{-0.5} \times 100 = A$	LOG A = B	50 * B = f2
0.125896949	12.58969489	1.100015205	55.00076025

$$f_2 = 55.00 \%$$

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Valores entre 50% y 100% hacen conciderar simiiares las curvas

##### 13.1.2 CÁLCULOS DEL FACTOR DE SIMILITUD DE LA MARCA

##### GENÉRICA B

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

PROMEDIO GENÉRICO	PROMEDIO ORIGINAL	Rt-Tt	(Rt-Tt) <sup>2</sup>	Σ(Rt - Tt) <sup>2</sup>	1+(1/n)*(Rt-Tt) <sup>2</sup>
97.10	79.53	-17.56976495	308.6966405	338.1124899	85.52812247
97.74	100.96	3.222811835	10.38651613		
98.51	101.81	3.304583492	10.92027206		
100.10	102.95	2.847641335	8.109061171		

$[1+(1/n)*(Rt-Tt)^2]^{-0.5}$	$[1+(1/n)*(Rt-Tt)^2]^{-0.5} \times 100 = A$	LOG A = B	50 * B = f2
0.108129833	10.81298326	1.033945531	51.69727654

$$f_2 = 51.70 \%$$

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Valores entre 50% y 100% hacen conciderar simiiares las curvas

### 13.1.3 CÁLCULOS DEL FACTOR DE SIMILITUD DE LA MARCA GENÉRICA C

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

PROMEDIO GENÉRICO	PROMEDIO ORIGINAL	Rt-Tt	(Rt-Tt) <sup>2</sup>	∑(Rt - Tt) <sup>2</sup>	1+(1/n)*(Rt-Tt) <sup>2</sup>
100.67	79.53	-21.1443849	447.0850129	450.7530399	113.68826
102.22	100.96	-1.261571062	1.591561545		
102.89	101.81	-1.082774469	1.172400552		
103.90	102.95	-0.950823294	0.904064937		

$[1+(1/n)*(Rt-Tt)^2]^{-0.5}$	$[1+(1/n)*(Rt-Tt)^2]^{-0.5} \times 100 = A$	LOG A = B	50 * B = f2	=
0.093786902	9.378690197	0.97214219	48.60710951	

$$f_2 = 48.61 \%$$

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN:** Valores entre 50% y 100% hacen considerar similares las curvas

### 13.2 FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

La solubilidad acuosa de la droga es el principal factor que determina su velocidad de disolución. Otros factores que afectan la velocidad de disolución incluyen el tamaño de las partículas, el estado de hidratación y la formación de complejos (32).

Se ha determinado que comprimidos y cápsulas genéricamente idénticas elaboradas por laboratorios farmacéuticos distintos exhiben diferencias significativas de las velocidades de disolución de sus ingredientes activos. Diversos estudios demostraron que las malas formulaciones de comprimidos y cápsulas causan una marcada reducción de biodisponibilidad y una alteración de la respuesta clínica. Estos hallazgos fueron los factores desencadenantes que urgieron a las entidades reguladoras de drogas y a las autoridades redactoras de compendios a instituir la prueba de disolución como un requerimiento legal para la mayoría de los preparados sólidos (32).

Cuando se habla sobre biodisponibilidad y bioequivalencia es importante definir los conceptos básicos que puedan afectar la biodisponibilidad de una droga y considerar cómo éstos pueden afectar la bioequivalencia y el resultado clínico de un tratamiento con medicamentos (32).

BIODISPONIBILIDAD es el término que indica tanto la medida de la velocidad de absorción de droga como de la cantidad total de droga (magnitud) que llega a la circulación general a partir de una forma farmacéutica administrada (32).

EQUIVALENCIA es un término más general y relativo que indica una comparación de una droga con otra o con un conjunto de estándares establecidos. La equivalencia puede ser definida de muchas formas:

*Equivalencia química* indica que dos o más formas farmacéuticas contienen las cantidades rotuladas de la droga.

*Equivalencia clínica* se presenta cuando dos o más formas farmacéuticas de la misma droga producen efectos *in vivo* idénticos medidos por una respuesta farmacológica o por el control de un síntoma o de una enfermedad.

*Equivalencia terapéutica* implica que se espera el mismo resultado clínico de dos marcas de un producto farmacéutico.

*Bioequivalencia* indica que dos o más formas farmacéuticas de una droga llegan a la circulación general a la misma velocidad relativa y en la misma extensión relativa; es decir, los perfiles del nivel en plasma de la droga obtenidos con el empleo de dos formas farmacéuticas son similares y, en cierto sentido superponibles.

*Equivalencia farmacéutica* se refiere a dos productos farmacéuticos con la misma forma farmacéutica y la misma potencia (32).

La FDA clasifica como equivalentes desde el punto de vista terapéutico a los productos que reúnen los siguientes criterios generales:

- 1- Están aprobados como seguros y efectivos.
- 2- Son equivalentes farmacéuticos porque:
  - a) Contienen cantidades idénticas del mismo ingrediente de droga activa en la misma forma farmacéutica y ruta de administración.
  - b) Reúnen los estándares convencionales u otros aplicables de potencia, calidad, pureza e identidad.
- 3- Son bioequivalentes porque:
  - a) No presentan un problema de bioequivalencia conocido o potencial y tienen un estándar *in vitro* aceptable.
  - b) Si presentan este problema conocido o potencial, han mostrado tener un estándar de bioequivalencia apropiado.
- 4- Están correctamente rotulados.
- 5- Están fabricados de acuerdo con las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (32).

La FDA considera que los productos clasificados como terapéuticamente equivalentes pueden ser sustituidos con la expectativa total de que el producto sustituido producirá el mismo efecto clínico y tendrá el mismo perfil de seguridad que el producto prescrito. La FDA clasifica las drogas de acuerdo con la solubilidad y la permeabilidad gastrointestinal. En este sistema la bioequivalencia puede ser demostrada por ensayos de disolución *in vitro* en lugar de ensayos *in vivo* si la solubilidad de la droga y sus características de permeabilidad reúnen los criterios establecidos (32).

Una vez que la calidad adecuada del producto se haya establecido por ensayos de biodisponibilidad, lotes posteriores con la misma formulación, equipo y proceso probablemente serían bioequivalentes a la partida original ensayada en seres humanos. Este es un concepto

importante del control regulatorio de la calidad del producto e involucra las pruebas *in vitro* como el ensayo, la uniformidad de contenido, la dureza de la tableta y la disolución. Entre estos varios ensayos *in vitro*, el ensayo de disolución probablemente sea el más importante en términos de la biodisponibilidad (32).

Los ensayos de disolución están incorporados a la USP y se aplican tanto a productos farmacéuticos originales como genéricos. Los ensayos de bioequivalencia representan una solución alternativa para ensayos de eficacia clínica y son la vía por la cual las drogas genéricas son aprobadas para comercializarse como también son la forma de mantener la calidad de todos los productos farmacéuticos cuando se producen cambios importantes en su formulación o proceso de fabricación (32).

### **13.3 TIPOS DE MEDICAMENTOS**

#### **13.3.1 MEDICAMENTOS DE PATENTE, INNOVADOR, DE REFERENCIA O LÍDER:**

Los medicamentos de patente, son los que por lo general hacen el “debut” de un nuevo compuesto o presentación de un fármaco, que resulta de un proceso de investigación, ofreciendo una solución a un padecimiento determinado y es fabricado exclusivamente por el laboratorio farmacéutico que lo desarrollo (17).

#### **13.3.2 MEDICAMENTO COPIA:**

Producto farmacéutico elaborado luego de la creación del medicamento original, y que contiene los mismos ingredientes activos y excipientes que este. Posee un nombre registrado o de

marca, que es elegido por el fabricante e inscrito en la Oficina de Marcas y Patentes de cada país (16).

### **13.3.3 MEDICAMENTO GENÉRICO:**

Se trata de una especialidad farmacéutica que tiene el mismo principio activo, la misma dosis y la misma forma farmacéutica que un medicamento que ya no está protegido por patente alguna y que es utilizado como referencia legal técnica, es nombrado haciendo referencia al nombre científico del principio activo con el que se reconoce internacionalmente o con un nombre comercial sin poseer los mismos excipientes que el medicamento de líder u original (37).

### **13.3.4 MEDICAMENTO GENÉRICO INTERCAMBIABLE:**

Medicamento equivalente a un medicamento de patente o líder por su dosificación, seguridad, potencia, calidad, efecto en el organismo y tiempo que dura en la sangre (17).

## **13.4 BIOEQUIVALENCIA:**

Para productos farmacéuticos administrados oralmente, los estudios de biodisponibilidad se enfocan en determinar el proceso mediante el cual se libera un fármaco y se traslada al sitio de acción. Los datos de biodisponibilidad proveen un cálculo de la velocidad y cantidad que se absorbe del fármaco, así como su posterior distribución y eliminación. Por lo general se puede documentar la biodisponibilidad al medir las concentraciones séricas a lo largo de un tiempo determinado (20).

Los estudios para establecer la bioequivalencia entre dos productos son importantes para determinar la intercambiabilidad en las presentaciones de Innovador y Genérico Intercambiable. En los estudios de bioequivalencia, se compara el perfil de exposición sistémica de un fármaco en estudio

(genérico) con el de un fármaco de referencia (innovador). Para que dos productos farmacéuticos sean bioequivalentes, el ingrediente activo o fracción activa del fármaco en estudio, deberá mostrar la misma velocidad y la misma medida de absorción que el fármaco de referencia (20).

### **13.5 CLASIFICACIÓN DE GENÉRICOS INTERCAMBIABLES:**

Los medicamentos Genéricos Intercambiables son aquellas preparaciones farmacéuticas que poseen un principio activo que carece de patente y que pueden intercambiarse con el medicamento innovador sin originar problemas de eficacia o de tolerabilidad en el paciente (2).

Para demostrar que se comportan de la misma manera que el innovador, los medicamentos deben de cumplir con diferentes tipos de pruebas dependiendo de la naturaleza del medicamento; y se dividen en tres clases generales:

**Clase A** - Líquidos orales, oftálmicos, inyectables, pomadas etc., los laboratorios que fabrican medicamentos de esta clase tienen que cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura, que es una serie de reglas para asegurar el manejo y desarrollo apropiado del producto (22).

**Clase B** - Las medicinas de esta clase solo tienen que cumplir la prueba de perfil de disolución, pues la estructura química del ingrediente activo se degrada muy rápido. (Alopurinol, Naproxeno, Paracetamol, etc.) (22).

**Clase C** - Los medicamentos en esta clase, que son por lo general los sólidos orales, deben de cumplir con las pruebas de perfil de disolución y la de Bioequivalencia y biodisponibilidad (22).

### 13.6 PERFIL DE DISOLUCIÓN:

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida (tabletas, cápsulas, grageas) tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza de estos primeros dos pasos, la disolución artificial (in vitro) puede ser relevante a la predicción del rendimiento in vivo (17).

En base a esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución in vitro para las formas de dosificación oral sólidas, para asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto. Se deberá considerar el conocimiento actual acerca de la solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética de un producto medicinal al definir las especificaciones de las pruebas de disolución para el proceso de aprobación del fármaco (2). También se deberá utilizar este conocimiento para asegurar la equivalencia continuada del producto, así como para asegurar la igualdad del producto bajo ciertos cambios de escala (1).

### 13.7 FACTOR DE SIMILITUD:

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud ( $f_2$ ). El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas (2).

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



donde  $n$  es el número de puntos en el tiempo,  $R_t$  son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo  $t$  y  $T_t$  son los valores de disolución del lote analizado al tiempo  $t$  (2).

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de  $f_2$  es  $<50$ . Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 10 minutos), y no deberá ser más del 10% en los otros puntos temporales (25).

Debe notarse que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de  $f_2$  (3).

Cuando la velocidad de disolución es independiente de las condiciones de prueba, ésta queda definida por una única curva, que se somete a un proceso de convolución para obtener una curva simulada *in vivo*. Si la curva resulta superponible con la curva plasmática obtenida en el estudio *in vivo*, entonces hay una correlación punto a punto que es lo que se define como nivel A de correlación. Para productos de liberación inmediata se han obtenido muy pocas correlaciones, ya que en muchos casos la disolución no es el paso limitante de la velocidad de absorción (20).

A continuación se presenta un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud entre dos productos:

Determinar los perfiles de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno), uno de referencia y otro de prueba (16).

Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, calcular el factor de similitud ( $f_2$ ) utilizando las ecuaciones (16).

Para que las curvas se consideren similares los valores de  $f_2$  deben estar cercanos a 100. Generalmente, valores de  $f_2$  mayores a 50 (50-100) aseguran la similitud o equivalencia de las dos curvas y así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia, presentando una intercambiabilidad terapéutica (2).

El método del modelo independiente es el más adecuado para comparar dos curvas cuando hay disponibles tres o cuatro tiempos de disolución. Como sugerencia más allá de los acercamientos generales, también deben ser consideradas las siguientes recomendaciones:

Las medidas de los lotes analizados y referencia se deben de tomar exactamente bajo las mismas condiciones. Los puntos en los tiempos de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos (ej. 15, 30, 45, 60 minutos). El lote utilizado como referencia debe ser de reciente fabricación (2).

### **13.8 WARFARINA SÓDICA**

La warfarina sódica, conocida también a través del nombre químico de sal sódica de la 4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2H-1-benzopiran-2-ona, es un anticoagulante oral y rodenticida, ampliamente utilizado, bien determinado. La warfarina sódica y su clatrato 2-propanol son comercializadas bajo determinadas marcas comerciales como Coumadin®, Marevan®, Prothromadin®, Tintorane®, Warfilone®, Waran®, entre otras (33).

### **13.8.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

La warfarina sódica está indicado para la profilaxis y/o el tratamiento de la trombosis venosa, para la embolia pulmonar, en la profilaxis y/o el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con la fibrilación auricular y/o el reemplazo de las válvulas cardíacas, y para reducir el riesgo de muerte, el infarto del miocardio recurrente y los eventos tromboembólicos como el evento vascular cerebral o la embolización sistémica después del infarto del miocardio (33).

### **13.8.2 CONTRAINDICACIONES**

La anticoagulación está contraindicada en cualquier padecimiento físico localizado o general o circunstancia personal en los cuales el riesgo de hemorragia es mayor que los beneficios clínicos potenciales de la anticoagulación, tales como:

Embarazo, tendencia hemorrágica o discrasias sanguíneas, intervención quirúrgica reciente o prevista, tendencia hemorrágica asociada con úlcera activa o sangrado del tracto gastrointestinal, génitourinario, respiratorio, hemorragia vascular cerebral; aneurisma cerebral, aneurisma disecante de la aorta, pericarditis y derrame pericárdico, endocarditis bacteriana, amenaza de aborto, eclampsia y pre-eclampsia, pacientes seniles no vigilados, alcohólicos o con enfermedades mentales que no cooperan para su manejo, punción lumbar u otro procedimiento diagnóstico o terapéutico que puede producir sangrado no controlable, otros: bloqueo anestésico regional, anestesia por bloqueo lumbar, hipertensión maligna o hipersensibilidad a la warfarina o a alguno de los componentes del producto (33).

### 13.8.3 ADVERTENCIAS

Los riesgos más graves que se asocian al tratamiento anticoagulante con warfarina sódica son la hemorragia en algún tejido u órgano y menos frecuentemente (0.1%), necrosis y/o gangrena de la piel y de otros tejidos. El riesgo de hemorragia se relaciona con el grado de intensidad y la duración del tratamiento anticoagulante. Cuando se sospecha que el tratamiento con warfarina es la causa de la aparición de la necrosis se debe discontinuar y considerar a la heparina para continuar el tratamiento anticoagulante. Esos y otros riesgos asociados con el tratamiento anticoagulante deben sopesarse contra el riesgo de trombosis o de embolización de los casos no tratados (34).

El tratamiento de cada paciente debe ser totalmente individualizado. La dosis se debe controlar con determinaciones periódicas del TP/INR u otras pruebas de coagulación adecuadas (34).

La warfarina sódica puede aumentar la liberación de émbolos por placas ateromatosas y por tanto aumentar el riesgo de complicaciones por la microembolización sistémica de colesterol (Ej. síndrome de los dedos morados del pie). Se recomienda la discontinuación del tratamiento de warfarina sódica cuando se observa dicho fenómeno, o alguna otra secuela de compromiso vascular debido a oclusión embólica (34).

En trombocitopenia inducida por heparina la warfarina sódica debe emplearse con precaución en estos pacientes pues una

elevación severa (50 segundos) del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) con un TP/INR en el rango deseado se ha identificado como un signo del incremento del riesgo de hemorragia postoperatoria (34).

La decisión de administrar anticoagulantes en los siguientes padecimientos debe fundamentarse en el criterio clínico para sopesar los riesgos del tratamiento anticoagulante contra los beneficios:

- Insuficiencia hepática o renal moderada a severa.
- Enfermedades infecciosas o trastornos de la flora intestinal: sprue, tratamiento antibiótico.
- Traumatismos que pueden causar sangrado interno.
- Intervenciones quirúrgicas o traumatismos que causan exposición por grandes superficies cruentas.
- Catéteres permanentes.
- Hipertensión arterial moderada a severa.
- Deficiencia conocida de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína C o sospecha de la misma que puede asociarse con necrosis de tejidos.
- Misceláneos: policitemia vera, vasculitis, y diabetes grave.

Se han reportado reacciones alérgicas y de hipersensibilidad leves y graves y reacciones anafilácticas. En pacientes con resistencia a la warfarina adquirida o hereditaria, se ha reportado disminución de la respuesta terapéutica a esta. En otros pacientes se han reportado respuestas terapéuticas exageradas (33).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva pueden exhibir una mayor respuesta del TP/INR a la warfarina sódica y por lo

tanto requieren un monitoreo más frecuente de las pruebas de laboratorio y menores dosis de esta (33).

No se aconseja el empleo concomitante de anticoagulantes con la medicación de estreptoquinasa o de uroquinasa ya que puede ser peligroso (33).

#### **13.8.4 PRECAUCIONES**

Es esencial hacer determinaciones periódicas del TP/INR o de otras pruebas de coagulación adecuadas ya que numerosos factores solos o en combinación como por ejemplo los viajes, los cambios de dieta, los factores ambientales, el estado físico y la medicación como por ejemplo de productos herbolarios pueden influenciar la respuesta del paciente a los anticoagulantes (33).

El Embarazo: la warfarina sódica está contraindicado en las mujeres que están embarazadas o que tienen probabilidad de estarlo. El fármaco pasa la barrera placentaria y puede causar hemorragia fatal al producto in útero y/o embriopatías. También se ha reportado: retardo del desarrollo fetal y bajo peso al nacimiento; riesgo mayor de mortalidad fetal, aborto espontáneo o parto con producto muerto (33).

Las mujeres con potencial gestacional que son candidatos para el tratamiento anticoagulante deben evaluarse cuidadosamente y revisarse críticamente las indicaciones. Si la paciente se embaraza mientras está recibiendo este fármaco se le debe informar de los riesgos potenciales para el feto y de la posibilidad de terminar el embarazo en vista de esos riesgos (33).

Lactancia: De acuerdo con la limitada información publicada, no se ha detectado warfarina sódica en la leche de las mujeres que amamantan, y que son tratadas con warfarina, pero no se pudo excluir la posibilidad de un efecto anticoagulante en los niños producido por la warfarina (33).

Uso Pediátrico: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en los pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. Sin embargo el empleo de warfarina sódica en pacientes pediátricos está bien documentado para la prevención y el tratamiento de los eventos tromboembólicos. Se recomienda hacer determinaciones más frecuentes del TP/INR debido a las posibles modificaciones de los requerimientos de la warfarina (33).

Uso Geriátrico: Los pacientes de 60 años o mayores parecen exhibir una mayor respuesta del TP/INR al efecto anticoagulante de la warfarina. La warfarina sódica está contraindicada en cualquier paciente senil que no esté vigilado. Debe tenerse cuidado en cualquier situación o padecimiento físico en los cuales existe un riesgo agregado de hemorragia. Se recomienda disminuir las dosis iniciales y de mantenimiento (33).

### **13.8.5 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Las reacciones adversas potenciales de la warfarina sódica pueden incluir: Hemorragia fatal o no fatal de algún tejido u órgano. Esta es consecuencia del efecto anticoagulante, los signos, los síntomas y la gravedad variarán de acuerdo con la ubicación, el grado o la extensión del sangrado. El sangrado durante el

tratamiento anticoagulante no siempre se correlaciona con el TP/INR. Necrosis de la piel y de otros tejidos (33).

Las reacciones adversas reportadas infrecuentemente incluyen: hipersensibilidad/reacciones alérgicas, microembolización sistémica de colesterol, síndrome de los dedos morados del pie, hepatitis, lesión hepática colestática, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas, vasculitis, edema, fiebre, exantema, dermatitis, como por ejemplo las erupciones bulosas, urticaria, dolor abdominal, incluidos los cólicos, flatulencia, timpanismo, fatiga, letargia, malestar, astenia, náusea, vómito, diarrea, dolor, cefalea, desvanecimiento, perversión del sabor, prurito, alopecia, intolerancia al frío y parestesias incluidas la sensación de frío y el escalofrío (33).

Se han reportado eventos raros de calcificaciones traqueales o traqueobronquiales asociadas con el tratamiento de warfarina a largo plazo. No se conoce el significado clínico de este evento (33).

Se ha asociado priapismo con la administración del anticoagulante, sin embargo no se ha establecido una relación causal (33).

#### **13.8.6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

Los fármacos pueden tener interacciones con la warfarina sódica mediante mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos. Los mecanismos farmacodinámicos de las interacciones de los fármacos con esta son: el sinergismo (deterioro de la hemostasis, disminución de la síntesis de los factores de coagulación) el



antagonismo competitivo (vitamina K), y un circuito de control fisiológico alterado del metabolismo de la vitamina K (resistencia hereditaria). Los mecanismos farmacocinéticos de las interacciones con fármacos de la warfarina son principalmente la inducción de enzimas, la inhibición de enzimas y la disminución de la unión de las proteínas del plasma. Es importante mencionar que algunos fármacos pueden tener interacciones por varios mecanismos. Los factores endógenos o exógenos solos o en combinación pueden ser responsables del INCREMENTO o disminución de la respuesta del TP/INR:

Debido a que un paciente puede estar expuesto a una combinación de los factores mencionados anteriormente, el efecto neto de la warfarina sódica sobre la respuesta del TP/INR puede ser impredecible. Por consiguiente es aconsejable el monitoreo más frecuente del TP/INR. Los medicamentos que tienen interacciones no conocidas con las cumarinas deben manejarse con cautela. Cuando se inicia la administración de estos medicamentos o cuando se suspende, es aconsejable hacer un monitoreo más frecuente del TP/INR. Se ha reportado que la administración concomitante de warfarina y ticlopidina pueden asociarse con hepatitis colestática (34).

**MEDICAMENTOS HERBOLARIOS:** Debe tenerse precaución cuando se toman medicamentos herbolarios concomitantemente con warfarina sódica. Es importante pedir al paciente que informe al médico de cualquier producto herbolario que tome durante el tratamiento con warfarina sódica y se debe monitorear la respuesta del paciente con determinaciones adicionales del TP/INR cuando se

inicia o cuando se suspende la administración de los medicamentos herbolarios (34).

**EFEECTO SOBRE OTROS FÁRMACOS:** Las cumarinas también pueden alterar el efecto de otros fármacos. Los agentes hipoglucemiantes (clorpropamida y tolbutamida) y los anticonvulsivos (fenitoína y fenobarbital) pueden acumularse en el organismo como resultado de interferencia ya sea del metabolismo o de la excreción (34).

**PACIENTES CON RIESGOS ESPECIALES:** Con warfarina sódica debe tenerse precaución cuando se administra a pacientes ancianos, pacientes debilitados o cuando exista el riesgo de hemorragia. Cuando se apliquen inyecciones intramusculares de otros medicamentos concomitantes éstas deben restringirse a las extremidades superiores (34).

Debe tenerse precaución cuando se administre warfarina sódica concomitantemente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como por ejemplo la aspirina para asegurarse que no se requiere hacer modificaciones de la dosis del anticoagulante.

**PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: No se han efectuado estudios de carcinogénesis ni de mutagénesis con warfarina sódica. No se han evaluado los efectos de warfarina sódica sobre la reproducción (34).

### 13.8.7 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosificación y la administración de warfarina sódica debe individualizarse en cada paciente de acuerdo con la respuesta particular del TP/INR al fármaco. La dosificación debe ajustarse tomando en consideración el TP/INR del paciente (34).

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO** (incluido el embolismo venoso): La evidencia clínica existente indica que un INR de 2.0-3.0 es suficiente para la profilaxis y el tratamiento del tromboembolismo venoso y minimizar el riesgo de hemorragia asociado con un INR mayor. En los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso recurrente que incluyen la insuficiencia venosa, la trombofilia hereditaria, el tromboembolismo venoso idiopático y el antecedente de eventos trombóticos se debe considerar la administración del tratamiento a largo plazo (34).

**FIBRILACIÓN AURICULAR:** Los estudios de fibrilación auricular no valvular apoyan la recomendación del Colegio Americano de Médicos Especialistas de Tórax de que un INR de 2.0-3.0 se utilice para un tratamiento a largo plazo de warfarina en los pacientes con fibrilación auricular apropiados (34).

**POST-INFARTO DEL MIOCARDIO:** En los pacientes que han tenido un infarto del miocardio el tratamiento debe iniciarse temprano (2-4 semanas post-infarto) y la dosis debe ajustarse para mantener un INR de 2.5-3.5 a largo plazo. En los pacientes en los que se consideró un incremento del riesgo de complicaciones del sangrado con el tratamiento de aspirina se recomendó mantener el tratamiento de warfarina sódica en el extremo inferior de ese rango del INR (34).

**PRÓTESIS VALVULARES CARDÍACAS MECÁNICAS Y BIOLÓGICAS:** Se recomienda la profilaxis a largo plazo con warfarina con un INR de 2.5-3.5 Tomando en cuenta la información limitada, el Colegio Americano de Médicos Especialistas de Tórax recomienda para los pacientes con prótesis valvulares cardíacas biológicas el tratamiento de warfarina con un INR de 2.0-3.0 durante 12 semanas después de la colocación de la válvula. En los pacientes con factores de riesgo adicionales, tales como la fibrilación auricular o el tromboembolismo previo debe considerarse el tratamiento durante un tiempo más largo (34).

**EMBOLISMO SISTÉMICO RECURRENTE:** En los casos en los cuales el riesgo de tromboembolismo es grande tal como en los pacientes con embolismo sistémico recurrente se requiere un INR mayor. Un INR mayor de 4.0 no parece proporcionar un beneficio terapéutico adicional en la mayoría de los pacientes y se asocia con un mayor riesgo de sangrado (34).

**DOSIFICACIÓN INICIAL:** La dosis de warfarina sódica se debe individualizar de acuerdo con la sensibilidad del paciente al fármaco señalada por el TP/INR. El empleo de una dosis grande de carga puede incrementar la incidencia de complicaciones hemorrágicas y de otras complicaciones, no ofrece una protección más rápida contra la formación de trombos y no se recomienda. Se recomiendan las dosis iniciales y de mantenimiento bajas para los pacientes ancianos y/o los pacientes debilitados y los pacientes que potencialmente exhibirán una mayor respuesta de la esperada del TP/INR a la warfarina sódica. De acuerdo con esta información limitada los pacientes Asiáticos también pueden requerir menores

dosis iniciales y de mantenimiento de warfarina sódica. Se recomienda iniciar el tratamiento de este medicamento con una dosis de 2 a 5 mg por día y ajustar la dosis basándose en los resultados de las determinaciones del TP/INR (34).

**MANTENIMIENTO:** Muchos pacientes se mantienen satisfactoriamente con dosis de 2 a 10 mg diarios. La flexibilidad de la dosis se facilita con las tabletas ranuradas a la mitad que se pueden dividir cuando sea necesario. La dosis individual y el intervalo se gradúan mediante la respuesta del tiempo de protrombina del paciente (34).

#### **13.8.8 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO**

La duración del tratamiento debe individualizarse en cada paciente. En general el tratamiento con anticoagulantes se continúa hasta que haya pasado el peligro de trombosis y de embolismo (34).

**OMISIÓN DE LA DOSIS:** Si el paciente olvida tomar la dosis de warfarina sódica en la hora programada, la dosis debe tomarse lo más pronto que sea posible en el mismo día. El paciente no puede tomar la dosis omitida duplicando la dosis diaria para completar las dosis omitidas pero debe consultar a su médico de nuevo (34).

**INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES.** Se debe recomendar a los pacientes que tengan un apego estricto al esquema de dosificación indicado. Que no tomen ni suspendan ningún otro medicamento, incluidos los salicilatos ningún otro medicamento de venta libre, ni productos herbolarios excepto cuando han sido indicados por el médico. Evitar el consumo de

alcohol. No tomar warfarina sódica durante el embarazo y no embarazarse mientras se está recibiendo este medicamento. Evitar cualquier actividad o práctica deportiva que pudiera causar una lesión traumática. Acudir con regularidad a la consulta con su médico o a la clínica para hacer el examen del tiempo de protrombina para el monitoreo del tratamiento (34).

Portar una identificación que indique que está tomando warfarina sódica. Cuando haya olvidado tomar la dosis indicada de warfarina sódica notifique inmediatamente al médico. Tome la dosis lo más pronto que sea posible en el mismo día, pero no tome doble dosis al día siguiente para compensar las dosis omitidas (34).

#### **13.8.9 SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

**SIGNOS Y SÍNTOMAS:** La sospecha de sangrado o el sangrado anormal manifiesto (por ej., la aparición de sangre en las heces o en la orina, hematuria, sangrado menstrual excesivo, melena, petequias, moretones en exceso o exudado persistente de lesiones superficiales) son manifestaciones tempranas de un nivel de anticoagulación mayor a lo que se considera satisfactorio y seguro (34).

**TRATAMIENTO:** La anticoagulación excesiva, con o sin sangrado se puede controlar al discontinuar el tratamiento de warfarina sódica y si es necesario con la administración de vitamina K1 por vía oral o parenteral. La administración de Vitamina K1 reduce la respuesta al tratamiento subsecuente de warfarina sódica. Los pacientes pueden regresar a un estado trombótico igual al

estado pretratamiento, luego de la reversión rápida de un TP/INR prolongado (34).

La reanudación de la administración de warfarina revierte el efecto de la vitamina K y de nuevo se puede obtener un TP/INR con rango terapéutico mediante el ajuste cuidadoso de la dosificación. Cuando está indicada la anticoagulación rápida es preferible la administración de heparina para iniciar el tratamiento (34).

Si un sangrado leve progresa a un sangrado mayor, administre 5 a 25 mg (raramente 50 mg) de vitamina K por vía parenteral. En situaciones de urgencia de hemorragia grave, los factores de la coagulación se pueden regresar a valores normales administrando 200 a 500mL de sangre total fresca o plasma fresco congelado o complejo comercial del Factor IX. También se puede administrar el paquete de glóbulos rojos cuando ha ocurrido pérdida sanguínea importante (34).