

Calidad biofarmacéutica de tabletas de atenolol 100 mg

Biopharmaceutical quality of 100 mg atenolol tablets

Ariadna Pérez Naranjo¹ <https://orcid.org/0000-0003-0328-0207>

Alfredo J. Fernández Serret² <https://orcid.org/0000-0002-0504-9167>

Alix Parte Gómez³ <https://orcid.org/0000-0002-0803-4251>

Mirna Fernández Cervera^{4*} <https://orcid.org/0000-0001-6537-3367>

Dania Pérez Ricardo⁵ <https://orcid.org/0000-0002-2391-5313>

Miguel Ángel Cabrera Pérez⁶ <https://orcid.org/0000-0001-5897-2230>

¹Unidad Empresarial de Base Reinaldo Gutiérrez. La Habana, Cuba.

²Unidad Empresarial de Base Reinaldo Gutiérrez. La Habana, Cuba.

³Unidad Empresarial de Base Reinaldo Gutiérrez. La Habana, Cuba.

⁴Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

⁵Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

⁶Centro de Bioactivos Químicos, Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas. Villa Clara, Cuba.

Autor para la correspondencia: mirnafc@ifal.uh.cu

RESUMEN

Introducción: El atenolol es un β -bloqueador cardiosselectivo, el cual es ampliamente utilizado en el manejo de la hipertensión, la angina de pecho, las arritmias cardíacas y el infarto agudo de miocardio.

Objetivo: Determinar la calidad biofarmacéutica de multifuentes de administración oral conteniendo 100 mg de atenolol.

Métodos: Se analizaron comprimidos de dos formulaciones nacionales, una por vía húmeda (A-VH) y otra por vía seca (A-CD), y dos importadas (B y C). Los ensayos realizados fueron: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los comprimidos, peso promedio, dureza, friabilidad, desintegración, identidad y contenido de atenolol, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución. Simultáneamente se verificó el desempeño del método cromatográfico para la cuantificación del analito en el ensayo de disolución *in vitro*. Para evaluar la cinética de liberación del fármaco, se aplicaron diferentes modelos matemáticos, incluyendo, además, el cálculo de la eficiencia de la disolución y área bajo la curva.

Resultados: De acuerdo a la evaluación tecnológica y química realizada, todos los productos cumplieron las especificaciones de calidad establecidas. Se demostró que el método cromatográfico cumplió con los criterios establecidos para la finalidad prevista. Las tabletas A-VH se clasificaron como de rápida disolución, mientras que el resto de las formulaciones como de muy rápida disolución. Las tabletas A-CD y las de importación C mostraron valores de eficiencia de disolución y áreas bajo las curvas iguales.

Conclusiones: Las formulaciones importadas de atenolol 100 mg y la nueva formulación por compresión directa, presentan mejor calidad biofarmacéutica que la formulación de vía húmeda.

Palabras clave: atenolol; disolución; tabletas; multifuentes.

ABSTRACT

Introduction: Atenolol is a cardio-selective β -blocker, which is widely used in the management of hypertension, angina pectoris, cardiac arrhythmias and acute myocardial infarction.

Objective: Determine the biopharmaceutical quality of multi-sources of oral administration containing 100 mg of atenolol.

Methods: Tablets of two national formulations were analyzed, one by wet way (A-VH) and one by dry way (A-CD), and two imported (B and C). The tests carried out were: evaluation of labels and prospectuses, description of the tablets, average weight, hardness, friability, disintegration, identity and content of atenolol, uniformity of dosing units, dilution test and dilution profiles. Simultaneously, the performance of the chromatographic method for the quantification of the analyte in the *in vitro* dilution test was verified. To evaluate the drug's kinetics release, different mathematical models were applied, including, the calculation of the efficiency of the dilution and the area under the curve.

Results: According to the technological and chemical evaluation carried out, all the products met the established quality specifications. It was demonstrated that the chromatographic method met the criteria established for the intended purpose. The A-VH tablets were classified as fast dilution, while the rest of the formulations as very fast dilution. A-CD and C imported tablets showed equal dissolution efficiency values and areas under the curves.

Conclusions: The imported formulations of 100 mg atenolol and the new formulation by direct compression present better biopharmaceutical quality than the wet formulation.

Keywords: Atenolol; dilution; tablets; multisources.

Recibido: 08/02/2021

Aceptado: 04/06/2021

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) un medicamento genérico multifuente o multiorigen es un equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico. Dado que los genéricos se insertan en el mercado después que los medicamentos de referencia, los primeros requieren de las evidencias que demuestren que son terapéuticamente equivalentes, es decir, que pueden ser administrados en la terapéutica en sustitución de los innovadores y con resultados similares (son intercambiables).⁽¹⁾

El atenolol es un β -bloqueador cardioselectivo, el cual es ampliamente utilizado en el manejo de la hipertensión, la angina de pecho, las arritmias cardíacas y el infarto agudo de miocardio. Los esquemas de dosificación pueden variar ligeramente, con dosis diarias (en una o dos dosis) de 25 mg, 50 mg o 100 mg. El atenolol presenta un amplio margen terapéutico.⁽²⁾

El atenolol está incluido en el "Listado de Medicamentos Esenciales de la OMS".⁽¹⁾ Se introdujo en 1976, en reemplazo del propanolol, y fue aprobado en 1981 por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América. (FDA, por sus siglas en inglés) y sus productos genéricos están disponibles desde 1988.⁽³⁾ Se considera un medicamento de uso frecuente y un medicamento esencial en el

“Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba” (CBM), presentándose en las dosis de 25 mg y 100 mg.⁽⁴⁾ La producción nacional de este medicamento se realiza por vía húmeda, quedando registrado por el Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Dispositivos y Equipos Médicos (CECMED).

Diversos estudios encaminados a demostrar la calidad química, equivalencia e intercambiabilidad terapéutica de formulaciones comerciales de atenolol han descrito la utilización del aparato de disolución II (paleta) a 50 rpm,^(5,6) mientras que otros, con el mismo aparato, utilizan 75 rpm.^(7,8) También se ha empleado el aparato de disolución I (cesta) a 100 rpm, en ácido clorhídrico 0,1 N, para la evaluación de la equivalencia química y farmacéutica de las formulaciones estudiadas.⁽³⁾

Los resultados descritos en la literatura sobre los perfiles de disolución y el comportamiento de diferentes formulaciones orales de liberación inmediata de atenolol son variables y no en todos los casos cumplen con lo establecido en la regulatoria para bioexonerar a compuestos clase III del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).^(9,10,11,12,13)

Debido a la alta demanda nacional de estos dos productos (25 mg y 100 mg), en especial del atenolol 100 mg, y dado que en ocasiones se ha presentado déficit de componentes para su obtención, se tomó la decisión de importarlo. Estos productos, importados por FARMACUBA, se analizan en la Unidad Empresarial de Base (UEB) Reinaldo Gutiérrez. Por todo ello, en el Departamento de Investigación y Desarrollo de la entidad se desarrolló otra formulación por compresión directa, lo que permitiría aumentar sus volúmenes de producción y disponibilidad.

De acuerdo a lo expuesto, el objetivo del presente estudio es determinar la calidad biofarmacéutica de multifuentes de tabletas de atenolol 100 mg.

Métodos

Patrón internacional (USP) de atenolol (base hidratada 99,9 %). Se emplearon cuatro formulaciones de comprimidos de atenolol (100 mg) identificadas como A-VH y A-CD, de producción nacional, mientras que B y C eran importadas, con las mismas características, dosis y forma farmacéutica y registros sanitarios vigentes. Todos se encontraban dentro de su periodo de validez en el momento del estudio. De cada formulación se evaluaron tres lotes.

Evaluación de rótulos y prospectos: se realizó un estudio comparativo de la información presente en rótulos y prospectos, de cada una de las distintas especialidades. También se verificó la integridad del envase/empaque y la concordancia entre la información del envase y del empaque.⁽¹⁴⁾

Ensayos tecnológicos

Descripción: se tomaron 20 tabletas de cada lote y se analizaron por inspección visual, se evaluó la forma de la tableta, el color y su uniformidad y la homogeneidad de la superficie.

Peso promedio: se pesó de forma individual en una balanza analítica (Sartorius CP-124S, Alemania) 20 unidades de cada producto en estudio.

Dureza: se determinó a diez comprimidos, de cada producto, utilizando un durómetro Monsanto, Pharma test PT B511F (Alemania).

Friabilidad: el procedimiento se realizó por triplicado según lo establecido⁽¹⁵⁾ empleando un friabilómetro Erweka GmbH (Alemania).

Ensayos químicos

Contenido de principio activo: se empleó un método cromatográfico y las especificaciones, respecto a la cantidad de principio activo presente en las especialidades analizadas fueron del 90,0 % al 110,0 %.⁽¹⁵⁾

Fase móvil: se pesó 1,1 g de 1-heptanosulfonato de sodio (Panreac, EE. UU.) y 0,71 g de fosfato dibásico de sodio anhidro (Merck, Alemania) en 700 mL de agua. Se agregaron 2 mL de dibutilamina (Merck, Alemania) y se ajustó con ácido fosfórico (Panreac, EE. UU.) 0,8 M a un pH de 3,0. Se agregaron 300 mL de metanol (Merck, Alemania) y se filtró con un filtro de 0,45 µm (Sartorius, Alemania).

Solución estándar: se pesaron 100 mg de patrón de atenolol y se disolvieron con fase móvil. Finalmente se tomó una alícuota para obtener una solución de 0,01 mg/mL de patrón de atenolol en fase móvil.

Solución de la muestra: se transfirieron 10 tabletas a un matraz volumétrico de 1000 mL y se agregaron 500 mL de fase móvil sometiéndolo a ultrasonido durante 15 min para desintegrar las tabletas. Se diluyó con fase móvil a volumen. Luego de centrifugar una porción de la solución se diluyó un volumen del sobrenadante con fase móvil para obtener una solución con concentración nominal de 0,01 mg/mL de atenolol.

Sistema cromatográfico: se utilizó un cromatógrafo (Knauer, Alemania) con detector UV 226 nm, columna 4,6 mm x 150 mm, relleno L1 (RP-C18) (Merck, Alemania), velocidad de flujo de 0,6 mL/min y volumen de inyección de 10 µL.

Disolución in vitro: el ensayo fue realizado en un disolutor DT600 (Alemania) empleando el aparato de disolución II a 50 rpm (min^{-1}), el medio de disolución fue una solución amortiguadora de acetato 0,1 N de pH 4,6 en 900 mL, temperatura de $37 \pm 0,5$ °C y tiempo de ensayo de 30 min. Se aceptaron valores no menores de 80 % (Q) de la cantidad declarada de atenolol.⁽¹⁵⁾

Uniformidad de unidades de dosificación: el análisis de las formulaciones A-VH y A-VS se realizó mediante el método de uniformidad de contenido, mientras que a las formulaciones B y C se les aplicó el método de variación en peso. Para el análisis de las formulaciones A-VH y A-CD se utilizó el método cromatográfico descrito anteriormente. Como criterio de aceptación se consideró el valor de aceptación (VA) \leq límite máximo de valor de aceptación (L1) %; L1 = 15,0.

Para las formulaciones B y C se tomaron aleatoriamente 10 tabletas de cada muestra, se le determinaron los pesos individuales y el porcentaje de principio activo que le correspondía a cada tableta, se calculó el porcentaje de atenolol en cada tableta analizada, y se consideró igual criterio de aceptación para todas las tabletas.

Desempeño del método cromatográfico para la cuantificación del atenolol en el ensayo de disolución

Se verificó el desempeño del método de disolución para las tabletas A-CD, ya que para las A-VH el método estaba validado.^(15,16) Los datos resultantes del estudio fueron procesados utilizando el programa Statgraphics Plus para Windows 5,1 (EE. UU.).

Condición de insaturación: se consideró la solubilidad del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) en agua a 37 °C (26 mg/mL).⁽¹⁵⁾ Como criterio debe

cumplirse que $C_s \leq 0,15 S$, donde C_s representa la concentración máxima del IFA disuelta en las condiciones de ensayo y S es la solubilidad del IFA en agua a 37 °C.

Especificidad: se llevó a cabo empleando seis unidades del placebo y se realizó según el procedimiento descrito para el ensayo de disolución. Como criterio de aceptación el método debe estar libre de la interferencia de los excipientes, por lo que no podrá observarse señal en el tiempo de retención del atenolol.

Linealidad: se comprobó la linealidad preparando una curva de calibración en un intervalo de concentración de $\pm 20,0$ % del rango especificado ($Q = 80,0$ %), es decir, entre 60,0 y 100,0 % de la cantidad teórica declarada, analizando siete concentraciones diferentes (60,0 %; 70,0 %; 75,0 %; 80,0 %; 85,0 %; 90,0 % y 100,0 %). Se construyeron las curvas de calibración de área vs. concentración ($\mu\text{g/mL}$). Como criterios se consideraron: coeficiente de correlación $r \geq 0,990$; coeficiente de determinación $r^2 \geq 0,98$; coeficiente de variación del factor respuesta $CV(fr) \leq 5,0$ %, $fr \approx b$; ecuación de la recta $y = bx + a$ (a es el intercepto, b es la pendiente, x es la concentración, y es la respuesta).

Precisión: se estudió la repetibilidad del ensayo de disolución empleando muestras de seis unidades. Los análisis los realizó el mismo analista, el mismo día y en el mismo equipo. Como criterio se estableció que el coeficiente de variación (CV) debe ser menor o igual al 3,0 %.

Influencia de la filtración: Con el objetivo de probar la posible interferencia del sistema de filtración empleado, se analizaron 12 unidades comparando entre sí los resultados de las muestras filtradas con las muestras centrifugadas. Para la filtración se usó un filtro de 0,45 μm , mientras que, para la centrifugación se colocaron las muestras en la centrífuga (Selecta Centronix II-BL, España) durante 5 min a 300 rpm. Se realizó la comparación de medias, empleando el estadígrafo t de Student para $n-1$ grados de libertad y una probabilidad de 0,05.

Estabilidad del IFA: Se analizó la estabilidad de las muestras analizándolas al inicio, a la hora y a las 24 horas de ser tomadas. Debe cumplirse que las medias no deben diferir significativamente, para un 95,0 % de confianza, aplicando al estadígrafo t de Student.

Análisis estadístico de los perfiles de disolución *in vitro*

Los perfiles de disolución se realizaron a partir de las condiciones de disolución de las tabletas de atenolol descritas anteriormente. Se tomaron 5 mL de muestra de cada uno de los vasos en el intervalo de tiempo de 5, 10, 15, 20, 30 y 45 min. Luego de cada toma se repusieron 5 mL de medio de disolución para así mantener las mismas condiciones. Este proceso se repitió dos veces para cada lote, obteniendo un total de 12 muestras por lote. El análisis de todas las muestras se realizó con el método cromatográfico descrito.

Para comparar los perfiles de disolución se utilizó el programa DD-Solver® excel. Se efectuó la descripción de los perfiles de disolución *in vitro* que incluyó el cálculo de la eficiencia de la disolución (ED) y el área bajo la curva (ABC). El método modelo dependiente se empleó para evaluar la cinética de disolución del fármaco mediante la aplicación de los modelos matemáticos: de orden cero, primer orden, segundo orden, Higuchi, Hixson-Crowell y Weibull. Se consideró el valor del coeficiente de determinación (r^2) para determinar el mejor ajuste de los datos experimentales.

Dos perfiles de disolución se consideraron similares si los valores de f_1 estaban entre 0 y 15 y si los valores de f_2 estaban entre 50 y 100.

Resultados

En la evaluación de la información del rotulado (envase primario y secundario) y prospecto es importante aclarar que los lotes pilotos de las tabletas de atenolol 100 mg A-CD, al estar en fase de estudio, no presentaban envase secundario, ni etiqueta oficial en el envase primario (frasco 10 de polietileno de alta densidad, 50 mL, tapa con sello, con 60 tabletas), coincidiendo con el del producto A-VH. No obstante, se pudo comprobar que todos los fabricantes, cumplieran con los datos fundamentales, según la Regulación 14-09 del CECMED.⁽¹⁴⁾

Teniendo en cuenta que las condiciones de almacenamiento son fundamentales para la conservación en buen estado de los productos, es importante mencionar que, si bien los tres fabricantes indicaban mantenerlo por debajo de los 30 °C, solo en el caso del producto B, además se indicaba la protección de la luz y la humedad, por lo que presentaban el producto en blíster ámbar. El líder de este medicamento (TENORMIN®, AstraZeneca Pharmaceuticals), especifica, en las precauciones especiales de conservación, mantener el producto por debajo de 30 °C, protegido de la luz y la humedad.

A pesar de las diferencias en apariencia, fundamentalmente en cuanto a color y forma de las tabletas, las formulaciones estudiadas cumplían con los requerimientos establecidos por cada fabricante para su descripción. Todos los productos cumplieron con los requerimientos tecnológicos evaluados, se destacan sus excelentes propiedades de resistencia mecánica y tiempos de desintegración (Tabla 1).

Tabla 1 - Descripción y controles tecnológicos de las tabletas (X/DE)

Muestra	Lote	Descripción	Peso	Dureza	Friabilidad	Desintegración
A-VH	7001	Tabletas planas, biseladas, ranuradas, color blanco	497,8 / 4,25	7,8 / 2,54	0,2 / 0,06	7,7 / 0,65
	7004		501,2 / 3,03	7,4 / 1,95	0,5 / 0,06	6,7 / 1,54
	7065		501,5 / 2,77	8,6 / 3,27	0,3 / 0,07	9,0 / 1,03
	Límite	Cumple	500,0 mg ± 5,0 %	7 - 9 kgf	≤ 1,0 %	< 15 min
A-CD	Piloto 1	Tabletas planas, biseladas, ranuradas, color blanco	442,5 / 3,53	7,4 / 1,69	0,3 / 0,06	2,7 / 0,62
	Piloto 2		440,6 / 2,82	7,6 / 0,80	0,2 / 0,06	3,7 / 0,61
	Piloto 3		440,9 / 2,10	7,3 / 1,23	0,4 / 0,06	2,3 / 0,64
	Límite	Cumple	440,0 mg ± 5,0 %	7 - 9 kgf	≤ 1,0 %	< 15 min
B	7E03134	Tabletas biconvexas, color naranja, ranuradas por una cara, moteaduras blancas	285,4 / 2,47	5,6 / 1,26	0,4 / 0,06	3,3 / 0,61
	7E07138		282,9 / 3,93	5,8 / 0,92	0,3 / 0,06	3,4 / 0,64
	7E12151		280,2 / 3,18	5,8 / 1,57	0,2 / 0,06	3,2 / 0,63
	Límite	Cumple	280,0 mg ± 5,0 %	> 3 kgf	≤ 1,0 %	< 15 min
C	MAC064	Tabletas planas, circulares, color blanco, ranuradas por una cara	305,7 / 3,75	5,6 / 1,65	0,2 / 0,06	2,5 / 0,60
	MAC066		309,4 / 2,96	5,6 / 0,98	0,1 / 0,06	2,3 / 0,62
	MAC067		302,6 / 2,41	5,2 / 1,03	0,3 / 0,06	2,5 / 0,61
	Límite	Cumple	300,0 mg ± 7,5 %	> 4 kgf	≤ 1,0 %	< 15 min

Respecto al contenido de atenolol todas las formulaciones estudiadas cumplieron con las especificaciones de la USP 40,⁽¹⁵⁾ con valores que oscilan entre 90,0 % - 110,0 %, sobre el valor declarado, al igual que para la uniformidad de las unidades de dosificación (Tabla 2). Se apreciaron similitudes en los resultados del ensayo de disolución *in vitro* al término de los 30 min de ensayo, cumpliendo satisfactoriamente las cuatro formulaciones (no menos del 85,0 % de la cantidad declarada debe disolverse en 30 min), presentando el más alto CV el multifuente A-VH.

Tabla 2 - Controles químicos de los comprimidos de atenolol

Muestra	Lote	Valor medio	VA (L1)	Valoración	Disolución
A-VH	7001	104,5/1,0	5,6	101,0	103,8
	7004	100,7/1,9	4,4	102,6	103,7
	7065	102,6/2,5	7,4	100,6	101,7
	X/CV	102,6/1,8	5,8	101,4/1,0	103,1/3,8
A-CD	Piloto 1	96,7/1,8	5,9	95,0	95,8
	Piloto 2	97,6/0,9	5,2	97,3	96,0
	Piloto 3	96,8/1,2	4,9	96,5	98,2
	X/CV	97,0/1,3	5,3	96,3/1,2	96,6/1,8
B	7E03134	103,0/0,3	2,6	102,9	98,8
	7E07138	101,7/0,4	1,4	101,7	98,2
	7E12151	99,5/1,6	3,5	99,1	99,2
	X/CV	101,4/0,8	2,5	101,2/1,9	98,7/2,5
C	MAC064	102,7/1,2	4,1	99,7	101,0
	MAC066	99,6/3,8	4,1	99,0	104,5
	MAC067	101,6/3,1	7,5	101,5	102,2
	X/CV	101,3/2,7	5,2	100,1/1,3	102,6/3,5
Límite		90,0 - 110,0 % / CV ≤ 6,0 %	VA ≤ 15,0 %	90,0 - 110,0 %	Q + 5 %, Q: 80,0 %

La solubilidad (S) del atenolol es de 26 mg/mL a 37 °C. Teniendo en cuenta la dosis de la tableta (100 mg) y el volumen empleado del medio de disolución (900 mL), se comprobó que el ensayo cumplía con la condición de insaturación, ya que $C_s = 0,11$ mg/mL; $0,15S = 3,9$; por lo tanto, $C_s \leq 0,15S$.

Al someter el placebo al análisis en el cromatograma obtenido, no se detectó ningún pico en el tiempo de retención del estándar. Por lo tanto, se puede asegurar que no hay interferencia de los componentes de la formulación en la zona de interés analítico para el atenolol. Por lo tanto, se puede asegurar que el método es específico.

El análisis de regresión indicó que el método presentaba una respuesta lineal con respecto a la concentración, cuya ecuación era $Y = 1210,93X + 1069,86$, con valores de $r = 0,9982$ y $r^2 = 0,9964$, respectivamente. Para confirmar los resultados de la regresión se realizó el análisis del intercepto siendo $t_{exp} = 0,40 < t_{tab} = 2,08$ y la $p = 0,7007$, mientras que la pendiente $t_{exp} = 37,29 > t_{tab} = 2,08$. Con igual finalidad se determinó el coeficiente del factor de respuesta cuyo valor fue $CV_f = 0,8571$ % menor que el 5,0 %. Se confirmó la repetibilidad del sistema alcanzando un CV = 0,915 % menor del 3,0 %.

Los resultados del estudio de la influencia de la filtración demostraron estadísticamente que no existen diferencias significativas entre los resultados alcanzados con muestras filtradas (valor medio_{filtrada} = 98,0 %) y centrifugadas (valor medio_{centrifugada} = 98,0 %), ya que los valores de t calculados, resultaron menores que el de la t tabulada ($t_{exp} = 0,34 < t_{tab} = 2,62$). En las condiciones de análisis, se comprobó que las muestras fueron estables hasta 24 horas de preparadas, confirmando que es posible analizar las muestras obtenidas en los perfiles de disolución, en un periodo de 24 horas o menos, sin que se afecten los resultados analíticos obtenidos. En la figura se presentan los perfiles de disolución de las diferentes tabletas de atenolol.

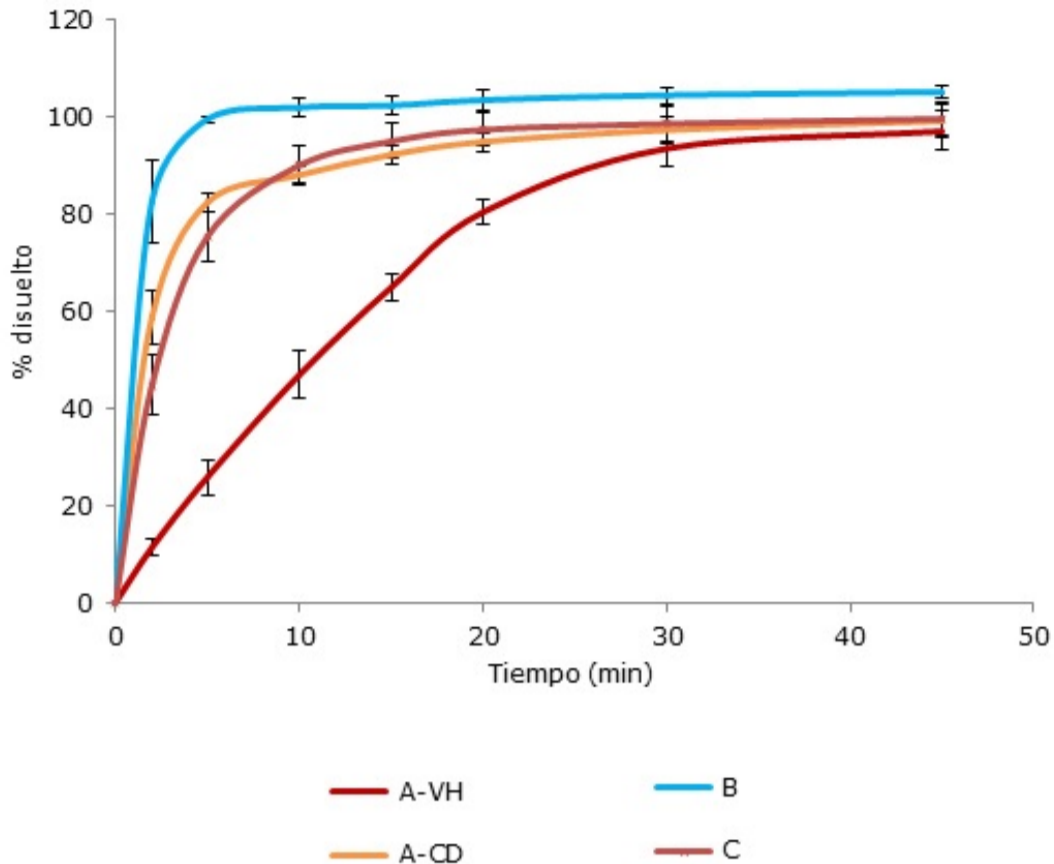


Fig. - Perfiles de disolución de las formulaciones de tabletas de atenolol.

De acuerdo con los valores de r^2 presentados en la tabla 3, se observa que la liberación del fármaco en los productos evaluados, para cada uno de los lotes, se ajusta al modelo de Weibull.

Tabla 3 - Comparación de los perfiles de disolución mediante modelo independiente

Muestra	Lote	α	β	Fmax	r^2	Muestra	Lote	α	β	Fmax	r^2
A-VH	7001	19,513	1,099	104,315	0,9989	B	7E07138-1	0,701	0,395	106,710	0,9983
	7004	39,794	1,407	94,286	0,9926		7E12151-1	1,633	1,047	102,576	0,9854
	7065	19,990	1,144	103,601	0,9967		7E03134-1	1,006	0,800	102,580	0,9737
	Media	26,432	1,22	100,73	---		Media	1,11	0,75	103,96	---
	DS	11,574	0,166	5,595	---		DS	0,475	0,329	2,385	---
A-CD	P1	1,381	0,596	96,722	0,9881	C	MAC066-1	3,525	0,985	100,930	0,9967
	P2	1,564	0,469	104,830	0,9916		MAC064-1	3,259	0,886	94,999	0,9982
	P3	2,107	0,847	93,866	0,9680		MAC067-1	2,307	0,772	100,251	0,9977
	Media	1,68	0,64	98,47	---		Media	3,03	0,88	98,73	---
	DS	0,378	0,192	5,687	---		DS	0,640	0,107	3,246	---

Según los valores de f_1 y f_2 presentados en la tabla 4, se puede plantear que las tabletas de A-CD son similares a las de importación (C). Esto indica que, aun con pequeñas diferencias, esas tabletas de atenolol se comportan *in vitro* de manera muy similar. Por el contrario, las de A-VH difieren del resto de las formulaciones.

Tabla 4 - Valores de los factores de similitud (f2) y diferenciación (f1), área bajo la curva (ABC), eficiencia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) de los porcentajes disueltos de las tabletas

Muestra	Lote	ABC	TMD (h)	ED
A-VH	7001	53,66	0,21	0,72
	7004	50,89	0,20	0,68
	7065	55,35	0,19	0,74
	Media	53,3	0,20	0,71
B	7E07138-1	76,49	0,03	1,02
	7E12151-1	73,97	0,04	0,99
	7E03134-1	74,46	0,03	0,99
	Media	74,97	0,03	1,00
A-CD	P1	67,77	0,06	0,90
	P2	68,87	0,08	0,92
	P3	66,06	0,07	0,88
	Media	67,57	0,07	0,90
C	MAC066-1	69,28	0,07	0,92
	MAC064-1	64,45	0,08	0,86
	MAC067-1	68,95	0,07	0,92
	Media	67,56	0,07	0,90
Modelo dependiente				
A-CD / A-VH	f1		45,68	
	f2		24,85	
A-CD / B	f1		12,34	
	f2		44,57	
A-CD / C	f1		5,02	
	f2		61,68	
A-VH / B	f1		39,82	
	f2		17,73	
A-VH / C	f1		30,02	
	f2		26,98	

Discusión

La evaluación de las pruebas tecnológicas realizadas a las muestras en estudio permite identificar diferencias entre los pesos promedios, con variabilidades, justificadas por los resultados de las desviaciones estándares con respecto al límite de esta propiedad. Las diferencias en las formulaciones, propias de cada laboratorio fabricante, y las dimensiones físicas de los productos, explican estas diferencias, sin que estén necesariamente relacionadas con variaciones en el contenido del principio activo o con fallas de desempeño en los ensayos de disolución.

La dureza de las tabletas no se considera un elemento biofarmacéutico, sino más bien un elemento de control de calidad y reproducibilidad entre lotes. Se aprecia que la mayor dureza de las muestras estudiadas la presentan las tabletas nacionales, y la mayor variación pertenece a las tabletas A-VH. Las distintas tecnologías de producción que emplean los diferentes laboratorios farmacéuticos explican las diferencias observadas, sin que implique un compromiso de la

integridad del producto. No obstante, ninguna tableta presenta daño ni deterioro al ser retirada de su empaque primario, cumpliendo, en cada caso, con el límite establecido.

En cuanto a la friabilidad se pudo comprobar que se cumple con el límite establecido. A pesar de que las tabletas nacionales (A-VH y A-CD) son más duras que las otras, las pérdidas por friabilidad no disminuyen por ello, en todos los casos los valores no superaron el 1,0 %. Las excelentes propiedades de resistencia mecánica de las tabletas están determinadas por los valores inapreciables de pérdida de peso por friabilidad y durezas, según los límites de cada fabricante. A pesar de esto, en todos los casos, el tiempo de desintegración de las tabletas es muy inferior al tiempo establecido (no más de 15 min en agua) ocurriendo antes de los 10 min, para las cuatro formulaciones. Lógicamente aquellas tabletas con el mayor valor de dureza (A-VH: 7,93 kgf) requieren mayor tiempo de desintegración, respecto al resto de las formulaciones cuyos resultados fueron similares (2-3 min).

Todas las muestras ensayadas cumplen con el límite establecido para la uniformidad de dosis, la valoración y la disolución.⁽¹⁵⁾ Es necesario señalar que en el caso de los productos donde la uniformidad es por variación de peso (B y C), el que muestra mayor variación en el peso promedio es C, presentando también los mayores valores de CV y VA. Teniendo en cuenta los resultados de peso promedio, anteriormente comentados, así como los de valoración y uniformidad de dosis, podría plantearse que el proceso de elaboración de cada una de los productos estudiados fue adecuado, en relación a la uniformidad de contenido del IFA contenido en cada unidad dosificada.

En vista de los resultados del análisis químico de las dos formulaciones nacionales y las dos importadas, se puede afirmar que todas cumplen con los criterios establecidos para cada uno de los parámetros evaluados. Se puede plantear que el método cromatográfico propuesto para cuantificar el atenolol en ensayos de disolución de tabletas de atenolol 100 mg, puede utilizarse para tal finalidad, garantizándose su especificidad, linealidad y precisión, en el intervalo de 0,006 a 0,01 mg/mL (60,0 a 100,0 %) de atenolol.

Se aprecia que, con excepción de las tabletas A-VH, el resto de las formulaciones se clasifican como de muy rápida disolución (> 85,0 % en 15 min). Por lo tanto, estas se clasificarían como de rápida disolución (> 85,0 % en 30 min).

La aplicación del método de modelo independiente incluyó el cálculo de la ED y TMD. La ED permite la comparación de varias formulaciones de manera simultánea y puede relacionarse teóricamente con la curva de concentración plasmática vs. tiempo, mientras que el TMD se calculó con el fin de caracterizar la velocidad de disolución del fármaco. En formas farmacéuticas de liberación inmediata, este parámetro indica el tiempo promedio requerido para la disolución del fármaco.

Analizando los valores de α (tiempo en el cual alcanza el 63,2 % de la disolución o parámetro de velocidad) y β (parámetro de forma), se aprecia que fueron mayores en las tabletas A-VH, seguida de las de C, las de A-CD y por último las de B. Al comparar las distintas ABC y las ED, es evidente que las tabletas B tienen el más alto desempeño, pues su eficiencia fue del 100,0 %, mientras que las C y las de A-CD fueron del 90,0 %. Las tabletas A-CD tienen mayor eficiencia de disolución, respecto a las de A-VH, lo cual es indicativo de las velocidades con la que el fármaco se disuelve.

Por su parte, el TMD indica el tiempo medio de residencia del IFA en estado sólido para disolverse en el medio de disolución. Lo que significa que a menor TMD, más rápido estará disponible el IFA para ser absorbido. Los valores del tiempo medio de disolución disminuyeron en el siguiente orden: TMD B < TMD A-CD y C < TMD A-

VH. Estos resultados se corresponden con el criterio de muy rápida disolución para las tabletas B, A-CD y C, a diferencia de las de vía húmeda, ya comentado con anterioridad.

Se aprecia que al ser las tabletas de A-VH las de mayor dureza, le corresponden el mayor tiempo de desintegración, y por tanto el menor desempeño en la disolución. En el caso de las de A-CD, aunque la dureza es superior a las importadas, logra tiempos de desintegración más bajos que los de A-VH, alcanzando mejor eficiencia en la disolución.

Se puede concluir que todos los productos cumplen con las especificaciones de calidad establecidas. Se pudo demostrar que el método cromatográfico, para el ensayo de disolución de la nueva formulación, cumple con los criterios establecidos para la finalidad prevista. Las tabletas de A-VH se clasifican como de rápida disolución, mientras que el resto de las formulaciones como de muy rápida disolución. Las tabletas de A-CD y las de importación (C) muestran valores de eficiencia de disolución y áreas bajo las curvas iguales. Se considera que las tabletas de A-CD presentan mejor calidad biofarmacéutica que la formulación de referencia (A-VH).

Referencias bibliográficas

1. WHO. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Annex 6, WHO Tech Rep Ser No 1003. Geneva: WHO; 2017 p. 181-236. [acceso 10/01/2021]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_1003_full-version.pdf Acceso en: Febrero 2021
2. Vogelpoel H, Welink J, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, Moeller H, *et al.* Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol. J Pharm Sci. 2004;93(6):1945-56. DOI: [10.1002/jps.20131](https://doi.org/10.1002/jps.20131)
3. Alnuhait M, Shammari A, Ahmed M, Obaidat A. *In-vitro* evaluation of some generic products of atenolol commonly sold in the Saudi market. Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences. 2016 [acceso 10/01/2021];(2):12-19. Disponible en: http://www.jipbs.com/VolumeArticles/FullTextPDF/191_JIPBSV3I203.pdf
4. Colectivo de autores. Cuadro Básico de Medicamentos; Médicas, C. N. de I. de C. Ed.; Editorial de Ciencias Médicas: La Habana, Cuba. 2019.
5. Dharmalingam SR, Azizi M, Shanmugham S, Srikanth Meka V, Pei Se W. Comparative Quality Control Evaluation of Atenolol Tablets Marketed in Kuala Lumpur, Malaysia. British Journal of Pharmaceutical Research. 2014;4(13):1688-95. DOI: [10.9734/BJPR/2014/8813](https://doi.org/10.9734/BJPR/2014/8813)
6. Usman S, Alam A, Nadeem N, Khawar R, Intesar S. Biowaiver Studies of Atenolol Tablets (100 mg) - An Alternative to *In Vivo* Bioequivalence Studies. Natural Products Chemistry & Research. 2014;2:1-5. DOI: [10.4172/2329-6836.1000125](https://doi.org/10.4172/2329-6836.1000125)

7. Abdelkarim A, Mohammed A, Abdeen M. Assessment of Pharmaceutical Quality Control and *In Vitro* Equivalence of Various Brands of Atenolol (100 mg) Tablets Available in Sudanese Market Under Biowaiver Conditions. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2015;6(6):2390-94. DOI: [10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(6\).2390-94](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(6).2390-94)
8. Ahmed EM, Ibrahim ME, Magbool FF. *In Vitro-In Vivo* Bio-Equivalence Correlation Study of Atenolol, and its Brands of Immediate Release Tablet Under Bio-Waiver Conditions. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*. 2019;4(6):25-9. DOI: [10.22270/ujpr.v4i6.332](https://doi.org/10.22270/ujpr.v4i6.332)
9. Safila N, Huma D, Samreen A. Comparative study of different brands of atenolol available in Karachi. *Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences*. 2014 [acceso 11/01/2021];3(3):17-19. Disponible en: <https://www.mjpm.com/articles/comparitive-study-of-different-brands-of-atenololavailable-in-karachi.pdf>
10. Shagufta N, Najia R, Rabia IY. Evaluation of pharmaceutical quality and biowaiver study of atenolol tablets available in Karachi (Pakistan). *Lat. Am. J. Pharm.* 2017 [acceso 10/02/2021];36(10):2007-11. Disponible en: http://www.latamjpharm.org/resumenes/36/10/LAJOP_36_10_1_18.pdf
11. Reddy NHS, Patnala S, Kanfer I. Investigation of Biowaivers for Immediate Release Formulations Containing BCS III Drugs, Acyclovir, Atenolol, and Ciprofloxacin Hydrochloride, Using Dissolution Testing AAPS PharmSciTech. 2017;18:424-31. DOI: [10.1208/s12249-016-0520-4](https://doi.org/10.1208/s12249-016-0520-4)
12. Gaber D, Abdoun S, Maswadeh H, Alnassr E, Al Salamah M. Equivalence study of immediate release tablets of beta blocker drug *Int J App Pharm*. 2020;2: 53-59. DOI: <https://doi.org/10.22159/ijap.2020v12i2.36477>
13. Miranda-Pérez de Alejo C, Fernández Cervera M, Reyes-Naranjo M, Cabrera-Pérez MA. Aplicación del sistema de clasificación biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia *in vivo* o disolución *in vitro*?. *Rev. OFIL·ILAPHAR*. 2020 [acceso 10/02/2021];30(4):91-300. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x2020000400009>
14. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Regulación 14-09. Textos Para Materiales De Envase Impresos E Información Para Medicamentos De Uso Humano De Producción Nacional. La Habana: CECMED; 2009. [acceso 10/01/2021]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.com/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/>
15. United States Pharmacopeia 40 Ed. (USP 40). United States Pharmacopoeia. US Pharmacopoeia Convention, Inc. Washington DC: USP 40. 2017. p. 632, 1225-6, 1408-29, 1952-60, 3168-9. [acceso 10/03/2021]. Disponible en: <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-40-nf-35>
16. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Anexo 1: Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos. Validación de métodos analíticos. La Habana: CECMED; 2013. p. 3-25. [acceso 10/01/2021]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.com/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Ariadna Pérez Naranjo: conceptualización; curación de datos; análisis formal; adquisición de fondos; investigación; metodología; recursos; validación; visualización; redacción-borrador original; redacción-revisión y edición.

Alfredo J. Fernández Serret: curación de datos; análisis formal; investigación; recursos.

Alix Parte Gómez: curación de datos; análisis formal; investigación; recursos.

Mirna Fernández Cervera: conceptualización; adquisición de fondos; metodología; administración de proyecto; supervisión; validación; visualización; redacción-borrador original; redacción-revisión y edición.

Dania Pérez Ricardo: curación de datos; análisis formal; software; visualización; redacción-borrador original; redacción-revisión y edición.

Miguel Ángel Cabrera Pérez: conceptualización; adquisición de fondos; metodología; administración de proyecto; software; supervisión; validación; visualización; redacción-borrador original; redacción-revisión y edición.