

UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA" DE ICA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA



**"EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DEL
PARACETAMOL 500 mg TABLETAS DISPENSADOS
EN LA CIUDAD DE ICA, PERÚ - PERIODO 2014"**

TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

Bach. BETZABET MAYRA PINO PAUCCA

ASESORA:

Dra. ELIZABETH JULIA MELGAR MERINO

CO - ASESOR:

Mg. OSCAR HERRERA CALDERÓN

ICA - PERU

2015

DEDICATORIA:

A Dios.

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mi mamita Lucía y mi papito Vidal

A mis papitos por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mi tío Miguel por ser el ejemplo de un hermano mayor y de la cual aprendí aciertos y de momentos difíciles

AGRADECIMIENTO:

A mi Asesora y Co – Asesor.

Que siempre han estado disponibles con sus valiosos consejos, para que este trabajo de investigación se lleve a cabo para optar el título de nuestra profesión.

Finalmente a mis maestros, aquellos que marcaron cada etapa de mi camino universitario, y que me ayudaron en asesorías y dudas presentadas en la elaboración de la tesis

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCION.....	9
CAPÍTULO I – MARCO TEÓRICO	
1.1. Antecedentes del problema	11
1.2. Generalidad y conceptos.	17
1.3. El sistema de clasificación biofarmacéutico.....	21
1.3.1. Descripción y fundamento científico.	21
1.3.2. Avances científicos y normativos – reguladores.	25
relacionados con las bioexenciones.	
1.4. Metodología para clasificar los principios activos en base a su.....	26
solubilidad, permeabilidad y determinación de las características de cinética de disolución.	
1.4.1. Determinación de las características de liberación disolución de productos similares para considerar su bioexencion, basada en el SCB.	26
1.4.2. Productos farmacéuticos de muy rápida liberación disolución. 	27
1.5. Condiciones experimentales de los estudios cinéticos de liberación – disolución para optar a una bioexención.	28
1.5.1. Situaciones en la que no aplica las bioexenciones.	36

1.6. Medicamentos que requiere estudios de equivalencia terapéutica in vitro.	38
1.7. El Paracetamol	
1.7.1. Acción terapéutica.	40
1.7.2. Farmacocinética	40
1.7.3. Indicaciones	42
1.7.4. Precauciones y advertencias	42
1.7.5. Efectos secundarios.	42
1.7.6. Interacciones medicamentosas	43
1.7.7. Contraindicaciones	44
1.7.8. Sistema de clasificación biofarmacéutica del Paracetamol.	44

CAPÍTULO II – MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Definición del método.	45
2.2. Población de estudio.	45
2.3. Muestras de estudio.	45
2.4. Materiales.	46
2.4.1. Muestras de análisis.	46
2.4.2. Estándares USP.	46
2.4.3. Solventes, reactivos y materiales de laboratorio.	46
2.5. Equipos.	47
2.6. Metodología.	49

2.6.1. Cuantificación de contenido del principio activo paracetamol en tabletas de 500mg	49
2.6.2. Desarrollo de los perfiles de disolución.....	51
2.6.2.1. Parámetros de evaluación.....	51
2.6.2.2. Desarrollo del perfil de disolución pH 1.2.....	52
2.6.2.3. Desarrollo del perfil de disolución pH 4.5.....	55
2.6.2.4. Desarrollo del perfil de disolución pH 6.8.....	58
2.6.3. Calculo de la constante de disolución.....	61
2.6.4. Diseño estadístico.....	62
CAPÍTULO III - RESULTADOS Y DISCUSION	
3.1. Resultados.....	63
3.2. Discusión.....	76
CAPÍTULO IV - CONCLUSIONES.....	79
RECOMENDACIONES.....	80
BIBLIOGRAFÍA.....	81
ANEXOS.....	85

RESUMEN

Objetivo: Determinar la equivalencia terapéutica *in vitro* del Paracetamol 500 mg tabletas, dispensados en los establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Ica. **Materiales y Métodos:** Se hizo un estudio descriptivo, comparativo del Paracetamol 500mg tabletas frente al TYLENOL® como medicamento de referencia, dispensados en la ciudad de Ica, a través de los perfiles de disolución en tres pH diferentes de tres (05 lotes) medicamentos multifuentes (genéricos y similares), empleándose el factor de similitud (f_2) para establecer equivalencia terapéutica tal como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud (Reporte 937 – Informe 40). Para el desarrollo de la parte experimental se emplearon tres medicamentos con el mismo principio activo, concentración y forma farmacéutica comercializados a nivel nacional y un medicamento original o innovador de laboratorio multinacional como referencia. De los medicamentos nacionales se analizaron tres diferentes marcas, en dos de ellas se analizaron dos lotes diferentes no consecutivos (36 tabletas por cada lote), y en la otra marca se evaluó un lote (36 tabletas). **Resultados:** El Paracetamol multifuente elaborado por un laboratorio nacional, dispensado en una cadena de botica particular de la ciudad de Ica presentó un f_2 de 65.51 a pH 4,5 y 22.11 a pH 6,8. **Conclusiones:** De los tres medicamentos estudiados se concluye que dos de los tres son equivalentes terapéuticos o intercambiables con el medicamento innovador, de acuerdo a la comparación del factor de similitud f_2 .

Palabras claves: *Equivalencia terapéutica, paracetamol, OMS, Ica, factor de similitud.*

SUMMARY

Objective: To determine the in vitro therapeutic equivalence of Paracetamol 500mg tablets, pharmaceuticals dispensed in establishments of the city of Ica. **Materials and Methods:** A descriptive, comparative study of Paracetamol 500mg tablets TYLENOL® as compared to the reference medicine, dispensed in the city of Ica, through the dissolution profiles in three different pH three (05 lots) multisource drugs are made (generic and similar), using the similarity factor (f_2) to establish therapeutic equivalence as recommended by the World Health Organization (Reporting 937 - Report 40). For the development of the experimental part three drugs with the same active ingredient, strength and pharmaceutical form marketed nationally and innovative multinational original drug or is used as a reference laboratory. National drugs three different brands were analyzed, two of them two different batches nonconsecutive (36 tablets per batch) were analyzed, and the other mark a batch (36 tablets), results were evaluated: Paracetamol multisource prepared by a national laboratory dispensed in a private pharmacy chain in the city of Ica present a well f_2 showed a 65.51 to 22.11 at pH 4.5 and pH 6.8. **Conclusions:** Of the three drugs studied is concluded that two of the three are equivalent therapeutic or interchangeable with the innovator, according to the comparison of similarity factor f_2 .

Keywords: Therapeutic Equivalence, paracetamol, WHO, Ica, similarity factor.

INTRODUCCIÓN

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral, depende de la liberación del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas y su permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. Debido a la naturaleza de los factores mencionados, se creó la necesidad de realizar pruebas de Equivalencia Terapéutica, las cuales han tenido como objetivo medir la efectividad del principio activo del medicamento comparado con una muestra del producto original.

Internacionalmente se reconocen diferentes métodos para establecer la Equivalencia Terapéutica (EQT) entre productos farmacéuticos: Estudios Farmacodinámicos; Estudios Clínicos; Estudios de Biodisponibilidad Comparativa (Bioequivalencia) y Estudios de Liberación –Disolución *in vitro* siendo actualmente los estudios de Bioequivalencia (BE) y los estudios *in vitro* para optar a bioexenciones de estudios *in vivo*, lo más ampliamente utilizados.

Un perfil de disolución (Estudios *in vitro* o Bioexención) considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. Un gran número de estudios reportados en la literatura, han demostrado que una prueba comparativa de perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamiento semejante en relación con sus características de

velocidad de disolución, probablemente tendrá también una biodisponibilidad comparable. Para comparar los perfiles de disolución se utilizó el factor de similitud (**f2**), que es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba.

Objetivo general:

- ☐ Determinar la equivalencia terapéutica *in vitro* del Paracetamol 500 mg tabletas, dispensados en los establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Ica - Periodo 2014.

Objetivos específicos:

- ☐ Cuantificar las tabletas Paracetamol 500 mg tabletas dispensados en la ciudad de Ica y el medicamento de referencia según normas oficiales.
- ☐ Determinar experimentalmente la intercambiabilidad de las tabletas Paracetamol 500 mg frente al TYLENOL®, a través de la comparación de sus perfiles de disolución utilizando el factor de similitud (**f2**).
- ☐ Determinar la constante de velocidad de disolución del paracetamol 500 mg tabletas procedentes de laboratorios nacionales y el de referencia

CAPÍTULO I

MARCO TEORICO

1.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Se define como productos innovadores a aquellos desarrollados por la industria farmacéutica de investigación, en tanto que los productos genéricos son desarrollados por industria que basan su quehacer en la elaboración de formas farmacéuticas que incluyen moléculas de principios activos desarrollados por la industria de investigación. La denominación internacionalmente reconocida de producto genérico señala que estos corresponden a equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y que pueden o no ser equivalentes terapéuticos (EQT) cuando se les compara con un producto de referencia, que generalmente corresponde al producto innovador. Sin embargo, para que los productos genéricos sean considerados intercambiables con el producto de referencia, deben demostrar que son equivalentes terapéuticos con este. Los productos de referencia o comparadores, son definidos y certificados por la autoridad sanitaria del país respetivo.

A nivel internacional, los países que históricamente han reconocido la protección patentaría, autorizan el registro y comercialización de productos genéricos al momento que caduca la patente del producto innovador.

Sin embargo, antes de la autorización del registro y comercialización, es un requisito que los productos genéricos se sometan a estudios que permitan establecer la equivalencia terapéutica. De esta forma se pretende que con estos estudios se evite la ejecución de las onerosas fases de investigación y desarrollo, preclínicas y clínicas realizadas por los laboratorios farmacéuticos de innovación.

El tema de la equivalencia terapéutica ha estimulado la discusión a nivel internacional durante los últimos 25 años y la introducción de cambios en los lineamientos regulatorios.¹

El empleo de estudios de liberación – disolución in vitro, se sustenta en el hecho de que después de la administración de un medicamento por vía oral, desde una forma farmacéutica sólida, la absorción del principio activo depende de los procesos de liberación, de disolución y de la permeabilidad a través de la barrera gastrointestinal.

Debido a la naturaleza crítica de los dos primeros procesos, ya que normalmente transcurren en forma paralela en el organismo, algunos autores los engloba en un solo concepto que denomina liberación-disolución.²

La clásica prueba de disolución in vitro que aparece en Farmacopeas, se ha utilizado para evaluar la calidad lote a lote de un producto farmacéutico, para guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y para asegurar la calidad y el rendimiento continuo del producto después de ciertas modificaciones, tales como cambios en la formulación, cambios en el

proceso de fabricación, cambios en el sitio de fabricación y aumento de escala del proceso de fabricación.

No se debe confundir esta prueba con los estudios cinéticos de liberación-disolución de los principios activos desde las formas farmacéuticas, cuya finalidad, en casos muy específicos, es establecer la condición de "Equivalencia Terapéuticos" entre un producto en estudio (E) y uno de referencia (R), sin tener que realizar estudios de bioequivalencia in vivo. Es decir, para optar a una bioexención.³

El concepto de equivalencia terapéutica (EQT), señala que dos productos son equivalentes terapéuticos si son equivalentes farmacéuticos rotulados y manufacturados bajo las normas actualizadas de buenas prácticas de manufactura (cGMP) y si han demostrado, a través de estudios apropiados, que sus efectos, respecto a eficacia y seguridad, son los mismos, luego de ser administrados al hombre en la misma dosis molar. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud, recientemente ha ampliado esta consideración a los productos que son alternativas farmacéuticas.⁴

En Enero de 1997 en Caracas, Venezuela se realizó una reunión sobre Biodisponibilidad-Bioequivalencia para analizar la implementación de los estudios de BE y los requerimientos en la Región de las Américas. Los expertos que participaron desarrollaron varias recomendaciones; entre ellas, la necesidad de que los países implementen gradualmente los estudios de BE para garantizar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos.

En noviembre de 1997 la I Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica se realizó en Washington D.C. Las autoridades reguladoras de todos los Estados Miembros de la OPS, representantes de la industria, la academia, los grupos de consumidores y los grupos de integración económica subregional en las Américas, recomendaron sostener reuniones periódicas para la discusión de temas relacionados con los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica. Los participantes también identificaron a la Bioequivalencia como la segunda prioridad dirigida al tema de implementación de la BE y establecieron un grupo de trabajo. Entre las principales responsabilidades del GT/BE estuvo el desarrollo de un conjunto de criterios para los ensayos de bioequivalencia-biodisponibilidad de medicamentos multifuentes (genéricos), la implementación de seminarios técnicos educativos sobre BE; y, la identificación de las vías para el seguimiento de la implementación de la BE en la Región.

La II Conferencia Panamericana (Noviembre 1999) estableció la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) y las normas y reglamentaciones para la Red y sus grupos de trabajo. De acuerdo con estas reglamentaciones, las propuestas armonizadas desarrolladas por los GTs son para ser presentadas a las Conferencias para su adopción o aprobación.

En consecuencia, el GT/BE de la Red PARF preparó la Declaración de su Misión, la cual es contribuir al desarrollo de criterios de

bioequivalencia armonizados para la intercambiabilidad de productos farmacéuticos en las Américas mediante la promoción de bases técnicas para garantizar la intercambiabilidad de productos farmacéuticos multifuentes (genéricos), dentro de un contexto internacional y nacional , proponiendo el establecimiento de materiales de referencia como comparadores para los ensayos de bioequivalencia .⁵

En el Perú, la legislación no exige estudios de bioequivalencia para otorgar el Registro Sanitario a un medicamento genérico, pero se promueve compulsivamente la certificación del cumplimiento de la BPM, ya que la reforma legislativa en este punto, apunta incluir las BPM como un requisito para el otorgamiento del Registro Sanitario.

En Enero del año 2009 se modificó la Ley General de Salud (Ley N° 29459-Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios), en la cual se establece que dentro de los requisitos para solicitar autorización de registro sanitario de productos farmacéuticos exigir estudios de equivalencia terapéutica de acuerdo a la norma respectiva, actualmente se está discutiendo el reglamento de esta ley y se está diseñando una propuesta gradual para establecer criterios y requisitos para el diseño y ejecución de estudios de equivalencia, bioequivalencia y biodisponibilidad de los productos farmacéuticos que lo requieran.⁶

Este proceso consta de cuatro etapas : a) Conformación de una Comisión que se encargara de elaborar las propuestas técnicas y

normativas, incluyendo la obligatoriedad de las BPM hasta la biodisponibilidad y bioequivalencia; b) Aprobación y aplicación de las normas e instalación de capacidad para el Instituto Nacional de Salud (INS) realice pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia; c) Estructurar una lista de medicamentos que requieran estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia para su registro sanitario; d) Conformación de una red regional de laboratorios de control de calidad con capacidad para desarrollar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad. ⁷

1.2 GENERALIDAD Y CONCEPTOS:

1.2.1 Alternativa farmacéutica: Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de IFA, pero difieren en la forma farmacéutica (por ejemplo comprimidos, capsulas) o en la forma química (por ejemplo sal, ester). Las alternativas farmacéuticas proveen la misma cantidad de fracción activa por la misma vía de administración, pero no son equivalentes farmacéuticos. Ellos pueden o no ser equivalentes terapéuticos.

1.2.1 Biodisponibilidad: Velocidad y cantidad con la cual el IFA es absorbido desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación general. Se asume, en consecuencia, que en un mismo individuo, una concentración plasmática esencialmente similar en el curso del tiempo, resultará en una concentración esencialmente en el sitio de acción.

1.2.3 Bioequivalencia : Comparación de las biodisponibilidades de un producto multifuente y un producto de referencia .Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades después de su administración en la misma dosis molar, son similares a tal punto que cabe prever que sus efectos será esencialmente los mismos.

1.2.4 Bioexencion: Excepción de realizar estudios in vivo para demostrar equivalencia terapéutica.

1.2.5 Estudios de Equivalencia: Permiten determinar la equivalencia terapéutica entre el producto multifuente y el de referencia, empelando metodología in vivo o in vitro .A los fines del presente documento estudios de bioequivalencia se referían solo a estudios farmacocinéticas comparativos de equivalencia in vivo que determinen concentración plasmática o urinaria del medicamento y/o su metabolito activo en función del tiempo.

1.2.6 Estudios de bioequivalencia: Son estudios farmacocinéticas in vivo en seres humanos, en los cuales se mide el IFA y/o su(s) metabolito(s) en función del tiempo, en un fluido biológico accesible como sangre, plasma, suero u orina para obtener medidas farmacocinéticas, como AUC y Cmax que representan exposición sistémica.

1.2.7 Equivalentes Farmacéuticos: Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de IFA, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.

1.2.8 Equivalentes terapéuticos: Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticos que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por

la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto.

1.2.9 Farmacocinética lineal: Relación de proporcionalidad directa existente entre la magnitud de las dosis administradas y las concentraciones plasmáticas del medicamento, o entre las respectivas áreas bajo la curva.

1.2.10 FFSO-LI: Formulas Farmacéuticas Solidas Orales de Liberación Inmediata.

1.2.11 Ingrediente Farmacéutico activo (IFA): Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de un producto farmacéutico como un compuesto terapéuticamente activo (ingrediente).

1.2.12 Perfil de Disolución: Curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del producto farmacéutico disuelto en función del tiempo.

1.2.13 Medicamentos de uso crítico: Son aquellos en los cuales las diferencias relativamente pequeñas de la dosis o concentración conducen a fallas terapéuticas y/o reacciones adversas graves que pudieran ser eventos persistentes, irreversibles, lentamente reversibles o potencialmente mortales.

1.2.14 Medicamentos de alta variabilidad farmacocinética: Son aquellos productos que contienen IFA con un coeficiente de variación (CV) intraindividual igual o mayor al 30%.

1.2.15 Líder del mercado: Producto farmacéutico que al ser registrado ante la DIGEMID, ha demostrado calidad, seguridad y eficacia, y es el más utilizado en el país.

1.2.16 Producto de referencia o comparador: Producto farmacéutico con el cual el producto multifuente pretende ser intercambiable.

1.2.17 Producto farmacéutico intercambiable: Es aquel que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con este en la práctica clínica.

1.2.18 Producto innovador: Generalmente es aquel que fue autorizado por primera vez sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia.

1.2.19 Productos multifuentes: Son todos aquellos medicamentos diferentes al innovador. Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes que hayan demostrado equivalencia in vivo o in vitro, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables. Llamados también genéricos.

1.2.20 Sistema de Clasificación Biofarmacèutica (SCB): Es un marco científico para clasificar IFA sobre la base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combinan con la disolución de producto farmacéutico, el SCB toma en cuenta tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que rigen la velocidad y cantidad de absorción (exposición) de IFA desde una forma farmacéutica solida oral de liberación inmediata.

1.2.21 Centro de investigación Analítica: Unidad funcional autorizada por el centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud (INS) donde se desarrollan los procesos y métodos analíticos y estadísticos adecuados de acuerdo con las normas internacionales de Buenas Practicas de Laboratorio (BPL)

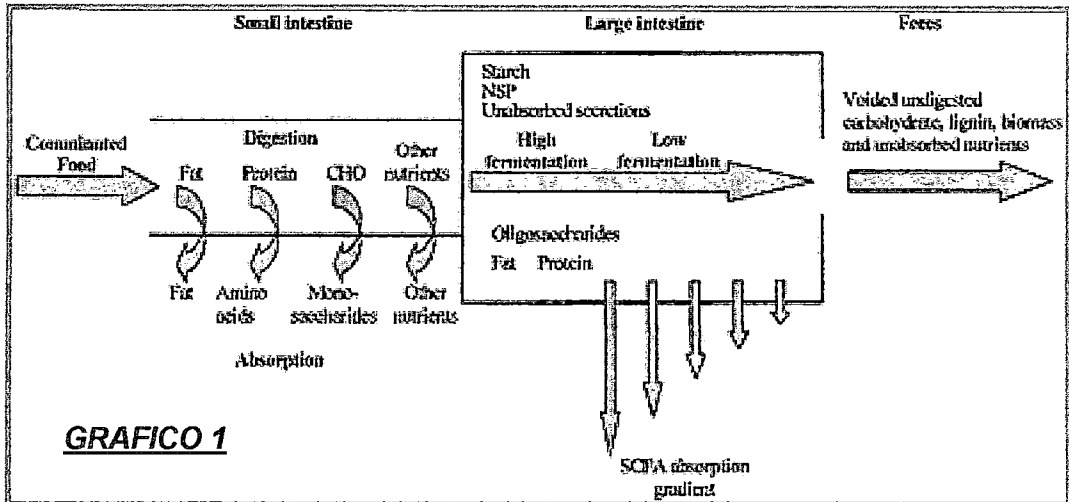
1.2.22 Ventana terapéutica: Intervalo de concentraciones plasmáticas de fármaco dentro del cual la posibilidad de obtener una terapia exitosa es satisfactoria. Este intervalo se establece entre las concentraciones mínimas que pueden producir efectos terapéuticos y las concentraciones mínimas que pueden generar efectos tóxicos.

1.3 EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACEÚTICO (SCB)

1.3.1 Descripción y Fundamento Científico:

El SCB es un marco científico para clasificar los principios activos en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal.

Cuando se combina con la cinética de disolución del producto farmacéutico, el SCB considera tres factores principales que gobiernan la velocidad y la cuantía de la absorción del fármaco a partir de FFSO-LI: **Solubilidad, permeabilidad y liberación-disolución intestinal.**⁹



Según el SCB, los principios activos se clasifican de la siguiente manera:

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	ALTA SOLUBILIDAD	BAJA SOLUBILIDAD
ALTA PERMEABILIDAD	CLASE I	CLASE II
BAJA PERMEABILIDAD	CLASES III	CLASE IV

a) Solubilidad

El establecimiento de la clase a la que pertenece un principio activo en relación con su solubilidad (de acuerdo al SCB) considera la mayor

concentración posológica del producto de liberación inmediata objeto de una solicitud de bioexención. Por ejemplo, si un principio activo se encuentra en forma de comprimidos de 500mg, 850mg y 1000mg, en una FFSO-LI, ese principio activo se considera *altamente soluble* cuando la mayor concentración posológica (1000 mg) es soluble en 250 mL o menos, en un medio acuoso con valores de pH comprendidos entre 1-6,8.¹⁰

b) Permeabilidad

La Clasificación de los principios activos en base a las características de permeabilidad se basa indirectamente en la medida de absorción (fracción de la dosis absorbida, no en la biodisponibilidad sistémica) de un principio activo en el hombre y directamente en mediciones de la velocidad de transferencia de masa a través de la membrana humana.

Como alternativa, se pueden utilizar sistemas no humanos capaces de predecir la medida de absorción del fármaco en el hombre (p. ej., métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*). Ante la ausencia de evidencia que sugiera inestabilidad en el sistema gastrointestinal, se considera que el principio activo es altamente permeable cuando se establece que la fracción absorbida de la dosis administrada en seres humanos es de 90% o más, basándose en una determinación de balance de masa o en la comparación con una dosis de referencia intravenosa.¹¹

c) Cinética de Liberación – disolución de las FFSO.

Las FFSO se clasifican por su liberación-disolución rápida o lenta. Dentro de este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, se puede usar el

SCB como una herramienta de desarrollo del medicamento con el propósito de ayudar a la industria farmacéutica a justificar sus solicitudes de bioexenciones.

Hay evidencia que indica que las diferencias observadas *in vivo* entre la velocidad y la cuantía de la absorción de un principio activo en dos productos farmacéuticos orales sólidos (equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas) pueden ser atribuibles a diferencias en la cinética de liberación – disolución del fármaco *in vivo*. Sin embargo, cuando la liberación- disolución *in vivo* de una FFSO-LI es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el principio activo tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y la cuantía de la absorción del fármaco dependan de la liberación – disolución y/o el tiempo de transito gastrointestinal del fármaco.

Bajo tales circunstancias, es posible que no sea necesaria la demostración de BD comparativa o BE *in vivo* para que los productos farmacéuticos que contienen principios activos que pertenecen a la **Clase 1**, siempre que los excipientes usados en la forma farmacéutica y el proceso de fabricación no afecten significativamente la absorción de los principios activos.

Este método representa una herramienta muy útil para que los países en vías de desarrollo puedan avanzar en relación con los estudios para establecer Equivalencia Terapéutica entre Productos Farmacéuticos Similares.¹²

Actualmente hay evidencia que demuestra que productos de disolución muy rápida elaborados con fármacos de la **Clase 3**, pueden comportarse in vivo como una solución oral, por lo que se espera que la permeabilidad a través de las membranas biológicas sea el pasó limitante en la absorción del fármaco .También hay evidencia que algunos medicamentos elaborados con fármacos **CLASE 2** también podrían ser candidatos a una **bioexencion**. Sin embargo, ha habido bastante discusión científica respecto de qué clase de requisitos de disolución *in vitro* debieran establecerse para asegurar que la liberación-disolución del fármaco no ejerce un impacto significativo sobre la biodisponibilidad in vivo.¹³

Algunos de los autores que han sugerido extender la bioexencion a los principios activos de la **clase 3**, estiman necesario considerar como un valor critico el 40% de la dosis de fármaco absorbida, una rápida disolución del principio activo desde la formulación y que los excipientes de las formas farmacéuticas no modifiquen el tránsito intestinal y que no interfieran con la absorción del principio activo.¹⁴

1.3.2 Avances científicos y normativos- reguladores relacionados con las bioexenciones:

a) Organización Mundial de la Salud.:¹

Recientemente, la OMS extendió la bioexencion a los productos formulados con principios activos de la Clase 3 que tengan una muy rápida disolución (>85% disuelto en 15 min) en los 3 medios de disolución establecidos y a los productos de la Clase 2 que sean ácidos débiles con

alta solubilidad a pH 6.8 y rápida disolución en los 3 medios , Siempre que el principio activo tenga una razón Dosis / Solubilidad de 250 mL o menor , a pH 6.8 (pero no necesariamente a pH 1.2 y pH 4.5) y el producto "similar" se disuelva rápidamente (>85% disuelto en 30 min. a pH 6.8) y su perfil de disolución sea similar al del producto de Referencia a pH 1.2; 4.5 y 6.8 .En estos casos, los excipientes debieran ser críticamente evaluados en términos del tipo y cantidad, por ejemplo los surfactantes en la formulación.

b) Organización y Asociaciones científicas y profesionales:

La Federación Farmacéutica Internacional (FIP) y la *American Association of Pharmaceutical Scientists* han hecho esfuerzos tendientes a establecer una metodología apropiada e internacionalmente reconocida para caracterizar los principios activos dentro del marco del SCB, los cuales han conducido a la elaboración de monografías específicas para varios principios activos, que representa importantes contribuciones para avanzar en el tema de las bioequivalencias.¹⁵

1.4 METODOLOGIA PARA CLASIFICAR LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN BASE A SU SOLUBILIDAD, PERMEABILIDAD Y DETERMINACION DE LAS CARACTERISTICAS CINETICAS DE LIBERACION- DISOLUCION.

1.4.1. Determinación de las características de liberación-disolución de productos "similares" para considerar su bioequivalencia, basada en el SCB.¹⁶

Para la bioexención de un estudio de BE, un producto “*similar*” debería exhibir características de liberación-disolución *in vitro* muy rápidas o rápidas, dependiendo de las propiedades SCB del principio activo.

La aprobación de productos similares empleando estudios comparativos de liberación-disolución *in vitro*, deberían basarse en la generación de perfiles cinéticos de disolución, en lugar del clásico Test de Disolución de Farmacopea (generalmente de uno o dos puntos), salvo excepciones bien establecidas y apropiadamente documentadas.

1.4.2 Productos Farmacéuticos de muy rápida liberación - disolución.

Son aquellos que presentan una cantidad > 85% de principio activo respecto de lo declarado, disuelto a los 15 minutos, empleando el aparato de la paleta (aparato II USP), a 75 rpm o el aparato del canastillo (aparato I USP) a 100 rpm, en un volumen de 900 mL o menos, en cada uno de los siguientes medios:

(1) Una solución de pH 1,2: HCL 0.1N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; **(2) Una solución amortiguadora de pH 4,5:** *Buffer Acetato* y **(3) Una solución amortiguadora de pH 6.8:** *Buffer Fosfato* o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas. También son aceptables soluciones amortiguadoras alternativas con el mismo pH y capacidad *Buffer*, siempre y cuando se demuestre que estos no afectan algunas propiedades fisicoquímicas del medio (por ej. Fuerza iónica), que puedan alterar la cinética de liberación-disolución del principio desde el producto.

1.4.3 Productos Farmacéuticos de Rápida Liberación-Disolución

Son aquellos que presentan una cantidad > 85% de principio activo respecto de lo declarado , disuelto a los 30 minutos , empleando el aparato de la paleta (aparato II USP) , a 75 rpm o el aparato del castillo (aparato I USP) a 100 rpm , en un volumen de 900mL o menos , en cada uno de los siguientes medios :

- (1) Una solución de pH 1. 2:** HCL 0.1N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas;
- (2) Una solución amortiguadora de pH 4,5:** Buffer Acetato y
- (3) Una solución de pH 6.8:** Buffer Fosfato o Fluido Intestinal Simulado USP sin enésimas.

1.5 CONDICIONES EXPERIMENTALES DE LOS ESTUDIOS CIENTIFICOS LIBERACION – DISOLUCION PARA OPTAR A UNA BIOEXENCION.

a) Aparatos y Procedimientos:

Los estudios de disolución deberán realizarse en el Aparato USP I a 100 rpm o el Aparato USP II a 75 rpm, empleando 900mL de los siguientes medios de disolución: **(1) Una solución de pH 1.2:** HCL 0.1.N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; **(2) Una solución amortiguadora de pH 4.5:** Buffer Acetato y **(3) Un solución amortiguadora de pH 6.8:** Buffer Fosfato o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

Los aparatos y procedimientos generales para demostrar la cinética de liberación disolución del principio activo desde su forma

farmacéutica, así como también la forma como deben validarse los procedimientos utilizados en esta evaluación deberán estar de acuerdo con los requisitos establecidos en farmacopeas oficiales como al USP.

b) Validación del método de liberación – disolución:

Para que los resultados experimentales sean confiables, los métodos utilizados deberán ser apropiadamente validados. Se entiende por validación al proceso mediante el cual se demuestra la aplicabilidad de un método analítico y consiste en el establecimiento de una evidencia documentada que demuestre con alto grado de probabilidad que el método es confiable para producir el resultado previsto dentro de los intervalos definidos.

En este caso específico se recomienda:

Prueba de aptitud del Sistema.

- **Calibración mecánica:** Antes de realizar las mediciones, se recomienda verificar los siguientes parámetros críticos del procedimiento de disolución: horizontalidad, centrado y vaivén de los ejes, vaivén del canastillo, fluctuaciones de temperatura, velocidad de rotación de los ejes y altura del canastillo.

- **Calibración Química:** se recomienda emplear los 2 calibradores estándares de la USP, Comprimidos de Prednisona y

Comprimidos de Acido Salicílico, y verificar las especificaciones señaladas para los aparatos de disolución 1 o 2, según corresponda.

- **Medio de disolución:** Los medios de disolución deben desairarse , filtrando al vacio cada medio de disolución calentando a 41°C, utilizando un filtro adecuado con agitación vigorosa , generalmente se recomienda un filtro de membrana de 0.45 mm . Uno de los métodos más utilizados y recomendados es el de la USP.

c) Validación de la Metodología Analítica :

Generalmente se emplea la espectrofotometría UV para el análisis de las muestras extraídas en los estudios de liberación- disolución porque es una técnica sencilla, que implica un gasto mínimo en disolventes. La otra técnica de elección es la cromatografía líquida de alta resolución, que como principales ventajas permite detectar más fácilmente la interferencia de algunos excipientes y optimizar la sensibilidad del análisis.

Los parámetros recomendados para la validación del método analítico utilizado son: linealidad, exactitud, precisión y robustez. Además se recomienda documentar la especificidad del método, la influencia del sistema de filtración de las muestras extraídas desde los vasos de disolución, la estabilidad del analito en las soluciones y la precisión intermedia y los límites de cuantificación y detección del analito.

Especificidad.

Es la habilidad de un método de cuantificar el analito en presencia de otros componentes que puedan estar presentes (impurezas, productos de degradación, aditivos). Para ello se recomienda:

- Pesar por triplicado muestras placebo (colorantes, excipientes, cápsulas vacías etc.), a concentración equivalente a la que contendría la dosis mayor y menor.
- Transferir la mezcla a vasos conteniendo medio de disolución a 37°C ± 0.5 °C. Agitar durante 1 hora a 150 rpm.
- Analizar las muestras. Calcular el porcentaje de interferencia a cada una de las concentraciones (n = 3), comparando con una solución al 100% (analito).

Se puede emplear la fórmula siguiente:

$$100 * C = \frac{A_p * V}{A_s * L}$$

En donde:

C =Concetracion (mg/mL)

Ap y As= Absorción del placebo y del estándar.

V= Volumen (mL)

L= dosis muestra (mg)

- Calcular la media.
- Especificación: La interferencia no debe exceder el 2%.

Si no se conoce la composición del placebo, se recomienda realizar la liberación – disolución de la formulación y analizarla. Y luego comparar la respuesta del compuesto a analizar contra una solución patrón o de referencia. Si el método es cromatográfico, se recomienda evaluar la interferencia de los peaks en el tiempo de retención del analito.

Rango

Intervalo entre la concentración superior e inferior de concentración del analito en la muestra que ha demostrado que el método presenta un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad. El rango de concentraciones se deriva de los estudios de linealidad.

Para Linealidad y Rango (Intervalo de Concentración)

- Si el método es espectrofotometría UV: determinar la longitud de onda máxima de absorción.
- Preparar una solución al 100% y determinar su respuesta (Absorbancia).
- Verificar si hay necesidad de diluir.
- Verificar que el medio no absorba a la misma longitud de onda.
- Si el método es por HPLC, se debe verificar que el medio no interfiera en el tiempo de retención del analito.
- Considerando que se disuelve el 100%

- Preparar una curva equivalente al 10-120% de fármaco disuelto (o de 5 - 120% disuelto)
- Leer directamente o hacer diluciones adecuadas.

Linealidad.

Es la capacidad de un método analítico de asegurar que los resultados obtenidos son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra.

Para ello:

Se prepara la curva de calibración.

- Se calculan el coeficiente de correlación, el intercepto, la pendiente y al suma de cuadrados residuales.
- El coeficiente de determinación no deberá ser menor a 0.98, el intercepto en "y" no debe ser diferente de 0, empleando un intervalo de confianza de 95%.
- El coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor del 2%.

Exactitud

Expresa la cercanía entre el valor verdadero y el valor que es aceptado – sea como un valor convencional verdadero o un valor de referencia aceptado. La definición práctica indica que corresponde a la relación estrecha que existe entre la media aritmética obtenida de varios resultados analíticos en el procedimiento en estudio y el valor real o de referencia, lo cual está influenciado por errores sistemáticos como por

ejemplo equipos de medición inadecuados, calidad incorrecta de los reactivos y método analítico inapropiado.

Para ello se recomienda:

- Pesar el fármaco para obtener 3 concentraciones conocidas (incluyendo concentraciones mínima y máxima del intervalo) (por triplicado).
- Añadir el fármaco a vasos de disolución conteniendo el placebo.
- Analizar las muestras.
- Criterio: Una recuperación del 95 – 105 % es aceptable ; La desviación estándar relativa deberá ser $\leq 2\%$

Precisión del método.

Expresa la cercanía de coincidencia (grado de dispersión) entre una serie de múltiples muestreos de una misma muestra homogénea, bajo condiciones establecidas .Corresponde al grado de concordancia de los datos obtenidos para una muestra procesada varias veces, lo que esta limitado por errores aleatorios como los errores instrumentales e individuales, entre otros. Para ello se recomienda:

- Analizar replicas de una solución estándar (n=6)
- Calcular la desviación estándar relativa.
- Criterio: La desviación estándar relativa no deberá ser mayor al 2%

Precisión Intermedia.

Dos analistas diferentes realizan dos estudios cinéticos de disolución (n=12) y enseguida se compara los resultados promedio y los coeficientes de variación (%). La diferencia en los valores promedio, no debe exceder un 10 % en aquellos tiempos en los que se ha disuelto \leq 85% y un 5% en los que se ha disuelto más del 85% del fármaco en estudio.

Robustez

Se debe determinar durante la fase de desarrollo del método. Corresponde a una medida de la capacidad de un procedimiento analítico de entregar resultados analíticos con exactitud y precisión aceptables, frente a cambios pequeños, pero deliberados, en los parámetros del método (por ej. en un método espectrofotométrico , frente a pequeños cambios en la longitud de onda). Para ello, se recomienda realizar cambios pequeños, pero deliberados a las condiciones de disolución (n=3). Dependiendo del método, los cambios pueden ser los siguientes:

- Soluciones amortiguadoras, modificar pH en 0.5, unidades arriba o abajo.

- HPLC: cambios de columna, flujo de la fase móvil, pH de la fase móvil, etc.
- Espectrofotometría UV; cambios en la longitud de onda $\pm 2\text{nm}$

Estabilidad

Se debe asegurar la estabilidad de la solución estándar y de las muestras hasta el momento de sus análisis. Para determinar la estabilidad de la solución estándar se recomienda almacenarla en condiciones que aseguren su estabilidad (por ej. en refrigeración), en seguida analizarla en el periodo de tiempo especificado y comparar el resultado con el obtenido con una solución estándar recientemente preparada. El rango de recuperación deberá estar entre 98 y 102% del valor promedio. Para el caso de las muestras se debe proceder de la misma forma. Vale decir, almacenar la solución en condiciones que aseguren su estabilidad, analizarla en el tiempo establecido y comparar el resultado con el obtenido inmediatamente de extraída la muestra desde el vaso de disolución. El porcentaje de recuperación deberá encontrarse entre 98 y 102 % del valor promedio.

Influencia del Filtro

Se analiza una solución de concentración conocida, luego se filtra y se mide nuevamente. En seguida se comparan ambos resultados, siendo aceptable un rango de recuperación entre 98 y 102%

1.5.1 Situaciones en las que no aplican las bioexenciones ¹⁸

Las bioexenciones en base al SCB no son aplicables para los siguientes productos farmacéuticos:

Productos de ventanas terapéuticas estrechas.

Se define a los productos de ventanas terapéuticas estrechas como aquellos que contienen ciertos principios activos que están sujetos a control de la concentración de fármaco (monitoreo terapéutico) o a monitoreo farmacodinámico, y/o donde la información científica farmacológica disponible del principio activo indica que presenta una ventana terapéutica estrecha. Los ejemplos incluyen digoxina, litio, fenitoina, teofilina y warfarina.

Ya que no siempre todos los fármacos que están sujetos a monitoreo terapéutico o a monitoreo farmacodinámico son fármacos de ventanas terapéuticas estrechas, en algunas situaciones los patrocinadores deberán contactarse con la autoridad correspondiente, para determinar si se debe considerar que un determinado fármaco corresponde efectivamente a uno de ventana terapéutica estrecha.

Productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral

Para formas farmacéuticas diseñadas para absorción en la cavidad oral (p.ej. comprimidos sublinguales o bucales), no es apropiada una solicitud de bioexención de estudios de BD /BE *in vivo* en base al SCB.

1.6 MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPEUTICA *IN VIVO*.¹

- Medicamentos para administración oral de liberación inmediata, con acción sistémica cuando se da uno o más de los siguientes criterios :
 - a) Medicamentos de uso crítico.
 - b) Ventana terapéutica (margen de seguridad) estrecha y/o curva dosis – respuesta empinada.
 - c) Evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad o de bioinequivalencia relacionados al IFA o sus formulaciones (no relacionadas a problemas de disolución)
 - d) Evidencia científica de que polimorfos del IFA, excipientes y /o los procesos farmacéuticos empleados en la manufactura podrían afectar la bioequivalencia.
- Medicamentos no orales y no paranterales diseñados para actuar mediante absorción sistémica (como parches trasdermicos, supositorios, gel de testosterona, anticonceptivos insertados en piel y otros).
- Medicamentos de liberación modificada diseñados para actuar mediante absorción sistémica.
- Productos de combinación a dosis fija con acción sistémica, donde al menos uno de los IFA requiere estudios *in vivo*.

- Medicamentos diferentes a soluciones para uso no sistémico (para aplicación oral, nasal, ocular, dérmica, rectal, vaginal, etc) y concebidos para actuar sin absorción sistémica. En estos casos, la equivalencia se establece a través de estudios comparativos; clínicos, farmacodinámicos, estudios dermatofarmacocinéticos, y/o en estudios *in vitro*. En ciertos casos, por razones de seguridad, puede requerirse la medición de la concentración del IFA, por ejemplo a fin de asegurar la absorción sistémica no deseada.

1.7 EL PARACETAMOL ¹⁹

El paracetamol (DCI) o acetaminofén (acetaminofeno) es un fármaco con propiedades analgésicas, sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares responsables de la aparición del dolor. Además, tiene efectos antipiréticos. Se presenta habitualmente en forma de cápsulas, comprimidos, supositorios o gotas de administración oral.

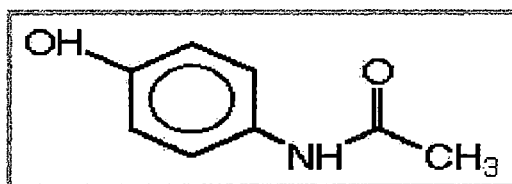


Grafico 2.- Estructura química del paracetamol

A diferencia de los analgésicos opioides, no provoca euforia ni altera el estado de humor del paciente. Al igual que los antiinflamatorios no

esteroideos (AINEs), no se asocia con problemas de adicción, tolerancia y síndrome de abstinencia.

Los nombres paracetamol y acetaminofén pertenecen a la historia de este compuesto y provienen de la nomenclatura tradicional de la química orgánica, N-acetil-para-aminofenol y para-acetil-aminofenol.

Según las recomendaciones de 1993 de la IUPAC, el nombre de este compuesto es N-(4-hidroxifenil) etanamida.

1.7.1 Acción Terapéutica:

Es un analgésico y antipirético eficaz para el control del dolor leve o moderado causado por afecciones articulares, otalgias, cefaleas, dolor odontogénico, neuralgias, procedimientos quirúrgicos menores etc. También es eficaz para el tratamiento de la fiebre, como la originada por infecciones virales, la fiebre pos-vacunación, etcétera.

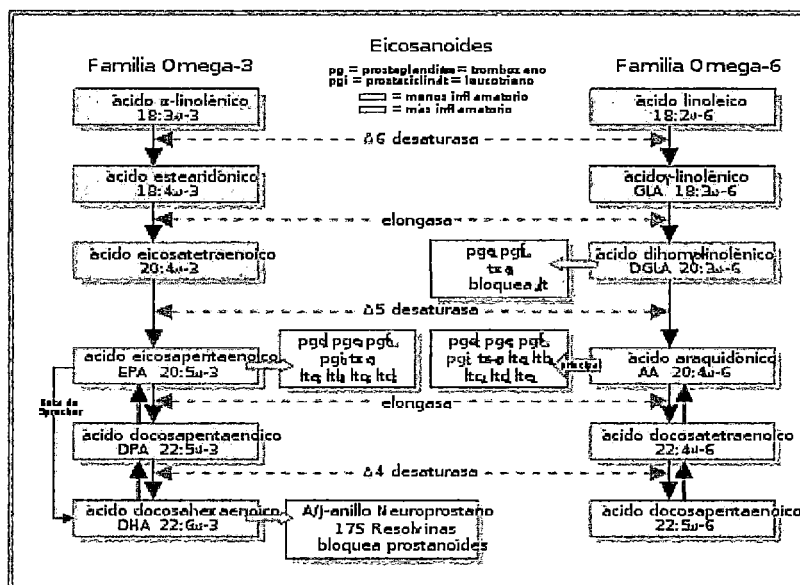
1.7.2 Farmacocinética:

Después de la administración oral el paracetamol se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-60 minutos, aunque no están del todo relacionadas con los máximos efectos analgésicos. El paracetamol se une a las proteínas del plasma en un 25%. Aproximadamente una cuarta parte de la dosis experimenta en el hígado un metabolismo de primer paso. También es metabolizada en el hígado la mayor parte de la dosis terapéutica, produciéndose conjugados glucurónicos y sulfatos, que son posteriormente

eliminados en la orina. Entre un 10-15% de la dosis experimenta un metabolismo oxidativo mediante las isoenzimas de citocromo P450, siendo posteriormente conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Después de una sobredosis, en presencia de malnutrición, o de alcoholismo existe una depleción hepática de los glucurónidos y sulfatos por lo que el paracetamol experimenta el metabolismo oxidativo que es el más tóxico, a través del sistema enzimático CYP2E1 y CYP1A2. También puede ocurrir este metabolito cuando el paracetamol se administra con fármacos que son inductores hepáticos.

La semivida de eliminación del paracetamol es de 2-4 horas en los pacientes con la función hepática normal, siendo prácticamente indetectable en el plasma 8 horas después de su administración. En los pacientes con disfunción hepática la semi-vida aumenta sustancialmente, lo que puede ocasionar el desarrollo de una necrosis hepática.

Gráfico 3.- Mecanismos de acción del ω -3



1.7.3 Indicaciones:

El paracetamol se utiliza para aliviar varios tipos de dolor y molestias menores, como dolor de cabeza, dolor muscular, dolor de espalda, dolor de muelas, dolor menstrual, artritis y el dolor que suele acompañar los resfriados. Es también adecuado para el control del dolor después de una cirugía menor o para el dolor post-quirúrgico una vez que la necesidad de calmantes más fuertes se ha reducido.

1.7.4 Precauciones y advertencias:

Paracetamol se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave y hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).

1.7.5 Efectos Secundarios:

El dolor está presente en casi la totalidad de las patologías, por lo que los fármacos utilizados para paliarlo son muy utilizados. Diferentes estudios señalan a éstos como uno de los subgrupos terapéuticos más consumidos y su consumo no para de incrementarse año tras año.

Desde el punto de vista farmacológico, los analgésicos y antipiréticos comercializados han venido clasificando tradicionalmente en: "derivados del

ácido acetilsalicílico”, “pirazolonas”, “paracetamol y derivados” y “otros analgésicos y antipiréticos”. De todos los analgésicos citados (dentro de este subgrupo no se incluyen los antiinflamatorios no esteroideos entre los que destaca el ibuprofeno que se tratará en un artículo a parte), unos pocos son los que suponen la mayor parte del consumo, en particular el paracetamol y, en menor medida, el metamizol.

1.7.6 Interacciones medicamentosas:

PARACETAMOL puede disminuir la depuración del busulfán. La carbamacepina puede aumentar el efecto hepatotóxico de las sobredosis de PARACETAMOL, pero a dosis habituales esta interacción carece de importancia clínica. La administración de PARACETAMOL y cloranfenicol puede alterar los niveles de este último, por lo que se debe vigilar su dosis. La colestiramina reduce la absorción del PARACETAMOL, por lo que cuando ambos medicamentos se administran de manera simultánea, es necesario, administrar PARACETAMOL una hora antes o 3 horas después de la colestiramina.

Los pacientes en tratamiento con warfarina no deben ingerir más de 2 g de PARACETAMOL al día durante unos pocos días, en caso de que no puedan usar otro agente de la misma clase terapéutica. Se debe evitar el uso simultáneo de zidovudina y PARACETAMOL por el riesgo de neutropenia o hepatotoxicidad.

1.7.7 Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad.** Debido a que se metaboliza en el hígado, se debe administrar con precaución en pacientes con daño hepático, al igual que en aquellos que están recibiendo medicamentos hepatotóxicos o que tienen nefropatía.

PARACETAMOL tampoco se debe administrar por periodos prolongados ni en mujeres embarazadas.

La ingestión de 3 o más bebidas alcohólicas por periodos prolongados, puede aumentar el riesgo de daño hepático o sangrado del tubo digestivo asociado al uso de PARACETAMOL, por lo que se deben considerar estas condiciones al prescribir el medicamento.

1.7.9. Sistema de clasificación biofarmacèutica del Paracetamol.

El paracetamol es un fármaco con alta solubilidad y alta permeabilidad, por lo que la Clasificación Biofarmacèutica utilizada por la OMS es de Clase I (**Ver Anexo N° 2**)

CAPÍTULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. DEFINICIÓN DEL MÉTODO

La investigación científica fue del tipo aplicada, y se clasifica como descriptiva - comparativa, puesto que los resultados obtenidos en los perfiles de disolución para cada muestra del Paracetamol son comparados con el producto de referencia: TYLENOL® de Laboratorio McNeil-PPC- Canadá. Utilizando un modelo matemático validado por los expertos de la OMS llamado factor de similitud (**f2**).

2.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

El universo objeto de este estudio estuvo constituida por la totalidad de tabletas de Paracetamol 500 mg multifuentes, elaborados por laboratorios farmacéuticos nacionales que certifiquen Buenas Prácticas de Manufactura (**BPM**), escogiendo a tres los laboratorios que elaboran Paracetamol 500 mg tabletas y uno innovador fabricado en un país de alta vigilancia sanitaria, que fue el medicamento de referencia dispensados en establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Ica, (**Farmacia de EsSalud, MINSA, y cadena de Botica particulares**).

2.3. MUESTRA DE ESTUDIO

La muestra lo constituyen tres medicamentos con el mismo principio activo, concentración y forma farmacéutica (Paracetamol 500mg Tabletadas)

comercializados a nivel nacional y un medicamento original o innovador de laboratorio multinacional como referencia. De los medicamentos nacionales se analizaron tres diferentes marcas, de un lote (36 tabletas para cada lote). Para el innovador se utilizaron un lote (36 tabletas por lote de estudio).

Posteriormente se compararon los Paracetamol multifuentes mediante pruebas de perfiles de disolución con el medicamento de referencia TYLENOL® 500 mg tabletas, cabe señalar que los resultado de los dos lotes de cada laboratorio procedente se promediaron, con lo cual se efectuaron los cálculos para establecer equivalencia terapéutica tal como lo señala el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en Especificaciones para Preparaciones farmacéuticas.

2.4. MATERIALES

2.4.1. Muestra de análisis:

2.4.2. Estándares USP

MEDICAMENTO	LABORATORIO	LOTE	F.V	DISPENSADO
Tylenol® 500mg tab (REFERENCIA)	McNeil McNeil Consumer Healthcare - Canada	371J	09/17	Farmacia extranjero
Paracetamol 500 mg tab (GENERIC)	"A"	1083135 4	08/17	F. del MINSA
Paracetamol 500 mg tab (GENERIC)	"B"	1090354	09/17	F. de EsSalud
Paracetamol 500 mg tab (GENERIC)	"C"	1095114	09/17	Cadena de Botica particular

- **Paracetamol USP**
 - ✓ Lote: J1C364
 - ✓ Potencia:99.8% tal cual
 - ✓ Fecha de vencimiento: 12/16

2.4.3. Solventes, reactivos y materiales de laboratorio.

- Acetato de sodio Anhidro (Laboratorio: Cimatic)
- Hidróxido de Sodio Lentejas Q.P. (Laboratorio: Cimatic)
- Fosfato Monobásico de Potasio (Laboratorio: Cimatic)
- Cloruro de Sodio en Cristales (Laboratorio: Cimatic)
- Acido Fosfórico Orto al 85% (Laboratorio: Cimatic)
- Probeta
- Vasos de precipitación 250,500, 1000 mL
- Baguetas
- Pipeta 1, 5, 10 mL
- Pro pipeta
- Pizeta
- Matraz erlenmeyer
- Percolador Manual
- Tubos de ensayos

- Gradillas
- Embudos
- Luna de reloj
- Espátula
- Mortero y Pilón
- Frascos de vidrio de color ámbar
- Pipeta Volumétrica 100mL
- Papel Filtro circ. # 41 x 12.5

2.5. Equipos

- Espectrofotómetro UV-VIS UNICO 2100
- Equipo de Disolución ELECTROLAB (India).
- Balanza analítica Metler Toledo
- Baño ultrasonido
- Purificador de agua
- Equipo de filtración al vacío
- Baño María
- pH Metro digital

2.6. METODOLOGÍA:

2.6.1. DESARROLLO DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN: ¹

Se emplea el aparato de canastilla (**aparato II USP**) a 50 rpm, en un volumen de 900 mL, en cada uno de los siguientes medios según el procedimiento de la OMS en su informe 40:

(1) Una solución de pH 1,2: HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; **(2) Una solución amortiguadora de pH 4,5:** Buffer Acetato y **(3) Una solución amortiguadora de pH 6,8:** Buffer Fosfato o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

El factor de similitud (f₂): Mide la semejanza de los porcentajes de disolución entre las dos curvas.

La ecuación que define este factor es la siguiente:

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

Donde:

R_t: Porcentaje disuelto a cada tiempo del producto de referencia

T_t: Porcentaje disuelto a cada tiempo del producto problema

n : Número de tiempos de muestreo

INTERPRETACIÓN

Debe cumplirse que:

Valores de f_2 entre 50 y 100

Valores de f_2 de **50 a 100** aseguran igualdad o equivalencia de las dos curvas, de lo contrario no es posible establecer equivalencia terapéutica.

En los casos en que más del 85% del principio activo se disuelva en menos de 15 minutos, se pueden aceptar los perfiles de disolución como similares sin evaluación matemática adicional, es decir sin utilizar el factor de similitud **(f_2)**.

El criterio de la técnica analítica empleada (USP 37) que deben cumplir las formulaciones de Paracetamol en tabletas, según monografía "Paracetamol Tablets" es que el valor medio del porcentaje disuelto a los 30 minutos debe ser superior al 85% ($Q = 85\%$).

ENSAYO

Las 20 tabletas en polvo pesárlas .añadir una cantidad del polvo que contiene 0.15 gramos de paracetamol a 50 ml de 0.1 hidróxido de sodio, diluir con 100 ml de agua y sacudir por 15 minutos. Y añadir suficiente agua para producir 200 ml. Mezcla, filtra y diluye 10 ml del filtro A 100 ml con agua. Añade 10 ml del resultado de la solución a 10 ml de 0.1 de hidróxido de sodio, diluir a 100 ml con agua y medir la absorción o absorbancia del resultado de la solución a 257 nm.

APENDICE II calcular. El contenido de paracetamol tomando 715 como valor de A, $1 > \% \text{cm de mas de } 257 \text{ nm}$

2.6.2.1. PARÁMETROS DE EVALUACIÓN.

Los productos fueron evaluados utilizando tres medios de Disolución, según lo recomendado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en Especificaciones para preparaciones farmacéuticas.

Los parámetros a considerarse para el desarrollo del presente perfil, serán según la monografía que señala la USP 37:

- Aparato : **2 (Paletas)**
- Volumen : 900 mL
- Temperatura : $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Velocidad : 100 rpm
- Tiempos : 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 y 60 minutos
- Volumen de toma de muestra: Automatizado.
- N° de Tabletas: 12 unidades por lote en estudio para cada pH.

La determinación analítica del principio activo se realizará por Espectrofotometría UV-VIS, siendo las condiciones espectrofotométricas empleadas las siguientes:

- Detección : 243 nm
- Celda de flujo : 0.5 cm
- Blanco : Medio de Disolución
- Toma de muestra: Automatizada.

2.6.2.2. Desarrollo de Perfil de Disolución pH : 1,2

Medio: Solución de pH 1,2 o Fluido Gástrico simulado sin enzimas.

Preparación:

- 7,0 mL de HCl concentrado (37%)
- 2,0 g de Cloruro de Sodio PA, ACS

En un matraz volumétrico de 1000 mL colocar el Cloruro de sodio diluido en agua destilada, agregar el HCl concentrado y enrasar con agua destilada. Verificar el pH de la solución, regular con una solución de HCL_{cc} o NaOH, según fuera el caso.

Preparación del estándar

Solución Madre de Estándar de Paracetamol: Pesar aproximadamente 10 mg de Estándar de Paracetamol USP y disolverlos en un matraz volumétrico de 100 mL.

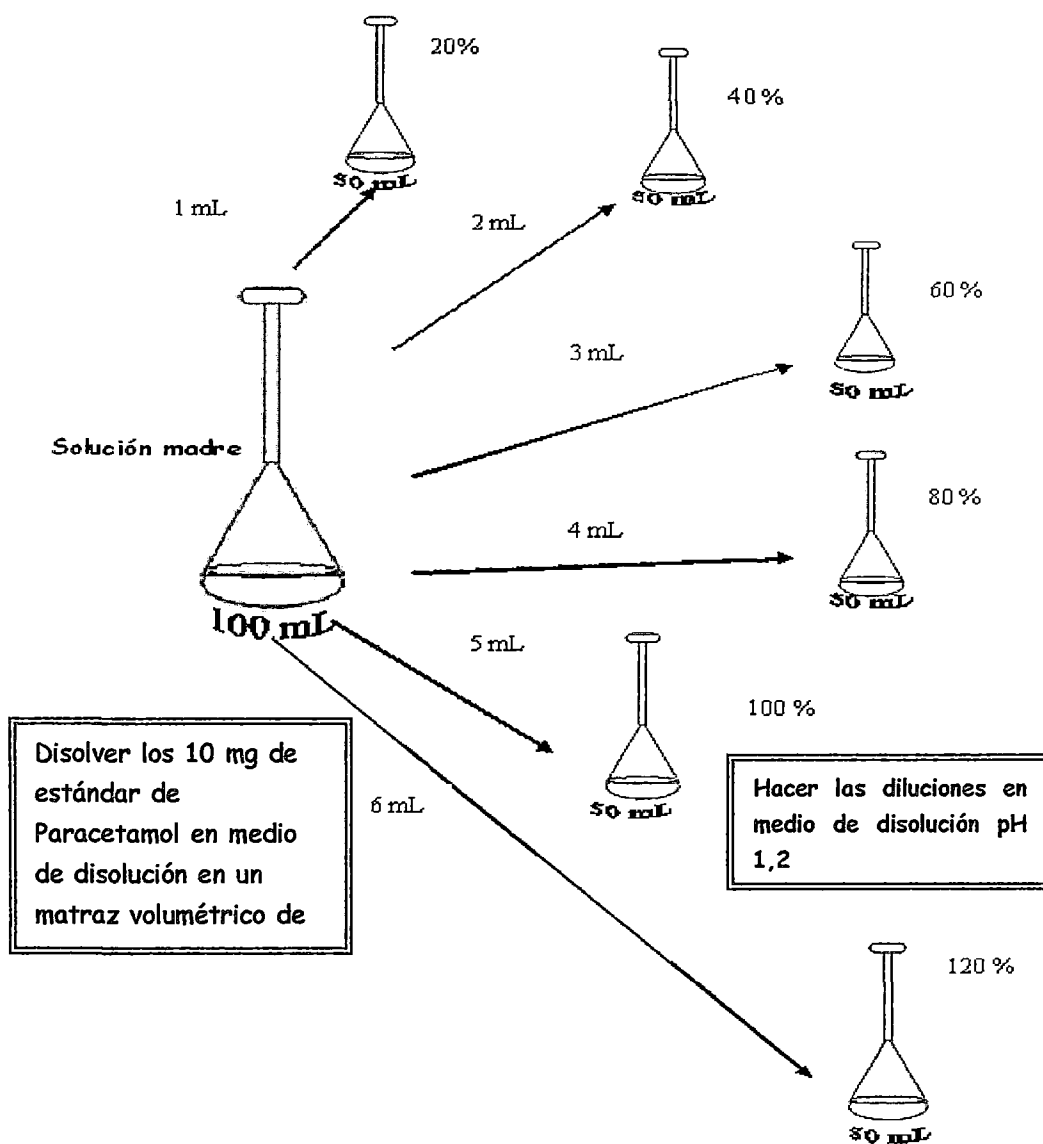
- **Fórmula para hallar la concentración de la solución madre expresada en (mg/mL)=**

$\frac{W_{St} \times P. \text{ del St}}{VmL} \times 100 \%$ <p>Donde:</p> <p>WSt = Peso del Estándar (mg) P = Potencia del estándar (%)</p>
--

- **Reemplazando:**

Solución madre = $\frac{10,19}{100} \times \frac{99,8}{100} = 0,1017 \text{ mg/mL}$

PREPARACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN PARA pH 1.2



Leer cada una de las soluciones estándar preparadas a la longitud de onda indicada y determinar la ecuación de la recta de la forma $y = a + bx$, además del valor de "r" (coeficiente de correlación).

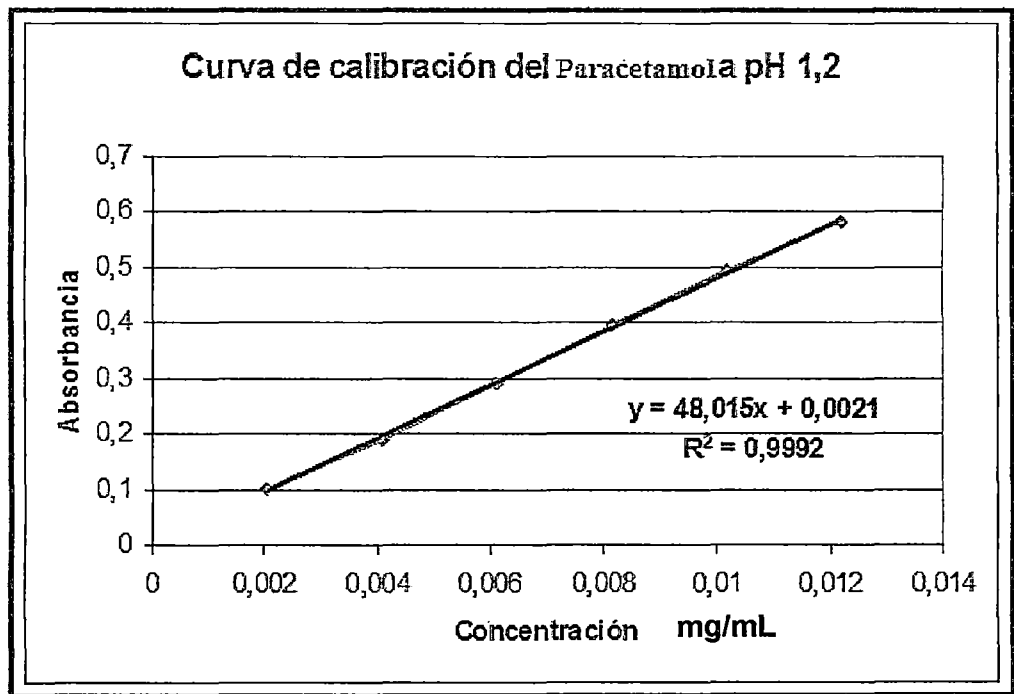
Generalmente $r = 0,99$

Curva de calibración del estándar del Paracetamol USP en medio pH

1,2.

Estándar	Porcentaje (%)	Concentración (mg/mL)	Absorbancia 242 nm
St 1	20	0,002034	0,1035
St 2	40	0,004068	0,1908
St 3	60	0,006102	0,293
St 4	80	0,008136	0,397
St 5	100	0,01017	0,4957
St 6	120	0,0122	0,5832

Gráfico 5. Linealidad y sensibilidad del método por Espectrofotometría UV-VIS.



2.6.2.3. Desarrollo de Perfil de Disolución pH: 4,5

Medio: Solución Amortiguadora de Acetato pH 4,5: 900 mL

Solución amortiguadora de Acetato (**Según la USP 37**). En una fiola de 1000 mL colocar 1,80 g de Acetato de Sodio Anhidro, añadirle 14 mL de ácido acético 2N y llevar a volumen con agua destilada. Verificar el pH de la solución. De presentar una variación de pH mayor o menor a 0,05, entonces proceder a ajustar el mismo con solución de NaOH 0,1 N ó ácido acético 1N.

Preparación del estándar.

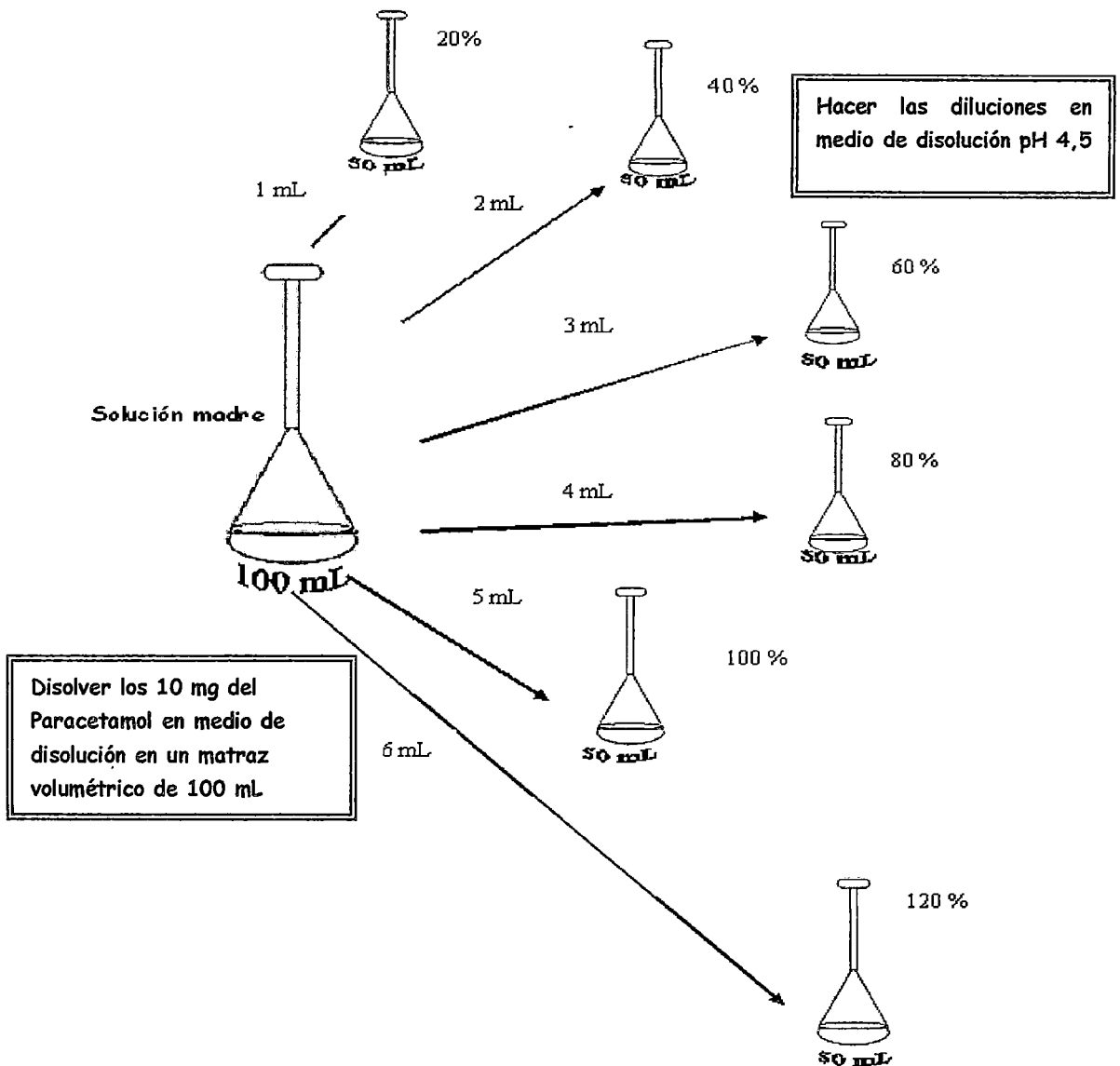
- **Solución Madre de Estándar de Paracetamol:** Pesar 10 mg de Estándar de Paracetamol USP y disolverlos en un matraz volumétrico de 100 mL.
- **Fórmula para hallar la concentración de la solución madre expresada en (mg/mL)=**

$\frac{W_{St} \times P. del St}{V_{mL} \quad 100 \%}$ <p>Donde:</p> <p><u>WSt= Peso del Estándar (mg)</u> <u>P= Potencia del estándar (%)</u></p>
--

- **Reemplazando:**

$$\text{Solución madre} = \frac{10,46}{100} \times \frac{99,8}{100} = 0,10439 \text{ mg/mL}$$

PREPARACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN PARA pH 4,5



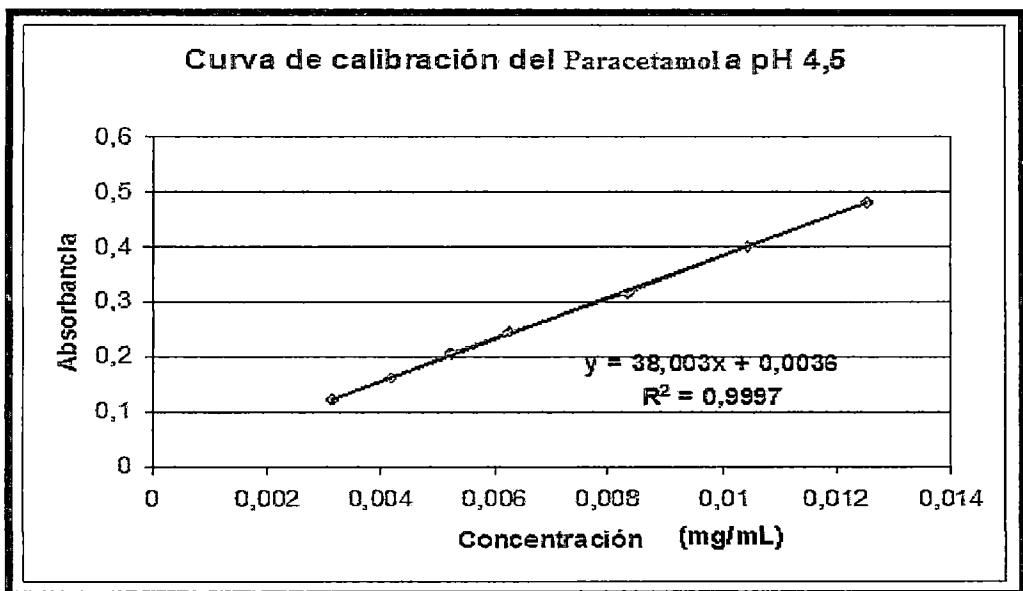
Leer cada una de las soluciones estándar preparadas a la longitud de onda indicada y determinar la ecuación de la recta de la forma $y = a + bx$, además del valor de "r" (coeficiente de correlación).

Generalmente $r = 0,99$

**Preparación de la curva de calibración del estándar del Paracetamol
USP en medio pH 4,5.**

Estándar	Porcentaje (%)	Concentración (mg/mL)	Absorbancia 242 nm
St 1	10	0,003132	0,1218
St 2	20	0,004176	0,1611
St 3	40	0,00522	0,2049
St 4	60	0,006263	0,2436
St 5	80	0,008351	0,3173
St 6	100	0,010439	0,4006
St 7	120	0,012527	0,4804

Gráfico 6. Linealidad y sensibilidad del método por Espectrofotometría UV-VIS.



2.6.2.4. Desarrollo de Perfil de Disolución pH: 6,8

Condiciones de ensayo a pH 6,8

Medio: Solución Amortiguadora de Fosfato pH 6,8

Solución amortiguadora de Fosfato (Según la USP 37). En una fiola de 1000 mL colocar 6,805 g de Fosfato monobásico de potasio, añadir 250 mL de agua destilada y disolver (de ser necesario emplear ultrasonido hasta completa disolución del sólido), añadir 0,896 g de Hidróxido de sodio (diluidos en 200 mL de agua destilada) y llevar a volumen con agua destilada. Verificar el pH de la solución, de ser necesario ajustar el pH con solución de Hidróxido de sodio 0,1 N o con ácido fosfórico diluido 1:10.

Preparación del estándar.

Solución Madre de Estándar de Paracetamol: Pesar 10 mg de Estándar de Paracetamol USP y disolverlos en un matraz volumétrico de 100 mL con medio de disolución pH 6,8

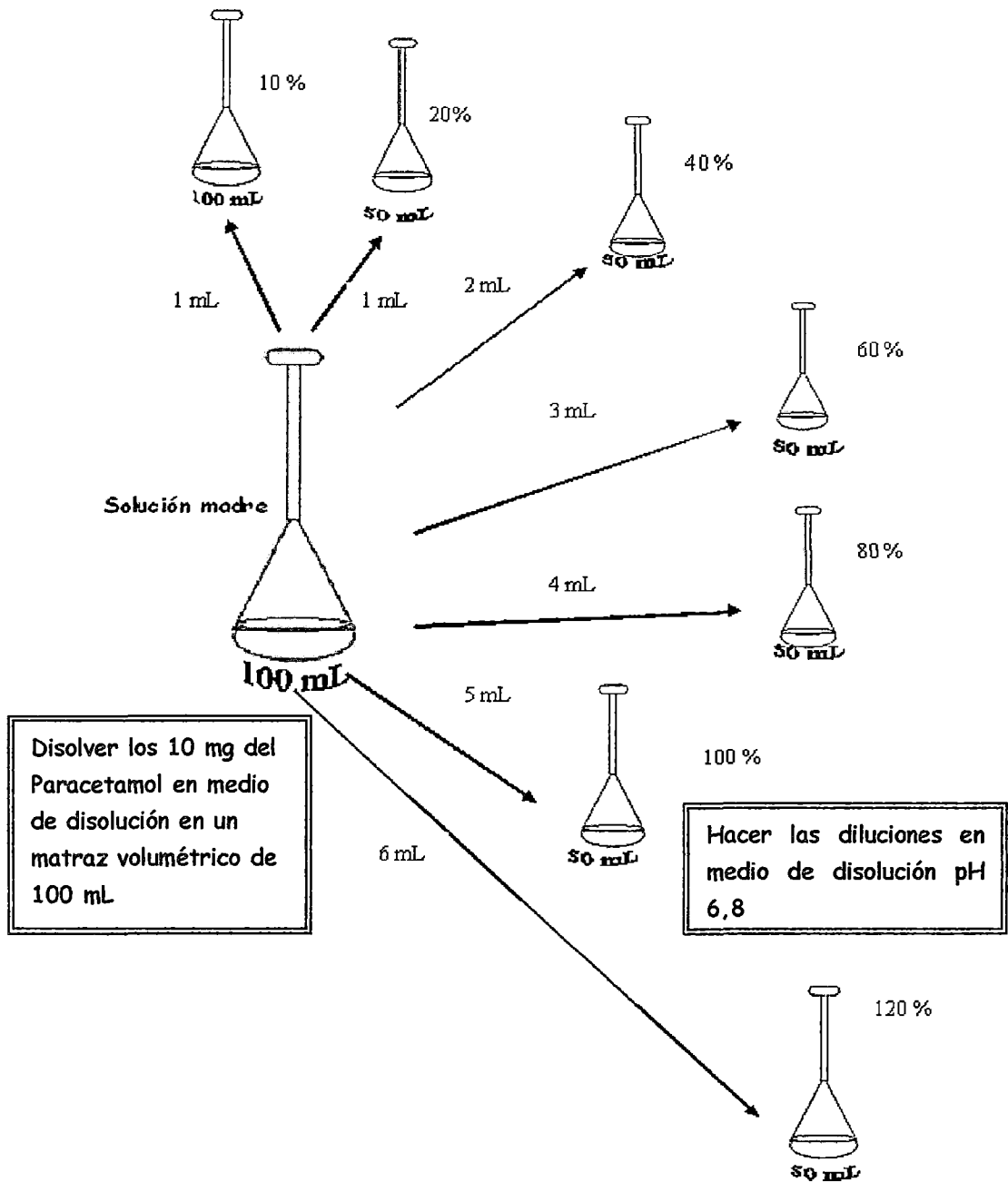
- Fórmula para hallar la concentración de la solución madre expresada en (mg/mL)=

$\frac{W_{St} \times P. \text{ del St}}{V_{mL} \quad 100 \%}$ <p><u>Donde:</u></p> $\frac{W_{St} = \text{Peso del Estándar (mg)}}{P = \text{Potencia del estándar (\%)}}$

- Reemplazando:

$$\text{Solución madre} = \frac{10,11}{100} \times \frac{99,8}{100} = 0,1009 \text{ mg/mL}$$

PREPARACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN PARA pH 6.8



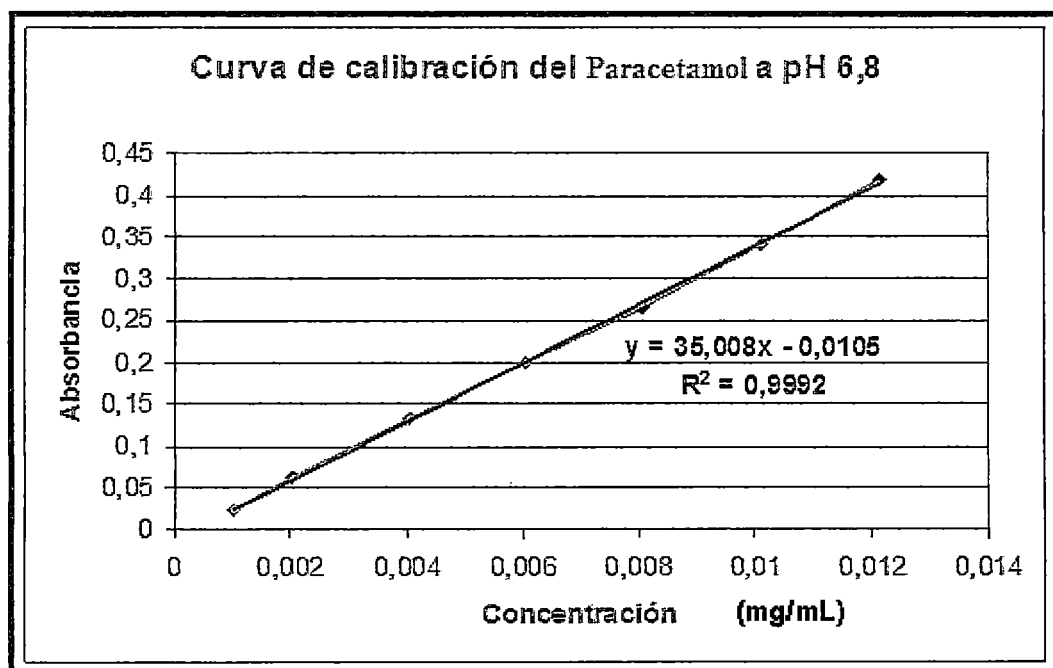
Leer cada una de las soluciones estándar preparadas a la longitud de onda indicada y determinar la ecuación de la recta de la forma $y = a + bx$, además del valor de "r".

Preparación de la curva de calibración del estándar del Paracetamol

USP en medio pH 6,8.

Estándar	Porcentaje (%)	Concentración (mg/mL)	Absorbancia 242 nm
St 1	10	0,001009	0,0246
St 2	20	0,002019	0,0631
St 3	40	0,004039	0,1326
St 4	60	0,006059	0,2001
St 5	80	0,008079	0,2654
St 6	100	0,010099	0,3414
St 7	120	0,012119	0,4195

Gráfico 7. Linealidad y sensibilidad del método por Espectrofotometría UV-VIS.



2.6.2.5. Toma de Muestras:

Las muestras fueron tomadas de manera automatizada, directamente de los vasos del disolutor hacia las celdas de flujo del espectrofotómetro UV- VIS en cada tiempo de muestreo establecido en el Software del equipo.

Para cada tiempo de toma de muestra y en cada medio de disolución, realizar la lectura directa luego se interpoló las respuestas en la curva realizada con el estándar de referencia, utilizando como blanco medio de disolución.

2.6.2.6. Cálculos:

- **mg de principio activo liberado:** Contenido de principio activo en la alícuota retirada según la ecuación de regresión lineal,

2.6.3. CALCULO DE LA CONSTANCIA DE DISOLUCION

A partir de los valores del promedio de los porcentajes no disueltos de cada uno de los perfiles de disolución, se calculo el logaritmo y se construyó la grafica Tiempo vs Log del porcentaje no disuelto.

Se determino la ecuación de la recta de la forma " **$y = bx + a$** ".

Donde:

y = Lectura de las absorbancias de cada vaso en los diferentes tiempos de muestreo.

X = Concentración del principio activo liberado. (mg/mL)

% de disolución del principio activo liberado: Es el resultado del valor de "X" multiplicado por 900 mL.

2.6.4. DISEÑO ESTADÍSTICO

El muestreo se realizó con una selección al azar del medicamento de cada lote comercializado para determinar la equivalencia terapéutica del **“paracetamol 500 mg tabletas”** multifuentes, dispensados en establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Ica.

Cada prueba de disolución sometida a tres pH diferentes, requirió 12 tabletas de cada uno de los diferentes lotes de los cuatro laboratorios fabricantes con certificación BPM, con el propósito de obtener reproducibilidad y repetibilidad en los datos que se obtuvieron y dar así mayor validez al estudio. El porcentaje de disolución de los primeros puntos de muestreo no debe ser mayor al 20 % del coeficiente de variación o desviación estándar relativa y los subsiguientes al 10 %.

Mediante la determinación de las distintas concentraciones del paracetamol disuelto durante la prueba de disolución que se tomó de acuerdo al tiempo establecido, se obtuvieron las curvas representativas para el paracetamol multifuentes y de referencia.

La comparación de los perfiles de disolución de los productos de prueba y referencia se hizo por medio de un cálculo matemático estadístico, validado por los expertos de la OMS, que es el factor de similitud (f_2).

Los cálculos para hallar el factor de similitud, los parámetros cinéticos y datos estadísticos de los ensayos se realizaron en el programa Microsoft Excel 2013. Para los gráficos representativos se utilizó el programa Prisma 3.0.

Los análisis correspondientes para establecer la equivalencia terapéutica del paracetamol tabletas 500 mg, se realizaron en las instalaciones de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional "San Luis Gonzaga" de Ica.

CAPITULO III

RESULTADOS y DISCUSIÓN

3.1. RESULTADOS

Tabla 1. Ensayo de contenido del Paracetamol 500 mg en tabletas por espectrofotometría UV según la BP 2015.

Medicamento	Laboratorio	Lote	Contenido (mg)	% Principio Activo X ± DE
TYLENOL® 500 mg tab (REFERENCIA)	McNeil McNeil Consumer Healthcare - Canada	371J	500,10	100,07 ± 0,10
Paracetamol 500 mg tab (GENÉRICO)	"A"	10831354	498,50	99,70 ± 0,40
Paracetamol 500 mg tab (GENÉRICO)	"B"	1090354	505,50	101,10 ± 0,90
Paracetamol 500 mg tab (GENÉRICO)	"C"	1095114	500,50	100,10 ± 0,80

Tabla 2. Perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas de laboratorio "A" en medio pH 1,2

		<i>Producto Test (n=24)</i>		<i>Producto de Referencia (n=24)</i>	
Medio	Tiempo (min)	% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 1,2	5	102,53 ± 1,37	1,34	101,91 ± 2,09	2,05
	10	104,63 ± 1,33	1,28	102,55 ± 2,33	2,18
	15	104,27 ± 1,38	1,33	101,95 ± 2,11	2,08
	20	103,63 ± 1,34	1,30	101,37 ± 2,06	2,03
	25	103,01 ± 1,31	1,27	100,84 ± 2,04	2,02
	30	102,41 ± 1,29	1,27	100,27 ± 1,96	1,96
	45	100,76 ± 1,25	1,24	98,73 ± 1,95	1,98
	60	98,88 ± 1,80	1,82	97,18 ± 1,93	1,99

Tabla 3. Perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas de laboratorio "B" en medio pH 1,2

		<i>Producto Test (n=24)</i>		<i>Producto de Referencia (n=24)</i>	
Medio	Tiempo (min)	% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 1,2	5	95,80 ± 1,49	7,86	101,91 ± 2,09	2,05
	10	102,04 ± 1,40	6,36	102,55 ± 2,33	2,18
	15	101,80 ± 1,47	4,35	101,95 ± 2,11	2,08
	20	100,78 ± 2,04	3,03	101,37 ± 2,06	2,03
	25	100,66 ± 1,49	2,17	100,84 ± 2,04	2,02
	30	99,68 ± 1,98	1,67	100,27 ± 1,96	1,96
	45	98,47 ± 1,46	1,72	98,73 ± 1,95	1,98
	60	97,03 ± 1,43	1,98	97,18 ± 1,93	1,99

Tabla 4. Perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas de laboratorio "C" en medio pH 1,2

		Producto Test (n=24)			Producto de Referencia (n=24)	
Medio	Tiempo (min)	% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.	
pH 1,2	5	80,61 ± 4,22	7,86	101,91 ± 2,09	2,05	
	10	94,11 ± 7,16	6,36	102,55 ± 2,33	2,18	
	15	96,67 ± 6,33	4,35	101,95 ± 2,11	2,08	
	20	97,75 ± 5,64	3,03	101,37 ± 2,06	2,03	
	25	98,27 ± 5,16	2,17	100,84 ± 2,04	2,02	
	30	98,50 ± 4,77	1,67	100,27 ± 1,96	1,96	
	45	98,29 ± 4,16	1,72	98,73 ± 1,95	1,98	
	60	97,25 ± 4,00	1,98	97,18 ± 1,93	1,99	

Tabla 5. Perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas de laboratorio "A" en medio pH 4,5

		Producto Test (n=24)			Producto de Referencia (n=24)	
Medio	Tiempo (min)	% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.	
pH 4,5	5	16,10 ± 1,85	11,49	20,18 ± 0,85	4,21	
	10	26,82 ± 2,17	8,11	31,80 ± 1,31	4,12	
	15	34,81 ± 2,09	6,02	39,08 ± 1,74	4,44	
	20	41,13 ± 2,02	4,91	44,44 ± 2,05	4,61	
	25	46,35 ± 1,98	4,27	48,70 ± 2,40	4,92	
	30	50,54 ± 2,01	3,98	52,21 ± 2,63	5,04	
	45	59,18 ± 2,07	3,50	59,53 ± 3,25	5,47	
	60	65,16 ± 2,01	3,09	64,90 ± 3,76	5,79	

Tabla 6. Perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas de laboratorio "B" en medio pH 4,5

		Producto Test (n=24)		Producto de Referencia (n=24)	
Medio	Tiempo (min)	% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 4,5	5	16,02 ± 2,08	11,49	20,18 ± 0,85	4,21
	10	28,29 ± 2,52	8,11	31,80 ± 1,31	4,12
	15	35,93 ± 2,32	6,02	39,08 ± 1,74	4,44
	20	41,37 ± 1,92	4,91	44,44 ± 2,05	4,61
	25	45,50 ± 1,58	4,27	48,70 ± 2,40	4,92
	30	48,88 ± 1,45	3,98	52,21 ± 2,63	5,04
	45	55,87 ± 1,97	3,50	59,53 ± 3,25	5,47
	60	59,90 ± 2,48	3,09	64,90 ± 3,76	5,79

Tabla 7. Perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas de laboratorio "C" en medio pH 4,5

		Producto Test (n=24)		Producto de Referencia (n=24)	
Medio	Tiempo (min)	% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 4,5	5	11,51 ± 0,68	4,05	20,18 ± 0,85	4,21
	10	15,72 ± 0,95	3,53	31,80 ± 1,31	4,12
	15	18,13 ± 1,12	6,56	39,08 ± 1,74	4,44
	20	20,66 ± 1,29	4,28	44,44 ± 2,05	4,61
	25	22,49 ± 1,46	4,79	48,70 ± 2,40	4,92
	30	24,18 ± 1,56	5,24	52,21 ± 2,63	5,04
	45	27,66 ± 1,88	5,89	59,53 ± 3,25	5,47
	60	30,43 ± 2,16	6,69	64,90 ± 3,76	5,79

Tabla 8. Perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas de laboratorio "A" en medio pH 6,8

		<i>Producto Test (n=24)</i>		<i>Producto de Referencia (n=24)</i>	
Medio	Tiempo (min)	% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 6,8	5	26,12 ± 0,52	4,05	26,83 ± 1,08	4,02
	10	38,32 ± 0,85	3,53	39,37 ± 1,45	3,69
	15	46,02 ± 2,10	6,56	47,25 ± 1,81	3,83
	20	53,16 ± 0,84	4,28	53,63 ± 2,16	4,02
	25	65,17 ± 2,2	4,79	59,31 ± 2,50	4,21
	30	68,45 ± 1,56	5,24	63,97 ± 2,75	4,30
	45	77,66 ± 0,88	3,50	72,79 ± 3,40	4,67
	60	78,23 ± 0,04	3,09	78,85 ± 3,90	4,95

Tabla 9. Perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas de laboratorio "B" en medio pH 6,8

		<i>Producto Test (n=24)</i>		<i>Producto de Referencia (n=24)</i>	
Medio	Tiempo (min)	% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 6,8	5	24,78 ± 1,55	7,86	26,83 ± 1,08	4,02
	10	40,67 ± 2,59	6,36	39,37 ± 1,45	3,69
	15	49,44 ± 2,15	4,35	47,25 ± 1,81	3,83
	20	55,55 ± 1,68	3,03	53,63 ± 2,16	4,02
	25	60,20 ± 1,31	2,17	59,31 ± 2,50	4,21
	30	63,95 ± 1,07	1,67	63,97 ± 2,75	4,30
	45	70,68 ± 1,21	1,72	72,79 ± 3,40	4,67
	60	75,61 ± 1,50	1,98	78,85 ± 3,90	4,95

Tabla 10. Perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas de laboratorio "C" en medio pH 6,8

		<i>Producto Test (n=24)</i>		<i>Producto de Referencia (n=24)</i>	
Medio	Tiempo (min)	% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 6,8	5	11,51 ± 0,47	4,05	26,83 ± 1,08	4,02
	10	15,72 ± 0,55	3,53	39,37 ± 1,45	3,69
	15	18,13 ± 1,19	6,56	47,25 ± 1,81	3,83
	20	20,66 ± 0,88	4,28	53,63 ± 2,16	4,02
	25	22,49 ± 1,08	4,79	59,31 ± 2,50	4,21
	30	24,18 ± 1,27	5,24	63,97 ± 2,75	4,30
	45	27,66 ± 1,63	5,89	72,79 ± 3,40	4,67
	60	30,43 ± 2,04	6,69	78,85 ± 3,90	4,95

Tabla 11. Factor de similitud del Paracetamol 500 mg tabletas multijerentes en los tres medios de disolución para establecer equivalencia terapéutica.

MEDICAMENTO	LABORATORIO	Factor de similitud		
		pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
Paracetamol 500 mg tab (GENÉRICO)	"A"	No aplica	83.10	70.45
Paracetamol 500 mg tab (GENÉRICO)	"B"	No aplica	78.28	77.08
Paracetamol 500 mg tab (GENÉRICO)	"C"	No aplica	65.51	22.11

Tabla 12. Parámetros de disolución para cinética de primer orden del medicamento Paracetamol 500 mg tabletas.

MEDICAMENTO	LABORATORIO	MEDIO DE DISOLUCIÓN	
		pH 4,5 Kd (min-1)	pH 6,8 Kd (min-1)
TYLENOL® 500 mg tab (Referencia)	McNeil McNeil Consumer Healthcare - Canada	0,0115	0,0196
Paracetamol 500 mg tab (Genérico)	"A"	0,0131	0,0159
Paracetamol 500 mg tab (Similar)	"B"	0,0108	0,0219
Paracetamol 500 mg tab (Genérico)	"C"	0,0011	0,0023

Figura 1. Curva de comparación del perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas del laboratorio "A" en medio pH 1,2

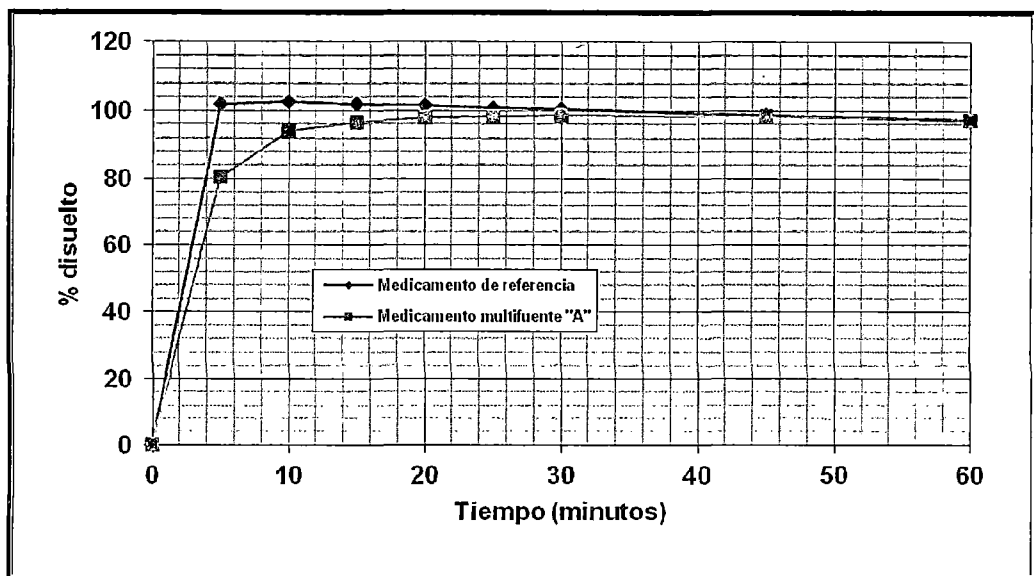


Figura 2. Curva de comparación del perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas del laboratorio "B" en medio pH 1,2

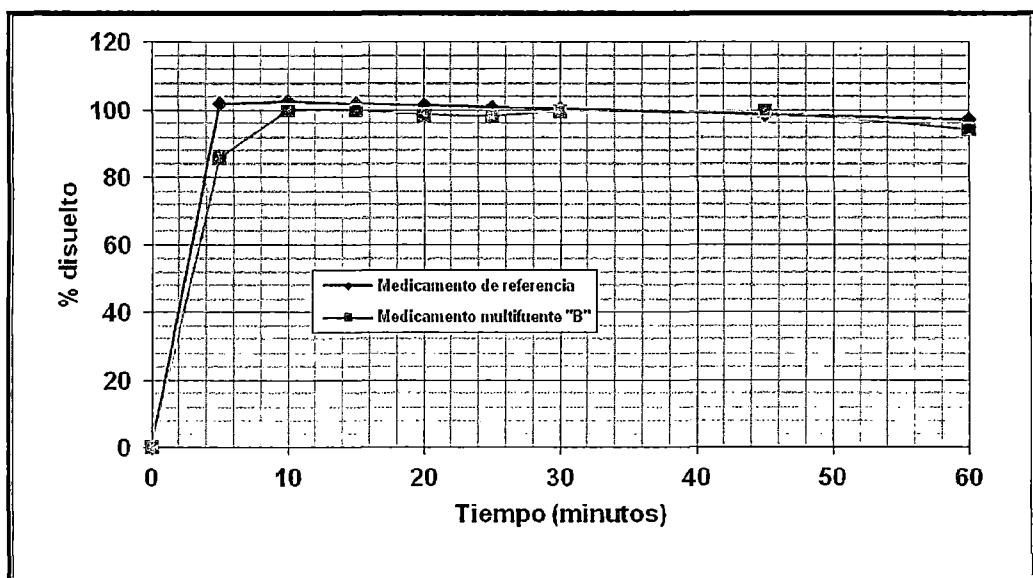


Figura 3. Curva de comparación del perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas del laboratorio "C" en medio pH 1,2

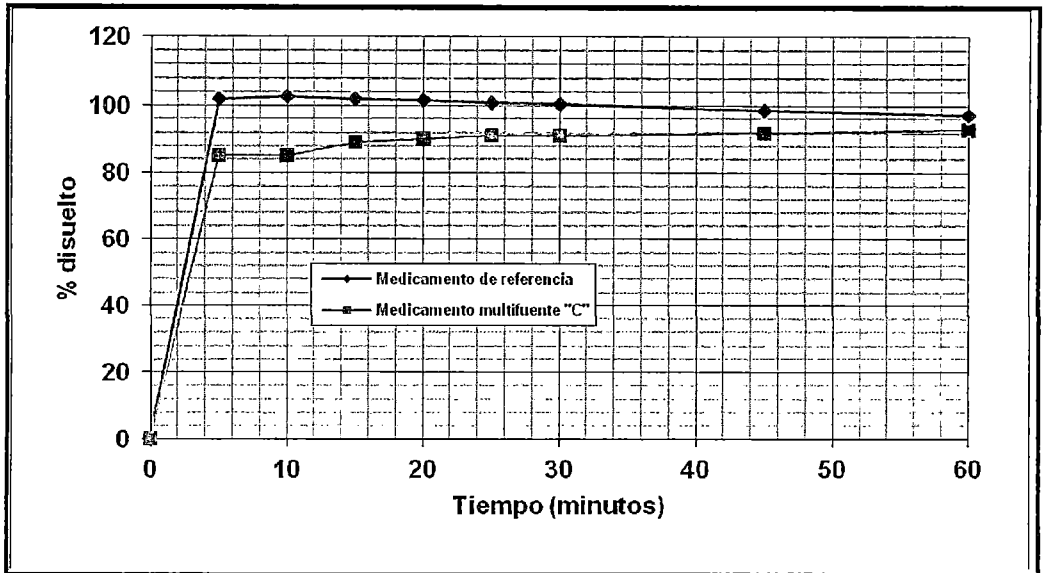


Figura 4. Curva de comparación del perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas del laboratorio "A" en medio pH 4,5

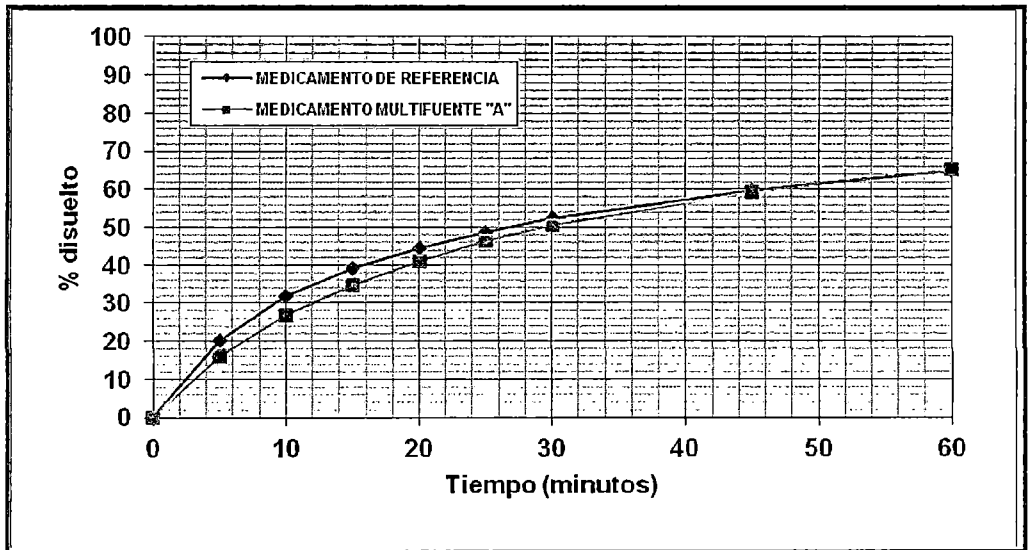


Figura 5. Curva de comparación del perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas del laboratorio "B" en medio pH 4,5

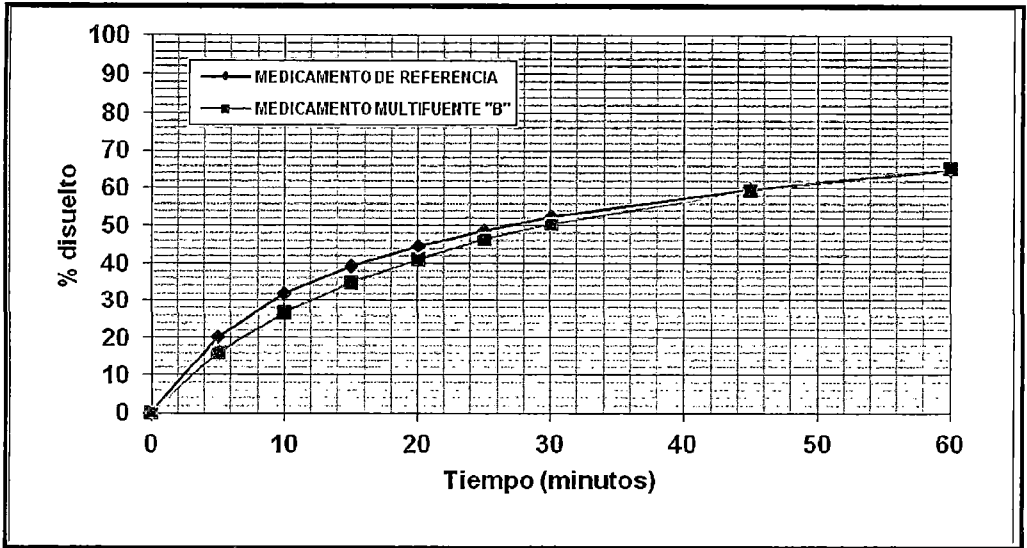


Figura 6. Curva de comparación del perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas del laboratorio "C" en medio pH 4,5

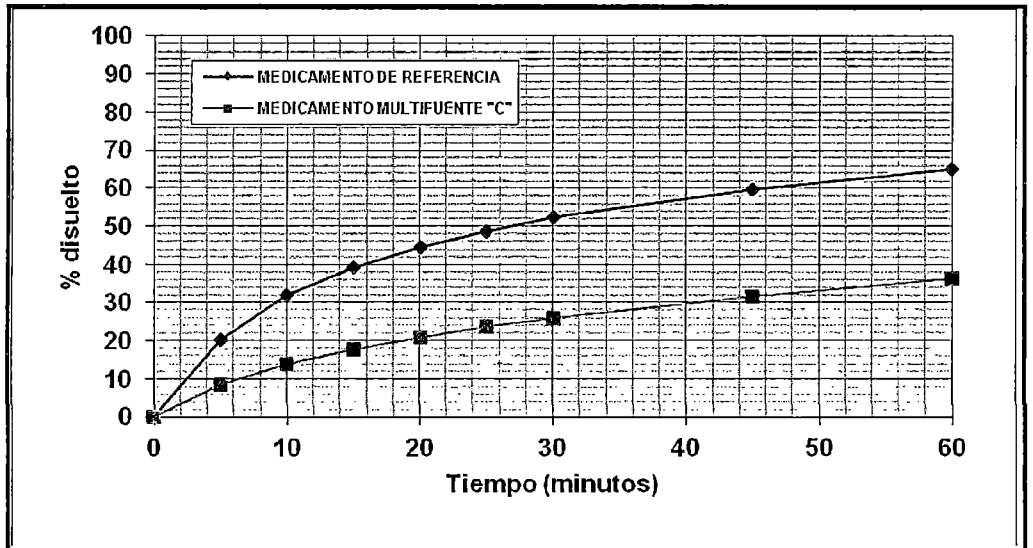


Figura 7. Curva de comparación del perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas del laboratorio "A" en medio pH 6,8

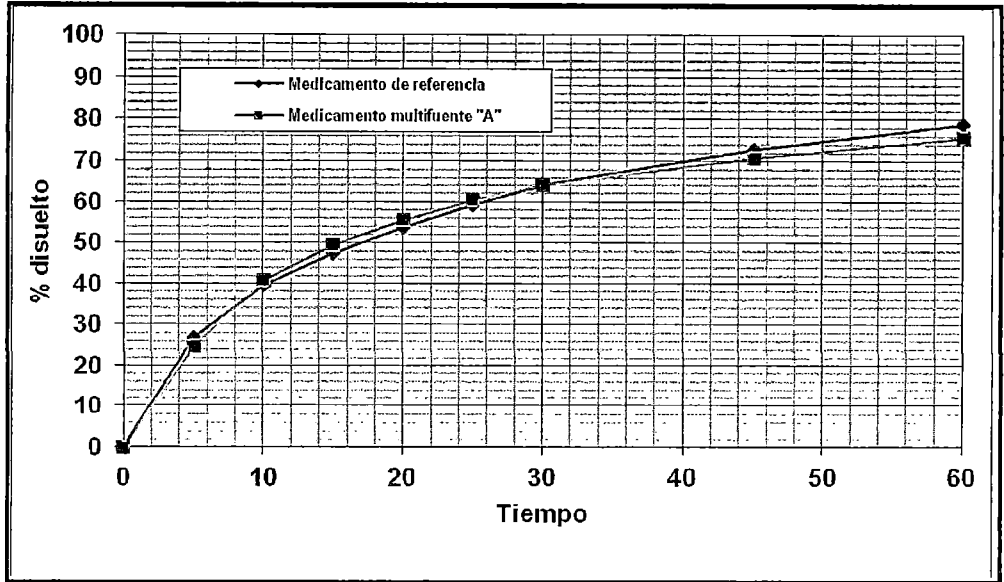


Figura 7. Curva de comparación del perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas del laboratorio "B" en medio pH 6,8

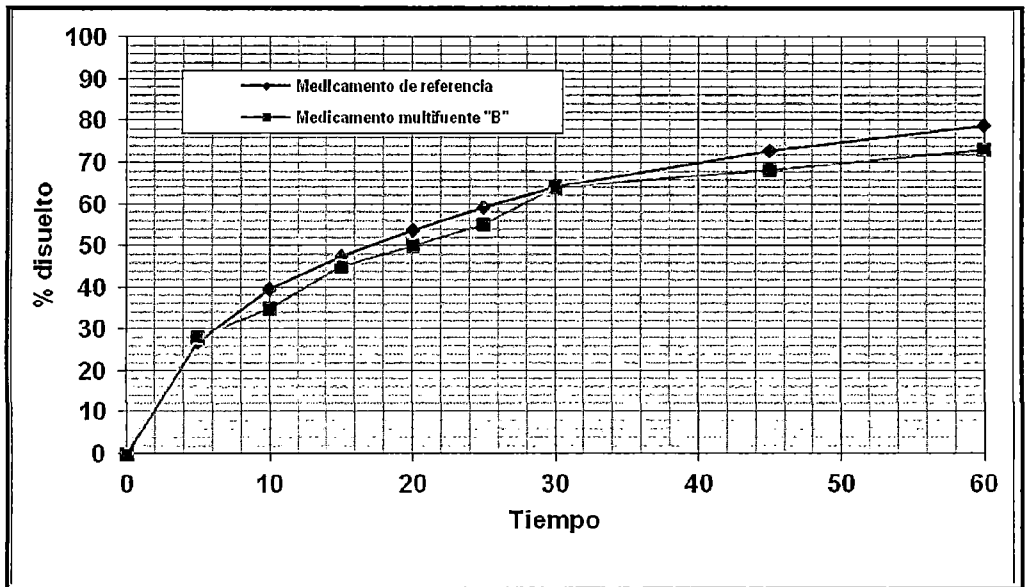
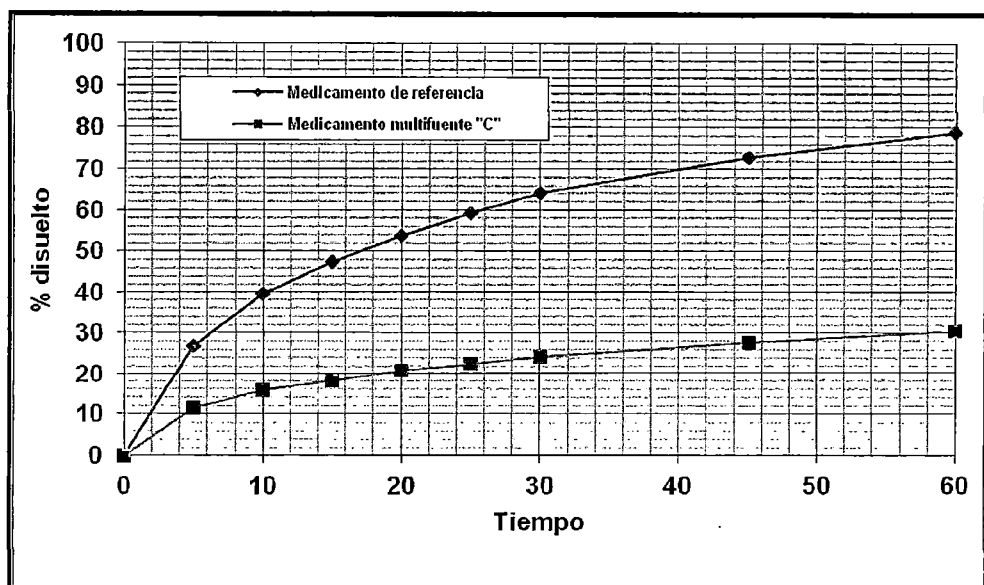


Figura 8. Curva de comparación del perfil de disolución del Paracetamol 500 mg tabletas del laboratorio "C" en medio pH 6,8



3.2 DISCUSION

La investigación se fundamenta en la comparación de los perfiles de disolución del Paracetamol tabletas 500mg de tres diferentes laboratorios nacionales, con el Tylenol como medicamento de Referencia, dispensados en los establecimientos farmacéuticos de la Ciudad de Ica empleando el factor de similitud (**f2**), de acuerdo a las especificaciones de ensayo de equivalencia terapéutica propuesto por los expertos de la OMS ¹

En el ensayo de contenido del principio activo del Paracetamol en tabletas (previo a la ejecución de los perfiles de disolución) , las muestras de los laboratorios "A" , "B" y "C" y el medicamento de referencia cumplen todos los ensayos de control de calidad, según lo establecido por la Farmacopea Británica, en su monografía "**Paracetamol tablets**"²⁰, además los resultados de los medicamentos multifuentes mantienen un porcentaje de diferencia de $\pm 5\%$ de contenido del principio activo con respecto al TYLENOL® , de Laboratorio McNeil McNeil Consumer Healthcare – Canadá, cuya procedencia es de un país de alta vigilancia sanitaria. **(Ver tabla1)**.

Los resultados obtenidos en los perfiles de disolución para el factor de similitud (f2) del Paracetamol 500mg tabletas, indican que los medicamentos de los laboratorios "A", "B" y "C" y el medicamento de referencia se disuelven más del 85% en el medio pH1,2 o fluido gástrico simulado sin enzimas, en menos de 15 minutos, por lo que se clasifica como de "*muy rápida disolución*" , por ello el cálculo del factor de similitud no es necesario,

sin embargo en los medios de pH 4.5 y pH 6,8 la disolución es lenta por lo que se aplicó el factor de similitud (f_2) **(Ver tabla N° 2 -10)**

Para las muestras de los laboratorios "A" y "B" a los diferentes pH ensayados muestran un comportamiento equivalente en sus perfiles de disolución con relación al medicamento de referencia por lo que se puede establecer su intercambiabilidad, siendo los valores para el medio de disolución pH 4,5; 83.10 (laboratorio "A"), 78.28 (laboratorio "B"), y en el medio de disolución pH 6.8 los valores fueron: 70.45 (laboratorio "A"), 77.08 (laboratorio "B") **(Ver tabla N° 11)**

El Paracetamol del laboratorio "C" al pH 4,5 el factor de similitud fue 65.51 y para pH 6,8 el f_2 fue 22.11 como se observa estos valores se encuentran: a pH 4,5 (superior de 50) y a pH 6,8 (inferior a 50), por lo que no se puede establecer equivalencia terapéutica con el medicamento de referencia o innovador **(Ver tabla N° 11)**

Los medicamentos de los laboratorios "A" y "B" al ser intercambiables con el producto innovador, debemos de esperar que se cumpla con los tres parámetros de calidad, seguridad y eficacia, además estos son dispensados en las Farmacias del MINSA y Essalud, donde acuden un gran número de pacientes de la ciudad de Ica.

Así mismo en todos los ensayos de disolución se observa que en los puntos temporales más tempranos (15 minutos), de la disolución en los tres medios de diferentes pH, los medicamentos de los laboratorios "A", "B" y "C" y el medicamento de referencia, el coeficiente de variación es menor al

20%, y en los tiempos subsiguientes la diferencia en este valor no excedió al 10% por lo cual de acuerdo a especificaciones de la OMS es permitido el uso de los datos medidos. ¹ **(Ver tabla N°2 -10)**

El valor de la constante de disolución (**K_d**) para la formulación del laboratorio "C" es muy baja con respecto a las otras, demostrando su lenta disolución, solo 0,11 mg del principio activo se disuelve en un minuto en el pH 4,5 o buffer acetato 0,23 mg por minuto en el pH 6,8 o buffer fosfato.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

- De los tres medicamentos estudiados procedentes de laboratorios nacionales y dispensados en los establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Ica, cumplen los ensayos de identificación y cuantificación del principio activo.
- El Paracetamol multifuentes , 500mg tabletas de los laboratorios “A” y “B” dispensados en la Farmacia del MINSA y de Essalud respectivamente son intercambiables con el medicamento de referencia TYLENOL® 500 mg tabletas , mientras que el Paracetamol del laboratorio “C” no es intercambiable , el cual es dispensado en una cadena de botica particular de la ciudad de Ica
- La muestras de paracetamol multifuente y el de referencia presentaron una disolución muy rápida a pH 1,2 según especificaciones de la OMS, con lo cual se demuestra su inclusión dentro de la **Clase I** de la clasificación biofarmacèutica (SBC), por lo tanto los resultados “*in vitro*” son equivalentes a uno “*in vivo*” , además el Paracetamol del laboratorio “C” presenta un valor de constante de disolución relativamente muy bajo con respecto a las otras formulaciones del Paracetamol a pH 4,5 y a pH 6,8 .

RECOMENDACIONES

- Continuar la investigación de estudios de equivalencia terapéutica con otras marcas de Paracetamol que se dispensan en diversos lugares del país.
- Realizar otro estudio de equivalencia terapéutica del paracetamol 500mg tabletas multifuentes de la marca “C” con otro N° de lote, puesto que la actual investigación solo encontró un único lote comercializado en la ciudad de Ica y Lima.
- Efectuar el monitoreo sérico del Paracetamol en pacientes consumidores del fármaco, para aquellos productos que no cumplan con la equivalencia terapéutica in vitro a fin de corroborar mediante el dosaje de su niveles séricos, la ineficacia del medicamento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series, No 937, Annex 8. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms; World Health Organization Geneva, Switzerland, 2006.
2. Amidon, G. L., H. Lennernäs, V.P Shah, and J. R. Crison. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm Res.* 12(3):413 - 420 1995.
3. Costa, P. & Sousa, J. M., Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J, Pharm. Sci.*, 13, 123-133, 2001.
4. Amidon, G. L., BIOPHARMACEUTICAL Classification (BCS) of Drugs and in vitro BE Standards. Curso Biofarmacia 1 (BP1). Programa Internacional de Biofarmacia. Universidad de Costa Rica. Septiembre 2006.
5. Bolaños, R., Goncalves, I., Pezoa, R., Marco estratégico para la implementación de la BE. Grupo de trabajo bioequivalencia, Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Documentada de Trabajo. OPS, 2006.

6. Ley N° 29459-Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Normas Legales. Diario Oficial el Peruano. 406565. Lima – Perú. 2009.
7. Herrera Catalán, N. Et al. Genéricos y Bioequivalencia: Balance y Perspectivas en América Latina. Acción Internacional para la Salud. (AIS). 4.9. Lima; Perú. 2004.
8. Mancilla C, Hernando R. Patrones del consumo de Benzodiazepinas en población adulta del distrito de Parcona – Ica en el año 2008. (Tesis de grado en Farmacia y Bioquímica). Ica, Perú: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica, 2008.
9. Bermejo, M. Destino de los medicamentos en el organismo. Curso de Formulaciones Farmacéuticas. Instituto de Salud Pública de Chile Universidad de Valparaíso , Mayo- Junio 2007
10. Bermejo M; Amidon G. "Bioequivalencia In Vitro. ¿Por qué, cuándo y cómo? Aplicación del BCS (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica). En: Primer Encuentro Iberoamericano de Academias de Farmacia. Valparaíso Chile, Abril 2005.
11. Costa, P, & Sousa, J. M., Modeling and comparison of dissolution profiles, Eur, J, Pharm. Sci., 123-133, 2001.

12. Aiache. J.M. Aspectos Normativo Regulatorios. Equivalencia Terapéutica, bioequivalencia y Bioexenciones. Situación en Europa. Curso de Formulaciones Farmacéuticas. Instituto de Salud Pública de Chile- Universidad de Valparaíso, Mayo- Junio 2007.
13. Balimane P. y Chong S. Cell Culture-based models for intestinal permeability: a critique. *Drug Discovery Today*, Vol 10 (5): 335-342, 2005.
14. Cheng, C; L. Yu, L. X. Lee, H; L. Yang. C; Y. Lue, C; S. Chou, C; H Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility- low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate – release tablet. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 22, 297- 304, 2004.
15. FDA, 1992. Code of Federal Regulations. 21CFR320.1. US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Drugs for Human Use Bioavailability and Bioequivalence Requirements.
16. ICH, 2005. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1). International Conference on Harmonization of Technical Requirements.
17. EMEA, 2001. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Committee for Proprietary Medicinal Products (Accessed 28th October 2010)

18. FDA, 2000.Guidance for industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms based on Biopharmaceutics Classification System. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, USA.
19. Flores, J, Juan A Mediavilla, A. Farmacología Humana. 3ra. Edición. Editorial Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. España. 2001
20. Farmacopea Británica (USP) N° 37- Formulario Nacional 27. (2), 753-756. Britanic Pharmacopeia Convention Inc, 2009

ANEXOS

ANEXO N° 1. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS

7. ANTIMIGRAINE MEDICINES	
7.1 For treatment of acute attack	
acetylsalicylic acid	Tablet: 300 mg to 500 mg.
ibuprofen [C]	Tablet: 200 mg; 400 mg.
paracetamol	Oral liquid: 125 mg/5 ml [C]. Tablet: 300 mg to 500 mg.
7.2 For prophylaxis	
<input type="checkbox"/> propranolol	Tablet: 20 mg; 40 mg (hydrochloride).
8. ANTINEOPLASTIC, IMMUNOSUPPRESSIVES AND MEDICINES USED IN PALLIATIVE CARE	
8.1 Immunosuppressive medicines	
Complementary List	
azathioprine	Powder for injection: 100 mg (as sodium salt) in vial. Tablet (scored): 50 mg.
ciclosporin	Capsule: 25 mg. Concentrate for injection: 50 mg/ml in 1-ml ampoule for organ transplantation.
8.2 Cytotoxic and adjuvant medicines	
Complementary List	
allopurinol [C]	Tablet: 100 mg; 300 mg.
asparaginase	Powder for injection: 10 000 IU in vial.
bleomycin	Powder for injection: 15 mg (as sulfate) in vial.
calcium folinate	Injection: 3 mg/ml in 10-ml ampoule. Tablet: 15 mg.
<input type="checkbox"/> carboplatin	Injection: 50 mg/5 ml; 150 mg/15 ml; 450 mg/45 ml; 600 mg/60 ml.
chlorambucil	Tablet: 2 mg.
cyclophosphamide	Powder for injection: 500 mg in vial. Tablet: 25 mg.
cytarabine	Powder for injection: 100 mg in vial.
daunorubicin	Powder for injection: 100 mg in vial.
daunomycin	Powder for injection: 500 micrograms in vial.
doxorubicin	Powder for injection: 50 mg (hydrochloride) in vial.
docetaxel	Injection: 20 mg/ml; 40 mg/ml.
doxorubicin	Powder for injection: 10 mg; 50 mg (hydrochloride) in vial.

ANEXO Nº 2. CLASIFICACIÓN DEL PARACETAMOL EN EL
"SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO"

Medicine ^a	Highest oral strength according to WHO Essential Medicines List ^b	Solubility ^b	Permeability ^b	BCS class ^d	Dissolution test (for biowaiver) ^c	Potential risks ^e	Indication(s) according to WHO Essential Medicines List ^a	Comments and special dosage form indications ^a
nifurtimox	250 mg	high	low	3	9.2.1.2		American trypanosomiasis	
nifedipine	100 mg	low, weak acid, solubility at pH 7.0 0.374 mg/ml (pK _a 7.2 (25 °C)) (2)	high	2	Not eligible for biowaiver		antihypertensive	Not soluble enough at pH 6.8 to be eligible for biowaiver
norethisterone	5 mg	high	high	1	9.2.1.1		progestogen	
nystatin	500 000 IU			NA	NA		antifungal	local effect
paracetamol	500 mg	high	high	1	9.2.1.1		NSAID, anti-migraine medicine	
penicillamine	250 mg	high	low	3	9.2.1.2		antidote	
phenobarbital	100 mg	high	high	1	9.2.1.1	narrow therapeutic index	antiepileptic	
phenoxymethyl penicillin (as potassium salt)	250 mg	high	high	1	9.2.1.1		antibacterial	
phenytoin sodium salt	100 mg	low, weak acid, sol. at pH 6.8 1.7 mg/ml (pK _a 8.3 (25 °C)) (2)	high	2	9.2.1.3	narrow therapeutic index, non-linear pharmacokinetics	antiepileptic	



Universidad Nacional "San Luis Gonzaga" de Ica

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Comisión de Grados y Títulos

La Dra. Q.F. Elizabeth Julia Melgar Merino, asesora del trabajo de Tesis titulado **"EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DEL PARACETAMOL 500 mg TABLETAS DISPENSADOS EN LA CIUDAD DE ICA, PERÚ –PERIODO 2014"**, presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

Bach. Betzabet Mayra Pino Paucca

Certifica mediante la presente que el Trabajo de Tesis en mención, ha sido revisado y corregido, ante lo cual autoriza la presentación a la Comisión de Grados y Títulos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica para su revisión y sustentación del mismo.

Ica, 10 de Setiembre del 2015.

.....
Dra. Q.F. Elizabeth Julia Melgar Merino



Universidad Nacional "San Luis Gonzaga" de Ica

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Comisión de Grados y Títulos

El Mg Q.F. Oscar Herrera Calderon, co-asesor del trabajo de Tesis titulado **"EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DEL PARACETAMOL 500 mg TABLETAS DISPENSADOS EN LA CIUDAD DE ICA, PERÚ -PERIODO 2014"**, presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

Bach. Betzabet Mayra Pino Paucca

Certifica mediante la presente que el Trabajo de Tesis en mención, ha sido revisado y corregido, ante lo cual autoriza la presentación a la Comisión de Grados y Títulos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica para su revisión y sustentación del mismo.

Ica, 10 de Setiembre del 2015.

.....
Mg. Q.F. Oscar Herrera Calderon