



Universidad Nacional
SAN LUIS GONZAGA



Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Esta licencia permite a otras distribuir, combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial y, a pesar que son nuevas obras deben siempre rendir crédito y ser no comerciales, no están obligadas a licenciar sus obras derivadas bajo los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>

UNIVERSIDAD NACIONAL “SAN LUIS GONZAGA”

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE PERFIL DE
DISOLUCIÓN EN TABLETAS DE DICLOFENACO DE
UN PRODUCTO DE REFERENCIA Y DOS
GENÉRICOS NACIONALES”**

AUTORES:

**BACH. CHACALIAZA NAVARRO, ALAN RENAN
BACH. GARCIA MOQUILLAZA, LOURDES YULIANA
BACH. MENDOZA GABRIEL CARMEN LUISA**

ICA-PERÚ

2020

DEDICATORIA

A Dios por permitirnos llegar con bienestar y salud en este día especial.

A nuestros padres, pilares fundamentales de nuestra vida.

A nuestros hijos quienes son el motor y motivo que necesitamos para lograr nuestros objetivos.

A todos nuestros familiares quienes también forman parte de esta larga formación profesional.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por habernos dado la vida y permitirnos llegar a este momento tan importante de nuestra formación profesional.

A la universidad nacional san Luis Gonzaga de Ica y a la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Alma mater de nuestra profesión.

A nuestra asesora Dra. Q.F. Rita Valenzuela Herrera y a nuestro Co- Asesor Mg. Q.F. Oscar Herrera Calderón; por su dedicación, paciencia, orientación y por impartirnos sus sabios conocimientos y darnos todo el apoyo que necesitábamos durante la elaboración de este trabajo.

Finalmente, a nuestros maestros, aquellos que marcaron cada etapa de nuestro camino universitario, y que nos ayudaron en asesorías y dudas presentadas en la elaboración de la tesis.

ÍNDICE

	Pág.
Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Resumen	vi
Abstract	viii
Introducción	x
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1. Descripción de la realidad problemática	12
1.2. Formulación del problema	15
1.3. Justificación e importancia	15
1.4. Objetivos de la investigación	17
1.5. Hipótesis y Variables	18
CAPÍTULO II. BASES TEÓRICAS	
2.1. Antecedentes	19
2.2. Marco teórico	21
2.2.1. El sistema de clasificación Biofarmacéutico	21
2.2.2. Avances científicos y normativos reguladores relacionados con las bioexenciones	25
2.2.3. Metodología para clasificar los principios activos en base a su solubilidad, permeabilidad	26
2.2.4. Productos farmacéuticos de muy rápida liberación-disolución	26
2.2.5. Productos farmacéuticos de rápida liberación-disolución	27

2.2.6. Condiciones experimentales de los estudios científicos	
liberación-disolución para optar una bioexención	28
2.2.7. Situaciones en las que no aplican las bioexenciones	30
2.2.8. Medicamentos que requieren estudios de equivalencia	31
terapéutica in vivo	
2.2.9. El diclofenaco	33
2.3. Marco conceptual	35
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	
3.1. Tipo, nivel y diseño de la experimentación	39
3.2. Población – Muestreo	39
3.3. Técnicas de recolección de datos	40
3.4. Desarrollo de los perfiles de disolución	42
3.5. Análisis e interpretación de datos	42
CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1. Resultados	44
4.2. Discusión	51
Conclusiones	53
Recomendaciones	54
Fuentes de información	55
Anexos	58

RESUMEN

Objetivo: Comparar los perfiles de disolución del diclofenaco de un producto de referencia y dos genéricos nacionales.

Materiales y Métodos: Se hizo un estudio descriptivo, comparativo de dos medicamentos genéricos diclofenaco 50 mg tableta frente al Voltaren® como medicamento de referencia, dispensados en la ciudad de Ica, a través de los perfiles de disolución en tres pH diferentes de tres, dispensados en la ciudad de Ica. El factor de similitud (f_2) se utiliza para establecer la equivalencia terapéutica recomendada por la Organización Mundial de la Salud (Informe 937-Informe 0) (Castrillón Aldana 2009). Se utilizó un fármaco original o mejorado de un laboratorio multinacional donde dos fármacos con el mismo principio de acción, concentración y forma farmacéutica se comercializan a nivel nacional y sirven de referencia para el desarrollo de muestras de prueba. (Castrillón Aldana 2009).

Resultados: El perfil de solubilidad del factor de similitud (f_2) para las tabletas de diclofenaco de 50 mg indica que los fármacos de laboratorio "A" y "B" y los fármacos de referencia son más del 85% solubles en medios a pH 1,2 similar al pH del estómago sin enzimas, a este procedimiento se denomina "disolución muy rápida" en 15 minutos, por lo que no se requiere cálculo de similitud, el factor de disolución si se aplicó a medios con pH 4,5 – pH 6,8 porque la disolución se realizó lentamente. (Castrillón Aldana 2009).

Las muestras de laboratorio "A" y "B" con diferentes pH ensayados mostraron un comportamiento comparable en el perfil de solubilidad del fármaco de referencia,

lo que permitió establecer la compatibilidad. Solubilidad promedio pH .5; 73,00 (laboratorio “A”), 65,00 (laboratorio “B”), y en el medio de disolución pH 6,8 los valores fueron: 70,45 (laboratorio “A”), 72,11 (laboratorio “B”) (Castrillón Aldana 2009). Como se observa estos valores se encuentran: a pH 4,5 (superior de 50) y a pH 6,8 (superior a 50), por lo que se puede establecer equivalencia terapéutica con el medicamento de referencia o innovador (Castrillón Aldana 2009).

Conclusiones: De los dos medicamentos estudiados se concluye que los dos son equivalentes terapéuticos o intercambiables con el medicamento innovador, de acuerdo a la comparación del factor de similitud f2.

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

ABSTRACT

Objective: To compare the dissolution profiles of diclofenac of a reference product and two national generics.

Materials and Methods: A descriptive, comparative study was carried out of two generic drugs diclofenac tablet 50 mg versus Voltaren® as a reference drug, dispensed in the city of Ica, through dissolution profiles at three different pHs, using the similarity factor (f_2) for establish pharmacological equivalence according to what is recommended by the World Health Organization (Report 937 - Report 40). To develop the experimental part, two drugs with the same concentration of the same active ingredient and the same pharmaceutical form used at the national level were used as a reference, all this versus an original or innovative multinational laboratory drug.

Results: The results obtained in the dissolution profiles for the similarity factor (f_2) of diclofenac 50mg tablets indicate that the laboratory drugs "A" and "B" and the reference medicine dissolve more than 85% in the pH1.2 medium or simulated gastric fluid without enzymes, in less than 15 minutes, so it is classified as "very fast dissolving", however in the media of pH 4.5 and pH 6.8 the solution is slow so the similarity factor was applied.

For the samples of laboratories "A" and "B" at the different pHs tested they show equivalent behavior in their dissolution profiles in relation to the reference medicine so that their interchangeability can be established, the values for the medium of pH 4.5 solution; 73.000 (laboratory "A"), 65.00 (laboratory "B"), and in the dissolution medium pH 6.8 the values were: 70.45 (laboratory "A"), 72.11 (laboratory "B").

As it is observed these values are found: at pH 4.5 (higher than 50) and at pH 6, 8 (higher than 50), so that therapeutic equivalence cannot be established with the reference or innovative medicine.

Conclusions: Based on the comparison of the similarity coefficient f_2 of the two investigated drugs, it was concluded that the two are therapeutically equivalent or compatible with the improved drugs.

Keywords: Therapeutic equivalence, diclofenac, WHO, Ica, similarity factor.

INTRODUCCIÓN

La absorción de un fármaco en forma farmacéutica sólida después de la administración oral depende de la liberación del producto y su disolución en condiciones fisiológicas, así como de la permeabilidad gastrointestinal, se debe realizar un estudio de equivalencia terapéutica a partir de una muestra del producto original para medir la eficacia del principio de acción del fármaco.

Diferentes métodos reconocidos internacionalmente para establecer la equivalencia terapéutica (EQT) entre fármacos: estudios farmacodinámicos; Estudios clínicos; Estudios comparativos de biodisponibilidad (bioequivalencia) y estudios de liberación de solubilidad in vitro. Actualmente, este es un estudio BE in vitro para identificar las fuentes biológicas de estos compuestos es el estudio in vivo más utilizado.

Perfil de disolución (estudio in vitro o bioquímico) considerando diferentes tiempos de muestreo. Esto permite establecer la velocidad de disolución. Numerosos estudios reportados en la literatura han mostrado pruebas de perfil de disolución de reactivos de comparación diseñadas y realizadas de acuerdo con procedimientos establecidos. Los equivalentes se comportan de manera similar en términos de propiedades de velocidad de disolución, pero también pueden tener una biodisponibilidad comparable (Castrillon Aldana 2009).

El factor de similitud (f_2) se utiliza para comparar los perfiles de solubilidad. Este es un valor en puntos derivado de un modelo matemático que permite la similitud entre los perfiles de solubilidad de los medicamentos. Controles asociados de prueba y transformación del registro (Castrillon Aldana 2009). Los medicamentos

diclofenaco 50 mg tabletas multifuentes (genéricos y similares), de dos laboratorios nacionales, los cuales se dispensan en establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Ica, fueron evaluados para establecer equivalencia terapéutica con el medicamento innovador. Para tener evidencia si los medicamentos genéricos y el innovador tienen el mismo perfil de disolución se planteó como objetivo general: Determinar la equivalencia terapéutica in vitro del diclofenaco 50 mg tabletas, dispensados en los establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Ica.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

Los productos innovadores se definen como aquellos desarrollados por la investigación y la industria farmacéutica, mientras que los productos tradicionales son desarrollados por la industria sobre la base de formulaciones de formas farmacéuticas que contienen moléculas de ingredientes activos desarrolladas por la investigación industrial. (Medina Arango 2009).

Las denominaciones de productos genéricos reconocidas internacionalmente indican que corresponden a medicamentos equivalentes o sustitutos de medicamentos y pueden ser o no equivalentes terapéuticos (EQT) de un producto en particular. Sin embargo, los productos genéricos se consideran así porque los productos de referencia a menudo corresponden a productos mejorados. Si fueran compatibles con el producto de referencia, se debe demostrar que tienen el mismo efecto terapéutico que el producto de referencia. Un producto de referencia o un medicamento comparativo identificado y certificado por la autoridad reguladora de la salud del país correspondiente. (Medina Arango 2009).

A nivel internacional, algunos estados otorgaron protección por patente y permitió el registro y venta de productos genéricos al vencimiento de la patente original, pero antes de permitir el registro y venta, los productos

genéricos deben establecer equivalencia terapéutica. Es objeto de investigación que hace posible la demostración de ésta equivalencia terapéutica (Medina Arango 2009).

Por tanto, estos estudios tienen como objetivo evitar las difíciles etapas preclínicas y clínicas de investigación y desarrollo que llevan a cabo los laboratorios farmacéuticos innovadores. (Medina Arango 2009).

El tema de la equivalencia terapéutica ha estimulado el debate internacional durante los últimos 25 años y la introducción de cambios en las pautas regulatorias. (Medina Arango 2009).¹

El uso de estudios de disolución-liberación in vitro se basa en el hecho de que después de la administración oral del fármaco de la forma farmacéutica sólida, la absorción del principio activo depende de la liberación, lisis y permeabilidad a través del tubo digestivo (Medina Arango 2009). Por la importancia de los dos primeros procesos y porque a menudo ocurren en paralelo en el cuerpo, algunos autores los incluyen en un concepto único llamado liberación-disolución. (Medina Arango 2009).²

La clásica prueba de disolución in vitro, que aparece en la farmacopea, permite la evaluación de la calidad entre lotes de medicamentos, guía el desarrollo de nuevas formulaciones y asegura la calidad y el rendimiento continuos de una serie de productos como el proceso de producción, cambiar el sitio de producción, mejorar el proceso de producción, etc. (Medina Arango 2009).

Esta prueba no debe confundirse con un estudio de la cinética de liberación del principio activo de la forma farmacéutica. Su finalidad es establecer condiciones de "tratamiento equivalente" con el producto (E) estudiado en circunstancias muy concretas. Producto de referencia (R), no requiere un estudio de bioequivalencia in vivo, es decir, es elegible para una exención de biodisponibilidad. (Medina Arango 2009).³

En el Perú, la legislación exige estudios de bioequivalencia para otorgar el Registro Sanitario a un medicamento genérico, sin embargo, el reglamento aprobado recientemente el 14 de septiembre del 2018 solo contempla 04 tipos de medicamentos. En enero de 2009, se modificó la Ley General de Salud (Ley N ° 2959 - Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios) en la medida en que cada ley requiere la aprobación del registro sanitario de los productos farmacéuticos. discute y establece criterios y requisitos para el diseño y realización de estudios sobre equivalencia, bioequivalencia y biodisponibilidad de los medicamentos requeridos. (Castrillón López 2009).⁶

Por tal motivo surge la necesidad de realizar estudios de Equivalencia Terapéutica al Diclofenaco 50 mg tabletas, puesto que tal medicamento pertenece a la lista de medicamentos esenciales de la OMS y al Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Perú, además no existen estudios previos de equivalencia terapéutica al diclofenaco potásico tabletas (Medina Arango 2009). (Ver Anexo N° 1)

1.2. Formulación del problema

¿Cuáles son los perfiles de disolución de las tabletas de diclofenaco de un producto de referencia y dos genéricos nacionales?

1.3. Justificación e importancia

1.3.1 Justificación

En el Perú, la legislación no exige estudios de bioequivalencia para todos los medicamentos en el mercado farmacéutico peruano 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 (Medina Arango 2009). 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 (Medina Arango 2009).

1.3.2. Importancia

Con respecto a la concentración del principio activo hay que aclarar que los medicamentos genéricos no tienen un 20% menos de principio activo que los de marca como mucha gente cree (Castrillón López 2009). Ése 20% no significa que exista esa variabilidad ni en la eficacia del medicamento, ni en el contenido real de principio activo, sino que hay un 20% de variabilidad en la absorción del fármaco de cualquier fármaco, la biodisponibilidad de cualquier principio activo varía entre los diferentes individuos e incluso entre los diferentes lotes de un medicamento (Castrillón López 2009). Los criterios para realizar estudios de bioequivalencia son muy estrictos, primero hay que realizar un diseño o protocolo detallado del estudio y presentarlo a un Comité Ético que lo tiene que aprobar (Castrillón López 2009). El protocolo debe incluir las buenas prácticas clínicas (GCP), las buenas prácticas de laboratorio (GLP) y las condiciones estandarizadas del estudio (como, por ejemplo, la composición y el horario de las comidas). Con respecto a los voluntarios escogidos para realizar el estudio, deben ser el número suficiente para asegurarse de que es capaz de demostrar diferencias significativas y se les deben realizar reconocimientos médicos completos antes, durante y después del estudio (Castrillón López 2009).

Generalmente, se realiza un estudio cruzado, es decir, todos los voluntarios reciben tanto el medicamento de referencia como el

genérico, con un “periodo de lavado” entre ambos y, para ello, se selecciona al azar que voluntarios van a recibir primero un medicamento u otro (Castrillón López 2009).

Ante esto el costo es muy elevado para ejecutar un estudio que involucre pacientes, entonces para ello surge los estudios de perfiles de disolución que son denominados de bioexención el cual son más baratos y fáciles de realizar, únicamente son candidatos aquellos que pertenecen a la clase I, II y algunos de clase III del Sistema de clasificación Biofarmacéutico (Castrillón López 2009).

1.4. Objetivos de la investigación

1.4.1. Objetivo General:

Determinar los perfiles de disolución en tabletas de diclofenaco de un producto de referencia y dos genéricos nacionales.

1.4.2. Objetivos Específicos:

1. Determinar los parámetros de control de calidad (peso promedio, identificación y contenido) de tabletas de diclofenaco para establecer el límite máximo del $\pm 5\%$ entre las formulaciones nacionales y el medicamento comparador.
2. Evaluar los perfiles de disolución de las tabletas de diclofenaco y definir si son intercambiables con el medicamento innovador Voltaren®.

3. Determinar las constantes de velocidad de disolución de las tabletas de Diclofenaco 50 mg frente al medicamento innovador Voltaren ®.

1.5. Hipótesis y variables

1.5.1. Hipótesis

El diclofenaco 50 mg tabletas de laboratorios nacionales son equivalentes con el medicamento de referencia Voltaren ® tabletas.

1.5.2. Variables

- **Variable independiente:** Perfiles de disolución
- **Variable dependiente:** Tabletado de diclofenaco 50 mg

CAPÍTULO II

BASES TEÓRICAS

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes Locales. -

Herrera O (2010). - En su trabajo de tesis “Equivalencia terapéutica in vitro del diazepam 10 mg tabletas dispensados en la ciudad de Ica comparado con el Valium ®”, demostró que tres de los medicamentos genéricos evaluados dos no son equivalentes con el producto de Marca Valium ® de laboratorios Roche¹.

Pino B (2015). - En su trabajo de tesis “Equivalencia terapéutica in vitro del Paracetamol 500 mg tabletas dispensados en la ciudad de Ica, determinó que dos de los tres medicamentos evaluados nos son equivalentes terapéuticos con el medicamento de Marca tylenol®².

2.1.2. Antecedentes Nacionales. –

No se tiene reportes de estudios realizados a nivel nacional hasta la actualidad.

2.1.3. Antecedentes Internacionales. -

Ponce D’León L y Jaramillo A (2004), en la Universidad Nacional de Colombia, realizaron el estudio titulado “Estudio de bioequivalencia in vitro de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano”. Se utilizó la metodología propuesta por la FDA. Concluyeron que solo

uno de los productos de amoxicilina es bioequivalente con el producto de referencia ³.

Agiar G, Gomes L et al (2005), investigadores de la Universidad de Fortaleza y la Universidad de Sao Paulo en Brasil realizaron el estudio “Evaluación biofarmacéutica in vitro de formas farmacéuticas sólidas que contienen doxiciclina”. Se hizo controles fisicoquímicos, evaluación de la eficiencia de disolución y cinética de disolución a un producto del mercado nacional y al producto de referencia. Concluyeron que los controles fisicoquímicos estaban dentro de los rangos adecuados, los perfiles presentaron cinética de primer orden y la eficiencia de disolución se encontró entre 58.48% y 78.39% ⁴.

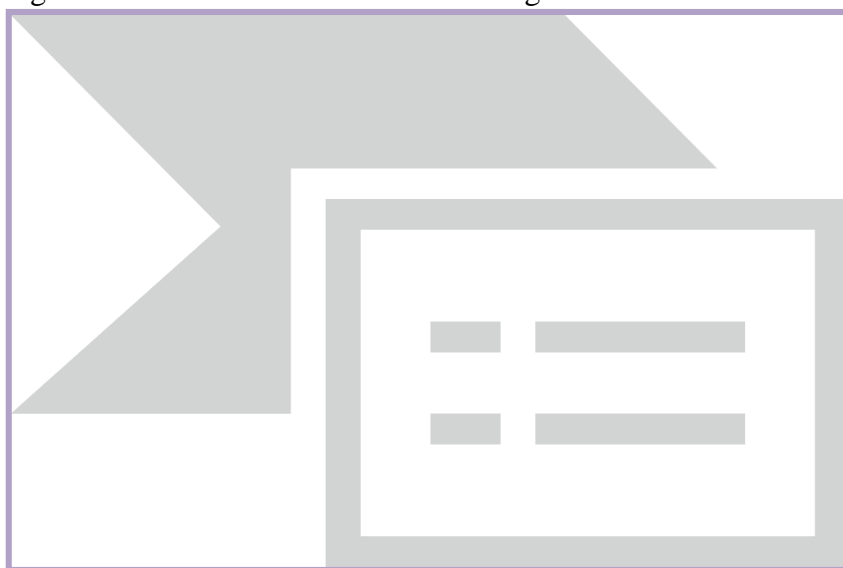
Fernández C (2010), en la Universidad San Carlos de Guatemala, realizó una tesis denominada “Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala, comparados con el medicamento innovador mediante perfiles de disolución”. Realizó perfiles de disolución a 3 productos genéricos y al de referencia. Para la comparación de los perfiles utilizó un modelo estadístico multivariado con efecto anidado y el modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud. Demostró que ninguno de los tres productos genéricos estudiados es intercambiable con el medicamento innovador ⁵.

2.2. Marco teórico

2.2.1. El sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB)

Descripción y Fundamento Científico: El SCB es la base científica para clasificar los principios activos en función de su solubilidad en agua y permeabilidad intestinal. Combinado con la tasa de disolución del fármaco, SCB considera tres factores principales que regulan la tasa y la cantidad de fármaco absorbido por FFSOLI. (Castrillón López 2009): **Solubilidad, permeabilidad y liberación-disolución intestinal.**⁶

Figura 1. Permeabilidad del intestino delgado



Según el SCB, los principios activos se clasifican así:

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SCB)	ALTA SOLUBILIDAD	BAJA SOLUBILIDAD
ALTA PERMEABILIDAD	CLASE I	CLASE II
BAJA PERMEABILIDAD	CLASES III	CLASE IV

a) Solubilidad

La determinación del grupo de sustancias activas con respecto a su solubilidad (según el SCB) considera la concentración máxima de dosis del producto de liberación inmediata sujeto al requisito de exención biológica. (Castrillón López 2009).

Por ejemplo, si el ingrediente activo está en forma de tabletas de 500 mg, 850 mg, 1000 mg, en FFSOLI este ingrediente activo es un vehículo acuoso cuando la concentración de dosis más alta (1000 mg) se disuelve en 250 ml o menos (Castrillón López 2009).⁷

b) Permeabilidad

La clasificación del principio activo se basa indirectamente en la medición de la absorbancia del principio activo en humanos (una pequeña parte de la dosis absorbida, no basada en la biodisponibilidad sistémica) y en medición de la tasa de transferencia de masa a través de la membrana humana (Castrillón López 2009).

Alternativamente, se puede usar un sistema no humano capaz de predecir la absorción de fármacos en humanos (p. Ej., Cultivo de células epiteliales in vitro) (Castrillon López 2009). En ausencia de evidencia de inestabilidad gastrointestinal, basada en decisiones de balance de masa, o cuando la tasa de absorción de la dosis humana se establece

en el 90% o más de la dosis intravenosa de referencia, la acción principal es hiperosmolar (Castrillón López 2009).⁸

c) Cinética de Liberación – disolución de las FFSO.

Los FFSO se clasifican según su velocidad de liberación y disolución rápida o lenta (Castrillon López 2009). En este contexto, cuando se cumplen ciertos criterios, el SCB puede utilizarse como una herramienta de desarrollo de fármacos para ayudar a la industria farmacéutica a satisfacer la necesidad de inmunidad biológica (Castrillón López 2009).

La diferencia observada in vivo entre la velocidad y la cantidad de absorción del principio activo de dos fármacos orales sólidos (equivalentes o sustitutos) es in vivo (Castrillón López 2009). Sin embargo, si la rápida lisis in vivo de FFSOLI implica el vaciamiento gástrico y el principio activo es muy permeable, es poco probable que la velocidad y la cantidad de absorción del fármaco dependan de la lisis gastrointestinal y / o la liberación del fármaco (Castrillón López 2009).

En estos casos, no es necesario demostrar BD o BE comparativo in vivo para un medicamento que contiene una sustancia activa de clase 1, a menos que la forma farmacéutica y los aditivos utilizados en el proceso de

fabricación tengan un impacto significativo, incluida la absorción (Castrillón López 2009).

Este método es una herramienta muy útil para que los países en desarrollo avancen en marcos de investigación orientados a establecer equivalencias terapéuticas entre fármacos similares. Se cree que este es un paso limitante en la absorción del fármaco debido a su capacidad para actuar como una solución oral in vivo (Alvarez Lara, 2009). También hay alguna evidencia de que ciertos medicamentos fabricados con CLASE 2 también pueden ser candidatos para bioexención. Sin embargo, ha habido mucho debate científico sobre los requisitos de disolución in vitro que deben establecerse para garantizar que la disolución y la administración de fármacos no tengan un impacto significativo en la biodisponibilidad in vivo (Alvarez Lara, 2009). Algunos autores han propuesto extender el tiempo biológico para los principios activos del grupo 3 eficaces, con la dosis absorbida, el principio activo de la formulación de rápida disolución y la forma farmacéutica inalterada en el tracto intestinal. (Álvarez Lara 2009) .¹⁰

2.2.2. Avances científicos y normativos- reguladores relacionados con bioexención

a) Organización Mundial de la Salud

Recientemente, la OMS eximió los productos que contienen ingredientes activos del Grupo 3 que se disuelven muy rápidamente (> 85% en 15 minutos) en tres medios de disolución establecidos y productos ácidos del Grupo 2, bajo o alto. Si la relación dosis / disolución del principio activo es igual o inferior a 250 ml, el pH 6,8 (pero no necesariamente pH 1,2 y 4,5) y el producto "similar" se disuelven rápidamente, la solubilidad a pH 6,8 y la rápida solubilidad en tres (> 85% soluble en 30 min a pH 6,8), el perfil de solubilidad similar al del producto de control a pH 1,2; 5 y 6.8 (Alvarez Lara 2009).

En estos casos, el excipiente debe evaluarse cuidadosamente, como el tipo y la cantidad de tensioactivo en la formulación. (Alvarez Lara 2009).

b) Organización y Asociaciones científicas y profesionales:

La Federación Internacional de Productos Farmacéuticos (FIP) y la Sociedad Estadounidense de Científicos Farmacéuticos intentan establecer metodologías apropiadas y reconocidas internacionalmente que caractericen los ingredientes activos dentro de SCB, lo que da como resultado un aumento en el desarrollo de monografías específicas sobre principios. Esto

representa una contribución importante para avanzar en el problema de la inmunidad biológica. (Alvarez Lara 2009).¹¹

2.2.3. Metodología para clasificar los principios activos en base a su solubilidad, permeabilidad

Para la bioexención de un estudio de BE, u producto “*similar*” debería exhibir características de liberación-disolución *in vitro* muy rápidas o rápidas, dependiendo de las propiedades SCB del principio activo (Alvarez Lara 2009).

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 (Alvarez Lara 2009).

2.2.4. Productos Farmacéuticos de muy rápida liberación - disolución

Son fármacos con más de 85% de principio activo en comparación con los principios publicados en su etiqueta, disuelto utilizando un agitador de 75 rpm (Dispositivo II USP) o un dispositivo de canasta de 100 rpm (Dispositivo I USP) después de 15 minutos, disueltos en un volumen de 900 ml. En cada uno de los siguientes medios (Arias Londoño 2009);

- **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 (Arias Londoño 2009).

La liberación de ingredientes de sustitutos con el mismo pH y capacidad amortiguadora, siempre que se haya demostrado que no afecta ciertas propiedades fisicoquímicas (como la fuerza iónica) del medio, puede cambiar la velocidad de disolución (Arias Londoño 2009).

2.2.5. Productos Farmacéuticos de Rápida Liberación-Disolución

Contienen 85% más de principios activos, que lo declarado y se disuelven después de 30 min usando un agitador (Dispositivo II USP) a 75 rpm o un dispositivo de canasta (Dispositivo I USP) a 100 rpm. En volúmenes de 900 ml o menos, con cada uno de los siguientes medios (Arias Londoño 2009):

- **Una solución de pH 1, 2:** Conocido industrialmente como Fluido Simulado Gástrico HCl 0,1N el cual no contiene las enzimas gástricas propias del estómago; **(2) Una solución amortiguadora de cambios bruscos de pH diseñada con un pH 4,5:** llamado Buffer Acetato y **(3) Una solución de pH 6,8:** al cual se denomina Buffer Fosfato o Fluido Intestinal Simulado USP exento de enzimas gástricas (Arias Londoño 2009).

2.2.6. Condiciones experimentales de los estudios científicos liberación-disolución para optar una bioexención

a. Aparatos y Procedimientos:

Tienen un contenido de ingrediente activo 85 ° mayor que el reivindicado, 30 min usando un agitador (Dispositivo II USP) a 75 rpm o un dispositivo de canasta (Dispositivo USP I) a 100 rpm. Se derretirá más tarde. La prueba de solubilidad 987 en cada uno de los siguientes medios, con un volumen de 900 ml o menos, debe realizarse con USPI a 100 rpm o USP II a 75 rpm usando medio disuelto: disolver lo siguiente a 900 ml. (Arias Londoño 2009):

- 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) Una solución amortiguadora de pH 6,8: Buffer Fosfato o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas (Arias Londoño 2009).

El equipo y los procedimientos generales para demostrar la cinética de disolución y liberación del principio activo de la forma farmacéutica, así como los métodos en los que es necesario verificar los procedimientos utilizados en esta revisión, son requisitos establecidos en la farmacopea oficial. Es USP (Arias Londoño 2009).

b. Validación del método de liberación – disolución:

Para mejorar la confiabilidad de los resultados experimentales, es necesario verificar el método utilizado, la validación es el proceso de demostrar la aplicabilidad de un método analítico y evidencia documentada con alta probabilidad para demostrar que el método es confiable para producir los resultados esperados dentro de un período de tiempo determinado. (Arias Londoño 2009)¹².

- **Calibración mecánica:** Antes de realizar las mediciones, se deben confirmar los siguientes parámetros importantes del proceso de fusión: verticalidad, movimientos radiales y alternativos del eje, movimientos de ida y vuelta de la cesta, cambios bruscos en la velocidad de temperatura, velocidad de rotación del eje y altura de la cesta. (Arias Londoño 2009).
- **Calibración Química:** Deben usarse dos calibradores USP, una tableta de prednisona y una tableta de ácido salicílico, y las especificaciones de la Solución 1 o 2 deben verificarse según sea necesario. (Arias Londoño 2009).
- **Medio de disolución:** El medio de disolución debe desgasificarse. Calentar a 1 ° C, filtrar al vacío cada medio disuelto y utilizar un filtro adecuado con agitación vigorosa. Generalmente se recomienda utilizar un filtro de membrana de 0,5 mm. Uno de los métodos más utilizados y recomendados es: USP (Arias Londoño 2009).

c. Validación de la Metodología Analítica:

La espectroscopia UV es una técnica simple que minimiza los costos de solventes y se usa comúnmente para analizar muestras tomadas en estudios de liberación de solutos. Otra opción es la cromatografía líquida de alta resolución. De hecho, su principal ventaja es que facilita la detección de interferencias de ciertos aditivos y optimiza la sensibilidad del ensayo (Arias Londoño 2009).

Los parámetros recomendados para validar el método analítico utilizado son especificidad, rango, exactitud, precisión de método, precisión inmediata, robustez, estabilidad, influencia al filtro (Véase ANEXO 8). El efecto del sistema de filtración sobre la muestra extraída del vial de disolución, la estabilidad del objeto analítico en solución, la precisión intermedia y los límites de cuantificación y detección de se requieren el objeto analítico. (Arias Londres 2009).

2.2.7. Situaciones en las que no aplican las bioexenciones ¹⁴

Las bioexenciones en base al SCB no son aplicables para los siguientes productos farmacéuticos (Medina Arango 2009):

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 farmacodinámicos, y/o donde la información científica farmacológica disponible del principio activo indica que presenta una ventana terapéutica estrecha (Medina Arango 2009). Los ejemplos incluyen digoxina, litio, fenitoina, teofilina y warfarina (Medina Arango 2009).

Ya que no siempre todos los fármacos que están sujetos a monitoreo terapéutico o a monitoreo farmacodinámicos 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 (Medina Arango 2009).

Productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral

Para formas farmacéuticas diseñadas para absorción en la cavidad oral (por ejemplo, comprimidos sublinguales o bucales), no es apropiada una solicitud de bioexención de estudios de BD /BE *in vivo* en base al SCB (Medina Arango 2009).

2.2.8. Medicamentos que requieren estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* ¹⁵

Liberación inmediata cuando se cumple uno o más de los siguientes criterios Fármaco oral sistémico:

- Uso severo de fármaco

- Rango terapéutico estrecho (margen de seguridad) y / o curva de dosis-respuesta abrupta
- Biodisponibilidad o evidencia de bioequivalencia documentada API o problemas relacionados con sus formulaciones (no relacionados con problemas de solubilidad)
- La evidencia científica es el API polimórfico utilizado en la fabricación, sugiere que excipientes y / o procesos farmacéuticos pueden afectar la bioequivalencia (Medina Arango2009).
- Fármacos parenterales, no inyectables diseñados para funcionar por absorción sistémica (parches transdérmicos, supositorios, geles de testosterona, anticonceptivos intradérmicos, etc.)
- Fármacos de liberación sostenida diseñados para funcionar por absorción sistémica (Medina Arango 2009).
- Producto de combinación de dosis fija sistémica cuando al menos uno de los API requiere estudios in vivo.
- Este medicamento no es una solución para uso no sistémico (oral, nasal, ocular, cutáneo, recto, vaginal, etc.) y está diseñado para actuar sin absorción sistémica (Medina Arango2009). En estos casos, la equivalencia se establece mediante estudios comparativos. Estudios clínicos, farmacodinámicos, cutáneos y / o farmacocinéticos in vitro (Medina Arango2009). En algunos casos, por razones de seguridad, por ejemplo, es posible que sea

necesario medir los niveles de IFA para garantizar una absorción sistémica no deseada (Medina Arango, 2009).

2.2.9. El Diclofenaco ¹⁶

El diclofenaco ha sido empleado tanto por vía oral, en formas farmacéuticas de liberación regular o prolongada, como por la intramuscular, intravenosa, suspensiones, gel, supositorios, y gotas ópticas, la absorción sistémica, dentro de dosis entre 25 mg a 150 mg, depende de estas formas, la biodisponibilidad, cuando se administra por vía oral, alcanza al 90%, con un 60% de la droga que pasa a la circulación en forma intacta (Medina Arango 2009). Las concentraciones plasmáticas suelen ser mayores cuando se reduce la depuración hepática (Medina Arango 2009).

La mucosa oral y colónica, afirman los investigadores, presentan similares capacidades absorptivas para el diclofenaco, y la biodisponibilidad, a partir de la administración por vía intestinal baja, alcanza una media del 78%, lo cual puede explicarse por el hecho de que la droga no sufre el proceso del primer pasaje hepático (Medina Arango 2009).

Las formas farmacéuticas en tabletas, suspensión o cápsulas se acompañan de una absorción completa, alcanzando la concentración máxima entre los 10 y 40 minutos, Las tabletas con recubrimiento entérico o los supositorios producen una absorción que permite

alcanzar niveles plasmáticos máximos entre 1,5 y 2 horas (Medina Arango 2009). Las tabletas con recubrimiento entérico se comportan, en este sentido, de manera análoga a la de las formas de liberación prolongada, de todos modos, existe una variación de la biodisponibilidad entre los diversos preparados comerciales, además, se producen picos máximos variables en relación a la presencia o no de ingesta de alimentos, estas variantes se vinculan a cambios en el pH del tracto digestivo durante su pasaje por el mismo, si bien los supositorios resultan rápidamente absorbidos, los productos de diclofenaco de liberación prolongada dependen del tiempo que dura la evacuación gástrica (Medina Arango 2009). Cuando se desea obtener efectos rápidos, se recomienda el empleo de suspensiones de sales de potasio, que aseguran el logro del alivio sintomático a la brevedad, se ha empleado una nueva formulación de diclofenaco consistente en sales dispersables, que alcanzan más rápidamente concentraciones plasmáticas deseables; hay también dispositivos cargados con un hidrogel de diclofenaco que asegura una buena disponibilidad bucal (Medina Arango 2009).

El empleo de dispositivos tópicos de marcados efectos locales sirve para evitar los indeseables efectos gastrointestinales de todos los AINE; además son útiles a nivel de piel, celular subcutáneo y músculo, pero se desconoce qué ocurre con las articulaciones (Medina Arango 2009). Las cremas sódicas de diclofenaco permiten alcanzar concentraciones articulares 20 veces superiores a las

plasmáticas; y los parches conteniendo la droga resultan eficaces, a la vez que permiten su liberación gradual (Medina Arango 2009). La absorción y penetración óptica de diclofenaco tópico lo convierte en una droga útil para el uso en el posoperatorio de cataratas (Medina Arango 2009).

2.3 MARCO CONCEPTUAL

- a. **Alternativa farmacéutica:** Medicamentos que contienen el mismo número de moles de IFA pero diferentes formas farmacéuticas (comprimidos, cápsulas, etc.) o formas químicas (sales, ésteres, etc.). Las alternativas farmacéuticas que proporcionan la misma cantidad de ingrediente activo para la misma vía de administración pero que no son farmacéuticamente equivalentes pueden ser o no equivalentes terapéuticos. (Medina Arango 2009).
- b. **Biodisponibilidad:** El nivel y la cantidad de IFA absorbida por la forma de dosificación y disponible en la forma de dosificación no cambia en la circulación sistémica. Por lo tanto, en el mismo individuo, se esperaría que las concentraciones plasmáticas que son esencialmente las mismas a lo largo del tiempo den lugar a concentraciones predominantemente en el sitio de acción. (Medina Arango 2009).
- c. **Bioequivalencia:** Comparación de biodisponibilidad entre un producto de fuentes múltiples y un producto de referencia. Dos fármacos son bioequivalentes si son fármacos equivalentes o alternativos, y su biodisponibilidad después de la administración a la misma dosis

molecular es esencialmente su efecto, similar en el sentido de que puede ser el mismo. (Medina Arango 2009).

- d. **Bioexención:** Excepción de realizar estudios in vivo para demostrar equivalencia terapéutica (Medina Arango 2009).
- e. **Estudios de Equivalencia:** Pueden utilizar métodos in vivo o in vitro para determinar la equivalencia terapéutica entre productos de origen múltiple y productos de referencia. A los efectos de este documento, los estudios de bioequivalencia se refieren únicamente a los estudios comparativos de equivalencia farmacocinética in vivo que determinan las concentraciones plasmáticas o urinarias de fármacos y / o sus metabolitos. Su comportamiento a lo largo del tiempo. (Medina Arango 2009).
- f. **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 (Medina Arango 2009).
- g. **Equivalentes Farmacéuticos:** Los fármacos en la misma forma de dosificación y que contienen la misma cantidad de moléculas de IFA están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen los mismos estándares de calidad o equivalentes. (Medina Arango 2009).
- h. **Equivalentes terapéuticos:** Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas 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 (Medina Arango 2009).

- i. 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) (Medina Arango 2009).
- j. 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 (Medina Arango 2009).
- k. 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.
- l. Producto de referencia o comparador:** Producto farmacéutico con el cual el producto multifuente pretende ser intercambiable (Medina Arango 2009).
- m. Producto farmacéutico intercambiable:** Es aquel que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con este en la práctica clínica (Medina Arango 2009).
- n. Producto innovador:** Generalmente es aquel que fue autorizado por primera vez sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia (Medina Arango 2009).

- o. Productos multifuentes:** Todos estos son medicamentos que no son innovadores. Son fármacos equivalentes o sustitutos de fármacos que pueden ser equivalentes terapéuticos o no. Los medicamentos de múltiples fuentes que son equivalentes in vivo o in vitro se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden declararse compatibles, también conocidos como medicamentos genéricos. (Medina Arango 2009).
- p. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB):** Este es un marco científico para clasificar los AMI basados en la solubilidad en agua y la permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la lisis del fármaco, SCB regula la velocidad y la cantidad de absorción (exposición) de IFA de la forma de dosificación oral sólida liberada, teniendo en cuenta tres factores: solubilidad intestinal, solubilidad y osmolalidad. (Medina Arango 2009).

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1. Tipo, Nivel y diseño de la experimentación

3.1.1. Tipo: Aplicada.

La investigación es aplicada puesto que los resultados obtenidos en los perfiles de disolución para cada muestra del diclofenaco son comparados con el producto de referencia: Voltaren ® de laboratorio Novartis, F.V. 05 2022. Utilizando un modelo matemático validado por los expertos de la OMS llamado factor de similitud (f_2).

3.1.2. Nivel de investigación: Prospectivo

La investigación tuvo un solo momento, se establecieron las características de la variable para luego establecer una comparación y consolidar explicaciones de lo acontecido (Medina Arango 2009).

3.1.3. Diseño de investigación: Descriptiva

Se realizó la observación de las características de la muestra.

3.2. Población – Muestra

El espacio cubierto por este estudio incluye todos los comprimidos de diclofenaco de 50 mg fabricados por empresas farmacéuticas nacionales certificadas por Buenas Prácticas de Fabricación (BPM) y se seleccionó a dos laboratorios, uno de ellos producía diclofenaco de 50 mg en tabletas y el otro laboratorio fabricaba medicamento innovador el cual fue el

medicamento estándar para el estudio, el cual era distribuido en farmacias de Ica. (Medina Arango 2009).

Esta muestra contiene dos medicamentos con el mismo ingrediente activo, concentración y forma de dosificación vendidos a nivel nacional (tabletas de diclofenaco de 50 mg) y un medicamento genérico o modificado de un laboratorio multinacional para utilizarlo como referencia. (Medina Arango 2009).

Se analizaron dos marcas diferentes de medicamentos locales de un lote (36 tabletas en cada lote). Un lote para uso innovador (36 tabletas por lote de estudio) (Medina Arango 2009).

A continuación, se comparó el diclofenaco de múltiples fuentes con el fármaco de control Voltaren® tabletas de 50 mg mediante una prueba de perfil de disolución. Tenga en cuenta que los resultados de los dos lotes de cada laboratorio se promediaron y se realizaron cálculos para establecer la equivalencia del tratamiento como se muestra. Según el Comité de Expertos en Especificaciones de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (Medina Arango 2009).

3.3. Técnicas de recolección de datos

3.3.1. Ensayos Físicos y Químicos

- **Aspecto:** Comprimidos recubiertos, de aspecto uniforme.
- **Variación de Peso:** Determinar el peso promedio, midiendo individualmente el peso de 20 comprimidos.

- **Variación de Peso:** Deben quedar comprendidos entre $\pm 10\%$ del peso promedio.

3.3.2. Ensayo de Identificación

La gráfica del espectro de absorción ultravioleta de la muestra obtenida de la preparación del ensayo corresponde a la obtenida por el estándar preparado para el ensayo.

3.3.3. Ensayo de Valoración:

Véase ANEXO 09.

3.3.4. Toma de Muestras:

Las muestras se toman automáticamente directamente del contenedor de soluto a la celda del medidor de flujo del espectrómetro UVVIS en cada tiempo de muestreo establecido por el software del instrumento. Se realizaron lecturas directamente en cada punto de tiempo de muestreo y en cada medio de lisis, luego se utilizó el medio de lisis como blanco para interpolar la reacción en la curva generada por el estándar de referencia (Medina Arango2009).

3.3.5. Cálculos:

a. Miligramos (mg) de principio activo liberado

El contenido de ingrediente activo en el extracto se obtuvo de acuerdo con una ecuación de regresión lineal.

b. Cálculo de la constante de disolución

Véase ANEXO 10.

3.4. Análisis e Interpretación de datos

El muestreo se realizó utilizando medicamentos seleccionados al azar de cada lote vendido para determinar la equivalencia terapéutica de "tabletas de diclofenaco de 50 mg" de múltiples fuentes distribuidas en una instalación farmacéutica en Ica (Medina Arango, 2009). Cada prueba de disolución está influenciada por tres pH diferentes y requiere 12 tabletas en diferentes lotes de dos laboratorios de fabricación certificados por BPM para garantizar la reproducibilidad de los datos obtenidos. Esto aporta más valor a la investigación. (Medina Arango 2009).

El porcentaje de solubilidad en el primer punto de muestreo debe tener un coeficiente de variación o desviación estándar relativa que no exceda los 20%, y los puntos posteriores deben ser del 10% (Medina Arango2009).

La determinación de diferentes concentraciones de diclofenaco soluble durante una prueba de solubilidad realizada durante un período de tiempo determinado proporciona curvas representativas para el diclofenaco multifuente y de referencia (Medina Arango2009). La comparación de los perfiles de disolución del producto afectado y el producto de referencia se llevó a cabo utilizando un cálculo estadístico confirmado por los expertos de la OMS, a saber, el factor de similitud (f_2) (Medina Arango2009). Los cálculos de similitud, cinética y datos estadísticos para la prueba se realizaron en el programa Microsoft Excel 2013. Se utilizó el programa Prisma 3.0 para gráficos de rutina. Se realizó un análisis correspondiente

para determinar la equivalencia terapéutica de comprimidos de diclofenaco 50 mg en las instalaciones del Departamento de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional "San Luis Gonzaga" (Medina Arango2009).

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados

Tabla 1. Ensayo de contenido del diclofenaco 50 mg en tabletas por espectrofotometría UV según la BP 2017.

Medicamento	Laboratorio	Lote	Contenido (mg)	% Principio Activo X ± DE
Voltaren® 50 mg tab (REFERENCIA)	Laboratorio Novartis	NV-3456	50,00	100,0 ± 0,10
Diclofenaco 50 mg tab (GENÉRICO)	“A”	10831354	50,50	100,50 ± 0,50
Diclofenaco 50 mg tab (GENÉRICO)	“B”	1090354	49,50	99,50 ± 0,50

INTERPRETACIÓN: Se establece que no existe diferencia del $\pm 5\%$ de las formulaciones nacionales con el medicamento de referencia Voltaren® por lo que se puede realizar los perfiles de disolución y compararlos tal como establece los expertos de la OMS

Tabla 2. Perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas de laboratorio "A" en medio pH 1,2

Medio	Tiempo (min)	Producto Test (n=12)		Producto de Referencia (n=12)	
		% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 1,2	5	97,53 ± 1,37	1,34	90,91 ± 2,09	2,05
	10	98,63 ± 1,33	1,28	92,55 ± 2,33	2,18
	15	98,27 ± 1,38	1,33	99,95 ± 2,11	2,08
	20	98,63 ± 1,34	1,30	99,37 ± 2,06	2,03
	25	99,01 ± 1,31	1,27	99,84 ± 2,04	2,02
	30	99,41 ± 1,29	1,27	99,27 ± 1,96	1,96
	45	99,76 ± 1,25	1,24	99,73 ± 1,95	1,98
	60	99,88 ± 1,80	1,82	99,18 ± 1,93	1,99

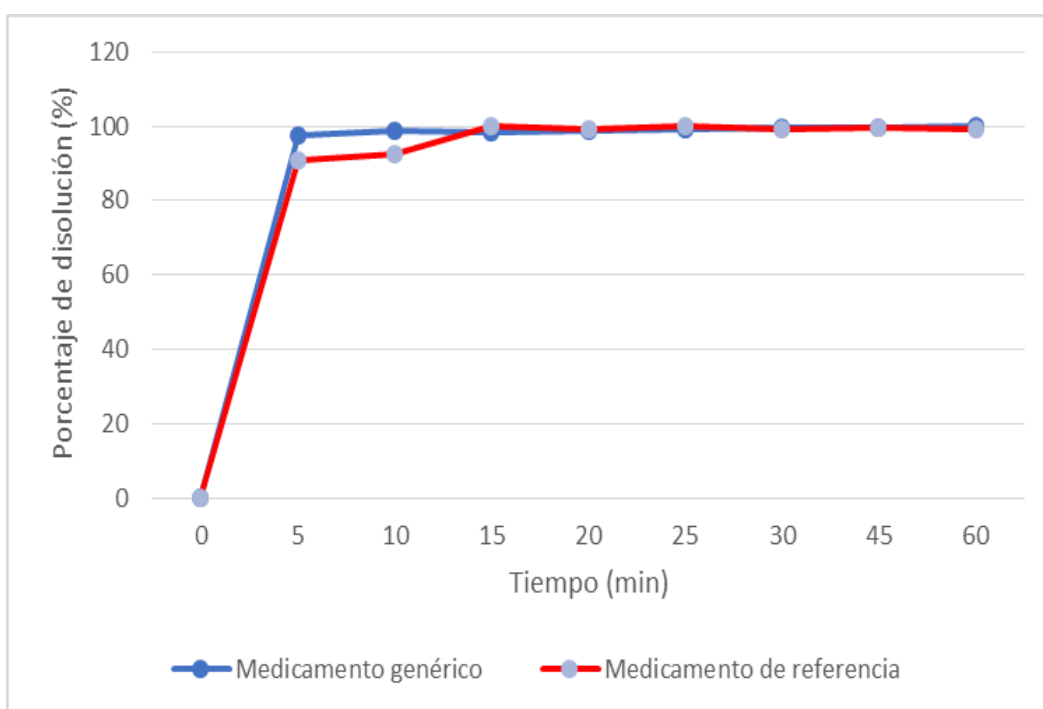


Figura 5. Curva de comparación del perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas del laboratorio "A" en medio pH 1,2

Tabla 3. Perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas de laboratorio "B" en medio pH 1,2

Medio	Tiempo (min)	Producto Test (n=12)		Producto de Referencia (n=12)	
		% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 4,5	5	89,51 ± 0,68	1,05	90,91 ± 2,09	2,05
	10	89,72 ± 0,95	1,53	92,55 ± 2,33	2,18
	15	89,13 ± 1,12	1,56	99,95 ± 2,11	2,08
	20	90,66 ± 1,29	1,28	99,37 ± 2,06	2,03
	25	92,49 ± 1,46	1,79	99,84 ± 2,04	2,02
	30	94,18 ± 1,56	1,24	99,27 ± 1,96	1,96
	45	97,66 ± 1,88	1,89	99,73 ± 1,95	1,98
	60	100,43 ± 2,16	1,69	99,18 ± 1,93	1,99

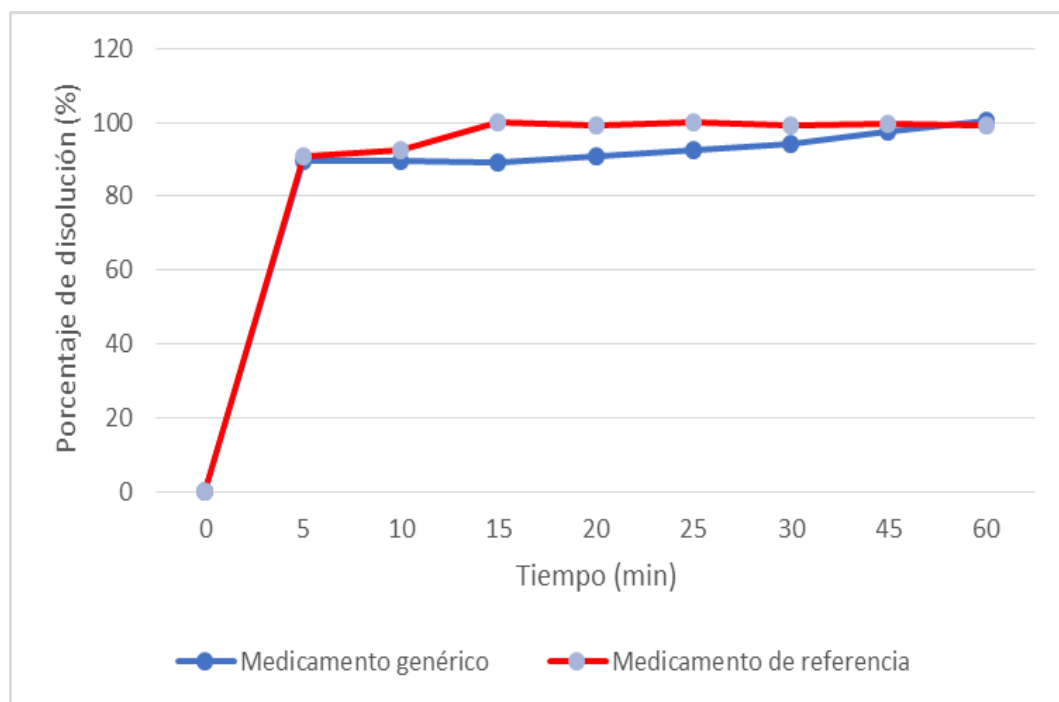


Figura 6. Curva de comparación del perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas del laboratorio "B" en medio pH 1,2

Tabla 4. Perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas de laboratorio "A" en medio pH 4,5

Medio	Tiempo (min)	Producto Test (n=12)		Producto de Referencia (n=12)	
		% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 4,5	5	56,10 ± 1,85	1,49	60,10 ± 0,85	1,21
	10	56,82 ± 2,17	1,11	61,40 ± 1,31	1,12
	15	54,81 ± 2,09	1,02	69,28 ± 1,74	1,44
	20	61,13 ± 2,02	1,91	74,44 ± 2,05	1,61
	25	66,35 ± 1,98	1,27	78,70 ± 2,40	1,92
	30	70,54 ± 2,01	1,98	82,21 ± 2,63	1,04
	45	79,18 ± 2,07	1,50	89,53 ± 3,25	1,47
	60	85,16 ± 2,01	1,09	89,90 ± 3,76	1,79

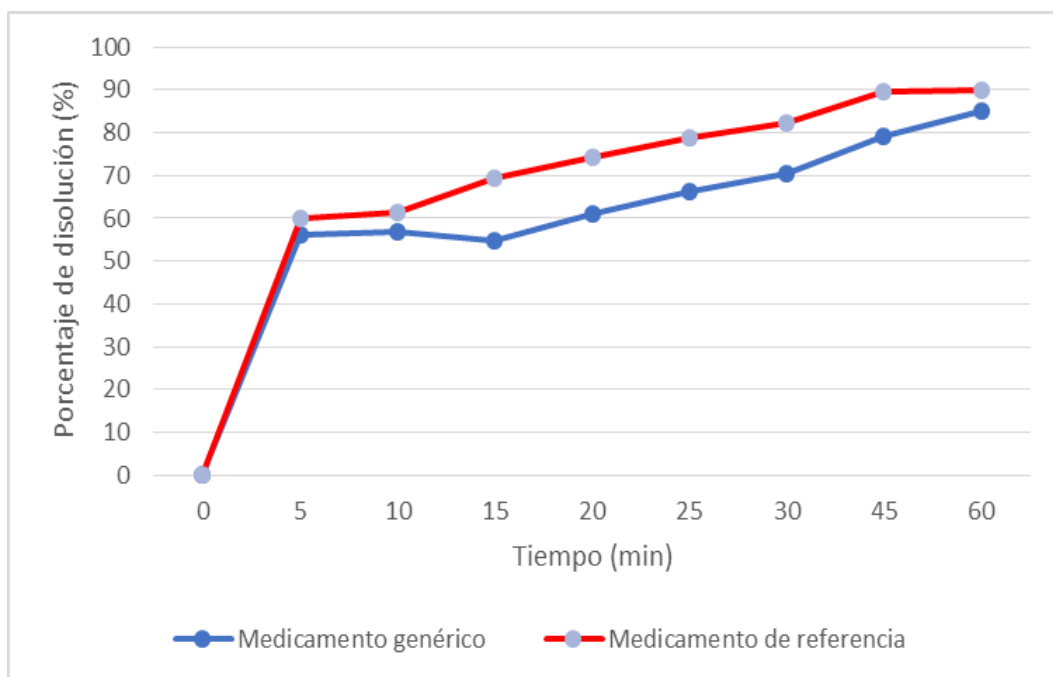


Figura 7. Curva de comparación del perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas del laboratorio "A" en medio pH 4,5

Tabla 5. Perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas de laboratorio "B" en medio pH

Medio	Tiempo (min)	Producto Test (n=12)		Producto de Referencia (n=12)	
		% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 4,5	5	41,51 ± 1,68	2,05	60,10 ± 0,85	1,21
	10	45,72 ± 1,95	2,53	61,40 ± 1,31	1,12
	15	48,13 ± 1,12	2,56	69,28 ± 1,74	1,44
	20	50,66 ± 1,29	2,28	74,44 ± 2,05	1,61
	25	52,49 ± 1,46	2,79	78,70 ± 2,40	1,92
	30	54,18 ± 1,56	2,24	82,21 ± 2,63	1,04
	45	58,52 ± 2,88	2,89	89,53 ± 3,25	1,47
	60	61,00 ± 2,16	2,69	89,90 ± 3,76	1,79

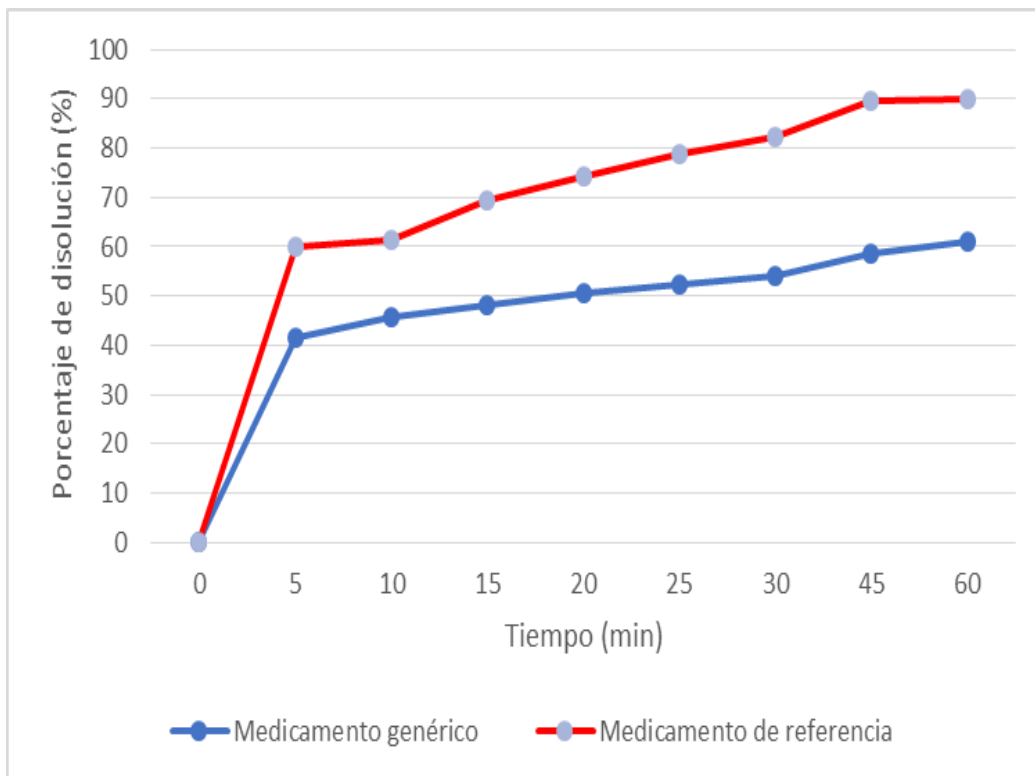


Figura 8. Curva de comparación del perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas del laboratorio "B" en medio pH 4,5

Tabla 6. Perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas de laboratorio "A" en medio pH 6,8

Medio	Tiempo (min)	Producto Test (n=12)		Producto de Referencia (n=12)	
		% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 6,8	5	46,12 ± 0,52	2,05	46,83 ± 1,08	3,02
	10	48,32 ± 0,85	2,53	49,37 ± 1,45	3,69
	15	56,02 ± 2,10	2,56	57,25 ± 1,81	3,83
	20	63,16 ± 0,84	2,28	63,63 ± 2,16	3,02
	25	75,17 ± 2,2	2,79	69,31 ± 2,50	4,21
	30	78,45 ± 1,56	5,24	76,97 ± 2,75	3,30
	45	80,66 ± 0,88	2,50	82,79 ± 3,40	3,67
	60	81,23 ± 0,04	2,09	82,85 ± 3,90	3,95

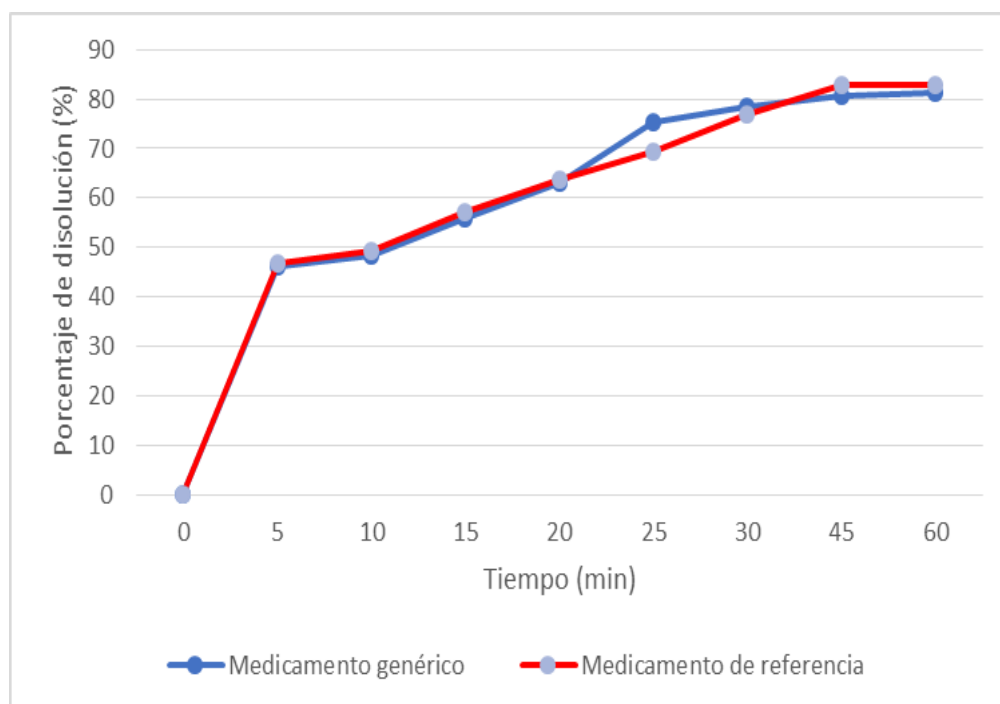


Figura 9. Curva de comparación del perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas del laboratorio "A" en medio pH 6,8

Tabla 7. Perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas de laboratorio "B" en medio pH 6,8

Medio	Tiempo (min)	Producto Test (n=12)		Producto de Referencia (n=12)	
		% disuelto X ± DE	C.V.	% disuelto X ± DE	C.V.
pH 6,8	5	41,51 ± 0,47	4,05	46,83 ± 1,08	3,02
	10	45,72 ± 0,55	3,53	49,37 ± 1,45	3,69
	15	48,13 ± 1,19	6,56	57,25 ± 1,81	3,83
	20	50,66 ± 0,88	4,28	63,63 ± 2,16	3,02
	25	52,49 ± 1,08	4,79	69,31 ± 2,50	4,21
	30	54,18 ± 1,27	5,24	76,97 ± 2,75	3,30
	45	57,66 ± 1,63	5,89	82,79 ± 3,40	3,67
	60	58,00 ± 2,04	6,69	82,85 ± 3,90	3,95

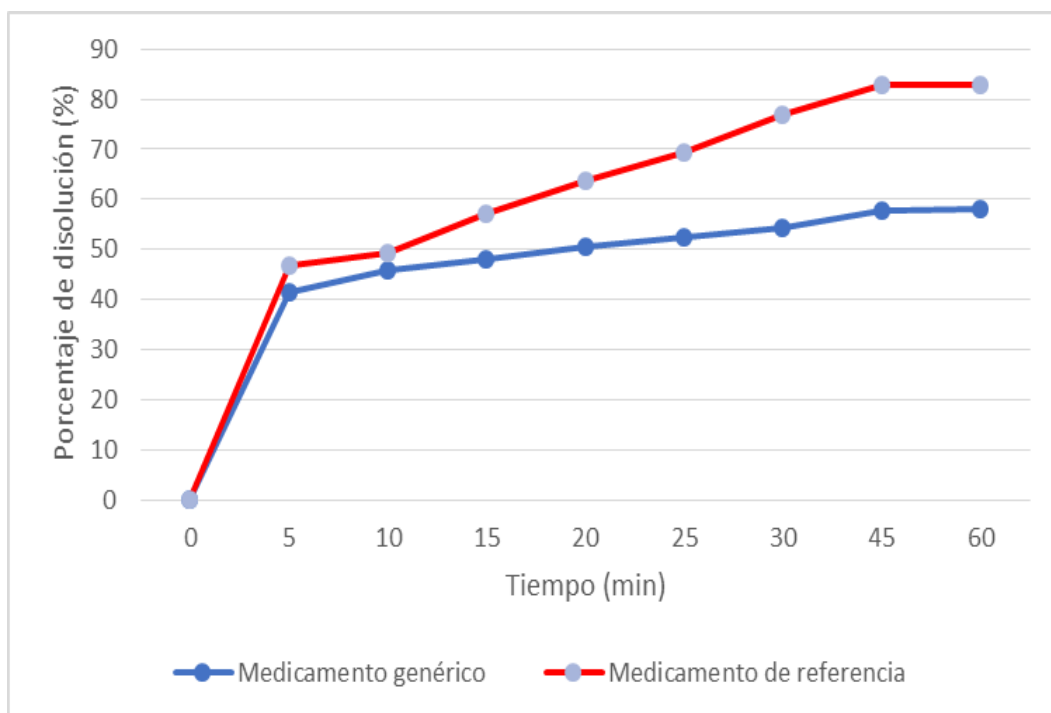


Figura 10. Curva de comparación del perfil de disolución del diclofenaco 50 mg tabletas del laboratorio "B" en medio pH 6,8

Tabla 8. Factor de similitud del diclofenaco 50 mg tabletas multifuentes en los tres medios de disolución para establecer equivalencia terapéutica.

MEDICAMENTO	LABORATORIO	Factor de similitud		
		pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
Diclofenaco 50 mg tab (GENÉRICO)	“A”	No aplica	73.00	70.45
Diclofenaco 50 mg tab (GENÉRICO)	“B”	No aplica	65.00	72.11

Interpretación: No aplica por que más del 85 % del principio activo se disolvió antes de los 15 minutos de muestreo.

4.2. Discusión

Este estudio se basó en la comparación de perfiles de disolución de tabletas de diclofenaco de 50 mg de dos laboratorios nacionales diferentes y se distribuyó al Laboratorio Farmacéutico de la ciudad de Ica utilizando Voltaren como referencia y utilizando un factor de similitud (f2) Recomendación del experto de la OMS (Medina Arango 2009)⁶,

Las muestras de los laboratorios "A" y "B" en la prueba del contenido de principio activo de diclofenaco en tabletas (antes de la disolución de la composición) superaron todas las pruebas de control de calidad establecidas. En la bibliografía de la Farmacopea Británica “Diclofenac Tablets”²⁶, los resultados del fármaco de múltiples fuentes también mantienen una diferencia de $\pm 5\%$ en el ingrediente activo en comparación con Voltaren® de un país alerta.

Los resultados obtenidos con el perfil de disolución del factor de similitud (f2) para comprimidos de diclofenaco 50 mg indican que los agentes de referencia y agentes de los laboratorios "A" y "B" son más del 85% solubles en el medio. Jugo gástrico simulado sin enzimas en el rango de pH de 1.2 o

menos de 15 minutos, por lo que se clasifica como de "disolución muy rápida". Por lo tanto, no es necesario calcular el factor de similitud, pero es el mismo a pH 4.5 y pH 6.8 debido a la lenta disolución. Se aplicó el coeficiente (f_2) (Medina Arango 2009).

Para las muestras de diferentes laboratorios de pH "A" y "B" analizados, se comportan de manera similar en el perfil de solubilidad en comparación con los medicamentos estándar y, por lo tanto, se puede establecer la compatibilidad. Es el valor del medio ambiente. A una solución de pH 5; 73,00 (laboratorio "A"), 65,00 (laboratorio "B") y medio de disolución pH 6,8, los valores son 70,45 (laboratorio "A"), 72,11 (laboratorio "B"). Lo fue (Medina Arango 2009). Como puede ver, estos valores son los siguientes: a pH 4,5 (por encima de 50) y pH 6,8 (por debajo de 50), no es posible establecer un tratamiento equivalente con el estándar o fármaco. Mejorado (Medina Arango 2009). El fármaco

Laboratorio "A" es compatible con productos innovadores, por lo que hay que esperar para cumplir con los tres parámetros de calidad, seguridad y eficacia. Además, se distribuye en las farmacias del MINSA, en las que participan muchos consumidores. (Medina Arango 2009). Asimismo, en todas las pruebas de solubilidad, se observaron fármacos de los laboratorios "A", "B" y fármacos de Asa en el primer punto de disolución (15 min) en las tres concentraciones elevadas diferentes incrementos de pH. Como referencia, el coeficiente de variación es menor al 20%, por lo que la diferencia entre estos valores no supera el 10%, por lo que las especificaciones de la OMS permiten el uso de datos de medición. primero

CONCLUSIONES

- Los parámetros del control de calidad (identificación, contenido, peso promedio) de los productos de referencia y multifuente diclofenaco 50 mg tabletas cumplen las exigencias según la USP 38, además se establece que no existe diferencia del $\pm 5\%$ en el ensayo de contenido entre las formulaciones nacionales con el medicamento de referencia VOLTAREN ®, por lo que se puede realizar los perfiles de disolución y compararlos tal como establecen los expertos de la OMS.
- El diclofenaco multifuente, 50 mg tabletas de los laboratorios “A” y “B” dispensados en los establecimientos farmacéuticos de Ica son intercambiables con el medicamento de referencia Voltaren ® 50 mg tabletas.
- En este estudio se determina que el T_{80} , tiempo en el cual se disuelve más del 80% del fármaco es para el medio pH 1.2 el cual simula el fluido gástrico en un organismo vivo, mientras en los otros el pH la disolución fue lenta.

RECOMENDACIONES

- Continuar con la búsqueda de estudios de equivalencia terapéutica utilizando otras marcas de diclofenaco distribuidas en diferentes partes del país.
- Realizar otro estudio de equivalencia terapéutica de diclofenaco 50 mg comprimidos multimarca "A" y "B" con varios otros lotes. En esta encuesta solo se encontró uno de los lotes más vendidos de Ica.
- Para confirmar la ineficacia del fármaco midiendo los niveles séricos, se debe realizar un control serológico de diclofenaco en pacientes que toman el fármaco para productos equivalentes que no se adhieren in vitro.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Herrera O. Equivalencia terapéutica del Diazepam 10 mg tabletas dispensados en establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Ica. Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica. Perú. 2010
2. Pino B. Equivalencia terapéutica del Paracetamol 500 mg tabletas dispensados en la ciudad de Ica, Perú –Periodo 2014. Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica. Perú. 2015
3. Ponce D'León L y Jaramillo A. Estudio de bioequivalencia in vitro de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano. Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. 2004; 33(1): 70-76.
4. Aguiar G, et al. Avaliação biofarmacotécnica in vitro de formas farmacêuticas sólidas contendo doxiciclina. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 41, n. 4, out./dez., 2005.
5. Fernández C. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala, comparados con el medicamento innovador mediante perfiles de disolución. (Químico farmacéutico). Guatemala, Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, 2010. 66
6. World Health Organization, Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Who Technical Report Series, fortieth report, Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Geneva. 2006

7. FDA. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Maryland. USA. 2000.
8. Lennernäs LH, Shah VP, 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.
9. ANVISA. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Resolução - RE nº 310, de 01 de setembro de 2004.
10. ISP. Guía Técnica G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales. Sección de Biofarmacia. Subdepartamento de Seguridad Departamento de Control Nacional Instituto de Salud Pública de Chile. 2007.
11. Ministerio de Salud. Directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos. 2009.
12. Costa, P. & Sousa, J. M., Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13, 123 – 133, 2001
13. 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. Documento de Trabajo. OPS, 2006.

14. Ley N° 29459 – Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Normas Legales. Diario Oficial el Peruano. 406565. Lima - Perú. 2009.
15. 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.
16. Balimane P. y Chong S. Cell Culture-based models for intestinal permeability: a critique. *Drug Discovery Today*. 2005 10 (5): 335-342.
17. Herrera O, Grande M. Equivalencia terapéutica de tabletas de Diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú. *Rev Med Hered*. [online]. 2012, 23(3).
18. Villalva O, Grande M, Ortiz J, Isasi J, Yantas D y Fiestas V. Estudio de bioequivalencia de Diclofenaco 50 mg Tabletas. *Boletín Semanal de Instituto Nacional de Salud*. Año 6 N° 44 Publicado el 05 de Noviembre de 2009.
19. Aravena V, Calero C, Martínez O, Navarro M, Villarreal R. Desarrollo del medicamento genérico en el Perú. ESAN Ediciones. Lima. 2008.
20. Organización Panamericana de la Salud. “Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos”. Serie Red PARF Documento Técnico N° 8. Washington, D.C. 2011.
21. Ley N° 29459-Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Normas Legales. Diario Oficial el Peruano. 406565. Lima – Perú. 2009.
22. Ministerio de Salud. Directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos. 2009.

23. Dongo V. Ley N.º 29459 - Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2009; 26(4): 517-29.
24. Organización Panamericana de la Salud. “Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos”. Serie Red PARF Documento Técnico N° 8. Washington, D.C. 2011.
25. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2013. United Kingdom 2013.
26. Farmacopea de los Estados Unidos de América N° 37-Formulario Nacional 29. (2), 753-756. The United States Pharmacopeia Convention In 2009.

ANEXOS

ANEXO 01

MATRIZ DE CONSISTENCIA

Titulo	Formulación del problema de investigación	Objetivo general	Objetivos específicos	Hipótesis general	Metodología
<p>“Estudio comparativo de perfil de disolución en tabletas de diclofenaco de un producto de referencia y dos genéricos nacionales”</p>	<p>¿Cuáles son los perfiles de disolución de las tabletas de diclofenaco de un producto de referencia y dos genéricos nacionales?</p>	<p>Determinar los perfiles de disolución en tabletas de diclofenaco de un producto de referencia y dos genéricos nacionales.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Determinar los parámetros de control de calidad (peso promedio, identificación y contenido) de tabletas de diclofenaco para establecer el límite máximo del $\pm 5\%$ entre las formulaciones nacionales y el medicamento comparador. 2. Evaluar los perfiles de disolución de las tabletas de diclofenaco y definir si son intercambiables con el medicamento innovador Voltaren®. 3. Determinar las constantes de velocidad de disolución de las tabletas de Diclofenaco 50 mg frente al medicamento innovador Voltaren®. 	<p>El diclofenaco 50 mg de tabletas de laboratorios nacionales son equivalentes con el medicamento de referencia Voltaren® tabletas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar el contenido de diclofenaco tabletas según la Farmacopea Americana USP38. • Determinar los perfiles de disolución de las tabletas de diclofenaco entre dos genéricos nacionales y el Voltaren tabletas. • Evaluación en el programa estadístico SPSSv24.

ANEXO 02

Revisión bibliográfica de trabajos similares, biblioteca y aula virtual de la Facultad de Farmacia y Bioquímica- UNICA



ANEXO 03

Adquisición de las tabletas de diclofenaco uno de referencia y dos genéricos nacionales. Cercado de Ica



ANEXO 04

Realización de los ensayos físicos de las tabletas de diclofenaco (aspecto, color, pesos promedios)



ANEXO 05

Ensayos de valoración



a. Trituración de 20 tabletas de cada muestra



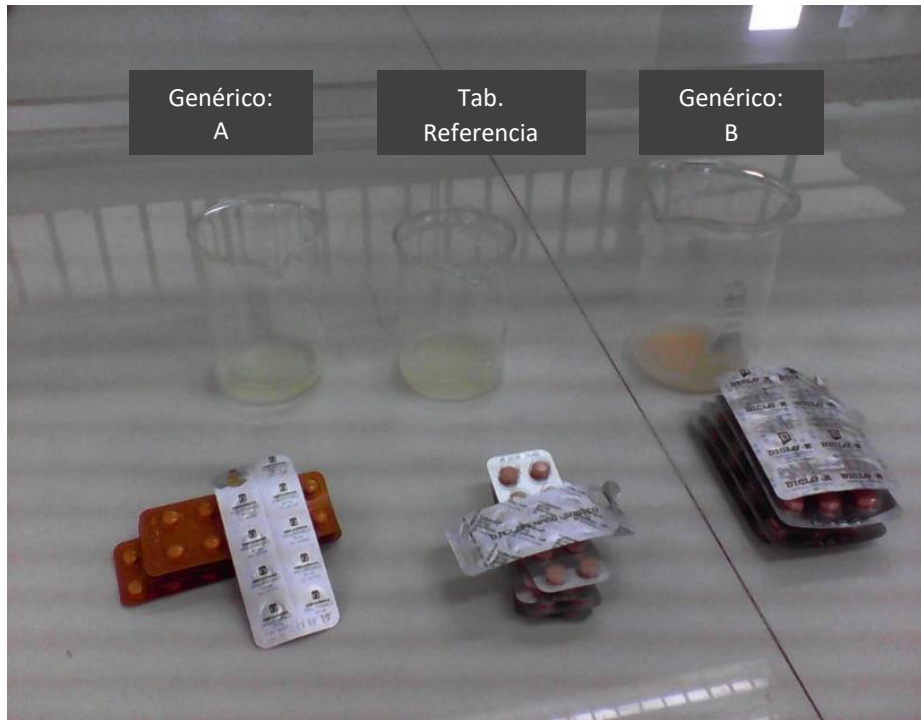
b₁. Mezcla con reactivos específicos



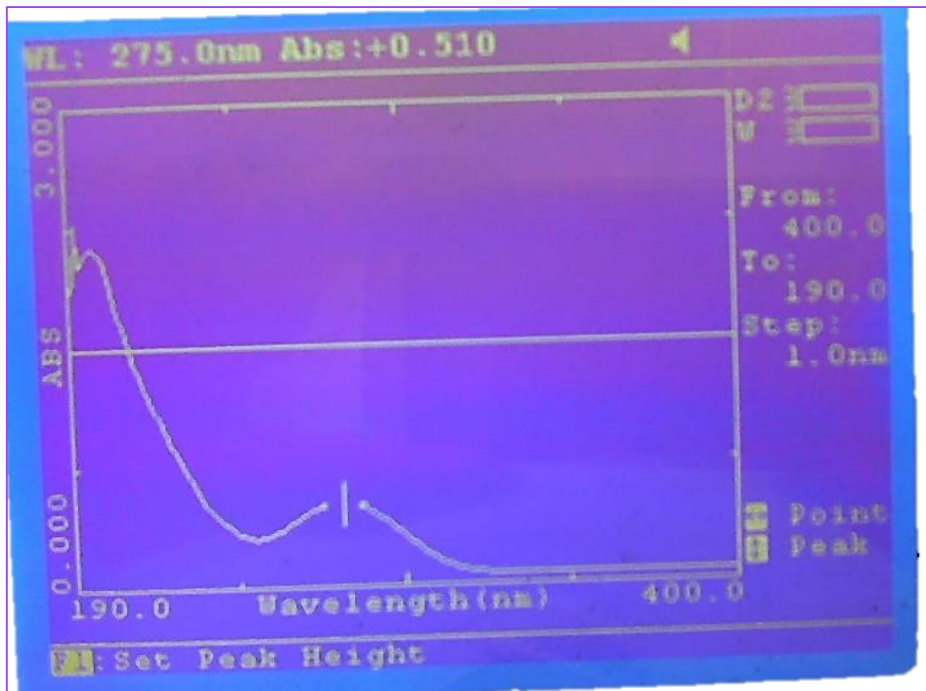
b₂. Mezcla con reactivos específicos



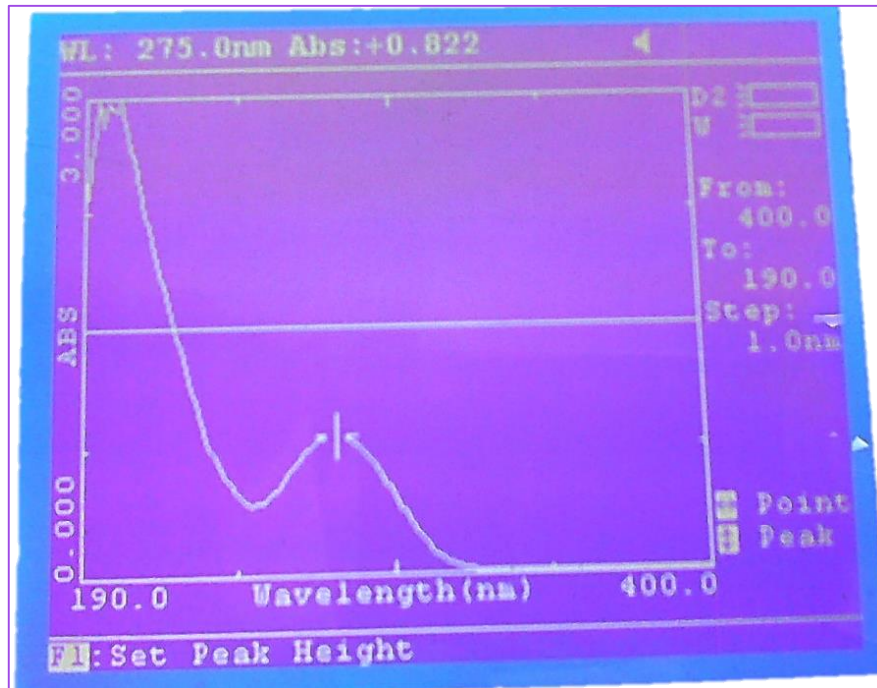
b₃. Mezcla con reactivos específicos



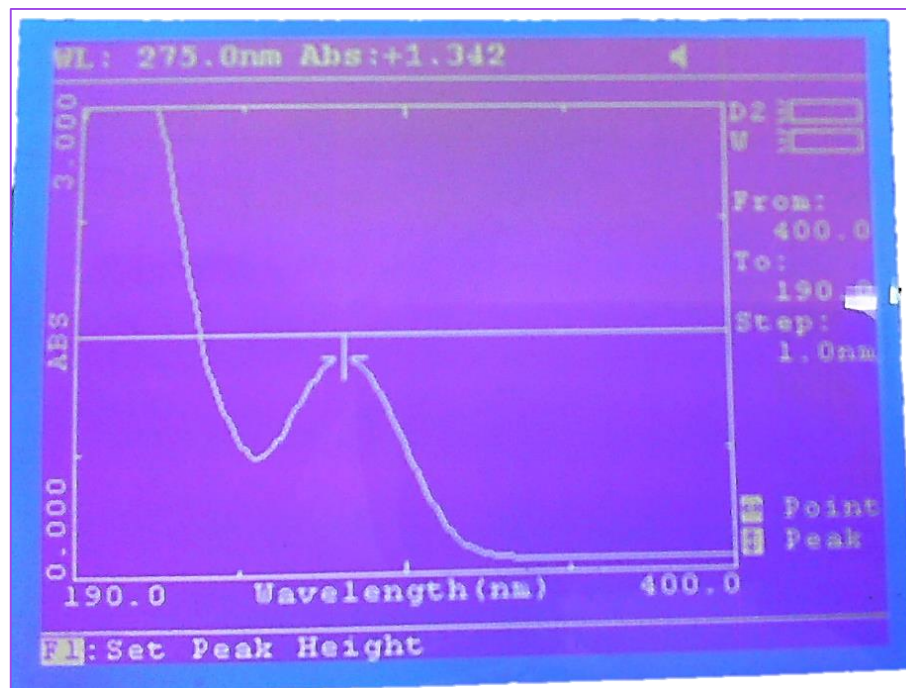
c. Muestras preparadas para su lectura en el espectrofotómetro



d. Lectura del blanco de la muestra UV a 275nm



e. Lectura del genérico A, UV a 275nm



f. Lectura del genérico B, UV a 275nm



g. Lectura de la tab. de referencia, UV a 275nm

ANEXO 06

Ensayo de disolución a diferentes PH

- Solución de pH 1,2: HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas.
- Solución amortiguadora de pH
- 4,5: Buffer Acetato
- Solución amortiguadora de pH 6,8: Buffer Fosfato o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.



ANEXO 07

CONSTANCIA DE ASESORAMIENTO

La Dra Q.F. Rita Lucy Valenzuela Herrera, profesora principal D.E. de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica, adscrito al departamento de Ciencias Químicas Farmacéuticas deja constancia que el presente trabajo de tesis intitulado: **“Estudio comparativo de perfil de disolución en tabletas de diclofenaco de un producto de referencia y dos genéricos nacionales”**, presentado por los:

BACH. CHACALIAZA NAVARRO, ALAN RENAN

BACH. GARCIA MOQUILLAZA, LOURDES YULIANA

BACH. MENDOZA GABRIEL CARMEN LUISA

Ha sido revisado y evaluado, estando expedito para su presentación ante la Dirección de Grados y Títulos y ser sustentada en acto público.

Ica, 09 de diciembre del 2019.

Q.F. Rita Lucy Valenzuela Herrera

ANEXO 08

PARÁMETROS RECOMENDADOS PARA VALIDAR EL MÉTODO ANALÍTICO

d. ESPECIFICIDAD

Posibilidad de métodos para cuantificar el analito cuando otros componentes (impurezas, productos de degradación, aditivos) pueden estar presentes.

Procedimiento:

- Pesarse la muestra de placebo tres veces (colorante, excipiente, cápsula vacía, etc.) en concentraciones comparables a las dosis máxima y mínima.
- Transferir la mezcla a un vaso de precipitados que contenga medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y agitar a 150 rpm durante 1 h.
- Análisis de muestras. Calcule el porcentaje de ruido en cada concentración ($n = 3$) comparándolo con una solución al 100% (analito).

Se usa la siguiente fórmula matemática:

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

Donde:

- **C** = Concentración (mg/mL)
- **Ap y As** = Absorción del placebo y del estándar.
- **V** = Volumen (mL)
- **L** = dosis muestra (mg)

Se debe realizar el cálculo de la media. Especificaciones: no se debe exceder el ruido al 2%. Si no conoce la composición del placebo, debe liberar y analizar la formulación. Luego compare la reacción del compuesto a analizar con la de la solución estándar o de referencia. Si el método es cromatografía, es necesario evaluar la interferencia de los picos del tiempo de retención del objeto analizado.

e. RANGO

Los intervalos de concentración alta y baja entre las concentraciones alta y baja del objeto de análisis en la muestra indican que el método exhibe el nivel apropiado de exactitud y linealidad. Rango de concentración derivado de estudios lineales.

f. **EXACTITUD**

Como verdadero valor habitual o valor de referencia aceptado, representa la proximidad entre el valor real y el valor aceptado. La definición operacional es la media aritmética obtenida a partir de diferentes resultados analíticos en el procedimiento considerado y el valor real afectado por errores sistemáticos tales como instrumentos de medición inadecuados, reactivos de calidad inadecuada, métodos analíticos, etc. Indica que corresponde a la estrecha relación que existe con el valor de referencia.

g. **PRECISIÓN DEL MÉTODO**

Esto representa la cercanía de la coincidencia (grado de dispersión) entre una serie de muestras de la misma muestra homogénea. Corresponde al grado de uniformidad de los datos obtenidos para una muestra que ha sido procesada varias veces, que se limita accidentalmente en las condiciones establecidas. Se recomiendan errores como errores instrumentales y errores personales por este motivo:

- Analizar la duplicación de soluciones estándar ($n = 6$)
- Calcule la desviación estándar relativa
- Criterio: La desviación estándar relativa no debe exceder el 2%.

h. **PRECISIÓN INTERMEDIA**

Dos analistas diferentes realizaron dos estudios de cinética de disolución ($n = 12$) y compararon la media con el coeficiente de variación (%). La diferencia en los valores medios no debe exceder el 10% si se disuelve el 85% de la libra y no debe exceder el 5% si se disuelve más del 85% del fármaco en investigación.

i. **ROBUSTEZ**

Debe definirse durante la fase de desarrollo del método. Capacidad de los procedimientos analíticos para producir resultados analíticos con exactitud y exactitud aceptables ante cambios pequeños pero intencionales en los parámetros del método (por ejemplo, en espectrofotometría, ante pequeños cambios de longitud).

Por esta razón, se deben realizar pequeñas modificaciones, pero dependiendo del método modificando intencionalmente las condiciones de disolución ($n = 3$). Los cambios son 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 $\pm 2\text{nm}$

j. **ESTABILIDAD**

Las soluciones estándar y la estabilidad de la muestra deben garantizarse hasta el momento del análisis.

Para evaluar la estabilidad de una solución estándar, se recomienda almacenarla en estado estable (refrigerador, etc.), analizar dentro del tiempo especificado y comparar con la solución estándar recién preparada.

El intervalo de recuperación debe estar entre 98 y 102 del valor medio. Trate la muestra de la misma manera. Es decir, la solución se almacena en condiciones estables, se analiza durante un cierto período de tiempo y se compara con los resultados obtenidos inmediatamente después de retirar la muestra del vaso de disolución.

El porcentaje de recuperación deberá encontrarse entre 98 y 102 % del valor promedio.

k. **INFLUENCIA DEL FILTRO**

Se analiza una solución de concentración conocida, luego se filtra y se mide nuevamente.

Enseguida se comparan ambos resultados, siendo aceptable un rango de recuperación entre 98 y 102%.

ANEXO 09
ENSAYOS DE VALORACIÓN

I. PROCESAMIENTO

1.1. De la muestra

Moler en un mortero no menos de 20 comprimidos y pesar una alícuota de polvo equivalente a 50mg de diclofenaco en un balón aforado de 50mL, disolver con 20mL de hidróxido de sodio 0.1N, y llevar a volumen con agua destilada, filtrar, medir con pipeta volumétrica 1mL de esta solución y diluir a 50mL con el mismo solvente.

1.2. Estándar

Pesar exactamente 50mg de estándar secundario de diclofenaco sódico o potásico según sea el caso, en un balón aforado de 50mL, disolver con 20 mL de hidróxido de sodio 0.1 N, y llevar a volumen con agua, medir con pipeta volumétrica 1mL de esta solución y diluir a 50mL con el mismo medio. Determinar la cantidad de Diclofenaco disuelta por absorbancia UV alrededor de 275nm.

1.3. Determinación de límite: Las tabletas de Diclofenaco deben contener no menos de 90% y no más de 110% de Diclofenaco.

Fórmula:

$$\frac{Abs M}{Abs St} * C St * \frac{50 mL}{1 mL} * \frac{50 mL}{M} * Pp$$

Dónde: **Abs M:** Absorbancia de la muestra **Abs St:** Absorbancia del estándar **C St:** Concentración del estándar en mg/mL **M:** Peso de la Muestra en mg **Pp:** Peso promedio de la muestra en mg/tableta.

II. PERFILES DE DISOLUCIÓN

El dispositivo de cesta (dispositivo USP II) se utilizó a 50 rpm, volumen de 900 ml en cada uno de los siguientes medios, siguiendo el procedimiento de la OMS en su Informe 40

Tabla 01 Listado de muestras del diclofenaco 50 mg tabletas				
MEDICAMENTO	LABORATORIO	LOTE	F.V	DISPENSADO
Voltaren® 50mg tab (REFERENCIA)	Laboratorio Novartis (México DF de CV)	371J	05/17	-
Diclofenaco 50 mg (GENERIC)	"A"	DP1354	08/17	BOTICA ICA CERCADO
Diclofenaco 50 mg (GENERIC)	"B"	BG10951 14	09/17	BOTICA ICA CERCADO

(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.

2.1. **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:

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

Donde:

Rt: Porcentaje disuelto a cada tiempo del producto de referencia

Tt: Porcentaje disuelto a cada tiempo del producto problema

n : Número de tiempos de muestreo

2.2. **Interpretación:** Debe asegurarse de que el valor de f2 esté entre 50 y 100; un valor de f2 entre 50 y 100 garantiza la equivalencia o equivalencia de las dos curvas. De lo contrario, no es posible establecer un tratamiento equivalente. Si el 85% o más de la sustancia activa se disuelve en menos de 15 minutos, entonces el perfil de disolución puede considerarse similar sin una evaluación matemática adicional, es decir, sin factor de similitud (f2).

"Tabletas de diclofenaco", el análisis La especificación (USP 37) que debe cumplir la formulación de tabletas de diclofenaco es que el

porcentaje de disolución promedio en 30 minutos debe superar el 85% (Q = 85%).

2.3. Parámetros de evaluación.

El producto se evaluó utilizando tres medios de disolución recomendados por el Comité de Expertos en Especificaciones Farmacéuticas de la Organización Mundial de la Salud. Los parámetros tomados en consideración al crear este perfil siguen la monografía presentada en USP37:

- 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.
- Las mediciones analíticas del principio de funcionamiento se realizan mediante espectroscopia UVVIS. Las condiciones del método espectrofotométrico utilizado son las siguientes:
- Detección : 275 nm
- Celda de flujo : 0.5 cm
- Blanco : Medio de Disolución
- Toma de muestra : Manual.

III. DESARROLLO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PH: 1,2

3.1. Preparación del medio: Solución de pH 1,2 o Fluido Gástrico simulado sin enzimas:

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

En un matraz aforado de 1000 ml, agregar cloruro de sodio diluido con agua destilada, agregar HCl concentrado y ajustar el volumen con agua destilada. Compruebe el pH de la solución y ajústelo con HCl cc o solución de NaOH si es necesario.

3.2. Preparación del estándar

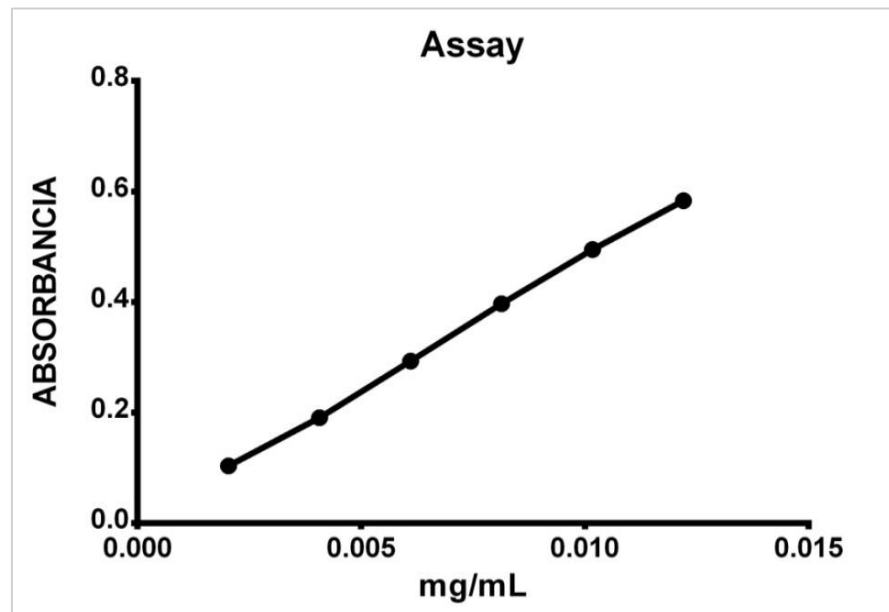
Solución Madre de Estándar de diclofenaco: Pesar aproximadamente 10 mg de diclofenaco estándar USP y disolver en un matraz aforado de 100 ml.

Lea cada solución estándar preparada en la longitud de onda indicada y determine la ecuación lineal de la forma "y = a bx" y el valor de "r" (coeficiente de correlación). Normalmente r = 0,99.

Curva de calibración del estándar del diclofenaco USP en medio pH 1,2.

Estándar	Porcentaje (%)	Concentración (mg/mL)	Absorbancia 275 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

Figura 2. Linealidad y sensibilidad del método por Espectrofotometría UV-VIS.



IV. DESARROLLO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PH: 4,5

4.1. Preparación del 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 (Medina Arango 2009). 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.

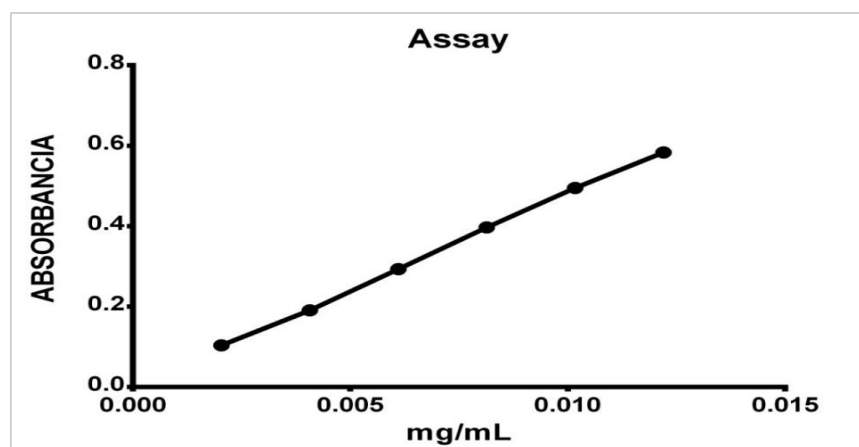
Leer cada una de las soluciones estándar preparadas a la longitud de onda indicada y determinar la ecuación de la recta de la forma “ $y = a + bx$ ”, además del valor de “r” (coeficiente de correlación).

Generalmente $r = 0,99$.

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

Estándar	Porcentaje (%)	Concentración (mg/mL)	Absorbancia 275 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

Figura 3. Linealidad y sensibilidad del método por Espectrofotometría UV-VIS.



V. DESARROLLO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PH: 6,8

5.1. Preparación del medio

Solución Amortiguadora de Fosfato pH 6,8

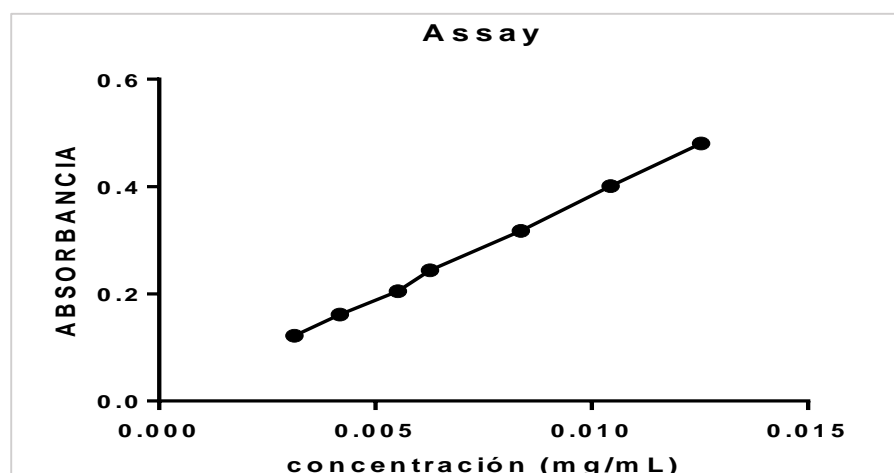
Solución amortiguadora de Fosfato (Según la USP 37). En una fiola de 1000 mL colocar 6,805 g de Fosfato monobásico de potasio, añadir 250 mL de agua destilada y disolver (de ser necesario emplear ultrasonido hasta completa disolución del sólido), añadir 0,896 g de Hidróxido de sodio (diluidos en 200 mL de agua destilada) y llevar a volumen con agua destilada (Medina Arango 2009). 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.

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 diclofenaco USP en medio pH 6,8.

Estándar	Porcentaje (%)	Concentración (mg/mL)	Absorbancia 275 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

Figura 4. Linealidad y sensibilidad del método por Espectrofotometría UV-VIS.



ANEXO 10

CÁLCULO DE LA CONSTANTE DE DISOLUCIÓN

A partir de los valores del promedio de los porcentajes no disueltos de cada uno de los perfiles de disolución, se calculó el logaritmo y se construyó la gráfica Tiempo vs Log del porcentaje no disuelto (Medina Arango 2009).

Se determinó 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.