

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Comparación de los perfiles de disolución y cuantificación del principio activo de metronidazol tabletas orales 500 mg genéricos e innovador dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco, 2018

BACH. GUADALUPE SOL LIMA LIMA.

Tesis para optar el título profesional:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Asesora: DRA. CARLA DEL CARPIO JIMENEZ.

Co –asesor: QF. GIANCARLO GUTIERREZ C.

Cusco – Perú
2020

DEDICATORIA

Para Dios y la familia con la que me bendijo

AGRADECIMIENTOS

Dedico este logro a DIOS por ser mi guía, mi fortaleza, por darme vida, salud para lograr mis objetivos trazados.

Con cariño y eterna gratitud a mi madre Elsa y a mi padre Francisco por darme la vida, su afecto, su ejemplo quienes siempre confían en mí, me motivan y luchan por mi futuro.

A mis amigas y amigos, a mis compañeros de la escuela por su apoyo anímico y compañerismo. Gracias por su amistad incondicional por los lindos recuerdos que ya son inolvidable.

A la Universidad de San Antonio Abad del Cusco, con su escuela Farmacia y Bioquímica a quien debo mi formación académica, siempre llevare en alto el nombre de tan gloriosa institución.

Un agradecimiento especial a mi asesora Dra. Carla Del Carpio Jiménez por la oportunidad de asistir a su laboratorio, por brindarme los instrumentos e insumos necesarios para poder realizar la parte experimental de mi tesis, así como su asesoría y conocimiento fueron pieza fundamental para cumplir con esta meta. De igual manera para el Q.F Giancarlo Gutiérrez por la paciencia, conocimientos y experiencias brindadas.

Finalmente agradezco a mis queridos profesores que me impartieron sus conocimientos y experiencias en el transcurso de mi vida estudiantil.

INDICE

Resumen.....	I
Summary.....	III
Abreviaturas.....	V
Introducción	VII

CAPITULO I Generalidades

1 Generalidades.....	2
1.1 Planteamiento del problema.....	2
1.2 Formulación del problema.....	4
1.3 Objetivos:	5
1.3.1 Objetivos específicos:	5
1.4 Justificación.....	5
1.5 Hipótesis	8

CAPITULO II Marco teórico y conceptual

2 Marco teórico y conceptual	10
2.1 Antecedentes de la investigación	10
2.1.1 Antecedentes internacionales	10
2.1.2 Antecedentes nacionales	13
2.1.3 Antecedentes locales	15
2.2 Bases teórico científicas.....	18
2.2.1 Nitroimidazoles.....	18
2.2.2 Estructura química y clasificación	18
2.2.3 Metronidazol.....	19
2.3 Equivalencia terapéutica	26
2.4 Bioequivalencia	27
2.5 Bioexención.....	27

2.6 Disolución como prueba de control de calidad y prueba de bioequivalencia ..	32
2.6.1 Prueba de disolución	32
2.6.2 Equipo de disolución	34
2.6.2.1 Componentes de los equipos de disolución	34
2.6.3 Factores que influyen en la velocidad de disolución	36
2.6.4 Medios de disolución	39
2.6.5 Comparaciones del perfil de disolución	39
2.6.6 Determinación de los parámetros modelo independientes	40
2.7 Definición de terminos básicos	41

CAPITULO III
Materiales y métodos

3 Materiales y metodos	45
3.1 Estándar	45
3.2 Solventes y reactivos	45
3.3 Materiales de laboratorio	45
3.4 Equipos de laboratorio	46
3.5 Material anexo	46
3.6 Metodología de la investigación	46
3.6.1 Tipo de estudio	46
3.6.2 Diseño de la investigación	46
3.7 Variables implicadas	47
3.7.1 Operacionalización de variables	47
3.8 Población y muestra	52
3.9 Criterios de selección	54
3.9.1 Criterios de inclusión	54
3.9.2 Criterios de exclusión	55

3.10 Procedimiento	55
3.10.1 Determinación de identificación y cuantificación de metronidazol:	55
3.10.2 Prueba de disolución de tabletas orales de metronidazol 500 mg	58
3.10.3 Desarrollo de los perfiles de disolución de metronidazol.....	60
3.10.3.1 Medios de disolución	60
3.10.3.2 Desarrollo del perfil de disolución a pH 1,2: tabletas de metronidazol 500 mg.....	61
3.10.3.3 Desarrollo del perfil de disolución a pH 4,5: tabletas de metronidazol 500 mg.....	63
3.10.3.4 Desarrollo del perfil de disolución a pH 6,8: tabletas de metronidazol 500 mg.....	64
3.10.4 Cálculos.....	65

CAPITULO IV
Resultados, análisis y discusión

4 Resultados, analisis y discusión.....	68
4.1 Pruebas de control de calidad.....	68
4.1.1 Identificación y cuantificación del principio activo.....	68
4.1.2 Ensayo de la disolución de metronidazol 500mg	71
4.2 Desarrollo del perfil de disolución de las tabletas de metronidazol 500mg a pH 1,2; 4,5 y 6,8	74
4.2.1 Comparación de perfiles de disolución del producto innovador y genéricos a pH 1,2 de las tabletas de metronidazol 500 mg.	74
4.2.2 Comparación de perfiles de disolución del producto innovador y genéricos a pH 4,5 de las tabletas de metronidazol 500 mg.	83
4.2.3 Comparación de perfiles de disolución de las del producto innovador y genéricos a pH 6,8 de las tabletas de metronidazol 500 mg.....	91
4.3 Determinación del factor diferencia (f1).....	100

4.4 Determinación del factor de similitud (f2)	101
Conclusiones	103
Sugerencias	105
Bibliografía	106
Anexos	110

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro N°1: Dosis del metronidazol para las diferentes enfermedades	23
Cuadro N°2: Clasificación biofarmacéutica	29
Cuadro N°3: Especificaciones para la prueba de disolución de tabletas	34
Cuadro N°4: Resumen de variables.....	51
Cuadro N°5: Población de metronidazol 500mg.	52
Cuadro N° 6: Cantidad necesaria para las respectivas pruebas.....	53
Cuadro N° 7: Sistema Cromatográfico	56
Cuadro N° 8 : Criterio de aceptación	58

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema N° 1: Esquema de la población.....	54
Esquema N° 2: Preparación de la fase móvil	56
Esquema N° 3: Preparación de la solución estándar.....	57
Esquema N° 4: Preparación de la solución muestra	57
Esquema N° 5: Preparación del estándar	59
Esquema N° 6: Preparación de la muestra	60
Esquema N° 7: Preparación del estándar pH 1,2	62
Esquema N° 8: Preparación de la muestra pH 1,2	62
Esquema N° 9: Preparación del estándar pH 4,5	63
Esquema N° 10 : Elaboración de la muestra pH 4,5	64
Esquema N° 11: Elaboración del estándar pH 6,8.....	65

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1 : Resultados del tiempo de retención del pico principal del estándar comparando el producto innovador “A” y genéricos “B” y “C” de tabletas de metronidazol 500 mg en un tiempo de 7 minutos.	68
Tabla N° 2: Valores obtenidos a partir del UHPLC para el cálculo de cuantificación del producto innovador A y genéricos B y C de tabletas de metronidazol 500 mg.....	69
Tabla N° 3: Resultados de la cuantificaciÓ del producto innovador A y genéricos B y C tabletas de metronidazol 500 mg.	69
Tabla N° 4: Determinación de absorbancias y porcentajes de disolución alcanzado a los 60 minutos por dosis ensayadas de Metronidazol 500 mg del producto innovador y genéricos.	71
Tabla N° 5: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 1,2.....	74
Tabla N° 6 : Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 1,2. 74	74
Tabla N° 7: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto “B” en el pH 1,2.	75
Tabla N° 8: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto “B” en el pH 1,2.....	76
Tabla N° 9: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto “C” en el pH 1,2.	77
Tabla N° 10 : Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto “C” en el pH 1,2.	77
Tabla N° 11: Comparación de perfiles de disolución de las diferentes formulaciones del producto innovador “A” y genéricos “B” y “C” en el pH 1,2 de las tabletas de metronidazol 500mg.....	78
Tabla N° 12: Análisis de varianza para datos de porcentajes de disolución. ..	82
Tabla N° 13: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 4,5.....	83

Tabla N° 14: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 4,5.	83
Tabla N° 15 : Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “B” en el pH 4,5.....	84
Tabla N° 16: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “B” en el pH 4,5.	85
Tabla N° 17 : Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “C” en el pH 4,5.	86
Tabla N° 18: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “C” en el pH 4,5.	86
Tabla N° 19 : Comparación de perfiles de disolución de las diferentes formulaciones del producto innovador y genérico a pH 4,5 de las tabletas de metronidazol 500 mg.....	87
Tabla N° 20 : Análisis de varianza para datos de porcentajes de disolución. .	90
Tabla N° 21 : Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 6,8.....	91
Tabla N° 22 : Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 6,8.	92
Tabla N° 23: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “B” en el pH 6,8.....	93
Tabla N° 24: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “B” en el pH 6,8.	93
Tabla N° 25: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “C” en el pH 6,8	94
Tabla N° 26: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “C” en el pH 6,8.	95
Tabla N° 27: Porcentajes de disolución promedio de metronidazol en los diferentes tiempos del producto de referencia A con los genéricos B y C en el pH 6,8.	96
Tabla N° 28 : Análisis de varianza para datos de porcentajes de disolución. .	99

Tabla N° 29: Resultados del porcentaje promedio liberado de metronidazol 500mg y factor de diferencia del producto innovador “A” y genéricos “B” y “C” a pH 1,2; 4,5 y 6,8 de las tabletas de metronidazol 500 mg 100

Tabla N° 30: Resultados del porcentaje promedio liberado de metronidazol 500mg del innovador A y genéricos B y C a pH 1,2; 4,5 y 6,8 y resultados factor de similitud f2. 101

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1: Comparación de perfiles de disolución de las diferentes formulaciones del producto innovador y genéricos a pH 1,2 de las tabletas de metronidazol 500 mg..... 79

Gráfico N° 2: Comparación de perfiles de disolución de las diferentes formulaciones del producto innovador y genérico a pH 4,5 de las tabletas de metronidazol 500 mg..... 88

Gráfico N° 3: Comparación de perfiles de disolución de las diferentes formulaciones del producto innovador “A” y los genéricos “B” y “C” a pH 6,8 de las tabletas de metronidazol 500mg..... 96

Gráfico N° 4: Resumen de los ensayos de liberación-disolución del producto innovador “A” y los genéricos “B” y “C” que contiene metronidazol en los diferentes pH empleados. 98

Resumen

El objetivo de la presente tesis fue establecer la similitud de medicamentos genéricos frente a un innovador mediante la comparación *in vitro* de dos medicamentos genéricos en tabletas de liberación prolongada que contienen metronidazol 500 mg de fabricación nacional a los cuales se asignó las letras B y C versus el medicamento innovador A “Flagyl” (Sanofi).

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y correlacional para realizar los perfiles de disolución en donde se determina el porcentaje del principio activo disuelto en función del tiempo bajo condiciones controladas. Asimismo, se realizaron las pruebas de control de calidad tales como disolución, cuantificación e identificación de principio activo según la USP 40/NF35. Los perfiles de disolución obtenidos en tres medios diferentes (pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8) fueron analizados mediante el método de modelo independiente para establecer similitud a través del cálculo de f_1 (factor de diferencia) y f_2 (factor de similitud) según las recomendaciones de la FDA.

Los resultados mostraron que los productos innovador A, genéricos B y C cumplieron con los parámetros de calidad de la USP 40/NF35 para las pruebas de disolución (S_1 , porcentaje de disolución no menor a 85%), cuantificación entre 90.00-110.00% de lo declarado (A= 103.3%, B=94.93% y C=103.22%) en cuanto a identificación poseen el tiempo de retención del pico principal correspondiente al de la solución estándar en los tres productos.

En relación al estudio de comparación *in vitro* presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los medicamentos, siendo ninguno de los valores aceptables para el medicamento B en pH 1,2 ($f_1 = 57.19$, $f_2 = 13,49$) ; pH 4,5 ($f_1 = 44.97$, $f_2 = 11,72$) y pH 6,8 ($f_1 = 50.84$, $f_2 = 21,96$) y para el medicamento C pH 1,2 ($f_1 = 44.97$, $f_2 = 15,99$); pH 4,5 ($f_1 = 44.52$, $f_2 = 12,46$) y pH 6,8 ($f_1 = 50.08$, $f_2 = 21,72$) en relación con el producto de referencia.

Se concluye que los medicamentos genéricos a pesar que cumplen con los parámetros de calidad de la USP 40, no son similares al medicamento de referencia.

Palabras claves: Perfil de disolución, innovador, factor de similitud, metronidazol, genérico.

Summary

The objective of this thesis was to establish the similarity of generic drugs against an innovator by comparing in vitro two generic drugs in extended-release tablets containing metronidazole 500 mg of national manufacture to which the letters B and C were assigned versus the innovative drug A "Flagyl" (Sanofi).

A cross, descriptive and correlational study was carried out to perform the dissolution profiles where the percentage of the dissolved active principle is determined as a function of time under controlled conditions. Likewise, quality control tests such as dissolution, quantification and identification of active substance according to USP 40 / NF35 were performed. The dissolution profiles obtained in three different media (pH 1.2, pH 4.5 and pH 6.8) were analyzed using the independent model method to establish similarity through the calculation of f1 (difference factor) and f2 (similarity factor) according to FDA recommendations.

The results showed that the innovative products A, generic B and C met the quality parameters of USP 40 / NF35 for dissolution tests (S1, dissolution percentage not less than 85%), quantification between 90.00-110.00% of The statements (A = 103.3%, B = 94.93% and C = 103.22%) in terms of identification have the retention time of the main peak corresponding to that of the standard solution in the three products.

In relation to the in vitro comparison study they presented statistically significant differences between the medications, none of the acceptable values for medication B being pH 1.2 (f1 = 57.19, f2 = 13.49); pH 4.5 (f1 = 44.97, f2 = 11.72) and pH 6.8 (f1 = 50.84, f2 = 21.96) and for the drug C pH 1.2 (f1 = 44.97, f2 = 15.99); pH 4.5 (f1 = 44.52, f2 = 12.46) and pH 6.8 (f1 = 50.08 f2 = 21.72) in relation to the reference product.

It is concluded that generic drugs, although they meet the quality parameters of USP 40, are not similar to the reference medicine.

Keywords: Dissolution profile, innovative, similarity factor, metronidazole, generic.

Abreviaturas

Producto A: Medicamento innovador Flagyl (Laboratorios SANOFI)

Producto B: Medicamento genérico – Metronidazol 500mg tabletas
(Laboratorios PORTUGAL)

Producto C: Medicamento genérico – Metronidazol 500mg tabletas
(Laboratorios LABOT)

BD : Biodisponibilidad.

API : Ingrediente farmacéutico activo.

BE : Bioequivalencia.

CPP : Producto farmacéutico comparador.

DCI : Denominación común internacional.

CV : Coeficiente de variación.

f1 : Factor de diferenciación.

f2 : Factor de similitud.

FDA : Food and Drug Administration.

HPLC : Cromatografía líquida de alta eficiencia.

UHPLC : Cromatografía líquida de ultra-alta resolución.

USP : Farmacopea de los Estados Unidos.

IFA : Ingredientes Farmacéuticos Activos.

I + D : Investigación y desarrollo.

IVIVC : Correlaciones *in vitro-in vivo*.

Kd : Constante de Disolución

pH : Potencial de Hidrogeniones.

- Q : Porcentaje de principio activo disuelto.
- SCB : Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
- OMS : Organización Mundial de la Salud.
- Rt : Promedio del porcentaje disuelto del producto innovador.
- Tt : Promedio del porcentaje disuelto del producto genérico.
- SUPAC : Guías de ampliación y cambios posteriores a la aprobación

Introducción

El medicamento es considerado un bien especial debido a su incidencia directa sobre la salud de los ciudadanos; a consecuencia de ello, las autoridades procuraran la plena disponibilidad de medicamentos seguros, eficaces y de calidad para la atención de las enfermedades y dolencias que afectan a la colectividad. La irrupción del medicamento genérico implica la disponibilidad de medicamentos con inferior costo que los innovadores, para el tratamiento, diagnóstico o prevención de determinadas enfermedades pero cuya similitud esencial les proporciona eficacia equivalente en el ámbito terapéutico. (1)

Los medicamentos originales o innovadores, son fármacos registrados y comercializados por un laboratorio innovador que realizó en su momento, los esfuerzos de investigación y desarrollo (I+D) necesarios para el descubrimiento de una determinada molécula para su posterior utilización en el diagnóstico o tratamiento de enfermedades. (2)

El nombre genérico o DCI (Denominación Común Internacional) es el nombre de la droga o combinación de drogas que contiene el medicamento. Es la denominación con que se conoce, divulga en los medios científicos y académicos y es la denominación que recomienda la OMS para favorecer el uso racional de medicamentos. Un medicamento genérico es idéntico a un medicamento original de marca, excepto que se distribuye con el nombre del principio activo (nombre genérico), sin identificarse con una marca comercial, y que puede comercializarse una vez expirada la patente del original. (3)

Los medicamentos se consideran como equivalentes farmacéuticos si contienen los mismos ingredientes activos y tienen potencia o concentración, presentación y vías de administración idénticas. Dos sustancias farmacéuticamente equivalentes se consideran bioequivalentes si la rapidez y magnitud de la biodisponibilidad del ingrediente activo en ambos no difiere en mayor grado en las situaciones idóneas de prueba. (4)

Los Estudios de Bioequivalencia (BE) tienen como objetivo demostrar la intercambiabilidad entre productos similares, es decir entre medicamentos equivalentes farmacéuticos. Dicha intercambiabilidad significa que los productos bioequivalentes presentarán similares biodisponibilidades y serán por lo tanto equivalentes biofarmacéuticos. (2)

La USP define las correlaciones *in vitro*–*in vivo* (IVIVC), como el establecimiento de una relación racional entre una propiedad biológica, o un parámetro derivado de una propiedad biológica producido por una forma de dosificación, y una característica o propiedad fisicoquímica de la misma forma de dosificación, mientras la FDA las define como el modelo matemático predictivo que describe la relación entre una propiedad *in vitro* de una forma de dosificación y una respuesta *in vivo* relevante. (5)

Los estudios comparativos de disolución *in vitro* son útiles cuando la disolución es el paso limitante de la absorción. Asimismo, estos estudios permiten establecer especificaciones de disolución en el control de calidad de medicamentos, y de esta manera probar la consistencia de fabricación, así como documentar la correlación *in vitro*-*in vivo*, es decir, se puede predecir el comportamiento *in vivo* a través del modelo encontrado, por lo que el perfil *in vitro* puede ser empleado como un sustituto de bioequivalencia. Son las pruebas más usadas para estimar la liberación de un principio activo a partir de una forma farmacéutica. (2) (5)

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo empleando métodos modelo dependiente o modelo independiente. Los perfiles de disolución permiten determinar el orden cinético del proceso, la constante de velocidad del proceso, el tiempo necesario para que se disuelva un determinado porcentaje de principio activo, permiten detectar y cuantificar el tiempo de latencia. (6)

El método de modelo independiente, según las guías de la Food and Drug Administration (FDA), se basa en el cálculo de los factores de diferencia (f_1) y de similitud (f_2). Para calcular f_1 se utilizan las cantidades acumuladas de fármaco disuelto y para cálculo de f_2 se realiza con el porcentaje de fármaco disuelto a cada tiempo.(7)

El metronidazol (MTZ) es un derivado de la serie de nitroimidazoles que posee un amplio espectro de acción, no sólo como antiparasitario sino como antimicrobiano. Por otra parte el MTZ, ha sido clasificado como de Clase I, es decir droga con alta solubilidad y alta permeabilidad, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, por lo cual podría ser considerado, cuando se formule como comprimido de liberación inmediata y de rápida disolución, como un “biowaiver”, es decir que solamente con estudios in vitro de disolución podría ser considerado bioequivalente del producto de referencia. En la actualidad este principio activo está incluido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. (8) (9)

El metronidazol se encuentra en el petitorio nacional único de medicamentos esenciales y en los hospitales de la ciudad del Cusco está considerado como un medicamento de mediana rotación, por lo tanto es necesario realizar una vigilancia de los productos farmacéuticos posterior al inicio de la comercialización.

En el presente trabajo de investigación se realizó el estudio comparativo de perfiles de disolución de productos conteniendo metronidazol 500mg en tabletas orales dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco, utilizando el método Farmacopéico USP 40/NF 35, el modelo independiente de comparación de perfiles, factor de diferencia f_1 y factor de similitud f_2 .

CAPÍTULO I

GENERALIDADES

1 Generalidades

1.1 Planteamiento del problema

En nuestro país la sociedad no tiene claro el concepto de un medicamento genérico puesto que se confunde con medicamentos que son copias por el bajo precio que tienen estos. Tomando en cuenta que muchas veces un cambio en la apariencia de los medicamentos genéricos puede causar duda en los pacientes en cuanto se refiere a calidad, seguridad y eficacia. (10)

Los medicamentos genéricos han surgido como una alternativa comercial respecto a los productos farmacéuticos innovadores adquiriendo un papel muy importante en la industria farmacéutica actual, principalmente por la economía en la producción que implica y a la alta demanda en nuestro país. Ante esta situación los medicamentos genéricos constituyen una alternativa viable, por su menor precio al ser comparados con los innovadores; no obstante, la eficacia y utilidad de estos productos no ha sido comprobada con pruebas de bioequivalencia, ya que dichos análisis no son requeridos legalmente para llevar un medicamento genérico al mercado local; por tales razones, surge la necesidad de realizar pruebas que permitan asegurar la equivalencia terapéutica. (11)

Además los pacientes aluden que los medicamentos genéricos en el uso en la terapéutica médica resultan ineficaces y con efectos adversos más intensos o frecuentes que los medicamentos innovadores. La población requiere productos de calidad, seguros y eficaces con independencia de su fabricante, precio y de la condición que este tenga de innovador o genérico. Por ello, los medicamentos aprobados para su comercialización deben ser clínicamente intercambiables. Es por esto que la selección apropiada de un medicamento eficaz, seguro, mejora la accesibilidad de la población, mejora la calidad de la atención de la salud y la gestión del suministro de medicamentos, así como contribuye con las buenas prácticas de prescripción y dispensación. (11,12)

La vía de administración más utilizada y económica en el desarrollo de nuevas moléculas es la vía oral, debido a su fácil administración y adherencia al tratamiento. A partir de la década de los 50, se estableció el efecto de la disolución sobre la biodisponibilidad y, por tanto, es posible establecer una relación entre la disolución *in vitro* y los perfiles *in vivo* concentración – tiempo. El desarrollo de este tipo de relaciones *in vitro e in vivo*, por tanto se convierte en una herramienta fundamental en el desarrollo de nuevos medicamentos, debido a un mayor conocimiento de los procesos sobre la disolución del fármaco lo cual permite una toma de decisiones en el proceso clínico más racional y eficiente. (2)

Evaluar los productos en desarrollo dentro del concepto de genéricos intercambiables, puede aportar evidencias de una absorción y biodisponibilidad adecuada y equivalente a la del producto innovador, de tal modo que se garantice que el intercambio de marca comercial, sin detrimento del tratamiento que sigue el paciente. (9)

Estos estudios comparativos requieren la realización de perfiles de disolución *in vitro* para determinar que los medicamentos de fabricación genéricos proveen al paciente la misma calidad que el producto innovador y de esta forma aseverar que se brinda el efecto terapéutico deseado. (10)

Asimismo, estos estudios *in vitro* permiten establecer especificaciones de disolución en el control de calidad de medicamentos, y de esta manera probar la consistencia de fabricación, así como documentar la correlación *in vitro-in vivo*, es decir, se puede predecir el comportamiento *in vivo* a través del modelo encontrado, por lo que el perfil *in vitro* puede ser empleado como un sustituto de bioequivalencia. (11)

En el año 2009 se aprobó en el Perú la ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios (Ley 29459), estableciéndose entre otros requisitos para la inscripción y reinscripción de los medicamentos

en el registro sanitario, la exigencia de contar con estudios de intercambiabilidad (Art.10 de la Ley) en las condiciones que establezca el reglamento respectivo de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). (12)

Según el DS 024-2018-SA promulgado el 15-SET-2018, el reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamento permitirá garantizar la eficacia seguridad y calidad de los medicamentos genéricos (productos farmacéuticos multifuente), siempre que demuestren ser equivalentes terapéuticos con el producto de referencia, además en este reglamento se detalla los medicamentos que no requieran estudios para demostrar la intercambiabilidad siempre y cuando se garantice el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y de las especificaciones de las farmacopeas. (13)

Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), el metronidazol se encuentra dentro de la clase I, lo que indica que es un fármaco de alta solubilidad y permeabilidad por lo tanto se puede probar su equivalencia terapéutica mediante estudios *in vitro*. Se encuentra dentro del Petitorio Nacional, autorizado por el Comité de Control de Infecciones Intrahospitalarias o en su defecto por el Comité Farmacoterapéutico. (10)

Debido a todo lo anterior, se planteó realizar un estudio comparativo de los perfiles de disolución de tabletas orales conteniendo metronidazol 500mg para establecer si existe equivalencia *in vitro* entre el medicamento innovador y los dos medicamentos genéricos B y C para proveer la información científica que respalde su dispensación en los hospitales de la ciudad del Cusco 2018.

1.2 Formulación del problema.

¿Presentará relación de similitud los perfiles de disolución y similar cantidad de principio activo las tabletas orales de metronidazol 500 mg innovador Flagyl y las tabletas orales de metronidazol 500 mg genéricas, dispensadas en los hospitales de la ciudad del Cusco, 2018?

1.3 Objetivos:

Comparar los perfiles de disolución de las tabletas orales de metronidazol genérico 500mg por medio del cálculo del factor de similitud y de diferencia con el innovador Flagyl y cuantificar el principio activo de los genéricos dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco y del innovador, 2018.

1.3.1 Objetivos específicos:

1. Identificar y cuantificar el principio activo en el medicamento innovador A y los dos medicamentos genéricos B y C que contienen 500mg de metronidazol mediante el ensayo de determinación de contenido mediante el método de UHPLC establecido en la Farmacopea Americana. (USP 40/NF35)
2. Determinar el porcentaje de disolución del medicamento innovador A y los dos medicamentos genéricos B y C que contienen 500 mg de metronidazol, mediante el ensayo de disolución establecido en la Farmacopea Americana. (USP 40/NF35)
3. Comparar el perfil de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8 para el medicamento de innovador A y los dos medicamentos genéricos B y C que contienen 500 mg de metronidazol mediante el cálculo del factor de diferencia f_1 establecido en la Farmacopea Americana. (USP 40/NF35)
4. Comparar el perfil de disolución a pH 1.2; 4.5 y 6.8 para el medicamento innovador A para los dos medicamentos genéricos B y C que contienen 500 mg de metronidazol mediante el cálculo del factor de diferencia f_2 establecido en la Farmacopea Americana. (USP 40/NF35)

1.4 Justificación

El reconocimiento de la salud como un derecho humano fundamental, conlleva la responsabilidad del estado de garantizar el acceso a la atención de salud y a los medicamentos. El medicamento es el recurso terapéutico más utilizado en el ámbito sanitario, lo que implica que la inmensa mayoría de la población

estuvo, esta o estará expuesta en mayor o en menor medida a los beneficios y también a los riesgos inherentes al uso de un medicamento; es por eso que la elevada frecuencia y la extensión de su uso entre la población, justifican no solamente la importancia de utilizar fármacos eficaces y seguros sino también que resuelvan necesidades terapéuticas reales. (14)

La falta de acceso a medicamentos es una de las manifestaciones más palmarias y lacerantes de la pobreza. Los hechos sociales muestran que muchos pacientes no tienen acceso a medicinas indispensables para su salud y para su vida debido a su elevado precio, el mismo que es resultado de prácticas monopólicas para maximizar los beneficios de los productores protegidas mediante patentes resultado de convenios internacionales. Por el lado de la oferta, a los medicamentos genéricos les ha dado una nueva apariencia o presentación, que llaman genérico de marca, pero la sustancia sigue siendo el mismo genérico. Ponen entonces un costo casi parecido a un innovador cuando no justifica nada eso porque ya no hay investigación, ni desarrollo, ni inversión. (15)

Los hechos sociales observados muestran que los laboratorios productores están interesados más en optimizar beneficios que en solucionar el problema de salud, que no conformes con recuperar su inversión en investigación y desarrollo más los beneficios correspondientes, se esfuerzan por mantener un mercado cautivo mediante patentes y genéricos de marca que hacen que la demanda tanto de los pacientes como de los médicos que las prescriben sea insensible al precio. La diferencia de precios resultante del poder de mercado de los laboratorios, que los lleva a maximizar beneficios cobrando precios por encima de los que regirían bajo mercados competitivos.

Además se justifica el estudio del metronidazol por poseer un amplio espectro de acción, no sólo como antiparasitario sino como antimicrobiano específico contra gérmenes anaerobios, tricomonocida, amebicida, anti protozoario, antihelmíntico y giardicida, ampliamente utilizado en infecciones de distinto origen, especialmente intestinales y tisulares por lo tanto utilizado para múltiples

enfermedades en nuestro país, cuya fabricación y uso de materias primas juegan un rol importante en su disolución y por ende en su biodisponibilidad, por ello es necesario establecer a través de un ensayo de disolución la calidad de este producto, atendiendo a sus características de alta solubilidad y alta permeabilidad. (9)

En el pasado, a veces se detectaban diferencias en la biodisponibilidad de las presentaciones elaboradas por fabricantes distintos, e incluso en lotes diferentes de productos de un solo fabricante. Al principio, la forma genérica no era bioequivalente, puesto que el fabricante no podía simular el proceso original utilizado para comprimir el fármaco con el fin de facilitar su absorción. Algunas diferencias en la forma de los cristales, el tamaño de las partículas y otras características físicas del fármaco que no se regulan de manera rigurosa durante la formulación y elaboración alteran la desintegración de la forma farmacéutica y la disolución del fármaco, lo que modifica la velocidad y grado de absorción. (4)

El metronidazol se encuentra en el petitorio nacional único de medicamentos esenciales y en los hospitales de la ciudad del Cusco está considerado como un medicamento de mediana rotación, es decir constantemente requerido. Durante el transcurso de los últimos años su consumo aumento debido a la demanda de la población, especialmente en pacientes post operatorios, por lo tanto es necesario realizar una vigilancia de los productos farmacéuticos posterior al inicio de la comercialización, el metronidazol lleva dos décadas en el mercado sus RAMS son bien conocidos y en algunos casos diseñar estudios que proporcionen información adicional sobre el perfil de seguridad del producto a largo plazo y su real efectividad en la práctica clínica. El monitoreo de los productos farmacéuticos una vez que estos se encuentren en el mercado, es la clave para lograr resultados clínicos efectivos. (9)

Por lo antes expuesto surgió, el interés de realizar el estudio comparativo de los perfiles de disolución y cuantificación de los genéricos de metronidazol tabletas orales 500 mg por haber presentado problemas de equivalencia terapéutica en

el pasado y por ser un medicamento de mediana rotación que incrementa cada año su consumo. Además estos medicamentos deben garantizar su calidad y eficacia como prueba para evaluar la calidad de los medicamentos utilizando los métodos establecidos por la USP 40/NF35 y así garantizar la adquisición de medicamentos de buena calidad a un menor costo, ya que el incumplimiento de estos parámetros podría repercutir en daños graves de la salud de la población cusqueña, por falta de efecto terapéutico de tabletas dispensadas en los hospitales de la ciudad del Cusco 2018.

1.5 Hipótesis

Presenta similitud los perfiles de disolución y similitud de cantidad de principio activo entre el medicamento innovador Flagyl y los dos medicamentos genéricos tabletas orales de metronidazol 500mg dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco, 2018.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

2 Marco teórico y conceptual

2.1 Antecedentes de la investigación

2.1.1 Antecedentes internacionales

LÖBENBERG CHACRA, RAIMAR. HACIA ESTÁNDARES GLOBALES PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMPARADORES: ESTUDIOS DE CASO DE AMOXICILINA, METRONIDAZOL Y ZIDOVUDINA EN AMÉRICA. 2014

El objetivo de este estudio fue comparar las características de disolución *in vitro* y otras medidas de calidad de los fármacos amoxicilina, metronidazol y productos de zidovudina comprados en las Américas a un comparador producto farmacéutico (CPP). Se realizó los perfiles de disolución mediante el aparato USP 2 (paleta) a 75 rpm y 900 ml de medio fueron utilizados para todas las pruebas. Las concentraciones se determinaron a través de líquido de alto rendimiento análisis por cromatografía (HPLC). La variación de peso de todos los productos de metronidazol probados mostraron pesos de tabletas entre 697.8 y 771.4 mg. Las desviaciones estándar observadas para el los productos variaron entre ± 2.4 y ± 21.4 . Los productos requirieron más de 15 minutos para liberarse 85% de sus dosis y no tuvieron resultados similares de f2 en comparación con el CPP o entre sí. En tampón pH 4.5 y SIF, solo Ginkan mostró resultados similares de f2 en comparación con el CPP y todos los demás productos no fueron similares. Los productos Flagenase y Flagyl requieren 20 y 45 min para liberar más del 85% de sus dosis, respectivamente. En pH 4.5 buffer, Falgenase se disolvió rápidamente, pero el CPP y Flagyl (Sanofi Aventis) requirió 30 y 60 minutos para liberar más del 85% de sus dosis, respectivamente. En SIF, el CPP y Flagyl requirió 45 y 60 min, respectivamente, para liberar más del 85% de su contenido, pero la flagenasa se disolvió. Solo 3 de los 12 productos de amoxicilina probados fueron *in vitro* equivalentes al CPP. Ninguno de los productos de metronidazol probados fueron *in vitro* equivalentes al CPP. Estos hallazgos sugieren pero no confirman la bioequivalencia donde fallaron las comparaciones *in vitro*, dado que un estudio de nivel sanguíneo *in vivo* podría confirmar bioequivalencia. Los productos de amoxicilina mostraron

equivalencia in vitro con el CPP. Ninguno de los productos de metronidazol probados exhibió in vitro equivalencia con el CPP. (16)

MARTINEZ DE HAASE ALMA LUCRECIA. LA INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS ESENCIALES A TRAVÉS DE ENSAYOS DE DISOLUCIÓN. TESIS. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA. 2009

El objetivo general fue determinar la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución, para proveer la información científica que respalde su utilización en Guatemala. La determinación de la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos que se fabrican en Guatemala, capsulas de amoxicilina, tabletas de cloroquina, capsulas de doxiciclina y tabletas de metronidazol a través de perfiles de disolución. Además se realizó la cuantificación de los perfiles de disolución a través del espectrofotómetro y el ensayo de valoración, donde se terminaron la cantidad de principios activos de los diferentes medicamentos, a través del cromatógrafo líquido de alta resolución. En el caso del metronidazol los tiempos de muestra fueron tomados a los 5min, 10min, 15min, 30min, 45min y 60 min. Se observó que a medida que se toma la muestra en diferentes tiempos, aumentó la concentración de metronidazol que se libera. La tolerancia indica que no menos 85% de metronidazol disuelto debe realizarse a los 60 minutos, sin embargo, esto ocurre a los 30 minutos en el medicamento innovador. Los medicamentos genéricos de metronidazol que no presentaron intercambiabilidad terapéutica, mostraron una disolución muy rápida en comparación con el medicamento innovador, ya que los mismos liberaron el principio activo arriba del 85% en menos de 15 minutos. Se realizó el cálculo del factor de similitud (debe ser de 50-100) donde los valores obtenidos fueron medicamento A = 58.92, B= 57.87, C=35.45, D=9.29, E=7.72, F=6.76, G=3.42, H=1.31, I=1.12 J=0.91, K=0.74, L=0.58. Calculo del factor de diferencia (debe estar 0-15) A=0.31, B=0.66, C=11.69, D=33.68, E=42.18, F=41.42, G=47.21, H=47.84, I=53.61, J= 50.20, K=52.98. Al concluir la investigación, se detectaron medicamentos genéricos equivalentes a los innovadores, tal es el caso de la

amoxicilina, doxiciclina y algunas marcas de metronidazol, no siendo el caso de cloroquina y el 83% de las marcas analizadas de metronidazol, que resultaron no ser intercambiables; de esta manera se contribuyó a las líneas de investigación de Salud.(17)

VOLONTÉ GUILLERMINA, MARIA. ESPERANZA RUIZ VICENTE. EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS CONTENIENDO METRONIDAZOL 500MG. UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA. TESIS. ARGENTINA. 2008.

La finalidad de este trabajo fue determinar la Equivalencia Farmacéutica (EF) de los distintos productos, formulaciones sólidas de administración oral conteniendo 500mg de MTZ, disponibles en el mercado farmacéutico argentino. Se analizaron comprimidos de catorce marcas(A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,K,L,M y N), todas ellas dentro de su período de validez de uso. Los ensayos realizados fueron: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los comprimidos, identidad y contenido de MTZ, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución. En este trabajo se concluyó que no todas las especialidades medicinales conteniendo Metronidazol 500 mg, en su forma farmacéutica comprimidos resultaron equivalentes farmacéutico. En los ensayos de control de calidad realizados, sólo se pudo concluir equivalencia farmacéutica entre los productos N y L, no pudiendo por tanto los demás productos considerarse equivalentes. (18)

PÉREZ LÓPEZ, E. PRUEBA DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DE TABLETAS DE ACETAMINOFÉN, CUANTIFICANDO EN HPLC CON DETECTOR ELECTROQUÍMICO, UNIVERSIDAD DE COSTA RICA LIBERIA GUANACASTE. TESIS. COSTA RICA, 2008.

Se realizó la prueba de disolución “in vitro” de medicamentos a tabletas de acetaminofén de 500 mg, aplicando los parámetros de disolución del método oficial especificado en la USP 26 (2003), con la variante de que la cuantificación se realizó en un cromatógrafo de líquidos de alta resolución acoplado a un

detector electroquímico amperométrico. El objetivo fue determinar la cantidad de principio activo que se disuelve al aplicar el método de disolución “in vitro”, con el propósito de informar acerca de la importancia que esta prueba tiene, para brindar seguridad al consumidor de que los medicamentos que se está tomando han sido evaluados bajo las más estrictas normas de control de calidad, y que los mismos cumplen con las especificaciones preestablecidas , de las seis muestras ensayadas en promedio el 97,1 % fue disuelto en 30 minutos, correspondiente a 485,7 miligramos disueltos de acetaminofén además, cada tableta fue superior a Q + 5%, lo cual indica que la prueba de disolución del producto en estudio cumple con la especificación ya que según la farmacopea oficial de los Estados Unidos. A pesar de que el método utilizado para la cuantificación con el detector electroquímico no es el oficial según USP 26, este es 100% confiable, ya que es un método normalizado para la cuantificación de acetaminofén e inclusive es un método de verificación para el funcionamiento de detectores electroquímicos(19)

2.1.2 Antecedentes nacionales

ESPARZA VILLALOBOS J.P, GERONIMO BOÑON J.A.COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL DE 300MG MULTIFUENTE E INNOVADOR, UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO. TESIS. TRUJILLO 2017.

La investigación tuvo como objetivo comparar los perfiles de disolución entre las formulaciones de alopurinol multifuente fabricado por un laboratorio nacional con el medicamento innovador. El proceso fue llevado bajo iguales condiciones de temperatura y tiempo, evaluándose 12 tabletas del medicamento multifuente y 12 tabletas del medicamento innovador, en tres medios de disolución (ácido clorhídrico pH 1.2; buffer acetato pH 4.5 y buffer fosfato pH 6.8). Los datos de porcentaje de disolución obtenidos en los tres niveles de pH (1,2:4,5 y 6,8). Se observó que los valores de f2 encontrados fueron 74,5811 a pH 1,2, 62,614 a pH 4,5 y 67,955 a pH 6,8. Para evaluar la cinética de liberación del fármaco, se aplicaron cinco modelos matemáticos. Se identificó que la mejor cinética de disolución de alopurinol, en tableas 300 mg multifuente e innovador utilizando

el modelo Akike , fue la función Weibull, a pH 1,2;pH 4,5 y pH 6,8. Los resultados mostraron que no existe diferencias estadísticamente significativas entre los productos, razón por la cual en este estudio se demostró la equivalencia del producto multifuente con relación al producto innovador , con base en pruebas de disolución in vitro. (20)

BAYONA CABALLERO M.E, BARRUETO JARA L.F. EQUIVALENCIA DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE LEVOFLOXACINO 500 MG MULTIFUENTE E INNOVADOR COMERCIALIZADAS EN PERÚ”, UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO. TESIS. TRUJILLO 2014.

En el presente trabajo se compararon los perfiles de disolución de Levofloxacino 500 mg multifuente e innovador, comercializadas en Perú, utilizando el método de disolución farmacopeica USP.N°39. Se utilizaron tabletas recubiertas de Levofloxacino 500mg, multifuente e innovador. Se usó el aparato de disolución USP tipo II, en medios de disolución HCl0,1N pH 1,2;buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8; según el protocolo de estudio de bioequivalencia *in vitro* establecido por la OMS. Se analizaron los perfiles de disolución según los modelos orden cero, orden uno, raíz cubica, Higuchi y Weibull. Según el criterio de aceptación de AKAIKE (AIC) el mejor modelo elegido fue Weibull. También se analizaron los tiempos medios de disolución (TMD), las eficiencias de disolución(ED%) y el factor de similitud f2 entre el producto multifuente e innovador, fueron estadísticamente significativas. El factor de similitud f2 fue para el pH 1,2:67,48; para el pH 4,5: 74,33y para el pH 6,8: 72,25. Se concluye que los perfiles de disolución de Levofloxacino500 mg, multifuente e innovador, comercializadas en Perú, utilizando el método de disolución farmacopeica USP son similares, y por tanto pueden ser intercambiables. (21)

PAREDES AYALA A.S. COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL EN TABLETAS DE 500MG MULTIFUENTE E INNOVADOR COMERCIALIZADAS EN EL PERÚ. TESIS. TRUJILLO. 2014.

En este trabajo de investigacion se realizo la comparacion de los perfiles de disolucion de paracetamol contenido en tabletas de 500mg elaboradas por

laboratorios Naturales y Genericos(multifunte) y Glaxo Smith Klane(innovador). En el ensayo de disolución se utilizaron 12 tabletas de cada formulación para los medios: ácido pH 1.2 , acetato pH 4.5 y fosfato 6.8 ; empleando el aparato II(paletas), 50 rpm , temperatura del medio de 37°C +/- 0.5°C , volumen del medio de 900mL. Las concentraciones se determinaron a partir de las curvas estandar previamente elaboradas. Los porcentajes temporales del farmaco disuelto se analizaron según metodos de modelo dependiente e independiente. Tambien para caracterizar el perfil de liberación de farmacos se determino el tiempo medio de disolucion(TMD) y la eficiencia de disolución porcentual (ED%) donde el mayor valor a un tiempo de 20 minutos fue en el medio pH 6,8. Finalmente se analizo el factor de similtud (f_2) de las curvas disolución de paracetamol en las tabletas multifunte son similares al producto innovador PANADOL de 500mg. (22)

2.1.3 Antecedentes locales

LAURA MEJIA L.A. EQUIVALENCIA TERAPEUTICA IN VITRO DE ATENOLOL TABLETAS Y AMLODIPINO BESILATO TABLETAS COMERCIALIZADOS Y DISTRIBUIDOS EN LA CIUDAD DEL CUSCO.UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO.TESIS 2015.

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la equivalencia terapéutica in-vitro del Atenolol 100 mg tableta y del Amlodipino 10 mg tableta comercializados y distribuidos en la ciudad del Cusco, con sus respectivos innovadores el procedimiento utilizado fue un estudio de equivalencia in vitro, para productos farmacéuticos multifuentes elaborados por 3 laboratorios peruanos y un producto farmacéutico innovador para cada caso (Atenolol y amlodipino). Se realizaron los ensayos de control de calidad según la USP 37, se compararon los perfiles de disolución de 12 tabletas por cada grupo a analizar a pH 1,2; 4,5 y 6,8 de los porcentajes obtenidos en los perfiles de disolución se calculó el factor de similitud (f_2). Se realizó el control de calidad de las tabletas de atenolol tanto del producto de referencia como de los

multifuentes, según monografía de USP 37; estas son: Identificación, valoración, disolución y uniformidad de contenido, obteniéndose resultados conforme a las especificaciones establecidas por la USP. Por lo tanto los productos de referencia y multifuentes cumplen con los requerimientos establecidos por la farmacopea. Concluyéndose que los productos multifuentes de atenolol (1, 2 y 3), al igual que los productos multifuentes de 1 y 3 de amlodipino son intercambiables con el producto innovador, a excepción del producto multifuente 2 de amlodipino que no es intercambiable, debido a que el f_2 calculado es de 29,13 valor que queda fuera del parámetro establecido. (23)

COLLAVINOS HUANCACHOQUE C, GUTIEREZ CHAVEZ G. EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA TERAPEUTICA DE COMPRIMIDOS DE CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO DE 500MG DISPENSADOS EN LOS HOSPITALES DE LA CIUDAD DEL CUSCO,2013. UNIVERSIDAD NACIONAL SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO. TESIS. 2014.

En este estudio el objetivo del trabajo de tesis fue establecer la equivalencia terapéutica por comparación de los perfiles de disolución mediante modelo independiente, cálculo del factor de similitud f_2 y factor de diferenciación f_1 , a pH 1.2, 4.5 y 6.8 para el medicamento innovador A y para los medicamentos genéricos B, C y D que contienen ciprofloxacino clorhidrato 500mg que fueron expendidos en los hospitales de la ciudad del Cusco en el año 2013. A parte de los perfiles se realizaron diferentes parámetros de calidad: comparación de rotulos y prospectos identificación, valoración, peso promedio, dureza desintegración y disolución. En cuanto al ensayo de perfil de disolución, factor de diferencia f_1 obtenidos a pH 1, donde se estuvieron datos como resultados de la comparación el medicamento A innovador con los genéricos dentro del rango de 0- 15% el cálculo del factor f_2 obtenidos a pH 1,2 ; 4,5 y 6.8. Se obtuvieron datos dentro del rango de 50-100%. En la valoración, el contenido del principio activo como resultado de la comparación entre el medicamento innovador A y los tres medicamentos genéricos B, C y D datos dentro del rango establecido 100.00%. Los resultados de los ensayos adicionales como la desintegración comparación de rotulos, peso promedio y dureza de las tabletas

fueron las que presentaron ligeras diferencias entre el medicamento innovador A y los medicamentos genéricos B , C y D. De este estudio se concluyó que las especialidades farmaceuticas solidas genéricas B, C y D son equivalentes terapeuticos con la especialidad farmaceutica solida , innovador A. (24)

HUACHACA CACERES Y, MOLERO SOTO E. DETERMINACIÓN DE LA EQUIVALENCIA TERAPEUTICA ,COMPARACIÓN DE LA CINETICA DE DISOLUCIÓN Y PERFILES DE DISOLUCIÓN DE ESPECIALIDADES FARMACEÚTICAS SOLIDAS GENÉRICAS Y DE MARCA QUE CONTIENEN 300MG DE RANITIDINA CLORHIDRATO. UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO. TESIS. 2011

Este trabajo de investigación fue realizado en las ciudades de Cusco y Arequipa en los Laboratorios Naturales y Genericos de control de calidad, con el objetivo general de establecer la equivalencia terapeutica por comparación de los perfiles de disolución mediante el cálculo del factor de similitud f_2 a pH 1.2,4.5 y 6.8, y la cinética de disolución mediante el cálculo de la constante de disolucion(K_d) obtenida a pH 1.2,4.5 y 6.8 obtenidos para el medicamento de innovador A y para B.C,D,E. Se realizó el ensayo de disolución como prueba de control de calidad por espectrometria UV según USP 34 , se compararon los perfiles de disolución de 12 tabletas por cada grupo a analizar a pH 1.2,4.5 y 6.8 de los porcentajes obtenidos en los perfiles de disolucion se cálculo el f_2 . Los resultados obtenidos sobre la determinación de la equivalencia terapeutica muestran que las especialidades farmaceuticas solidas genéricas y el innovador presenta similares comportamientos en cuanto el ensayo de disolucion, perfiles de disolución y cinética de disolución. Se concluye que las especiliadades farmaceuticas solidas genéricas B y E son equivalentes terapeuticos con la especialidad farmaceutica solida innovador A,mientras que las especialidades farmaceuticas solidas genericas D y C presentan perfiles similares mas no son equivalentes. (25)

2.2 Bases teórico científicas

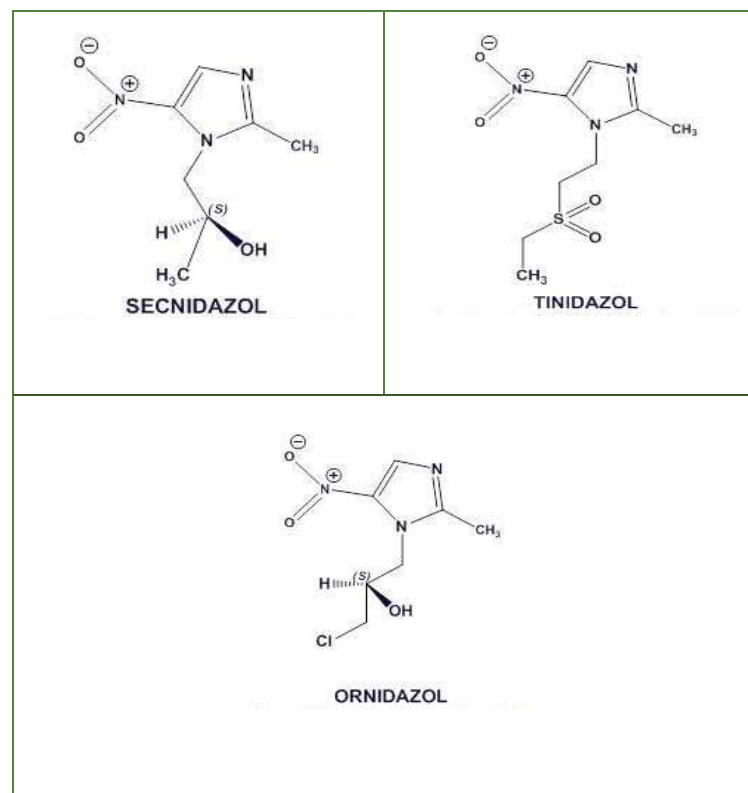
2.2.1 Nitroimidazoles

En este grupo se agrupa el metronidazol, tinidazol, ornidazol y secnidazol (26). Los nitroimidazoles afines tienen actividad *in vitro* contra una amplia variedad de parásitos protozoarios anaerobios y bacterias anaerobias. (15)

2.2.2 Estructura química y clasificación

Es un grupo de quimioterapéuticos de origen sintético que tiene efecto antibacteriano y/o antiparasitario por degradación del ADN. Este grupo tiene cierta estructura que se encarga de la reducción del grupo nitro (-NO₂) que parece ser necesaria para que se produzca el efecto bactericida o parasiticida.

FIGURA N° 1: Estructura química de los nitroimidazoles.



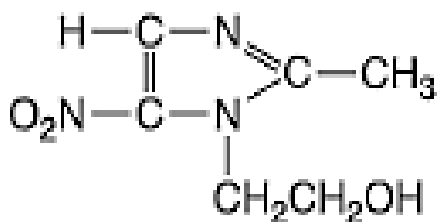
Fuente: Goodman & Gilman: 2008. (15)

2.2.3 Metronidazol

DESCRIPCIÓN

El metronidazol es un nitroimidazol anti protozario que tiene una potente actividad antibacteriana contra anaerobios, entre ellos las bacterias del género *Bacteroides* y *Clostridium*. El aislamiento del antibiótico azomicina (2-nitroimidazol) a partir de un estreptomiceto por Maeda en 1953 y la demostración de sus propiedades tricomonocidas por Horie en 1956 llevaron a la síntesis química y a las pruebas biológicas de muchos nitroimidazoles. Un compuesto, el 1-(β-hidroxiethyl)- 2-metil-5-nitroimidazol, o metronidazol, tuvo una actividad muy considerable *in vitro* e *in vivo* contra los protozoarios anaerobios *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba histolytica*. En 1960, Durel informaron que las dosis orales del fármaco conferían actividad tricomonocida al semen y a la orina y que se podían lograr tasas altas de curación de la tricomoniosis tanto en varones como en mujeres. Estudios sub siguientes revelaron que el metronidazol tenía una gran actividad clínica útil contra diversos anaerobios patógenos que comprendían bacterias Gram negativos, Gram positivas y el protozario *Giardia lamblia*. (4)

FIGURA N° 1: Estructura química del metronidazol.



Fuente: Goodman & Gilman. 2008. (15)

A. Mecanismo de acción

El grupo nitro del metronidazol sufre reducción química en las bacterias anaerobias y los protozoarios sensibles. Los productos de reducción reactiva intervienen en apariencia en la actividad antimicrobiana. (4) El metronidazol es un profarmaco; necesita la activación reductiva del grupo nitro por microorganismos susceptibles. Su toxicidad selectiva por patógenos anaerobios

y microaerofilos, como los protozoarios amitocondriados *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y diversas bacterias anaerobias, se deriva de su metabolismo energetico, el cual difiere de las células aerobias. El transporte de electrones individuales forma un anión radical nitro muy reactivo que destruye los microorganismos susceptibles por medio de los mecanismos mediados por radicales que estan dirigidos al DNA y tal vez a otras biomoleculas vitales. El metronidazol es reciclado en forma catalitica; la perdida del electron del metabolito activo regenera el compuesto original. Las concentraciones crecientes de O₂ inhiben la citotoxicidad provocada por el metronidazol debido a que el oxigeno compite con el metronidazol por los electrones que genera el metabolismo energetico. En consecuencia, el O₂ puede disminuir la activación reductiva del metronidazol e incrementar el reciclado del fármaco activado. Los microorganismos anaerobios y microaerofilos susceptibles al metronidazol derivan energias de la fermentación oxidativa de cetoacidos como piruvato. La descarboxilación de piruvato, catalizada por la oxirreductasa de piruvato:ferredoxina (PFOR), produce electrones que reducen la ferredoxina la que a su vez tras la catalisis dona sus electrones a los aceptores de electrones biologicos o al metronidazol. (4)

B. Farmacocinética

Absorción. - El fármaco suele absorberse por completo y con rapidez después de la administración oral, y alcanza concentraciones plasmáticas de 8 a 13 µg/ml en 0.25 a 4 h después de una sola dosis de 500 mg (las concentraciones eficaces medias del compuesto son ≤8 µg/ml para la mayor parte de los protozoarios y bacterias susceptibles). Las dosis de 200 a 2 000 mg guardan una relación lineal entre la dosis y la concentración plasmática. La repetición de la dosis cada 6 a 8 h da por resultado cierta acumulación del fármaco; la depuración sistémica muestra una dependencia en la dosis. (5)

Distribución. -La semivida de metronidazol en plasma es 8 h; su volumen de distribución se aproxima al agua corporal total. Menos del 20% del fármaco se

une a las proteínas plasmáticas. Con excepción de la placenta, el metronidazol penetra bien en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye secreciones vaginales, líquido seminal, saliva, leche materna y líquido cefalorraquídeo. (4)

Excreción. Tras una dosis oral, >75% del metronidazol marcado es eliminado en la orina en gran parte como metabolitos; 10% se detecta como fármaco sin cambio. El hígado es el principal órgano donde se metaboliza, y esto constituye >50% de la depuración sistémica del metronidazol. Los dos principales metabolitos provienen de la oxidación de las cadenas laterales, un derivado de hidroxilado y un ácido. El metabolito hidroxilado tiene una semivida más prolongada (alrededor de 12 h) y tiene cerca del 50% de la actividad antitricomónica del metronidazol. También se observa la formación de glucuronidos. (4)

El metronidazol y sus metabolitos se excretan sobre todo en la orina. La eliminación del metronidazol del plasma disminuye en los pacientes con disfunción hepática. (26)

C. Farmacodinamia

El metronidazol lo absorben de manera selectiva las bacterias anaerobias y los protozoarios sensibles. Una vez fagocitado por los anaerobios, es reducido en forma no enzimática al reaccionar con la ferredoxina reducida. Como resultado de esta reducción se forman productos nocivos para las células anaeróbicas, lo que permite su acumulación selectiva en los anaerobios. (26) Esta acción tiene lugar sólo cuando el metronidazol se reduce de manera parcial y puesto que casi siempre su reducción se realiza de manera exclusiva en las células anaeróbicas, su efecto en las células humanas o bacterias aerobias es mínimo. Inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos y produce la muerte celular. Destruye los trofozoítos de *Entamoeba histolytica*, pero no los quistes. (27)

D. Uso Terapéutico

Giardiasis. Causada por el protozoo flagelado *Giardia intestinalis*, predomina en todo el mundo y es la infección intestinal por protozoarios notificada con más

frecuencia en Estados Unidos. La infección se debe a la ingestión de la forma quística del parásito, que se encuentra en el agua o los alimentos contaminados con heces. La infección por *Giardia* es una zoonosis y los quistes que eliminan los animales o el ser humano infectado pueden contaminar los suministros de agua de lugares recreativos y el agua de beber. La transmisión entre los seres humanos a través de la vía fecal-oral es muy frecuente en niños de guarderías y en asilos, lo mismo que en personas internadas en instituciones y varones homosexuales, el paciente puede ser asintomático, o tener un síndrome de diarrea crónica, mala absorción y pérdida de peso. El metronidazol es el fármaco de primera elección. (4)

Tricomoniosis. Es causada por el protozoo flagelado *Trichomonas vaginalis*. Este microorganismo reside en el aparato genitourinario del hospedador humano donde produce vaginitis en las mujeres y en ocasiones excepcionales uretritis en los varones. La infección por *Trichomonas* se ha relacionado con un incremento del riesgo de adquirir infección por VIH. Solo se han identificado formas de trofozoito de *Trichomonas vaginalis* en las secreciones infectadas. El metronidazol sigue siendo el fármaco de elección para tratar la tricomoniosis. Sin embargo, los fracasos del tratamiento debidos a microorganismos resistentes al metronidazol cada vez son más frecuentes. (8)

Balantidiasis. Está producida por *Balantidium coli*, que infecta el íleon terminal y el ciego. La incidencia es escasa y suele cursar de modo asintomático a veces aparecen diarrea y dolor abdominal. El tratamiento se realiza con tetraciclina y como el yodoquinol y el metronidazol. (26)

E. Dosis

Cuadro N°1: Dosis del metronidazol para las diferentes enfermedades

	ENFERMEDADES	TABLETAS
Adultos.	Amebiasis Intestinal:	750mg VO c/8 h por 5 a 10 días.
	Absceso hepático causado por ameba:	500mg a 750mg VO c/8 h por 5 a 10 días, alternativamente 2,4g/día VO por 1 a 2 días ó 500mg/Kg. IV c/6 h por 10 días.
	Infección bacteriana anaeróbica:	Dosis inicial 15mg/Kg. IV, seguido por la dosis de mantenimiento de 7,5mg/Kg. IV c/6 h. Dosis máxima VO es 4g. La duración usual es de 7-10 días, pero las infecciones más serias requieren de 2 a 3 semanas de tratamiento.
	Vaginosis bacteriana:	Dosis 500mg c/12h por.7 días. Alternativamente, 2g VO dosis única ó 750mg una vez al día por 7 días. En el embarazo, 250mg VO c/8 h por 7 días.
	Balantidiasis:	Dosis 750mg c/8h por 5 días.
	Diarrea y colitis por Clostridium difficile:	Dosis 750mg a 2g VO diarios, dividida en 3 a 4 dosis por 7 a 14 días. Alternativamente, 500mg a 750mg IV c/6-8h cuando la dosificación oral no es apropiada.
	Enfermedad de Crohn:	No ha sido establecida, pero 400mg c/12 h ó 1g/día ha sido efectivo dracunculosis: 250mg c/8h por 10 días.
	Giardiasis	Dosis 250mg c/8 h por 5-7 días. Alternativamente, 2g/día por 3 días. En coexistencia con amebiasis, 750mg c/8h por 5-10 días.
	Helicobacter pylori asociado con ulcera péptica:	Dosis 250 a 500mg VO c/6-8 h al día (en combinación con amoxicilina, tetraciclina, bismuto subsalicilato u otros medicamentos) por 7 a 14 días dependiendo del régimen usado.
	Uretritis no gonocócica:	Dosis 2g VO dosis única, en asociación con eritromicina por 7 días.
	Enfermedad inflamatoria pélvica:	Dosis 500mg IV c/8 h, en asociación con ciprofloxacino o levofloxacino IV, cuando el tratamiento oral es indicado, 500mg c/12 h en asociación con ciprofloxacino Tricomoniasis: 2g VO dosis única ó 500mg VO c/12 h por 7días.
Tricomoniasis refractaria:	Retratamiento con 500mg VO c/12 h por 7 días ó 2g una vez al día por 3-5 días.	
Profilaxis peri operatoria en cirugía colorectal:	Dosis 15mg/Kg. en infusión IV durante 30 a 60 minutos 1 h antes del procedimiento si es necesario, luego 7,5mg/Kg. en infusión en 30 a 60 minutos de 6 a 12 h después de la dosis inicial.	
	ENFERMEDADES	TABLETAS
Niños.	Amebiasis Intestinal y absceso hepático:	30 a 50mg/Kg./días VO dividido en tres dosis por 5 a 10 días. Siguiendo esta terapia con iodoquinol oral. Dosis máxima 1g.
	Balantidiasis:	35-50mg/Kg./días dividido en 3 dosis por 5 días.
	Diarrea y colitis :	30-50mg/Kg./días dividida en 3 a 4 dosis por 7-10 días.
	Dracunculosis:	20mg/Kg./días dividido en 3 dosis por 10 días.
	Giardiasis:	15mg/Kg./días dividido en 3 dosis por 5-7 días.
	Tricomoniasis:	Niños con peso menor de 45 Kg. 15mg/Kg./días dividido en 3 dosis por 7días.

Fuente: Ministerio de Salud. DIGEMID. 2018 (12)

F. Contraindicaciones

- **Hígado.** Las dosis de metronidazol se deben reducir en los pacientes con hepatopatías graves o nefropatía grave. (4)
- **SNC.** Se debe administrar el metronidazol con precaución en individuos con enfermedad activa del SNC debido a su posible neurotoxicidad. El fármaco también puede desencadenar signos de toxicidad de litio en el SNC en pacientes que reciben dosis altas de litio. (26)
- **Embarazo.** Es mejor evitar el metronidazol en las mujeres embarazadas durante el primer trimestre de embarazo o en lactancia, en el primer trimestre de embarazo aunque las alteraciones congénitas no se han vinculado con claridad con el empleo de este fármaco en seres humanos. (4;27)
- Está contraindicado en sujetos que presentan hipersensibilidad al fármaco u otro derivado. (27;28)

G. Interacciones

- **Barbitúricos.** El fenobarbital aumenta notablemente el metabolismo del metronidazol. (28)
- **Cimetidina.** Es un inhibidor enzimático que inhibe el metabolismo hepático del metronidazol. (8)
- **Disulfiram.** El empleo simultáneo con disulfiram puede causar psicosis aguda y confusión. (28)
- **Fenobarbital.** La vida media del metronidazol se acorta en pacientes tratados con fenobarbital. Pero como dos de los metabolitos son activos, la significación clínica de esta interacción es dudosa. (28)
- **Prednisona.** Disminuye ligeramente el AUC del metronidazol, induce el metabolismo del metronidazol por enzimas hepáticas. (28)

- **Rimfapicina.** Aumenta el metabolismo hepático discretamente el aclaramiento del metronidazol, reduce el AUC y aumenta su aclaramiento, actúa de forma sinérgica con el metronidazol por lo que es perfectamente posible que reducción de las concentraciones se compense con una potenciación de la actividad antimicrobiana. (29)
- **Silimarina.** Es el componente activo del cardomariano, reduce ligeramente las concentraciones de metronidazol, causa alteraciones farmacocinéticas al inducir la glucoproteína P y la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, implicadas en el transporte y metabolismo del metronidazol. (29)
- **Diosmina.** Ejerce un efecto inhibitor sobre el metabolismo del metronidazol por las enzimas hepáticas y a la inhibición de la glucoproteína P. (28)
- **Litio.** Puede incrementar los niveles de litio. (29)
- **Warfarina.** También inhiben de manera estereoselectiva la transformación metabólica de la warfarina puede prolongar el tiempo de protrombina. (4)

H. Reacciones adversas

Las más frecuentes son de carácter digestivo: náuseas, sabor metálico desagradable, anorexia, molestias abdominales, diarrea, sequedad de boca; más raramente pueden aparecer cefalea, tendencia al vómito, erupciones dérmicas, quemazón uretral o vaginal, glositis o estomatitis, mareos y tromboflebitis tras inyección intravenosa. (4)

Las reacciones más graves son de carácter neurológico: parestesias y cosquilleos en alguna extremidad, incoordinación, ataxia, convulsiones; si aparecen, debe suspenderse la administración. Son infrecuentes la pancreatitis y los efectos tóxicos graves sobre el sistema nervioso central. (8)

La urticaria, la rubefacción y el prurito son indicativos de sensibilidad al fármaco que puede obligar a interrumpir el metronidazol. Este fármaco es

una causa infrecuente de síndrome de Stevens-Johnson (necrosis epidérmica tóxica); en un informe se describió una tasa alta de este síndrome en personas que recibían dosis altas de metronidazol y tratamiento simultáneo con el antihelmíntico mebendazol. (4)

El metronidazol tiene un efecto disulfiramico bien documentado y algunos pacientes experimentan molestias abdominales, vomito, rubefacción o cefaleas si consumen bebidas alcohólicas durante el tratamiento con este fármaco o en los primeros tres días después del mismo. (28)

I. Almacenamiento y estabilidad

Metronidazol tabletas debe ser almacenado a menos de 25°C en recipientes resistentes a la luz. (13)

2.3 Equivalencia terapéutica

Dos productos son terapéuticamente equivalentes si ellos son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y 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 prospecto. (30)

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

1. Están aprobados como seguros y efectivos.
2. Son equivalentes farmacéuticos porque:
 - a. Contienen cantidades idénticas del mismo ingrediente de droga activa en la misma forma farmacéutica y ruta de administración.
 - b. Reúnen los estándares convencionales u otros aplicables de potencia, calidad, pureza e identidad.
3. Son bioequivalentes porque:
 - a. No presentan un problema de bioequivalencia conocido o potencial y tienen un estándar in vitro aceptable.
 - b. Si presentan este problema conocido o potencial, han mostrado tener

un estándar de bioequivalencia apropiado.

4. Están correctamente rotulados.
5. Están fabricados de acuerdo con las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación.(10)

2.4 Bioequivalencia

La bioequivalencia es una metodología con sólidos fundamentos científicos que se basan en el principio de que los efectos sistémicos del medicamento se ocasionan por la entrada del medicamento en el organismo, de forma que se garantiza que el medicamento genérico, no solo tiene la misma cantidad de principio activo, sino que genera una curva de niveles plasmáticos en función del tiempo idéntica a la del innovador, y sus efectos sistémicos serán los mismos. (2)

La demostración de que un medicamento genérico es bioequivalente constituye la base de su comercialización y se concluye que dos formulaciones, con el mismo principio activo, presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante como para asumir, sin riesgo a equivocarse, que presentaran efectos farmacológicos semejantes. Además garantiza la intercambiabilidad absoluta entre el genérico y el innovador desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia, basada en el principio de que las concentraciones plasmáticas iguales de una misma sustancia se corresponden con procesos farmacodinámicos.(30)

2.5 Bioexención

El término bioexención se aplica a un proceso de aprobación reglamentaria cuando el expediente (dossier) se aprueba basándose en una evidencia de equivalencia diferente a la prueba de BE in vivo. Para formas farmacéuticas sólidas orales, la evidencia de equivalencia se determina basándose en una comparación del perfil de disolución in vitro entre el producto multifuente y el producto comparador. (30)

A. Bioexención basada en la forma farmacéutica

El requisito de un estudio comparativo in vivo de BD o BE del producto farmacéutico puede eximirse si los productos comparados contienen los mismos ingredientes farmacéuticos activos, en la misma concentración, los mismos excipientes en concentraciones comparables y cumplen con uno de los siguientes criterios:

- Soluciones acuosas que se deben administrar parenteralmente.
- Soluciones para uso oral que no contienen un excipiente del que se sabe o sospecha que afecte el tránsito gastrointestinal o la absorción de la sustancia activa.
- Gases.
- Polvos para reconstitución como solución.
- Productos óticos u oftálmicos preparados como soluciones acuosas.
- Productos tópicos preparados como soluciones acuosas.
- Productos para inhalación o atomizadores nasales que se administran con dispositivos esencialmente similares. Deberían requerirse pruebas especiales de desempeño in vitro para documentar el desempeño comparable de los dispositivos.(30)

B. Bioexención basada en la proporcionalidad de la forma farmacéutica

Cuando se efectúa un estudio de BE de dosis única en ayunas en la concentración designada del producto farmacéutico (por lo general la más alta), se puede eximir del requisito de efectuar estudios de BE adicionales con las concentraciones más bajas del mismo producto, siempre y cuando la concentración más baja (1) se presente en la misma forma farmacéutica; (2) sea proporcionalmente similar en sus ingredientes activos e inactivos; (3) tenga el mismo mecanismo de liberación del fármaco (para productos de liberación prolongada); (4) cumpla con un criterio apropiado de comparación del perfil de disolución in vitro ; y (5) tanto las concentraciones más bajas como las más altas estén dentro del intervalo farmacocinético lineal.

C. Bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutica

El BCS está basado en la solubilidad acuosa y en la permeabilidad intestinal del API. Cuando las propiedades de los API se evalúan en conjunto con la disolución de la forma farmacéutica, el BCS tiene en cuenta tres factores importantes que rigen la velocidad y grado de absorción del fármaco a partir de formas farmacéuticas de liberación inmediata. De acuerdo a la solubilidad y permeabilidad de la forma farmacéutica, el fármaco se ubica en una de las cuatro clases siguientes:

Clase 1: alta solubilidad, alta permeabilidad

Clase 2: baja solubilidad, alta permeabilidad

Clase 3: alta solubilidad, baja permeabilidad

Clase 4: baja solubilidad, baja permeabilidad

El uso del BCS se ha convertido en un medio para documentar la BE sin efectuar un estudio in vivo.(30)

Cuadro N°2: Clasificación biofarmacéutica

De acuerdo a HHS – FDA		De acuerdo a la Organización Mundial	
CLASE 1	CLASE 2	CLASE 1	CLASE 2
Altamente permeable	Altamente permeable	Altamente permeable	Altamente permeable
Altamente soluble	Pobrementemente soluble	Altamente soluble	Pobrementemente soluble
Elegible	No elegible	Elegible	Elegible solo si el D:S es 2050 ml menor a pH 6.8
CLASE 3	CLASE 4	CLASE 3	CLASE 4
Pobrementemente permeable	Pobrementemente permeable	Pobrementemente permeable	Pobrementemente permeable
Altamente soluble	Pobrementemente soluble	Altamente soluble	Pobrementemente soluble
No elegible	No elegible	Elegible si la disolucion es muy rapida	No elegible

85% abs



Fuente: Análisis Farmacéutico, 2013 (31)

D. Elegibilidad para el procedimiento de bioexención basado en la solubilidad y las características de permeabilidad del ingrediente activo farmacéutico.

Los estudios de disolución in vitro se llevan a cabo por lo general por el método de canastilla a 100 rpm o por el método de paleta a 50 rpm o 75 rpm en 900 mL de medio a pH 1,2; 4,5 y 6,8.

Con respecto a la velocidad de disolución, las formas farmacéuticas se clasifican como:

1. De muy rápida disolución, si 85% o más de la forma farmacéutica se disuelve en 15 minutos o menos;
2. De rápida disolución, si 85% o más de la forma farmacéutica se disuelve en 30 minutos; o
3. De lenta disolución, si 85% de la forma farmacéutica tarda más de 30 minutos en disolverse.

Para la bioexención, las pruebas de disolución se deben efectuar tanto para el producto genérico como para el de referencia bajo las mismas condiciones. Para que el producto genérico califique para la bioexención, el producto de referencia debe pertenecer a la misma clase de BCS y cumplir con los criterios de comparación del perfil de la disolución. Basándose en la clasificación del BCS y en la comparación del perfil de disolución, las autoridades reglamentarias pueden considerar la bioexención siempre y cuando se cumplan los criterios de similitud del perfil de disolución que se proporcionan en las siguientes secciones. (32)

Medicamentos de Clase 1 (permitidos en los enfoques de la OMS y la FDA): Las formas farmacéuticas de fármacos que son altamente solubles, altamente permeables y de disolución rápida califican para las bioexenciones bajo las siguientes condiciones:

1. 85% o más de la forma farmacéutica se disuelve en 30 minutos o menos y el perfil de disolución del producto genérico es similar al del producto de referencia en solución amortiguadora de pH 1,2; 4,5 y 6,8

usando el método de la canastilla a 100 rpm o el método de la paleta a 50 rpm (FDA) o 75 rpm (OMS), y cumple con el criterio de similitud del perfil de disolución, f2. (32)

2. Si tanto la forma farmacéutica de referencia como la genérica son de muy rápida disolución (es decir, 85% de disolución en 15 minutos o menos en los tres medios bajo las condiciones de prueba mencionadas anteriormente), entonces no es necesaria la determinación del perfil. (32)

Medicamentos de Clase 2 (permitidos en el enfoque de la OMS): Las formas farmacéuticas de fármacos con alta solubilidad solo a pH 6,8 y alta permeabilidad (baja solubilidad por definición, BCS Clase 2) califican para bioexenciones, siempre y cuando:

1. La forma farmacéutica se disuelva rápidamente (85% o más en 30 minutos o menos) en solución amortiguadora de pH 6,8.
2. El producto genérico exhiba perfiles de disolución similares a los del producto comparador en soluciones amortiguadoras de pH 1,2; 4,5 y 6,8. (32)

Medicamentos de Clase 3 (permitidos en el enfoque de la OMS): Las formas farmacéuticas de fármacos que son altamente solubles y tienen baja permeabilidad califican para las bioexenciones bajo las siguientes condiciones:

1. Tanto la forma farmacéutica de referencia como la genérica son de muy rápida disolución (85% de disolución en 15 minutos o menos en los tres medios bajo las condiciones de prueba mencionadas anteriormente) y no contienen ningún excipiente y/o sustancias inactivas de las que se sabe que alteran la motilidad gastrointestinal y/o la permeabilidad o influyen en la absorción del fármaco.

2. Los fabricantes deben demostrar que la cantidad de excipientes usados es congruente con el uso previsto. Cuando se incluyan en la forma farmacéutica excipientes nuevos y/o cantidades atípicamente grandes de excipientes usados comúnmente, se requiere información adicional que documente la ausencia de cualquier impacto significativo sobre la biodisponibilidad del fármaco. (32)

2.6 Disolución como prueba de control de calidad y prueba de bioequivalencia

Existe una clara diferencia entre la disolución como una prueba de control de calidad y la disolución como una prueba de BE *in vitro*. Para las formas farmacéuticas de liberación inmediata, la prueba de control de calidad involucra una prueba de disolución de un solo punto en un solo medio (por lo general, una prueba farmacopeica). Por otra parte, la prueba de equivalencia *in vitro* (prueba de BE) involucra la comparación del perfil de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8 entre el producto T y el producto R. (2)

2.6.1 Prueba de disolución

La prueba de disolución *in vitro* de medicamentos, es la prueba que se realiza a los medicamentos sólidos orales (tabletas y cápsulas), por medio de condiciones creadas en el laboratorio. Esta prueba se realiza con el fin de verificar que el principio activo se disuelva a lo menos, el mínimo permisible según las especificaciones de la monografía individual de cada medicamento, que encontramos en la farmacopea oficial.

“La disolución es una práctica que consiste en dispersar una sustancia en el seno de un líquido hasta nivel molecular o iónico” o en términos más simples, “es el proceso mediante el cual un sólido se disuelve en un solvente y forma una solución”. La prueba, generalmente requiere de una sola medición y sus resultados se expresan en términos del tiempo requerido para que una fracción específica del medicamento presente se disuelva. (2)

Fundamento

El fenómeno de la disolución implica convertir el fármaco en un soluto, que, hasta aquel momento, era un sólido contenido en una forma agregada. La prueba de disolución de medicamentos se realiza bajo condiciones controladas y medidas de temperatura, velocidad de agitación, método de agitación, tiempo de disolución, volumen y tipo de medio de disolución. “Un aumento en la temperatura favorece la solubilidad y la velocidad de disolución”. La naturaleza del medio de disolución debe ser considerada de manera que este disuelva bien la droga (Shargel y Andrew, 1993). El tipo de medio de disolución ya ha sido establecido para cada forma farmacéutica (tabletas o cápsulas) que haya sido incluida dentro de la farmacopea oficial, pero es bueno mencionar que éste se selecciona luego de realizar los estudios y las pruebas pertinentes que indiquen cual es el medio de disolución que mejor se ajusta a la solubilidad de la droga y cual proporciona en determinado momento las condiciones similares a las del estómago en cuanto a acidez u otras variables (dependiendo si es en ayunas o no, que se debe tomar la droga). Al finalizar el tiempo de prueba, se toma determinado volumen de muestra de cada uno de los vasos de disolución, se filtra, se ajusta la concentración a la indicada en la farmacopea y se comparan con un estándar a una concentración similar a la de las muestras, utilizando alguna técnica instrumental cuantitativa que sea aplicable. (32)

Especificaciones para la prueba:

Según USP 37, como se muestra en el cuadro N°3, la farmacopea establece como especificaciones que el porcentaje de principio activo disuelto (Q) en cada dosis ensayada, debe ser mayor o igual a $Q + 5\%$, donde Q es indicado por la farmacopea y puede variar entre un producto y otro (normalmente es 80%). Con sólo que una dosis no cumpla con lo especificado, deberán ensayarse 6 dosis más y de las 12 ensayadas en total, el promedio debe ser mayor o igual a Q y ninguna dosis debe ser menor a $Q - 15\%$. Si aún el producto no cumple, se ensayan 12 dosis más y de las 24 dosis en total, el promedio debe ser mayor o igual a Q, no más de dos dosis menores a $Q - 15\%$ y ninguna menor a $Q - 25\%$. (32)

Cuadro N°3: Especificaciones para la prueba de disolución de tabletas

Etapa	N° Dosis	Criterio de aceptación
S1	6	Cada dosis $\geq Q + 5\%$
S2	6	Promedio (n=12) $\geq Q$ y ninguna dosis $< Q-25\%$
S3	12	Promedio (n=24) $\geq Q$, no más de 2 dosis $< Q-15\%$ y ninguna $< Q-25\%$

Fuente: USP40/NF35

2.6.2 Equipo de disolución

Para realizar la prueba de disolución “in vitro” de medicamentos se utiliza un equipo que consta de seis u ocho cubetas de 1000 mililitros de capacidad, sumergidas sobre un baño de agua que previamente se calienta a 37 °C, donde se introducen las tabletas (o cápsulas) para su disolución, éste además cuenta con seis (u ocho) canastas y seis (u ocho) paletas (aparatos 1 y 2 según la USP) que se cambian dependiendo el que se deba utilizar para proporcionar la agitación. El equipo consta de las siguientes partes básicas.

2.6.2.1 Componentes de los equipos de disolución.

Se destacan 4 componentes principales:

1. **Medio de disolución:** si se considera que la desintegración de una FFS se realiza preferentemente en el estómago, el medio de disolución ideal para estos ensayos debería ser el jugo gástrico. Sin embargo, por las dificultades de su obtención y los volúmenes necesarios, solo ha sido empleado en investigaciones muy específicas. La USP especifica, dentro de la monografía respectiva del producto a controlar, el medio de disolución apropiado para el ensayo de aquel producto. Así, existe una enorme variedad de medios de disolución como el agua destilada, HCl a diferentes concentraciones, soluciones tamponadas a diferentes pH, soluciones que llevan componentes como enzimas, tensioactivos, alcoholes diversos, entre otros, algunos muy distintos de las

características de los fluidos biológicos encontrados normalmente en el tracto gastrointestinal, pero con los cuales se ha podido encontrar la correlación con los parámetros de absorción. (31)

2. **Temperatura:** éste es el único factor en el cual coinciden las técnicas analíticas ya que es el parámetro más fácil de reproducir en el laboratorio. La temperatura empleada en estos ensayos es 37 °C. La temperatura va a ser de 37 °C para todos los métodos de disolución sea cual sea la droga que contenga la forma farmacéutica, esto debido a la temperatura corporal ya que en la disolución in vitro se trata hasta donde sea posible de dar condiciones similares a las del estómago humano, el cual será el destino final del medicamento (disolución “in vivo”). (31)
3. **Recipiente de disolución:** La elección del recipiente donde se efectúa el proceso de disolución es de vital importancia. El tamaño de dicho recipiente puede variar desde algunos mL hasta varios L, según el método utilizado. También es de gran importancia la forma del recipiente, ya que se han detectado variaciones en los resultados. Por ejemplo, al emplear vasos de fondo plano se observan diferencias según la posición en la que se sitúe el comprimido, ya sea en el centro, donde la turbulencia es mayor, o en la periferia cerca de las paredes del vaso. Por este motivo, se utilizan frascos o recipientes de fondo redondo, en los cuales el comprimido siempre queda en la posición central. (31)
4. **Sistema de agitación:** Puede adoptar diferentes modalidades. La más empleada debido a su sencillez consiste en introducir una varilla agitadora provista de paletas y conectada con un motor que le imprime una velocidad de agitación regular y adecuada a lo largo del estudio. En otros casos suele reemplazarse esta paleta por una canastilla, dependiendo a lo que indique la monografía de farmacopea. (31)

2.6.3 Factores que influyen en la velocidad de disolución

Dada la complejidad del proceso de disolución, son numerosos los factores que pueden modificar la velocidad a la que se produce. Estos factores pueden clasificarse en:

A) Factores que dependen del medio de disolución

Son factores experimentales, variables críticas a definir durante los ensayos.

- **Agitación.**- De acuerdo con la teoría de Nernst y Brünner, el espesor de la capa líquida que rodea a las partículas es inversamente proporcional a la velocidad de agitación. Por lo tanto, si aumenta la intensidad de la agitación, disminuye el espesor del film, favoreciendo la difusión de las moléculas al seno de la solución. La relación entre estas variables es directa: mayor disolución a mayor agitación. (31)

- **Temperatura.**-Según la ley de Le Chatellier, un proceso endotérmico es favorecido por el aumento de temperatura: como la mayoría de los sólidos presentan calores de disolución positivos, el aumento de temperatura favorece su solubilidad y velocidad de disolución. (31)

- **Tensión superficial.** Los agentes tensioactivos provocan una disminución de la tensión superficial y contribuyen así a aumentar la velocidad de disolución de un sólido mediante tres mecanismos principales:
 - i) Pueden *mejorar la humectación de las partículas*, es decir, favorecer el contacto entre éstas y el disolvente y así aumentar la superficie libre para el ataque por el líquido disolvente.
 - ii) Pueden aumentar la solubilidad a través de un mecanismo de *falsas emulsiones o soluciones*. A partir de una cierta concentración, cuando el tensioactivo ya no se encuentra en solución verdadera sino que se encuentra en forma micelar, el poder solvente frente a las sustancias hidrófobas aumenta
 - iii) Los agentes tensioactivos también pueden influir sobre los *fenómenos de difusión* asociados a los procesos de disolución. (31)

- **Composición del medio de disolución.** El **pH** es importante en todos los productos de carácter iónico, ya que la solubilidad de un electrolito varía en función del pH.(31)

B) Factores que dependen del sólido a disolver

Son factores no modificables durante los ensayos.

- **Solubilidad.**-Es un parámetro termodinámico que representa la concentración de la solución de un fármaco en equilibrio con el soluto. Según la ecuación de Noyes-Whitney la solubilidad (C_s) es el factor más importante en la velocidad de disolución. Varios factores pueden modificar la solubilidad de una sustancia sólida: La solubilidad depende principalmente de la naturaleza química del sólido. Los electrolitos se disuelven fácilmente en agua, mientras que en el caso de sustancias que contienen a la vez grupos polares y no polares, su solubilidad en agua depende de la relación entre esos grupos. Por otro lado, en el caso de sustancias ácidas o básicas, también se puede modificar la solubilidad según se utilice la forma libre (genéricamente denominada “forma base”) o una sal. (31)
- El **polimorfismo**, es decir la capacidad de una sustancia de cristalizar en más de un sistema, también incluye en la solubilidad, ya que cada polimorfo posee propiedades físicas diferentes, entre ellas el punto de fusión, la solubilidad y la velocidad de disolución. (31)
- **Área superficial.**-Depende principalmente del tamaño de las partículas, aunque también de su porosidad y forma geométrica. Al disminuir el tamaño de las partículas aumenta su área superficial S , y con ella la velocidad de disolución. (31)

C) Factores tecnológicos y de formulación:

Estos factores no pueden modificarse durante el ensayo, sino solamente en la etapa de pre formulación. Tanto los procedimientos de fabricación (mezcla, granulación, fuerza de compresión) como los excipientes que acompañan a los

principios activos en la formulación pueden influir de alguna manera en el proceso de disolución.

▪ **Excipientes.**

- *Los diluyentes*, que se emplean para dar volumen a un comprimido (ej: sacarosa, lactosa), pueden generar comprimidos demasiado consistentes con menores velocidades de disolución.
- *Los desintegrantes*, contribuyen a la disgregación rápida en el fluido gastrointestinal (ej. almidones), y por lo tanto suelen aumentar la cantidad de desintegrante aumenta la velocidad de disolución.
- *Los aglutinantes*, excipientes que se utilizan para dar resistencia mecánica a los comprimidos en general producen un aumento en el tiempo de desintegración y, por lo tanto, la disminución de la velocidad de disolución.
- *Los lubricantes*, también disminuyen la velocidad de disolución. Dichos excipientes, que se incluyen en la mezcla para evitar la adherencia y mejorar la fluidez de los polvos, en porcentaje elevado impiden la humectación de las partículas, disminuyendo así su disolución (ej: estearato de magnesio). (31)

▪ **Método de granulación.**-De acuerdo con el método empleado pueden obtenerse comprimidos de diversa resistencia mecánica, la cual influye en la velocidad de disolución del principio activo.(31)

▪ **Fuerza de compresión.**-Durante la compresión es difícil mantener las características granulométricas de los principios activos. La velocidad de disolución, según algunos autores, aumenta con el aumento de la fuerza de compresión, llega a un máximo y luego decrece hasta un nivel constante. Otros autores consideran que cuando se aplica una fuerza débil, las partículas se aglomeran, y disminuyen la velocidad de disolución, pero si aumenta la fuerza llega un punto en que las partículas se rompen, y la velocidad de disolución aumenta hasta un máximo para luego disminuir.(31)

- **Envejecimiento.**-La velocidad de disolución de comprimidos envejecidos puede ser menor que la de los recién elaborados. Este efecto se puede deber a diferentes causas, como la presencia de ciertos excipientes que aumentan la dureza de los comprimidos en el tiempo, o al efecto del agua residual del granulado. (31)

2.6.4 Medios de disolución

La absorción del fármaco depende directamente de la solubilidad del fármaco y de la velocidad de disolución, parámetros que determinaran su comportamiento *in vivo*. Este parámetro no tiene valores fijos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, sino que puede variar en función de las características propias de los fluidos de cada tramo. Por esa razón, en la Farmacopea vienen recogidos diferentes medios de ensayo a diferentes pHs (1.2 ; 4.5 y 6.8) cuyos tampones son concretamente cloruro, acetato y fosfato. Estos medios se utilizan para representar las condiciones pH que existen en el intestino pero no representan otros aspectos como la osmolaridad la fuerza iónica, la viscosidad , la tensión superficial. Estos aspectos pueden llegar a tener relevancia en la absorción de los fármacos dependiendo de las características particulares de cada principio activo. (33)

2.6.5 Comparaciones del perfil de disolución

Las pruebas de disolución y liberación de fármacos *in vitro* pueden relacionarse con el desempeño del fármaco *in vivo*, tal como la BD. Las comparaciones de los perfiles de disolución tienen cada vez más importancia como un medio de documenta los estudios comparativos de BD, es decir, de BE.

Un modelo de enfoque matemático independiente se usa para comparar el perfil de disolución de dos productos.

1. Para comparar el perfil de disolución entre el producto T (genérico, de múltiples fuentes) y el producto de referencia R (comparador) en las consideraciones de la bioexención;

2. Para comparar el perfil de disolución entre dos concentraciones de productos de un fabricante dado;
3. Para SUPAC después de la aprobación del producto. Para comparar el perfil de disolución, se debe calcular el factor de similitud f_2 usando la ecuación :

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

n = Número de tomas de muestra durante el ensayo de disolución.

Rt = Promedio del % disuelto de la formulación de referencia en cada intervalo de tiempo.

Tt = Promedio del % disuelto de la formulación a ensayar en cada intervalo de tiempo.

donde Rt y Tt son el porcentaje acumulativo del fármaco disuelto en cada uno de los n puntos de tiempo seleccionados, del producto de referencia y de prueba, respectivamente. Un valor f_2 de 50 o más (50 a 100) garantiza la similitud del perfil de disolución y la igualdad o equivalencia de las dos curvas y por tanto del desempeño de los dos productos. Como mínimo se deben usar tres puntos para la comparación del perfil de similitud; no más de un punto debe exceder el 85%. Para productos que se disuelven muy rápidamente (85% de disolución en 15 minutos) no es necesario el perfil de comparación. (2)

2.6.6 Determinación de los parámetros modelo independientes

- a) **Factor de similitud (f_2):** Es definido como una transformación logarítmica de la suma de cuadrados del error de las diferencias entre el porcentaje de droga disuelta del producto evaluado y el de referencia, en los tiempos considerados. Es decir, es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre ambas curvas. Toma valor cuando los perfiles son idénticos y tendera a cero a medida que se hacen más

disimiles. Así, la FDA y EMEA sugiere que dos perfiles de disolución se consideran similares, si el valor de f_2 se sitúa entre 50 y 100. (33)

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

n = Número de tomas de muestra durante el ensayo de disolución.

Rt = Promedio del % disuelto de la formulación de referencia en cada intervalo de tiempo.

Tt = Promedio del % disuelto de la formulación a ensayar en cada intervalo de tiempo.

b) Factor de diferencia (f_1): Para calcular f_1 se utilizan las cantidades acumuladas de fármaco disuelto (Rt para la formulación de referencia y T_1 para la formulación problema). Cuando f_1 , toma valores entre 0 y 15 se considera que no hay diferencias entre los perfiles de disolución.

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_1 - T_1|}{\sum_{t=1}^n Rt} * 100$$

n = Número de puntos de muestreo.

R = Valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de referencia.

T = Valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de prueba.

2.7 Definición de terminos básicos

- **Equivalentes Farmacéuticos.**- Los medicamentos se consideran equivalentes farmacéuticos si contienen los mismos ingredientes activos, se presentan en la misma forma farmacéutica, tienen la misma vía de administración y son idénticos en contenido o concentración. La equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica, porque la diferencia en los excipientes y/o en proceso de

fabricación y otras variables pueden llevar a diferencias en el desempeño del producto. (35,36)

- **Alternativas Farmacéuticas.-** Los medicamentos se consideran alternativas farmacéuticas si contienen la misma entidad terapéutica pero presentan sales, esteres o complejos diferentes de esta entidad o son formas farmacéuticas o concentraciones diferentes de esta entidad o son formas farmacéuticas o concentraciones diferentes. Las alternativas farmacéuticas liberan la misma entidad o parte activa por la misma vía de administración pero no son farmacéuticamente equivalentes. (35,36)
- **Equivalentes terapéuticos.-** Los medicamentos se consideran equivalentes terapéuticos solo si son equivalentes terapéuticos solo si son equivalentes farmacéuticos y si se puede esperar que tengan el mismo efecto clínico y el mismo perfil de seguridad cuando se administran en pacientes bajo las condiciones específicas en el etiquetado. (35)
- **Biodisponibilidad (BD).-** La velocidad y grado al cual el ingrediente farmacéutico activo o la parte activa se absorbe a partir de una forma farmacéutica y se encuentra disponible (en el sitio de acción) en la circulación general. (35,36)
- **RLD (Producto de Referencia) o Producto Comparador.-** El producto comparador es un producto farmacéutico destinado a ser intercambiable con el producto de múltiples fuentes en la práctica clínica. El producto comparador normalmente será el producto innovador para el cual se han establecido la eficacia, seguridad y calidad. La autoridad reglamentaria generalmente hace la selección del producto comparador a nivel nacional. (35,36)

- **Producto Genérico.**-Un producto genérico es aquel que es terapéuticamente equivalente al RLD y está destinado a ser intercambiable con el producto innovador. (35)
- **Productos Farmacéuticos de Múltiples Fuentes o Mu/ti- fuentes.**- Productos farmacéuticos equivalentes o productos farmacéuticamente alternativos que pueden ser o no terapéuticamente equivalentes. Los productos farmacéuticos de múltiples fuentes que son terapéuticamente equivalentes son intercambiables. (36)
- **Producto Farmacéutico intercambiable.**- Un producto farmacéutico intercambiable es aquel que es terapéuticamente equivalente a un producto comparador y puede intercambiarse con éste en la práctica clínica. (36)
- **Correlación in vivo in vitro (IVIV):** Es la relación entre dos parámetros. Típicamente se obtiene como la relación entre la velocidad de disolución in vitro y la velocidad de entrada in vivo. (35)
- **Ingrediente farmacéutico activo (API):** cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de un medicamento como un compuesto terapéuticamente activo.(6)

CAPÍTULO III

MATERIALES Y METODOS

3 Materiales y metodos

3.1 Estándar

- Metronidazol base. Potencia 99.39%

3.2 Solventes y reactivos

- Agua purificada.
- Agua destilada.
- Ácido clorhídrico diluido 0.1N.
- Ácido clorhídrico concentrado.
- Ácido acético glacial 2N.
- Ácido sulfúrico.
- Cloruro de sodio.
- Hidróxido de sodio 0.2N.
- Fosfato monobásico de Potasio 0.2N.
- Metanol 0.1N

3.3 Materiales de laboratorio

- Fiolas de 10,25, 50,100 y 250 mL.
- Pipetas 1, 2, 3 y 5 mL.
- Probetas de vidrio 500 y 1000mL.
- Embudo de vidrio.
- Frascos de vidrio de 1 y 2L.
- Viales de auto inyector de 1.8 ml para el UHPLC
- Cubeta de cuarzo para espectrofotómetro.
- Morteros y pilones de porcelana.
- Espátulas.
- Varillas.
- Filtros de 0.45 μm de tamaño de poro.
- Jeringas plásticas de 10 mL y 20 mL.
- Termómetro.
- Cronometro.
- Probetas.

3.4 Equipos de laboratorio

- Balanza analítica.
- Baño ultrasonido.
- pH metro.
- Espectrofotómetro UV-VIS.
- Equipo disolutor.
- Equipo de cromatografía ultra líquida alta resolución.
- Purificador de agua.
- Sonificador.
- Destilador de agua.

3.5 Material anexo

- Barbijos.
- Guantes.
- Guardapolvo.
- Lentes de seguridad.

3.6 Metodología de la investigación

3.6.1 Tipo de estudio

De acuerdo a su fin, el trabajo de investigación es transversal descriptivo y correlacional no hay manipulación de ninguna variable y la información que se obtuvo se analizó tal cual como se obtuvo. (34)

3.6.2 Diseño de la investigación

- **Transversal.** Se describe el comportamiento midiendo y evaluando diversos aspectos, recolectan datos en un tiempo único para el caso de Prueba de porcentaje de disolución y prueba de cuantificación e identificación del principio activo.
- **Descriptivo.** Se recaban datos en diferentes puntos del tiempo, para realizar inferencias acerca de la evolución del problema de investigación o fenómeno, sus determinantes y consecuencias. para el caso perfiles de disolución.

- **Correlacional.** Por qué describen relaciones entre dos o más variables en un momento determinado, orientado a demostrar la probable similitud de los medicamentos genéricos comparados con el medicamento innovador (34)

3.7 Variables implicadas

Comparación de los perfiles de disolución de metronidazol tabletas orales 500mg entre el medicamento innovador y los dos medicamentos genéricos, dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco (Hospital Regional del Cusco y el Hospital Antonio Lorena).

INDICADORES

- Cuantificación e identificación del principio activo de metronidazol.
- Porcentaje de disolución.
- Perfil de disolución mediante el cálculo del factor de diferencia f1.
- Perfil de disolución mediante el cálculo del factor de similitud f2.

3.7.1 Operacionalización de variables.

Comparación de los perfiles de disolución y cuantificación del principio activo de metronidazol tabletas orales 500 mg genéricos e innovador.

INDICADORES

a. Identificación del principio activo.

Definición conceptual: Prueba cualitativa para asegurar la identidad de metronidazol. (32)

Definición operacional

- **Naturaleza:** Cualitativa.
- **Forma de medición:** Indirecta.
- **Escala de medición:** Nominal.
- **Proceso de medición:** Se compara los tiempos de retención de los picos principales de cromatografía entre estándar y muestra.(30)
- **Instrumento de medición:** Equipo de cromatografía ultra líquida alta resolución.

- **Expresión final de la variable:** Corresponde/No corresponde

b. Cuantificación del principio activo.

Definición conceptual: La valoración es una prueba específica e indicadora de la estabilidad para determinar el contenido de metronidazol.(32)

Definición operacional

- **Naturaleza:** Cuantitativa.
- **Forma de medición:** Indirecta.
- **Escala de medición:** Cuantitativa.
- **Proceso de medición:** Se cuantifica el principio activo del metronidazol por UHPLC. (2)
- **Instrumento de medición:** UHPLC.
- **Expresión final de la variable:** mg/tabletas

c. Porcentaje de disolución de tabletas orales metronidazol 500 mg mediante el ensayo de disolución.

Definición conceptual.- Un ensayo de disolución permite medir la velocidad y la magnitud de la disolución de un fármaco en un sistema de ensayo in vitro dentro de un periodo de tiempo específico y en un volumen determinado de medio de disolución, en el cual se introduce la forma farmacéutica sólida, la cual es agitada bajo condiciones controladas. (2)

Definición operacional.

- **Naturaleza:** Cuantitativa.
- **Forma de medición:** Indirecta.
- **Escala de medición:** Nominal.
- **Procedimiento de medición:** Colocar en cada uno de seis vasos el volumen de Medio especificado, colocar los vasos en el equipo, equilibrar el Medio a $37,0 \pm 0,5$ °C. Colocar un comprimido en cada

vaso, iniciar la rotación del elemento de agitación a la velocidad de 100rpm especificada en la monografía correspondiente. Cumplido el tiempo especificado de 60 minutos, retirar una alícuota. Filtrar y analizar las alícuotas extraídas según se especifica en la monografía correspondiente.

- **Instrumento de medición.** Espectrofotómetro UV.
- **Expresión final de la variable:** %(porcentaje)

d. Perfil de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8 mediante el cálculo del factor de diferencia f1 de tabletas metronidazol 500mg.

Definición conceptual. El factor de diferencia f1 refleja la diferencia acumulativa entre ambas curvas y es una medida del error relativo entre las dos curvas obtenidas de la determinación experimental de la velocidad con la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones controladas a partir de la forma farmacéutica. (2)

Definición operacional.

- **Naturaleza:** Cuantitativa.
- **Forma de medición:** Indirecta.
- **Escala de medición:** Nominal.
- **Procedimiento de medición:** Se determinaron los perfiles de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8, tanto para los medicamentos genéricos como para el medicamento innovador. Se tomaran alícuotas de 10 mL a los 10 min, 15 min , 20 min, 30 min, 45 min, 60 min y 90 min , luego se calculara el porcentaje disuelto en cada intervalo de tiempo y posteriormente el factor de similitud “f1” existente entre el medicamento genérico y el innovador. (2)
- **Instrumento de medición.** Espectrofotómetro UV y fórmula matemática de determinación del factor de diferencia.(33)
- **Expresión final de la variable:** Valores entre 0 y 15.

e. Perfil de disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8 mediante el cálculo del factor de similitud f2 de tabletas metronidazol 500mg.

Definición conceptual. Es una medida de la similitud en el % de disolución entre ambas curvas mediante la determinación experimental de la velocidad con la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones controladas, a partir de la forma farmacéutica. (7)

Definición operacional.

- **Naturaleza:** Cuantitativa.
- **Forma de medición:** Indirecta.
- **Escala de medición:** Nominal.
- **Procedimiento de medición:** Se determinaran los perfiles de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8 , tanto para los medicamentos genéricos como para el medicamento innovador. Se tomaran alícuotas de 10 mL a los 10 min 15min, 20 min, 30min, 45min, 60min y 90min, luego se calculara el porcentaje disuelto en cada intervalo de tiempo y posteriormente el factor de similitud “f2” existente entre el medicamento genérico y el innovador. (2)
- **Instrumento de medición.** Espectrofotómetro UV y fórmula matemática de determinación del factor de similitud.(33)
- **Expresión final de la variable:** Valores entre 50 y 100.

Cuadro N°4: Resumen de variables

DEFINICIÓN OPERACIONAL							
Indicadores	Naturaleza	Forma de medición	Escala de medición	Proceso de medición	Instrumento de medición	de	Expresión final de la variable
VARIABLES IMPLICADAS	Identificación del principio activo	Cuantitativa	Indirecta	Nominal	Se comparara los tiempos de retención de los picos principales de cromatografía entre estándar y muestra.	- UHPLC	Corresponde/ No corresponde
	Cuantificación del principio activo.	Cuantitativa	Indirecta	Nominal	Se cuantificara el principio activo del metronidazol por UHPLC.	- UHPLC	mg/tableta
	Ensayo de disolución porcentual de tabletas metronidazol 500 mg.	Cuantitativa	Indirecta	Nominal	Colocar en cada uno de vasos el volumen de Medio especificado se coloca un comprimido en cada vaso, iniciar la rotación del elemento de agitación a la velocidad especificada en la monografía correspondiente. Cumplido el tiempo especificado de 60 minutos, retirar una alícuota y se cuantificara el principio activo.	-Espectrofotómetro UV.	%(porcentaje)
	Perfil de disolución a pH 1,2 ; 4,5 y 6,8 mediante el cálculo del factor de diferencia f1 de tabletas metronidazol 500mg.	Cuantitativa	Indirecta	Nominal	Se determinaran los perfiles de disolución a pH 1,2 ; 4,5 y 6,8.Se toman alícuotas de 10 mL a los 10 min, 15min , 20min, 30min, 45min, 60min y 90min , luego se calculara el porcentaje disuelto en cada intervalo de tiempo y posteriormente el factor de diferencia "f1" .	-Espectrofotómetro UV -Fórmula matemática de determinación de factor de diferencia	Valores entre 0 y 15.
	Perfil de disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8 mediante el cálculo del factor de similitud f2 de tabletas metronidazol 500mg.	Cuantitativa	Indirecta	Nominal	Se determinaran los perfiles de disolución a pH 1,2 ; 4,5 y 6,8. Se toman alícuotas de 10 mL a los 10 min 15min, 20 min, 30min , 45min, 60min y 90min , luego se calculara el porcentaje disuelto en cada intervalo de tiempo y posteriormente el factor de similitud "f2"	-Espectrofotómetro UV -Fórmula matemática de determinación de factor de similitud	Valores entre 50 y 100.

Fuente: G.S.L.L -2020

3.8 Población y muestra

El presente estudio fue realizado en base al análisis de tres lotes de tabletas orales conteniendo metronidazol 500 mg. Dos lotes comercializados que proveen productos genéricos en los hospitales (Hospital Regional del Cusco y Hospital Antonio Lorena) y el producto innovador que es comercializado en farmacias de mayor afluencia en la ciudad del Cusco.

Cuadro N°5: Población de metronidazol 500mg.

NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACION	PRINCIPIO ACTIVO	CONCENTRACIÓN	LABORATORIO	LOTE
Metronidazol	Tableta	Metronidazol	500 mg	PORTUGAL	1101137
Metronidazol	Tableta	Metronidazol	500 mg	LABOT	L847170606
Flagyl 500mg	Tableta	Metronidazol	500 mg	SANOFI	8MXA001

Fuente: G.S.L.L - 2020

A. Plan de muestreo en los hospitales

El muestreo se realizó en los siguientes hospitales de la ciudad del Cusco.

- Hospital Regional del Cusco (Genérico A). Se tomó como muestra el metronidazol genérico de 500 mg de Laboratorios PORTUGAL, debido a que el 2018 se dispensará el mismo producto. (Ver anexo 1)
- Hospital Antonio Lorena (Genérico B). Se tomó como muestra el metronidazol genérico de 500 mg de Laboratorios Americanos S.A, debido a que el 2018 se dispensará el mismo producto. (Ver anexo 2)

Las muestras se tomaron aleatoriamente de las farmacias de los diferentes hospitales de la Ciudad del Cusco.

B. Plan de muestreo del innovador

El muestreo se realizó en una farmacia local de mayor afluencia de la ciudad del Cusco y se eligió de manera aleatoria.

C. Tamaño de la muestra para cada prueba

Se muestreo a conveniencia las tabletas de los tres laboratorios farmacéuticos. En total se obtuvieron 52 tabletas de cada laboratorio para cada medicamento. La cantidad de muestras necesarias para las respectivas pruebas, serán de 52 tabletas según USP40, tanto para el medicamento innovador y como para cada medicamento genérico.

Cuadro N° 6: Cantidad necesaria para las respectivas pruebas.

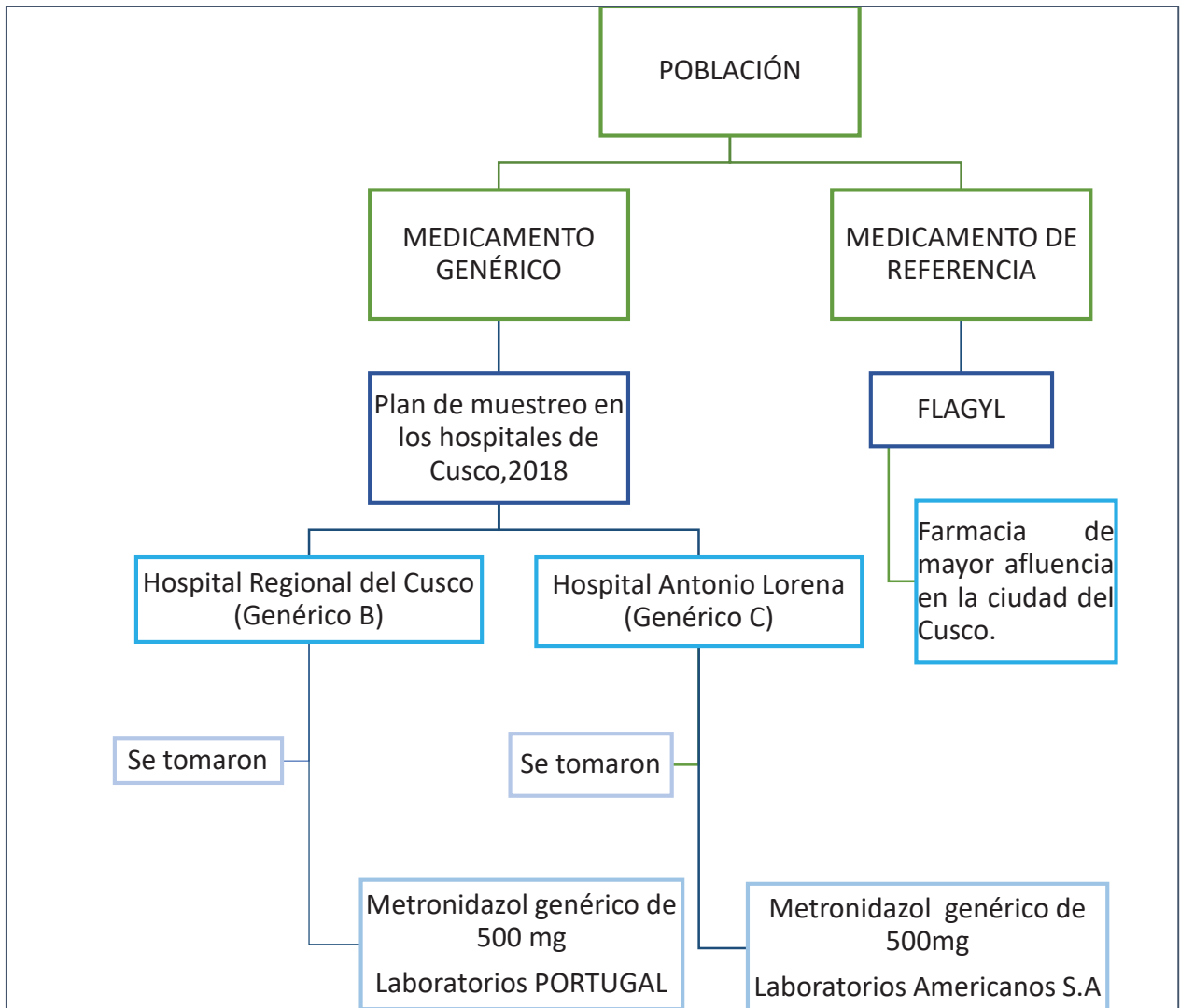
Ensayo	MUESTRA		
	Innovador	Genéricos	
	Flagyl A	B	C
Disolución	6	6	6
Perfil de disolución a pH 1.2	12	12	12
Perfil de disolución a pH 4.5	12	12	12
Perfil de disolución a pH 6.8	12	12	12
Contenido	10	10	10
Total	52	52	52

Fuente: el tamaño de muestra para cada prueba es en base a recomendaciones de la farmacopea americana (USP40/NF35)

D. Medicamento de referencia (innovador)

FLAGYL tabletas fabricado por SANOFI AVENTIS DE MEXICO, S.A de C.V. medicamento indicado como producto innovador COFEPRIS (comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios comisión de autorización sanitaria octubre 2010, medicamentos de referencia). (37)

Esquema N° 1: Esquema de la población



Fuente: G.S.L.L - 2020

3.9 Criterios de selección

3.9.1 Criterios de inclusión

- a. Tabletas que cumplan con envase mediano e inmediato con lote, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, registro sanitario, con buenas condiciones e integridad (que no están rotas o mal sellados, con etiquetas húmedas, rasgadas o manchadas) concordancia entre la información del envase y del empaque. (32)

- b. Tabletas cuya composición sea de metronidazol 500 mg dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco, comparadas al producto innovador F (32)
- c. Tabletas cuya composición sea de metronidazol de 500 mg que esté disponible en los hospitales de la ciudad del Cusco. (32)
- d. Tabletas de metronidazol (Flagyl, Sanofi) adquirido en los establecimientos farmacéuticos de Cusco, que están registrados dentro del padrón de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

3.9.2 Criterios de exclusión

- a. Tabletas que no cumplan con envase mediano e inmediato con lote, fecha fabricación, fecha vencimiento, registro sanitario. (32)
- b. Tabletas que tengan malas condiciones e integridad (que estén rotas o mal selladas, con etiquetas húmedas, rasgadas o manchadas) que no tengan concordancia entre la información del envase y del empaque. (32)
- c. Tabletas de metronidazol que no tengan registro sanitario vigente. (32)
- d. Tabletas que no tengan una fecha de caducidad vigente al momento de ser utilizados en el estudio clínico. (32)
- e. Tabletas que no sean dispensadas en la ciudad del Cusco.

3.10 Procedimiento

3.10.1 Determinación de identificación y cuantificación de metronidazol:

A. CUANTIFICACIÓN

Especificaciones: 500,00 mg/tab (450,00 – 550,00 mg/tab)
(90,00 – 110,00 %)

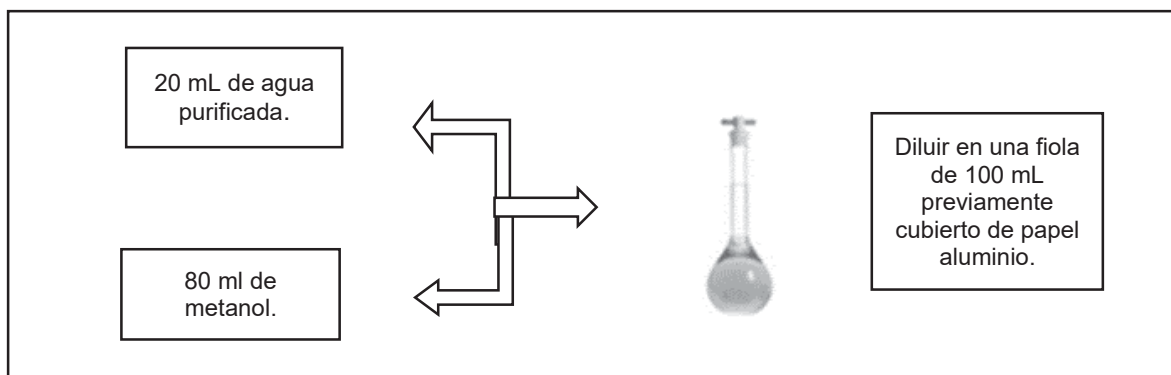
Cuadro N° 7: Sistema Cromatográfico

Fase móvil	: Mezcla de Agua y Metanol (80:20). Filtrar y desgasificar con filtro de membrana de nylon 0,45 µm.
Detector	: UV, 254 nm.
Columna	: C18 4,6 mm x 15cm; relleno L7 de 5 µm.
Velocidad de flujo	: 1,0 mL/minuto.
Volumen de inyección	: 30 µL.
Temperatura	: 30 °C.
Tiempo de retención	: 3,0 minutos aproximadamente.
Tiempo de corrida	: 5,0 minutos aproximadamente.
D.S.R.	: No más de 2,0%.

Fuente: USP 40/NF35

- **Fase móvil.** Mezcla de Agua y Metanol (80:20)

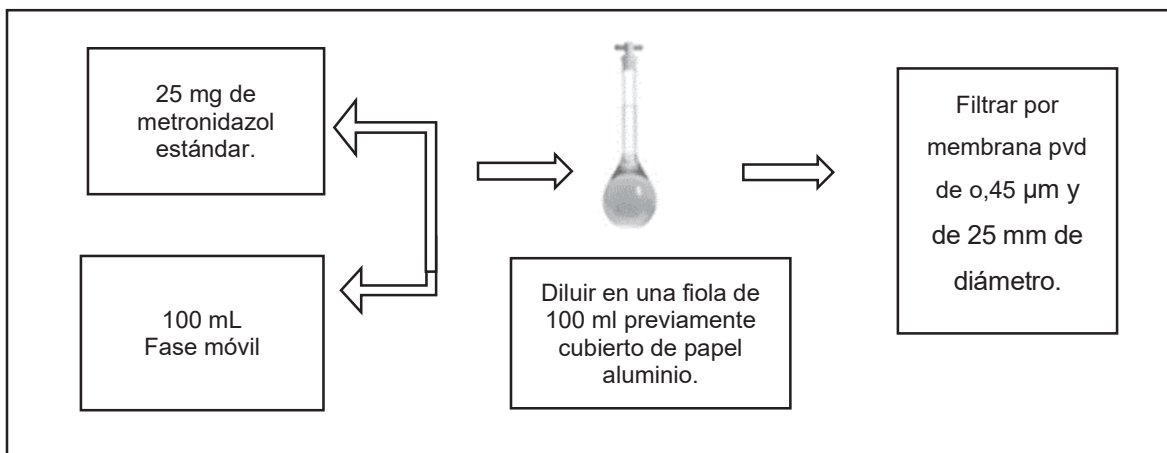
Esquema N° 2: Preparación de la fase móvil



Fuente: G.S.L.L - 2020

Preparación Estándar: Se pesó aproximadamente 25 mg de Metronidazol estándar y transfirió a fiola de 100 mL, se agregó 70 mL de fase móvil, se sónico y se agitó hasta completa disolución y se diluyó a volumen con fase móvil. Se homogenizo, filtró a través de una jeringa de material de polietersulfonato con polipropileno de talla de poro de 0,45 µm y de 25 mm de diámetro y se colocó en viales e inyectó en el sistema UHPLC. (31)

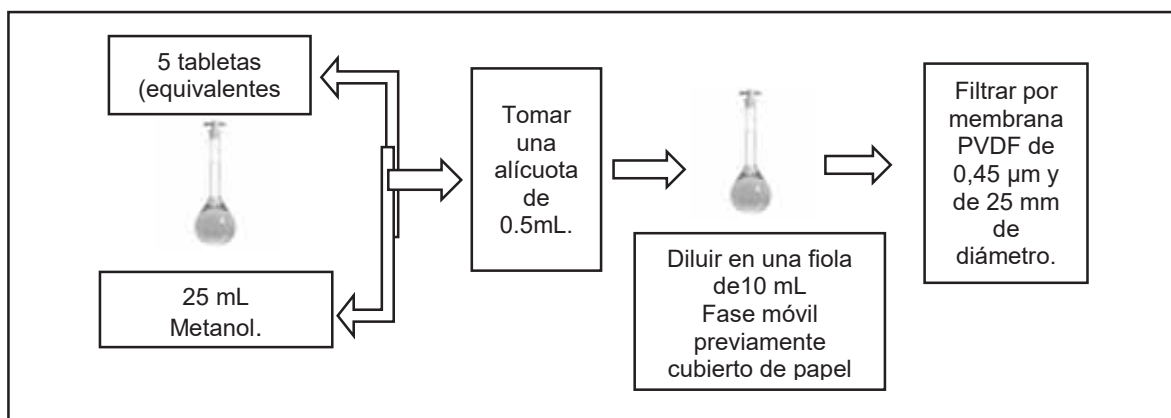
Esquema N° 3: Preparación de la solución estándar.



Fuente: G.S.L.L - 2020

Preparación de la muestra: Se pesó 5 tabletas y transfirió previamente trituradas a una fiola de 25 mL, se añadió 15 mL de metanol, se sónico y se agitó hasta completa disolución, se dejó enfriar y diluir a volumen con metanol, se dejó sedimentar. Se tomó una alícuota de 0,5 mL del sobrenadante y se transfirió a una fiola de 10 mL y diluir a volumen con fase móvil, seguidamente se homogenizo y filtró a través de filtro jeringa de material de polietersulfonato con polipropileno de talla de poro de 0,45 µm y de 25 mm de diámetro y por último se colocó en viales y se inyectar en el sistema UHPLC. (31)

Esquema N° 4: Preparación de la solución muestra



Fuente: G.S.L.L - 2020

Cálculos:

Cuantificación del principio activo.

$$\text{Metronidazol mg/tab} = \frac{AM}{ASt} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{Pot St}{100} \times \frac{250}{WM} \times \frac{100}{5} \times ppp$$

Donde :

- A M =Área de la muestra.
- A St =Área del estándar.
- W St = Peso del estándar expresado en mg.
- WM =Peso de la muestra expresada en mg.

B. IDENTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Para la identificación del principio activo se compararon los cromatogramas obtenidos en el ensayo de valoración. En la observación Cromatografía Líquida de Ultra Alta Performance, el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde al tiempo de retención del estándar, según se obtiene en la determinación cuantitativa.

3.10.2 Prueba de disolución de tabletas orales de metronidazol 500 mg

Especificación: No menos de 85 % (Q) de la cantidad declarada de metronidazol se disuelve en 60 minutos.

Criterios de Aceptación: Se debe continuar con las 3 etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a S₁ o a S₂. (32)

Cuadro N° 8 : Criterio de aceptación

ETAPAS	N° UNIDADES ANALIZADAS	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
S ₁	6	Ninguna unidad es menor que 85 + 5%.
S ₂	6	El promedio de 12 unidades (S ₁ + S ₂) es igual o mayor que 85, y ninguna unidad es menor que 85 - 15%.
S ₃	12	El promedio de 24 unidades (S ₁ + S ₂ + S ₃) es igual o mayor que 85 - 15%, y ninguna unidad es menor que 25%.

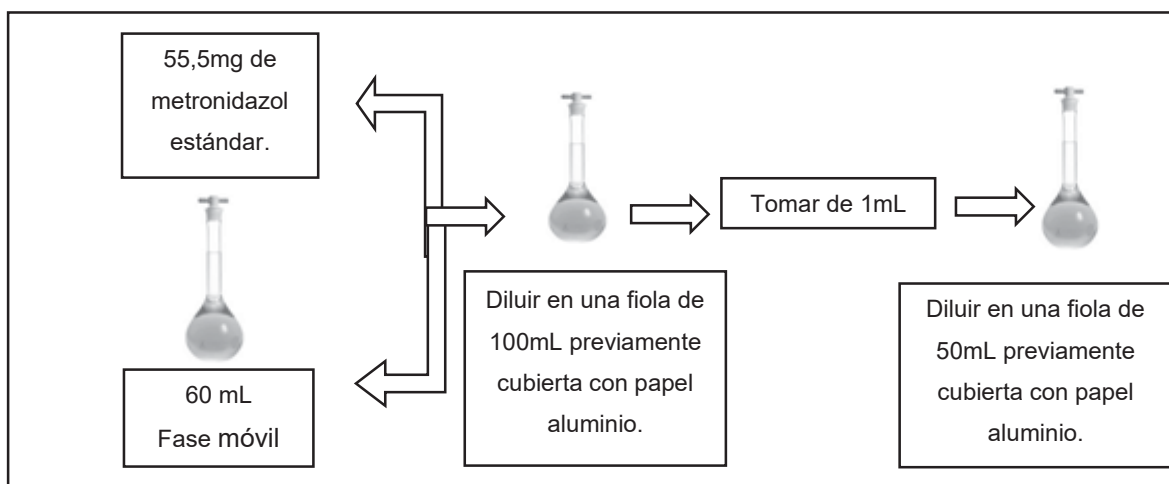
Fuente: G.S.L.L - 2020

Método- espectrofotometría UV

- Medio de disolución: Ácido Clorhídrico 0,1N (*); 900 mL a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Aparato: 100 r.p.m.
- Tiempo: 60 minutos
- Longitud de onda: 278 nm

Preparación Estándar: Se pesaron aproximadamente 55,5 mg de Metronidazol estándar, se transfirió a fiola de 100 mL, se agregó 60 mL de medio de disolución se sónico y agitó hasta completa disolución y se diluyó a volumen con medio de disolución. Se tomó una alícuota de 1 mL y transfirió a una fiola de 50 mL con medio de disolución.

Esquema N° 5: Preparación del estándar

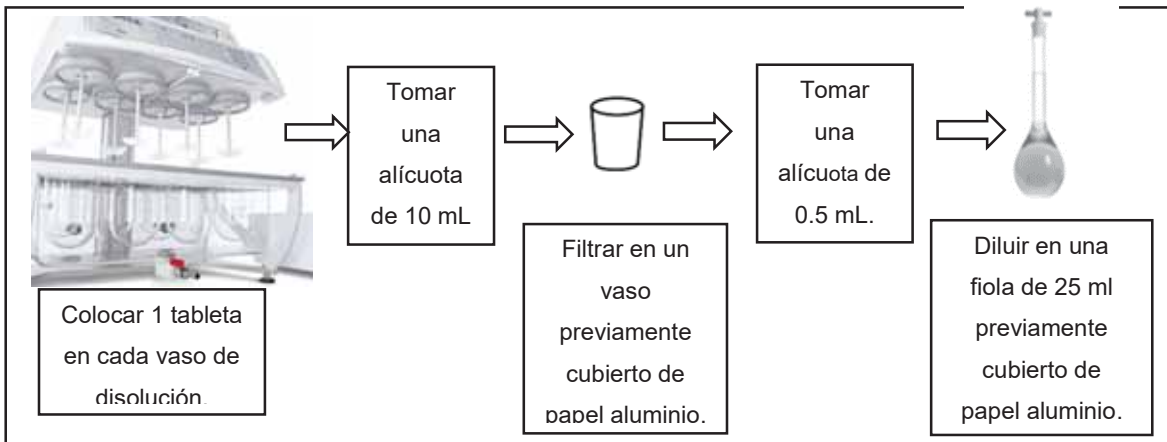


Fuente: G.S.L.L - 2020

Procedimiento:

Se evaluó 6 unidades y colocó 1 tableta en cada uno de los vasos de disolución. Luego de transcurrido el tiempo de disolución, se tomó una alícuota de aproximadamente 10 mL de cada uno de los 6 vasos y se filtro por papel filtro rápido N° 4 (equivalente a papel filtro rápido) de material de celulosa de 20 a 25 μm de tamaño de poro y de 185 mm de diámetro, descartando los primeros 10 mL. Se tomó una alícuota de 0.5 mL y se transfirió a fiola de 25 mL y se llevó a volumen con medio de disolución.

Esquema N° 6: Preparación de la muestra



Fuente: G.S.L.L - 2020

La lectura se realizó en el espectrofotómetro estándar y muestras empleando medio de disolución como blanco.

Cálculos:

$$\% \text{ Disuelto de Metronidazol} = \frac{\text{Abs M}}{\text{Abs St}} \times \frac{\text{W St}}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{\text{Pot St}}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100$$

Donde:

- Abs M = *Ábsorbancia de la muestra.*
- Abs St = *Ábsorbancia del estándar.*
- W St = *Peso del estándar expresado en mg.*
- Pot St = *Potencia del estándar expresado como tal cual.*

3.10.3 Desarrollo de los perfiles de disolución de metronidazol

Se determinaron los perfiles de disolución para los medicamentos genéricos e innovador. Se evaluara los productos de los tres medios de disolución a diferentes pHs, los cuales serán 1,2; 4,5 y 6,8, según lo recomendado por el comité de Expertos de la Organización Mundial de Salud en Especificaciones para preparaciones farmacéuticas establecidas en la USP vigente.(35)

3.10.3.1 Medios de disolución

- **pH 1,2: Preparación de jugo gástrico sin enzimas.** Se midió 7,0 mL de HCL concentrado y se pesó 2,0 g de cloruro de sodio .Se colocó en una fiola

de 1000 mL el cloruro de sodio diluido en agua destilada, se agregó el HCL concentrado y enrasó con agua destilada.

- **pH 4,5: Solución amortiguadora de acetato.** En una fiola de 1000 mL se colocó 2.99 gramos de Acetato de sodio trihidratado, se añadió 14mL de ácido acético 2N se llevó a volumen con agua purificada. Se verifico el pH de la solución. Se ajustó el pH con solución de NaOH 0.1N o ácido acético 1N.
- **pH 6,8: Preparación de solución de fosfato monobásico de potasio 0,2 M.** En una fiola de 1000 ml se colocó 27.22 gramos de fosfato monobásico de potasio, se disolvió y llevo a volumen con agua destilada.
 - **Preparación de solución de NaOH 0,2 N:** en una fiola de 1000mL se colocó 8 gramos de hidróxido de sodio, se disolvió y llevo a volumen con agua destilada.
 - **Solución amortiguadora pH 6,8:** en un recipiente de vidrio de 200 mL de capacidad se colocó 50 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M, se añadió la suficiente cantidad de agua destilada para lograr un volumen final de 200 mL. Se verifico el pH, se ajustó con solución de hidróxido de sodio 0.1 N.(35)

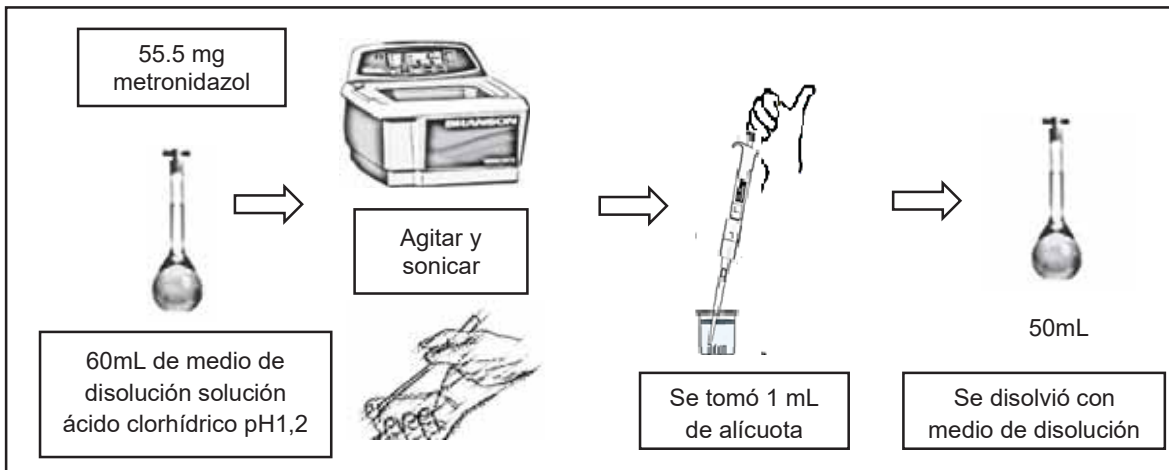
3.10.3.2 Desarrollo del perfil de disolución a pH 1,2: tabletas de metronidazol 500 mg.

Condiciones de ensayo a pH 1,2

- **Aparato:** 1 (canastillas);100 rpm
- **Tiempo:** 10, 15, 20, 30, 45,60 y 90min.
- **Longitud de onda:**278 nm
- **Medio de Disolución :** Solución de pH1,2 ,900 mL a 37°C ±0.5°C

Preparación del estándar.-En una fiola de 100 mL se colocó aproximadamente 55.5 mg de Metronidazol estándar se agregó 60 mL de medio de disolución, se sónico y se agitó hasta completa disolución, luego se diluyo a volumen con medio de disoluciones. Se tomó una alícuota de 1ml y se transfirió a una fiola de 50 mL con medio de disolución.(32,35)

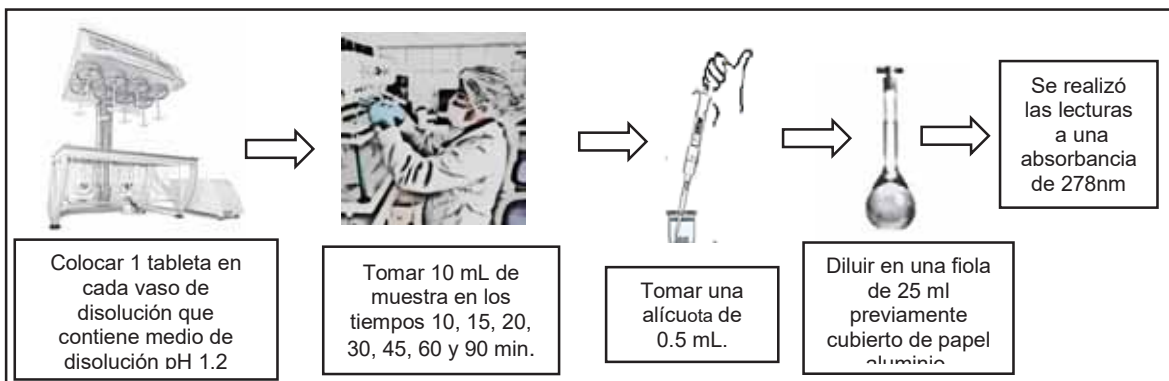
Esquema N° 7: Preparación del estándar pH 1,2



Fuente: G.S.L.L – 2020

Preparación de las muestras.-Cada vaso del disolutor se llenó con 900 mL de medio de disolución, alcanzó la temperatura de $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$, se introdujeron las tabletas de metronidazol de 500 mg y se hizo girar a 100 rpm. Se extrajeron 10 ml de muestra del medio de disolución a los 10, 15, 20, 30, 45,60 y 90 minutos de haber empezado el ensayo. Luego de obtenidas las muestras, estas se procedieron a filtrar en vasos (previamente envueltas con papel de aluminio), para luego tomar una alícuota de 0.5mL y fueron enrasadas en fioles de 25 mL con medio de disolución, teniendo cuidado de exponer las muestras a la luz protegiéndolas con papel aluminio, luego se determinaron las absorbancias a 278 nm utilizando como blanco el medio de disolución.

Esquema N° 8: Preparación de la muestra pH 1,2



Fuente: G.S.L.L - 2020

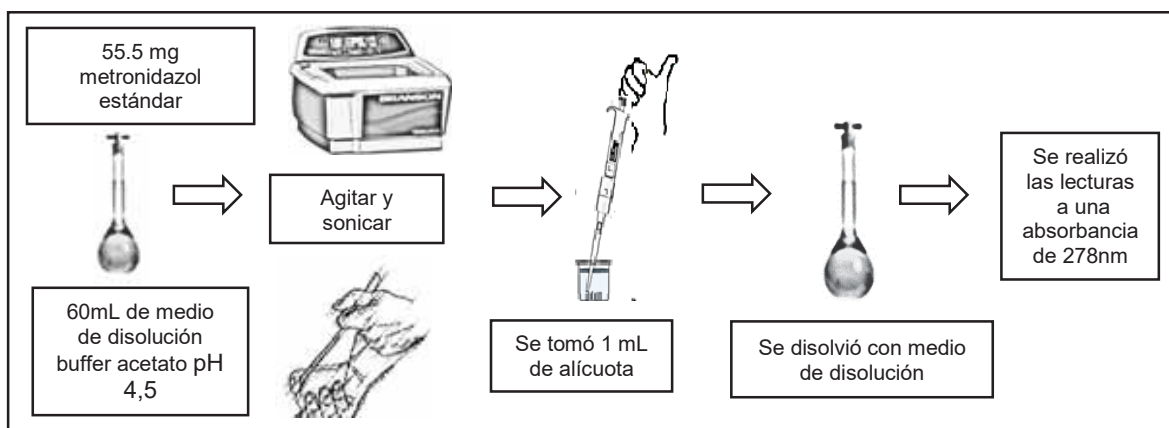
3.10.3.3 Desarrollo del perfil de disolución a pH 4,5: tabletas de metronidazol 500 mg.

Condiciones de ensayo a pH 4,5

- **Aparato:** 1 (canastillas);100 rpm
- **Tiempo:** 10, 15, 20, 30, 45,60 y 90 min.
- **Longitud de onda:**278 nm
- **Medio de Disolución :** Solución de pH 4,5 ,900 mL a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

Preparación del estándar.-En una fiola de 100 mL se colocó aproximadamente 55.5 mg de Metronidazol estándar se agregó 60 mL de medio de disolución, se sónico y se agito hasta completa disolución, luego se diluyo a volumen con medio de disoluciones. Se tomó una alícuota de 1mL y se transfirió a una fiola de 50 mL con medio de disolución. (32,35)

Esquema N° 9: Preparación del estándar pH 4,5



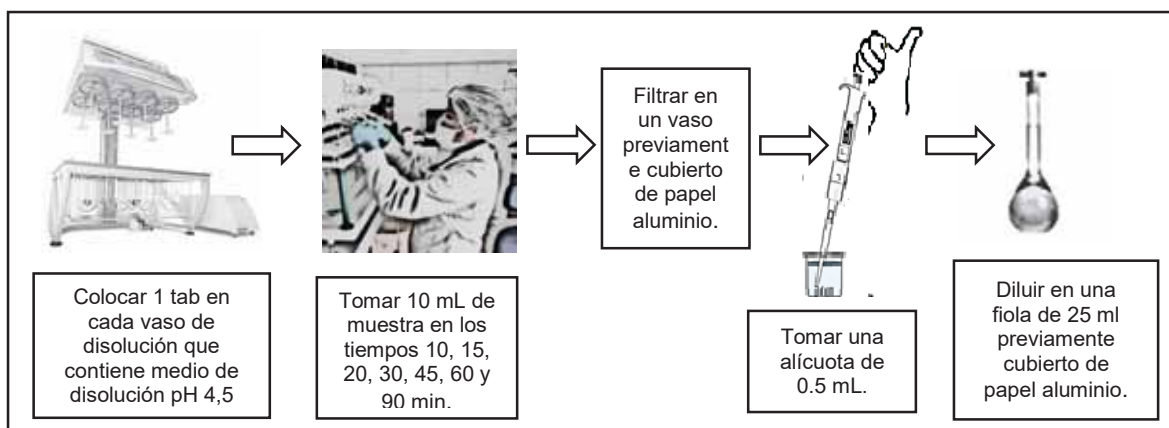
Fuente: G.S.L.L - 2020

Preparación de las muestras.

Cada vaso del disolutor se llenó con 900 mL de medio de disolución, una vez alcanzada la temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, se introdujeron las tabletas de metronidazol de 500 mg y se hizo girar a 100 rpm. Se extrajeron 10 mL de muestra del medio de disolución a los 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 90 minutos de haber empezado el ensayo. Luego de obtenidas las muestras, estas se procedieron a

filtrar en vasos (previamente envueltas con papel de aluminio), para luego tomar una alícuota de 0.5 mL y fueron enrasadas en fioles de 25 mL con medio de disolución, finalmente se determinaron las absorbancias a 278 nm utilizando como blanco el medio de disolución.(32,35)

Esquema N° 10 : Elaboración de la muestra pH 4,5



Fuente: G.S.L.L – 2020

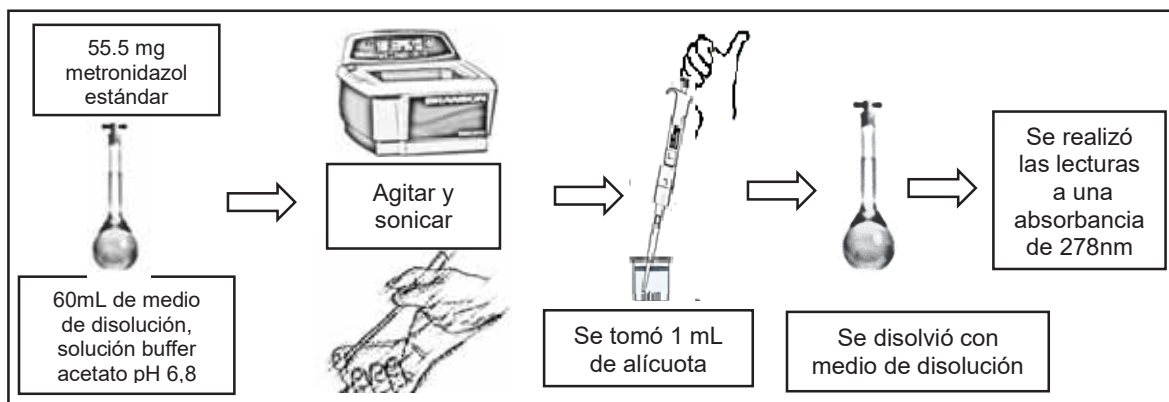
3.10.3.4 Desarrollo del perfil de disolución a pH 6,8: tabletas de metronidazol 500 mg.

Condiciones de ensayo a pH 6,8

- Aparato: 1 (canastillas):100 rpm.
- Tiempo: 10, 15, 20, 30, 45,60 y 90min.
- Longitud de onda: 278 nm.
- Medio de Disolución: Solución de pH 6,8 ,,900 mL a 37°C ±0.5°C.

Preparación del estándar.-En una fiola de 100 mL se colocó aproximadamente 55.5 mg de Metronidazol estándar se agregó 60 mL de medio de disolución, se sónico y se agito hasta completa disolución, luego se diluyo a volumen con medio de disoluciones. Se tomó una alícuota de 1mL y se transfirió a una fiola de 50 mL con medio de disolución.(32,35)

Esquema N° 11: Elaboración del estándar pH 6,8



Fuente: G.S.L.L - 2019

Preparación de las muestras.-Cada vaso del disolutor se llenó con 900 mL de medio de disolución, en la temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, se introdujeron las tabletas de metronidazol de 500 mg y se hizo girar a 100 rpm. Se extrajeron 10 mL de muestra del medio de disolución a los 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 90 min. durante el ensayo. Luego estas se filtraron en vasos (envueltas con papel de aluminio), para luego tomar una alícuota de 0.5mL y fueron enrasadas en fiolas de 25 mL con medio de disolución, teniendo cuidado de exponer las muestras a la luz protegiéndolas con papel aluminio, y por último se determinaron las absorbancias a 278 nm.(32, 35)

3.10.4 Cálculos

Análisis estadístico

- **Microsoft® Office Excel.**-El procesamiento estadístico de la información se realizó utilizando planilla electrónica Microsoft® Office Excel, mediante la obtención de valores medios, desviaciones estándar, coeficientes de variación de las datos obtenidos.

De acuerdo con las recomendaciones de la FDA y OMS, para establecer bioequivalencia se recopilarán los datos de los perfiles de disolución de los comprimidos a analizar, comparándolos a través de un método modelo independiente, factor de diferencia (f1) y de similitud (f2).

Para calcular f1 se utilizan las cantidades acumuladas de fármaco disuelto. Cuando f1, toma valores entre 0 y 15, se considera que no hay diferencias entre los perfiles de disolución. El cálculo de f2 se realiza con el porcentaje de fármaco

disuelto a cada tiempo. Una vez alcanzado el 85% de la dosis disuelta, solo debe tomarse una muestra. Cuando f_2 toma valores de entre 50 y 100 se considera que los perfiles son similares. (7) Para poder utilizar los datos promedios de disolución el coeficiente de variación (CV %) en el primer punto de muestreo no debe ser superior al 20 % y no debe superar al 10% en el resto de los puntos de muestreo.

- **Statistical Package for the Social Sciences o Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (IBM® SPSS) VERSIÓN 26.**-El SPSS (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales), desarrollado en la Universidad de Chicago, es uno de los más difundidos y actualmente es propiedad de IBM®. Contiene todos los análisis estadísticos.

Análisis de varianza (ANOVA).-Es una prueba estadística para analizar si más de dos grupos difieren significativamente entre sí en cuanto a sus medias y varianzas.

Interpretación: el análisis de varianza unidireccional produce un valor conocido como F o razón F, que se basa en una distribución muestral, conocida como distribución F, la cual es otro miembro de la familia de distribuciones muestrales. Si el valor F es significativo implica que los grupos difieren entre sí en sus promedios. Entonces se acepta la hipótesis de investigación y se rechaza la nula. Los test de hipótesis incluyen dos hipótesis: la hipótesis nula (que se indica con H_0) y la hipótesis alternativa (que se indica con H_1). La hipótesis nula es la afirmación inicial y suele especificarse mediante investigaciones anteriores o un conocimiento general o de dominio público. La hipótesis alternativa es lo que el usuario puede considerar verdadero. (34)

Un análisis de varianza (ANOVA) tiene un nivel de confianza del 5% ($\alpha=0,05$).

CAPÍTULO IV

RESULTADOS, ANALISIS Y DISCUSIÓN

4 Resultados, análisis y discusión

4.1 Pruebas de control de calidad

4.1.1 Identificación y cuantificación del principio activo

A. Identificación del principio activo

Tabla N° 1 : Resultados del tiempo de retención del pico principal del estándar comparando el producto innovador “A” y genéricos “B” y “C” de tabletas de metronidazol 500 mg en un tiempo de 7 minutos.

Producto	TIEMPO DE RETENCION	OBSERVACIONES
Estándar de referencia	4.883 min	
Innovador A	4.883 min	CORRESPONDE
Genérico B	4.883 min	CORRESPONDE
Genérico C	4.883 min	CORRESPONDE

Fuente: G.S.L.L - 2020

Interpretación

En la tabla N°1 se muestra los resultados hallados en la determinación del contenido del metronidazol del innovador y los genéricos B y C, muestran la conformidad debido a que se encuentran dentro de las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 40). El tiempo de retención del pico principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar. (Ver anexo 6)

Análisis

En el estudio mediante UHPLC se identificó el MTZ en cada especialidad. Para ello se realizó la superposición de los espectros correspondientes a la primera derivada, tanto de la solución de referencia como de la muestra, ambas preparadas según las condiciones descriptas anteriormente

B. Cuantificación del principio activo

Tabla N° 2: Valores obtenidos a partir del UHPLC para el cálculo de cuantificación del producto innovador A y genéricos B y C de tabletas de metronidazol 500 mg.

		Peso promedio	Peso equivalente	Área
Estándar de Referencia		25mg	25 mg	37057
Innovador Flagyl A (Laboratorios Sanofi)	M1	778mg	385mg	38374
	M2	778mg	385mg	37622
Genérico B (Laboratorios PORTUGAL)	M1	776mg	392 mg	35698
	M2	776mg	390 mg	35397
Genérico C (Laboratorios LABOT)	M1	849.3mg	424 mg	38325
	M2	849.3mg	426 mg	38547

Fuente: G.S.L.L - 2020

Tabla N° 3: Resultados de la cuantificación del producto innovador A y genéricos B y C tabletas de metronidazol 500 mg.

RESULTADOS			
	Cantidad (mg/tab)	% de metronidazol según lo declarado	Cumple (90.00 – 110.00%)*
Innovador Flagyl A (Laboratorios Sanofi)	515.15mg	103.3 %	CUMPLE
Genérico B (Laboratorios PORTUGAL)	443.145	94.93 %	CUMPLE
Genérico C (Laboratorios LABOT)	515.61	103.22 %	CUMPLE

Fuente: G.S.L.L - 2020

*= Especificación USP 40, 90-110.00% de la cantidad declarada de Metronidazol para la prueba de valoración.

Cálculos: Cuantificación de metronidazol 500 mg del producto innovador.

$$\text{Metronidazol mg/tab} = \frac{AM}{ASt} \times \frac{WSt}{50} \times \frac{Pot St}{100} \times \frac{25}{WM} \times \frac{10}{0,5} \times pp$$

$$\text{Metronidazol mg/tab} = \frac{38374}{37057} \times \frac{25}{50} \times \frac{99,39}{100} \times \frac{25}{386} \times \frac{10}{0,5} \times 778$$

$$= 515.15 \text{ mg/ta}$$

Interpretación

En la tabla N°2 se muestra valores peso promedio y peso equivalente del estándar de referencia, producto innovador y genéricos B y C además de valores de áreas obtenidos a partir del UHPL para el cálculo de cuantificación del principio activo, en la tabla N°3 se observa resultados hallados en la determinación del contenido del metronidazol del innovador y los genéricos B y C, muestran la conformidad debido a que se encuentran dentro de las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 40/NF35) que indica que debe contener no menos del 90 % y no más del 110% de la cantidad de metronidazol.

De la prueba de cuantificación, el innovador tiene un valor de 103.3 % estando dentro del rango normal, se esperaría que el contenido de metronidazol del medicamento genérico B se encuentre cerca al 100 %, pero el porcentaje obtenido fue 94.93 %; de igual modo los valores de la cantidad de metronidazol del genérico C fue 103.22 se aproximan al resultado de la prueba de cuantificación. (*Ver Anexos 3,4 y 5*).

Se puede apreciar las diferencias en la cuantificación de los tres productos esto podría ser debido a factores tecnológicos o de formulación, errores en el manejo de las muestras, pero esto no significa que sean resultados no válidos.

Análisis y discusión

En la USP 41 se establecen las características de MTZ respecto a parámetros de cuantificación e identificación del principio activo, utilizando una longitud de onda de máxima absorbancia a 319 nm, detectado por equipo el Ultra High Performance Liquid Chromatographic (UHPLC), en el rango Ultra Violeta (UV). No obstante, el método oficial para la determinación de MTZ; utiliza la absorción al infrarrojo y HPLC. En este contexto, ante la necesidad de contar con un nuevo método analítico y rápido se promueve el desarrollo de métodos alternativos como el UHPLC que permita estandarizar y normalizar un método de ensayo, y así utilizarlo para el control de calidad de productos que se estén comercializando en nuestra región y país.

En el estudio mediante UHPLC se identificó el MTZ en cada especialidad. Para ello se realizó la superposición de los espectros correspondientes a la primera derivada, tanto de la solución de referencia como de la muestra, ambas preparadas según las condiciones descriptas anteriormente.

Según, Volonté Guillermina, Maria. Esperanza Ruiz Vicente “*Equivalencia Farmacéutica de Comprimidos conteniendo Metronidazol 500 mg*”. Se determinó el contenido de MTZ en los comprimidos de acuerdo a las especificaciones de BP 2003 10 y de USP 29 11, 95,0 a 105,0% y 90,0 a 110,0% sobre el valor declarado (%SVD), respectivamente. Se llevó a cabo la valoración sobre tres muestras de cada especialidad, frente a una solución de referencia de MTZ y según el método analítico propuesto. Además los resultados obtenidos del ensayo de identidad indicaron que todos los productos cumplían con este ensayo. (18). Datos similares se obtuvieron del ensayo de identidad y cuantificación lo cual indican que todos los productos cumplen con este ensayo

4.1.2 Ensayo de la disolución de metronidazol 500mg

Tabla N° 4: Determinación de absorbancias y porcentajes de disolución alcanzado a los 60 minutos por dosis ensayadas de Metronidazol 500 mg del producto innovador y genéricos.

N° MUESTRA (TABLETA)	% de disolución a los 60 minutos						No menor a 75)*
	PRODUCTO INNOVADOR A (Sanofi)		PRODUCTO GENÉRICO B (Portugal)		PRODUCTO GENÉRICO C (LABOT)		
	Abs.	% disuelto	Abs.	% disuelto	Abs.	% disuelto	
1	0.480	97 %	0.476	98 %	0.482	99%	SI
2	0.489	101 %	0.475	98 %	0.474	98%	SI
3	0.485	100 %	0.477	98%	0.483	99%	SI
4	0.484	100 %	0.475	98%	0.476	98%	SI
5	0.483	99 %	0.460	95%	0.480	99%	SI
6	0.476	99 %	0.477	98 %	0.482	99%	SI
Promedio	0.483	99%	0.473	98 %	0.480	99%	SI

Fuente: G.S.L.L - 2020

*= Especificación USP 40/NF35, el porcentaje de disolución debe ser no menor a Q+5%, siendo Q igual a 70% para cumplir con la etapa S1 de la prueba de disolución para tabletas de metronidazol.()

Interpretación

Según la tabla N°4, se observa datos de absorbancia y porcentajes de disolución para cada monodosis de tabletas de metronidazol 500mg, el promedio de absorbancia y promedio del porcentaje de disolución del producto innovador A es 0.483 y 99 %, el promedio de absorbancia y promedio del porcentaje de disolución del genérico B es de 0.473 y 99 %, el promedio de absorbancia y promedio del porcentaje de disolución del genérico C es 0.480 y 99% respectivamente, estos productos fueron disueltos en 60 minutos, cada tableta fue superior a $Q + 5\%$, lo cual indica que la prueba de disolución del producto en estudio cumple con la especificación ya que según la farmacopea oficial de los Estados Unidos (USP 40, NF35), para las tabletas de metronidazol, se debe disolver no menos de $Q + 5\%$ y Q es 80 % en 60 minutos, bajo las condiciones establecidas en el método de disolución. (Ver anexo 7,8 y 9)

En la tabla N°4 se puede apreciar que hay diferencias en los valores de porcentaje de disolución de los tres productos esto puede ser debido a factores tecnológicos o de formulación, tanto los procedimientos de fabricación (mezcla, granulación, fuerza de compresión) como los excipientes que acompañan a los principios activos en la formulación pueden influir de alguna manera en el proceso de disolución.

Análisis y discusión:

Es importante destacar que estos estudios de control de calidad deben permitir obtener información del comportamiento de la absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral, el cual depende de la liberación de la sustancia medicamentosa del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal.

La prueba de disolución es una prueba fisicoquímica que determinó la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interface líquida-sólida, la temperatura y la composición del disolvente. Asimismo

se puede afirmar que el ensayo de disolución es básica e imprescindible para la liberación de cada lote de las formas farmacéuticas sólidas fabricadas.

Los resultados obtenidos son similares al reportado por Volonté Guillermina, María. Esperanza Ruiz Vicente. *“Equivalencia Farmacéutica de Comprimidos conteniendo Metronidazol 500 mg”* donde se analizó 15 productos de tabletas metronidazol 500mg. Se realizó el Test de Disolución, según USP 29 /NF11, utilizando para ello el aparato 1 (canastillo), con 900 ml de HCl 0,1N como medio de disolución y con agitación a 100 rpm. La especificación para su cumplimiento es que no menos del 85% de la cantidad declarada de MTZ debe disolverse en 60 min. Por lo tanto, se tomaron muestras de cada vaso a los 60 min de comenzado el ensayo. En cuanto a los resultados, en este trabajo demuestra que no todos los productos se comportan en forma similar, ya que el producto B no cumplió con el Ensayo de Disolución en la etapa S1, a pesar de haberlo hecho en S2. (18)

En el trabajo se logró establecer que los porcentajes de disolución obtenidos cumplen con las especificaciones de la metodología analítica empleada para el ensayo de disolución (en la etapa S1 cada uno es no menor de $Q + 5\%$, análisis de 6 tabletas donde Q es la cantidad de principio activo disuelto en el medio de disolución expresado en porcentaje) especificado en la USP 40/NF35, el cual indica que este no debe ser no menos de $80\%(Q)$, disolviéndose así los medicamentos genéricos en casi igual porcentaje que el medicamento innovador A.

Los medicamentos cumplieron con los parámetros de calidad, por tal motivo se continuó con la segunda parte correspondiente al estudio de comparación *in vitro* entre dos medicamentos genéricos en tabletas de liberación prolongada que contienen metronidazol de 500 mg

4.2 Desarrollo del perfil de disolución de las tabletas de metronidazol 500mg a pH 1,2; 4,5 y 6,8

4.2.1 Comparación de perfiles de disolución del producto innovador y genéricos a pH 1,2 de las tabletas de metronidazol 500 mg.

Tabla N° 5: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 1,2.

Muestras	Absorbancias						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	0.148	0.169	0.212	0.278	0.370	0.449	0.469
TABLETA 2	0.140	0.159	0.204	0.256	0.335	0.401	0.447
TABLETA 3	0.145	0.154	0.195	0.253	0.332	0.419	0.480
TABLETA 4	0.133	0.155	0.202	0.261	0.342	0.440	0.462
TABLETA 5	0.141	0.172	0.220	0.290	0.371	0.438	0.463
TABLETA 6	0.144	0.176	0.208	0.271	0.368	0.441	0.470
TABLETA 7	0.144	0.174	0.209	0.268	0.372	0.432	0.470
TABLETA 8	0.142	0.163	0.215	0.264	0.335	0.435	0.468
TABLETA 9	0.139	0.162	0.202	0.259	0.350	0.411	0.466
TABLETA 10	0.146	0.160	0.207	0.272	0.342	0.424	0.470
TABLETA 11	0.140	0.156	0.199	0.255	0.336	0.442	0.451
TABLETA 12	0.143	0.159	0.210	0.261	0.339	0.415	0.462

Fuente: G.S.L.L – 2020

Tabla N° 6 : Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 1,2.

Muestras	% disuelto						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	34.24 %	39.09%	49.04%	64.31%	85.59%	103.86%	108.49%
TABLETA 2	32.39%	36.78%	47.19%	59.22%	77.49%	92.76%	103.40%
TABLETA 3	33.54%	35.62%	45.11%	58.53%	76.80%	96.92%	111.04%
TABLETA 4	30.77%	35.86%	46.73%	60.38%	79.11%	101.78%	106.87%
TABLETA 5	32.62%	39.79%	50.89%	67.08%	85.82%	101.32%	107.10%
TABLETA 6	33.31%	40.71%	48.12%	62.69%	85.13%	102.01%	108.72%
TABLETA 7	33.31%	40.25%	48.35%	61.99%	86.05%	99.93%	108.72%
TABLETA 8	32.85%	37.71%	49.73%	61.07%	77.49%	100.63%	108.23%
TABLETA 9	32.15%	37.47%	46.73%	61.07%	77.49%	100.63%	108.26%
TABLETA 10	33.77%	37.01%	47.88%	62.92%	79.11%	98.08%	108.72%
TABLETA 11	32.39%	36.09%	46.03%	58.99%	77.73%	102.25%	104.33%
TABLETA 12	33.08%	36.78%	48.58%	60.38%	78.42%	96.00%	106.87%

Fuente: G.S.L.L – 2020

Cálculos:

Cantidad de principio activo disuelto a los 10 minutos:

$$\begin{aligned} \% \text{ Disuelto de Metronidazol} &= \frac{Abs M}{Abs St} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot St}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\ &= \frac{0.148}{0.43} \times \frac{55.6}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{99.39}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\ &= 34.24 \end{aligned}$$

Interpretación: De la tabla N°5 las lecturas de absorbancia se realizaron en el espectrofotómetro UV a 278 nm, se observa las lecturas que a medida que pasa el tiempo los valores de absorbancia va incrementándose lentamente, en la tabla N°6 se observa los porcentajes de disolución del principio activo en el medio de disolución pH 1,2 obtenidos a partir de los valores de absorbancia van incrementándose, llegan a alcanzar valores por encima del 99 % entre los 60 y 90 minutos del total de muestras empleadas del medicamento de referencia A para este medio de disolución.

Tabla N° 7: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto "B" en el pH 1,2.

Muestras	Absorbancias						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	0.394	0.405	0.407	0.416	0.418	0.417	0.411
TABLETA 2	0.415	0.433	0.434	0.417	0.415	0.398	0.398
TABLETA 3	0.398	0.406	0.410	0.438	0.417	0.408	0.404
TABLETA 4	0.404	0.422	0.420	0.424	0.425	0.422	0.416
TABLETA 5	0.402	0.420	0.418	0.441	0.407	0.402	0.400
TABLETA 6	0.385	0.411	0.416	0.445	0.44	0.417	0.405
TABLETA 7	0.428	0.462	0.456	0.454	0.456	0.452	0.421
TABLETA 8	0.436	0.454	0.457	0.462	0.458	0.455	0.439
TABLETA 9	0.436	0.44	0.458	0.465	0.466	0.46	0.439
TABLETA 10	0.426	0.44	0.445	0.46	0.465	0.448	0.421
TABLETA 11	0.438	0.449	0.452	0.456	0.45	0.441	0.429
TABLETA 12	0.395	0.421	0.423	0.43	0.428	0.412	0.400

Fuente: G.S.L.L – 2020

Tabla N° 8: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto "B" en el pH 1,2.

Muestras	% disuelto						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	91.14%	93.69%	94.15%	96.23%	96.69%	96.46%	95.07%
TABLETA 2	96.00%	100.16%	100.39%	96.46%	96.00%	92.07%	92.07%
TABLETA 3	92.07%	93.92%	94.84%	101.32%	96.46%	94.38%	93.46%
TABLETA 4	93.46%	97.62%	97.16%	98.08%	98.31%	97.62%	96.23%
TABLETA 5	92.99%	97.16%	96.69%	102.01%	94.15%	92.99%	92.53%
TABLETA 6	89.06%	95.07%	96.23%	102.94%	101.78%	96.46%	93.69%
TABLETA 7	99.01%	106.87%	105.48%	105.02%	105.48%	104.56%	97.39%
TABLETA 8	100.86%	105.02%	105.72%	106.87%	105.95%	105.25%	101.55%
TABLETA 9	100.86%	101.78%	105.95%	107.57%	107.80%	106.41%	101.55%
TABLETA 10	98.54%	101.78%	102.94%	106.41%	107.57%	103.63%	97.39%
TABLETA 11	101.32%	103.86%	104.56%	105.48%	104.10%	102.01%	99.24%
TABLETA 12	91.37%	97.39%	97.85%	99.47%	99.01%	95.31%	92.53%

Fuente: G.S.L.L – 2020

Porcentaje disuelto

Cantidad de principio activo disuelto a los 10 minutos:

Cálculos:

$$\% \text{ Disuelto de Metronidazol} = \frac{Abs M}{Abs St} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot St}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100$$

$$= \frac{0.394}{0.43} \times \frac{55.6}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{99.39}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100$$

$$= 91.14$$

Interpretación: De la tabla N°7 las lecturas de absorbancia se realizaron en el espectrofotómetro UV a 278 nm, se observa las lecturas que a medida que pasa el tiempo los valores de absorbancia va incrementándose lentamente, en la tabla N°8 se puede apreciar que a medida que pasa el tiempo la concentración del principio activo en el medio de disolución va incrementándose rápidamente, alcanzándose valores por encima del 90 % en los primeros 15 minutos del total de muestras empleadas del producto genérico B permanecen constantes hasta el min 45, sin embargo luego de este tiempo empieza a descender de manera constante. Se puede apreciar que hay diferencias en los valores de porcentaje de disolución esto

puede ser debido a factores tecnológicos o de formulación, tanto los procedimientos de fabricación como los excipientes que acompañan a los principios activos en la formulación pueden influir de alguna manera en el proceso de disolución.

Tabla N° 9: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto “C” en el pH 1,2.

Muestras	Absorbancias						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	0.376	0.44	0.454	0.47	0.454	0.455	0.454
TABLETA 2	0.343	0.416	0.439	0.445	0.447	0.439	0.435
TABLETA 3	0.357	0.428	0.44	0.455	0.453	0.451	0.452
TABLETA 4	0.315	0.394	0.416	0.418	0.428	0.43	0.429
TABLETA 5	0.325	0.405	0.406	0.42	0.425	0.426	0.431
TABLETA 6	0.335	0.401	0.421	0.434	0.446	0.44	0.439
TABLETA 7	0.335	0.399	0.42	0.427	0.434	0.431	0.431
TABLETA 8	0.334	0.399	0.415	0.424	0.435	0.44	0.438
TABLETA 9	0.34	0.412	0.419	0.433	0.435	0.431	0.426
TABLETA 10	0.344	0.418	0.442	0.442	0.439	0.439	0.438
TABLETA 11	0.358	0.426	0.44	0.455	0.456	0.454	0.452
TABLETA 12	0.363	0.435	0.448	0.468	0.463	0.46	0.458

Fuente: G.S.L.L - 2020

Tabla N° 10 : Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto “C” en el pH 1,2.

Muestras	% disuelto						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	86.98%	101.78%	105.02%	108.72%	105.02%	105.25%	105.02%
TABLETA 2	79.34%	96.23%	101.55%	102.94%	103.40%	101.55%	100.63%
TABLETA 3	82.58%	99.01%	101.78%	105.25%	104.79%	104.33%	104.56%
TABLETA 4	72.87%	91.14%	96.23%	96.69%	99.01%	99.47%	99.24%
TABLETA 5	75.18%	93.69%	93.92%	97.16%	98.31%	98.54%	99.70%
TABLETA 6	77.49%	92.76%	97.39%	100.39%	103.17%	101.78%	101.55%
TABLETA 7	77.49%	92.30%	97.16%	98.78%	100.39%	99.70%	99.70%
TABLETA 8	77.26%	92.30%	96.00%	98.08%	100.63%	101.78%	101.32%
TABLETA 9	78.65%	95.31%	96.92%	100.16%	100.63%	99.70%	98.54%
TABLETA 10	79.58%	96.69%	102.25%	102.25%	101.55%	101.55%	101.32%
TABLETA 11	82.81%	98.54%	101.78%	105.25%	105.48%	105.02%	104.56%
TABLETA 12	83.97%	100.63%	103.63%	108.26%	107.10%	106.41%	105.95%

Fuente: G.S.L.L - 2020

Cálculos: Cantidad de principio activo disuelto a los 10 minutos:

$$\begin{aligned} \% \text{ Disuelto de Metronidazol} &= \frac{Abs M}{Abs St} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot St}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\ &= \frac{0.376}{0.43} \times \frac{55.6}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{99.39}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\ &= 86.98 \end{aligned}$$

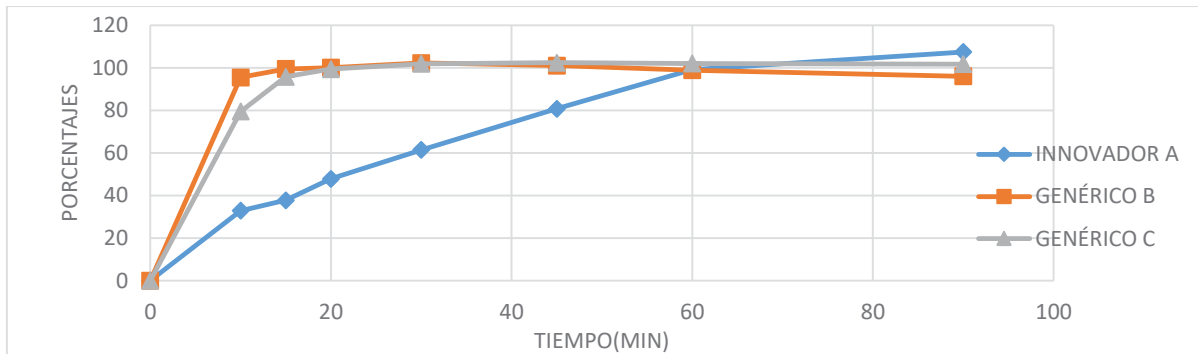
Interpretación : De la tabla N°9 las lecturas de absorbancia se realizaron en el espectrofotómetro UV a 278 nm, se observa las lecturas que a medida que pasa el tiempo los valores de absorbancia va incrementándose lentamente, en la tabla N°10 se puede apreciar que a medida que pasa el tiempo la concentración del principio activo en el medio de disolución va incrementándose rápidamente alcanzándose valores por encima 95 % en los 20 minutos del total de muestras empleadas del producto genérico C para este medio de disolución, sin embargo se puede apreciar que dentro de los 30 minutos las concentraciones alcanzadas en el medio de disolución son similares pero pasado este tiempo empieza a descender de manera constante siguiendo el mismo comportamiento entre las muestras empleadas del producto genérico C esto puede ser debido a factores tecnológicos o de formulación tanto los procedimientos de fabricación como los excipientes que acompañan a los principios activos en la formulación pueden influir de alguna manera en el proceso de disolución.

Tabla N° 11: Comparación de perfiles de disolución de las diferentes formulaciones del producto innovador “A” y genéricos “B” y “C” en el pH 1,2 de las tabletas de metronidazol 500mg.

TIEMPO DE MUESTREO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)		
	INNOVADOR (Rt)	GENÉRICO(Tt)	
		A	B
10 min.	32.87 %	95.56%	79.52%
15 min.	37.76%	99.53 %	95.86%
20 min.	47.86%	100.16%	99.47%
30 min.	61.46%	102.32 %	101.99%
45 min.	80.81%	101.11%	102.46 %
60 min.	99.22%	98.93%	102.09%
90 min.	107.53%	96.06%	101.84%

Fuente: G.S.L.L - 2020

Gráfico N° 1: Comparación de perfiles de disolución de las diferentes formulaciones del producto innovador y genéricos a pH 1,2 de las tabletas de metronidazol 500 mg.



Fuente: G.S.L.L - 2020

Interpretación

Según la tabla N° 11 y el gráfico N° 1, se observa los porcentajes obtenidos R_t (concentración innovador) para el producto innovador cuyo mínimo valor obtenido a los 10 minutos fue de 32.87 % y máximo valor obtenido fue de 107.53 % a los 90 minutos y T_t (concentración genérico) para los productos genéricos fueron; para B cuyo mínimo valor obtenido a los 10 minutos fue de 95.56 y su máximo valor obtenido fue de 102.32 % a los 30 minutos para el genérico C cuyo mínimo valor obtenido a los 10 minutos fue de 79.52 % y su máximo valor obtenido fue de 102.46 a los 45 minutos ,en el gráfico N°1 muestra que cada curva del producto innovador es ascendente hasta el minuto 90 en el medio de disolución a pH 1.2, en el caso de los genéricos la curva es ascendente de manera constante hasta el minuto 30 y 45 respectivamente ,luego de estos tiempos empiezan a descender de manera constante , mostrando una notable diferencia la curva del innovador respecto a las otras dos curvas de los genéricos B y C que sí son similares, los porcentajes acumulativos de los fármacos en cada uno de los tiempos seleccionados (R_t y T_t , para el producto innovador y genérico respectivamente) en medio de disolución a pH 1,2 observando gráficamente y en forma porcentual que los productos genéricos no presentan similar comportamiento con el producto innovador. Se observa que a medida que pasa el tiempo el producto innovador y los genéricos B y C, se liberan hasta alcanzar su disolución en forma completa a los 60 minutos, por el que el

tiempo es el adecuado al haber alcanzado el total de su concentración lo cual garantiza que el medio es el adecuado.

Las diferencias en el comportamiento de disolución de los productos genéricos B y C en relación al innovador (R_t), aunque ambos medicamentos llegaron a disolverse más rápido que el innovador; no significa que sean mejor, pues lo que se requiere es que sea igual, considerando que los ensayos clínicos se realizaron con el producto innovador, además si el medicamento se disuelve lentamente, el fármaco puede ser absorbido gradualmente en un mayor tiempo y por tanto con acción más duradera.

Análisis y discusión

Con los resultados obtenidos es permitido afirmar que los genéricos B y C, a pesar de tener la cantidad de principio activo establecida en la etiqueta, éste se disuelve mucho más rápido que el del innovador por ende no muestran que tienen el mismo comportamiento dentro del organismo que los comprimidos de metronidazol de 500 mg de la marca innovador, así como también un tiempo de liberación del principio activo muy similar, estando así dirigidos al mismo sitio blanco de absorción siendo así ambos genéricos no intercambiables.

Según la USP 40/NF 35 la obtención y comparación de perfiles es una metodología aplicable con numerosos objetivos, entre ellos: establecer la similitud de dos productos farmacéuticos, por ejemplo: productos conteniendo el mismo principio activo, en igual dosis y forma farmacéutica, pero provenientes de distintos laboratorios.

El principio activo de metronidazol presenta características como poseer alta solubilidad y alta permeabilidad, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica como fármaco en la categoría I (USP), por lo cual el comportamiento del principio activo demuestra la alta solubilidad en el medio de disolución a pH 1,2. Los comprimidos por poseer varios excipientes en su formulación pudieron haber afectado la liberación del principio activo. Algunas materias primas pueden disminuir la biodisponibilidad del principio activo; tal es el caso de los diluyentes, colorantes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y agentes tensoactivos; los cuales pudieron afectar las propiedades físico-químicas de los medicamentos, como la

estabilidad en el jugo gástrico, solubilidad, formas polimorfas y el tamaño de partícula.

Los estudios del perfil de disolución mostraron una diferencia significativa entre el innovador A y los genéricos B y C en el pH 1,2 esta diferencia puede estar relacionada a los excipientes y al tipo de compresión que tiene cada producto:

- El innovador "FLAGYL" en sus excipientes declara HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) que es un polímero usado para la recubierta es por eso que tuvo una liberación gradual.
- El genérico B no tienen ningún excipiente de recubierta, contiene celulosa microcristalina es uno de los diluyentes aglutinantes más utilizados en compresión directa.
- El genérico C contiene hidroxipropil celulosa de baja sustitución que actúa como agente de recubrimiento, la polivinilpirrolidona k30 y el glicolato sódico de almidón que presenta una excelente propiedad de flujo, elevada compresibilidad y bajos valores de tiempo de disgregación.

Con una fuerza de compresión más elevada la velocidad de disolución aumenta hasta un nivel máximo y luego desciende nuevamente. Se atribuye este comportamiento a una diferente velocidad de penetración del líquido al interior de los comprimidos para lograr su disgregación primaria, seguida de una fragmentación de los gránulos en la que se libera el PA al medio de disolución. Igualmente, se ha señalado que la superficie específica de un comprimido aumenta con la compresión a causa de la fragmentación de las partículas, logra un máximo y luego disminuye debido a la aglomeración de partículas bajo las fuerzas de compresión. Esto explicaría el aumento y descenso de los niveles de disolución. (32)

A nivel nacional e internacional, son pocas las investigaciones realizadas en metronidazol, es así, que, dentro de los estudios más recientes y relevantes, Martínez de Haase Alma Lucrecia en su investigación "*Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución*" realizaron un estudio en Guatemala sobre los perfiles de disolución de metronidazol de 12 genéricos. Solamente dos medicamentos

presentan el comportamiento similar a los perfiles de disolución del medicamento innovador, presentando 1 menor cantidad disuelta y 10 medicamentos liberan mayor cantidad de principio activo en comparación al innovador, sin embargo se aprecia que a los 15 minutos han liberado la mayor cantidad de metronidazol, lo que corresponde al 16.66% de los medicamentos analizados. Los medicamentos genéricos de metronidazol que no presentaron intercambiabilidad terapéutica, mostraron una disolución muy rápida en comparación con el medicamento innovador, ya que los mismos liberaron el principio activo arribado al 85% en menos de 15 minutos; lo cual indica que para fines de este estudio no puede cambiarse los medicamentos genéricos por el innovador.(17)

Análisis estadístico

Tabla N° 12: Análisis de varianza para datos de porcentajes de disolución.

ANOVA					
TIEMPO					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	P
Entre grupos	37,696	2	18,848	1,462	,360
Dentro de grupos	38,678	3	12,893		
Total	76,373	5			

Fuente: G.S.L.L - 2020

El factor dentro de grupos en este diseño es el tiempo, mientras que los factores entre grupos corresponden al equipo, nivel de pH y el producto. Los niveles de cada uno de estos factores se definen respectivamente en la tabla N°12. La variable dependiente corresponde al porcentaje de disolución. Con respecto a la información de estos factores dentro del grupo (equipo, nivel de pH, producto y las interacciones entre estos), se encuentra que el valor p es de 0.390 mayor a 0,05 en el análisis de varianza de la tabla N°12, por lo cual se rechaza la hipótesis nula y no se puede afirmar categóricamente la hipótesis alternativa, lo cual indica que el efecto de la interacción *equipo-nivel pH*, *equipo-producto*, *nivel pH-producto* no es estadísticamente significativo.

4.2.2 Comparación de perfiles de disolución del producto innovador y genéricos a pH 4,5 de las tabletas de metronidazol 500 mg.

Tabla N° 13: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 4,5.

Muestras	Absorbancias						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	0.057	0.066	0.075	0.124	0.149	0.178	0.221
TABLETA 2	0.053	0.061	0.069	0.106	0.128	0.152	0.188
TABLETA 3	0.057	0.065	0.079	0.115	0.15	0.179	0.225
TABLETA 4	0.054	0.067	0.08	0.122	0.155	0.183	0.227
TABLETA 5	0.054	0.066	0.073	0.115	0.136	0.163	0.199
TABLETA 6	0.062	0.065	0.08	0.122	0.162	0.179	0.23
TABLETA 7	0.062	0.081	0.082	0.102	0.135	0.185	0.226
TABLETA 8	0.061	0.067	0.102	0.118	0.131	0.163	0.236
TABLETA 9	0.055	0.065	0.078	0.117	0.145	0.188	0.218
TABLETA 10	0.064	0.079	0.116	0.122	0.142	0.184	0.22
TABLETA 11	0.06	0.07	0.086	0.109	0.144	0.175	0.224
TABLETA 12	0.059	0.068	0.083	0.126	0.153	0.185	0.225

Fuente: G.S.L.L – 2020

Tabla N° 14: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 4,5.

Muestras	% disuelto						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	24.02%	27.82%	31.61%	52.26%	62.80%	75.02%	93.15%
TABLETA 2	22.34%	25.71%	29.08%	44.68%	53.95%	64.07%	83.45%
TABLETA 3	24.02%	27.40%	33.30%	48.47%	63.22%	75.45%	94.83%
TABLETA 4	22.76%	28.24%	33.72%	51.42%	65.33%	77.13%	95.68%
TABLETA 5	22.76%	27.82%	30.77%	48.47%	57.32%	68.70%	88.93%
TABLETA 6	26.13%	27.40%	33.72%	51.42%	68.28%	75.45%	96.94%
TABLETA 7	26.13%	34.14%	34.56%	42.99%	56.90%	77.97%	95.25%
TABLETA 8	25.71%	28.24%	37.93%	49.73%	55.21%	68.70%	99.47%
TABLETA 9	23.18%	27.40%	32.88%	49.31%	61.11%	79.24%	91.88%
TABLETA 10	26.97%	33.30%	38.35%	51.42%	59.85%	77.55%	92.73%
TABLETA 11	25.29%	29.50%	36.25%	45.94%	60.69%	73.76%	94.41%
TABLETA 12	24.87%	28.66%	34.98%	53.11%	64.49%	77.97%	94.83%

Fuente: G.S.L.L – 2020

Cálculos:

Cantidad de principio activo disuelto a los 10 minutos:

$$\begin{aligned} \% \text{ Disuelto de Metronidazol} &= \frac{Abs M}{Abs St} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot St}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\ &= \frac{0.057}{0.43} \times \frac{55.6}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{99.39}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\ &= 24.02 \end{aligned}$$

Interpretación. De la tabla N°13 las lecturas de absorbancia se realizaron en el espectrofotómetro UV a 278 nm, se observa las lecturas que a medida que pasa el tiempo los valores de absorbancia va incrementándose lentamente por ende también el los porcentajes de disolución que se observa en la tabla N°14 alcanzándose valores por encima del 85% a los 90 minutos del total de muestras empleadas del medicamento innovador A para este medio de disolución.

Tabla N° 15 : Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “B” en el pH 4,5.

Muestras	Absorbancias						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	0.057	0.066	0.075	0.124	0.149	0.178	0.221
TABLETA 2	0.053	0.061	0.069	0.106	0.128	0.152	0.188
TABLETA 3	0.057	0.065	0.079	0.115	0.15	0.179	0.225
TABLETA 4	0.054	0.067	0.08	0.122	0.155	0.183	0.227
TABLETA 5	0.054	0.066	0.073	0.115	0.136	0.163	0.199
TABLETA 6	0.062	0.065	0.08	0.122	0.162	0.179	0.23
TABLETA 7	0.062	0.081	0.082	0.102	0.135	0.185	0.226
TABLETA 8	0.061	0.067	0.102	0.118	0.131	0.163	0.236
TABLETA 9	0.055	0.065	0.078	0.117	0.145	0.188	0.218
TABLETA 10	0.064	0.079	0.116	0.122	0.142	0.184	0.22
TABLETA 11	0.06	0.07	0.086	0.109	0.144	0.175	0.224
TABLETA 12	0.059	0.068	0.083	0.126	0.153	0.185	0.225

Fuente: G.S.L.L - 2020

Tabla N° 16: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “B” en el pH 4,5.

Muestras	% disuelto						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	90.62%	95.25%	95.68%	93.99%	93.15%	92.73%	92.73%
TABLETA 2	87.25%	95.25%	95.25%	96.52%	95.25%	93.15%	93.15%
TABLETA 3	91.04%	93.57%	96.52%	101.58%	99.47%	100.31%	99.89%
TABLETA 4	76.71%	96.52%	105.37%	109.16%	102.42%	100.73%	99.47%
TABLETA 5	88.09%	91.46%	95.25%	93.15%	92.73%	91.46%	92.73%
TABLETA 6	85.14%	89.78%	96.52%	96.94%	96.52%	96.10%	94.83%
TABLETA 7	80.92%	93.15%	93.15%	94.41%	91.88%	93.15%	94.41%
TABLETA 8	95.68%	101.58%	103.68%	107.06%	107.48%	91.88%	89.78%
TABLETA 9	95.25%	99.05%	99.89%	101.16%	105.79%	100.31%	99.89%
TABLETA 10	91.04%	94.83%	99.89%	93.99%	96.10%	94.41%	88.51%
TABLETA 11	87.67%	96.10%	96.94%	98.21%	89.78%	88.51%	88.93%
TABLETA 12	82.61%	89.35%	95.25%	96.94%	95.25%	94.83%	92.73%

Fuente: G.S.L.L – 2020

Cálculos:

Cantidad de principio activo disuelto a los 10 minutos:

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Disuelto de Metronidazol} &= \frac{Abs M}{Abs St} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot St}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\
 &= \frac{0.057}{0.43} \times \frac{55.6}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{99.39}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\
 &= 90.62
 \end{aligned}$$

Interpretación : De la tabla N°15y N°16 las lecturas de absorbancia y los valores de porcentajes de disolución se pueden apreciar que a medida que pasa el tiempo la concentración del principio activo en el medio de disolución va incrementándose rápidamente, alcanzándose valores por encima del 85% en los primeros 10 minutos del total de muestras empleadas del producto genérico B para este medio de disolución, permanecen constantes siguiendo el mismo comportamiento entre las muestras empleadas del producto genérico B hasta el minuto 30 ,luego de este tiempo empieza a descender de manera constante, esto puede ser debido a factores tecnológicos o de formulación ,tanto los procedimientos de fabricación como los

excipientes que acompañan a los principios activos en la formulación pueden influir de alguna manera en el proceso de disolución.

Tabla N° 17 : Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “C” en el pH 4,5.

Muestras	Absorbancia						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	0.181	0.221	0.243	0.226	0.225	0.221	0.22
TABLETA 2	0.196	0.234	0.245	0.225	0.218	0.207	0.207
TABLETA 3	0.194	0.236	0.25	0.234	0.227	0.223	0.221
TABLETA 4	0.186	0.231	0.24	0.226	0.222	0.223	0.222
TABLETA 5	0.192	0.241	0.243	0.23	0.229	0.229	0.228
TABLETA 6	0.198	0.239	0.238	0.231	0.227	0.225	0.226
TABLETA 7	0.182	0.229	0.235	0.219	0.215	0.216	0.219
TABLETA 8	0.183	0.229	0.248	0.244	0.23	0.229	0.225
TABLETA 9	0.192	0.239	0.256	0.238	0.23	0.229	0.225
TABLETA 10	0.196	0.234	0.251	0.245	0.233	0.226	0.228
TABLETA 11	0.182	0.209	0.236	0.241	0.226	0.212	0.211
TABLETA 12	0.18	0.208	0.225	0.235	0.232	0.229	0.219

Fuente: G.S.L.L – 2020

Tabla N° 18: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “C” en el pH 4,5.

Muestras	% disuelto						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	76.29%	93.15%	102.42%	95.25%	94.83%	93.15%	92.73%
TABLETA 2	82.61%	98.63%	103.26%	94.83%	91.88%	87.25%	87.25%
TABLETA 3	81.77%	99.47%	105.37%	98.63%	95.68%	93.99%	93.15%
TABLETA 4	78.40%	97.36%	101.16%	95.25%	93.57%	93.99%	93.57%
TABLETA 5	80.92%	101.58%	102.42%	96.94%	96.52%	96.52%	96.10%
TABLETA 6	83.45%	100.73%	100.31%	97.36%	95.68%	94.83%	95.25%
TABLETA 7	76.71%	96.52%	99.05%	92.30%	90.62%	91.04%	92.30%
TABLETA 8	77.13%	96.52%	104.53%	102.84%	96.94%	96.52%	94.83%
TABLETA 9	80.92%	100.73%	107.90%	100.31%	96.94%	96.52%	94.83%
TABLETA 10	82.61%	98.63%	105.79%	103.26%	98.21%	95.25%	96.10%
TABLETA 11	76.71%	88.09%	99.47%	101.58%	95.25%	89.35%	88.93%
TABLETA 12	82.61%	89.35%	95.25%	96.94%	95.25%	94.83%	92.73%

Fuente: G.S.L.L – 2020

Interpretación : De la tabla N°17 y N°18 las lecturas de absorbancia y los valores de porcentajes de disolución se pueden apreciar que a medida que pasa el tiempo la concentración del principio activo en el medio de disolución va incrementándose rápidamente alcanzándose valores por encima 85 % en los primeros 15 minutos del total de muestras empleadas del producto genérico C para este medio de disolución, las concentraciones alcanzadas en el medio de disolución permanecen constantes siguiendo el mismo comportamiento entre las muestras empleadas del producto genérico C hasta el minuto 30, luego de este tiempo empieza a descender de manera constante, esto puede ser debido a factores tecnológicos o de formulación tanto los procedimientos de fabricación como los excipientes que acompañan a los principios activos en la formulación pueden influir de alguna manera en el proceso de disolución.

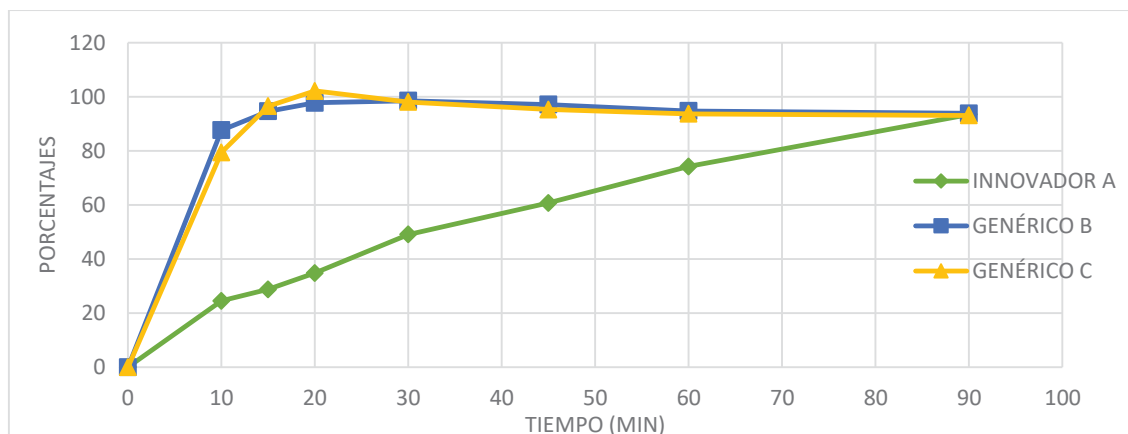
Tabla N° 19 : Comparación de perfiles de disolución de las diferentes formulaciones del producto innovador y genérico a pH 4,5 de las tabletas de metronidazol 500 mg.

TIEMPO DE MUESTREO	CONCENTRACION PROMEDIO (%)		
	INNOVADOR FLAGYL(Rt)	GENÉRICO(Tt)	
		B	C
10 min.	24.52 %	87.67 %	79.45 %
15 min.	28.80%	94.66 %	96.59 %
20 min.	34.81 %	97.78 %	102.21 %
30 min.	49.10%	98.59 %	98.13 %
45 min.	60.76%	97.15 %	95.32 %
60 min.	74.25%	94.80 %	93.74 %
90 min.	93.46%	93.92 %	93.11 %

Fuente: G.S.L.L - 2020

Analizando la cantidad de principio activo sólido disuelto, luego de realizada el perfil de disolución a las doce unidades ensayadas, obtenemos el comportamiento reflejado en el siguiente gráfico.

Gráfico N° 2: Comparación de perfiles de disolución de las diferentes formulaciones del producto innovador y genérico a pH 4,5 de las tabletas de metronidazol 500 mg.



Fuente: G.S.L.L - 2020

Interpretación

Según la tabla N°19 y gráfico N° 2, se observa los porcentajes obtenidos R_t (concentración innovador) para el producto innovador A cuyo mínimo valor obtenido a los 10 minutos fue de 24.22 % y máximo valor obtenido fue de 93.46 % a los 90 minutos y T_t (concentración genérico) para los productos genéricos fueron; para B cuyo mínimo valor obtenido a los 10 minutos fue de 87.67 y su máximo valor obtenido fue de 98.59 % a los 30 minutos, para el genérico C cuyo mínimo valor obtenido a los 10 minutos fue de 79.45 % y su máximo valor obtenido fue de 102.21 a los 20 minutos, en el gráfico N°2 se muestra que cada curva es ascendente en el medio de disolución a pH 4.5 mostrando una notable diferencia la curva del innovador respecto a las otras dos curvas de los genéricos B y C que sí son similares, los porcentajes acumulativos de los fármacos en cada uno de los tiempos seleccionados (R_t y T_t , para el producto innovador y genérico respectivamente) en medio de disolución a pH 4,5 observando gráficamente y en forma porcentual que los productos genéricos no presentan similar comportamiento con el producto innovador. Se observa que a medida que pasa el tiempo el producto innovador se libera hasta alcanzar su disolución en forma casi completa a los 90 minutos, en cambio los genéricos B y C, llegan a su disolución máxima a los 30 minutos y luego los valores empiezan a descender de manera constante.

Ambos genéricos B y C no presentan comportamiento similar al del perfil de disolución del medicamento innovador ,ya que liberan mayor cantidad de principio activo en poco tiempo a comparación del innovador , a los 15 minutos ya tiene un disolución de 94.66 y 96.59 respectivamente en comparación al innovador que tiene 28.80%.

Análisis y discusión

Con los resultados obtenidos es permitido afirmar que los genéricos B y C, a pesar de tener la cantidad de principio activo establecida en la etiqueta, éste se disuelve mucho más rápido que el del innovador.

Los comprimidos por poseer varios excipientes en su formulacion pudieron haber afectado la liberacion del principio activo .Algunas materias primas pueden disminuir la biodisponibilidad del principio activo ; tal es el caso de los diluyentes, colorantes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y agentes tensoactivos ; los cuales pudieron afectar las propiedades fisico-quimicas de los medicamentos, como la estabilidad en el jugo gástrico, solubilidad, formas polimorfas y el tamaño de partícula.

Los estudios del perfil de disolución mostraron una diferencia significativa entre el innovador y los genéricos B y C en el pH 4.5 esta diferencia puede estar relacionada a los excipientes y al tipo de compresión que tiene cada producto:

- El innovador “FLAGYL” en sus excipientes declara HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) que es un polímero usado para la recubierta es por eso que tuvo una liberación gradual.
- El genérico B no tienen ningún excipiente de recubierta, contiene celulosa microcristalina es uno de los diluyentes aglutinantes más utilizados en compresión directa.
- El genérico C contiene hidroxipropil celulosa de baja sustitución que actúa como agente de recubrimiento, la polivinilpirrolidona k30 y el glicolato sódico de almidón que presenta una excelente propiedad de flujo, elevada compresibilidad y bajos valores de tiempo de disgregación.

Con una fuerza de compresión más elevada la velocidad de disolución aumenta hasta un nivel máximo y luego desciende nuevamente. Se atribuye este comportamiento a una diferente velocidad de penetración del líquido al interior de los comprimidos para lograr su disgregación primaria, seguida de una fragmentación de los gránulos en la que se libera el PA al medio de disolución. Igualmente, se ha señalado que la superficie específica de un comprimido aumenta con la compresión a causa de la fragmentación de las partículas, logra un máximo y luego disminuye debido a la aglomeración de partículas bajo las fuerzas de compresión. Esto explicaría el aumento y descenso de los niveles de disolución.

Se obtuvieron resultados similares en la investigación de Löbenberg Chacra, Raimar. *Hacia estándares globales para productos farmacéuticos comparadores: estudios de caso de amoxicilina, metronidazol y zidovudina en América*. Se compararon metronidazol de 4 países, USA, Argentina, México y Perú. En el tampón pH 4.5 solo un producto mostró resultados similares de f2 en comparación con el CPP, el medicamento mexicano se disolvió rápidamente, pero Flagyl (Sanofi Aventis-Perú) requirió 30 y 60 minutos para liberar más del 85% de sus dosis, respectivamente. y todos los demás productos no fueron similares. Ninguno de los cuatro los productos probados fueron similares en los tres medios y por lo tanto ningún producto mostró equivalencia in vitro con el CPP. (16)

Análisis estadístico

Tabla N° 20 : Análisis de varianza para datos de porcentajes de disolución.

ANOVA					
TIEMPO					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	P
Entre grupos	137,059	2	68,530	1,109	,436
Dentro de grupos	185,338	3	61,779		
Total	322,397	5			

Fuente: G.S.L.L - 2020

El factor dentro de grupos en este diseño es el tiempo, mientras que los factores entre grupos corresponden al equipo, nivel de pH y el producto. Los niveles de cada uno de estos factores se definen respectivamente en la tabla N°20. La variable dependiente corresponde al porcentaje de disolución. Con respecto a la información de estos factores dentro del grupo (equipo, nivel de pH, producto y las interacciones entre estos), se encuentra que el valor p es de 0.436 mayor a 0,05 en el análisis de varianza de la tabla N°20, por lo cual se rechaza la hipótesis nula y no se puede afirmar categóricamente la hipótesis alternativa, lo cual indica que el efecto de la interacción *equipo-nivel pH*, *equipo-producto*, *nivel pH-producto* no es estadísticamente significativo.

4.2.3 Comparación de perfiles de disolución de las del producto innovador y genéricos a pH 6,8 de las tabletas de metronidazol 500 mg.

Tabla N° 21 : Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 6,8.

Muestras	Absorbancias						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	0,145	0,147	0,158	0,177	0,203	0,23	0,267
TABLETA 2	0,141	0,149	0,156	0,18	0,206	0,229	0,272
TABLETA 3	0,142	0,147	0,154	0,175	0,202	0,223	0,261
TABLETA 4	0,137	0,145	0,151	0,167	0,184	0,211	0,243
TABLETA 5	0,138	0,147	0,153	0,173	0,201	0,23	0,272
TABLETA 6	0,135	0,148	0,154	0,175	0,201	0,23	0,267
TABLETA 7	0,144	0,151	0,16	0,17	0,195	0,214	0,262
TABLETA 8	0,138	0,147	0,153	0,171	0,193	0,223	0,251
TABLETA 9	0,138	0,142	0,156	0,178	0,2	0,213	0,263
TABLETA 10	0,136	0,145	0,147	0,164	0,202	0,218	0,254
TABLETA 11	0,137	0,145	0,151	0,176	0,197	0,22	0,26
TABLETA 12	0,141	0,143	0,155	0,17	0,196	0,222	0,253

Fuente: G.S.L.L - 2020

Tabla N° 22 : Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “A” en el pH 6,8.

Muestras	% disuelto						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	49,39%	50,08%	53,82%	60,29%	69,15%	78,35%	90,95%
TABLETA 2	48,03%	50,76%	53,14%	61,32%	70,17%	78,01%	92,66%
TABLETA 3	48,37%	50,08%	52,46%	59,61%	68,81%	75,96%	88,91%
TABLETA 4	50,42%	53,14%	55,19%	60,64%	66,43%	75,62%	86,52%
TABLETA 5	47,01%	50,08%	52,12%	58,93%	68,47%	78,35%	92,66%
TABLETA 6	45,99%	50,42%	52,46%	59,61%	68,47%	78,35%	90,95%
TABLETA 7	49,05%	51,44%	54,50%	57,91%	66,43%	72,90%	89,25%
TABLETA 8	47,01%	50,08%	52,12%	58,25%	65,75%	75,96%	85,50%
TABLETA 9	47,01%	48,37%	53,14%	60,64%	68,13%	72,56%	89,59%
TABLETA 10	46,33%	49,39%	50,08%	55,87%	68,81%	74,26%	86,52%
TABLETA 11	46,67%	49,39%	51,44%	59,95%	67,11%	74,94%	88,57%
TABLETA 12	48,03%	48,71%	52,80%	57,91%	66,77%	75,62%	86,18%

Fuente: G.S.L.L – 2020

Cálculos:

Cantidad de principio activo disuelto a los 10 minutos:

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Disuelto de Metronidazol} &= \frac{Abs M}{Abs St} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot St}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\
 &= \frac{0.145}{0.43} \times \frac{55.6}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{99.39}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\
 &= 49.39
 \end{aligned}$$

Interpretación: De la tabla N°21 las lecturas de absorbancia se realizaron en el espectrofotómetro UV a 278 nm, se observa las lecturas que a medida que pasa el tiempo los valores de absorbancia va incrementándose lentamente, en la tabla N°22 se observa los porcentajes de disolución del principio activo en el medio de disolución pH 1,2 obtenidos a partir de los valores de absorbancia van incrementándose, va incrementándose lentamente alcanzándose valores por encima del 50 % a los 60 minutos del total de muestras empleadas del medicamento de referencia A para este medio de disolución.

Tabla N° 23: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “B” en el pH 6,8

Muestra	Absorbancias						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	0,248	0,264	0,275	0,278	0,28	0,281	0,284
TABLETA 2	0,260	0,268	0,27	0,273	0,276	0,277	0,278
TABLETA 3	0,249	0,261	0,264	0,267	0,271	0,267	0,276
TABLETA 4	0,244	0,259	0,26	0,264	0,266	0,268	0,269
TABLETA 5	0,251	0,259	0,261	0,263	0,266	0,268	0,271
TABLETA 6	0,262	0,264	0,273	0,278	0,284	0,281	0,285
TABLETA 7	0,258	0,265	0,268	0,27	0,273	0,279	0,281
TABLETA 8	0,257	0,26	0,263	0,27	0,272	0,275	0,275
TABLETA 9	0,254	0,261	0,266	0,272	0,282	0,283	0,282
TABLETA 10	0,248	0,264	0,275	0,278	0,28	0,281	0,284
TABLETA 11	0,26	0,268	0,27	0,273	0,276	0,277	0,278
TABLETA 12	0,249	0,261	0,264	0,267	0,271	0,267	0,276

Fuente: G.S.L.L - 2020

Tabla N° 24: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “B” en el pH 6,8

Muestras	% disuelto						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	84,48%	89,93%	93,68%	94,70%	95,38%	95,72%	96,74%
TABLETA 2	88,57%	91,29%	91,98%	93,00%	94,02%	94,36%	94,70%
TABLETA 3	84,82%	88,91%	89,93%	90,95%	92,32%	90,95%	94,02%
TABLETA 4	83,12%	88,23%	88,57%	89,93%	90,61%	91,29%	91,63%
TABLETA 5	85,50%	88,23%	88,91%	89,59%	90,61%	91,29%	92,32%
TABLETA 6	89,25%	89,93%	93,00%	94,70%	96,74%	95,72%	97,08%
TABLETA 7	87,89%	90,27%	91,29%	91,98%	93,00%	95,04%	95,72%
TABLETA 8	87,55%	88,57%	89,59%	91,98%	92,66%	93,68%	93,68%
TABLETA 9	86,52%	88,91%	90,61%	92,66%	96,06%	96,40%	96,06%
TABLETA 10	89,59%	92,66%	91,98%	94,70%	95,04%	95,72%	97,08%
TABLETA 11	81,76%	86,87%	87,89%	89,93%	91,29%	93,00%	94,02%
TABLETA 12	85,50%	90,27%	93,00%	94,36%	95,04%	95,38%	96,40%

Fuente: G.S.L.L - 2020

Cálculos:

Cantidad de principio activo disuelto a los 10 minutos:

$$\begin{aligned} \% \text{ Disuelto de Metronidazol} &= \frac{Abs M}{Abs St} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot St}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\ &= \frac{0.248}{0.43} \times \frac{55.6}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{99.39}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\ &= 84.48 \end{aligned}$$

Interpretación: De la tabla N°23 las lecturas de absorbancia se realizaron en el espectrofotómetro UV a 278 nm, se observa las lecturas que a medida que pasa el tiempo los valores de absorbancia va incrementándose lentamente, De la tabla N° 24 se puede apreciar que a medida que pasa el tiempo la concentración del principio activo en el medio de disolución va incrementándose rápidamente, alcanzándose valores por encima 60 % en los primeros 10 minutos del total de muestras empleadas del producto genérico B para este medio de disolución, además dentro de los 10 minutos las concentraciones alcanzadas en el medio de disolución fueron similares hasta los 90 minutos.

Tabla N° 25: Absorbancias de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador "C" en el pH 6,8

Muestras	Absorbancias						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	0,247	0,272	0,278	0,279	0,279	0,281	0,283
TABLETA 2	0,243	0,267	0,275	0,278	0,279	0,28	0,28
TABLETA 3	0,253	0,273	0,279	0,281	0,275	0,274	0,278
TABLETA 4	0,24	0,259	0,276	0,281	0,282	0,285	0,283
TABLETA 5	0,254	0,264	0,271	0,272	0,28	0,279	0,281
TABLETA 6	0,254	0,267	0,278	0,278	0,28	0,286	0,286
TABLETA 7	0,241	0,268	0,275	0,279	0,281	0,285	0,286
TABLETA 8	0,246	0,271	0,283	0,284	0,285	0,29	0,292
TABLETA 9	0,245	0,265	0,273	0,28	0,279	0,28	0,283
TABLETA 10	0,253	0,272	0,275	0,277	0,278	0,28	0,282
TABLETA 11	0,249	0,261	0,275	0,276	0,277	0,275	0,278
TABLETA 12	0,244	0,261	0,269	0,271	0,274	0,277	0,28

Fuente: G.S.L.L - 2020

Tabla N° 26: Determinación del porcentaje disuelto de metronidazol 500mg en los diferentes tiempos de muestreo del producto innovador “C” en el pH 6,8

Muestras	% disuelto						
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
TABLETA 1	84,14%	92,66%	94,70%	95,04%	95,04%	95,72%	96,40%
TABLETA 2	82,78%	90,95%	93,68%	94,70%	95,04%	95,38%	95,38%
TABLETA 3	86,18%	93,00%	95,04%	95,72%	93,68%	93,34%	94,70%
TABLETA 4	81,76%	88,23%	94,02%	95,72%	96,06%	97,08%	96,40%
TABLETA 5	86,52%	89,93%	92,32%	92,66%	95,38%	95,04%	95,72%
TABLETA 6	86,52%	90,95%	94,70%	94,70%	95,38%	97,43%	97,43
TABLETA 7	82,10%	91,29%	93,68%	95,04%	95,72%	97,08%	97,43%
TABLETA 8	83,80%	92,32%	96,40%	96,74%	97,08%	98,79%	99,47%
TABLETA 9	83,46%	90,27%	93,00%	95,38%	95,04%	95,38%	96,40%
TABLETA 10	86,18%	92,66%	93,68%	94,36%	94,70%	95,38%	96,06%
TABLETA 11	84,82%	88,91%	93,68%	94,02%	94,36%	93,68%	94,70%
TABLETA 12	83,12%	88,91%	91,63%	92,32%	93,34%	94,36%	95,38%

Fuente: G.S.L.L - 2020

Cálculos:

Cantidad de principio activo disuelto a los 10 minutos:

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Disuelto de Metronidazol} &= \frac{Abs M}{Abs St} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot St}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\
 &= \frac{0.247}{0.43} \times \frac{55.6}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{99.39}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100 \\
 &= 84.14
 \end{aligned}$$

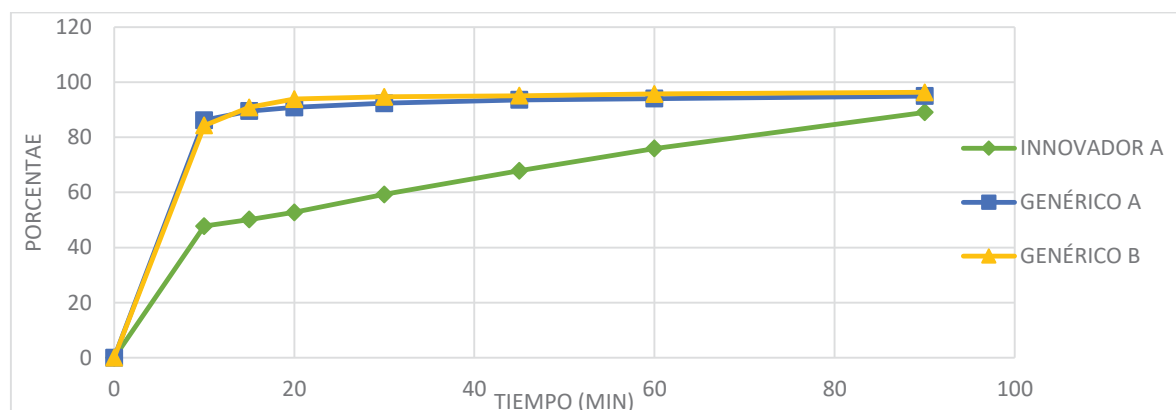
Interpretación: De la tabla N°25 las lecturas de absorbancia se realizaron en el espectrofotómetro UV a 278 nm, se observa las lecturas que a medida que pasa el tiempo los valores de absorbancia va incrementándose lentamente, de la tabla N°26 se puede apreciar que a medida que pasa el tiempo la concentración del principio activo en el medio de disolución va incrementándose rápidamente, alcanzándose valores por encima 80 % en los primeros 10 minutos del total de muestras empleadas del producto genérico C para este medio de disolución no llegándose a disolverse al 100% se puede apreciar un comportamiento similar entre las muestras empleadas del producto genérico C.

Tabla N° 27: Porcentajes de disolución promedio de metronidazol en los diferentes tiempos del producto de referencia A con los genéricos B y C en el pH 6,8.

TIEMPO DE MUESTREO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)		
	INNOVADOR (Rt) A	GENÉRICO(Tt)	
		B	C
10 min.	47.78 %	86.21 %	84,28 %
15 min.	50.16 %	89.51 %	90,84 %
20 min.	52.77 %	90.87%	93,88%
30 min.	59.24 %	92.37%	94,70%
45 min.	67.87 %	93.56%	95,07%
60 min.	75.91 %	94.05 %	95,72 %
90 min.	89.02%	94.96%	96,29%

Fuente: G.S.L.L – 2020

Gráfico N° 3: Comparación de perfiles de disolución de las diferentes formulaciones del producto innovador “A” y los genéricos “B” y “C” a pH 6,8 de las tabletas de metronidazol 500mg.



Fuente: G.S.L.L - 2020

Interpretación.-Según la tabla N°27 y gráfico N° 3 ,se observa los porcentajes obtenidos Rt para el producto innovador A cuyo mínimo valor obtenido a los 10 minutos fue de 47.78 % y máximo valor obtenido fue de 89.02% a los 90 minutos y Tt para los productos genéricos fueron; para B cuyo mínimo valor obtenido a los 10 minutos fue de 86.21 y su máximo valor obtenido fue de 94.96 % a los 90 minutos para el genérico C cuyo mínimo valor obtenido a los 10 minutos fue de 84.28% y su máximo valor obtenido fue de 96.29 a los 90 minutos, en el gráfico N°13 muestra que cada curva es ascendente en el medio de disolución a pH 6,8 mostrando una

notable diferencia la curva del innovador respecto a las otras dos curvas de los genéricos B y C que sí son similares, los porcentajes acumulativos de los fármacos en cada uno de los tiempos seleccionados (R_t y T_t , para el producto innovador y genérico respectivamente) en medio de disolución a pH 6,8 observando gráficamente y en forma porcentual que los productos genéricos no presentan similar comportamiento con el producto innovador.

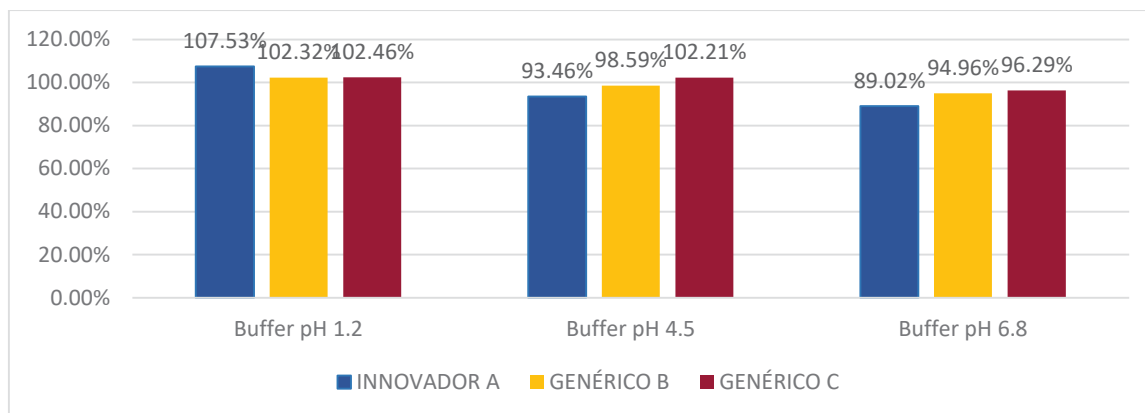
Se observa que a medida que pasa el tiempo el producto innovador y los genéricos B y C se libera hasta alcanzar su disolución en forma completa a los 90 minutos, siendo la disolución del innovador menor al de los genéricos.

Análisis y discusión

Por lo visto anteriormente podemos ver que existe una desigualdad en el diseño de la formulación de los medicamentos entre las muestras B y C con el medicamento de referencia, hay la posibilidad que la biodisponibilidad este afectada por método de fabricación l, el tamaño de partícula, la forma cristalina del fármaco, las propiedades de los excipientes usados para la formulación de las formas farmacéuticas. Esto impacta a la disolución del ingrediente farmacéutico activo (IFA), afectándola consecuentemente la biodisponibilidad.

Según, Martínez de Haase Alma Lucrecia en su investigación "*Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución*" realizaron un estudio en Guatemala sobre los perfiles de disolución de metronidazol de 12 genéricos. Solamente dos medicamentos presentan el comportamiento similar a los perfiles de disolución del medicamento innovador, presentando 1 menor cantidad disuelta y 10 medicamentos liberan mayor cantidad de principio activo en comparación al innovador , se aprecia que a los 15 minutos han liberado la mayor cantidad de metronidazol, lo que corresponde al 16.66% de los medicamentos analizados. Los medicamentos genéricos de metronidazol que no presentaron intercambiabilidad terapéutica, mostraron una disolución muy rápida en comparación con el medicamento innovador.(17)

Gráfico N° 4: Resumen de los ensayos de liberación-disolución del producto innovador “A” y los genéricos “B” y “C” que contiene metronidazol en los diferentes pH empleados.



Fuente: G.S.L.L - 2020

Actualmente existe gran cantidad de información relacionada con la solubilidad de los principios activos, debido a su relevancia al momento de formular un producto farmacéutico. Para un principio activo su solubilidad, por ejemplo, depende del pH del medio y de la estabilidad frente a algún medio gastrointestinal, se recurre a tecnología farmacéutica para formular productos que sean capaces de sortear aquellos sucesos que pueden reducir la calidad, seguridad y eficacia del principio activo. Uno de los métodos de control para comprobar que el principio activo es cedido desde la forma farmacéutica de manera eficiente, es el ensayo de disolución, surgiendo cada vez más información de nuevas formulaciones que permiten una mejor entrega del principio activo al medio gastrointestinal.(33)

Se continuó con los ensayos de perfil de disolución para metronidazol, de los productos referente y genéricos en los buffers pH 1,2; 4,5 y 6,8; y según el protocolo de estudio de bioequivalencia *in vitro* establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los buffers estarían representando condiciones fisiológicas, simulando así el fluido gástrico, duodenal e intestinal respectivamente.

Los resultados evidencian que los excipientes estarían afectando la velocidad y la extensión de la absorción, aspecto considerado por la Food and Drug administration en el momento que se desea obtener la exención de estudios de bioequivalencia

Finalmente, el estudio permitió inferir que las tabletas de metronidazol 500 mg referente y genéricos dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco, 2018 no son similares, por lo que se establece, no existirá intercambiabilidad entre el innovador A y los genéricos B y C, con base en pruebas de perfiles de disolución *in vitro*, y de esta manera no se llegaría a cumplir con los objetivos estratégicos que presenta el Ministerio de Salud, de que la población, específicamente, aquellos con estratos socioeconómicos bajos, puedan acceder a medicamentos de calidad. Asimismo, los resultados del presente estudio, deberían complementarse con un estudio *in vivo*, para obtener datos que midan la magnitud (área bajo la curva) y la velocidad de absorción (concentración máxima y tiempo máximo).

Análisis estadístico

Tabla N° 28 : Análisis de varianza para datos de porcentajes de disolución.

ANOVA					
MEDICAMENTO					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	p
Entre grupos	13,000	18	,722	1,444	,487
Dentro de grupos	1,000	2	,500		
Total	14,000	20			

Fuente: G.S.L.L - 2020

El factor dentro de grupos en este diseño es el tiempo, mientras que los factores entre grupos corresponden al equipo, nivel de pH y el producto. Los niveles de cada uno de estos factores se definen respectivamente en la tabla N°28. La variable dependiente corresponde al porcentaje de disolución. Con respecto a la información de estos factores dentro del grupo (equipo, nivel de pH, producto y las interacciones entre estos), se encuentra que el valor p es de 0.487 mayor a 0,05 en el análisis de varianza de la tabla N°28, por lo cual se acepta la hipótesis nula y no se puede afirmar categóricamente la hipótesis alternativa, lo cual indica que el efecto de la interacción *equipo-nivel pH*, *equipo-producto*, *nivel pH-producto* es estadísticamente significativo.

4.3 Determinación del factor diferencia (f1)

Tabla N° 29: Resultados del porcentaje promedio liberado de metronidazol 500mg y factor de diferencia del producto innovador “A” y genéricos “B” y “C” a pH 1,2; 4,5 y 6,8 de las tabletas de metronidazol 500 mg

PRODUCTO		Tiempo (minutos)							
		10 min	15 min	20 min	30 min	45min	60 min	90min	
pH 1,2	Referencia	% disolución	32.87%	37.76%	47.86%	61.46%	80.81%	99.22%	-
	Producto B	% disolución	95.56%	99.53%	100.16%	102.32%	101.11%	98.93%	-
	f1=57.19								
	Producto C	% disolución	79.52%	95.86%	99.47%	101.99%	102.46%	102.09%	-
f1=34.83									
pH 4,5	Referencia	% disolución	24.52%	28.80%	34.81%	48.10%	60.76%	74.25%	93.46%
	Producto B	% disolución	87.67%	94.66%	97.85%	98.66%	96.77%	95.04%	93.92%
	f1=44.97								
	Producto C	% disolución	79.45%	96.59%	102.21%	98.13%	95.32%	93.74%	93.11%
f1=44.92									
pH 6,8	Referencia	% disolución	47.29	49.83	52.34%	58.81%	67.42%	75.35%	88.51%
	Producto B	% disolución	86.21%	89.51%	90.87%	92.37%	93.56%	94.05%	94.96%
	f1=50.84								
	Producto C	% disolución	84.28%	90.84%	93.88%	94.70%	95.07%	95.72%	96.29%
f1=50.08									

Fuente: G.S.L.L - 2020

Análisis e interpretación

Según la tabla N°29, los valores obtenidos para “f1” para los medicamentos genéricos “B” y “C” con respecto al medicamento innovador A en medio de disolución a pH 1,2, el valor fue 57.19 y 34.83 respectivamente, en el pH 4.5 los valores obtenidos fueron genérico A 44.97 y en el caso del genérico C fue 44.92, en el pH 6.8 f1 para los genéricos B y C fueron 50.84 y 50.08 respectivamente. Los valores del Factor de Similitud “f1”, no se encontraron del rango dentro de 0-15, debido probablemente a un excipiente que modifica su disolución o a tipo de comprensión que tiene cada producto. Debido a estos resultados (*Ver anexos 10,11,12,13,14 y 15*), los genéricos “B” y “C” no son candidatos aceptables para la bioexención, ya que la normatividad actual solicita que el valor f1 de cualquier genérico que aspire a ello, debe estar dentro de los valores 0- 15 en los tres medios de disolución.

Por lo indicado anteriormente se determina que ningún medicamento evaluado son intercambiables al medicamento de referencia mediante la prueba de disolución *in vitro*.

4.4 Determinación del factor de similitud (f2)

Tabla N° 30: Resultados del porcentaje promedio liberado de metronidazol 500mg del innovador A y genéricos B y C a pH 1,2; 4,5 y 6,8 y resultados factor de similitud f2.

PRODUCTO		Tiempo (minutos)							
		10 min	15 min	20 min	30 min	45min	60 min	90min	
pH 1,2	Referencia	% disolución	32.87%	37.76%	47.86%	61.46%	80.81%	99.22%	-
	Producto B	% disolución	95.56%	99.53%	100.16%	102.32%	101.11%	98.93%	-
	f2=13.49								
	Producto C	% disolución	79.52%	95.86%	99.47%	101.99%	102.46%	102.09%	-
f2=15.99									
pH 4,5	Referencia	% disolución	24.52%	28.80%	34.81%	48.10%	60.76%	74.25%	93.46%
	Producto B	% disolución	87.67%	94.66%	97.85%	98.66%	96.77%	95.04%	93.92%
	f2=11.72								
	Producto C	% disolución	79.45%	96.59%	102.21%	98.13%	95.32%	93.74%	93.11%
f2=12.46									
pH 6,8	Referencia	% disolución	47.29	49.83	52.34%	58.81%	67.42%	75.35%	88.51%
	Producto B	% disolución	86.21%	89.51%	90.87%	92.37%	93.56%	94.05%	94.96%
	f2=21.96								
	Producto C	% disolución	84.28%	90.84%	93.88%	94.70%	95.07%	95.72%	96.29%
f2=21.72									

Fuente: G.S.L.L – 2020

*Factor de similitud (f2)=rango de aceptación (50-100)

Interpretación

Según la tabla N°30, los valores obtenidos para “f2” para los medicamentos genéricos B y C con respecto al medicamento innovador en medio de disolución a pH 1,2 son 13.49 y 15.99 respectivamente, en el pH 4,5 para los genéricos B y C fueron 11.72 y 12.46 respectivamente y para el pH 6,8 para los genéricos B y C fue 21.96 y 21.72 respectivamente (Ver anexos 16,17,18,19,20 y 21), los valores del Factor de Similitud “f2”, no se encontraron del rango dentro de 50- 100, debido probablemente a un excipiente o al tipo de comprensión que modifica su disolución

Análisis y discusión

Un valor de “f2” de 50 o más (50-100) garantizan la similitud del perfil de disolución y la igualdad o equivalencia de las dos curvas y por tanto del desempeño de los productos, un resultado menor de 50 indicaría que las curvas son indiferentes en los distintos tiempos lo cual indicaría que los productos evaluados no presentan equivalencia o los medicamentos presentan un diferente perfil de disolución.

En el estudio titulado “*La intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución*” por Martínez de Haase, Alma L. donde se realizó la comparación de 12 genéricos con un producto de referencia de metronidazol. El factor de similitud f2 se determinó al ser comparado los perfiles de disolución de los productos genéricos contra el producto de referencia, donde solamente 2 genéricos estuvieron dentro de los límites de los factores de similitud en comparación al medicamento innovador, por lo tanto solamente ellos podrán reemplazarlo para terapéutica, lo que corresponde al 16.66% de los medicamentos analizados. (17)

Los resultados obtenidos están fuera de los rangos establecidos, por lo tanto, los perfiles no son similares y por ende, los medicamentos genéricos B y C con respecto al medicamento innovador. Estos resultados demuestran que los genéricos B y C no son candidatos aceptables para la bioexención, ya que la normatividad actual solicita que el valor f2 de cualquier genérico que aspire a ello, debe ser mayor a 50 en los tres medios de disolución valores que se encuentran fuera del rango antes mencionado.

Conclusiones

1. En la identificación todas las muestras presentaron el pico principal similar al tiempo de retención que corresponde al de la Solución estándar a 4.833 minutos estos datos se encuentran dentro de los rangos establecidos por la USP 40. Se determinó el contenido del principio activo obteniéndose como resultado en el medicamento innovador 515.15 mg/tab (103.3 %) y los dos medicamentos genéricos B 443.145mg/tab(94.93 %) y C 515.61 mg/tab (103.22 %) que contiene 500mg de metronidazol, mediante el ensayo de determinación de contenido cumpliendo lo establecido en la Farmacopea Americana (USP 40).
2. Se verificó que los medicamentos genéricos B, C y el medicamento de referencia FLAGYL 500 mg cumplen con las especificaciones de calidad según farmacopea vigente USP 40/NF37 como la prueba disolución (cada tableta de debe disolver no menos de $Q + 5\%$ y Q es 80 % en 60 minutos), Los resultados obtenidos son satisfactorios, ya que cumplen con los criterios de aceptación expuestos en las farmacopeas oficiales.
3. Los perfiles de disolución obtenidos en los tres medios fueron evaluados mediante el método estadístico del modelo independiente factor de diferencia f_1 como recomienda FDA. Los factores de similitud f_1 , entre el producto de referencia Flagyl y la formulación del producto B fueron 57,19; 44,97 y 50,84 y del producto C fueron 34,83; 44,52 y 50.08 en los tres medios de disolución a los pH de 1,2 ; 4,5 y 6,8 respectivamente. Los valores se encuentran fuera del rango permitido ya que superaron valores de 0-10 en f_1 .
Se concluye que los productos genéricos dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco no son similares en el ensayo de equivalencia in-vitro en ninguno de los tres medios de disolución.
4. Los perfiles de disolución obtenidos en los tres medios buffer fueron evaluados mediante el método estadístico del modelo independiente factor de similitud f_2 como recomienda FDA. Estos fueron pH 1,2 (genérico B=

13,49, genérico C=15,99); pH 4,5 (genérico B=11.72, genérico C =12,46) y pH 6,8 (genérico B=21,96; genérico C=21,72). Los valores se encuentran fuera del rango permitido ya que no superaron valores de 50 en f2 los tres medios buffer.

Se concluye que los productos genéricos dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco no son similares en el ensayo de equivalencia in-vitro.

Sugerencias

A la autoridad universitaria

- Adquirir equipos e instrumentos de medición para la determinación de los parámetros establecidos en las farmacopeas para el control de calidad de productos farmacéuticos elaboradas por la industria farmacéutica como potenciómetro, friabilizador, durómetro, desintegrador.

A los estudiantes

- Tomar en cuenta el tiempo para el valor de Q dado por la monografía individual para cada producto en particular, para determinar los tiempos de muestreo para el perfil de disolución.
- Para obtener una curva pronunciada de los perfiles de disolución se deben tomar tiempos significativamente cortos en los primeros minutos de disolución para así mejorar la apreciación de los perfiles de disolución.
- Se recomienda promover los estudios de bioequivalencia para garantizar la calidad, seguridad y eficiencia de los fármacos, considerados como equivalentes farmacéuticos como son los medicamentos genéricos de esta manera garantizar que estos medicamentos sean terapéuticamente equivalentes e intercambiables con el fármaco innovador.

Bibliografía

1. Juberias Sanchez A. Medicamentos ,productos sanitarios y protección del consumidor[internet]. Madrid:Reus S.A ,2017[Citado 26 Agosto 2018].Recuperado a partir de: <https://books.google.com.pe/books?id=srxUDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>
2. Gonzales Alvarez I, Cabrera Perez M, Bernejo Sanz M. Metodologias biofarmaceuticas en el desarrollo de medicamentos[internet]. España : Universitas Miguel Hernández; 2015.[Citado 18 Octubre del 2018].Recuperado a partir de: https://books.google.com.pe/books/abou_t/Methodolog%C3%ADas_Biofarmac%C3%A9uticas_en_el_De.html?id=Y4DXCQAAQBAJ&redir_esc=y
3. Holguin Zamorao G. La guerra contra los genéricos. Un crimen silencioso[internet].Colombia: Grupo Editorial Penguin Random House ;1 ed.2014[Citado 26 Agosto 2018].Recuperado a partir de: <https://www.mision-salud.org/wp-content/uploads/2015/08/Resumen-Ejecutivo-La-Guerra-contra-los-medicamentos-genericos.pdf>
4. Godman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica. 12th. México Editorial Mcgraw-hill companies; 2008.
5. Talevi A. Quiroga P, Esperanza Ruiz M. Procesos biofarmacéuticos. Su relación con el diseño de formas *farmacéuticas* y el éxito de la farmacoterapia. I ed. Buenos Aires, Argentina.Editorial de la Universidad de la Plata; 2016.
6. Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. Pharm Tech. 1996; 20(6): 64-74.
7. Antonio Aguiar R, Caamaño Somoza M, Martin Martin F. Biofarmacia y farmacocinetica. 2da ed. Elsevier;2015.
8. Flórez Beledo, Jesús. Armijo Simón, Juan Antonio. Mediavilla Martíne A. Farmacología Humana. Quinta ed.Editorial Elsevier Masso;2013
9. Remington Gennaro A. Remington Farmacia. 20^a .Buenos Aires.Editorial Médica Panamericana; 2003
10. Organización Panamericana de la salud. Marco para la Ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos[internet].

- Washington; 2011. [Citado 25 Octubre del 2018].Recuperado a partir de : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22162es/s22162es.pdf>
11. Ministerio de Salud. Direccion General de Medicamentos Insumos y Droga.Ley N°29456. Lima;2011. Consultado [09 de Diciembre del 2018]Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/ley_29456-i/29456-013-2018-sa.pdf
 12. Ministerio de Salud. Direccion General de Medicamentos Insumos y Droga.[internet],Lima ; 2011 Consultado [23 de Setiembre de 2018]Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/196200-024-2018-sa.pdf>
 13. Direccion General de Medicamentos Insumos y Droga. Medicamentos esenciales, genericos y sus alternativas de marca. Lima; 2006.
 14. Juberias Sanchez Antonio. Medicamentos, productos sanitarios y proteccion del consumidor. I ed. España. Editorial Reus;2017
 15. Castillo More, Jesús. Diferencia internacional de precios de medicamentos: perspectiva evaluativa desde el análisis económico del derecho.[Tesis en internet][Perú].Universidad Señor de Sipan;2017.[citado 15 de Octubre 2019].Recuperado a partir de: : <http://repositorio.uss.edu.pe/handle/uss/3941?show=full>
 16. Löbenberg Chacra, Raimar. Hacia estándares globales para productos farmacéuticos comparadores: estudios de caso de amoxicilina, metronidazol y zidovudina en américa.[tesis en internet][Canadá].Universidad de Alberta ;2014.[citado 18 de Octubre 2019].Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22528504>
 17. Martínez de Haase, Alma L. La intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución..[tesis en internet][Guatemala] Universidad de San Carlos.;2009 [citado 26 de Octubre]..Recuperado a partir de: <http://glifos.con.cyt.gob.gt/digital/fodecyt/fodecyt%202007.32.pdf>
 18. Volonté Guillermina, Maria. Esperanza Ruiz Vicente. Equivalencia Farmacéutica de Comprimidos conteniendo Metronidazol 500 mg.[Tesis en internet].[Argentina]:Universidad Nacional de La Plata.2015.[Citado 12 Octubre 2018].Recuperado a partir de :http://www.latamjpharm.org/trabajos/27/6/LAJOP_27_6_1_13_9NFUQ3YBQR.pdf

19. Pérez López E. Prueba de disolución “in vitro” de tabletas de acetaminofén, cuantificando en HPLC con detector electroquímico, [Tesis en internet][Costa Rica]. Universidad de Costa Rica Liberia, 2008. [Citado 15 Noviembre 2018]. Recuperado a partir de: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2215-24582015000100002
20. Esparza Villalobos JP, Geronimo Boñon JA. Comparación de perfiles de disolución de tabletas de alopurinol de 300mg multifuente e innovador [Tesis en internet][Trujillo]. Universidad Nacional de Trujillo; 2017. [Citado 10 de Noviembre 2018]. Recuperado a partir de: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/7450?show=full>
21. Bayona Caballero M.E, Barrueto Jara LF. Equivalencia de perfiles de disolución de tabletas de levofloxacino 500 mg multifuente e innovador comercializadas en Perú. [Tesis en internet][Trujillo]. Universidad Nacional de Trujillo; 2014. [citado 10 de Octubre 2018]. Recuperado a partir de: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/7823>
22. Paredes Ayala R, Amarilis Silvia I. Comparación de perfiles de disolución de paracetamol en tabletas de 500mg multifuente e innovador comercializadas en el Perú, [Tesis en internet][Trujillo]. Universidad Nacional de Trujillo; 2014. [citado 10 de Octubre 2018]. Recuperado a partir de: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/3760>
23. Laura Mejía L.A. Equivalencia terapéutica in vitro de atenolol tabletas y amlodipino besilato tabletas comercializados y distribuidos en la ciudad del Cusco [Tesis]. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2015.
24. Collavinos Huancachoque C, Gutiérrez Chávez G. Evaluación de la equivalencia terapéutica de comprimidos de clorhidrato de ciprofloxacino de 500mg dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco, 2013 Cusco. [Tesis]. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2014.
25. Huachaca Cáceres Y, Molero Soto E. Determinación de la equivalencia terapéutica, comparación de la cinética de disolución y perfiles de disolución de especialidades farmacéuticas sólidas genéricas y de marca que contienen 300mg de ranitidina clorhidrato, 2011. [Tesis]. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2011.
26. Bertram Katzung, Susan Masters, Anthony T. Farmacología básica y clínica. 12th ed. Colombia: Editorial Mc Graw Hill; 2013.
27. Pierri Mitchel A.C. Manual de farmacología básica y clínica. Quinta ed. México: Mc Graw Hill; 2008.
28. Baxter K. Stockley: Interacciones Farmacológicas. Tercera ed. España: Editorial Pharma; 2009.

29. Control de calidad biofarmacéutico de medicamentos. Chile: Camara de la innovación farmacéutica.2002.[Citado 25 de Setiembre del 2018].Recuperado a partir de: <http://www.cifchile.cl/calidad-y-seguridad-de-medicamentos/>
30. Segura Campos, Luis Alfredo. Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia. Revista Pensamiento Actual - Vol 17 (28) 2017
31. Volonte Guillermina, María. Quiroga Pablo. Análisis Farmacéutico.1a-ed.Argentina: Editorial Eulp; 2013
32. Conveccion Americana de la farmacopea de los Estados Unidos.Monografia oficial del metronidazol. Pag 5638-5644; 2017
33. Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética Segunda ed. Volumen Madrid: SINTESIS S.A.2013.
34. Hernandez Sampieri R. Metodologia de la Investigacion. Sexta ed. Editorial McGraw Hill. 2012
35. Organización mundial de la salud. Bioequivalencia. Estados Unidos,2010.[Citado 10 de Octubre del 2018].Recuperado a partir de: www.paho.org//BD-BE_Conceptos_Basicos-OPS-Nelly_Marin.pps.
36. Food and Drug Administration. Guía para la Industria: Formas de dosificación oral de liberación prolongada: elaboración, evaluación y aplicación de correlaciones in vitro/in vivo. Estados Unidos,1997.[Citado 10 de Octubre del 2018].Recuperado a partir de : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-formas-de-dosificacion-oral-de-liberacion-prolongada-elaboracion-e-valoracion-y>
37. COFEPRIS. Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad. México; 2018.http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5497684&fecha=19/09/2017

ANEXOS

ANEXO N° 1

CONSTANCIA

El que suscribe ,Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Regional del Cusco.

HACE CONSTAR:

Que se entrego 80 tabletas de Metronidazol 500mg del lote 1101137 fabricado por Laboratorios Genéricos PORTUGAL con fecha de vencimiento 10-20 de la Farmacia del HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO, para el estudio comparativo mediante perfiles de disolución de metronidazol 500mg dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco 2018,que será realizado por la Bachiller Guadalupe Sol Lima Lima.

§

convenientes.

Cusco, 28 Junio del 2019.



The image shows a handwritten signature in blue ink over a circular official stamp. The stamp contains the text 'HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO' and 'SERVICIO DE FARMACIA' around the perimeter. The signature is written across the center of the stamp.

ANEXO 2

CONSTANCIA

El que suscribe, Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Antonio Lorena del Cusco,

HACE CONSTAR:

Que se entregaron 80 tabletas de Metronidazol 500mg del lote L847170606 fabricado por los laboratorios Americanos S.A , con fecha de vencimiento 06/20 de la Farmacia del Hospital Antonio Lorena, para el estudio comparativo mediante perfiles de disolución de metronidazol 500mg dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco 2019, que será realizado por la Bachiller Guadalupe Sol Lima Lima.

Se le expide la presente Constancia a solicitud de los interesados para los fines convenientes.

Cusco, 23 de Enero del 2019

GOBIERNO REGIONAL CUSCO
DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL ANTONIO LORENA

[Firma]
C.F. Guadalupe Sol Lima
JEFE DE FARMACIA

23-01-19.

ANEXO N°3

CALCULO DEL CONTENIDO DE METRONIDAZOL DE 500 Mg DEL PRODUCTO INNOVADOR "FLAGYL"

ESTÁNDAR DE REFERENCIA	
Nombre	Metronidazol
N° de análisis	18090629
Peso (mg)	25
Potencia	99.39
Área:	37057

Especificaciones
500,00 mg/tab (450,00 – 550,00 mg/tab) (90,00 – 110,00 %)

CÁLCULOS:

MUESTRA: FLAGYL (INYECCIÓN 1)	
Nombre	Metronidazol
Lote	100AXM8
Peso equivalente (mg)	385 mg
Peso promedio	778mg
Área:	38374

A M	W St	pot St	25	10	PP
A St	50	100	WM	0.5	

38374	25	99.33	25	10	778
37057	50	100	386	0.5	

CONCENTRACIÓN: 518.60mg/tab

MUESTRA: FLAGYL (INYECCIÓN 2)	
Nombre	Metronidazol
Lote	100AXM8
Peso equivalente (mg)	385 mg
Peso promedio	778mg
Área:	37622

CÁLCULOS:

37622	25	99.39	25	10	778
37057	50	100	383	0.5	

CONCENTRACIÓN: 512.42mg/tab

CONCENTRACIÓN PROMEDIO	515.15 (103.3%)	mg/tab
---------------------------	--------------------	--------

ANEXO N°4

CÁLCULO DEL CONTENIDO DE METRONIDAZOL DE 500 Mg DEL PRODUCTO GENÉRICO B

ESTÁNDAR DE REFERENCIA	
Nombre	Metronidazol
N° de análisis	18090629
Peso (mg)	25
Potencia	99.39
Área:	37057

Especificaciones
500,00 mg/tab (450,00 – 550,00 mg/tab) (90,00 – 110,00 %)

CÁLCULOS:

MUESTRA: GENÉRICO A (INYECCIÓN 1)	
Nombre	Metronidazol
Lote	1101137
Peso equivalente (mg)	392 mg
Peso promedio	776.18mg
Área:	35698

A M	W St	pot St	25	10	PP
A St	50	100	WM	0.5	

35698	25	99.39	25	10	776.18
37057	50	100	392	0.5	

CONCENTRACIÓN: 472.35 mg/tab

MUESTRA: GENÉRICO A (INYECCIÓN 2)	
Nombre	Metronidazol
Lote	1101137
Peso equivalente (mg)	390 mg
Peso promedio	776.18mg
Área:	35397

CALCULOS:

35397	25	99.39	25	10	776.18
37057	50	100	390	0.5	

CONCENTRACIÓN 473.94 mg/tab

CONCENTRACIÓN PROMEDIO	443.145 (103.3%)	mg
---------------------------	---------------------	----

ANEXO N°5

CÁLCULO DEL CONTENIDO DE METRONIDAZOL DE 500 Mg DEL PRODUCTO GENÉRICO C

ESTÁNDAR DE REFERENCIA	
Nombre	Metronidazol
N° de análisis	18090629
Peso (mg)	25
Potencia	99.39
Área:	37057

MUESTRA: GENÉRICO B (INYECCIÓN 1)	
Nombre	Metronidazol
Lote	LB47170606
Peso equivalente (mg)	424 mg
Peso promedio	849.3mg
Área:	38325

MUESTRA: GENÉRICO B (INYECCIÓN 1)	
Nombre	Metronidazol
Lote	LB47170606
Peso equivalente (mg)	426 mg
Peso promedio	849.3mg
Área:	38547

Especificaciones
500,00 mg/tab (450,00 – 550,00 mg/tab) (90,00 – 110,00 %)

CÁLCULOS:

A M	W St	pot St	25	10	PP
A St	50	100	WM	0.5	

38325	25	99.39	25	10	849.3
37057	50	100	424	0.5	

CONCENTRACIÓN : 514.73 mg/tab

CÁLCULOS:

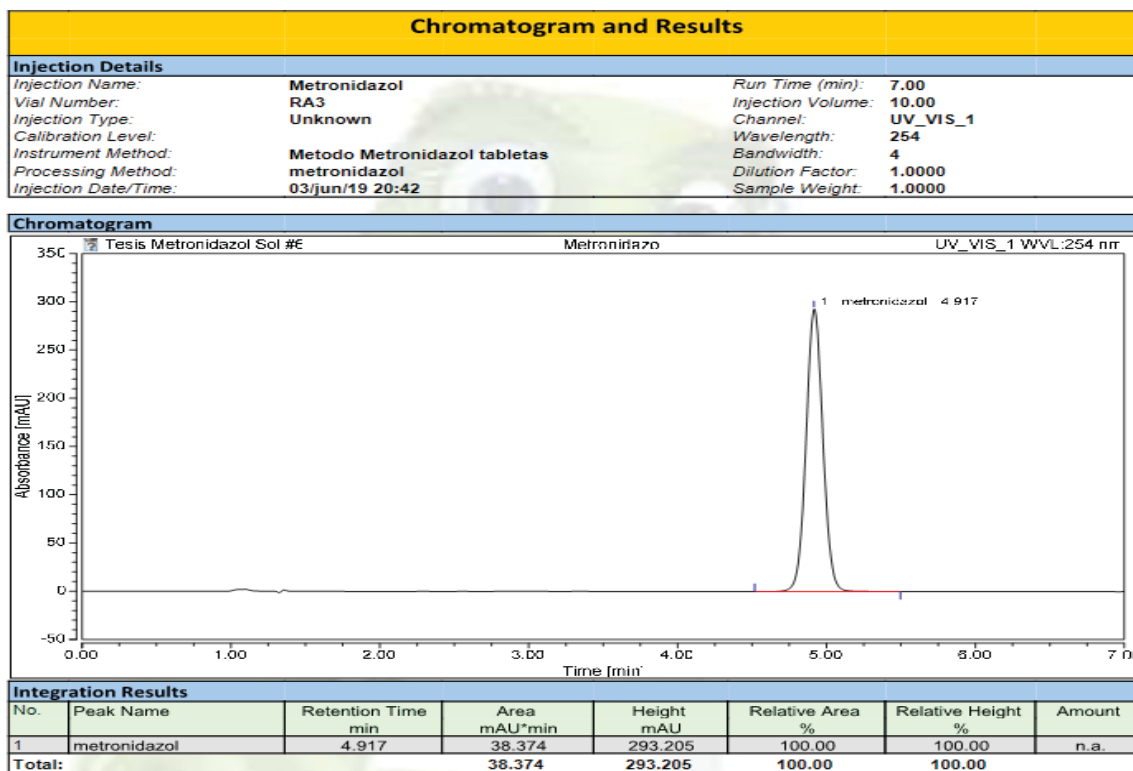
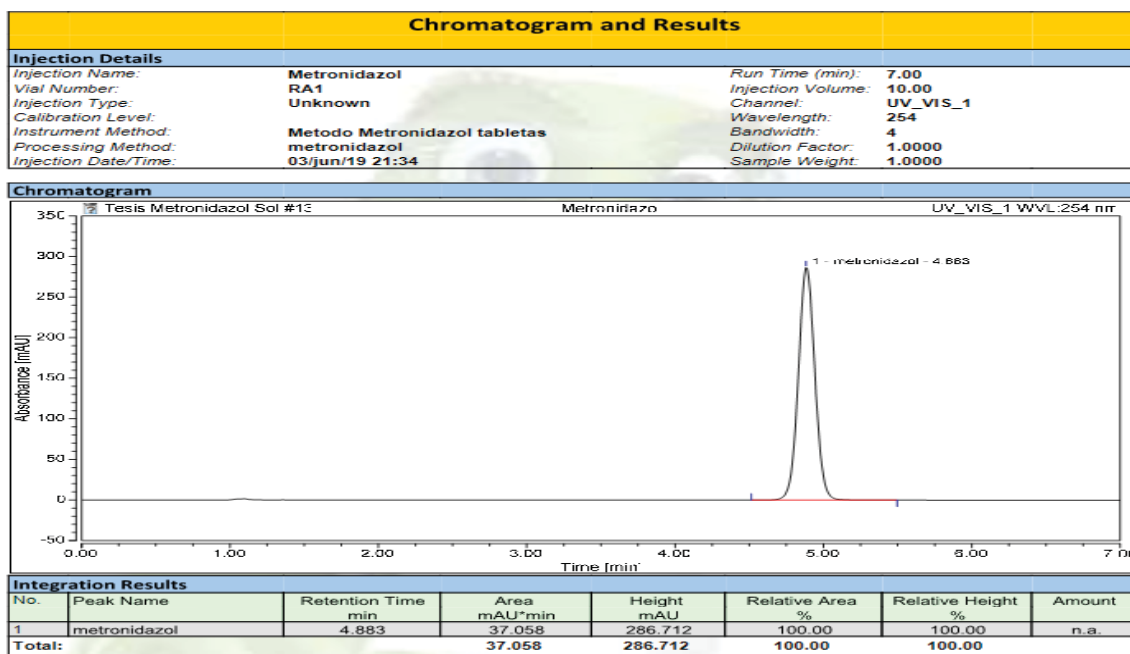
38547	25	99.39	25	10	849.3
37057	50	100	425	0.5	

CONCENTRACIÓN: 516.49 mg/tab

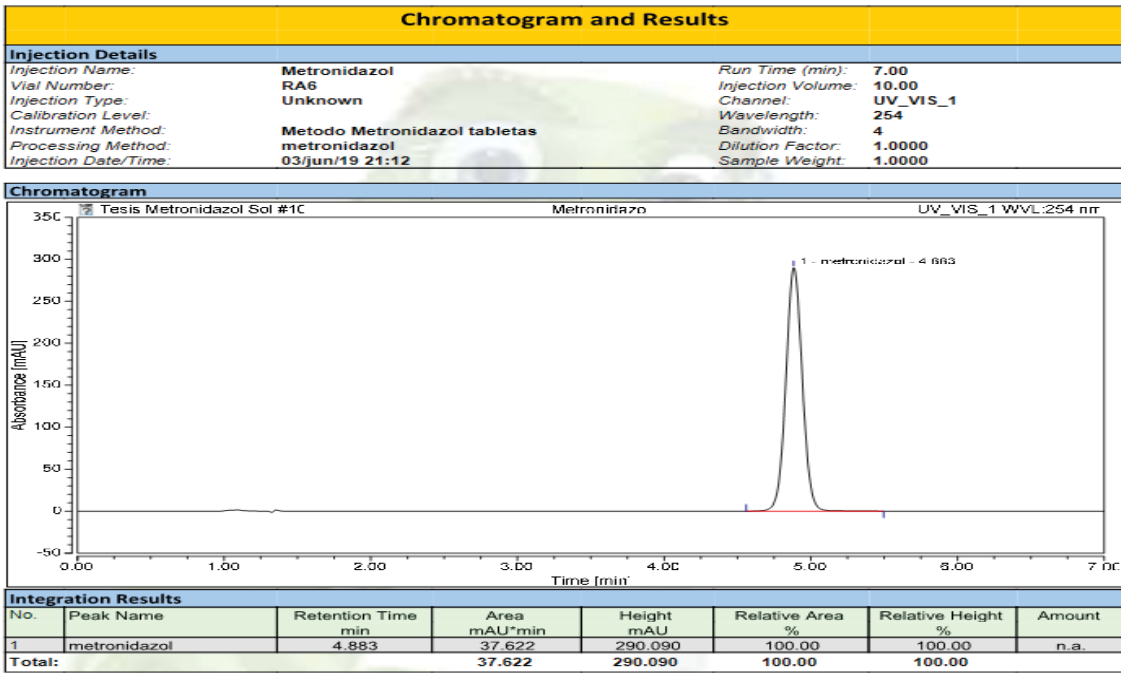
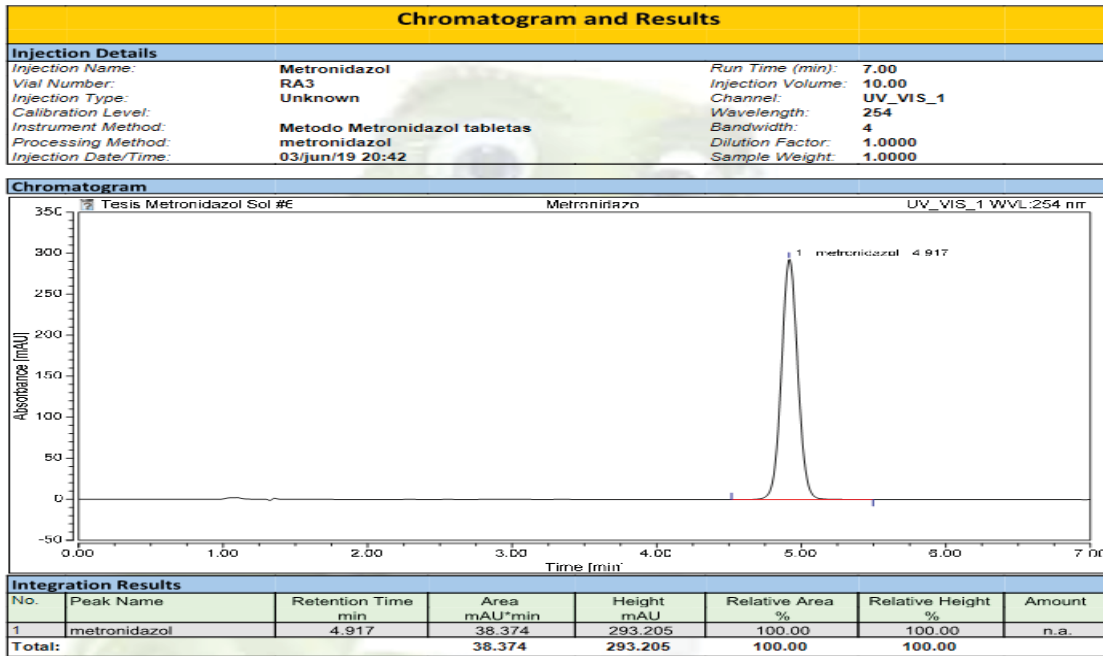
CONCENTRACIÓN PROMEDIO	515.61 mg (103.22%)
---------------------------	---------------------

ANEXO N°6

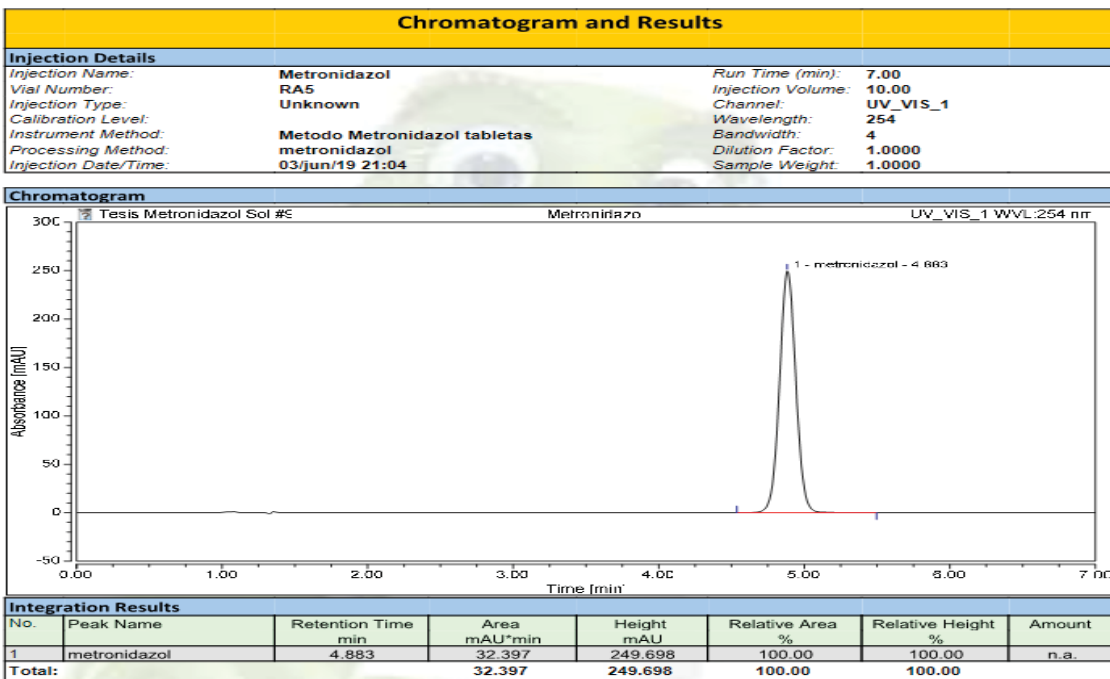
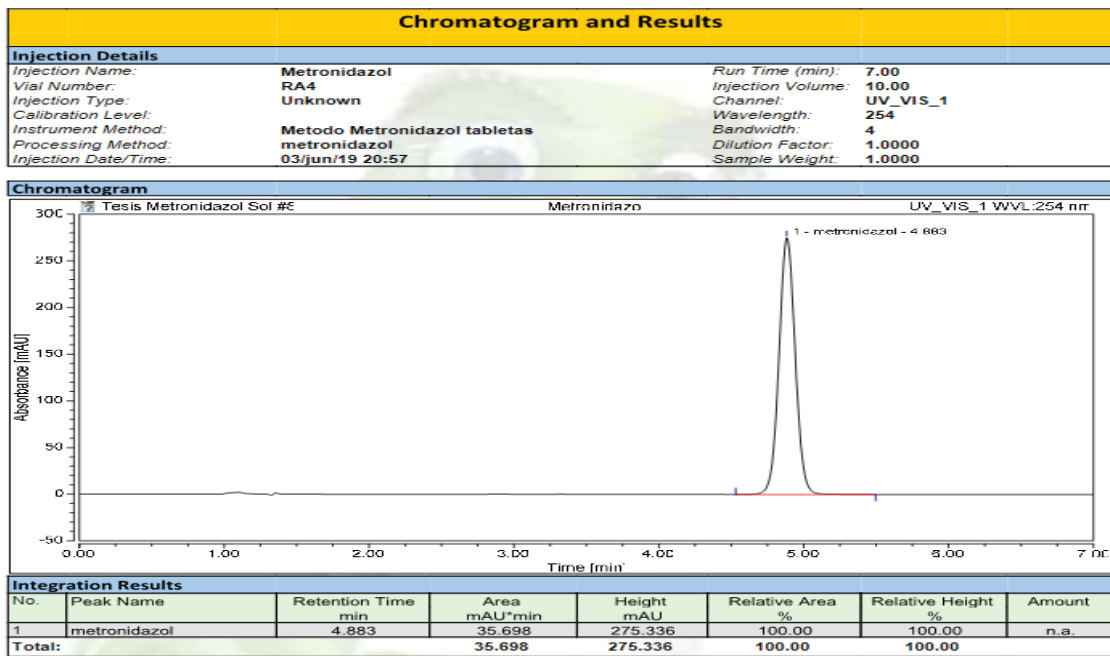
CROMATOGRAMA ESTANDAR



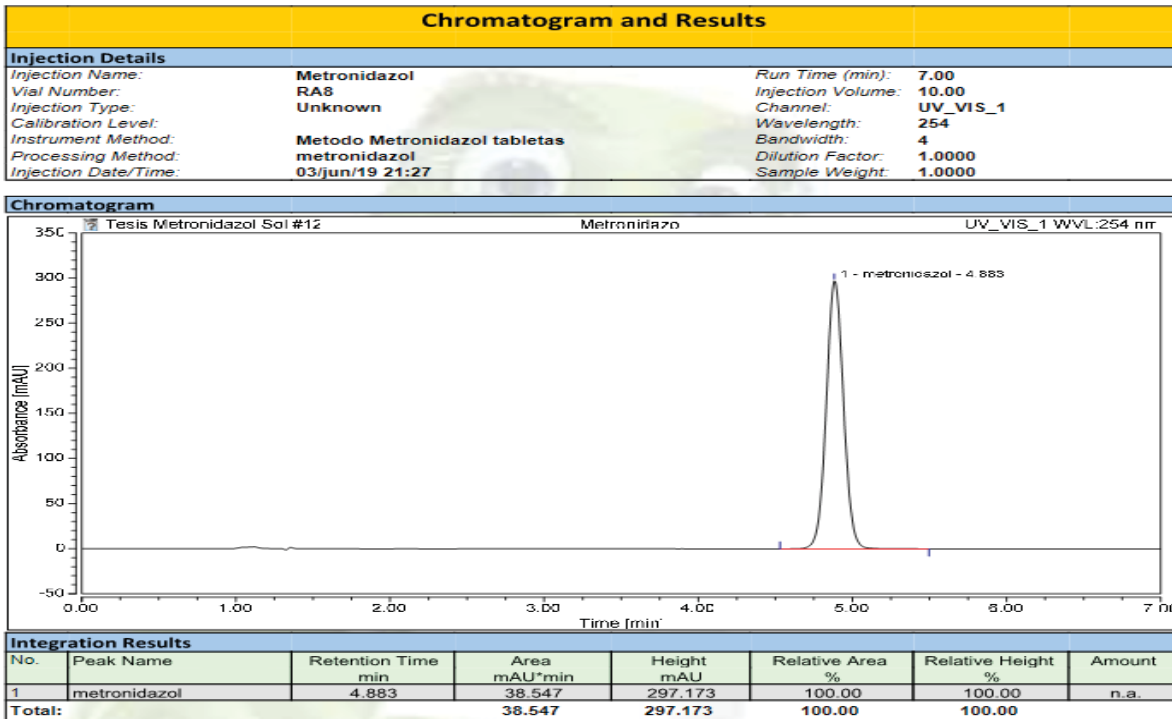
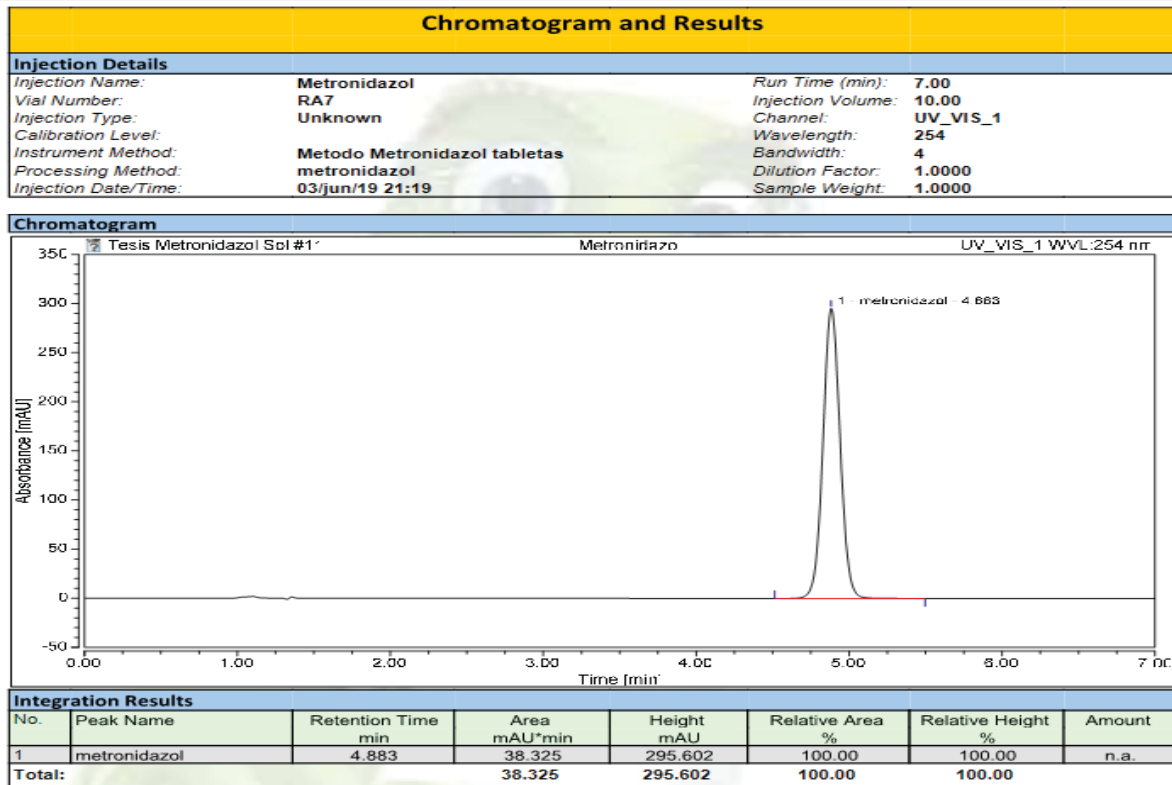
CROMATOGRAMA PRODUCTO INNOVADOR "FLAGYL"



CROMATOGRAMA PRODUCTO GENÉRICO "A"



CROMATOGRAMA PRODUCTO GENÉRICO " B"



ANEXO N°7

DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA (FLAGYL)

Producto	Tab. Metronidazol 500 mg
Lote	100AXM8
Laboratorio	SANOFI
Equipo	Espectrofotómetro
Analista	G.S.Lima.L

Datos de la Muestra	
Vol. Disolución	900 ml
Alícuota tomada	25 ml
Alícuota tomada	1 ml
Vol. Dilución	50
CC.PA	500
Especificaciones	Q=85+5%

Datos del Estándar	
Peso del estándar	55.5 mg
Potencia(T/C)	0.9939
1°Vol.Dilucion	100
Alícuota tomada	1
2°Vol.Dilucion	50
N° análisis	18090629

Vasos	Absorbancia	% Disuelto
1	0.473	97 %
2	0.489	101 %
3	0.485	100 %
4	0.484	100 %
5	0.483	99 %
6	0.476	98 %
	Promedio	99 %
	DSR	1



ANEXO N°8

DISOLUCIÓN DEL GENÉRICO "B" - PORTUGAL

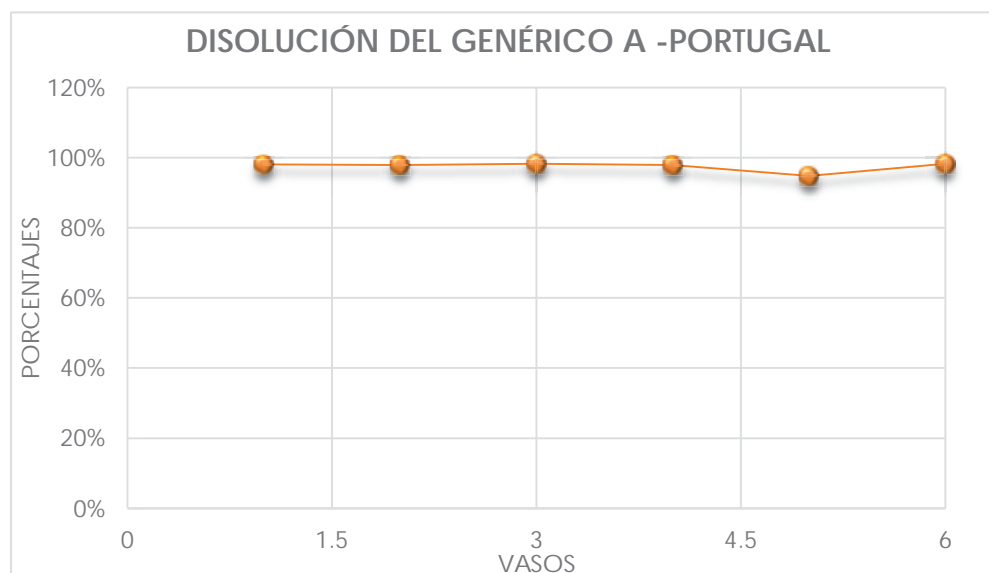
Producto	Tab. Metronidazol 500 mg
Lote	1101137
Laboratorio	PORTUGAL
Equipo	Espectrofotómetro
Analista	G.S.Lima.L

Datos de la Muestra	
Vol. Disolución	900 ml
Alícuota tomada	25 ml
Alícuota tomada	1 ml
Vol. Dilución	50
CC.PA	500
Especificaciones	Q=85+5%

Datos del Estándar	
Peso del estándar	55.5 mg
Potencia(T/C)	0.9939
1°Vol.Dilucion	100
Alícuota tomada	1
2°Vol.Dilucion	50
N° análisis	18090629

Absorbancia Estándar	0.482
-----------------------------	-------

Vasos	Absorbancia	% Disuelto
1	0.476	98 %
2	0.475	98 %
3	0.477	98%
4	0.475	98%
5	0.460	95%
6	0.477	98 %
	Promedio	98 %
	DSR	1



ANEXO N°9

DISOLUCION DEL GENÉRICO "C"- LABOT

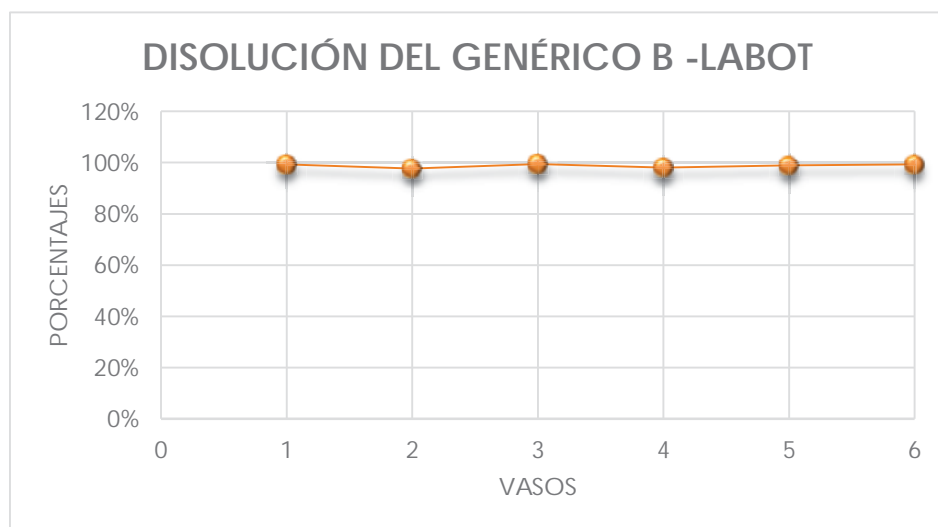
Producto	Tab. Metronidazol 500 mg
Lote	LB47170606
Laboratorio	LABOT
Equipo	Espectrofotómetro
Analista	G.S.Lima.L

Datos de la Muestra	
Vol. Disolución	900 ml
Alícuota tomada	25 ml
Alícuota tomada	1 ml
Vol. Dilución	50
CC.PA	500
Especificaciones	Q=85+5%

Datos del Estándar	
Peso del estándar	55.5 mg
Potencia(T/C)	0.9939
1°Vol.Dilucion	100
Alícuota tomada	1
2°Vol.Dilucion	50
N° análisis	18090629

Vasos	Absorbancia	% Disuelto
1	0.482	99%
2	0.474	98%
3	0.483	99%
4	0.476	98%
5	0.480	99%
6	0.482	99%
	Promedio	99%
	DSR	1

Absorbancia Estándar	0.482
-----------------------------	-------



ANEXO N°10

CÁLCULO DEL FACTOR DE DIFERENCIA F1 DE TABLETAS DE METORNIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO GENERICO B- pH 1,2

$$f_1 = \left[\frac{\left(\sum_{i=1}^n |R_i - T_i| \right)}{\sum_{i=1}^n (R_i)} \right]^{100}$$

n = número de puntos de muestreo.

Rt=Promedio del porcentaje disuelto del fármaco innovador.

Tt=Promedio del porcentaje disuelto del fármaco genérico.

	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Rt	32.87	37.76	47.86	61.46	80.81	99.22	107.53
Tt	95.56	99.53	100.16	102.32	101.11	98.93	96.06
(Rt-Tt)	-62.69	-61.76	-52.30	-40.87	-20.30	0.29	11.47
Σ(Rt-Tt)	-62.69	-124.45	-176.75	-217.62	-237.92	-237.63	-226.16
Σ Tt	32.87	70.63	118.50	179.95	260.76	359.98	467.51
F1	190.73	176.20	149.16	120.93	91.24	66.01	48.38

ANEXO N°11

CÁLCULO DEL FACTOR DE DIFERENCIA F1 DE TABLETAS DE METRONIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO GENERICO C pH 1,2

	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Rt	32.87	37.76	47.86	61.46	80.81	99.22	107.53
Tt	79.52	95.86	99.47	101.99	102.46	102.09	101.84
(Rt-Tt)	-46.65	-58.10	-51.60	-40.54	-21.65	-2.87	5.69
Σ(Rt-Tt)	-46.65	-104.75	-156.36	-196.90	-218.54	-221.42	-215.73
Σ Tt	79.52	175.38	274.85	376.85	479.30	581.40	683.24
F1	58.67	59.73	56.89	52.25	45.60	38.08	31.57

ANEXO N°12

CÁLCULO DEL FACTOR DE DIFERENCIA F1 DE TABLETAS DE METRONIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO GENÉRICO B- pH 4,5

	10min	15min	20min	30min	45min	60min	90min
Rt	24.52	28.80	34.81	49.10	60.76	74.25	93.46
Tt	87.67	94.66	97.85	98.66	96.77	95.04	93.92
Rt-Tt	-63.15	-65.86	-63.05	-49.56	-36.00	-20.79	-0.46
$\Sigma(Rt-Tt)$	-63.15	-129.01	-192.05	-241.61	-277.62	-298.41	-298.87
ΣTt	87.67	182.33	280.18	378.84	475.61	570.65	664.57
F1	72.04	70.76	68.55	63.78	58.37	52.29	44.97

ANEXO N°13

CÁLCULO DEL FACTOR DE DIFERENCIA F1 DE TABLETAS DE METRONIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO GENÉRICO C- pH 4,5

	10min	15min	20min	30min	45min	60min	90min
Rt	24.52	28.80	35.23	49.10	60.76	74.25	92.69
Tt	79.45	96.59	102.21	98.13	95.32	93.74	93.11
(Rt-Tt)	-54.93	-67.79	-66.98	-49.03	-34.56	-19.49	-0.42
$\Sigma(Rt-Tt)$	-54.93	-122.72	-189.70	-238.73	-273.30	-292.79	-293.21
ΣTt	79.45	176.04	278.25	376.38	471.71	565.45	658.56
F1	69.14	69.71	68.18	63.43	57.94	51.78	44.52

ANEXO N°14

CÁLCULO DEL FACTOR DE DIFERENCIA F1 DE TABLETAS DE METRONIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO GENÉRICO B- pH 6,8

	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Rt	28.73	31.11	33.72	40.20	48.83	56.86	69.97
Tt	67.48	70.77	72.13	73.64	74.83	75.31	76.22
(Rt-Tt)	-38.75	-39.66	-38.41	-33.44	-26.00	-18.45	-6.25
$\Sigma(Rt-Tt)$	-38.75	-78.41	-116.81	-150.25	-176.26	-194.71	-200.95
ΣTt	67.48	138.25	210.38	284.02	358.85	434.16	510.38
F1	57.43	56.71	55.53	52.90	49.12	44.85	39.37

ANEXO N°15

CÁLCULO DEL FACTOR DE DIFERENCIA F1 DE TABLETAS DE METRONIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO GENÉRICO C- pH 6,8

	10min	15min	20min	30min	45min	60min	90min
Rt	28.73	31.11	33.72	40.20	48.83	56.86	69.97
Tt	65.55	72.10	75.14	75.96	76.33	76.99	77.55
(Rt-Tt)	-36.82	-40.99	-41.42	-35.43	-27.25	-18.57	-8.01
Σ(Rt-Tt)	-36.82	-77.81	-119.23	-154.65	-181.91	-200.47	-208.48
Σ Tt	65.55	137.65	212.79	288.76	365.09	442.08	519.63
F1	56.17	56.53	56.03	53.56	49.83	45.35	40.12

ANEXO N°16

CÁLCULO DEL FACTOR DE SIMILITUD F2 DE TABELTAS DE METORNIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO GENÉRICO B- pH 1,2.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

n = número de puntos de muestreo.

Rt=Promedio del porcentaje disuelto del fármaco innovador.

Tt=Promedio del porcentaje disuelto del fármaco genérico.

	10 min	15 min	20 min	30 min	45min	60min	90min
Rt	32.87	37.76	47.86	61.46	80.81	99.22	107.53
Tt	95.56	99.53	100.16	102.32	101.11	98.93	96.06
(Rt-Tt)	-62.69	-61.76	-52.30	-40.87	-20.30	0.29	11.47
(Rt-Tt) ²	3929.90	3814.75	2735.14	1670.14	412.04	0.08	131.56
N	1	2	3	4	5	6	7
Σ(Rt-Tt) ²	3929.90	7744.65	10479.79	12149.93	9826.82	10891.91	12693.61
(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	3929.90	3872.32	3493.26	3037.48	1965.36	1815.32	1813.37
1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	3930.90	3873.32	3494.26	3038.48	1966.36	1816.32	1814.37
[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	1.59	1.61	1.69	1.81	2.26	2.35	2.35
50*Log[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	10.14	10.30	11.42	12.93	17.66	18.52	18.53

ANEXO N°17

CÁLCULO DEL FACTOR DE SIMILITUD F2 DE TABELTAS DE METORNIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO
GENÉRICO C- pH 1,2.

	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Rt	32.87	37.76	47.86	61.46	80.81	99.22	107.53
Tt	79.52	95.86	99.47	101.99	102.46	102.09	101.84
(Rt-Tt)	-46.65	-58.10	-51.60	-40.54	-21.65	-2.87	5.69
(Rt-Tt) ²	2176.26	3375.73	2663.04	1643.46	468.64	8.25	32.34
n	1	2	3	4	5	6	7
Σ(Rt-Tt) ²	2176.26	5551.99	8215.03	9858.49	10327.13	10335.38	10367.71
(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	2176.26	2775.99	2738.34	2464.62	2065.43	1722.56	1481.10
1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	2177.26	2776.99	2739.34	2465.62	2066.43	1723.56	1482.10
[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	2.14	1.90	1.91	2.01	2.20	2.41	2.60
50*Log[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	16.55	13.91	14.06	15.20	17.12	19.09	20.73

ANEXO N°18

CÁLCULO DEL FACTOR DE SIMILITUD F2 DE TABELTAS DE METORNIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO
GENÉRICO B- pH 4,5

	10min	15min	20min	30min	45min	60min	90min
Rt	24.52	28.80	34.81	49.10	60.76	74.25	93.46
Tt	87.67	94.66	97.85	98.66	96.77	95.04	93.92
(Rt-Tt)	-63.15	-65.86	-63.05	-49.56	-36.00	-20.79	-0.46
(Rt-Tt) ²	3988.16	4337.07	3974.86	2456.11	1296.11	432.35	0.21
n	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
Σ(Rt-Tt) ²	3988.16	8325.23	12300.09	14756.20	16052.31	16484.66	16484.87
(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	3988.16	4162.61	4100.03	3689.05	3210.46	2747.44	2354.98
1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	3989.16	4163.61	4101.03	3690.05	3211.46	2748.44	2355.98
[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	1.58	1.55	1.56	1.65	1.76	1.91	2.06
50*Log[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	9.98	9.51	9.68	10.82	12.33	14.02	15.70

ANEXO N°19

CÁLCULO DEL FACTOR DE SIMILITUD F2 DE TABLETAS DE METORNIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO
GENÉRICO C- pH 4,5

	10min	15min	20min	30min	45min	60min	90min
Rt	24.52	28.80	35.23	49.10	60.76	74.25	92.69
Tt	79.45	96.59	102.21	98.13	95.32	93.74	93.11
(Rt-Tt)	-54.93	-67.79	-66.98	-49.03	-34.56	-19.49	-0.42
(Rt-Tt) ²	3017.64	4595.24	4486.37	2404.17	1194.49	380.00	0.18
n	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
Σ(Rt-Tt) ²	3017.64	7612.88	12099.24	14503.41	15697.90	16077.90	16078.08
(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	3017.64	3806.44	4033.08	3625.85	3139.58	2679.65	2296.87
1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	3018.64	3807.44	4034.08	3626.85	3140.58	2680.65	2297.87
[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	1.82	1.62	1.57	1.66	1.78	1.93	2.09
50*Log[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	13.00	10.48	9.86	11.01	12.57	14.29	15.97

ANEXO N° 20

CALCULO DEL FACTOR DE SIMILITUD F2 DE TABELTAS DE METORNIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO
GENERICICO B- pH 6,8

	10min	15min	20min	30min	45min	60min	90min
Rt	28.73	31.11	33.72	40.20	48.83	56.86	69.97
Tt	67.48	70.77	72.13	73.64	74.83	75.31	76.22
(Rt-Tt)	-38.75	-39.66	-38.41	-33.44	-26.00	-18.45	-6.25
(Rt-Tt) ²	1501.47	1572.70	1475.19	1118.26	676.15	340.47	39.00
n	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
Σ(Rt-Tt) ²	1501.47	3074.17	4549.35	5667.61	6343.76	6684.23	6723.24
(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	1501.47	1537.08	1516.45	1416.90	1268.75	1114.04	960.46
1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	1502.47	1538.08	1517.45	1417.90	1269.75	1115.04	961.46
[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	2.58	2.55	2.57	2.66	2.81	2.99	3.23
50*Log[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	20.58	20.33	20.47	21.21	22.41	23.82	25.43

ANEXO N°21

CÁLCULO DEL FACTOR DE SIMILITUD F2 DE TABELTAS DE METORNIDAZOL 500 mg DEL PRODUCTO
GENÉRICO C- pH 6,8

	10min	15min	20min	30min	45min	60min	90min
Rt	28.73	31.11	33.72	40.20	48.83	56.86	69.97
Tt	65.55	72.10	75.14	75.96	76.33	76.99	77.55
(Rt-Tt)	-36.82	-40.99	-41.42	-35.43	-27.25	-18.57	-8.01
(Rt-Tt) ²	1355.60	1680.30	1715.39	1255.11	742.67	344.67	64.08
n	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
Σ(Rt-Tt) ²	1355.60	3035.90	4751.29	6006.39	6749.06	7093.73	7157.82
(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	1355.60	1517.95	1583.76	1501.60	1349.81	1182.29	1022.55
1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²	1356.60	1518.95	1584.76	1502.60	1350.81	1183.29	1023.55
[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	2.72	2.57	2.51	2.58	2.72	2.91	3.13
50*Log[1+(1/n)* Σ(Rt-Tt) ²] ^{-0.5}	21.69	20.46	20.00	20.58	21.74	23.17	24.75

ANEXO FOTOGRAFICO

MUESTRAS



FLAGYL



GENÉRICO A y B

PREPARACION DE LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN



COLOCANDO LAS MUESTRAS EN EL DISOLUTOR



REALIZANDO DILUCIONES



LECTURA EN EL ESPECTOFOTOMETRO



MUESTRAS PROTEGIDAS DE LA LUZ

