

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS

**DETERMINACION DE LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA “IN VITRO” DE
PARACETAMOL 500 mg TABLETAS EN MEDICAMENTOS GENÉRICOS DE
PRODUCCIÓN NACIONAL FRENTE A UN INNOVADOR**

Presentado por:

BR. YDALIA GRISELDA HUALLPARIMACHI

CARBAJAL

BR. CESAR AUGUSTO HUAMANÑAHUI

OVALLE

Tesis para optar el título profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Asesora:

Dra. CARLA DEL CARPIO JIMÉNEZ

CUSCO - PERÚ

2023

INFORME DE ORIGINALIDAD

(Aprobado por Resolución Nro.CU-303-2020-UNSAAC)

El que suscribe, **Asesor** del trabajo de investigación/tesis titulada: DETERMINACIÓN DE LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA "IN VITRO" DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS EN MEDICAMENTOS GENÉRICOS DE PRODUCCIÓN NACIONAL FRENTE A UN INNOVADOR

presentado por: YDALIA GRISELDA HUALLPARIMACHI CARBAJAL con DNI Nro.: 48395142

presentado por: CÉSAR AUGUSTO HUAMANNAHUI OVALLE con DNI Nro.: 47941695

para optar el título profesional/grado académico de QUÍMICO FARMACÉUTICO

Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 03 veces, mediante el Software Antiplagio, conforme al Art. 6° del **Reglamento para Uso de Sistema Antiplagio de la UNSAAC** y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 10%.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No se considera plagio.	X
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las correcciones.	
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, quien a su vez eleva el informe a la autoridad académica para que tome las acciones correspondientes. Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	

Por tanto, en mi condición de asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y **adjunto** la primera página del reporte del Sistema Antiplagio.

Cusco, 27 de JULIO de 2023



Firma

Post firma CARLA DEL CARPIO JIMÉNEZ

Nro. de DNI 23945000

ORCID del Asesor <https://orcid.org/0000-0001-7487-354X>

Se adjunta:

1. Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
2. Enlace del Reporte Generado por el Sistema Antiplagio: oid:27259:248816103

NOMBRE DEL TRABAJO

**Tesis Ydalia Hualparimachi y César Hua
manñahui versión Final.pdf**

AUTOR

Carla Del Carpio

RECUENTO DE PALABRAS

28913 Words

RECUENTO DE CARACTERES

161727 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

168 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

3.5MB

FECHA DE ENTREGA

Jul 27, 2023 7:15 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jul 27, 2023 7:17 PM GMT-5**● 10% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 9% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 5% Base de datos de trabajos entregados
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material citado
- Bloques de texto excluidos manualmente

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios por todas las bendiciones que nos da y por permitirnos dar este gran paso en nuestras vidas profesionales.

Agradecemos a la doctora Carla del Carpio por todo el apoyo, la supervisión, recomendaciones, el seguimiento y su valioso tiempo que nos dedicó con su rol de asesora.

A nuestro padres y familia por todo su apoyo, consejos, paciencia y comprensión que nos brindaron. Agradecerles por dar inicio a este proyecto y nuevas oportunidades en nuestras vidas profesionales.

A nuestros amigos que nos apoyaron y a nuestros compañeros de carrera, que ayudaron a terminar el presente proyecto; y gratitud por todas las anécdotas y experiencias compartidas en las aulas universitarias.

DEDICATORIA

En primer lugar, dedico la presente tesis a Dios por ser mi guía porque todo es por Él, para en y en Él. Seguidamente a mi padre Roberto que aunque ya partió junto al señor, fue quien me motivo a desarrollarme en esta hermosa profesión; a mi madre, Dina por todo el apoyo incondicional que me brinda, a mis hermanas Veronica y Maribel que a pesar de la distancia siempre puedo contar con ellas a mi hermano Jhonatan y en especial a mi amada hija que es mi motivo de seguir creciendo profesionalmente y a mi compañero de vida que con su constancia y motivación me apoya a seguir creciendo personal y profesionalmente.

Ydalia G.

Dedico la tesis primeramente a Dios por toda sus bendiciones, a mis padres Simeona y Agustin por su apoyo incondicional y su paciencia. A toda mi familia que es lo mejor y más valioso que dios me a dado.

César A.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO I	5
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	5
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	6
1.3. OBJETIVOS:.....	6
1.3.1. Objetivo General.....	6
1.3.2. Objetivos Específicos	6
1.4. JUSTIFICACIÓN.....	8
1.4.1. Justificación legal.....	8
1.4.2. Justificación teórica.	10
1.5. HIPÓTESIS.....	11
CAPÍTULO II	12
2. MARCO TEÓRICO.....	12
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN:.....	12
2.1.1. Antecedentes internacionales.....	12
2.1.2. Antecedentes nacionales.....	14
2.1.3. Antecedentes locales:.....	17
2.2. BASES TEÓRICAS.....	19
2.2.1. BIODISPONIBILIDAD.....	19
2.2.2. BIOEQUIVALENCIA.....	20
2.2.3. EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA	20
2.2.4. ENSAYO DE DISOLUCIÓN	21

2.2.4.1.	Tipos De Disolución.....	21
2.2.4.1.1.	Disolución muy rápida.....	21
2.2.4.1.2.	Disolución rápida.....	22
2.2.4.2.	Factores que afectan la velocidad de disolución	23
2.2.4.3.	Interpretación de Ensayo de Disolución de Formas Farmacéuticas De Liberación Inmediata	24
2.2.4.4.	Comparaciones de los perfiles de disolución	24
2.2.4.5.	Disolución y Equivalencia “ <i>In Vitro</i> ”.....	27
2.2.5.	SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACEÚTICA (BCS).....	28
2.2.5.1.	Alta solubilidad	29
2.2.5.2.	Alta permeabilidad.....	29
2.2.5.3.	Clasificación	30
2.2.6.	BIOEXENCIÓN.....	32
2.2.6.1.	Bioexención Basada En El Sistema De Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	32
2.2.7.	CLASIFICACIÓN DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS SEGÚN EL RIESGO SANITARIO.....	33
2.2.7.1.	Riesgo Sanitario Alto	34
2.2.7.2.	Riesgo Sanitario Intermedio	34
2.2.7.3.	Riesgo Sanitario Bajo	34
2.2.8.	PARACETAMOL O ACETAMINOFÉN	35
2.2.8.1.	Farmacodinamia.....	36
2.2.8.2.	Farmacocinética	36
2.2.8.3.	Indicación	37
2.2.8.4.	Dosis	37
2.2.8.5.	Presentación	38
2.2.8.6.	Reacciones adversas	38
2.2.8.7.	Contraindicaciones.....	38

2.2.8.8. Precauciones.....	38
2.2.9. Interacciones	39
2.3. MARCO CONCEPTUAL (DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS)	39
CAPÍTULO III	41
3. MATERIALES Y MÉTODOS	41
3.1. MATERIALES	41
3.1.1. Muestras.....	41
3.1.2. Materiales De Laboratorio	41
3.1.3. Instrumentos y Equipos	42
3.1.4. Reactivos.....	42
3.1.5. Otros.....	43
3.2. UBICACIÓN TIEMPO Y ESPACIO	44
3.3. DISEÑO DEL MÉTODO.....	44
3.3.1. Nivel y tipo de investigación	44
3.3.2. Diseño de la investigación	44
3.4. VARIABLES	44
3.4.1. VARIABLE DEPENDIENTE.....	44
3.4.1. VARIABLES INDEPENDIENTES	45
3.5. SUB-VARIABLES	46
3.6. POBLACIÓN Y MUESTRA	47
3.7. CRITERIOS DE SELECCIÓN, INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	49
3.7.1. Criterios de inclusión	49
3.7.2. Criterios de exclusión	49
3.8. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	49
3.8.1. Técnica para la recolección de datos	49
3.8.2. Instrumentos para la recolección de datos	50

3.9. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS	50
3.9.1. Técnica de procesamiento:.....	50
3.10. PROCEDIMIENTO	57
3.10.1. FLUJOGRAMA DEL PROCEDIMIENTO GENERAL.....	58
3.10.2. PROCEDIMIENTO PARA LA EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN SEGÚN USP 41 – NF 36.....	59
3.10.2.1. Perfil de disolución pH 1,2 de paracetamol 500 mg tabletas..	59
3.10.2.2. Perfil de disolución pH 4,5 de paracetamol 500 mg tabletas..	60
3.10.2.3. perfil de disolución pH 6.8 de paracetamol 500 mg tabletas..	62
3.10.3. ENSAYO DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS - PRUEBAS DE DESEMPEÑO SEGÚN USP 41 – NF 36.....	63
3.10.4. DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS SEGÚN USP 41 – NF 36.....	65
3.10.5. UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	66
3.10.6. ENSAYOS FÍSICOS.....	66
3.10.6.1. DESCRIPCIÓN DE ENVASE.....	66
3.10.6.2. DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DE LAS TABLETAS.....	67
3.10.6.3. PESO PROMEDIO.....	67
CAPÍTULO IV.....	68
4. RESULTADOS, INTERPRETACIÓN, ANÁLISIS, Y DISCUSIÓN	68
4.1. EVALUACIÓN DE PRUEBAS FÍSICAS Y FISCOQUÍMICAS DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS.....	68
4.1.1. Descripción de los envases y evaluación organolépticas de paracetamol 500 mg tabletas del innovador y genéricos.	68
4.2. Evaluación del contenido de paracetamol en los medicamentos genéricos e innovador.....	73
4.3. Evaluación de disolución de paracetamol en los medicamentos genéricos e innovador.....	75

4.1.4	Evaluación de uniformidad de unidades de dosificación de paracetamol en los medicamentos genéricos e innovador	78
4.4.	EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA “ <i>IN VITRO</i> ” DE LOS MEDICAMENTOS ANALIZADOS QUE DECLARAN CONTENER PARACETAMOL 500 mg TABLETAS.....	80
4.4.1.	Curvas de calibración a pH 1,2; 4,5 y 6,8	80
4.5.	EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN	82
4.6.	COMPARACIÓN DE GRÁFICOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 1,2; 4,5 Y 6,8	87
4.7.	CONSTANTES DE DISOLUCIÓN A pH 1,2; 4,5 Y 6,8	96
	CONCLUSIONES.....	104
	SUGERENCIAS	106
	BIBLIOGRAFÍA	107
	ANEXOS	121

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO N° 1 CUADRO DE ACEPTACIÓN DE DISOLUCIÓN SEGÚN USP 41	24
CUADRO N° 2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	47
CUADRO N° 3 TAMAÑO DE MUESTRAS PARA CADA ENSAYO CORRESPONDIENTE.....	48
CUADRO N° 4 CÁLCULO DEL VALOR DE ACEPTACIÓN SEGÚN USP 41.	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla Nº 1 DESCRIPCIÓN DE LOS ENVASES DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS	68
Tabla Nº 2 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS.....	69
Tabla Nº 3 PESO PROMEDIO DE LAS TABLETAS DE PARACETAMOL 500 mg	71
Tabla Nº 4 CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO DE PARACETAMOL 500 mg EN LOS DIFERENTES PRODUCTOS (Anexos 3, 5, 7, 9 y 11)...	73
Tabla Nº 5 ENSAYO DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS COMO PRUEBA DE CONTROL DE CALIDAD FISICOQUÍMICA Anexos (7, 8, 9 y 10)	75
Tabla Nº6 PRUEBA ESTADÍSTICA DE ANOVA EN EL ENSAYO DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS.....	77
Tabla Nº7 PRUEBA ESTADÍSTICA DE TEST POS HOC de DUNCAN EN EL ENSAYO DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS	78
Tabla Nº 8 ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS (Anexos 10).....	78
Tabla Nº 9 PRUEBA ESTADÍSTICA DE ANOVA PARA EL ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS.....	79
Tabla Nº 10 PRUEBA ESTADÍSTICA DE TEST POS HOC de DUCAN PARA EL ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS.....	80
Tabla Nº 11 PROMEDIO DE PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO INNOVADOR, Y DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN TIEMPOS ESTABLECIDOS – BUFFER ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2..	83
Tabla Nº 12 PROMEDIO DE PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO INNOVADOR, Y DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN TIEMPOS ESTABLECIDOS _ BUFFER ACETATO pH 4,5	83

Tabla N° 13 PROMEDIO DE PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO INNOVADOR, Y DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN TIEMPOS ESTABLECIDOS _ BUFFER FOSFATO pH 6,8	84
Tabla N° 14 FACTOR DE DIFERENCIA (f1) y FACTOR DE SIMILITUD (f2) A LOS DIFERENTES pHs DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS FRENTE AL INNOVADOR	85
Tabla N° 15 CONSTANTES DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS EN MEDIO DE DISOLUCIÓN ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2 USANDO EL MODELO CINÉTICO DE PRIMER ORDEN (Kd pH 1,2).....	96
Tabla N° 16 PRUEBA ESTADÍSTICA DE ANOVA EN LAS CONSTANTES DE DISOLUCIÓN pH 1,2 DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS	97
Tabla N° 17 PRUEBA ESTADÍSTICA DE TEST POST HOC HSD TUCKEY PARA LAS CONSTANTES DE DISOLUCIÓN PH 1,2 DE PARACETAMOL 500MG TABLETAS	97
Tabla N° 18 CONSTANTES DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS EN MEDIO DE DISOLUCIÓN BUFFER ACETATO DE pH 4,5 USANDO EL MODELO CINÉTICO DE PRIMER ORDEN (Kd pH 4,5).....	99
Tabla N° 19 PRUEBA ESTADÍSTICA DE ANOVA EN LAS CONSTANTES DE DISOLUCIÓN pH 4,5 DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS	100
Tabla N° 20 PRUEBA ESTADÍSTICA DE TEST POST HOC HSD TUCKEY PARA LAS CONSTANTES DE DISOLUCIÓN PH 4,5 DE PARACETAMOL 500MG TABLETAS	100
Tabla N° 21 CONSTANTES DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS EN MEDIO DE DISOLUCIÓN BUFFER FOSFATO pH 6.8 USANDO EL MODELO CINÉTICO DE PRIMER ORDEN (Kd pH 6.8)...	102
Tabla N°22 PRUEBA ESTADÍSTICA DE ANOVA EN LAS CONSTANTES DE DISOLUCIÓN pH 6.8 DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS	103

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO N° 1 PORCENTAJES DE CUANTIFICACION DE PRINCIPIO ACTIVO DE PARACETAMOL	73
GRÁFICO N° 2 PORCENTAJES DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS.....	76
GRÁFICO N° 3 LINEALIDAD PARA CUANTIFICAR PARACETAMOL, SOLUCIÓN ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2.....	81
GRÁFICO N° 4 LINEALIDAD PARA CUANTIFICAR PARACETAMOL SOLUCIÓN BUFFER ACETATO pH 4,5.....	81
GRÁFICO N° 5 LINEALIDAD PARA CUANTIFICAR PARACETAMOL, SOLUCIÓN BUFFER FOSFATO pH 6,8.....	82
GRÁFICO N° 6 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO B EN ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2	87
GRÁFICO N° 7 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO C EN ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2	88
GRÁFICO N° 8 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO D EN ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2	88
GRÁFICO N° 9 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE A LOS PRODUCTOS B, C Y D EN MEDIO ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2.....	89
GRÁFICO N° 10 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO B EN BUFFER ACETATO pH 4,5.....	90
GRÁFICO N° 11 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO C EN BUFFER ACETATO pH 4,5	90
GRÁFICO N° 12 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO D EN BUFFER ACETATO pH 4,5	91

GRÁFICO N° 13 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE A LOS PRODUCTOS B, C Y D EN BUFFER ACETATO pH 4,5.....	91
GRÁFICO N° 14 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO B EN BUFFER FOSFATO pH 6,8.....	92
GRÁFICO N° 15 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO C EN BUFFER FOSFATO pH 6,8	93
GRÁFICO N° 16 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO D EN BUFFER FOSFATO pH 6,8	93
GRÁFICO N° 17 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE A LOS PRODUCTOS B, C Y D EN BUFFER FOSFATO pH 6,8.....	94

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1 Descripción de los medicamentos evaluados	121
ANEXO 2 Datos del estándar secundario y su cromatograma de identificación del estándar Paracetamol utilizados en el ensayo de valoración	122
ANEXO 3 Valoración y cromatograma de identificación del paracetamol medicamento innovador (producto A)	123
ANEXO 4 Valoración y cromatograma de identificación del paracetamol medicamento genérico de producción nacional (producto B).....	124
ANEXO 5 Valoración y cromatograma de identificación del paracetamol medicamento genérico de producción nacional (producto C)	125
ANEXO 6 Valoración y cromatograma de identificación del paracetamol medicamento genérico de producción nacional (producto D)	126
ANEXO 7 Disolución de paracetamol 500mg tabletas del medicamento innovador (producto A).....	127
ANEXO 8 Disolución de paracetamol 500mg tabletas del medicamento genérico de producción nacional (producto B).....	127
ANEXO 9 Disolución de paracetamol 500mg tabletas del medicamento genérico de producción nacional (producto C)	128
ANEXO 10 Disolución de paracetamol 500mg tabletas del medicamento genérico de producción nacional (producto D).....	128
ANEXO 11 Uniformidad de unidades de dosificación de paracetamol 500mg tabletas.....	129
ANEXO 12 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento innovador (producto A) a pH 1,2	130
ANEXO 13 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto B) a pH 1,2	131

ANEXO 14 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto C) a pH 1,2	132
ANEXO 15 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto D) a pH 1,2	133
ANEXO 16 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento innovador (producto A) a pH 4,5	134
ANEXO 17 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto B) a pH 4,5	135
ANEXO 18 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto C) a pH 4,5	136
ANEXO 19 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto D) a PH 4,5.....	137
ANEXO 20 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento innovador (producto A) a pH 6,8	138
ANEXO 21 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto B) a pH 6,8	139
ANEXO 22 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto C) a pH 6,8	140
ANEXO 23 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto D) a pH 6,8	141
ANEXO 24 Pruebas de disolución del producto B, C y D “pH 1.2”: Test Anova de medidas repetidas	142
ANEXO 25 Pruebas de disolución del producto B, C y D “pH 4.5”: Test Anova de medidas repetidas.....	143
ANEXO 26 Pruebas de disolución del producto B, C y D “pH 6.8”: Test Anova de medidas repetidas.....	144

ANEXO 27 Descripción del envase mediato e inmediato de los medicamentos	145
ANEXO 28 Evaluación organoléptica de las tabletas	145
ANEXO 29 Disolución del principio activo	145
ANEXO 30 Cuantificación del principio activo	146
ANEXO 31 Disolución del principio activo	147
ANEXO 32 Curva de calibración del estándar	147
ANEXO 33 Perfil de disolución producto A, B, C y D	148
ANEXO 34 Documento de declaración de conflictos de interés	149

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA 1 MEDICAMENTO INNOVADOR (PRODUCTO A)	150
FOTOGRAFÍA 2 MEDICAMENTO GENÉRICO DE PRODUCCIÓN NACIONAL (PRODUCTO B).....	150
FOTOGRAFÍA 3 MEDICAMENTO GENÉRICO DE PRODUCCIÓN NACIONAL (PRODUCTO C).....	151
FOTOGRAFÍA 4 MEDICAMENTO GENÉRICO DE PRODUCCIÓN NACIONAL (PRODUCTO D).....	151
FOTOGRAFÍA 5 MEDICIÓN DE pH.....	152
FOTOGRAFÍA 6 DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS.....	152
FOTOGRAFÍA 7 PULVERIZACIÓN DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS	153

RESUMEN

Este trabajo de investigación tuvo como objetivo determinar la equivalencia terapéutica “*in vitro*”, en los medicamentos genéricos producidos en el Perú que declaran contener paracetamol 500mg frente a un medicamento innovador mediante ensayos de perfil de disolución para justificar la intercambiabilidad. Al estar clasificado el paracetamol como un fármaco de categoría III en función al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, es candidato apto para determinar su equivalencia terapéutica “*in vitro*” mediante el método de comparación de perfiles de disolución. Para evaluar la equivalencia terapéutica “*in vitro*”, primeramente, se realizaron los ensayos físicos y fisicoquímicos como control de calidad de los medicamentos genéricos como también del medicamento innovador, seguidamente se halló el perfil de disolución en el medio pH 1,2 de ácido clorhídrico sin enzimas; medio tampón acetato pH 4,5 y por último en el medio tampón fosfato pH 6,8; según lo declara la OMS, a partir de estos resultados se hizo el cálculo matemático de los factores f_1 y f_2 ; el factor de diferencia y factor de similitud respectivamente. Se concluyó que todos los medicamentos evaluados pasaron adecuadamente los ensayos de control de calidad y los tres medicamentos genéricos de producción nacional (producto B, C Y D) son equivalentes terapéuticos “*in vitro*” al medicamento innovador Panadol®, además los medicamentos genéricos de producción nacional (productos C y D) presentan una muy rápida disolución en los 3 medios de disolución estudiados, es decir en soluciones pH 1,2; 4,5 y 6,8; mientras que el producto B únicamente presenta una muy rápida disolución a pH 1,2 y en los pH 4,5 y 6,8 presenta una disolución rápida; así mismo se observó mayor significancia estadística en el producto B.

Palabras clave: Paracetamol, Equivalencia Terapéutica “*in vitro*”, perfil de disolución, medicamento genérico, medicamento innovador, producción nacional.

ABSTRACT

The objective of this research work was to determine the "in vitro" therapeutic equivalence of generic drugs produced in Peru that declare to contain 500mg paracetamol against an innovative drug through dissolution profile tests to justify interchangeability. As paracetamol is classified as a category III drug based on the Biopharmaceutical Classification System, it is a suitable candidate to determine its "in vitro" therapeutic equivalence by means of the dissolution profile comparison method. To evaluate the "in vitro" therapeutic equivalence, first, the physical and physicochemical tests were carried out as quality control of the generic drugs as well as the innovative drug, then the dissolution profile was found in the pH 1.2 medium of hydrochloric acid. no enzymes; acetate buffer medium pH 4.5 and finally in phosphate buffer medium pH 6.8; as declared by the WHO, from these results the mathematical calculation of the factors f_1 and f_2 was made; the difference factor and similarity factor respectively. It was concluded that all the drugs evaluated adequately passed the quality control tests and the three nationally produced generic drugs (product B, C, and D) are "in vitro" therapeutic equivalents to the innovative drug Panadol®, in addition to the nationally produced generic drugs (products C and D) present a very rapid dissolution in the 3 dissolution media studied, that is to say in pH 1.2 solutions; 4.5 and 6.8; while product B only presents a very rapid dissolution at pH 1.2 and at pH 4.5 and 6.8 it presents a rapid dissolution; Likewise, a greater statistical significance was observed in product B

Keywords: Paracetamol, "*in vitro*" Therapeutic Equivalence, dissolution profile, generic drug, innovative drug, national production.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la mayoría de peruanos presentan incertidumbre e inseguridad de la calidad, seguridad y más aún de la eficacia de los medicamentos genéricos disponibles en los establecimientos farmacéuticos en función a los medicamentos comerciales y/o innovadores, en la mayoría de ocasiones los medicamentos innovadores y/o comerciales son aún más costosos y en algunos casos no están disponibles en los establecimientos farmacéuticos (1).

De acuerdo a las regulaciones expuestas en la FDA (Food and Drug Administration), un medicamento genérico se refiere a un fármaco que logra ser igual a otro fármaco innovador que se comercializa en forma de, efectividad, dosis, potencia, estabilidad, medio por el cual es administrado, calidad, características de beneficios y su aplicación esperada (2). Estas semejanzas permiten argumentar la equivalencia farmacéutica, es decir, un fármaco genérico actúa en forma similar al innovador y, por ende, brindan igual rendimiento clínico que los fármacos innovadores. En otras palabras, se puede administrar un medicamento genérico como un sustituto equivalente de su contraparte innovadora (3).

Solamente algunos países como: los Estados Unidos, México, Canadá y Brasil, presentan regulado la lista de productos genéricos, ya que antes de entrar en la liberación de los productos tienen que demostrar equivalencia terapéutica con los productos de referencia para poder ser declarados bioequivalentes o intercambiables (4). Por otra parte, se exigen estudios de bioequivalencia sólo a algunos productos, en países latinoamericanos: Siendo estos los casos de: “Brasil (87); México (59); Venezuela (21); Chile (15); Argentina (15); Cuba (12) y Costa Rica (8)” (4). Por nuestro lado la normativa que legaliza la intercambiabilidad de los medicamentos en el Perú, fue adaptada en septiembre del 2018 (5).

Existen distintas formas de mostrar equivalencia terapéutica, la manera más usual es la ejecución de un estudio de bioequivalencia “*in vivo*” (estudios farmacodinámicos comparativos en humanos) ya que aplica a todos los

medicamentos de administración por vía oral. Algunos medicamentos que cumplen unas condiciones particulares pueden mostrar bioequivalencia a través de estudios “*in vitro*”, ya que estos son sencillos de concretar y mucho más accesibles económicamente (6) (7).

En algunas ocasiones, en función al sistema de clasificación biofarmacéutica propuesto por Gordon Amidón en el año 1995, el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), posibilita ordenar y dividir los ingredientes farmacéuticos activos en 4 clases: “Clase 1 (alta solubilidad, alta permeabilidad), clase 2 (baja solubilidad, alta permeabilidad) clase 3 (alta solubilidad, baja permeabilidad) y clase 4 (baja solubilidad, baja permeabilidad)” (8). Conforme con la categorización descrita, los medicamentos que se liberan instantáneamente que se ubican catalogados en la clase 1 y clase 3 son aptos para para los estudios de equivalencia “*in vitro*” (9).

El paracetamol por tener una alta demanda en el Perú y estar considerado en el petitorio nacional único de medicamentos para el sector salud, es un indiscutible medicamento esencial de importancia sanitaria, prescrito en nuestro país como analgésico no opiáceo y antiinflamatorio no esteroideo, y como primera alternativa ante una migraña aguda (10). Pertenece a la categoría 3 del SBC (Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad), por consiguiente prueba la ejecución de ensayos de equivalencia terapéutica “*in vitro*”, a través de estudios con perfiles de disolución. (11)

En base a este motivo el presente estudio se realizó con la finalidad de determinar la equivalencia terapéutica “*in vitro*” de Paracetamol 500mg Tabletas medicamentos genéricos que se producen en el Perú bajo normativa de buenas prácticas de laboratorio según DIGEMID, frente al medicamento innovador, para contar con medicamentos de calidad, seguros, eficaces y a bajos costos.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Aunque la prueba de disolución ha sido y es muy utilizada como prueba de control de calidad, hoy en día se aplica también para los ensayos de perfiles de disolución para pruebas de equivalencia “*in vitro*”, las cuales nos justifican la intercambiabilidad de fármacos (12). Los estudios de equivalencia terapéutica “*in vitro*” que se han realizado son muy escasos, y más aún a medicamentos de alta demanda de consumo como es el paracetamol 500 mg tabletas, considerando que en el Perú se cuenta con alrededor de 800 moléculas de ingredientes farmacéuticos activos (13). Según norma vigente la intercambiabilidad de medicamentos es un requisito indispensable al momento de inscribir y reinscribir el medicamento para lograr obtener los registros sanitarios para todos aquellos medicamentos disponibles en establecimientos farmacéuticos de nuestro país, pero en la actualidad se desconoce que los laboratorios farmacéuticos nacionales realicen ensayos de intercambiabilidad “*in vitro*”, previamente a su distribución a diferentes establecimientos farmacéuticos y centros de salud (14).

En el Perú, la disponibilidad de medicamentos esenciales no es completa, por los elevados precios de los medicamentos innovadores y/o comerciales, sumado a este factor los escasos de medios financieros; lo que impide que la población de bajos recursos económicos obtenga los medicamentos esenciales. Por otro lado, en muchos casos, debido a los bajos precios la población duda de la eficacia de los medicamentos genéricos, porque no existe información y, a veces, no hay documentos ni declaraciones del sector sanitario que respalden la intercambiabilidad de estos medicamentos (1).

El problema es que muchos medicamentos producidos en nuestro país se comercializan en establecimientos farmacéuticos y centros de salud sin ensayos de intercambiabilidad, es el caso de las tabletas de paracetamol 500 mg, los cuales son muy demandados por los ciudadanos y es un medicamento esencial prescrito como primera alternativa ante síntomas febriles, analgésicos y migrañas agudas. Debe demostrarse que los medicamentos innovadores son equivalentes terapéuticos a los medicamentos genéricos de producción nacional (10).

1.2.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Serán equivalentes terapéuticos “*in vitro*” los medicamentos genéricos de paracetamol 500 mg tabletas producidos por laboratorios nacionales frente a un medicamento innovador?

1.3.OBJETIVOS:

1.3.1. Objetivo General

Determinar la equivalencia terapéutica “*in vitro*” de paracetamol 500 mg tabletas en medicamentos genéricos de producción nacional frente a un innovador, mediante ensayos de perfil de disolución para justificar la intercambiabilidad de medicamentos genéricos con el innovador.

1.3.2. Objetivos Específicos

1. Recoger los resultados de los ensayos físicos de descripción organoléptica y peso promedio; y ensayo fisicoquímico de uniformidad de unidades de dosificación de los medicamentos genéricos de producción

nacional e innovador de paracetamol 500 mg tabletas, para predecir la calidad física de los medicamentos.

2. Calcular la concentración de paracetamol 500mg tabletas en los medicamentos genéricos de producción nacional y en el medicamento innovador, logrando estimar la concentración de activo por tableta.
3. Determinar el porcentaje disuelto del paracetamol 500 mg tabletas en los medicamentos genéricos de producción nacional e innovador; para evaluar la farmacocinética del medicamento.
4. Utilizar los resultados obtenidos en los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos de paracetamol 500 mg tabletas frente al medicamento innovador para evaluar la concentración de activo liberado por tableta en un tiempo específico.
5. Utilizar los resultados de las constantes de velocidad de disolución, para comparar el comportamiento cinético de los medicamentos genéricos de paracetamol 500 mg de producción nacional y del innovador.
6. Aplicar el cálculo de f_1 (factor de diferencia) y el cálculo de f_2 (factor de similitud) que, al comparar con los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos con el medicamento innovador, se logrará evaluar si los medicamentos son equivalentes terapéuticos "*in vitro*" o no son equivalentes terapéuticos "*in vitro*".

1.4.JUSTIFICACIÓN

El presente estudio tiene como justificación conseguir que la población tenga el acceso y confianza de adquirir medicamentos genéricos de producción nacional disponibles en cualquier establecimiento de salud y a bajos costos. Con los cálculos del factor de similitud y factor de diferencia en un estudio de equivalencia terapéutica “*in vitro*” cualquier producto que pertenece a la clase 1 y clase 3 es considerado equivalente terapéutico, por lo cual el producto innovador es intercambiable por un medicamento genérico o comercial, asegurando su eficacia, seguridad y sobre todo calidad. Por esta razón este estudio permite el consumo de productos nacionales sin afectar la economía de la población peruana e incentivar la adquisición y consumo de medicamentos que se producen en el Perú (15).

En este estudio nuestra prioridad fue el paracetamol 500mg tabletas por su alta demanda por su efecto antipirético aplicable como tratamiento de primera línea frente a cuadros febriles ya sea por infecciones, contusión, por vacunación o por otras causas, y también por su demanda como analgésico. Dando la confianza y seguridad a la población el consumo de dicho medicamento y evitar el consumo de otros AINES o antipiréticos que presentan mayores reacciones adversas (10).

1.4.1. Justificación legal

El artículo 10º de la ley 29459 “ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios”, instituye estudios de intercambiabilidad los cuales deben desarrollarse en la calidad y primacía que prescribe la normativa respectiva (14). Según las pautas de la OMS, únicamente aquellos medicamentos de alto riesgo hacia la salud necesitan realizar estudios de bioequivalencia “*in vivo*”, teniendo algunas excepciones según el SCB, atendiendo al principio de gradualidad (14).

Por otra parte, el artículo 20 de la ley mencionada establece la intercambiabilidad de medicamentos, Autoridad Nacional de Salud (ANS) ha formulado reglamentos y procedimientos para el intercambio de medicamentos de acuerdo con las

recomendaciones de la ANM; el método es implementado gradualmente para dar prioridad a los productos con mayores riesgos para la salud (14).

Las regulaciones de Perú que rigen la intercambiabilidad de medicamentos afirman que los medicamentos de múltiples fuentes se deben desempeñar igual que el medicamento de alusión en función a su efectividad, calidad y su ausencia de peligro o riesgo. Por otra parte también, tiene que haber una garantía justificable para que los medicamentos de fuentes múltiples sea terapéuticamente equivalente e intercambiable con el medicamento de alusión (5). La equivalencia terapéutica es posible determinarse a través de ensayos in-vivo (bioequivalencia) y/o ensayos in-vitro (bioexenciones), estos últimos deben fundamentarse en función al sistema de clasificación farmacéutica, y así mismo en relación a la cantidad administrada; con el fin de demostrar, la intercambiabilidad de los medicamentos presentados frente al ANM, deben incluir estudios de solubilidad, perfiles de disolución y protocolos e informes de estudios de permeabilidad cuando corresponda, en conformidad a la designación de la organización mundial de la salud, además deben presentarse de acuerdo con el formato de solicitud de bioexención basado en el sistema de clasificación (5).

El presente reglamento declara también a aquellos fármacos aptos de elegir la intercambiabilidad "*in vitro*" que está justificada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, los cuales son:

- a) Fármacos sólidos de administración oral que se liberan inmediatamente y se disuelven rápidamente, donde sus principios activos a los 30 minutos presentan una liberación mayor a 85 % o una disolución bastante rápida, es decir que a los 15 minutos tienen una liberación > 85%; que son parte de la Clase I del sistema de clasificación biofarmacéutica, en esta categoría los componentes de la matriz del medicamento nunca deben de afectar en la asimilación del principio activo (5).
- b) Contiene la liberación inmediata y disolución muy rápida (liberación > 85% en 15 minutos); los medicamentos sólidos orales que contiene los ingredientes farmacéuticos activos pertenecientes a la Clase III del Sistema de Clasificación

Biofarmacéutica, y continuamente presenten los mismos componentes, e iguales o semejantes cantidades de la matriz, que el medicamento de referencia (5).

1.4.2. Justificación teórica.

Cuando un país o región tiene un conjunto de Certificados de Productos farmacéuticos claramente definidos, la tarea es exigir a los fabricantes que demuestren que sus productos de fuentes múltiples son terapéuticamente equivalentes y bioequivalentes a los certificados de medicamentos correspondientes y obtener la satisfacción de sus autoridades reguladoras (16).

En casos seleccionados, la comparación “*in vitro*” de los perfiles de disolución de productos múltifuentes puede ser suficiente para proporcionar una indicación de equivalencia (15).

Gordon Amidon en 1995, realiza una clasificación que recomienda el siguiente Sistema de Clasificación Biofarmacéutica a los principios activos, en función a su capacidad de ser soluble (solubilidad) y su capacidad de atravesar membranas celulares (permeabilidad) los cuales son:

- ❖ Categoría I/1: Alta solubilidad-Alta permeabilidad
- ❖ Categoría II/2: Baja solubilidad-Alta permeabilidad
- ❖ Categoría III/3: Alta solubilidad-baja permeabilidad
- ❖ Categoría IV/4: baja solubilidad-baja permeabilidad

Esta clasificación tiene la facultad de ser usado como pauta para entablar patrones de disolución “*in vitro*” y así mismo logra proporcionar pautas y fundamentos para deducir la posibilidad de una relación satisfactoria de ensayos “*in vivo*” e “*in vitro*” (IVIVC). El sistema de clasificación biofarmacéutica logra garantizar que la velocidad del fármaco administrado para que alcance su célula diana no será limitada por su disolución siempre que a los 15 minutos o menos se logre disolver en medio de ácido clorhídrico 0,1 N el 85 %; y estén clasificados en la categoría 1, y para ciertos medicamentos que estén en la categoría 3 (17).

Para dichas situaciones, el vaciado gástrico es el factor que limita la velocidad en que se puede absorber los medicamentos (17).

A lo largo de los últimos 30 años, los ensayos de disolución están presentando una alta importancia por ser considerada una herramienta eficaz a fin de caracterizar la calidad de todos aquellos medicamentos orales, originalmente el ensayo de disolución fue un ensayo como control de calidad, sin embargo ahora es considerado un ensayo indispensable para equivalencia de algunos medicamentos orales (15). En dichos medicamentos (generalmente medicamentos sólidos que se administran oralmente y presentan ingredientes farmacéuticos activos con características apropiadas), es necesario evidenciar la equivalencia de un medicamento de fuentes múltiples con el medicamento de comparación; a través del uso de la similitud en el ensayo del perfil de disolución “*in vitro*”, estudio de riesgo y beneficio, y las comparaciones de los componentes de la matriz (15).

1.5.HIPÓTESIS

Los medicamentos genéricos de producción nacional de Paracetamol 500 mg tabletas son equivalentes terapéuticos “*in vitro*” frente al medicamento innovador.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN:

El trabajo de investigación tiene como antecedentes los siguientes:

2.1.1. Antecedentes internacionales

1. INALBON, Marcela; MUÑOZ, Romina; SALLIETTI, Verónica. “ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *“in vitro”* DE COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL 500 MG COMERCIALIZADOS EN CÓRDOBA, ARGENTINA. TRABAJO FINAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE FARMACÉUTICO. UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA. UNIVERSIDAD JESUITA. FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS. CÓRDOBA – ARGENTINA. 2016” (18).

En el presente trabajo, se usó medios de disolución a pH 6,8; 4,5 y 1,2 (establecido en las especificaciones de la USP32 / NF27 y ANMAT) para realizar perfiles de disolución *“in vitro”*, en el estudio se compararon cuatro fuentes diferentes de tabletas de paracetamol de 500 mg de Córdoba, Argentina en función al medicamento de referencia. Se evidencio que en tampón de fosfato, una de las cuatro fuentes múltiples probadas no es similar a la solución de referencia, mientras que, en el tampón de acetato, cuatro de las fuentes múltiples probadas no cumplen con las especificaciones; en pH 1,2; no cumplen con las especificaciones 3 de los medicamentos de fuente múltiple, concluyendo que no existe intercambiabilidad (18).

2. CALLE BAYAS, Judie Nathaly; COPETE VALENCIA, Carlos Enrique. “ESTUDIO DE LA BIOEQUIVALENCIA *“in vitro”* DE LAS TABLETAS DE CIPROFLOXACINO DE 500 mg, ELABORADAS POR DOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DEL ECUADOR, MEDIANTE EL

EMPLEO DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN”. UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL. FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS. GUAYAQUIL-ECUADOR. 2016” (19).

Se utilizaron ciprofloxacino de 500 mg tabletas de 2 laboratorios farmacéuticos frente al innovador, un equipo de disolución (aparato 2) y ácido clorhídrico 0,01 N como medio de disolución. El cálculo se basa en un modelo independiente que determina el f1 y f2. En el estudio se obtuvo 9,49 y 7,06 para el f1; 49,81 y 48,76 para el f2 en los medicamentos genéricos A y B respectivamente; demostrando que los medicamentos genéricos evaluados no logran ser intercambiables en función al medicamento de referencia (19).

3. MERINO GONZÁLEZ, Carlos Alberto; PEREA ARANDA, Cruz Aurora. “DISOLUCIÓN COMPARATIVA *“in vitro”* DE TABLETAS COMERCIALES DE FENAZOPIRIDINA. TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LICENCIATURA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO. FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA. MÉXICO 2015” (20).

El estudio comparó y determino el perfil de disolución del producto fenazopiridina clorhidrato tableta de cuatro medicamentos comerciales frente a Pimir® (medicamento de referencia), GI® de Sanofi-Aventis para venta exclusiva en farmacias del Ahorro y Urezol®. Los resultados obtenidos fueron similares para los cuatro grupos de tabletas y están dentro de las especificaciones establecidas por la normativa. En su análisis estadístico encontró diferencias significativas entre el medicamento de referencia y los tres medicamentos genéricos (20).

4. OCHAETA PALMA, Estela Carolina. “DETERMINACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL GENÉRICO 40 MG TABLETAS, PRODUCIDO POR LABORATORIOS NACIONALES, POR MEDIO DE LA COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA. FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA. GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2014” (21).

La investigación se realizó comparando los perfiles de disolución de 2 fármacos investigados frente al de referencia, donde se obtuvo que los fármacos genéricos A y B obtuvieron f_2 (factores de similitud) mayores a 50; para el fármaco A=66,46 y para el fármaco B=53,23 y sus factores de diferencias (f_1) menores a 15; obteniéndose para el fármaco A=0,25 y para el fármaco B=5,21; por lo que se puede verificar que los productos genéricos presentan las mismas propiedades farmacocinéticas que el medicamento patentado; por lo cual se le considera a ambos productos intercambiabilidad (21).

2.1.2. Antecedentes nacionales

1. HUATUCO AMEZ, Olivia Patrich; GUILLÉN SULCA, Walter Roberto. "EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE MEDICAMENTOS MULTIFUENTES DE SILDENAFILO DE 50 MG QUE SE DISPENSAN EN EL DISTRITO DE SAN JUAN DE MIRAFLORES – SAN JUAN ZONA D EN LOS MESES DE NOVIEMBRE Y DICIEMBRE 2017. TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO. UNIVERSIDAD WIENER. FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. LIMA-PERÚ. 2018" (22).

Se tuvo como objetivo evaluar equivalencia farmacéutica "*in vitro*" de sildenafil 50 mg de fuentes múltiples. El método utilizado es el establecido en la USP en su enunciado forma farmacéutica sólida, evaluando organolépticamente sus ensayos físicos entre ellos "peso, dureza, desintegración, friabilidad". En cuanto al resultado que se obtuvo los ensayos cumplen óptimamente con la especificación establecida y por ende se concluye que las fuentes múltiples del fármaco sildenafil en una concentración de 50 miligramos vendidos en los establecimientos farmacéuticos del distrito en mención presentan equivalencia farmacéutica porque cumplen los criterios de la especificación técnica de la USP-NF38 (22).

2. AROCA SEVILLANO, Eduard Diego Alonso. “PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TRES TIPOS DE TABLETAS QUE CONTIENEN 10 MG DE KETOROLACO TROMETAMINA COMERCIALIZADOS EN LIMA-PERU. TESIS PARA OPTAR TITULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO. UNIVERSIDAD DE TRUJILLO. FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. ESCUELA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. TRUJILLO-PERÚ. 2017” (23).

Este estudio evaluó el perfil de disolución del medicamento ketorolaco trimetilamina en una concentración de 10 miligramos presentes en los establecimientos farmacéuticos limeños. Se obtuvo como resultado que los productos evaluados cumplen con todas las especificaciones establecidas en la farmacopea USP y liberan no menos del 75% (Q) en una prueba de al menos 45 minutos. Finalmente llegó a la conclusión donde el perfil de disolución presenta equivalencia en los 3 productos de investigación. (23).

3. RUIZ DE PAZ, Katrin Melissa. “ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA “*in vitro*” DE TRES PRODUCTOS GENÉRICOS (TABLETAS) DE LIBERACIÓN INMEDIATA QUE CONTIENEN METFORMINA CLORHIDRATO 850 MG CON EL MEDICAMENTO INNOVADOR COMERCIALIZADOS EN PERÚ. TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO. UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA. FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFÍA ALBERTO CAZORLA TALLER. LIMA-PERÚ. 2017” (24).

En esta tesis se hizo una evaluación de equivalencia “*in vitro*” de tableta de liberación inmediata de producción nacional que declaran contener metformina clorhidrato en una concentración de 850mg de 3 productos genéricos frente al producto patente Glucophage, tomando como base el método de la agencia de alimentos y drogas, así mismo se hicieron las pruebas fisicoquímicas según la USP 38 (24). Se obtuvo como resultado que todos los medicamentos (genéricos y el de patencia) cumplen satisfactoriamente con los ensayos fisicoquímicos parametrados en la USP del 2015, donde en la disolución se obtuvo una Q mayor a 75%, en la potencia se obtuvo en un rango de 95%-105%, en la UC el valor de L1

fue menor a 15; en función al ensayo de bioequivalencia se obtuvo diferencia estadística significativa en los fármacos evaluados, ya que en los 3 genéricos a pH 1,2 no cumplió el factor de similitud y diferencia; mientras que a pH 4,5 en B y C a pH 4,5 tampoco cumplieron, lo que nos demuestra que, no son bioequivalentes “*in vitro*” al medicamento de referencia, pese que pasan óptimamente los ensayos de calidad establecidos por la farmacopea en mención. (24).

4. CABANILLAS TEJADA, John Klauss. “ESTUDIO COMPARATIVO DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN Y CONTENIDO DE TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICILICO 100mg. TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO. UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS. FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. LIMA-PERÚ. 2014” (25).

La finalidad de la presente tesis es comparar que los fármacos genéricos de ácido acetilsalicílico en una concentración de 100 mg que se dispensan en el sector de salud por el programa de las licitaciones del gobierno del Perú es equivalente terapéutico “*in vitro*” al medicamento de referencia Aspirina® producido por laboratorios Bayer® siguiendo las pautas de la OMS (Informe técnico 937) (25).

Luego, se estableció la intercambiabilidad comparando los fármacos genéricos y el innovador en los tres medios de disolución a través del perfil de disolución, como resultado se logra observar: el valor de f_2 de los fármacos evaluados estaban entre 50 y 100, a pH 4,5 y 6,8, cumpliendo satisfactoriamente la especificación del factor de similitud (f_2 no menor a 50) además los fármacos en estudio se disuelven bastante rápido, según la OMS cuando el ingrediente farmacéutico activo se libera rápidamente ya no necesita calcular f_2 . En base a esto llegamos a concluir la existencia de intercambiabilidad del producto Aspirina® por los productos del sector salud. (25).

2.1.3. Antecedentes locales:

1. LAURA MEJIA, Luis Alberto. "EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA *"in vitro"* DE ATENOLOL TABLETAS Y AMLODIPINO BESILATO TABLETAS COMERCIALIZADAS Y DISTRIBUIDAS EN LA CIUDAD DEL CUSCO. TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO. UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO. FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. CUSCO-PERÚ. 2017" (26).

El trabajo tiene la finalidad de determinar si el fármaco atenolol 100 mg tabletas y amlodipino 10 mg tabletas que se comercializan y distribuyen en los establecimientos farmacéuticos de la ciudad del Cusco, son equivalentes terapéuticos en función a su correspondiente productor innovador. La metodología usada fue en función a la OMS. Primeramente se realizó pruebas fisicoquímicas rutinarias de calidad según lo establecido en la USP-NF37, seguidamente a 12 tabletas por cada grupo a analizar se le comparó el perfil de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8; a partir del resultado obtenido en el tanto por ciento (%) del perfil de disolución se halló el valor de f2 de acuerdo con los requisitos y métodos recomendados por el Informe 40 de la OMS y los lineamientos técnicos del Instituto Nacional de Chile (GBIOF), evaluando así que los productos multifuentes atenolol 100 mg tabletas son equivalentes terapéuticos *"in vitro"* con su innovador, así como también para amlodipino 10 mg tabletas (26).

2. COLLAVINOS HUANCACHOQUE, Cesar. GUTIÉRREZ CHÁVEZ, Roger Giancarlo. "EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA TERAPEUTICA DE COMPRIMIDOS DE CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO DE 500 mg DISPENSADOS EN LOS HOSPITALES DE LA CIUDAD DEL CUSCO, 2013. TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO. UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO. FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, FÍSICAS, MATEMÁTICAS, FARMACIA E INFORMÁTICA. CARRERA

PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA CUSCO-PERÚ. 2014” (27).

El objetivo de la tesis fue comparar los perfiles de disolución en medio ácido y en medios buffer pH 4,5 y 6,8 semejantes a los del organismo; la comparación se hizo a los fármacos genéricos B, C y D frente al producto de referencia A los cuales declaran contener clorhidrato de ciprofloxacino en una presentación de tabletas por 500 mg cuyos fármacos son dispensados en hospitales cusqueños, periodo 2013, se estableció la equivalencia terapéutica, a través de hallar factores de diferenciación y similitud. Los resultados demuestran que los productos genéricos evaluados y el de referencia presentan comportamientos semejantes en función a sus perfiles de disolución, donde a pH 1,2 se obtuvo valores de f_1 menores al 15 % (B = 6,80%, C = 8,95% y D = 6,64%), mientras que f_2 no menos de 50% y no más del 100% (B = 54,85%, C = 54,08 y D = 57,52%), en pH 4.5 y 6,8 se obtuvo B = 57,79%, C = 53,80% y D = 57,17%; B = 66,38%, C = 68,25% y D = 68,68%, respectivamente, cumpliendo el intervalo del f_2 ; en el ensayo de cuantificación del principio activo se hallaron valores de 491,74 mg/tab equivalente a un 98,3% para el fármaco de referencia y para los medicamentos B, C y D 489,38 mg/tab (97,9%), 499,29 mg/tab (99,9%), y 490,45 mg/tab (98,1%), respectivamente cumpliendo las especificaciones de la USP (90,00-110,00%), también se identificó y se realizó el ensayo de desempeño disolución de todos los productos como control de calidad (27).

3. MOLERO SOTO, Evelyn. HUACHACA CACERES, Yanet. “DETERMINACIÓN DE LA EQUIVALENCIA TERAPEÚTICA, COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN Y PERFILES DE DISOLUCIÓN DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS GENÉRICAS Y DE MARCA QUE CONTIENEN 300 MG DE RANITIDINA CLORHIDRATO. TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO. UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO. FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, FÍSICAS, MATEMÁTICAS, FARMACIA E INFORMÁTICA. CARRERA

PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. CUSCO-PERÚ. 2013” (28).

El trabajo se realizó en las ciudades de Cusco y Arequipa desde diciembre del 2011 hasta septiembre del 2012, la finalidad del estudio es determinar si medicamentos genéricos simbolizados por B, C, D y E que en su etiqueta declaran contener 300 mg de ranitidina clorhidrato son equivalentes terapéuticos al medicamento de referencia A, en función de comprar el perfil de disolución y hallar el valor de f_2 , se usó un estudio de equivalencia “*in vitro*” según USP-34 NF 29 (28). Se obtuvo que los productos B y E son equivalentes terapéuticos al de referencia, además presentan similitud en cuanto a su ensayo de desempeño, cinéticas y perfil de disolución; por otro lado los productos C y D presentan diferencias en su velocidad y perfil de disolución, por ende no presentan equivalencia terapéutica al producto de referencia a pesar que presentan perfiles similares (28).

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. BIODISPONIBILIDAD

Este estudio permite la determinación, transformación y periodo de tiempo en la que el principio activo del medicamento de una forma galénica que se administra oralmente es desplazado a su célula diana donde ejercerá su acción farmacéutica (29). La Biodisponibilidad permite medir alternamente o indirectamente la cantidad y rapidez con que el principio activo, ingrediente farmacéutico activo, o molécula terapéutica de un producto farmacéutico alcanza el sitio de acción (disponibilidad biológica) (30).

Es otras palabras, la Biodisponibilidad explora el desempeño comparativo de dos medicamentos; relacionando la velocidad y cantidad que el principio activo puro llega a la circulación sistémica con el fármaco innovador o de referencia, los cuales deben ser administrados por la misma vía, tener la misma concentración de principio activo, igual principio activo e igual formas farmacéuticas, y estar ambos en la misma situación de estudio ya sea que el medicamento sea de varias o una única dosis (29), (30).

2.2.2. BIOEQUIVALENCIA

El concepto de bioequivalencia implica semejanza, dentro de ciertos límites estadísticos, entre las biodisponibilidades de un medicamento genérico de distintos fabricantes. La comparación de afirmar si es biodisponible dos fármacos que contienen el mismo principio normalmente afirmara la existencia del mismo resultado clínico; es decir, "bioequivalencia debe garantizar equivalencia terapéutica" (31).

A fin de que el medicamento se pueda considerar equivalente farmacéutico, este deberá contener igual principio activo, forma farmacéutica, concentración, modo en el cual se administra e igual etiqueta al del medicamento a comparar (32). Hay varias formas de registrar y determinar la Bioequivalencia, los cuales son:

1.- Comparar pruebas farmacocinéticas en población humana. Acerca de los ensayos en mención, la biodisponibilidad se evalúa con mayor frecuencia mediante una serie de mediciones del fármaco en la circulación sistémica, estas mediciones en serie proporcionan un perfil de tiempo de concentración en plasma, suero o sangre total a partir del cual se pueden calcular una serie de parámetros farmacocinéticas importantes, incluido el AUC, la C_{max} y en qué momento este se alcanza t_{max} . Para muchos fármacos, el AUC y la C_{max} juntos pueden caracterizar el perfil de concentración-tiempo con fines comparativos (33).

2.- Otras opciones. Entre ellos se tiene estudios de comparación clínica con el fin de registrar o complementar los estudios de bioequivalencia y estudios farmacodinámicos comparativos en seres humanos, más allá de estos ensayos, el parámetro de desempeño de disolución "*in vitro*" que se basa en el sistema de clasificación biofarmacéutica logra confirmar la bioequivalencia de aquellos medicamentos T (medicamento en estudio) y R (medicamento de referencia) (34).

2.2.3. EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Este término es aplicado cuando un medicamento de una misma molécula de fármaco se vehiculiza en la misma forma farmacéutica, con la misma dosis, y

para las mismas indicaciones de uso, que el medicamento original que fue comercializado por primera vez, la equivalencia farmacéutica se da entre todos ellos si cumplen los requisitos mencionados anteriormente para poder ser similares y autorizados comercialmente (35).

2.2.4. ENSAYO DE DISOLUCIÓN

Aparatos de disolución según USP

- ❖ Aparato 1 - Aparato con Canastilla; canastilla cilíndrica (36).
- ❖ Aparato 2 - Aparato con Paleta (36).
- ❖ Aparato 3 - Cilindro Oscilante; grupo de cilindros oscilantes de vidrio, acero anti oxidable o de diferente naturaleza (36).
- ❖ Aparato 4 - Celda de Flujo (36).

2.2.4.1. Tipos De Disolución

2.2.4.1.1. Disolución muy rápida

Un medicamento de fuentes múltiples presenta una disolución muy rápida cuando a los 15 minutos a una temperatura de 37 ± 1 °C, y aplicando el aparato 2 (paletas) a una revolución por minuto de 75 o en su defecto el aparato 1 (canastillas) a una revolución por minuto de 100, o según lo indicado en la monografía respectiva, se disuelve igual o más de 85 % del contenido evidente en la etiquetada de todo ingrediente farmacéutico activo, en las 3 soluciones. (37):

- ❖ pH 1,2 Buffer Ácido Clorhídrico
- ❖ pH 4,5 Buffer acetato
- ❖ pH 6,8 Buffer fosfato

Es recomendable el uso de Buffers de la farmacopea medido al valor indicado en cada buffer. Queda prohibido el uso de surfactantes en el medio de disolución; en caso de que el medicamento presente composición gelatinosa (cápsulas duras y cápsulas blandas) por la probabilidad de que formen películas, se pueden usar pepsina a pH 1,2 para simular el líquido gástrico o pancreatina a pH 6,8 para simular el líquido intestinal y así evaluar óptimamente el producto de un lote a otro, ya que muestran una disminución en el perfil de disolución con el tiempo (12).

2.2.4.1.2. Disolución rápida

Un medicamento de fuentes múltiples presenta una disolución rápida si a los 30 minutos en 900 mililitros o menos de medio de disolución a una temperatura de 37°C con una variación de 1°C utilizando paletas a una revolución por minuto de 75 o canastillas a una revolución por minuto de 100 se disuelve el 85% o más del contenido declarado en la etiqueta del ingrediente activo, en las 3 soluciones. (37):

- ❖ pH 1,2 Buffer ácido clorhídrico;
- ❖ pH 4,5 Buffer acetato
- ❖ pH 6,8 Buffer fosfato.

Está prohibido el uso de surfactantes en cada medio de disolución, en caso de que el medicamento presente composición gelatinosa (cápsula dura ó cápsulas blandas) por la probabilidad por formación de películas, pueden ser necesarios varios medios de disolución para evaluar adecuadamente la calidad del producto, ya que la formación de películas muestra una disminución en el perfil de disolución con el tiempo; se pueden usar pepsina a pH 1,2 para simular el líquido gástrico o pancreatina a pH 6,8 para simular el líquido intestinal, aumenta significativamente la disolución (12).

2.2.4.2. Factores que afectan la velocidad de disolución

- Factores relacionados con el medio de disolución: pH, viscosidad, agitación y temperatura (38).

La velocidad media del solvente y soluto se incrementa cuanto mayor sea la temperatura, porque los choques del solvente y soluto se hacen más frecuentes, es así que al incrementar la temperatura las velocidades de las disoluciones incrementan. Cuanto más viscosa es, menor será la velocidad de disolución (35) (36).

- Factores que presentan relación con las propiedades fisicoquímicas del fármaco, los cuales son: el tamaño de la partícula, superficie específica, la forma cristalina, y su capacidad de formación de complejos (38).

Las interacciones soluto-disolvente se originan en la región de contacto entre soluto y disolvente, lo cual favorece el grado de división del soluto, ya que el incremento de la superficie de contacto entre ambas fases lo cual aumenta la velocidad de disolución. Lo anterior se logra dividiendo el soluto sólido lo más finamente posible, ya que a menor tamaño mayor velocidad de disolución (39).

- Factores relacionados con la formulación: Los excipientes y tensioactivos por su naturaleza lipofílica, aumentan la solubilidad y la velocidad de disolución de los medicamentos (38).

- Factores relacionados con el proceso tecnológico: Procedimiento de fabricación, fuerza de compresión, disgregación y Almacenamiento. Se trabaja con sólidos pulverizados, agitando y elevando la temperatura ya que en las industrias se tienen en cuenta estas operaciones para acelerar los procesos, igual que en el laboratorio, donde se acude a la ayuda de los factores mencionados para preparar las disoluciones en el menor tiempo posible (39).

2.2.4.3. Interpretación de Ensayo de Disolución de Formas Farmacéuticas De Liberación Inmediata

Siempre que la cantidad del principio activo liberado desde la unidad de dosificación se ajusta al cuadro 1 se cumple con los requerimientos, siempre que en las monografías individuales de los analitos en estudio no especifique lo contrario. (40) En caso que el resultado no se ajuste al S1 entonces continuar con S2 y S3; Q expresa la porción de principio activo que se disuelve el cual se expresa en porcentaje; el 5%, 15% y 25% son los porcentajes de la cantidad declarada, donde Q y los porcentajes se expresan en unidad equivalente (40).

CUADRO N° 1 Cuadro de aceptación de disolución según USP 41

Etapa	N° de unidades analizadas	Criterios de aceptación
S ₁	6	Ninguna unidad es menor que $Q + 5\%$.
S ₂	6	El promedio de 12 unidades ($S_1 + S_2$) es $\geq Q$, y ninguna unidad es $< Q - 15\%$.
S ₃	12	El promedio de 24 unidades ($S_1 + S_2 + S_3$) es $\geq Q$, no más de 2 unidades son $< Q - 15\%$, y ninguno es $< Q - 25\%$.

Donde: Q porción de principio activo que se disuelve (%); S₁: etapa 1; S₂: etapa 2 y S₃ etapa 3. Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP 41) – NF 36. Pruebas Físicas. Disolución. Estados Unidos de Norteamérica; 2018. p. 6904

2.2.4.4. Comparaciones de los perfiles de disolución

La liberación de fármacos “*in vitro*” y las pruebas de disolución, son capaces de vincularse con las propiedades de los medicamentos “*in vivo*”, igual que la biodisponibilidad; la bioexención se define como el remplazo o exención de

ensayos de bioequivalencia in-vitro en lugar de ensayos “*in vivo*”. (41) Las comparaciones de los perfiles de disolución como medio de registrar estudios comparativos de biodisponibilidad, es decir bioequivalencia, adquiere cada vez más importancia clínica (41).

Recientemente se viene usando ensayos y especificaciones de disolución de un solo punto que ayudan a determinar cambios posteriores a la aceptación y aumento de escalas tales como: alteraciones del lugar donde se fabrica, equipos, procesos y composición. (12) Cada medicamento que sufre un cambio además podría tener una menor concentración que un medicamento ya presenta su aprobación. (12) Frente a menores alteraciones, un ensayo de disolución de únicamente un punto podría ser suficiente para garantizar que el medicamento es de calidad y rinde de igual manera, en alteraciones más significativos es recomendable comparar el perfil de disolución del pre y post cambio a los medicamentos en iguales condiciones de ensayo. (12)

El perfil de disolución tienen la posibilidad de considerarse semejantes debido a: semejanza integral de los perfiles, y analogía en los puntos temporales de la disolución en la muestra; es posible el uso del método de los modelos independientes factor de diferencia (f1) y un factor de similitud (f2) para hacer las comparaciones del perfil de disolución. (12)

A fin de considerarse semejantes las curvas, los resultados del factor de diferencia (f1) deberán estar entre 0 a 15, y los del factor de similitud (f2) deben estar entre 50 a 100. En general, los valores de f1 hasta 15 (0-15) y los valores de f2 mayor que 50 (50 -100), la similitud o equivalencia de las dos curvas garantiza el rendimiento de los productos probados (después del intercambio) y de referencia (antes del intercambio) (12).

Factor de similitud (f2): se define como la conversión de la raíz cuadrada correlativa logarítmica del sumando de la falla cuadrada, así mismo es la medida de la semejanza en la disolución porcentual (%) en medio de 2 curvas (12).

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

n: Cantidad de puntos de tiempo.

Rt: Medida obtenida en el medicamento en alusión (pre a la modificación) en momento t.

Tt : Medida obtenida en el medicamento en observación (post a la modificación) en momento t.

Aunque hay varias metodologías para comparar los perfiles de disolución, el método recomendado ahora en las entidades reguladoras incluye el cálculo del coeficiente de similitud (f_2), que se considera una metodología independiente del modelo (no es necesario adaptar a modo o ecuación matemática los valores obtenidos en la disolución experimental). (42) Como sugerencias adicionales para el enfoque general, deben considerarse las siguientes recomendaciones:

Los tiempos de muestreo de disolución tanto para la resistencia de referencia como para los perfiles de resistencia adicionales deben ser los mismos (37).

El intervalo de muestreo debe ser suficiente para caracterizar completamente el perfil de disolución, así en medicamentos que se liberan inmediatamente 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos. (37)

Se determine el perfil de disolución mínimo de 12 tabletas o capsulas, de cada medicamento de investigación y el referente. (29)

Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá superar al 20% al inicio (comprendido en los 10 minutos tampoco deberá superar el 10% en otros momentos. (43)

Una vez que el producto de comparación alcanza una disolución del 85%, se debe considerar un tiempo solo de muestreo. (42)

Teniendo en cuenta las dos primeras condiciones, debe haber al menos 3 tiempos de toma de muestra (sin incluir el cero) disponibles para el cálculo (42).

Si el valor f_2 entre las dos curvas de disolución es igual o superior a 50 se consideran similares; el mayor valor admisible de f_2 igual a 100. (12) en el

momento en que los medicamentos de investigación y referente muestran disolución muy rápida (a los 15min se disuelve el 85% del contenido declarado del ingrediente farmacéutico activo), no hay necesidad de comparar (42).

Factor de diferencia (f₁): Es la medición errata relativa dentro de las 2 curvas, halla el porcentaje (%) de desigualdad en medio de las 2 curvas en cada trazo de tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas (12):

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

n : Cantidad de puntos de tiempo.

R_t : Medida obtenida en el medicamento en alusión (pre a la modificación) en momento t.

T_t : Medida obtenida en el medicamento en observación (post a la modificación) en momento t.

Los procedimientos específicos que apoyan en la determinación del factor de diferencia y similitud son:

1. Determine el perfil de disolución de 2 fármacos, 12 unidades del producto de prueba (posterior al cambio) y 12 unidades del producto de referencia (antes de la modificación o transformación) (36).
2. Aplicando el valor de disolución promedio en las dos curvas de todos los intervalos de tiempo, se usara las ecuaciones anteriores para calcular el (f₁) y (f₂). (12)

2.2.4.5. Disolución y Equivalencia “In Vitro”

A través de los 30 últimos años, la prueba de desempeño de disolución se ha transformado en un instrumento poderoso que ayuda a caracterizar la calidad de los fármacos de administración oral. Inicialmente era sólo una prueba de disolución exclusivamente de control de calidad, ahora se encuentra surgiendo

a manera de un ensayo de equivalencia reemplazable en algunas categorías de los fármacos (formas farmacéuticas de administración oral, ciertas semisólidas, suspensiones y transdérmica). (37)

Las pruebas de disolución son aplicadas también a fin de:

1. Provee la garantía y el control en la producción, siendo valiosos en la fabricación del medicamento, ayudando a reconocer las propiedades decisivas en el proceso de fabricación, observándose los procesos en producción en función a la eficiencia del medicamento y las características de sus componentes (44) (41).
2. Evaluar si se necesitan otros ensayos en bioequivalencia enlazados a menores alteraciones después de su aceptación, donde la disolución es capaz de ser un signo no bioequivalente (44).
3. Examinar de cada lote la calidad, en el cual se utilizan criterios, procedimientos de aceptación y pruebas de disolución ya establecidos a fin de liberar los lotes (44).

La ejecución del BCS le da importancia al ensayo de disolución y una nueva explicación. Esta clasificación organiza a los fármacos en función a su solubilidad acuosa, así como también su permeabilidad por medio de una membrana biológica similares a las células de la mucosa del intestino. Es esencial la velocidad de disolución de un fármaco para demostrar las bioexenciones fundamentadas en el Sistema de clasificación farmacéutica (41).

2.2.5. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACEÚTICA (BCS)

El SBC se define como un ámbito que permite categorizar los ingredientes farmacéuticos activos en función a su capacidad permeable en el intestino y solubilidad acuosa. (45) El BCS estima a 3 factores que guían cuan veloz y el grado en que se absorbe el medicamento cuando se une a la disolución de una forma farmacéutica de administración oral: (1) disolución, (2) solubilidad y (3) permeabilidad intestinal. (45)

El acoplamiento del estudio exhaustivo de los componentes del producto farmacéutico al resultado de la disolución, nos permiten tener en cuenta los factores esenciales que presiden la velocidad y el grado en que se absorbe el fármaco activo a partir de formas farmacéuticas sólidas que se liberan inmediatamente. (37) En función a sus características de disolución, estas formas logran clasificarse en características de disolución "muy rápida", "rápida" o "no rápida" (37).

En función al BCS, los ingredientes farmacéuticos activos se clasifican en: (37)

- ❖ Categoría I/1: Alta solubilidad-Alta permeabilidad
- ❖ Categoría II/2: Baja solubilidad-Alta permeabilidad
- ❖ Categoría III/3: Alta solubilidad-baja permeabilidad
- ❖ Categoría IV/4: baja solubilidad-baja permeabilidad

2.2.5.1. Alta solubilidad

Si una sola máxima dosificación curativa es completamente soluble en \leq a 250mL de medio de disolución en pH comprendido de 1,2 - 6,8 a 37 ± 1 °C el ingrediente farmacéuticamente activo se clasifica como altamente soluble (46). Para demostrar la solubilidad se requiere un mínimo de tres determinaciones repetidas para cada condición de solubilidad/pH utilizando los medios de compendio apropiados para demostrar la solubilidad utilizando un método adecuadamente validado (37) (46).

2.2.5.2. Alta permeabilidad

La evaluación de la permeabilidad debe basarse preferentemente en el grado de absorción derivado de estudios farmacocinéticos humanos, como, biodisponibilidad absoluta o balance de masa; se puede concluir que la permeabilidad es alta cuando la biodisponibilidad absoluta es $\geq 85\%$ (46). También se puede concluir que la permeabilidad es alta si $\geq 85\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina sin cambios (fármaco original), o como la

suma del fármaco original, metabolitos oxidativos de fase 1 y conjugativos de fase 2 (46).

Los datos de estudios de biodisponibilidad absoluta tienen la posibilidad de aceptarse como evidencia siempre que sea posible disponer con claridad, se puede establecer claramente que cada dato obtenido se derivaron apropiadamente de investigaciones planificadas. (37)

2.2.5.3. Clasificación

a) Categoría I/1: Alta Solubilidad – Alta Permeabilidad

Todo ingrediente activo con alta solubilidad y alta permeabilidad carecen de dificultad en su absorción, su única barrera que limita su absorción es la disolución en función a su presentación farmacéutica (47). En función a formas farmacéuticas de administración oral y que se liberan inmediatamente, las cuales tienen una disolución muy rápida, la velocidad de absorción será dominada por la velocidad del vaciamiento gástrico, por ende se espera que no tenga correlación con la velocidad de disolución. (47)

Se denomina fármaco de muy rápida disolución cuando el ingrediente activo de la forma farmacéutica logra alcanzar una disolución de un 85% (por encima del valor declarado) en menos de 15 minutos. (47) El presente requisito es fundamentado en que el tiempo del vaciado gástrico es en un lapso de 5 a 22 minutos, con una media frecuente entre 12 - 22 minutos, teniendo el estómago vacío, y una cantidad de 50mL - 200mL. (47) En ese entender, si previo a los 15 minutos el ingrediente farmacéutico activo se disuelve completamente se asegura la bioequivalencia en las formulaciones porque la absorción cambia a ser autónoma de factores vinculados a las mismas (42). De otro lado únicamente si la velocidad de disolución es menor que su tiempo en el vaciado gástrico, es posible tener correlación “*in vivo*” – “*in vitro*” que contenga esta clase de fármacos. Únicamente en ocasiones donde la velocidad de disolución es menos al tiempo del vaciado gástrico es posible lograr correlación “*in vivo*” – “*in vitro*” en fármacos que presentas IFAS en la presente categoría (47).

b) Categoría II /2: Baja Solubilidad – Alta Permeabilidad

En estos fármacos, el perfil de disolución deberá estar claro, repetible y determinado, donde la disolución “*in vivo*” del principio activo es un avance para controlar su velocidad en que se absorbe la cual suele ser moroso en comparación a los fármacos antes descritos. (47).

A causa de los cambios en el contenido de la luz y membrana intestinal a través del extenso intestino, debido a las características del principio activo, su tiempo de permanencia en él es mayor, por lo que el perfil de disolución definirá la concentración a lo extenso del tracto digestivo a un periodo mayor, en conclusión la absorción ocurrirá por un estadio mayor. (47) Por ende, bajo diferentes pHs fisiológicos, el perfil de disolución se deberá determinar con por lo menos 4 a 6 trazos de tiempo y $\geq 85\%$ sobre valor declarado de principio activo que se disuelve (47).

c) Categoría III /3: Alta Solubilidad – Baja Permeabilidad

En este tipo de IFAS, el que limita la absorción es la permeabilidad. (47). En dichos ingredientes activos, la velocidad y el grado de absorción podrían resultar inestables, en caso que la velocidad de disolución sea muy rápida (la solubilidad del ingrediente activo supera el 85% del valor declarado en menos de 15 minutos), puede deberse a problemas gastrointestinales, los cambios en el contenido de la luz intestinal y la permeabilidad, mucho más que causados por agentes enlazados a su forma farmacéutica (47). Para esta categoría, la tasa en que se absorbe el fármaco (permeabilidad) permite determinar la velocidad, es importante la presencia de correlación “*in vivo*” – “*in vitro*” con la velocidad de disolución. (47)

d) Categoría IV /4: Baja Solubilidad – Baja Permeabilidad

Estos ingredientes activos que se administran por vía oral, presentan inconvenientes en su absorción y liberación. (48)

2.2.6. BIOEXENCIÓN

Cuando el dossier se aprueba basándose en pruebas equivalentes distintas de las pruebas de bioequivalencia "*in vivo*", el término "bioexención" se aplica al proceso de aprobación reglamentaria (29). Para las formas farmacéuticas orales sólidas, es necesario determinar comparación de perfiles de disolución "*in vitro*" entre productos de fuentes múltiples y productos de control o comúnmente llamado producto de referencia para demostrar equivalencia (29).

En bioexenciones, se debe utilizar el método "Comparaciones de perfiles de disolución", es necesario producir y examinar el perfil de disolución. (17)

2.2.6.1. Bioexención Basada En El Sistema De Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

El SCB está basado en la solubilidad acuosa, así mismo en la permeabilidad en los intestinos de los ingredientes farmacéuticos activos. Cuando las características de la disolución y las propiedades de los ingredientes farmacéuticos activos se examinan juntos, el sistema de clasificación de medicamentos considerará 3 factores importantes las cuales ayudan a determinar el grado en que se absorbe y la velocidad del medicamento tomando en cuenta formas farmacéuticas que se liberan inmediatamente. (7)

Según la solubilidad y permeabilidad de la forma del ingrediente farmacéutico activo, el medicamento está incluida en alguna de las siguientes categorías: "Categoría 1: alta solubilidad, alta permeabilidad Categoría 2: baja solubilidad, alta permeabilidad Categoría 3: alta solubilidad, baja permeabilidad y Categoría 4: baja solubilidad, baja permeabilidad". (7)

El Sistema de clasificación biofarmacéutica está diseñado para reducir los estudios de bioequivalencia "*in vivo*", por lo cual se ha convertido en un método de registro de Bioequivalencia sin necesidad de realizar un estudio "*in vivo*" (37).

Los estudios de disolución "*in vitro*" se suelen realizar generalmente en volumen de medio igual a 900mL a pH 1,2; 4,5 y 6,8; en aparato 2 a 50 revoluciones por

minuto o aparato 1 a 100 revoluciones por minuto, Para ensayos de bioexención, las pruebas de disolución deben realizarse en mismas condiciones los medicamentos genéricos y de referencia. (43) A fin que el medicamento genérico sea elegible en la bioexención, deberá también el medicamento patrón estar en la misma categoría del sistema de clasificación biofarmacéutica (37).

Una bioexención basada en el Sistema de clasificación biofarmacéutica considera:

1. Solubilidad y la permeabilidad intestinal del ingrediente farmacéutico activo.
2. Similitud de los perfiles de disolución en medicamentos de recursos múltiples, además comparativo referente a medios a pHs 1,2;4,5 y 6,8.
3. Componentes usados en la formula maestra.
4. Peligros en la determinación incorrecta sobre la bioexención en el índice terapéutico e indicaciones clínicas en función al ingrediente farmacéutico activo.

Las pruebas de bioequivalencia deben interrumpirse solo cuando exista un balance aceptable de beneficios y riesgos en función a la salud pública, también los peligros para el paciente, y corresponde usarse métodos “*in vitro*” descritos en esta sección para las pruebas de equivalencia de productos (37).

2.2.7. CLASIFICACIÓN DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS SEGÚN EL RIESGO SANITARIO

Por motivos operativas y administrativas, los países no pueden aplicar plenamente sus requisitos a todos los productos que requieren estudios de equivalencia (49). Es necesario seleccionar razonablemente los ingredientes farmacéuticos activos que deben exponerse a ensayos de bioequivalencia (49).

Dicha elección está totalmente en función con la decisiva en salud pública, por tal motivo se debe considerar una relación de beneficio/riesgo medicamento. (49)

Como definición operativa, el concepto de riesgo para la salud debe establecerse en el contexto de las cuestiones de bioequivalencia (49). Por esta razón, es importante determinar los límites de la ventana terapéutica (rango definido de menor concentración que produce efecto y mayor concentración no tóxica). (49) Por lo tanto, al asociar la ventana terapéutica con la reacción adversa al fármaco, se pueden definir los siguientes niveles de riesgo:

2.2.7.1. Riesgo Sanitario Alto

Es la posibilidad de que se produzca comprometidas reacciones adversas que atenten contra la vida y salud del paciente o complicaciones de la enfermedad que ponen en peligro la integridad psicofisiológica de la persona siempre que la concentración del fármaco en sangre no esté en el rango terapéutico. En estos fines de detección, se tiene 3 (tres) puntos (49).

2.2.7.2. Riesgo Sanitario Intermedio

Es la posibilidad de la producción de alguna complicación de la enfermedad sin embargo no amenazan la vida ni ponen en peligro la integridad psicológica y fisiológica de las personas y/o alguna reacción adversa. (49) Para los fines de detección, este nivel de riesgo tiene asignado 2 (dos) puntos (49). Considerando al Paracetamol en el nivel 2.

2.2.7.3. Riesgo Sanitario Bajo

Se refiere a la posibilidad de la presencia de complicaciones menores de la enfermedad y/o reacciones adversas leves, que no causan peligro de integridad psicofísica, cuando la concentración en sangre del ingrediente farmacéutico activo no está dentro de la ventana terapéutica. El presente riesgo tiene 1 (un) punto (49).

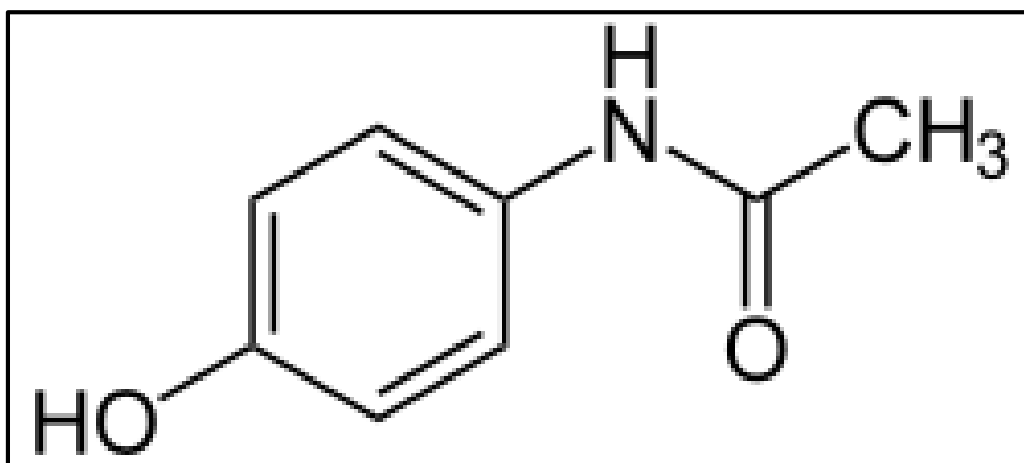
2.2.8. PARACETAMOL O ACETAMINOFÉN

Cuando se retiró la fenacetina del mercado y se consideró que el ácido acetilsalicílico era la causa del síndrome de Reye en los niños, el uso de acetaminofén como antipirético aumento (50).

El acetaminofén (activo), es degradado a partir de la fenacetina (inactiva), inhibe débilmente a las prostaglandinas y no presenta una acción significativa como antiinflamatorio. (50)

Es un medicamento muy efectivo y es factible utilizar como analgésico - antipirético en lugar del ácido acetilsalicílico; y padece poca irritación del estómago y tiene poco efecto sobre la adhesión plaquetaria (50).

Estructura Química:



USP CATALOG N°1003009 ACETAMINOPHEN (4'-hydroxyacetanilide)

- ❖ Nombre comercial: El Paracetamol o Acetaminofén.
- ❖ Formula química: $C_8H_9NO_2$
- ❖ Nombre Químico: El Paracetamol o Acetaminofén
- ❖ Peso molecular: 151,16 g/mol
- ❖ Densidad: 1,293 g/cm³
- ❖ Punto de fusión: 169°C
- ❖ Soluble: En agua, etanol, metanol, dimetilformamida (51).

2.2.8.1. Farmacodinamia

Los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tienen un mecanismo de acción común, que se basa en su capacidad para inhibir la ciclooxigenasa (COX), cuya enzima es la encargada de sintetizar los endoperóxidos en el ácido araquidónico (52). La ciclooxigenasa modifica al ácido araquidónico en PGG₂ y PGH₂, que luego se metabolizan en las diferentes prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX), que son mediadoras muy importantes en la inflamación y dolor (52). La disminución de la producción de prostaglandinas y tromboxanos explica sus efectos analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios, así como algunos efectos adversos, como las lesiones gastrointestinales y alteraciones de la función renal (52). El paracetamol tiene un efecto inhibitorio sobre la COX y es selectivo en la inhibición de la COX a nivel del sistema nervioso central, por ese motivo que no tiene efectos antiinflamatorios periféricos, no modifica la función plaquetaria, y en cambio es activo sobre la percepción del dolor y los mecanismos termogénicos. (52)

2.2.8.2. Farmacocinética

Su forma de administración es oralmente y rectalmente, es absorbido por medio del tracto digestivo, la concentración en el plasma se logra después de media a 1 hora; mientras que el tiempo de vida media es 120 minutos. (50)

Distribución: El fármaco es repartido parcialmente en la mayor parte de los fluidos del cuerpo. (50) Varía su enlace a las proteínas del plasma, siendo menor, únicamente el 20 - 50% es unido. (50) Dentro de las 24 horas posteriores a la primera dosis terapéutica, se recupera del 90% al 100% del fármaco en la orina (53) (50).

Metabolismo: Se metaboliza por conjugación en hígado, el 60% es conjugado con el ácido glucorónico, una mínima cantidad con el ácido sulfúrico y la cisteína. (50). El consumo de sobredosis de acetaminofén produce un desgaste en la reserva de glutatión, por ende el metabolito reacciona con los grupos sulfhídricos de las

proteínas hepáticas produciendo necrosis hepática, que conduce en gran medida a los efectos tóxicos de las dosis excesivas (50) (51).

Excreción: Es excretado por medio del riñón, en orina; y su vida media en que se elimina es 60 minutos cuando se administra una dosis terapéutica (54).

2.2.8.3. Indicación

Analgésico o antipirético, generalmente en infantes y que presentan ulceraciones, fiebre y algún tipo de dolor suave a mesurado. (54) El acetaminofén se puede utilizar como un sustituto adecuado de la aspirina, es particularmente útil en pacientes cuya aspirina se encuentra contraindicada (por ejemplo, sujetos que presentan úlceras pépticas, son alérgicos a la aspirina o con trastornos febriles) (52).

2.2.8.4. Dosis

La dosis habitual de acetaminofén administrado oralmente está comprendido en 325 - 1000 mg (650 mg por vía rectal); la dosis máxima no es más de los 4000 mg (2000 mg por día para personas con problemas de alcoholismo crónico) (53). La dosis diaria más habitual es de 1 000 mg, que según estudios epidemiológicos, la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales es menor que la dosis terapéutica de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (García Rodríguez et al., 2004) (53). La dosis única para niños varía de 40 a 480 mg, dependiendo de su edad y peso, dentro de las 24 horas, no se debe exceder las 5 dosis, dentro de las 24 horas tanto en adultos e infantes. (53) (55).

Las dosis para niños son: de 3 meses - 1 año, de 60 a 120 mg/4 horas; 1-4 años, 120mg/4 horas; 4-6 años, 325mg/6 horas; 6 a 12 años 325mg/4 horas (50). Su tiempo de administración no debe exceder los 10 días, pudiendo utilizarse también 10 mg por kilogramo; en 24 horas no se deben administrar más de 5 dosis. (53) (50)

2.2.8.5. Presentación

- ❖ Gotas 100 mg/mL
- ❖ Jarabe 120 mg/5 mL
- ❖ Supositorio 100 - 300 mg
- ❖ Tabletas de 500 mg

2.2.8.6. Reacciones adversas

Es posible que la sobredosis produzca deterioro a nivel del hígado y riñones
Raras: cólico renal, hepatitis (continuo empleo en sujetos con dosis altas o grave insuficiencia en riñones), insuficiencia renal (descenso repentino de la diuresis); agranulocitosis, trombocitopenia, anemia, dermatitis alérgica, piuria aséptica.
(56)

2.2.8.7. Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes alérgicos a este ingrediente farmacéutico activo y en pacientes que padezcan de anemia o algún daño en el hígado. (50)

2.2.8.8. Precauciones

- En Insuficiencia renal: si la tasa de aclaramiento de creatinina es <10 mL/min, donde su menor intermedio de 2 administraciones tiene que de 8h. Si la tasa de aclaramiento de creatinina es de 10-15 mL/min, las dosis se separan cada 6 horas (57).
- Alcoholismo: el consumo prolongado de alcohol puede aumentar la toxicidad hepática del paracetamol; se debe evitar el tratamiento a largo plazo o con dosis altas (57).
- Insuficiencia hepática: debido a que se metaboliza principalmente a través de esta vía, la dosis debe evitarse o reducirse (57).

- Anemia: como pueden producirse trastornos sanguíneos, se recomienda proceder con precaución en estos pacientes y evitar tratamientos a largo plazo (57).
- Déficit en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa: las dosis altas de paracetamol podrían producir anemia hemolítica aguda a estos pacientes (57).
- Alergia a salicilatos: los pacientes alérgicos a salicilatos u otros AINEs pueden usar paracetamol. En algunos casos ha producido reactividad cruzada (57).

2.2.9. Interacciones

- ❖ Alcohol (abuso crónico) aumenta el riesgo de toxicidad hepática (56).
- ❖ Inductores del metabolismo hepático, medicamentos dañinos para el hígado: aumenta el peligro de toxicidad hepática (56).
- ❖ Anticoagulantes orales (56).
- ❖ Metoclopramida y domperidona: consiguen aumentar la acción del acetaminofén ya que aumenta la absorción (56).
- ❖ Zidovudina: es capaz de producir toxicidad hepática y disminuir los neutrófilos (56).

2.3. MARCO CONCEPTUAL (DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS)

Equivalentes farmacéuticos: Es aquel medicamento que contiene cantidades idénticas de los mismos ingredientes farmacéuticos activos, en formas de dosificación comparables, en comparación con otro medicamento; pero que no contiene exclusivamente las mismas modificaciones en el proceso de fabricación; componentes y otras distintas variantes que afectan su absorción al fármaco (58).

Equivalentes terapéuticos: Son alternativas farmacéuticas, también llamados equivalentes farmacéuticos, una vez administrado en igual concentración, e igual forma de administración bajo especificaciones del inserto, sus efectos en función

a su inocuidad y efectividad serán iguales; la cual es demostrable por ensayos de intercambiabilidad, bioequivalencia o bioexención (5).

Lote: Es un determinado número ya sea de producto en proceso, insumo o material de embalaje en una única etapa o en serie que debe ser uniforme. (59)

Número de Lote: Es una mezcla determinada entre letras y números, se utiliza para responder a lotes de producción, meses y años y números de serie identificables (59).

Medicamento genérico: Los medicamentos cuyos nombres corresponden a “Denominación Común Internacional” del ingrediente farmacéutico activo. (60)

Medicamento de Marca: Producto farmacéutico que se distribuye y comercializa a través de una denominación determinada del mismo fabricante. (60)

Medicamentos esenciales: Productos farmacéuticos considerados de gran interés, indispensable y necesario a fin de satisfacer los requisitos de salubridad en las personas, y debe estar fácilmente disponibles en todo momento. (60)

Perfil de disolución: Grafico que muestra el porcentaje o cantidad de principio activo que se disuelve en un determinado tiempo. (61)

Producto innovador: Producto el cual se autoriza por primera vez a nivel mundial basados en documentos de efectividad, calidad y no tóxicos. (60)

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. MATERIALES

3.1.1. Muestras

- ❖ Medicamento innovador: Panadol® fabricado por: Glaxosmithkline Panamá S.A. (gsk) Panamá. Importado por: Galaxosmithkline Perú S.A.
- ❖ Medicamento genérico B: Paracetamol 500 mg tabletas - LABORATORIOS FARMACÉUTICOS QUILAB.
- ❖ Medicamento genérico C: Paracetamol 500 mg tabletas – LABORATORIOS NATURALES Y GENÉRICOS S.A.C
- ❖ Medicamento genérico D: Paracetamol 500 mg tabletas – LABORATORIO FARMACÉUTICOS FARMINDUSTRIA S.A
- ❖ Estándar: ACETOAMINOPHEN USP – Estándar secundario

3.1.2. Materiales De Laboratorio

- ❖ Placas Petri
- ❖ Mortero y Pilón
- ❖ Espátula
- ❖ Pipetas graduadas de 5, 10, 20 mL
- ❖ Pipetas volumétricas de 1,2,3,4,5 y 10mL
- ❖ Matraces volumétricos de 50, 100 y 500mL
- ❖ Pipeteador, propipeta o bombilla
- ❖ Pizeta
- ❖ Gradillas
- ❖ Membrana de nylon 0.2 μm de porosidad
- ❖ Filtros de nylon de membrana de 0,45 μm x 25 μm de poro
- ❖ Viales de vidrio HPLC
- ❖ Septas
- ❖ Tapas de viales de vidrio HPLC

- ❖ Columna cromatográfica C – 18 (150mm x 4.6 x 5µm)
- ❖ Probeta de 1000 mL
- ❖ Vasos de precipitación o Beaker
- ❖ Baguetas
- ❖ Papel Filtro Whatman N° 4 (filtro de velocidad rápida)
- ❖ Papel Filtro Whatman circular (filtro de velocidad media)
- ❖ Jeringa de plástico de 5 y 10mL
- ❖ Cubeta de cuarzo de 1cm para espectrofotómetro
- ❖ Porta filtros.
- ❖ Balde con pileta.

3.1.3. Instrumentos y Equipos

- ❖ Balanza analítica OHAUS, PIONER.
- ❖ Balanza analítica KERN, ABS 320-4N.
- ❖ Purificador de agua MICROPURE UV WITH TANK, BARNSTEAD MICROPURE ST.
- ❖ Baño ultrasonido BRANSON, 2800.
- ❖ Equipo de filtración al vacío ROCKER, 400
- ❖ Equipo de Cromatografía líquida de ultra alta eficiencia (UHPLC) ULTIMATE 3000, WPS 3000 RS.
- ❖ Destilador de agua AUTOMATIC WATERSTILL LAB TECH, LWD-3004.
- ❖ Potenciómetro JENWAY, 3510 pH METER.
- ❖ Equipo de Disolución ELECTROLAB, ETC 11XL.
- ❖ Espectrofotómetro UV-VISIBLE, T8+UV/VIS T80+.
- ❖ Campana extractora eléctrica ASCENT MAX ESCO, ADC-4C3-PP.
- ❖ Durómetro VANKEL, VK-200-40-2100.
- ❖ Desintegrador ELECTROLAB ED-2L, 1303-042

3.1.4. Reactivos

- ❖ Agua destilada
- ❖ Agua grado HPLC
- ❖ Metanol grado HPLC
- ❖ Fosfato Monobásico de Potasio (KH₂PO₄)

- ❖ Acetato de sodio trihidrato ($\text{NA}_2\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)
- ❖ Ácido Clorhídrico Q.P. (HCl)
- ❖ Cloruro de Sodio (NaCl)
- ❖ Ácido acético glacial (CH_3COOH)
- ❖ Ácido Fosfórico al 85% (H_3PO_4)
- ❖ Hidróxido de Sodio Lentejas Q.P. (NaOH)
- ❖ Etanol absoluto

3.1.5. Otros

- ❖ Guarda polvos
- ❖ Guantes
- ❖ Gorras
- ❖ Barbijos o mascarilla
- ❖ Franela
- ❖ Papel de aluminio
- ❖ Papel toalla
- ❖ Papel tissue
- ❖ Timer o Cronometro
- ❖ Calculadora
- ❖ Cinta adhesiva
- ❖ Plumón marcador indeleble
- ❖ Tijera
- ❖ Cuaderno de apuntes
- ❖ Hojas Bond
- ❖ Lapiceros
- ❖ Cámara fotográfica
- ❖ Hisopos
- ❖ Esponja
- ❖ Detergente
- ❖ Jabón liquido
- ❖ Regla
- ❖ Memoria USB

3.2. UBICACIÓN TIEMPO Y ESPACIO

El presente estudio se realizó en el laboratorio de tecnología farmacéutica de la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco.

3.3. DISEÑO DEL MÉTODO

3.3.1. Nivel y tipo de investigación

El estudio es modelo cuantitativo en el cual realizamos mediciones y acumulación de resultados apoyándonos con diferentes equipos e instrumentos de medición.

3.3.2. Diseño de la investigación

El presente estudio es Correlacional-transversal; correlacional dado que se realizaron ensayos de laboratorio que apoyan a determinar la relación que existen entre las variables dependientes y las variables independientes, además que se trabajó con diferentes grupos, y transversal ya que se realizó en un periodo de tiempo corto.

3.4. VARIABLES

3.4.1. VARIABLE DEPENDIENTE

A. EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

a. Definición conceptual: Dos medicamentos son equivalentes terapéuticos, siempre que la biodisponibilidad de los fármacos una vez administrada en la misma concentración son semejantes en función a su efectividad y seguridad. (62)

b. Definición operacional:

Proceso: Evaluamos el ensayo de disolución, seguidamente se determinó los perfiles de disolución tanto al producto de referencia y a productos genéricos de producción nacional a

pH 1,2;4,5 y 6,8. Se tomó alícuotas de 5mL a los 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos; seguidamente se halló f1 y f2, existentes entre medicamento innovador y los medicamentos genéricos.

- **Factor de Diferencia (f1):** Es la medición de la falla relativa en medio de las 2 curvas (63).

$$f1 = \{[\sum t = 1n | Rt - Tt |] / [\sum t = 1n Rt]\} \times 100$$

- **Factor de Similitud (f2):** Medida de similitud en la disolución porcentual (%) en medio de estas dos curvas. (63)

$$f2 = 50 \times \log \{[1 + (1/n) \sum t = 1n (Rt - Tt)^2] - 0,5 \times 100\}$$

Perfiles se considerarán semejantes si el resultado de f2 va de 50-100.

Instrumentos de medida: Espectrofotometría UV-visible

Resultado: % (porciento)

3.4.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

B. MEDICAMENTO GENÉRICO

a. **Definición conceptual:** Medicamento que se denomina en función al DCI del ingrediente farmacéutico activo, el nombre comercial o marca no se utiliza para la definición (60).

b. **Definición operacional:**

Proceso: Observamos directamente las características organolépticas de forma, aspecto, color y olor de 20 tabletas de los medicamentos genéricos de laboratorios nacionales y comercializados a nivel nacional (producto B, producto C y producto D).

Instrumento de medición: Observación directa, sentidos.

Resultado: Conforme/no conforme.

C. MEDICAMENTO INNOVADOR

a. **Definición conceptual:** Es aquel medicamento patente que recibió el permiso de libre comercio de la entidad reguladora. (64)

b. Definición operacional:

Proceso: Observamos directamente las características organolépticas de forma, aspecto, color y olor de 20 tabletas del medicamento innovador PANADOL® (producto A).

Instrumento de medición: Observación directa, sentidos.

Resultado: Conforme/no conforme

3.5.SUB-VARIABLES

A. PESO PROMEDIO

a. Definición conceptual: Es la medición del peso de no menos de 20 tabletas ya procesadas que contienen ingrediente farmacéutico activo y excipientes.

b. Definición operacional:

Proceso: Seleccionamos 20 tabletas de cada medicamento genérico y 20 tabletas del medicamento innovador, que pasaron adecuadamente las pruebas organolépticas, seguidamente se procedió a pesarlos, se registró y se sacó un promedio aritmético.

Instrumento de medición: Balanza

Resultado: mg (miligramo)

B. CUANTIFICACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO

a. Definición conceptual: Se trata de un ensayo fisicoquímica que permite medir la cantidad de ingrediente farmacéutico activo o sustancia responsable del efecto farmacológico, que presenta una forma farmacéutica.

b. Definición operacional:

Proceso: Se valoró por triplicado tanto al medicamento innovador y a los medicamentos genéricos según procedimiento establecido en la USP 41 – NF 36.

Instrumento de medición: HPLC (cromatógrafo líquido de alta performance)

Resultado: mg/tab. (miligramos por tabletas)

CUADRO N° 2 Operacionalización de variables

Variables	Naturaleza	Forma De Medición	Escala De Medición	Procedimiento De medición	Instrumento	Expresión
Equivalencia Farmacéutica	Cuantitativa	Indirecta	Intervalo	Realizar ensayos de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8	<u>Espectrofotometro</u> <u>Uv-Vis</u>	% (Porcentaje)
Medicamentos Genéricos / Innovador	Cualitativo	Directa	Razón	Descripción organoléptico de los medicamentos	Sentidos - Visual	Conforme/No Conforme
Peso Promedio	Cuantitativo	Directa	Razón	Se pesaran 20 tabletas	Balanza	mg (Miligramo)
Cuantificación De Principio Activo	Cuantitativa	Indirecta	Intervalo	Se realizara la valoración según la USP 41- NF 36	Cromatógrafo líquido de alto performance	mg/Tableta

Fuente: Elaboración propia

3.6. POBLACIÓN Y MUESTRA

Población:

La población o universo de estudio son todas las tabletas que en la etiqueta del empaque primario y secundario declaran contener como principio activo paracetamol 500 mg, los cuales son fabricados en diferentes industrias farmacéuticas de nivel nacional, quienes satisfacen las buenas prácticas de manufactura, así mismo que cuentan con registro sanitario vigente y por ende presentan autorización de la DIGEMID.

Muestra:

Las muestras fueron tabletas farmacéuticas que declaran contener paracetamol 500 mg en la etiqueta del envase primario y secundario, que tienen iguales propiedades, forma farmacéutica y cantidad que la del medicamento de innovación, obtenidas en 3 laboratorios de procedencia peruana, y un producto innovador el cual es fabricado en Panamá.

CUADRO N° 3 Tamaño de muestras para cada ensayo correspondiente

Ensayos	PARACETAMOL 500 MG TABLETA			
	INNOVADOR		GENÉRICOS	
	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO
	A	B	C	D
Perfil de disolución pH 1,2	12	12	12	12
Perfil de disolución pH 4,5	12	12	12	12
Perfil de disolución pH 6,8	12	12	12	12
Peso promedio	20	20	20	20
Disolución	6	6	6	6
Cuantificación de principio activo	20	20	20	20
Uniformidad de unidades de dosificación	10	10	10	10

FUENTE: Elaboración Propia

3.7. CRITERIOS DE SELECCIÓN, INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.7.1. Criterios de inclusión

De la muestra: todas las tabletas de paracetamol 500 mg tabletas que se encontraron en perfecto estado y cumplieron con las especificaciones de peso promedio.

3.7.2. Criterios de exclusión

De la muestra: Se excluyó todas aquellas tabletas de paracetamol 500 mg que no cumplieron con los ensayos de control de calidad fisicoquímico de peso promedio y ensayos organolépticos, es decir que estuvieron partidas, rajadas, con bordes irregulares, con daños en el envase primario, etc.

3.8. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

3.8.1. Técnica para la recolección de datos

Para el presente estudio se aplicaron las siguientes técnicas:

- Técnicas de observación natural aplicando los sentidos de la vista, el olfato y tacto.
- Técnicas de observación documentada, donde se observó las especificaciones y criterios de aceptación según monografía y otras fuentes bibliográficas como la USP, FDA, OMS
- Técnicas de observación instrumentada, registrando los datos obtenidos de los equipos usados como el espectrofotómetro, balanza, HPLC, entre otros.

3.8.2. Instrumentos para la recolección de datos

- Para la descripción del envase mediato e inmediato de los medicamentos: anexo 27
- Para la evaluación organoléptica de las tabletas: anexo 28
- Para el peso promedio de las tabletas: anexo 29
- Para la cuantificación del principio activo: anexo 30
- Para la disolución del principio activo: anexo 31
- Para elaborar la curva de calibración del estándar: anexo 32
- Para hacer el perfil de disolución producto A, B, C y D: anexo 33

3.9. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS

3.9.1. Técnica de procesamiento:

- Estadísticos: tabulación de resultados, tablas y gráficos
- No estadísticos: Organizadores de datos y tablas

A continuación, se describen el procesamiento de los resultados

a) Peso promedio de las tabletas:

Desviación estándar relativa (DSR):

$$DSR = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100$$

Desviación estándar (σ)

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_1^N (x_i - \bar{X})^2}{N}}$$

Donde:

X: Variable

X_i : Cada una de las variable X

N: Número

\bar{X} : Promedio de la variable X

Criterios de aceptación

Desviación estándar relativa no más del 5%

b) Cuantificación del principio activo

$$\text{mg/tab} = \frac{\text{Amp}}{\text{Astd}} \times \frac{\text{Wstd}}{50} \times \frac{1}{50} \times \frac{\text{Pot. \%t/c}}{100} \times \frac{100}{\text{Wm}} \times \frac{50}{1} \times \text{PP}$$

Donde:

mg/tab: Concentración de paracetamol ($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$) en miligramo por tableta.

Astd: Media de las áreas del estándar.

Amp: Áreas de cada solución muestra.

Wstd: Peso del estándar en miligramos.

Pot. %t/c: Potencia del estándar tal cual.

Wm: Peso de las muestras en miligramos

PP: Peso promedio en miligramos

Criterios de aceptación

Concentración de paracetamol por cada tableta debe estar en el rango de “450,0 mg/tab. – 550,0 mg/tab. (90,0%-110,0%)”, según USP 41.

c) Disolución del principio activo

$$\% \text{ DISUELTO} = \frac{\text{Am}}{\text{Astd}} \times \frac{\text{W std}}{50} \times \frac{1}{50} \times \frac{\text{Po. \%t/c}}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{1} \times 100$$

Donde:

% DISUELTO: Porcentaje disuelto de paracetamol ($C_8H_9NO_2$).

Astd: Absorbancias del estándar.

Am: Absorbancias de muestras.

Wstd: Pesaje de estándar en miligramos.

Po.%t/c: Potencia del estándar tal cual.

Criterio de aceptación

Tolerancias: Igual o más del 80% (Q) del contenido declarado en la etiqueta de acetaminofén ($C_8H_9NO_2$). Ver CUADRO N° 1 cuadro de aceptación de disolución según USP 41.

d) Uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

Donde:

AV: Valor de aceptación

M: valor de referencia

\bar{X} : Promedio del contenido individual, expresado en por ciento de contenido declarado.

k: constante de aceptabilidad (tamaño de muestra)

s: Desviación estándar en la muestra

CUADRO N° 4 Cálculo del valor de aceptación según USP 41

VARIABLE	CONDICIONES	VALOR
	Si $98,5\% \leq \bar{X} \% \leq 101,5\%$, entonces	$M = \bar{X}$ (AV= \bar{X})
M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5$	Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ (AV= $98,5 - \bar{X} + ks$)
	Si $\bar{X} > 101,5\%$, entonces	$M = 101,5\%$ (AV= $\bar{X} - 101,5 + ks$)
	Si $98,5\% \leq \bar{X} \% \leq T$, entonces	$M = \bar{X}$ (AV= \bar{X})
M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ (AV= $98,5 - \bar{X} + ks$)
	Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = T\%$ (AV= $\bar{X} - T + ks$)

LEYENDA: "AV es el valor de aceptación; M es el valor de referencia; \bar{X} : Promedio del contenido individual, expresado en por ciento de contenido declarado; k es la constante de aceptabilidad (tamaño de muestra) y s es la desviación estándar en la muestra. Uniformidad de unidades de dosificación". Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP 41) – NF 36. Estados Unidos de Norteamérica; 2018. p. 7130.

Crterios de aceptación

Siempre que el valor de aceptación en las 10 primeras unidades es $\leq L1\%$ (15), se cumple el requisito de uniformidad de dosificación, en caso sea $>L1\%$, proceder a analizar 20 unidades más y calcular AV (65).

e) Curva de calibración del estándar

Ecuación de la recta:

$$Y = bX + a$$

Donde:

x : Concentración del analito.

y : valor de la respuesta en absorbancia del activo.

b : valor de la pendiente de la recta.

a : valor del intercepto de la recta con el eje "y"

Fórmulas para hallar la pendiente "b":

$$b = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x \sum y)}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

Fórmulas para hallar "a":

$$a = y - bx = \frac{\sum y - b \sum x}{n}$$

Coefficiente de correlación "r":

El coeficiente de correlación "r", permite establecer si existe relación entre las variables **x** (Concentración) e **y** (Respuesta); "r" no debe ser significativamente diferente de 1, es decir no menor a 0,995.

Cálculo de "r":

$$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{\left(\frac{\sum x^2 - (\sum x)^2}{n}\right) \left(\frac{\sum y^2 - (\sum y)^2}{n}\right)}}$$

Coeficiente de determinación:

Es el cuadrado del coeficiente de correlación "r", e indica la proporción de la varianza total de "y". Este debe ser mayor o igual a **0.990** para ingredientes activos en una fórmula.

Test de hipótesis para demostrar regresión en función del coeficiente de correlación "r":

H_0 = no hay correlación entre x e y

H_1 = Presenta correlación.

f) Constante de disolución

$$\ln Q = \ln Q_0 + k \times t$$

Donde

Q : Cantidad de fármaco liberada en tiempo t,

Q_0 : Cantidad inicial de fármaco en la disolución

k : Constante de primer orden que regula el proceso

t : Tiempo transcurrido

g) Perfil de disolución de disolución producto A, B, C y D

Concentración del principio activo al tiempo t

$$[\] \text{ de activo } \frac{(\bar{X} - a)}{b}$$

Donde:

\bar{X} : Media de las 3 lecturas de absorbancia

b : valor de la pendiente de la recta.

a : valor del intercepto de la recta con el eje "y"

porcentaje de disolución al tiempo t

$$\% \text{ de Disolución} = \frac{[\text{de activo}] \times V_i - V_f \times \frac{50}{1}}{\text{Concentración teórica del medicamento (mg /Tab)}} \times 100$$

Donde:

V_i : Volumen inicial del medio de disolución en mL

V_f : Volumen final del medio de disolución al tiempo del muestreo en mL

$\frac{50}{1}$: Dilución de la muestra después del muestreo

h) Equivalencia farmacéutica in vitro

Factor de similitud (f2):

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

Factor de diferencia (f1):

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

Donde:

n : Cantidad de puntos de tiempo.

R_t : Medida obtenida en el medicamento en alusión (pre a la modificación) en momento t.

T_t : Medida obtenida en el medicamento en observación (post a la modificación) en momento t.

Criterios de aceptación

Los valores de f1 hasta 15 (0-15) y los valores de f2 mayor que 50 (50 -100), la similitud o equivalencia de las dos curvas garantiza el rendimiento de los productos probados.

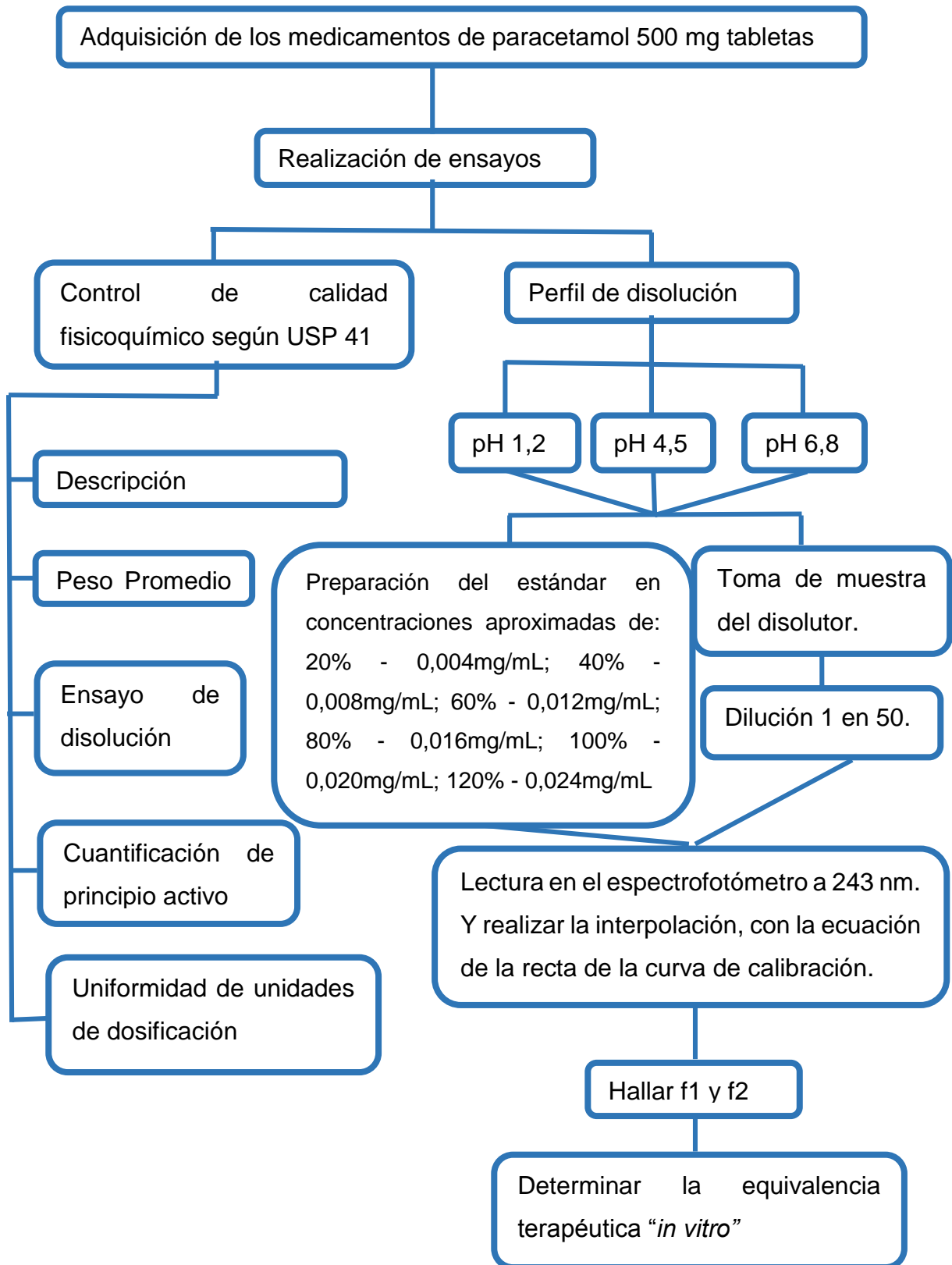
H_0 = No existe equivalencia terapéutica.

H₁ = Existe equivalencia terapéutica.

3.10. PROCEDIMIENTO

1. Se recolecto los 3 medicamentos genéricos de producción peruana y el medicamento innovador.
2. Se realizaron los ensayos fisicoquímicos de control de calidad, según la farmacopea de los Estados Unidos, los cuales son: descripción, peso promedio, disolución, cuantificación del principio activo y uniformidad de unidades de cuantificación.
3. Una vez que los medicamentos en análisis pasan las pruebas de control de calidad se procedió a realizar los ensayos de perfil de disolución.
4. En cada medio de disolución a diferentes pHs se preparó su propia curva de calibración de 5 puntos con el estándar de paracetamol, teniendo concentraciones de: 20% - 0,004 mg de paracetamol por mililitro; 40% - 0,008 mg de paracetamol por mililitro; 60% - 0,012 mg de paracetamol por mililitro; 80% - 0,016mg de paracetamol por mililitro; 100% - 0,020 mg de paracetamol por mililitro; 120% - 0,024 mg de paracetamol por mililitro. Se procedió a leer en el espectrofotómetro a 243 nm, usando como blanco cada medio de disolución según corresponde a su pH.
5. En cada medio de disolución se analizaron también las 12 muestras, se filtraron y seguidamente de procedio a la dilución de 1 mL en fiolas de 50mL. Se procedió a leer en el espectrofotómetro a 243 nm, usando como blanco cada medio de disolución según corresponde a su pH.
6. Con los resultados obtenidos de realizó la interpolación con las ecuaciones obtenidas en la curva de calibración en cada pH correspondiente.
7. Se halló el factor de diferencia y factor de similitud, según a estos resultados se determinó la equivalencia farmacéutica "*in vitro*".

3.10.1. FLUJOGRAMA DEL PROCEDIMIENTO GENERAL



FUENTE: Elaboración propia

3.10.2. PROCEDIMIENTO PARA LA EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN SEGÚN USP 41 – NF 36

3.10.2.1. Perfil de disolución pH 1,2 de paracetamol 500 mg tabletas

- Condiciones Experimentales a pH 1,2
 - ✓ Aparato: 2 (paletas)
 - ✓ Medio de Disolución: Medio ácido pH 1,2 (simulación del jugo gástrico libre de enzimas)
 - ✓ Volumen: 500 mL
 - ✓ Velocidad de agitación: 50 rpm
 - ✓ Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
 - ✓ Toma de muestras: 5-10-15-20-30 y 45 minutos
 - ✓ Volumen de muestreo: 5 mL
 - ✓ Método: Espectrofotómetro UV-VIS
 - ✓ Longitud de onda: 243 nm, cubeta de cuarzo de 1 cm.

- Preparación de medio ácido clorhídrico pH 1,2

Se pesó aproximadamente 2.0 gramos de cloruro de sodio (NaCl) y se disolvió en 500 mL de agua destilada, seguidamente se agregó 7 mL de ácido clorhídrico Q.P. (HCl al 37%) y se enraso a 1 litro con agua destilada, ajustándolo a pH 1.2 con hidróxido de sodio y/o con ácido clorhídrico. El cual también se usó como diluyente para los estándares.

- Proceso para la curva de calibración

Procedimos a pesar 20,1 mg de acetaminofeno o paracetamol estándar de referencia, el cual transferimos a matraz volumétrico de 100 mL, agregamos 50 mL del diluyente, seguidamente se sometió a ultrasonido durante 5 minutos, tiempo en que se disolvió completamente, seguidamente se aforó con el mismo diluyente y se homogenizó.

De la solución anterior se transfirió alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 mL a matraces volumétricos capacidad 50 mL, se diluyó hasta aforar con diluyente, seguidamente se homogenizó las soluciones. Consiguiendo de esta manera soluciones a concentraciones de 0,004; 0,008; 0,012; 0,016; 0,020 y 0,024 mg/mL respectivamente.

- Preparación de las muestras

Se llenaron los vasos del disolutor con el medio de disolución correspondiente, se esperó que alcance la temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ cada uno de los vasos, seguidamente se programó el equipo a 50 rpm y se colocó 1 tableta en cada uno de los vasos de disolución, se extrajeron 5 mL de muestra de cada vaso a los 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos; una vez obtenidas las muestras se filtraron individualmente con filtros Whatman en beakers o recipientes, para después transferir alícuotas de 1 mL a fioles de 50 mL, llevándolas a volumen con medio de disolución y se homogenizó la solución.

3.10.2.2. Perfil de disolución pH 4,5 de paracetamol 500 mg tabletas

- Condiciones Experimentales a pH 4,5
 - ✓ Aparato: 2 (paletas)
 - ✓ Medio de Disolución: Buffer acetato pH 4,5 (acetato de sodio trihidratado y ácido acético 2 N)
 - ✓ Volumen: 500 mL
 - ✓ Velocidad de agitación: 50 rpm
 - ✓ Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
 - ✓ Toma de muestras: 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos
 - ✓ Volumen de muestreo: 5 mL
 - ✓ Método: Espectrofotómetro UV-VIS
 - ✓ Longitud de onda: 243 nm
 - ✓ Cubeta de cuarzo: 1 cm.

- Preparación de buffer acetato pH 4,5

Se pesó 2.990 gramos acetato de sodio trihidratado ($\text{NA}_2\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), seguidamente se disolvió en 500 mL de agua destilada, se le agrego 1,6 mL de AAG (Ácido acético glacial), se enraso hasta 1 litro con agua destilada, por último, se ajustó con hidróxido de sodio y/o ácido acético glacial a pH 4,5. El cual también se usó como diluyente para los estándares.

- Proceso para la curva de calibración

Se pesó 20,0 mg de estándar secundario de acetaminofén o paracetamol, el cual transferimos a matraz volumétrico de 100 mL, se procedió a añadir 50 mL de diluyente, seguidamente se sometió a ultrasonido durante 5 minutos, tiempo en que se disolvió completamente, se enrazó y homogenizó.

De la solución anterior se transfirió alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 mL a matraces volumétricos de 50 mL y se enrazó con diluyente, los cuales se agitó para homogeneizar las soluciones. Consiguiendo de esta manera soluciones a concentraciones de 0,004; 0,008; 0,012; 0,016; 0,020 y 0,024 mg/mL respectivamente.

- Preparación de las muestras

Se llenaron los vasos del disolutor con el medio de disolución correspondiente, se esperó que alcance la temperatura de $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, seguidamente se programó el equipo a 50 rpm y se colocó 1 unidad por cada vaso de disolución, seguidamente extraer 5 mL de muestra a tiempos 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos; una vez obtenidas las muestras se filtraron de forma individual con filtro Whatman en beakers o recipientes, para después transferir alícuotas de 1 mL a matraces volumétricos de 50 mL, llevándolas a volumen con medio de disolución y se procedió a homogeneizar la solución.

Luego se leyeron las absorbancias de las soluciones de la curva de calibración y muestras por método espectrofotométrico, a 243 nm en cubeta de cuarzo de 1

cm, utilizando el medio de disolución (diluyente en los estándares) como blanco. Con los datos obtenidos se determinó la ecuación de la recta, el coeficiente de regresión y se interpolaron los resultados de las muestras con las absorbancias obtenidas en la curva de calibración.

3.10.2.3. perfil de disolución pH 6.8 de paracetamol 500 mg tabletas

- Condiciones Experimentales a pH 6,8
 - ✓ Aparato: 2 (paletas)
 - ✓ Medio de Disolución: Buffer fosfato pH 1,2 (fosfato monobásico de potasio 0,2 M e hidróxido de sodio 0,2 N)
 - ✓ Volumen: 500 mL
 - ✓ Velocidad de agitación: 50 rpm
 - ✓ Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
 - ✓ Toma de muestras: 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos
 - ✓ Volumen de muestreo: 5 mL
 - ✓ Método: Espectrofotómetro UV-VIS
 - ✓ Longitud de onda: 243 nm
 - ✓ Cubeta de cuarzo: 1 cm.
- Preparación de medio buffer fosfato pH 6,8

Según la USP se miden 112 mL de hidróxido de sodio 0.2N (NaOH 0.2 N) y 250 mL de fosfato monobásico de potasio 0.2 N (KH_2PO_4 0.2 N), ajustando a volumen de un litro. Se pesó 0.896 gramos de lentejas de hidróxido de sodio (NaOH) y 6.805 gramos de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4), seguidamente se disolvió en agua destilada, y se enraso a 1 litro con agua destilada, se ajustó con NaOH y/o H_3PO_4 a pH 6,8. El cual también se usó como diluyente para los estándares.

- Proceso para la curva de calibración

Se pesó 20,3 mg de estándar secundario de acetaminofén o paracetamol, el cual se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, se añadió 50 mL de diluyente, se sometió a ultrasonido durante 5 minutos, seguidamente se diluyó a aforo con diluyente y se homogenizó.

De esta última se transfirió alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 mL a matraces volumétricos de 50 mL y se diluyó a aforo con diluyente, los cuales agitamos para homogeneizar las soluciones. Consiguiendo de esta manera soluciones a concentraciones de 0,004; 0,008; 0,012; 0,016; 0,020 y 0,024 mg/mL respectivamente.

- Preparación de las muestras

Se llenaron los vasos del disolutor con el medio de disolución, se esperó que alcance la temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, seguidamente se programó el equipo a 50 rpm y se agregó una unidad por cada vaso de disolución, transcurrido los primeros 5 minutos procedimos a extraer 5mL de muestra de cada vaso, y así sucesivamente a los 10, 15, 20, 30 y 45 minutos; una vez obtenidas las muestras se filtraron de manera individual con filtro Whatman en vasos, para después transferir alícuotas de 1 mL a matraces volumétricos capacidad 50 mL, llevándolas a aforo con diluyente, y se procedió a homogeneizar.

Luego se leyeron las absorbancias de las soluciones de la curva de calibración y muestras por método espectrofotométrico a 243 nm en cubeta de cuarzo de 1 cm, utilizando el medio de disolución (diluyente en los estándares) como blanco. Con los datos obtenidos se determinó la ecuación de la recta, el coeficiente de regresión y se interpolaron los resultados de las muestras con las absorbancias obtenidas en la curva de calibración.

3.10.3. ENSAYO DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS - PRUEBAS DE DESEMPEÑO SEGÚN USP 41 – NF 36

- Condiciones Experimentales
 - ✓ Aparato: 2 (paletas)
 - ✓ Medio Disolución: Buffer fosfato pH 5,8
 - ✓ Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
 - ✓ Velocidad de agitación: 50 rpm
 - ✓ Volumen: 900 mL

- ✓ Tiempo de muestreo: 30 minutos
 - ✓ Volumen de muestreo: 10 mL
 - ✓ Método: Espectrofotómetro UV-VIS
 - ✓ Longitud de onda: 243 nm
 - ✓ Cubeta de cuarzo: 1 cm.
- Desarrollo del tampón fosfato pH 5,8

Se pesó 40,830 gramos del reactivo fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) y 0.864 gramos de hidróxido de sodio Q.P. (NaOH), se añadió 100 mL de agua destilada, se sometió a ultrasonido, seguidamente se procedió a aforar a 6 litros, por último, se corrigió a pH 5.8 con NaOH y/o H_3PO_4 .

- Preparación de Solución estándar

Se pesó 27,5 mg de estándar secundario de Acetaminofén o paracetamol, se transfirió a un matraz volumétrico capacidad 50 mL, se añadió 30 mL de diluyente y se sometió a ultrasonido durante 5 minutos, se llevó a aforo con el mismo diluyente y se homogenizó. Se transfirió de la solución anterior un alícuota de 1 mL a un matraz volumétrico capacidad 50 mL, se aforó con diluyente y se procedió a homogeneizar. Se leyó la solución en el espectrofotómetro a 243 nm en cubeta de cuarzo de 1 cm. Concentración aproximada del estándar de acetaminofén o paracetamol 0.011 mg/mL.

- Preparación de las muestras

Se preparó el disolutor en las condiciones experimentales establecidas según la USP 41, se colocó 1 tableta previamente pesada en cada uno de los vasos del disolutor y se tomó una muestra alícuota de 10 mL una vez transcurrido los 30 minutos, las muestras fueron filtrada individualmente en vasos, beakers o recipientes, descartando aproximadamente los primeros 5mL, seguidamente se tomó 1 mL de cada muestra filtrada y se transfirió a matraces volumétricos de 50 mL, se aforó con diluyente; procedimos a leer por espectrofotometría a 243 nm en cubeta de cuarzo de 1 cm, y se calculó la cantidad disuelta de acetaminofén ($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$) como porcentaje de la cantidad declarada. Concentración aproximada de acetaminofén o paracetamol en cada muestra 0.011 mg/mL.

3.10.4. DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS SEGÚN USP 41 – NF 36

- Condiciones Experimentales

Sistema Cromatográfico:

- ✓ Detector HPLC: 243 nm
- ✓ Columna: Octadecilsilano por 150 mm x 4.6 cm; No menos desde 1000 platos teóricos
- ✓ Temperatura: 25°C ± 0,5°C
- ✓ Volumen a inyectar: 10 µL
- ✓ Flujo: 1,8 mL/min
- ✓ Fase móvil: Agua : metanol (3:1)

- Preparación de fase móvil

Se mezcló agua purificada : metanol (3:1), se llevó al ultrasonido por 2 minutos, se filtró por la membrana de nylon 0,2 µm de porosidad y se dejó al vacío por 5 minutos.

- Preparación de la solución estándar

Se pesó 25,6 mg estándar secundario de Acetaminofén y se transfirió a un matraz volumétrico capacidad 50 mL, se agregó 30 mL fase móvil y se llevó a ultrasonido, consiguiendo disolver, se aforó con fase móvil y se procedió a homogeneizar. Se transfirió un alícuota de 1 mL a matraz volumétrico capacidad 50 mL, se aforó con fase móvil y se homogenizó. Seguidamente filtramos con filtros de membrana nylon 0.45 µm, descartando los primeros 5 mL y llevó la solución al HPLC con las condiciones cromatográficas ya mencionadas líneas arriba. Concentración aproximada de estándar 0.01 mg/mL.

- Preparación de las muestras

En un mortero se trituró a polvo fino 20 tabletas de cada uno de los productos, se pesó una cantidad equivalente a 50 mg de Paracetamol (aproximadamente

61 mg del polvo de las tabletas), se transfirió a un matraz volumétrico capacidad 100 mL y se añadió 50 mL de fase móvil, se sometió a ultrasonido durante 5 minutos, se completó a volumen con fase móvil y se mezcló. De la solución anterior se transfirió 1 mL a un matraz volumétrico de 50 mL, se aforo con mismo diluyente y se homogenizó. Seguidamente se procedió a filtrar a través de filtros membrana nylon 0.45 µm, eliminando inicialmente 5 mL y se llevó la solución al HPLC con las condiciones cromatográficas ya mencionadas líneas arriba. Las muestras se realizaron por triplicado. Concentración aproximada de las muestras 0.01 mg/mL

3.10.5. UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

Se escogieron los pesos de las 10 primeras tabletas del ensayo de peso promedio. Se calculó la cantidad contenida de cada tableta en porcentaje declarado en función a los pesos escogidos de cada tableta y del resultado de valoración.

3.10.6. ENSAYOS FÍSICOS

3.10.6.1. DESCRIPCIÓN DE ENVASE

Se realizó una observación visual detallada que los envases secundarios, comprobando que contengan la información que exige la DIGEMID, y los envases primarios de cada producto, sean óptimos para proteger adecuadamente las tabletas de los factores externos y de todo tipo de contaminación, además que tengas en sus rótulos los datos que señalan las normas de buenas prácticas de manufactura – DIGEMID (denominación del medicamento, forma farmacéutica, contenido, fecha de expiración, lote, número de registro sanitario y laboratorio productivo).

3.10.6.2. DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DE LAS TABLETAS

Se tomaron 20 tabletas de cada laboratorio y se observaron directamente las características de forma, aspecto, color y olor que presentan cada tableta, seguidamente fueron registrados.

3.10.6.3. PESO PROMEDIO

Se tomaron 20 tabletas al azar las cuales se pesaron individualmente, y de los datos obtenidos se halló un promedio aritmético, valor máximo, valor mínimo y su respectiva desviación estándar.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS, INTERPRETACIÓN, ANÁLISIS, Y DISCUSIÓN

4.1.EVALUACIÓN DE PRUEBAS FÍSICAS Y FISICOQUÍMICAS DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS

4.1.1. Descripción de los envases y evaluación organolépticas de paracetamol 500 mg tabletas del innovador y genéricos.

Tabla Nº 1 DESCRIPCIÓN DE LOS ENVASES DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS

ENSAYOS	INNOVADOR		GENÉRICOS	
	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D
Principio activo	Paracetamol	Paracetamol	Paracetamol	Paracetamol
Concentración	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
Forma farmacéutica	Tabletas	Tabletas	Tabletas	Tabletas
Presentación	Sobre*2	Blíster*10	Blíster*10	Blíster*10
Laboratorio fabricante	GSK GLAXOSMITH KLINE	QUILAB	NATURALES Y GENERICOS SAC	FARMINDUST RIA
Procedencia	Panamá	Perú	Perú	Perú
Tipo de envase	Hermético de papel plastificado	Hermético de Pvc	Hermético Alu- Pvc	Hermético Alu- Pvc
Lote	180100015	10102369	1050608	10482058
Fecha de vencimiento	nov-21	ene-22	may-21	abr-21
Número de registro sanitario	E-14831	EN-04550	EN-04988	EN-02689

Elaboración propia

**Tabla N° 2 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DE PARACETAMOL 500 mg
TABLETAS**

PRUEBAS ORGANOLÉPTICAS	INNOVADOR		GENÉRICOS	
	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D
Aspecto	Tableta lisa con inscripción de PANADOL en una de sus caras y en la otra cara 500.	Tableta lisa con ranura en la parte central de una de sus caras	Tableta lisa	Tableta lisa
Forma	Circular convexa	Circular convexa	Circular convexa	Circular plana
Color	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco
Olor	Característico	Característico	Característico	Característico

Elaboración propia

En la tabla N°1 se recopiló toda la información que los envases presentaban antes de iniciar los ensayos de análisis, observándose que todos los productos en evaluación contienen el mismo principio activo, en la misma concentración, misma vía por la cual son administrados y forma farmacéutica, pasando satisfactoriamente el primer requisito para hacer una evaluación de equivalencia terapéutica, puesto que según la farmacopea de los Estados Unidos USP 41 NF 36 indica lo siguiente: “para considerar que un producto es considerado terapéuticamente equivalente, deberá presentar el mismo ingrediente activo, igual contenido de activo, la misma forma farmacéutica y vía de administración, así como los datos del rotulo del mismo etiquetado del producto comparador”.

Al analizar la información obtenida en la tabla N°1 se encuentra todo conforme y cumplen con el correctorotulado de los envases primarios y secundarios de todos los productos analizados presentando la información básica de: laboratorio fabricante, procedencia, tipo de envase, lote, fecha de vencimiento y registro sanitario, cuya información es un requisito solicitado en el manual de buenas

prácticas de manufactura de productos farmacéutico (DIGESA); tanto para genéricos e innovadores.

Seguidamente se registró las características organoléptica de todos los productos, ya que cada laboratorio fabricante tiene su particularidad, en la tabla N° 2 se muestra que en la descripción de olor y color todos los productos coinciden y también la forma circular, con respecto a su aspecto, el innovador tiene más detalles que los genéricos ya que en una de sus caras presenta el nombre del producto y en la otra cara la concentración, en los genéricos el producto B, es el único que varía con respecto a los otros ya que presenta una ranura oblicua en el centro de una de las caras. Este es el primer ensayo realizado directamente ya a la tableta que contiene el principio activo, al ser un requisito de la USP, en el ensayo organoléptico.

Según los resultados observados en la tabla N° 2 se podría sustentar que las diferencias observadas en el medicamento innovador, el cual presenta más detalles, frente a los genéricos de producción nacional son debido al factor económico ya que la impresión en una tableta involucra más gastos a la hora de producción en gran escala.

En el estudio realizado por **Espinoza, 2017**, concluye que “los aspectos físicos concuerdan con las mismas características de las tabletas en evaluación. El color de las muestras es uniforme, no existe la presencia de polvos ajenos, tabletas deformes, cuerpos extraños, etc., ni ningún otro agente extraño que altere su calidad”. (66) Este estudio fue realizado con el mismo producto innovador que se trabajó la presente tesis frente a dos medicamentos multifuentes presentes en el mercado farmacéutico pero de procedencia extranjera, una de Paraguay y la otra de China; al comparar con nuestros resultados obtenidos en este ensayo podemos decir que los genéricos de producción nacional analizados también cumplen con todos los requisitos del presente ensayo y son semejantes al medicamento innovador al igual que los dos medicamentos miltifuentes extranjeros.

Tabla Nº 3 PESO PROMEDIO DE LAS TABLETAS DE PARACETAMOL 500 mg

PESO (mg)	INNOVADOR		GENERICOS	
	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D
Muestra 1	592	600	607	563
Muestra 2	602	601	601	563
Muestra 3	593	614	595	573
Muestra 4	592	606	611	569
Muestra 5	594	602	612	568
Muestra 6	589	595	607	572
Muestra 7	593	605	596	573
Muestra 8	592	609	594	574
Muestra 9	598	601	613	567
Muestra 10	592	597	601	559
Muestra 11	585	597	608	578
Muestra 12	591	607	593	569
Muestra 13	595	605	601	571
Muestra 14	584	600	606	561
Muestra 15	592	601	607	557
Muestra 16	585	599	611	562
Muestra 17	587	601	599	570
Muestra 18	591	600	601	574
Muestra 19	599	605	600	569
Muestra 20	586	597	609	557
MÍNIMO	584	595	593	557
MÁXIMO	602	614	613	578
PROMEDIO	591,6	602,1	603,6	567,5
DSR	0,80488323	0,77133058	1,04421497	1,07495417

FUENTE: Elaboración propia

En la tabla N° 3 se observan los pesos promedio del producto innovador frente a los genéricos, teniendo un máximo de peso promedio en el PRODUCTO B que es 602,1 mg y un peso promedio mínimo de 567,5 mg correspondiente al PRODUCTO D; cabe resaltar que los medicamentos genéricos en análisis no presentan una diferencia abismal de pesos frente al innovador, además se tiene una desviación estándar menor a 5% entre tableta y tableta de cada uno de los productos evaluados, demostrando que los medicamentos genéricos de producción nacional (producto B, C y D) presentan reproductibilidad al igual que el medicamento innovador (producto A).

En el estudio realizado por **Méndez, et al., 2015**. “La prueba de peso promedio muestra que la gama de productos que afirman contener 500mg de Paracetamol en muestras que están en rango de 553,260 – 770,570 mg y las muestras arrojaron una desviación estándar menor del 5 %, este valor es una variación permisible, indicando existencia de reproducibilidad en los lotes que se producen”. (67)

Al analizar el resultado que se obtuvo en este estudio se observa que la diferencia del peso promedio mínimo frente a nuestros resultados es de 14,24 mg siendo mínima al que obtuvimos, mientras que en el peso promedio máximo fue 168.47 mg; esta variación puede ser debido a la proporción de los excipientes ya que cada tableta es: analito + excipiente y la especificación de peso promedio es propia de cada laboratorio farmacéutico, evaluándose en este ensayo la reproducibilidad entre muestra y muestra.

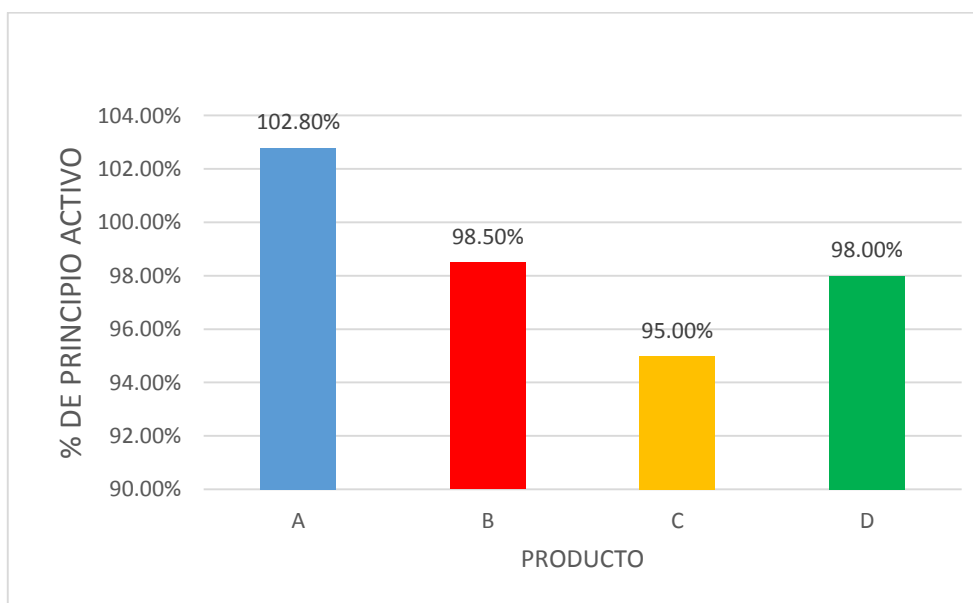
4.2. Evaluación del contenido de paracetamol en los medicamentos genéricos e innovador

Tabla N° 4 CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO DE PARACETAMOL 500 mg EN LOS DIFERENTES PRODUCTOS (Anexos 3, 5, 7, 9 y 11)

Medicamento	Cantidad declarada (mg/tab)	Resultados		Especificación (90%-110%)	
		mg/tab	%		
INNOVADOR	PRODUCTO A	500	513.73	102.8	CUMPLE
	PRODUCTO B	500	492.55	98.5	CUMPLE
	PRODUCTO C	500	474.93	95.0	CUMPLE
GENÉRICOS	PRODUCTO D	500	490.66	98.1	CUMPLE

FUENTE: Elaboración propia

GRÁFICO N° 1 PORCENTAJES DE CUANTIFICACION DE PRINCIPIO ACTIVO DE PARACETAMOL



La tabla N°4 muestra el resultado del ensayo de cuantificación de contenido expresados en porcentaje (%) y su concentración declarada en la etiqueta de los productos analizados que declararon contener paracetamol (mg/tableta). Teniendo como resultado que el medicamento innovador presenta 102.8% (513.73 mg/tab); el producto B 98.5%(492.55 mg/tab); el producto C por su parte presentan 95.0% (474.93 mg/tab); y por último el producto D presenta 98.1% (490.66 mg/tab), cumpliendo adecuadamente con la especificación del contenido de paracetamol por cada tableta según la USP 41 (42) que indica que el criterio de aceptación es entre 90% a 110% de principio activo declarado por tableta (68).

En el GRÁFICO N° 2 se observa estadísticamente que el producto innovado A presenta una mayor concentración de activo, mientras que el producto C presenta el mínimo de porcentaje de concentración, aun así, todos los medicamentos están dentro de las especificaciones establecidas por la farmacopea americana, pasando su ensayo de control de calidad de valoración.

Según el criterio de aceptación de la USP 41 “el tiempo de retención del pico principal de la solución de muestra corresponde al tiempo de retención de la solución estándar obtenida en la valoración” (68); por esta razón utilizamos los cromatogramas del ensayo de valoración para identificar el principio activo paracetamol, tomando en cuenta su tiempo de retención en cada muestra de los productos analizados, frente al cromatograma obtenido en la solución del estándar secundario de acetaminofén (ANEXOS 2, 3, 4, 5 y 6) demostrando, que todos los productos analizados, tanto innovador como los genéricos presentan paracetamol como principio activo, tal cual indica cada una de las etiquetas.

Por otro lado, en el estudio realizado por **Méndez, et al., 2015**, “el ingrediente farmacéutico activo se determinó comparando los cromatogramas obtenidos en la muestra de valoración, evidenciándose que el tiempo de retención de las muestras y el estándar de referencia son referencialmente iguales. Mientras en los resultados de la valoración de principio activo todas las marcas puestas a ensayo de análisis que contenían acetaminofén 500 mg satisfacen la prueba de valoración y la uniformidad de dosis, lo que es una buena señal de calidad”. (67)

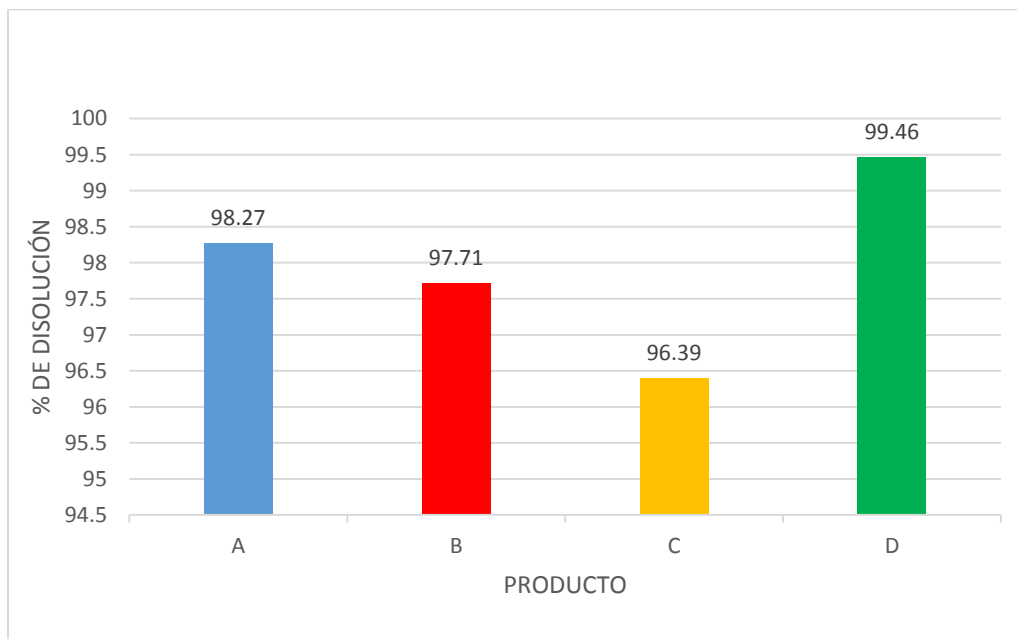
4.3. Evaluación de disolución de paracetamol en los medicamentos genéricos e innovador

**Tabla Nº 5 ENSAYO DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500mg
TABLETAS COMO PRUEBA DE CONTROL DE CALIDAD FISICOQUÍMICA
Anexos (7, 8, 9 y 10)**

% DE DISOLUCIÓN A LOS 30 MINUTOS					
Nº tabletas	Innovador		Genéricos		Especificación
	Producto	Producto	Producto	Producto	
	A	B	C	D	
Muestra 1	97.34	97.47	96.09	99	
Muestra 2	97.34	99.55	95.26	100.65	
Muestra 3	99	96.51	96.23	100.1	NO MENOS
Muestra 4	98.72	97.2	96.51	99.13	A 80% Q
Muestra 5	99	98.58	98.17	98.58	
Muestra 6	98.24	96.92	96.09	99.27	
PROMEDIO	98.27	97.71	96.39	99.46	CUMPLE

FUENTE: Elaboración propia

GRÁFICO N° 2 Porcentajes de disolución de Paracetamol 500mg TABLETAS



En la tabla N° 5 se muestran los resultados obtenidos del ensayo de disolución en el cual se demuestra en promedio que los productos A, B, C y D presentan 98,27%; 97,71%; 96,39%; 99,46% de principio activo disuelto respectivamente, mostrando un porcentaje de disolución no menor a $80\% Q + 5\%$, cumpliendo la especificación establecida por la USP 41, la cual nos indica en el apartado <6904> que pasa con la etapa S1. CUADRO N° 1. Estando conforme la prueba de disolución como ensayo de control de calidad fisicoquímico. El grafico estadístico, GRÁFICO N° 3 muestra que el producto D presenta mayor porcentaje de disolución y el producto C menor porcentaje de disolución frente a los demás productos.

En un estudio realizado por **Daza, et al., 2010**. "Los productos en ensayo del lote A-3 son conformes con el primer requisito de la tabla de aceptación para productos sólidos de liberación inmediata, por otro lado los lotes A-1 y A-2 del producto A no cumplen la prueba de disolución en la primera etapa, por lo que se realiza la segunda etapa, hallándose el promedio de 12 unidades, incumpliendo con la segunda etapa del ensayo de disolución pasando a una tercera etapa, en el cual se halló el promedio de 24 unidades incumpliendo de igual manera el criterio de aceptación. Por consecuencia, los lotes A-1 y A-2 no

cumplen con el ensayo de disolución especificado en la monografía correspondiente. Siendo no aptos para pruebas de bioequivalencia”. (69)

La tesis presentada si cumple con el ensayo de disolución en la primera etapa cumpliendo con el requisito de disolución mientras que los productos analizados A_1 y A_2 en el estudio de comparación, no cumplieron con este ensayo, mostrando que los medicamentos de producción nacional presentan los excipientes adecuados que permiten la liberación del principio activo. Y también la fuerza adecuada en la etapa de compresión.

Tabla N°6 PRUEBA ESTADÍSTICA DE ANOVA EN EL ENSAYO DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS

ANOVA					
Disolución					
	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	29,922	3	9,974	11,738	,000
Dentro de grupos	16,994	20	,850		
Total	46,916	23			

FUENTE: Elaboración propia

Con respecto al análisis estadístico se realizó la prueba ANOVA, obteniendo los resultados en la tabla N° 6 donde se muestra significancia de $p < 0,05$, demostrando de esta manera la existencia de una diferencia significativa en los productos de medicamentos analizados. Al tener una significancia de p menor a 0,05, se procede a realizar una segunda prueba llamada TEST POST HOC de DUNCAN.

Tabla N°7 PRUEBA ESTADÍSTICA DE TEST POS HOC de DUNCAN EN EL ENSAYO DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS

TEST POS HOC de DUNCAN				
Disolución				
PRODUCTO	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
C	6	96,3893		
B	6		97,7046	
A	6		98,2380	
D	6			99,5019
Sig.		1,000	0,328	1,000

FUENTE: Elaboración propia

Al encontrar una significancia significativa en el test de anova se procedió a realizar el TEST POST HOC de DUNCAN, tabla N°7, donde se observa que no existe diferencia significativa ya que se obtuvo significancias de 1,000; 0,328 y 1,000 cuyos valores son mayor a 0,05, también se logra observar que los productos A y B presentan una valores semejantes, por lo tanto, existe una disolución similar entre tales productos, teniendo una baja disolución en el producto C y una alta disolución en el producto D respectivamente.

4.1.4 Evaluación de uniformidad de unidades de dosificación de paracetamol en los medicamentos genéricos e innovador

Tabla N° 8 ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS (Anexos 10)

		RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
		VALOR DE ACEPTACIÓN (AV)	(AV≤15)
INNOVADOR	Producto A	3.1	Cumple
	Producto B	2.2	Cumple
GENÉRICO	Producto C	7.1	Cumple
	Producto D	2.4	Cumple

FUENTE: Elaboración propia

En la tabla N° 8 se muestra la uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso en paracetamol, el cual es un ensayo fisicoquímico obligatorio según la farmacopea de los Estados Unidos, obteniendo como resultado que el valor de aceptación (AV) para el producto A, B, C y D son 3,1; 2,2; 7,1; 2,4 respectivamente, cumpliendo con la especificación USP 41, el cual declara “el valor de aceptación (AV) debe ser menor o igual a 15 (L1)”. Encontrándose detalladamente, los cálculos y los valores de aceptación en el CUADRO N°4 (Cuadro de aceptación para uniformidad de unidades de dosificación según USP 41).

Tabla N° 9 PRUEBA ESTADÍSTICA DE ANOVA PARA EL ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS

ANOVA					
Uniformidad de unidades de dosificación					
	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	401,486	3	133,829	160,862	,000
Dentro de grupos	29,950	36	,832		
Total	431,437	39			

FUENTE: Elaboración propia

Para este análisis se trabajó con muestras independientes (No pareadas, esto significa que no son los mismos productos y no se realizan tomas de muestra en distintos tiempos del experimento) y variables con más de dos grupos se emplea el test Anova de un factor de medidas independientes. En la tabla N° 9 se obtuvo un p menor 0,05 mostrando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, procediendo a realizar el Test POST HOC de Duncan.

Tabla Nº 10 PRUEBA ESTADÍSTICA DE TEST POS HOC de DUCAN PARA EL ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN DE PARACETAMOL 500 mg TABLETAS

TEST POS HOC de DUNCAN				
Uniformidad De Unidades De Dosificación				
Fármaco	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
C	10	94,1631		
D	10		98,2357	
B	10		98,6570	
A	10			103,1100
Sig.		1,000	,309	1,000

FUENTE: Elaboración propia

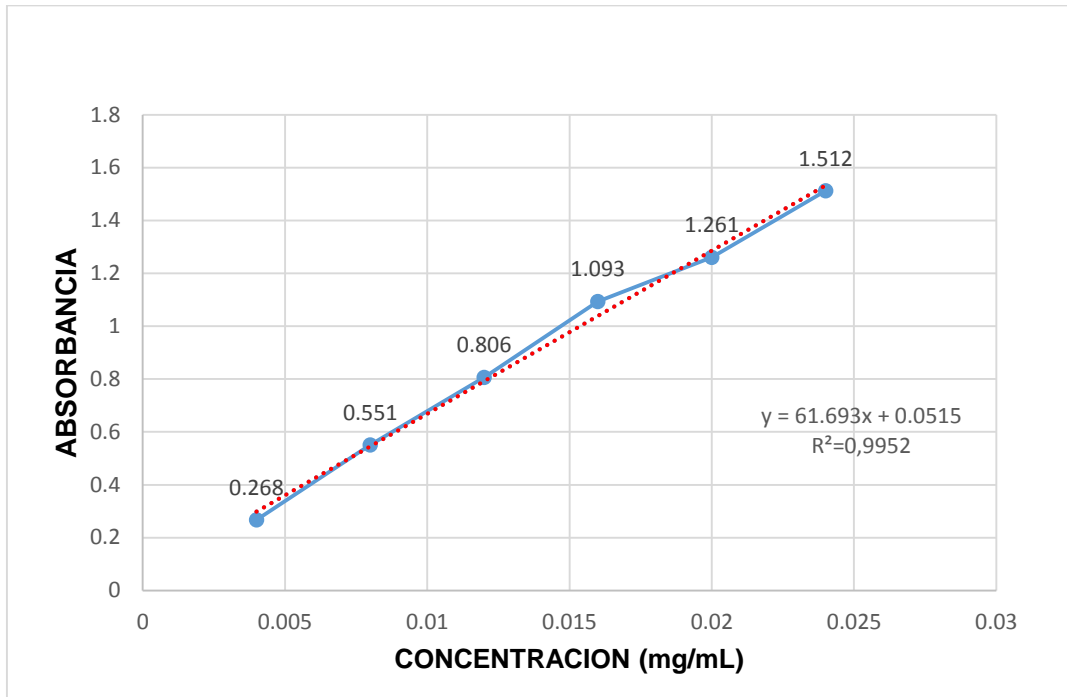
La tabla N°10 nos muestra a los grupos B y D los cuales no presentan diferencias significativas por lo que se concluye que ambos grupos poseen similitud en cuanto a la distribución de la concentración del principio activo por tableta; mientras que el producto C presenta menor la concentración del principio activo por tableta, y del producto A su concentración de principio activo por tableta es mayor, quizá por ser el innovador. Con este ensayo se muestra que ninguno de los productos genéricos se acerca a concentración del principio activo por tableta en comparación al innovador.

4.4. EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA “IN VITRO” DE LOS MEDICAMENTOS ANALIZADOS QUE DECLARAN CONTENER PARACETAMOL 500 mg TABLETAS

4.4.1. Curvas de calibración a pH 1,2; 4,5 y 6,8

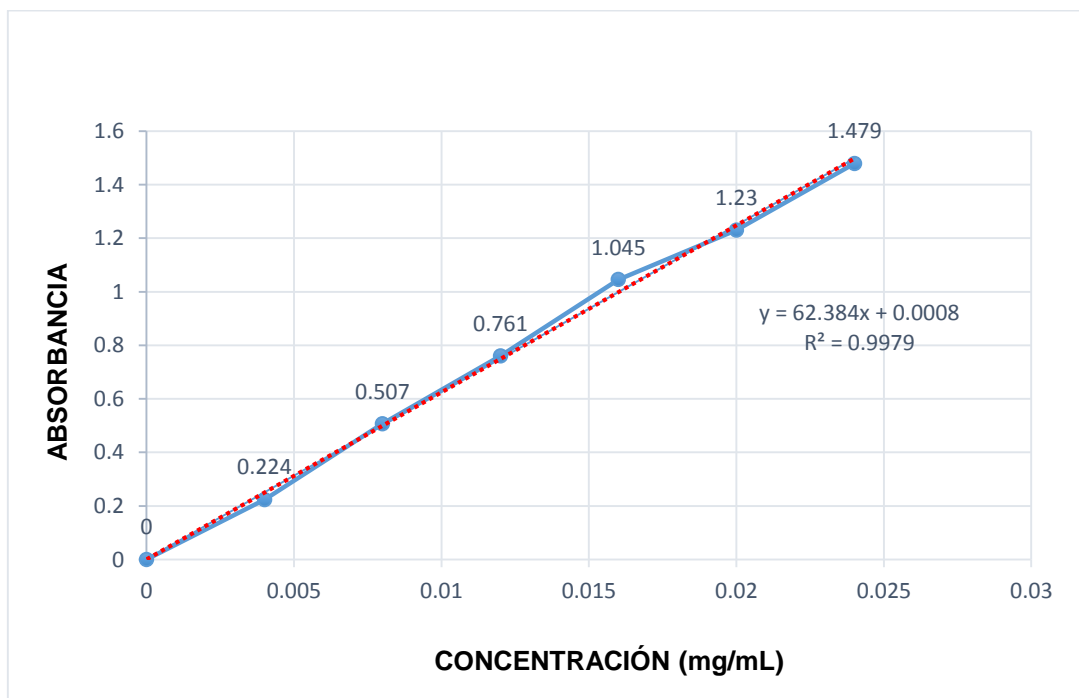
En los GRÁFICOS N° 2, 3, 4 se muestra las curvas de calibración de los tampones pH 1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente.

**GRÁFICO N° 3 LINEALIDAD PARA CUANTIFICAR PARACETAMOL,
SOLUCIÓN ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2**



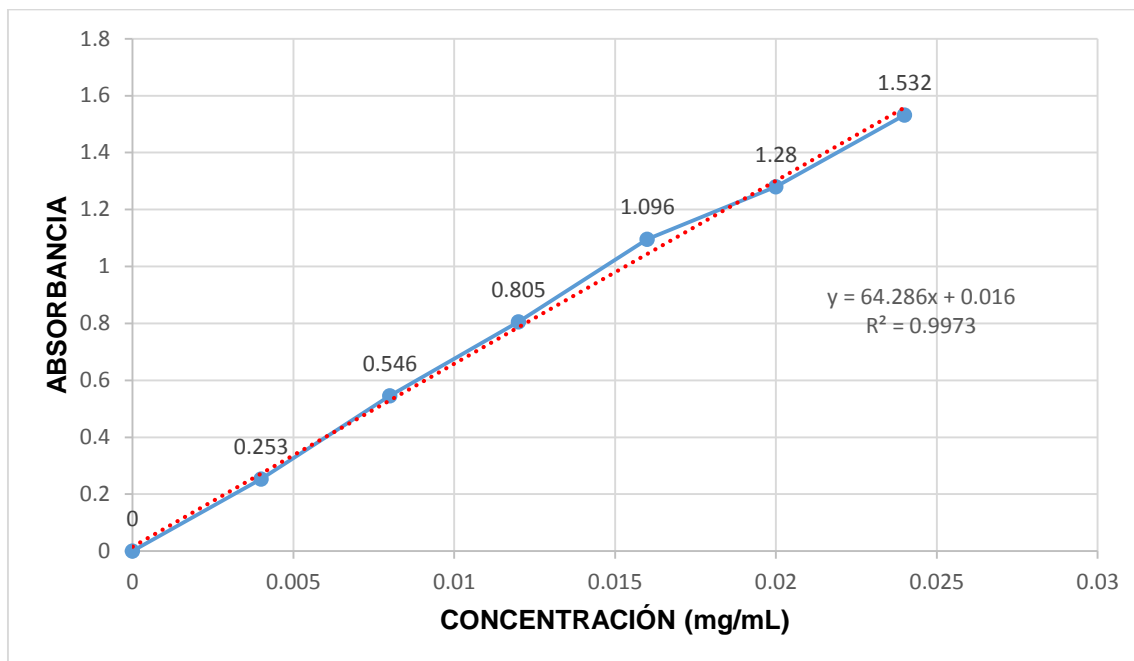
FUENTE: Elaboración propia

**GRÁFICO N° 4 LINEALIDAD PARA CUANTIFICAR PARACETAMOL
SOLUCIÓN BUFFER ACETATO pH 4,5**



FUENTE: Elaboración propia

**GRÁFICO N° 5 LINEALIDAD PARA CUANTIFICAR PARACETAMOL,
SOLUCIÓN BUFFER FOSFATO pH 6,8**



FUENTE: Elaboración propia

En los GRÁFICOS N° 4, 5 y 6 se observa la recta de regresión donde las ecuaciones de la recta son: $y=61,693x+0,0515$; $y=62,384x+0,0008$, $y=64,286x+0,016$; un coeficiente de determinación de $r^2=0,9952$; $r^2=0,9979$ y $r^2=0,9973$ y coeficiente de correlación $r=0,9976$; $r=0,9990$ y $r=0,9956$ para las soluciones tampón pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 respectivamente. Siendo coeficiente de correlación mínimo aceptable de 0,995 y como coeficiente de determinación 0,990; se concluye que la curva de calibración en los tres medios de solución es aceptable; teniendo en cada medio una correlación entre cada punto concentración.

4.5.EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

El resultado obtenido en los productos A, B, C y D en las soluciones buffer de pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8; presenta coeficiente de variación de las 12 tabletas analizadas, siendo menos de 20% en los 5 y 10 minutos, mientras que en los tiempos 15; 20; 30 y 45 minutos fue menos de 10%, cumpliendo con las especificaciones de la OMS; permitiendo desarrollar la media de porcentajes

disueltos y desarrollar el perfil de disolución. (ANEXOS 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23).

Tabla N° 11 PROMEDIO DE PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO INNOVADOR, Y DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN TIEMPOS ESTABLECIDOS – BUFFER ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2

TIEMPO (minutos)	INNOVADOR		GENÉRICO	
	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO
	A	B	C	D
0	0	0	0	0
5	81.7	53.5	64	63.9
10	91.7	75.3	84.8	83
15	95.1	85.5	93.8	89.9
20	94.8	88.8	94.6	93.5
30	94.6	92.9	95.9	94.7
45	95.4	93.2	95.9	95.1

FUENTE: Elaboración propia

Tabla N° 12 PROMEDIO DE PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO INNOVADOR, Y DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN TIEMPOS ESTABLECIDOS _ BUFFER ACETATO pH 4,5

TIEMPO (minutos)	INNOVADOR		GENÉRICOS	
	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO
	A	B	C	D
0	0	0	0	0
5	56.2	51.8	70.3	73.9
10	81	75.7	89.1	91.3
15	93.9	81.1	97.8	95.6
20	95.8	91.9	98	97.3
30	96.4	96.3	97.8	98.3
45	96.4	97.4	96.5	97.1

FUENTE: Elaboración propia

**Tabla N° 13 PROMEDIO DE PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN DEL
MEDICAMENTO INNOVADOR, Y DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN
TIEMPOS ESTABLECIDOS _ BUFFER FOSFATO pH 6,8**

TIEMPO (minutos)	INNOVADOR		GENÉRICOS	
	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO
	A	B	C	D
0	0	0	0	0
5	71.9	51.8	66	69.3
10	88.6	74.5	85.6	80.2
15	92.2	82.1	90.3	90.4
20	93.6	87.1	92.8	91.9
30	94.7	90.4	93.8	93.8
45	95.5	92.4	93.7	94.6

FUENTE: Elaboración propia

La tabla N° 11 permite observar el promedio porcentual de las 12 unidades de tableta que se evaluaron de los diferentes laboratorios nacionales en medio de ácido clorhídrico, se logra observar que en los medicamentos genéricos a los 15 minutos transcurrido el tiempo se logró disolver más de un 85% en comparación al medicamento innovador, en este último medicamento a los 10 minutos se logró disolver más de un 85%; en cuanto a la solución buffer acetato de sodio a pH 4,5 tabla N° 12 se observa algo similar a los 15 minutos que se logró disolver más de un 85%, la cual no evidenciamos en el producto B ya que al mismo tiempo se logró liberar menos de un 85% de analito en comparación a los otros productos; en la tabla N° 13 se observa la disolución a tampón fosfato de potasio pH 6,8 donde se obtuvo un resultado similar al anterior perfil de disolución ya mencionado. Observando este porcentaje disuelto en los tres pHs; excluyendo el producto B en los pH 4,5 y 6,8; evidenciando que tales productos se clasifican como de muy rápida disolución y por ende es innecesario el cálculo del factor de similitud (f2). Todos los productos analizados presentan una desviación estándar menor al 20% en los dos primeros tiempos y menor al 10% en los tiempos restantes como lo indica la OMS en las guías de bioequivalencia.

En el estudio realizado por **Pino, et al., 2014**, refiere que “se comparó el Paracetamol 500mg de fuentes múltiples, de proveedores "A", "B" y "C" dispensados en MINSA, Essalud, y en una cadena de botica versus el fármaco en este entender se clasifica como "disolución muy rápida", siendo no necesario calcular los factores de similitud, por otro lado en pH 4,5 y pH 6,8 la velocidad de disolución es lenta, aplicándose el factor de similitud (f2). (70) “El Paracetamol 500mg tabletas de múltiples fuentes, del laboratorio A y B son intercambiables con el medicamento TYLENOL® 500 mg tabletas, por otro lado el Paracetamol del laboratorio "C" no es aplicable su intercambiabilidad” (70). Y en el estudio realizado por **Daza, et al., 2010** “El producto analizado A, presenta bastante variabilidad en los perfiles de disolución frente a los criterios de aceptación del Coeficiente de Variación en los puntos iniciales (20%), y en los puntos finales (10%)” (69).

Tabla N° 14 FACTOR DE DIFERENCIA (f1) y FACTOR DE SIMILITUD (f2) A LOS DIFERENTES pHs DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS FRENTE AL INNOVADOR

		PRODUCTO		
		B	C	D
pH 1.2	F1	1.03	0.52	0.6
	F2	No aplica	No aplica	No aplica
	CUMPLE/NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
pH 4.5	F1	0.54	0.74	0.77
	F2	87.77	No aplica	No aplica
	CUMPLE/NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
pH 6.8	F1	1.08	0.28	0.32
	F2	54.13	No aplica	No aplica
	CUMPLE/NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

FUENTE: Elaboración propia.

En la tabla N° 14 se refleja el resultado del factor de similitud (f_2), teniendo como resultado que en el producto B y en los pH 4,5 y 6,8 se obtuvo 87,77 y 54,13 respectivamente; así mismo se calculó el factor de diferencia (f_1) de dichos productos, teniendo como resultado que todos los productos cumplen, con las especificaciones, permitiéndonos afirmar que todos los productos analizados reflejan equivalencia en los ensayos de perfil de disolución en función al producto innovador; además según la farmacopea en el apartado <1090> COMPARACIONES DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN nos indica “como mínimo se deben usar tres puntos para la comparación del perfil de similitud; y no más de un punto debe exceder el 85% para aquellos productos que se disuelven muy rápidamente (en 15 minutos se disuelven $\geq 85\%$)”; al cumplir esta característica, no es necesario el cálculo del factor de similitud (f_2), por esta razón no se observa el cálculo del f_2 en los productos C y D en los tres medios de disolución y al producto B a pH 1,2; ya que demuestran una disolución muy rápida.

En el estudio que realizó **Vásquez, et al., 2016** “determinó la intercambiabilidad terapéutica del producto innovador de acetaminofén tableta 500mg con dos productos genéricos de producción guatemalteca, por medio de comparar los perfiles de disolución” (71). Concluyendo que “los medicamentos A y B son intercambiables terapéuticamente, pero se acercan mucho al límite de aceptación al obtener un f_2 de 59,36 y 51,70; y f_1 de 3,20 y 6,08; respectivamente. Por otro lado recomienda usar la marca A, ya que su factor de similitud con el innovador es mayor que el obtenido en el producto B; dado que el acetaminofén es una molécula de bajo riesgo con un alto valor de aplicación terapéutica” (71).

En otro estudio realizado por **Hernández, et al., 2015**, concluyo que “en el medicamento A el resultado de f_2 a los diferentes medios usados en el estudio fue mayor a 50, mostrando que el perfil de disolución de este es semejante al del innovador (72). Mientras que el medicamento B para f_2 en Solución HCl 0,1N y Solución Amortiguadora Fosfato pH 6,8; es mayor a 50, mientras que en la Solución Amortiguadora Acetato pH 4,5; es inferior a 50 (72). Gracias a este resultado, el producto B no puede ser usado como un candidato para bioexención, pues la normativa vigente exige que el valor f_2 de cualquier

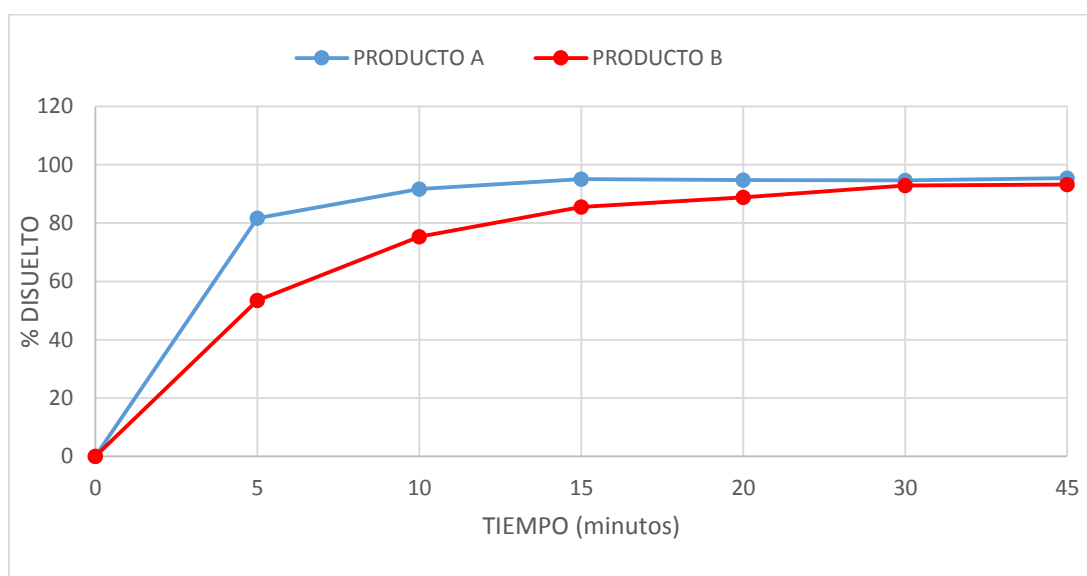
producto genérico que estén interesados en este debe ser superior a 50 en los tres medios de disolución” (72).

Finalmente, en la investigación realizada por **Inalbon, et al., 2016**. “Los medicamentos multifuente en comparación con el innovador, ningún medicamentos multifuente cumple con f1 y f2 frente al innovador, en las soluciones de ensayo, concluyendo que no son intercambiables porque ningún medicamento de múltiple fuente en estudio son bioequivalentes al fármaco de referencia” (73).

Según los estudios mencionados y en comparación al resultado obtenido se aprueba la hipótesis nula y se descarta la hipótesis alternativa ya que al cumplir con las especificaciones de los factores de similitud y diferencia se concluye que los medicamentos genéricos de producción nacional de Paracetamol 500 mg tabletas son equivalentes terapéuticos “*in vitro*” frente al medicamento innovador.

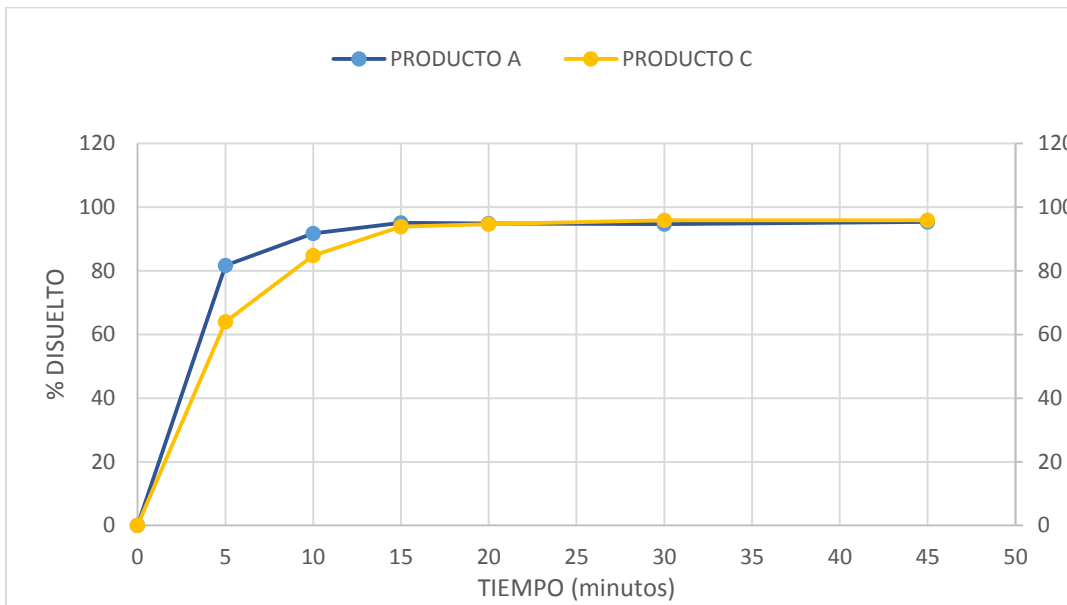
4.6.COMPARACIÓN DE GRÁFICOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 1,2; 4,5 Y 6,8

GRÁFICO N° 6 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO B EN ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2



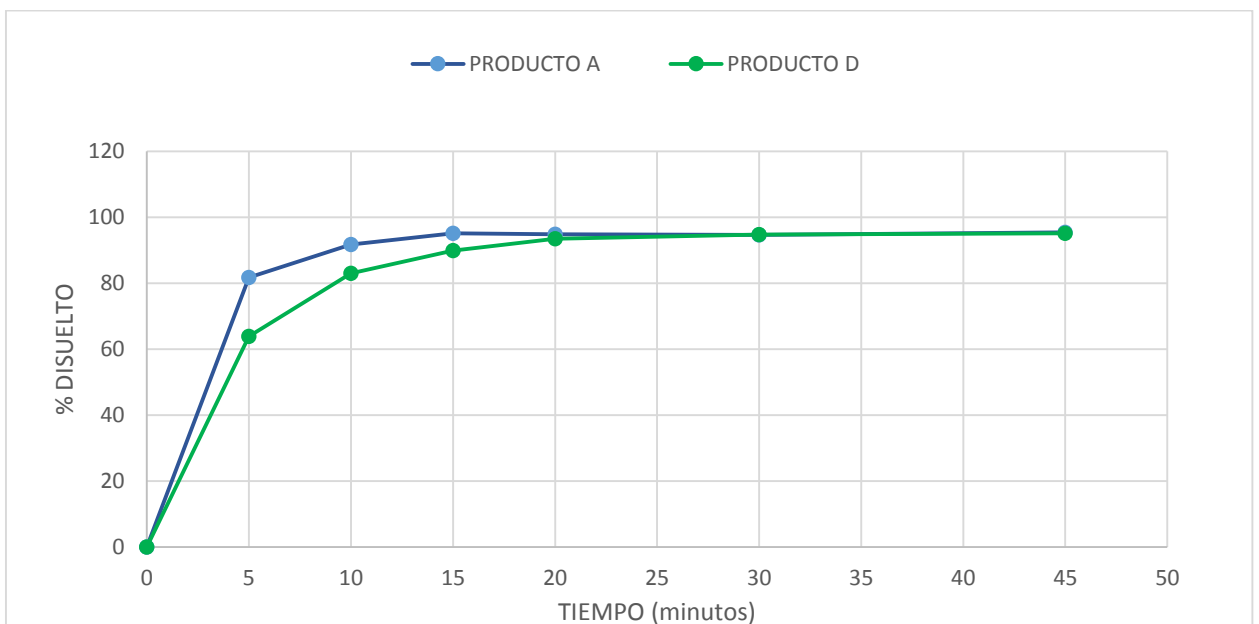
FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 7 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO C EN ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2



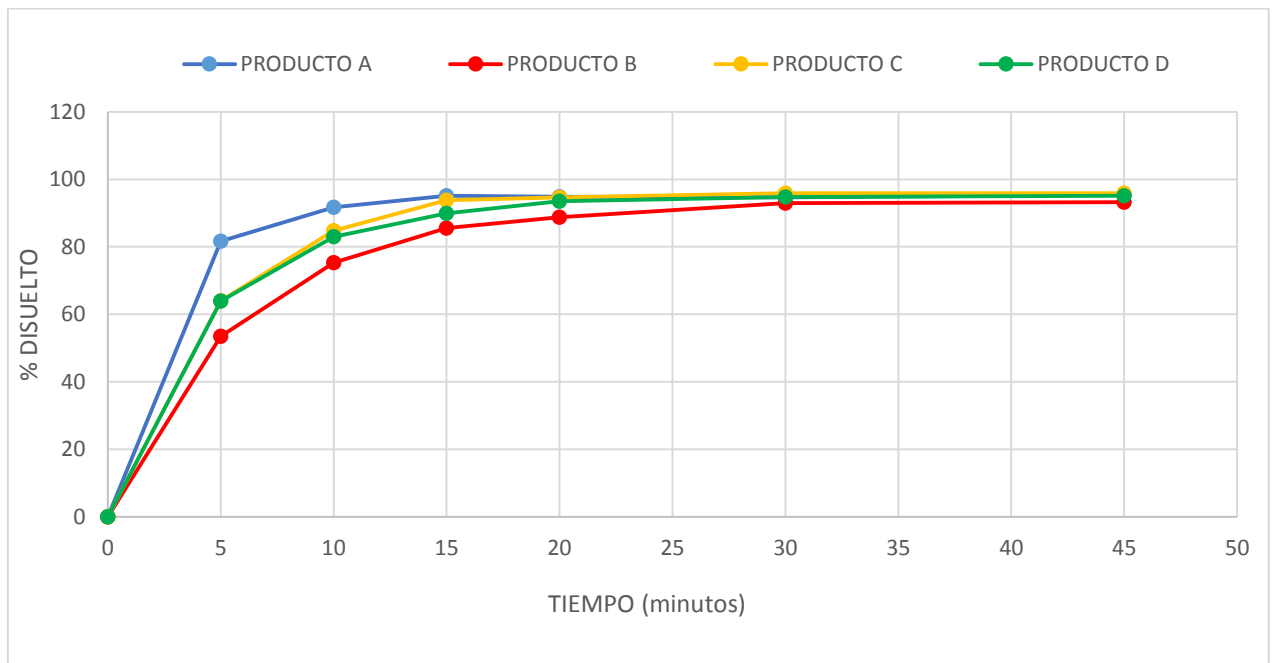
FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 8 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO D EN ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2



FUENTE: Elaboración propia.

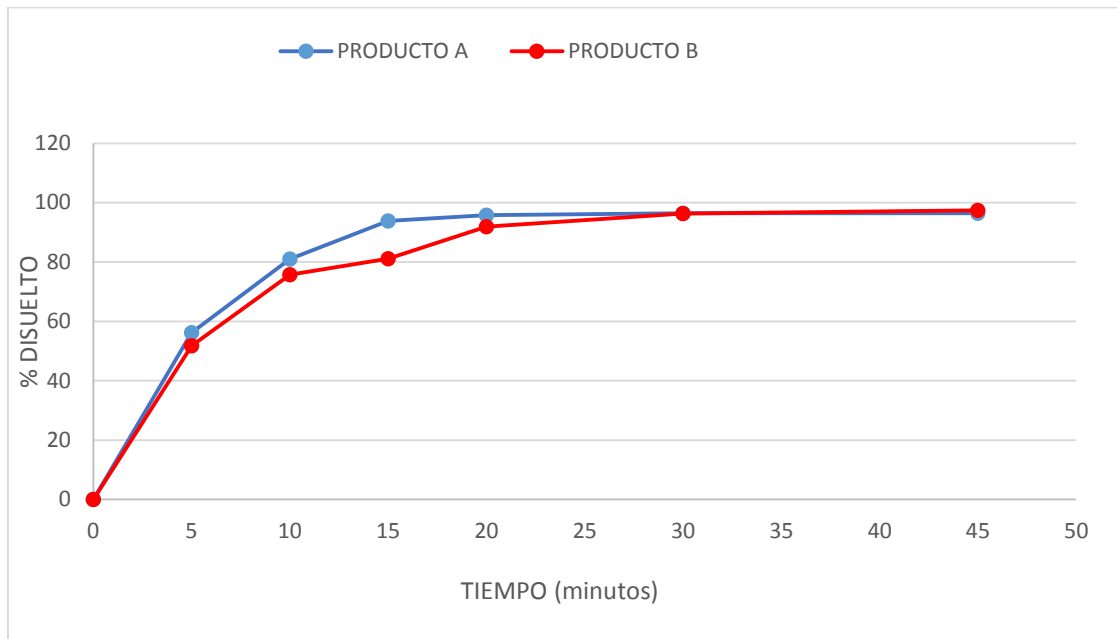
GRÁFICO N° 9 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE A LOS PRODUCTOS B, C Y D EN MEDIO ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2



FUENTE: Elaboración propia.

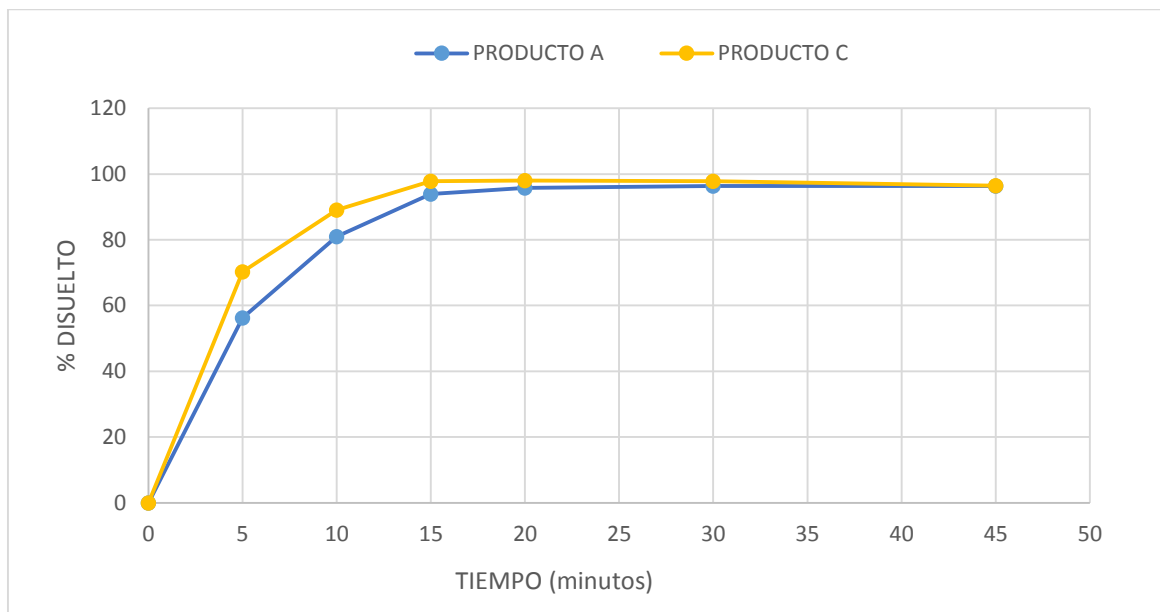
En el GRÁFICO N°10 el perfil de disolución se evidencia que los productos A, B, C y D antes de los 15 minutos se disuelve de mejor manera, siendo mayor a 85% y después de los 15 minutos llegan a disolverse de la misma manera que el producto innovador. Demostrando de forma gráfica que existe similitud en cuanto al grado disolución de los productos; evidenciándose una disolución muy rápida el cual se puede apreciar en los GRÁFICOS 7, 8 y 9 de forma individual de cada producto.

GRÁFICO N° 10 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO B EN BUFFER ACETATO pH 4,5



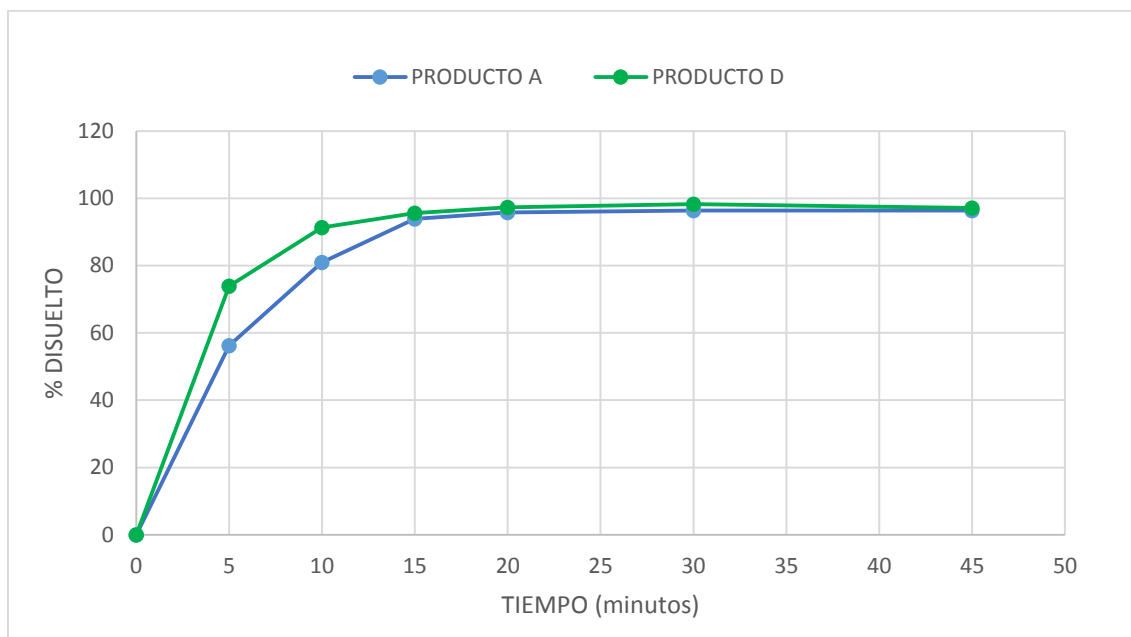
FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 11 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO C EN BUFFER ACETATO pH 4,5



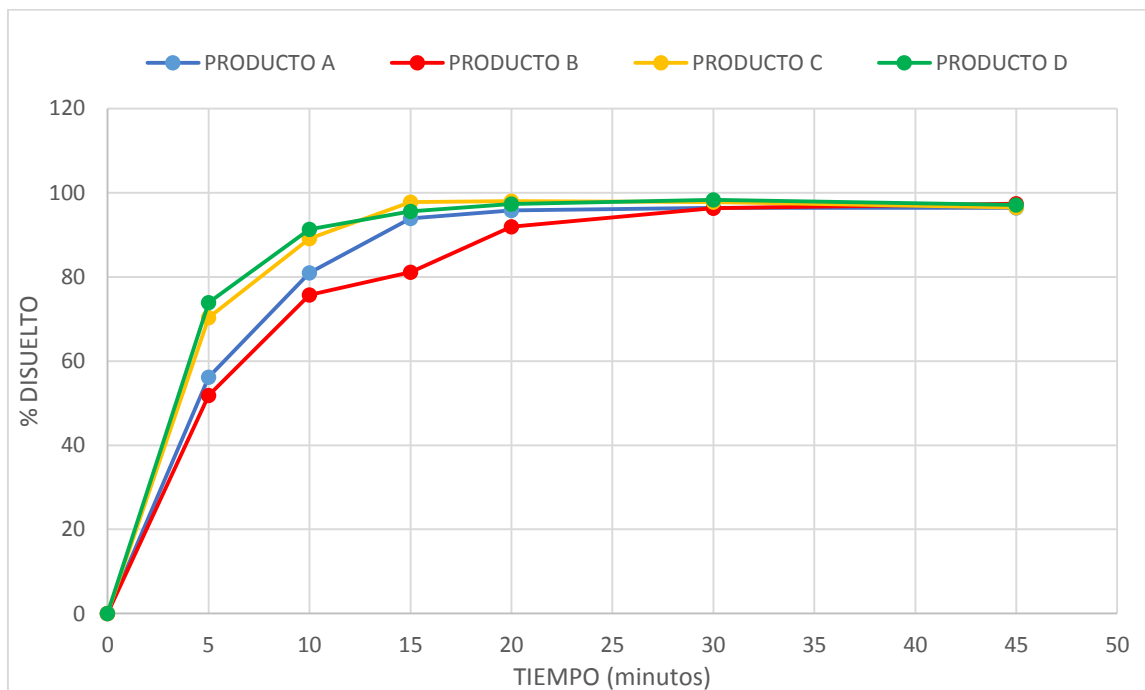
FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 12 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO D EN BUFFER ACETATO pH 4,5



FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 13 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE A LOS PRODUCTOS B, C Y D EN BUFFER ACETATO pH 4,5

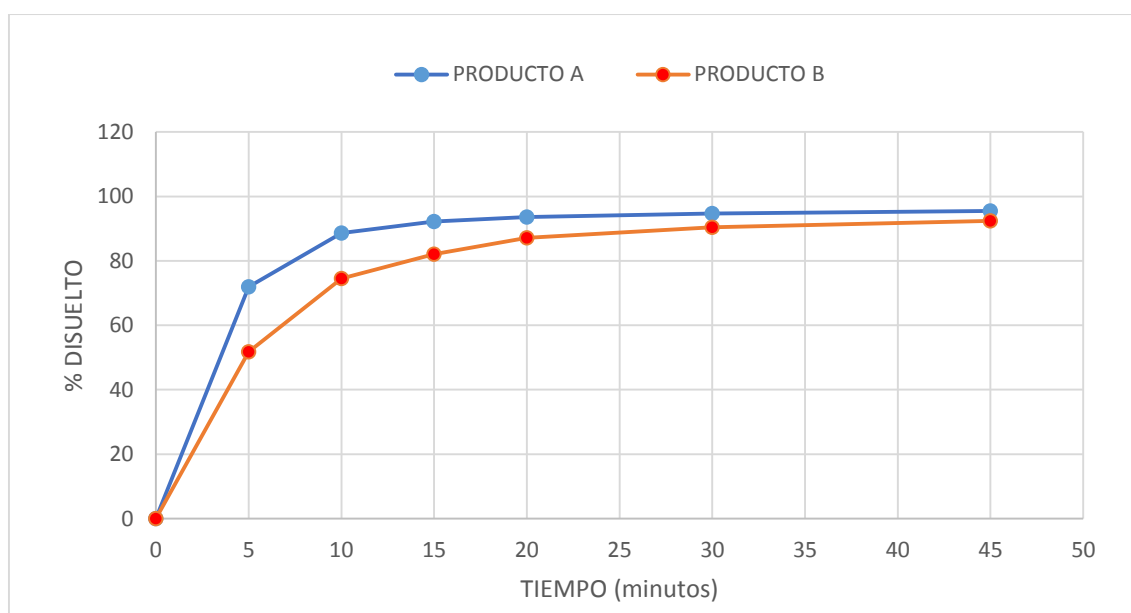


FUENTE: Elaboración propia.

El perfil de disolución del producto A, B, C y D en buffer acetato pH 4,5 son mostrados a través de los GRÁFICOS N° 11, 12 y 13.

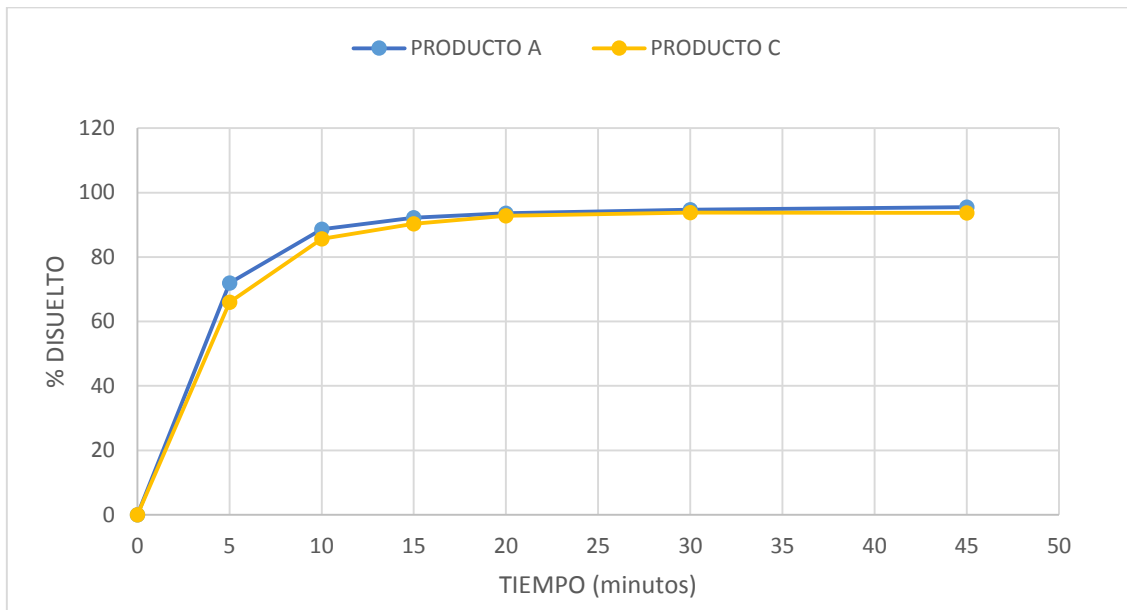
En este medio de disolución también se nota que el perfil de disolución de los productos A, C y D en los 15 minutos son mayores al 85% lo cual no sucede en el producto B ya que en este producto es menor de lo antes mencionado, después de los 15 minutos todos los medicamentos son similares en cuanto al porcentaje disuelto. Evidenciando de esta manera en dicho perfil de disolución que los productos C y D tienen similares comportamientos con el producto A, mientras que en el producto B solo antes de los 15 minutos posee una pequeña variación y en los siguientes minutos tiende a tener el mismo comportamiento al innovador disolviéndose de la misma manera que esta (GRÁFICO N°14).

GRÁFICO N° 14 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO B EN BUFFER FOSFATO pH 6,8



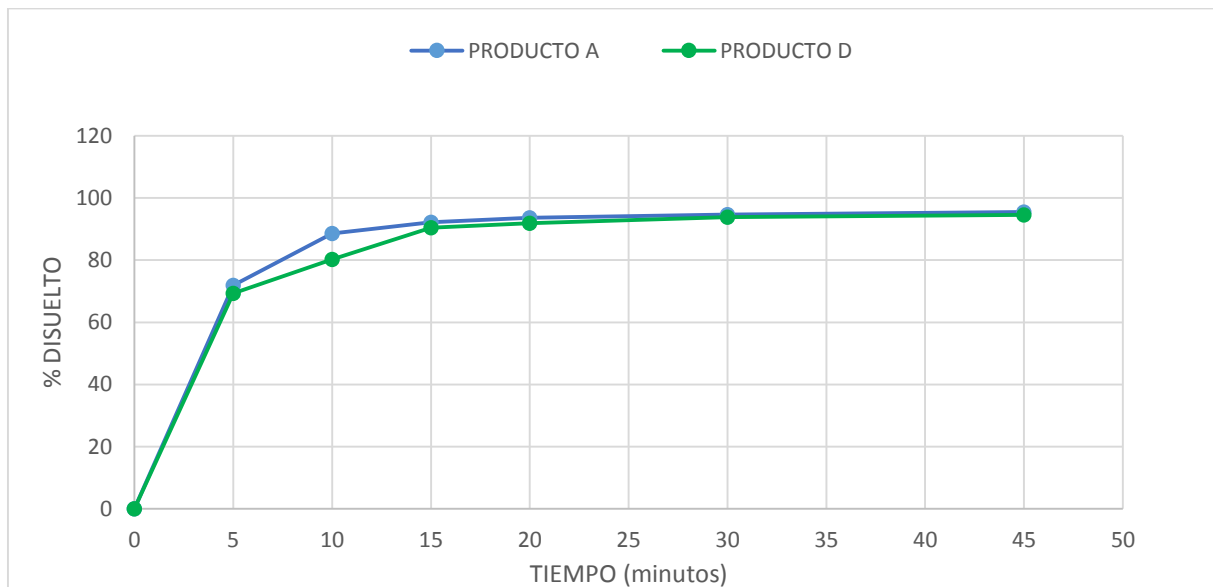
FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 15 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO C EN BUFFER FOSFATO pH 6,8



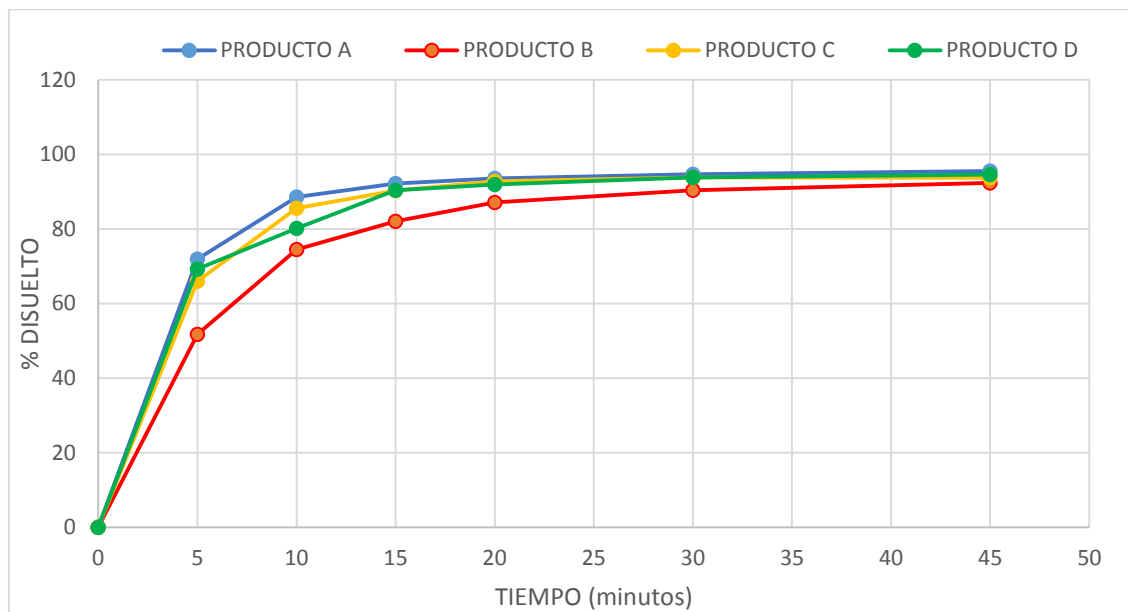
FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 16 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE AL PRODUCTO D EN BUFFER FOSFATO pH 6,8



FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 17 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO A FRENTE A LOS PRODUCTOS B, C Y D EN BUFFER FOSFATO pH 6,8



FUENTE: Elaboración propia.

Por último, tenemos el buffer fosfato de potasio (GRÁFICOS N° 15, 16 Y 17). En esta disolución se puede observar que los productos C y D se asemejan casi al innovador lo cual no pasa lo mismo con el producto B; por lo que afirmamos que el producto A, C y D presentan similares comportamientos de disolución, mientras que al observar la gráfica del producto B decimos que varía un mínimo porcentaje en los 15 minutos, el cual conforme pasa el tiempo se asemeja al producto A (GRAFICO N°18).

Finalmente, al comparar todos los gráficos a los diferentes medios de pH se afirma que los productos C y D tienen una muy rápida disolución en los tres diferentes medios de pH, mientras el producto B únicamente en pH 1,2 medio ácido clorhídrico. Por esta razón se recomienda los productos C y D.

La variabilidad en el producto B en los diferentes pHs puede deberse a los excipientes y a variaciones en el proceso de fabricación como fuerza de compresión debido a que la dureza de la tableta influye en el ensayo de desempeño de liberación de activo.

La investigación de **Gaete, et al., 2014** concluye “que la cantidad disuelta de los dos productos evaluados en los tres medios de disolución, ambos productos

antes de los 15 minutos en las 3 soluciones de disolución, se disuelven en una cantidad igual o mayor al 85% de la cantidad declarada de acetaminofén, por tal motivo no es necesaria comparar los perfiles de disolución por medio del f2 (74). En vista de la situación anterior, el producto innovador y los productos similares se clasifican como formas farmacéuticas sólidas de liberación muy rápida y corresponden a formas farmacéutica equivalentes terapéuticas entre sí” (74).

En función al análisis estadístico se realizó tomando medidas de un mismo producto en diferentes momentos de tiempo (Medidas Pareadas) y se tiene más de 2 dos grupos, se procedió a usar el test ANOVA DE UN FACTOR DE MEDIDAS REPETIDAS. En algunos casos se obtuvo una significancia $\leq 0,05$, lo que indicó que existen diferencias significativas entre grupos, y se procedió a hacer un Test POST HOC de Bonferroni para verificar entre que grupos existe la diferencia.

Por lo que al darse asumida la esfericidad tenemos que la significancia es $\leq 0,05$, por lo tanto, si existen diferencias estadísticamente significativas entre la disolución en función del tiempo, por ello se procede a realizar un TEST POST HOC DE BONFERRONI de las tablas se tiene los grupos con significancia ≤ 0.05 , esto significa que existen diferencias significativas entre estos dos grupos, lo cual se traduce en que el porcentaje de disolución entre estos rangos de tiempo varia de una manera muy marcada, mientras que, entre los grupos en color verde, se puede observar que la disolución tiene un comportamiento muy parecido.

4.7.CONSTANTES DE DISOLUCIÓN A pH 1,2; 4,5 Y 6,8

**Tabla Nº 15 CONSTANTES DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500mg
TABLETAS EN MEDIO DE DISOLUCIÓN ÁCIDO CLORHÍDRICO pH 1,2
USANDO EL MODELO CINÉTICO DE PRIMER ORDEN (Kd pH 1,2)**

TABLETAS	INNOVADOR		GENÉRICOS	
	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO
	A	B	C	D
Tableta 1	0,0757	0,0803	0,1375	0,1049
Tableta 2	0,0996	0,0734	0,2098	0,1217
Tableta 3	0,1582	0,0649	0,1405	0,0909
Tableta 4	0,0357	0,0851	0,1366	0,1141
Tableta 5	0,2194	0,0741	0,1778	0,0782
Tableta 6	0,1608	0,0754	0,1511	0,2008
Tableta 7	0,2509	0,0681	0,1134	0,0575
Tableta 8	0,2891	0,0725	0,1967	0,0892
Tableta 9	0,1139	0,0697	0,2029	0,0777
Tableta 10	0,1578	0,0662	0,2240	0,0743
Tableta 11	0,1320	0,0697	0,1711	0,0943
Tableta 12	0,1352	0,0676	0,1175	0,1410
MINIMO	0,0357	0,0649	0,1134	0,0575
MAXIMO	0,2891	0,0851	0,2240	0,2008
PROMEDIO	0,1524	0,0722	0,1649	0,1037

FUENTE: Elaboración propia.

Tabla Nº 16 PRUEBA ESTADÍSTICA DE ANOVA EN LAS CONSTANTES DE DISOLUCIÓN pH 1,2 DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS

ANOVA					
CONSTANTE DE DISOLUCION pH 1.2					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,067	3	,022	10,966	,000
Dentro de grupos	,089	44	,002		
Total	,156	47			

FUENTE: Elaboración propia.

Tabla Nº 17 PRUEBA ESTADÍSTICA DE TEST POST HOC HSD TUCKEY PARA LAS CONSTANTES DE DISOLUCIÓN PH 1,2 DE PARACETAMOL 500MG TABLETAS

Comparaciones múltiples						
Variable dependiente: CONSTANTE DE DISOLUCION						
Post Hoc HSD Tuckey.						
(I) Muestra	(J) Muestra	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Producto B		,08011667*	,01839575	,000	,0309999	,1292334
Producto A	Producto C	-,01255417	,01839575	,903	-,0616709	,0365626
	Producto D	,04864500	,01839575	,053	-,0004717	,0977617
Producto A	Producto B	-,08011667*	,01839575	,000	-,1292334	-,0309999
	Producto C	-,09267083*	,01839575	,000	-,1417876	-,0435541

	Producto D	-,03147167	,01839575	,330	-,0805884	,0176451
	Producto A	,01255417	,01839575	,903	-,0365626	,0616709
Muestra C	Producto B	,09267083*	,01839575	,000	,0435541	,1417876
	Producto D	,06119917*	,01839575	,009	,0120824	,1103159
	Producto A	-,04864500	,01839575	,053	-,0977617	,0004717
Producto D	Producto B	,03147167	,01839575	,330	-,0176451	,0805884
	Producto C	-,06119917*	,01839575	,009	-,1103159	-,0120824

FUENTE: Elaboración propia.

La tabla N° 15 nos muestra las constantes de disolución en las 12 tabletas que se sometieron al ensayo de disolución de los cuatro productos estudiados en medio de disolución ácido clorhídrico pH 1,2, siendo el productor innovador el que menor y mayor valor de constante de disolución obtuvo en comparación a los medicamentos genéricos de producción nacional; en la tabla N° 16 se tiene el ensayo estadístico anova, teniendo una Significancia menor a 0,05; lo cual nos indica diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las Kd entre productos en análisis; para saber entre que grupos se encuentran las diferencia se hizo el análisis Post Hoc HSD Tuckey tabla N° 17, mostrando que el producto B presenta diferencia estadística frente al innovador, con un valor mucho menor a 0,05, mientras que los producto C y D no presentan diferencias estadísticas frente al producto innovador teniendo valores de significancia de 0,903 y 0,053 respectivamente, siendo estos valores mayores a 0,05. Por otro lado, la diferencia estadística entre medicamentos genéricos de producción nacional es que el PRODUCTO B presenta diferencias estadísticas frente al PRODUCTO A y C, mas no presenta diferencia estadística frente al PRODUCTO D; la muestra C por su lado no presenta diferencia estadística frente al producto A pero si presenta diferencia estadística frente a los PRODCUTOS B Y D y ; por último, el PRODUCTO D no presenta diferencia estadística frente al PRODUCTO A y B, pero si frente al PRODUCTO C.

**Tabla N° 18 CONSTANTES DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500mg
TABLETAS EN MEDIO DE DISOLUCIÓN BUFFER ACETATO DE pH 4,5
USANDO EL MODELO CINÉTICO DE PRIMER ORDEN (Kd pH 4,5)**

TABLETAS	INNOVADOR		GENÉRICOS	
	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO
	A	B	C	D
Muestra 1	0,1858	0,0872	0,2466	0,1438
Muestra 2	0,4549	0,1067	0,1493	0,1465
Muestra 3	0,1219	0,0750	0,3413	0,1746
Muestra 4	0,2790	0,0975	0,1608	0,3579
Muestra 5	0,7997	0,0920	0,0840	0,1300
Muestra 6	0,3291	0,0966	0,1557	0,2148
Muestra 7	0,1980	0,0945	0,2728	0,1019
Muestra 8	0,1757	0,1231	0,4129	0,1465
Muestra 9	0,1258	0,0994	0,4138	0,2423
Muestra 10	0,3669	0,1139	0,7963	0,1355
Muestra 11	0,1297	0,1076	0,4073	0,1566
Muestra 12	0,1764	0,0748	0,7963	0,2008
MINIMO	0,1219	0,0750	0,0840	0,1019
MAXIMO	0,7997	0,1231	0,7963	0,3579
PROMEDIO	0,2786	0,0973	0,3531	0,1793

FUENTE: Elaboración propia.

Tabla N° 19 PRUEBA ESTADÍSTICA DE ANOVA EN LAS CONSTANTES DE DISOLUCIÓN pH 4,5 DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS

ANOVA					
CONSTANTE DE DISOLUCION pH 4.5					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,452	3	,151	6,111	,001
Dentro de grupos	1,084	44	,025		
Total	1,536	47			

FUENTE: Elaboración propia.

Tabla N° 20 PRUEBA ESTADÍSTICA DE TEST POST HOC HSD TUCKEY PARA LAS CONSTANTES DE DISOLUCIÓN PH 4,5 DE PARACETAMOL 500MG TABLETAS

Comparaciones múltiples						
Variable dependiente: CONSTANTE DE DISOLUCION						
Post Hoc HSD Tuckey						
(I)Producto	(J)Producto	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Producto B	Producto C	,18124000*	,06408456	,034	,0101339	,3523461
Producto A	Producto C	-,07448167	,06408456	,653	-,2455878	,0966245
Producto D	Producto C	,09933083	,06408456	,417	-,0717753	,2704370
Producto A	Producto B	-,18124000*	,06408456	,034	-,3523461	-,0101339
Producto B	Producto C	-,25572167*	,06408456	,001	-,4268278	-,0846155
Producto D	Producto C	-,08190917	,06408456	,581	-,2530153	,0891970

Producto A	,07448167	,06408456	,653	-,0966245	,2455878
Producto C Producto B	,25572167*	,06408456	,001	,0846155	,4268278
Producto D	,17381250*	,06408456	,045	,0027064	,3449186
Producto A	-,09933083	,06408456	,417	-,2704370	,0717753
Producto D Producto B	,08190917	,06408456	,581	-,0891970	,2530153
Producto C	-,17381250*	,06408456	,045	-,3449186	-,0027064

FUENTE: Elaboración propia.

La tabla N° 18 muestra las constantes de disolución en las 12 tabletas que se sometieron al ensayo de disolución en medio buffer fosfato pH 4,5; de los cuatro productos estudiados, siendo el PRODUCTO B el que menor constante de disolución obtuvo y el PRODUCTO A, obtuvo la constante de disolución más alta; en la tabla N° 19 se tiene el ensayo estadístico anova, teniendo una Significancia de 0,00; observándose que hay diferencias estadísticas entre los productos analizados, ya que el valor es menor a 0,05; por esta razón se hizo el análisis Post Hoc HSD Tuckey tabla N° 20, donde el medicamento innovador (PRODUCTO A) no presenta diferencias estadísticas frente a los producto genéricos de producción nacional, ya que los valores obtenidos fueron: 0,034; 0,635 y 0,417; PRODUCTO B, PRODUCTO C y PRODUCTO D respectivamente; siendo mayor a 0,05; por otra parte el PRODUCTO B presenta diferencia estadística frente al PRODUCTO C, mas no al PRODUCTO D, por su parte el PRODUCTO D no tiene diferencia significativa frente a los otros medicamentos genéricos de producción nacional (PRODUCTO B y PRODUCTO C).

**Tabla N° 21 CONSTANTES DE DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500mg
TABLETAS EN MEDIO DE DISOLUCIÓN BUFFER FOSFATO pH 6.8
USANDO EL MODELO CINÉTICO DE PRIMER ORDEN (Kd pH 6.8)**

TABLETAS	INNOVADOR		GENÉRICOS	
	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO
	A	B	C	D
Muestra 1	0,1017	0,0511	0,0485	0,0718
Muestra 2	0,1141	0,0575	0,1116	0,0626
Muestra 3	0,1090	0,0591	0,0543	0,0688
Muestra 4	0,0874	0,0600	0,0688	0,0370
Muestra 5	0,1033	0,0444	0,0913	0,0506
Muestra 6	0,1640	0,0423	0,0688	0,0881
Muestra 7	0,1500	0,0674	0,0642	0,0669
Muestra 8	0,1467	0,0465	0,1033	0,0398
Muestra 9	0,0971	0,0423	0,0644	0,0649
Muestra 10	0,1111	0,0368	0,1635	0,1329
Muestra 11	0,1329	0,0483	0,0704	0,0727
Muestra 12	0,0731	0,0453	0,0874	0,0467
MÍNIMO	0,0731	0,0368	0,0485	0,0370
MÁXIMO	0,1640	0,0674	0,1635	0,1329
PROMEDIO	0,1159	0,0501	0,0830	0,0669

FUENTE: Elaboración propia.

Tabla N°22 PRUEBA ESTADÍSTICA DE ANOVA EN LAS CONSTANTES DE DISOLUCIÓN pH 6.8 DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS

ANOVA					
CONSTANTE DE DISOLUCION pH 6.8					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,037	3	,012	1,436	,245
Dentro de grupos	,381	44	,009		
Total	,418	47			

FUENTE: Elaboración propia.

En la tabla N° 21 se observan las constantes de disolución de paracetamol 500mg tabletas, en las solución buffer fosfato, teniendo una constante de disolución menor de 0,0368 en el PRODUCTO B y una constante de disolución mayor de 0,1640 en PRODUCTO A, en la tabla N° 22 se muestra que en el medio de disolución fosfato pH 6,8 no existe diferencia estadísticamente significativas entre los productos analizados en comparación a los otros dos medios ya que el valor de significancia es 0,245, siendo menor a 0,05.

En el estudio realizado de **Paredes, et al., 2014**. “en comparación con los productos innovadores, las constantes de velocidad de disolución de las tabletas de multifuentes a pH 1,2 son estadísticamente diferentes ($p < 0,05$); mientras que a pH 4,5 y 6,8, la diferencia entre ellas no es estadísticamente significativa”. (75)

CONCLUSIONES

1. Se determinó la equivalencia terapéutica “*in vitro*” de paracetamol 500 mg tabletas, en medicamentos genéricos (productos B, C Y D) de producción nacional frente al innovador (producto A). Concluyendo que los 3 medicamentos genéricos de producción nacional que fueron evaluados son equivalentes terapéuticos “*in vitro*” frente al innovador.
2. Se realizaron los ensayos físicos y fisicoquímico de control de calidad a los medicamentos genéricos de producción nacional y al innovador, siguiendo las especificaciones de la USP 41, y la monografía de acetaminofén tabletas, cumpliendo todos con los valores y rangos establecidos.
3. Se cuantificó la concentración de paracetamol 500mg tabletas, mediante el ensayo de valoración, tanto a los medicamentos genéricos de producción nacional como al medicamento innovador. Teniendo 102,8% (513,73 mg/tab) para el producto innovador y para lo genéricos, producto B, C y D 98,5% (492,55 mg/tab); 95,0% (474,93 mg/tab); 98,1% (490,66 mg/tab) respectivamente.
4. Se determinó el porcentaje disuelto del paracetamol 500 mg tabletas en los medicamentos genéricos de producción nacional llegándose a disolver en los tres medios de disolución más del 85% al igual que el medicamento innovador.
5. Se realizó y evaluó los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos de paracetamol 500 mg tabletas frente al medicamento innovador. Teniendo al producto C y D como medicamentos de muy

rápida disolución en los 3 diferentes medios, mientras que el producto B, presenta una muy rápida disolución únicamente en el medio de disolución acida pH 1,2.

6. Se determinó las constantes de disolución para los medicamentos genéricos de producción nacional y para el innovador; observándose que el producto innovador y los productos de producción nacional presentan diferencias significativas estadísticas en el pH 1.2 y 4.5 ($p < 0.05$); mientras que en el pH 6.8 no existe diferencia significativa estadística ($p > 0.05$).

7. Se determinó la equivalencia terapéutica “*in vitro*” del medicamento paracetamol 500mg tabletas, por medio del cálculo del factor de similitud (f_2); no siendo necesario dicho cálculo para los PRODUCTOS C y D, ya que estos presentan una disolución muy rápida, mientras que el PRODUCTO B únicamente presenta una disolución muy rápida en el pH 1,2 y teniendo como factor de similitud 87,77 y 54,13 en los pH 4,5 y 6,8 respectivamente; en el f_1 en los medios de disolución pH 1,2; 4,5 y 6,8 se tuvo como resultado 1,03; 0,54 y 1,08 para el PRODUCTO B; 0,52; 0,76 y 0,28 para el PRUDUCTO C; y por último los resultados del PRODUCTO D fueron 0,6; 0,77 y 0,32. concluyendo que al estar todos los valores dentro de las especificaciones se afirma la equivalencia terapéutica *in vitro* de paracetamol 500mg tabletas genéricas producidas nacionalmente frente al innovador.

SUGERENCIAS

1. A DIGEMID

Solicitar que los medicamentos genéricos y multifuentes, presenten en sus envases secundarios una etiqueta o un logo de medicamentos intercambiable o bioequivalente a la hora de su registro, para que el paciente tenga más confianza a la hora de adquirir sus medicamentos genéricos.

2. La Universidad Nacional de San Antonio Abad de Cusco

Se le sugiere la adquisición de equipos necesarios para ensayos de perfiles de disolución y otros que involucren a investigaciones en el área industrial.

Se sugiere convenio o relación con proveedores de reactivos e insumos adecuados para ensayos de control de calidad.

3. A la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica

Reforzar y promover en los estudiantes el área teórico-práctico en función al rol del químico farmacéutico en las industrias farmacéuticas.

Apoyar con investigaciones involucradas en el ámbito industrial.

4. A los estudiantes de Farmacia y Bioquímica

Comprobar la equivalencia terapéutica "*in vivo*" en diferentes grupos de pacientes, cuyos resultados comprobarían la eficacia del Paracetamol 500mg tabletas.

Realizar más investigaciones de equivalencia terapéutica de otros medicamentos genéricos de alta demanda que son producidos en el Perú.

Indagar, aprender y atraerse por el rol del Químico Farmacéutico en Industrias Farmacéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apoyo consultoria. Noum Project. [Online]; 2019. Acceso 25 de 11de 2021. Disponible en: https://www.comexperu.org.pe/upload/seminars/foro/seminario_18112019/Presentaci%C3%B3n%20del%20Sr.%20Vincent%20Poirier-Garneau.pdf.
2. U.S. FOOD & DRUG. FDA. Generic Drug Facts - Hechos de drogas genéricas. [Online]; 2018. Acceso 01 de Noviembre de 2018. Disponible en: www.fda.gov/Drug/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/GenericDrugs/ucm167991.htm.
3. Organizacion Panamericana de Salud (OPS). Red panamericana de armonización de la reglamentación farmacéutica. Grupo de trabajo en bioequivalencia (BE). Marco para la ejecucion de los requisitos de equivalencia para los productos farmaceuticos. Pág. 18. [Online].; 2011. Acceso 1 de Noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Series-Red-PARF-8-span.pdf>.
4. Organizacion Panamericana de Salud (OPS). Red Panamericana de armonizacion de la regulación farmacéutica. Grupo de trabajo en bioequivalencia (BE) Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. [Online]; 2011. Acceso 1 de Noviembre de 2018. Disponible en: www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Series-Red-PARF-8-span.pdf.
5. Vizcarra Cornejo MA, Pessah eljay se. Reglamento que regula la Intercambiabilidad de medicamentos. Decreto Supremo N° 024-2018-

SA. Título I de los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad..

6. MINSALUD. Dirección de medicamentos y tecnologías en Salud. ABECÉ de la guía de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE). Colombia. [Online]; 2015. Acceso 1 de Noviembre de 2018. Disponible en: www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abecce-biodisponibilidad-bioequivalencia.pdf.
7. Organización Mundial de la Salud (WHO). Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations forty-ninth report. Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. [Online]; 2018. Disponible en: apps.who.int/medicinedocs/documents/s21898en/s21898en.pdf.
8. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 41 - NF 36. Evaluación in vivo e in vitro de formas farmacéuticas. Trigésima Sexta ed. Estados Unidos de America; 2018.
9. Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA). Sistema de clasificación biofarmacéutica para los principios activos que deben presentar estudios de bioequivalencia de acuerdo con el anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016. Colombia. [Online]; 2016. Acceso 1 de Noviembre de 2018. Disponible en: www.invima.gov.co/images/bioequivalencia/Sistema-de-clasificacion-biofarmaceutica-para-los-principios-activos-que-deben-presentar-estudios-de-bioequivalencia-de-acuerdo-con-el-anexo-tecnico-2-de-la-resolucion-1124-de-2016.pdf.
10. Ministerio de Salud. Documento Técnico: Petitorio nacional único de medicamentos para el sector salud. RM399-2015. [Online].; 2015.. Disponible en:

www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2015/RM_399-2015.pdf.

11. Ferrer BY. Clasificación Biofarmacéutica Provisional de los ingredientes Farmacéuticos Activos de los Sólidos Orales de Liberación Inmediata del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba. [Online].; 2015. Acceso 15 de Octubre de 2018. Disponible en: <http://dspace.uclv.edu.cu/bitstream/handle/123456789/6371/Yudileidy%20Brito%20Ferrer.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
12. U.S. Food & Drug FDA. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [Online]; 1997. Acceso 10 de Agosto de 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>.
13. Gestion. Gestion. [Online]; 2019. Acceso 16 de 11 de 2021. Disponible en: <https://gestion.pe/economia/genericos-validacion-determina-reemplazarse-marca-271052-noticia/>.
14. El Peruano. Poder legislativo. Congreso de la república. Ley 29459 Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios..
15. WHO. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-ninth report. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. [Online].; 2015. Acceso 15 de Noviembre de 2018. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_992_web.pdf?ua=1.

16. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 41) – NF 36. Información general. Evaluación de desempeño del producto farmacéutico-biodisponibilidad, bioequivalencia y disolución. En. Estados Unidos de América; 2018. p. 7677.
17. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. [Online].; 1997.. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070237.pdf>.
18. INALBON M, MUÑOZ R, SALLIETTI V. Estudio de bioequivalencia farmacéutica in vitro de comprimidos de Paracetamol 500 mg comercializados en Córdoba, Argentina. Tesis para optar título de farmacéutico. Córdoba: Universidad Católica de Córdoba-Universidad Jesuita, Facultad de ciencias químicas.
19. CALLE BAYAS J, COPETE VALENCIA C. Estudio de la bioequivalencia in vitro de las tabletas de Ciprofloxacino de 500 mg, elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos del Ecuador, mediante el empleo de los perfiles de disolución. Guayaquil: Universidad de Guayaquil, Facultad de ciencias químicas.
20. MERINO GONZÁLEZ C, PEREA ARANDA C. Disolución comparativa in vitro de tabletas comerciales de Fenazopiridina. Tesis para obtener el título de licenciatura de químico farmacéutico biólogo. Mexico: Universidad nacional autónoma de México, Facultad de estudios superiores Zaragoza.
21. CHAETA PALMA E. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de Clorhidrato de Propranolol genérico 40 mg tabletas, producido por laboratorios nacionales, por medio de la comparación de perfiles de

- disolución. Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de ciencias químicas y farmacia.
22. HUATUCO AMEZ O, GUILLÉN SULCA W. Equivalencia farmacéutica de medicamentos multifuentes de Sildenafil de 50 mg que se dispensan en el distrito de San Juan de Miraflores – San Juan zona D en los meses de noviembre y diciembre. Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico. Lima: Universidad Wiener, Facultad de Farmacia y Bioquímica.
23. AROCA SEVILLANO E. Perfiles de disolución de tres tipos de tabletas que contienen 10 mg de Ketorolaco Trometamina comercializados en Lima-Peru. Tesis para optar título profesional de Químico Farmacéutico. Trujillo: Universidad de Trujillo.
24. RUIZ DE PAZ K. Estudio de bioequivalencia "in vitro" de tres productos genéricos (tabletas) de liberación inmediata que contienen Metformina Clorhidrato 850 mg con el medicamento innovador comercializados en Perú. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico. Lima: Universidad Cayetano Heredia, Facultad de Ciencias y Filosofía "Alberto Cazorla Talleri".
25. CABANILLAS TEJADA J. Estudio comparativo del perfil de disolución y contenido de tabletas de Ácido Acetilsalicílico 100mg. Tesis para obtener el título de químico farmacéutico. Lima: Universidad nacional mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica.
26. LAURA MEJIA L. Equivalencia terapéutica in vitro de Atenolol tabletas y Amlodipino Besilato tabletas comercializadas y distribuidas en la ciudad del Cusco. tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico.

Cusco: Universidad nacional de San Antonio Abad del Cusco, Facultad de Ciencias de la Salud.

27. COLLAVINOS HUANCACHOQUE C, GUTIERREZ CHAVEZ R. Evaluación de la equivalencia terapéutica de comprimidos de Clorhidrato de Ciprofloxacino de 500 mg dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco, 2013. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Cusco: Facultad de ciencias químicas, físicas, matemáticas, farmacia e informática, Universidad nacional de San Antonio Abad del Cusco.
28. MOLERO SOTO E, HUACHACA CACERES Y. 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 300 mg de Ranitidina Clorhidrato. Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico.. Cusco: Universidad nacional de San Antonio Abad del Cusco, Facultad de ciencias químicas, físicas, matemáticas, farmacia e informática.
29. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 41). Información general. Evaluación de desempeño del producto farmacéutico-biodisponibilidad, bioequivalencia y disolución. Estados Unidos de America; 2018. p. 7677.
30. Ministerio de Salud. Asociación nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica. ANMAT Y LA BIOEQUIVALENCIA. [Online] Acceso 23 de Septiembre de 2020. Disponible en: [file:///E:/ANMAT y la Bioequivalencia%20BIBLIO.pdf](file:///E:/ANMAT%20y%20la%20Bioequivalencia%20BIBLIO.pdf).
31. PALMA AGUIRRE JA. Actualidades terapéuticas. Medicamentos genéricos, biodisponibilidad y bioequivalencia. Gaceta Médica. ; 1, 134(4).

32. Ferrandis Tébar V. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacocinética y Farmacodinamia. [Online].
33. Government of Canada. Biodisponibilidad y bioequivalencia. Documento de orientación: Realización y análisis de estudios comparativos de biodisponibilidad. [Online].; 2018. Acceso 25 de Septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/conduct-analysis-comparative.html>.
34. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 41) – NF 36. Información general. Evaluación de desempeño del producto farmacéutico-biodisponibilidad, bioequivalencia y disolución. En. Estados Unidos de América; 2018. p. 7678.
35. Fagiolino P. Farmacocinética & Biofarmacia Parte I: Principios Fundamentales. En. p. 201.
36. Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP 42) – NF 37. Pruebas Físicas. Disolución. En. Estados Unidos de Norteamérica; 2019. p. 6999-7005.
37. World Health Organization OMS. Technical Report Series, No. 1003, Annex 6 with a new Appendix Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Serie de Informes Técnicos, No. 992, Anexo 7 con un nuevo Apéndice 2. [Online]; 2017. Acceso 11 de Noviembre de 2018. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/trs_1003_annex6.pdf.

38. Farmacia Galénica. Liberación de fármacos. Tema 2 Adaptado. [Online]; 2013. Acceso 15 de Octubre de 2019. Disponible en: http://ocw.ehu.es/file.php/199/Tema_3_Liberacion_OCW.pdf.
39. Mesa García F, Martínez Sánchez M, Collada Martínez N. QUÍMICA. En Onceno grado.: Pueblo y Educación p. 1-14.
40. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 42) – NF 37. Pruebas Físicas. Disolución. En. Estados Unidos de América; 2019. p. 7007-7009.
41. Farmacopea de los Estados Unidos de America USP 42 - NF 37. Evaluación del desempeño e intercambiabilidad de medicamentos sólidos orales - biodisponibilidad, bioequivalencia y disolución. Evaluación del desempeño. Comparacion del perfil de disolucion. En. Estados Unidos de America; 2019. p. 7811.
42. TALEVI A, QUIROGA P, RUIZ M. Procesos biofarmacéuticos Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia. En. Argentina: Universidad de la Plata.; 2016. p. 158.
43. Harmonization for better health - ICH. Clasificación Biofarmacéutica Basada En Sistemas M9. En ICH Mrdlad.; 2019. p. 8.
44. OPS. Organizacion Panamericana de salud. IV conferencia panamericana para la armonización de la reglamentacion farmaceutica. Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (in vivo e in vitro), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. En: Republica Dominicana; 2005 p. 15.

45. FDA U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [Online].; 2017. Acceso 5 de Marzo de 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>.
46. Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano. ICH harmonisation for better health. [Online].; 2019. Acceso 28 de Enero de 2020. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf.
47. TALEVI A, QUIROGA P, RUIZ M. Procesos biofarmacéuticos. Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia. [Online].; 2016. Acceso 28 de Enero de 2019. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/51907/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1.
48. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 42 - NF37. Evaluación del desempeño e intercambiabilidad de medicamentos: Sólidos orales, biodisponibilidad, bioequivalencia y disolución. En. Estados Unidos de América; 2019. p. 7814.
49. Organización panamericana de la salud (OPS). Red panamericana de armonización de la reglamentación panamericana. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Pag. 11-14. [Online].; 2011. Acceso 16 de Noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Series-Red-PARF-8-span.pdf>.

50. Aristil Chery P. Capítulo 23 analgésicos antipiréticos.. En Manual de farmacología básica y clínica..; Quinta edición.. p. 211.
51. Alejandro R. Paracetamol (Acetaminofen). [Online]. Disponible en: <http://laquimicaenlasguerras.blogspot.com/2015/05/paracetamol-acetaminofen.html>.
52. Farré M, Abanades S, Álvarez Y, Barral D, Roset P. Dolor Paracetamol 2004; 19:5-15 Unitat de Farmacologia Institut Municipal d'Investigacion Mèdica. Hospital del Mar.. En Barcelona. UAd.. Barcelona p. 5.
53. Goodman G. Sección IV farmacoterapia de la inflamación. En Las bases farmacológicas de la terapéutica.: Undécima edición p. 163 y 164.
54. Groning Roque E. Parte 1 fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. Capítulo 4 Dolor.. En Farmacología clínica.: ciencias médicas p. 79.
55. Groning Roque E. Parte 1 fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. Capítulo 4 Dolor. En Farmacología clínica.: Ciencias médicas. p. 77-79.
56. MINSA. Centro de atención farmacéutica (CAF DIGEMID). [Online]. Acceso 25 de marzo de 2019. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Paracetamol.pdf>.
57. Asociación española de pediatría. Pediamecum. Comité de medicamentos. Paracetamol (acetoaminofén). [Online].; 2019. Acceso 23 de Noviembre de 2019. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Paracetamol.pdf>.

58. Government of Canada. Reglamento sobre alimentos y medicamentos (CRC , c. 870). [Online]; 2020. Acceso 02 de Septiembre de 2020. Disponible en: https://laws.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.%2C_c._870/page-139.html#docCont.
59. MINSA. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos.. En: Resolución Ministerial N° 055-99.Sa/Dm.Perú; 1999 p. 14.
60. MINSA. Medicamentos esenciales genéricos y sus alternativas de marca. En: Lima-Perú; 2019 p. 131.
61. WHO. World health organization. Collaborating centre for pharmaceutical pricing And Reimbursement policies. Glossary of pharmaceutical terms / glosario de terminps farmceuticos. Página 6. [Online]. Acceso 23 de noviembre de 2019. Disponible en: <http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/MethodologyTemplate/Spanish%20>.
62. WHO. Collaborating centre for pharmaceutical pricing And Reimbursement policies. Glossary of pharmaceutical terms / glosario de terminos farmaceuticos. Pag. 6. [Online]; 2012. Acceso 16 de Noviembre de 2018. Disponible en: https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/Spanish%20Glossary%20final_0.pdf.
63. FDA. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [Online].; Agosto 1997. Acceso 16 de Octubre de 2018. Disponible en:

<https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm200707.htm>.

64. Organización mundial de salud Américas. Organización Panamericana de la Salud. Cantafio, Fabio. Asesor legal de la ANMAT. Medicamentos. Página 3. [Online]. Acceso 22 de Noviembre de 2018. Disponible en: <http://www.salud.gob.ar/dels/entradas/medicamentos>.
65. Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP 41) – NF 36. Uniformidad de unidades de dosificación.. En. Estados Unidos de Norteamérica; 2018. p. 7130-7132.
66. Espinoza Peña M. Estudio de equivalencia farmacéutica in vitro de medicamentos multifuentes de paracetamol tabletas disponibles en el distrito de comas-2017. En. Lima-Perú : Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2017.
67. León Méndez G, Osorio Fortich M, Matiz Meloll G. A comparative biopharmaceutical study of brands of acetaminophen tablets 500 mg available on the colombian market - Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de acetaminofen 500 mg tabletas disponibles en el mercado colombiano. Revista cubana de farmacia. 2015; 49 (4)(630-640).
68. Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP 41) – NF 36. Monografía oficiales. Acetoaminofeno. En. Estados Unidos de Norteamérica; 2018. p. 42,43.
69. Daza Von Boec A. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de comprimidos de paracetamol de 500 mg. Tesis presentada para obtener el grado de licenciatura en “química farmacéutica” La Paz. Bolivia: Universidad mayor de San Andrés. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas; 2010.

70. Pino Paucca B. Equivalencia terapéutica del paracetamol 500 mg tabletas dispensados en la ciudad de Ica, Perú • periodo 2014 Ica: Tesis para optar el título de: químico farmacéutico; 2015.
71. Vásquez Sosa M. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de acetaminofén o paracetamol genérico 500mg tableta de producción guatemalteca que se expende en farmacias comerciales versus el medicamento innovador a través de perfiles de disolución. Tesis para optar el título de químico farmacéutico. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala.
72. Hernández Ruiz Y. Comparación de perfiles de disolución de tabletas de paracetamol-cafeína, a diferentes pH (1.2, 4.5 y 6.8), con fines de bioexención. Tesis experimental facultad de estudios superiores. Zaragoza-Mexico: UNAM, Facultad de química.
73. INALBON M, MUÑOZ R, SALLIETTI V. Estudio de bioequivalencia farmacéutica in vitro de comprimidos de paracetamol 500 mg comercializados en Córdoba, Argentina. Cordoba-Argentina: Universidad Católica de Córdoba. Universidad Jesuita, Facultad de Ciencias químicas.
74. Gaete Castro F. Validación de la metodología analítica de paracetamol y aplicación a un estudio de bioexención. Unidad de práctica tutorial para optar al título de químico farmacéutico. Santiago de Chile: Universidad de Chile, Facultad de ciencias químicas y farmaceuticas.
75. Paredes Ayala A. Comparación de perfiles de disolución de paracetamol en tabletas de 500mg multifuente e innovador comercializadas en el Perú. Trujillo-Perú: Universidad Nacional de Trujillo.
76. Organización panamericana de salud (OPS). Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. En Red

panamericana de armonizacion de la reglamentacion panamericana. ;
2011. p. 11-14.

77. Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP 42)
Información General. Evaluación de desempeño e intercambiabilidad de
medicamentos sólidos orales, biodisponibilidad, bioequivalencia y
disolución. Bioequivalencia. En. Estados Unidos de América; 2019. p.
7811.

ANEXOS

ANEXO 1 Descripción de los medicamentos evaluados

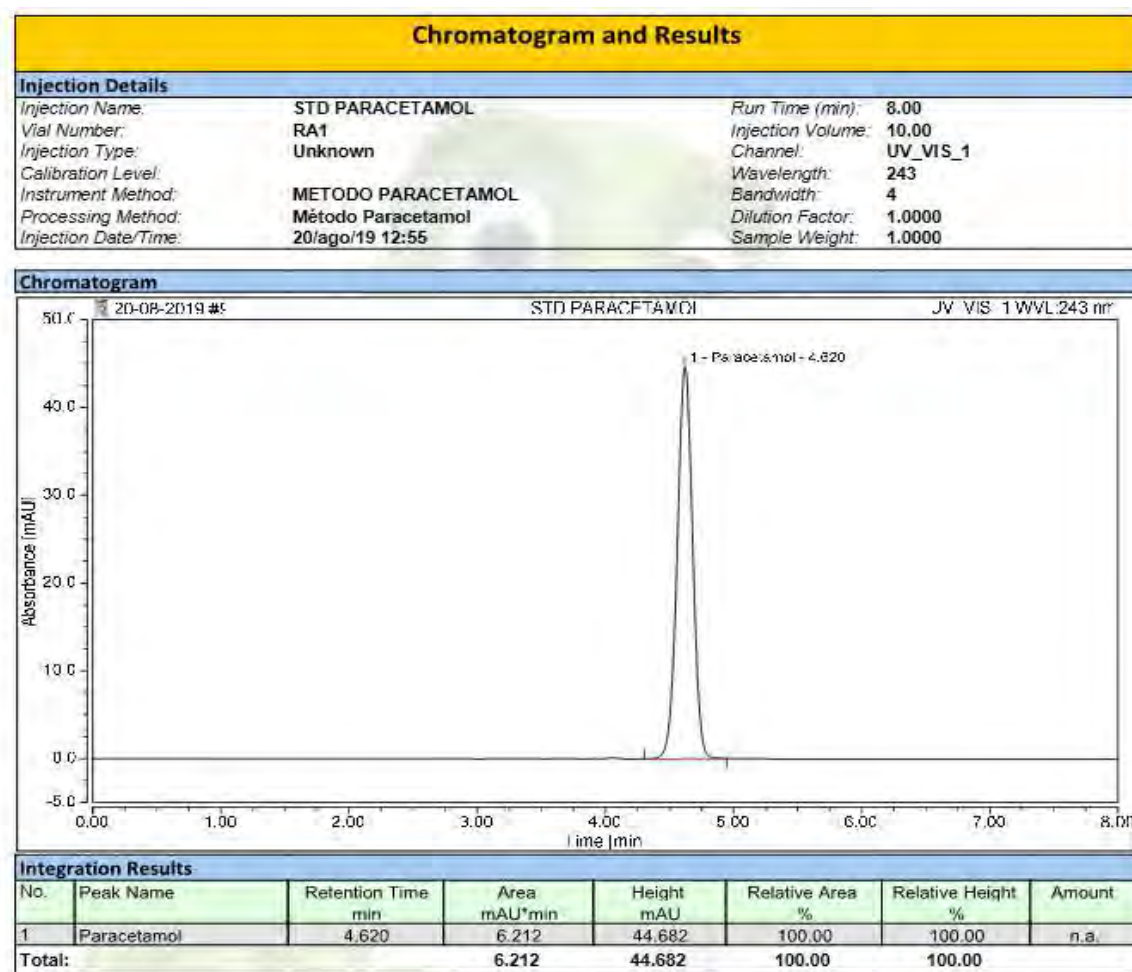
NOMBRE	PRODUCTO A	PRODUCTO B	PRODUCTO C	PRODUCTO D
Principio activo	Paracetamol	Paracetamol	Paracetamol	Paracetamol
Concentración	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
Forma farmacéutica	Tableta	Tableta	Tableta	Tableta
Presentación	Sobre*2	Blíster*10	Blíster*10	Blíster*10
Laboratorio fabricante	GSK GLAXOSMITHKLINE	QUILAB	NATURALES GENERICOS SAC	Y FARMINDUSTRIA
Procedencia	Panamá	Perú	Perú	Perú
Tipo de envase	Hermético de papel plastificado	Hermético Alu-Pvc	Hermético Alu-Pvc	Hermético Alu-Pvc
Lote	180100015	10102369	1050608	10482058
Fecha de vencimiento	nov-21	ene-22	may-21	abr-21
Número de registro sanitario	E-14831	EN-04550	EN-04988	EN-02689

FUENTE: Elaboración Propia

ANEXO 2 Datos del estándar secundario y su cromatograma de identificación del estándar Paracetamol utilizados en el ensayo de valoración

DATOS	PESO	AREAS	PROMEDIO DE AREAS
ESTÁNDAR 1		6,244	
ESTÁNDAR 2		6,230	
ESTÁNDAR 3	25,6mg	6,222	6,2204
ESTÁNDAR 4		6,194	
ESTÁNDAR 5		6,212	
POTENCIA DEL ESTANDAR		99,857	
1 ^{ER} VOLUMEN DE DILUCION		100	
ALICUOTA TOMADA		1	
2 ^{DO} VOLUMEN DE DILUCION		50	

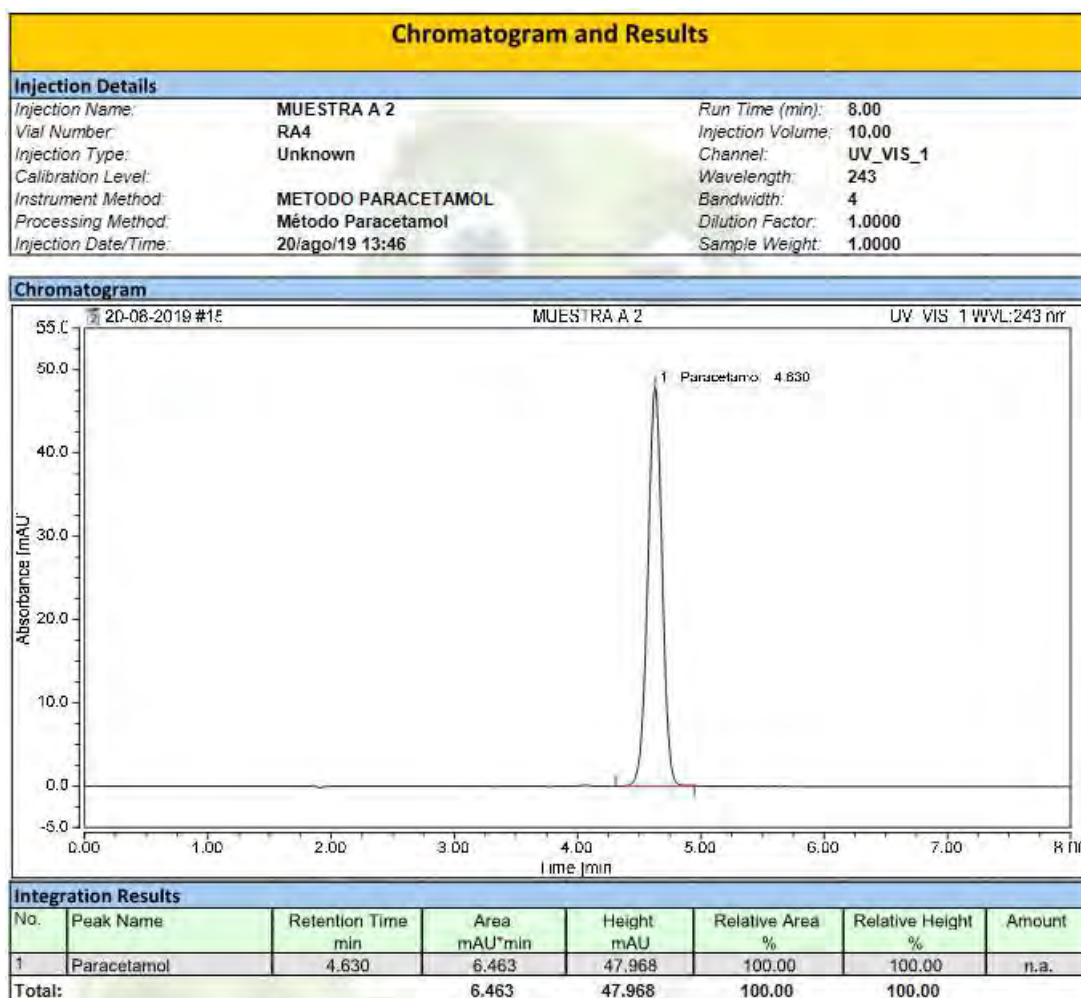
FUENTE: Elaboración propia



ANEXO 3 Valoración y cromatograma de identificación del paracetamol medicamento innovador (producto A)

MUESTRA	PESO	PESO PROMEDIO	ÁREA	mg/tab	mg/tab (promedio)	Resultado Final (mg/tab)	Resultado Final (%)
M1	61,1	591,6	6,332	503,915856	504,0352297		
	61,1	591,6	6,335	504,154603			
M2	61,0	591,6	6,463	515,184335	516,9778745	513,726498	102,7453
	61,0	591,6	6,508	518,771414			
M3	61,0	591,6	6,524	520,04682	520,1663897		
	61,0	591,6	6,527	520,285959			
D.S.R.						1,662939356	

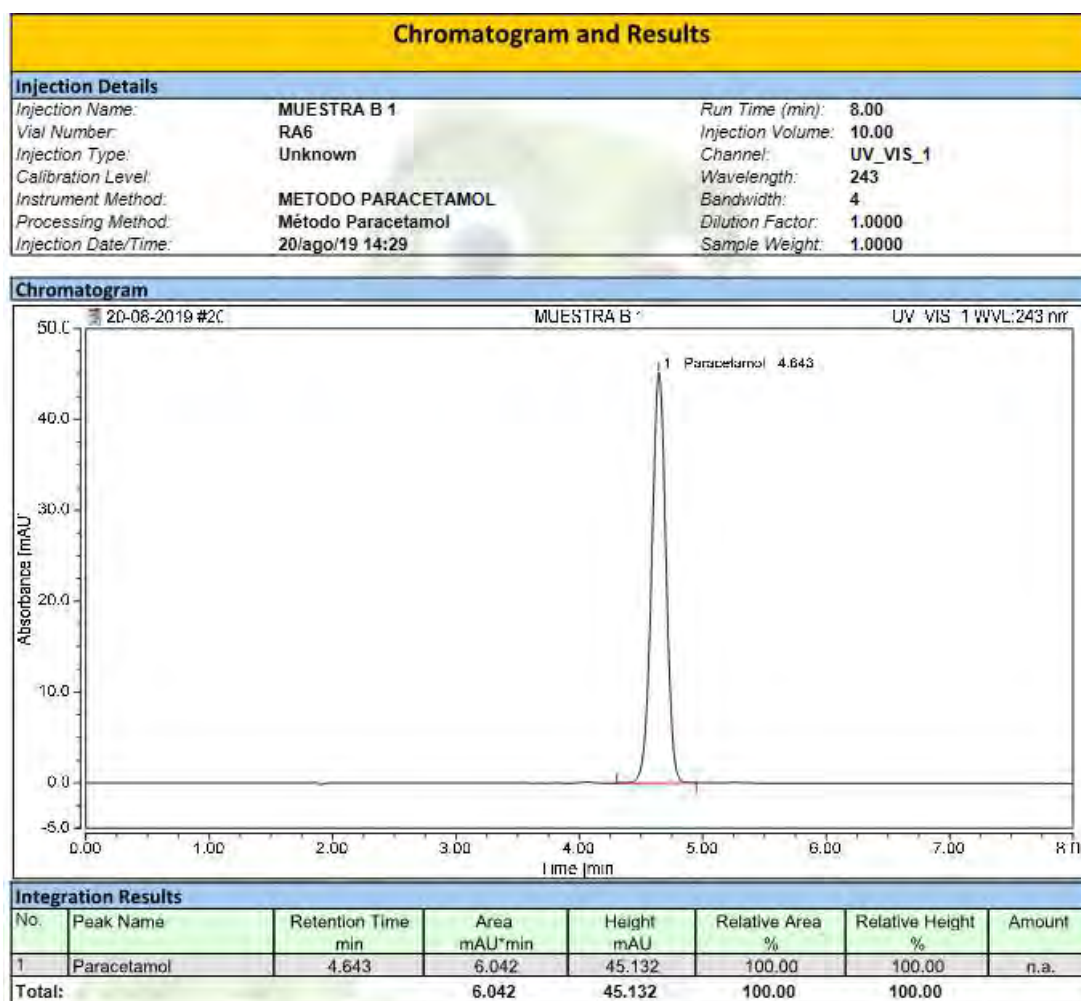
FUENTE: Elaboración propia



ANEXO 4 Valoración y cromatograma de identificación del paracetamol medicamento genérico de producción nacional (producto B)

MUESTRA	PESO	PESO PROMEDIO	ÁREA	mg/tab	mg/tab (promedio)	Resultado Final (mg/tab)	Resultado Final (%)
M1	60,9	602,1	6,091	494,959993	492,9691014		
	60,9	602,1	6,042	490,97821			
M2	60,8	602,1	6,037	491,378767	493,9833922	492,5487635	98,5097527
	60,8	602,1	6,101	496,588017			
M3	60,9	602,1	6,163	500,810776	490,6937969		
	60,9	602,1	5,914	480,576818			
D.S.R.						1,684598542	

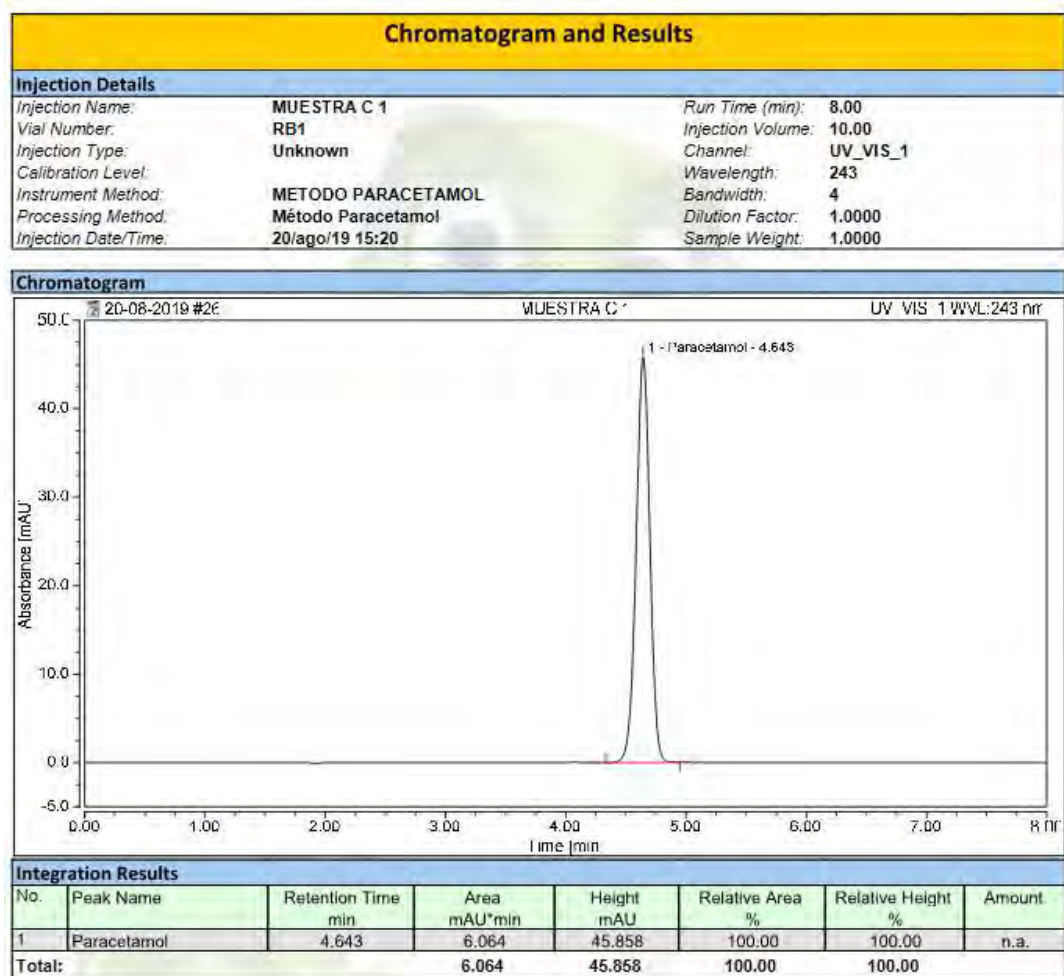
FUENTE: Elaboración propia



ANEXO 5 Valoración y cromatograma de identificación del paracetamol medicamento genérico de producción nacional (producto C)

MUESTRA	PESO	PESO PROMEDIO	AREA	mg/tab	mg/tab (promedio)	Resultado Final (mg/tab)	Resultado Final (%)
M1	60,8	603,6	5,819	474,814717	484,810387		
	60,8	603,6	6,064	494,806057			
M2	60,6	603,6	5,578	456,651911	467,9085691	474,9342406	94,9868481
	60,6	603,6	5,853	479,165227			
M3	60,6	603,6	5,805	475,23563	472,0837658		
	60,6	603,6	5,728	468,931902			
D.S.R.						1,853746481	

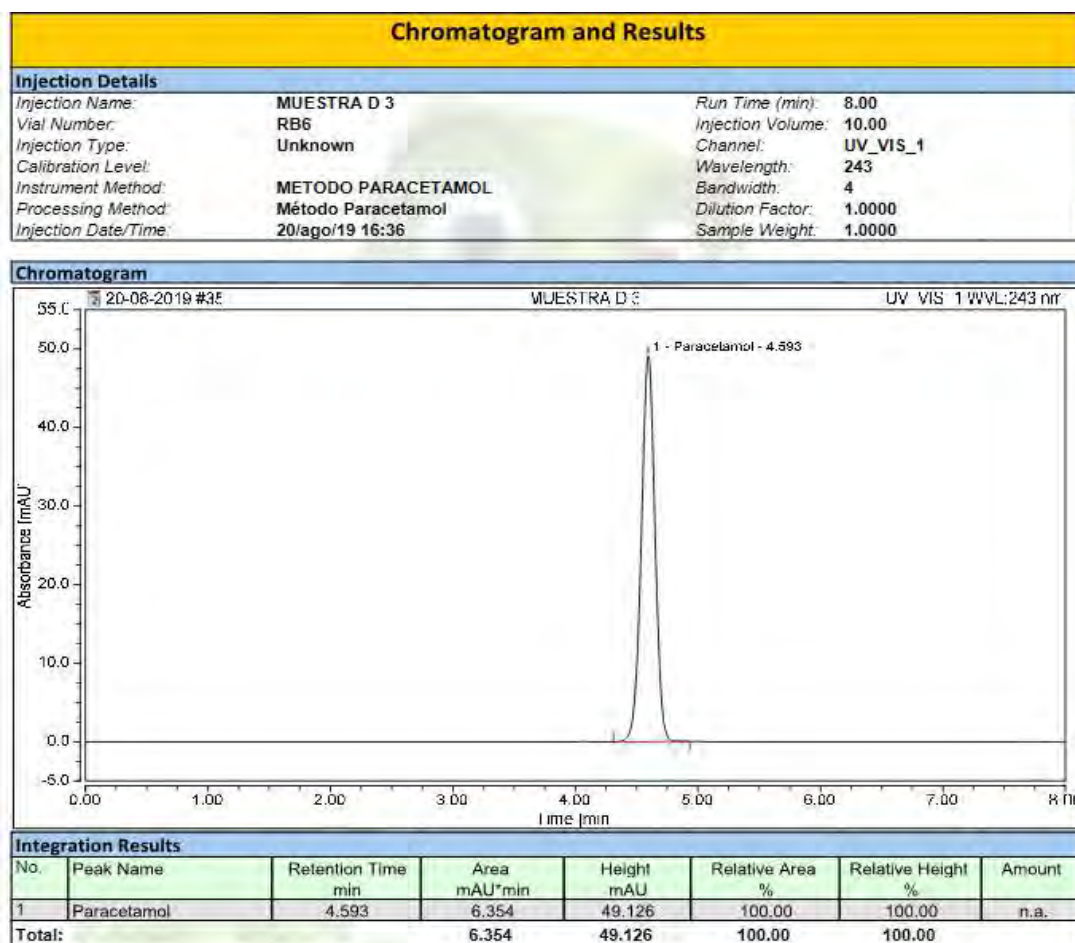
FUENTE: Elaboración propia



ANEXO 6 Valoración y cromatograma de identificación del paracetamol medicamento genérico de producción nacional (producto D)

MUESTRA	PESO	PESO PROMEDIO	ÁREA	mg/tab	mg/tab (promedio)	Resultado Final (mg/tab)	Resultado Final (%)
M1	60,2	567,5	6,303	488,324573	492,8181197		
	60,2	567,5	6,419	497,311666			
M2	60,4	567,5	6,337	489,33303	494,0047434	490,6595146	98,1319029
	60,4	567,5	6,458	498,676457			
M3	60,3	567,5	6,354	491,459417	485,1556807		
	60,3	567,5	6,191	478,851944			
DSR						0,978936422	

FUENTE: Elaboración propia



ANEXO 7 Disolución de paracetamol 500mg tabletas del medicamento innovador (producto A)

MUESTRA	PESO(mg)	ABSORVANCIA	PORCENTAJE (%)
Muestra 1	589	0,706	97,34177347
Muestra 2	591	0,706	97,34177347
Muestra 3	603	0,718	98,99630787
Muestra 4	594	0,711	98,0311628
Muestra 5	594	0,716	98,72055213
Muestra 6	589	0,718	98,99630787
		PROMEDIO	98,2379796
		D.S.R.	0,792702947

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 8 Disolución de paracetamol 500mg tabletas del medicamento genérico de producción nacional (producto B)

MUESTRA	PESOS	ABSORVANCIA	PORCENTAJE (%)
Muestra 1	596	0.704	97.47385815
Muestra 2	602	0.719	99.55071592
Muestra 3	601	0.697	96.50465786
Muestra 4	599	0.702	97.19694378
Muestra 5	609	0.712	98.58151563
Muestra 6	601	0.7	96.92002941
		PROMEDIO	97.70462013
		D.S.R.	1.170859396

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 9 Disolución de paracetamol 500mg tabletas del medicamento genérico de producción nacional (producto C)

MUESTRA	PESOS	ABSORVANCIA	PORCENTAJE (%)
Muestra 1	598	0,694	96,0892863
Muestra 2	596	0,688	95,25854319
Muestra 3	599	0,695	96,22774349
Muestra 4	600	0,697	96,50465786
Muestra 5	606	0,709	98,16614408
Muestra 6	595	0,694	96,0892863
		PROMEDIO	96,38927687
		D.S.R.	1,001050354

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 10 Disolución de paracetamol 500mg tabletas del medicamento genérico de producción nacional (producto D)

MUESTRA	PESO(mg)	ABSORVANCIA	PORCENTAJE (%)
Muestra 1	568	0,72	99,2720636
Muestra 2	572	0,73	100,6508423
Muestra 3	570	0,726	100,0993308
Muestra 4	572	0,719	99,13418573
Muestra 5	564	0,715	98,58267427
Muestra 6	560	0,72	99,2720636
		PROMEDIO	99,50186004
		D.S.R.	0,747069436

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 11 Uniformidad de unidades de dosificación de paracetamol 500mg tabletas

MUESTRA	PRODUCTO A	PRODUCTO B	PRODUCTO C	PRODUCTO D
1	102.8148	98.16617	94.67782	97.35376
2	104.5515	98.32978	93.74196	97.35376
3	102.9884	100.4567	92.8061	99.08296
4	102.8148	99.14783	95.30172	98.39128
5	103.1621	98.49339	95.4577	98.21836
6	102.2937	97.34812	94.67782	98.91004
7	102.9884	98.98422	92.96208	99.08296
8	102.8148	99.63866	92.65012	99.25588
9	103.8568	98.32978	95.61368	98.04544
10	102.8148	97.67534	93.74196	96.66208
PROMEDIO	103.11	98.657	94.163	98.236
S	0.64	0.926	1.132	0.883
AV	3.1	2.2	7.1	2.4

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 12 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento innovador (producto A) a pH 1,2

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	80.0	91.6	92.6	94.1	94.1	95.0
Muestra 2	84.0	92.6	94.1	101.4	97.0	100.2
Muestra 3	82.5	90.6	94.6	98.5	94.6	94.1
Muestra 4	78.5	90.6	92.1	92.6	95.0	96.0
Muestra 5	82.0	90.1	98.0	96.0	94.1	93.1
Muestra 6	78.0	91.1	95.6	93.6	93.6	100.2
Muestra 7	81.5	93.1	98.5	94.1	94.1	94.5
Muestra 8	83.0	96.0	94.6	93.1	95.0	95.0
Muestra 9	80.0	90.6	93.6	92.2	93.6	93.1
Muestra 10	83.0	92.6	96.5	94.1	95.0	95.0
Muestra 11	83.5	91.1	95.6	94.6	95.0	95.0
Muestra 12	84.5	91.1	96.0	93.6	94.1	94.1
Mínimo	78.0	90.1	92.1	92.2	93.6	93.1
Máximo	84.5	96.0	98.5	101.4	97.0	100.2
Promedio	81.7	91.7	95.1	94.8	94.6	95.4
CV	2.6153	1.7871	2.0581	2.7889	0.9786	2.4973

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 13 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto B) a pH 1,2

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	44,5	78,7	87,2	89,7	93,6	94,6
Muestra 2	54,5	76,2	85,3	89,2	93,1	93,1
Muestra 3	59,5	77,7	85,3	87,8	92,6	94,1
Muestra 4	48,5	73,8	84,8	89,7	94,1	95,0
Muestra 5	61,0	77,7	85,3	89,7	94,1	94,1
Muestra 6	54,0	72,3	83,3	88,3	93,1	93,6
Muestra 7	50,0	76,7	86,7	88,8	91,7	92,6
Muestra 8	54,5	76,7	85,8	88,8	93,1	92,2
Muestra 9	53,0	73,8	85,8	87,8	92,2	91,7
Muestra 10	52,0	76,7	82,3	87,3	91,7	92,2
Muestra 11	52,5	78,2	87,2	88,8	92,6	92,6
Muestra 12	57,5	77,2	86,7	89,2	92,6	92,6
Mínimo	44.5	72.3	82.3	87.3	91.7	91.7
Máximo	61.0	78.7	87.2	89.7	94.1	95.0
Promedio	53.5	76.3	85.5	88.8	92.9	93.2
CV	8.5950	2.6215	1.7537	0.9320	0.8766	1.1376

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 14 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto C) a pH 1,2

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	62,5	86,1	93,6	95,1	96,0	96,9
Muestra 2	60,0	83,2	95,1	93,6	96,5	96,0
Muestra 3	62,0	83,2	93,1	95,1	95,0	95,0
Muestra 4	62,5	82,7	92,1	94,1	98,9	98,8
Muestra 5	65,0	84,6	94,1	93,1	96,0	95,0
Muestra 6	61,5	85,1	93,1	96,0	96,0	97,4
Muestra 7	66,0	84,6	92,1	93,6	94,6	94,1
Muestra 8	68,5	85,1	95,6	95,5	95,0	94,1
Muestra 9	69,5	87,1	96,0	96,0	97,0	97,4
Muestra 10	67,0	87,1	96,5	95,1	96,0	96,0
Muestra 11	64,5	85,1	93,6	94,6	94,6	97,4
Muestra 12	59,0	83,2	90,2	93,1	95,0	93,1
Mínimo	59.0	82.7	90.2	93.1	94.6	93.1
Máximo	69.5	87.1	96.5	96.0	98.9	98.8
Promedio	64.0	84.8	93.8	94.6	95.9	95.9
CV	5.1715	1.7977	1.9598	1.1150	1.2651	1.7851

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 15 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto D) a pH 1,2

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	50,5	68,8	85,3	92,6	96,0	96,4
Muestra 2	58,0	76,2	84,8	93,6	93,6	96,9
Muestra 3	57,5	84,2	89,2	94,1	96,0	94,5
Muestra 4	67,5	89,1	92,1	94,6	93,6	95,0
Muestra 5	59,0	87,6	87,7	91,7	95,5	94,5
Muestra 6	56,0	89,6	94,1	93,6	95,0	96,4
Muestra 7	89,5	93,6	94,1	94,1	94,6	93,6
Muestra 8	70,0	84,2	93,6	93,6	97,0	96,0
Muestra 9	59,5	76,2	89,2	91,7	94,1	95,5
Muestra 10	59,0	82,7	88,7	92,6	94,1	95,0
Muestra 11	74,0	82,7	89,7	93,6	94,1	95,0
Muestra 12	66,5	80,7	90,2	96,0	92,6	92,6
Mínimo	50.5	83.0	89.9	93.5	94.7	95.1
Máximo	89.5	93.6	94.1	96.0	97.0	96.9
Promedio	63.9	83.0	89.9	93.5	94.7	95.1
CV	16.3371	8.2466	3.4984	1.3111	1.3171	1.2974

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 16 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento innovador (producto A) a pH 4,5

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	61,5	88,6	96,5	95,5	96,0	96,0
Muestra 2	52,5	83,2	99,5	100,9	97,9	98,3
Muestra 3	48,5	67,3	92,1	93,6	97,0	97,4
Muestra 4	51,0	62,4	97,0	95,1	95,0	96,9
Muestra 5	70,0	83,7	100,9	96,5	96,5	96,9
Muestra 6	73,0	84,6	99,0	96,5	96,5	99,3
Muestra 7	54,0	84,2	95,1	97,5	94,6	95,0
Muestra 8	61,5	86,6	92,6	97,5	96,0	95,5
Muestra 9	47,0	65,8	87,2	93,6	97,4	95,0
Muestra 10	49,0	90,6	81,8	91,7	96,5	96,4
Muestra 11	60,0	91,6	91,1	95,5	96,0	95,0
Muestra 12	46,5	83,2	94,1	96,0	97,0	95,0
Mínimo	46.5	62.4	81.8	91.7	94.6	95.0
Máximo	73.0	91.6	100.9	100.9	97.9	99.3
Promedio	56.2	81.0	93.9	95.8	96.4	96.4
CV	15.9012	12.3326	5.8070	2.4364	0.9763	1.4778

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 17 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto B) a pH 4,5

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	37,5	72,8	87,2	92,2	96,5	98,3
Muestra 2	46,0	76,2	85,8	91,7	96,5	96,9
Muestra 3	53,0	76,2	86,7	91,2	95,5	97,9
Muestra 4	51,5	77,2	87,2	91,7	96,0	97,9
Muestra 5	61,5	76,2	87,7	92,2	96,0	96,9
Muestra 6	73,0	78,2	88,7	92,6	97,4	98,3
Muestra 7	50,5	76,7	87,7	92,2	95,5	96,9
Muestra 8	52,5	75,7	87,2	92,2	97,9	96,9
Muestra 9	51,0	75,2	86,7	91,7	96,0	96,9
Muestra 10	48,5	73,8	86,7	92,6	97,0	97,4
Muestra 11	47,0	73,8	86,7	91,7	96,5	96,9
Muestra 12	49,5	76,7	87,2	90,7	95,0	97,9
Mínimo	37.5	72.8	85.8	90.7	95.0	96.9
Máximo	73.0	78.2	88.7	92.6	97.9	98.3
Promedio	51.8	75.7	87.1	91.9	96.3	97.4
CV	16.7236	2.1041	0.8248	0.6148	0.8588	0.6047

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 18 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto C) a pH 4,5

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	70,5	86,6	97,5	94,1	98,9	95,0
Muestra 2	70,5	90,6	97,0	97,5	99,4	97,4
Muestra 3	69,5	90,1	99,0	97,0	96,5	95,0
Muestra 4	68,0	85,6	93,6	94,1	95,0	91,2
Muestra 5	67,5	87,6	92,6	94,6	96,5	95,0
Muestra 6	67,0	90,1	94,6	97,0	97,9	96,4
Muestra 7	77,0	91,1	98,5	100,4	98,4	98,3
Muestra 8	73,0	87,6	100,9	98,9	97,9	96,9
Muestra 9	68,5	90,6	99,5	99,9	98,4	97,9
Muestra 10	71,0	90,6	101,4	101,9	98,9	100,7
Muestra 11	70,5	90,1	99,5	99,4	97,9	96,9
Muestra 12	71,0	89,1	100,0	100,9	97,9	97,9
Mínimo	67.0	85.6	92.6	94.1	95.0	91.2
Máximo	77.0	91.1	101.4	101.9	99.4	100.7
Promedio	70.3	89.1	97.8	98.0	97.8	96.5
CV	3.8622	2.0294	2.9385	2.7523	1.2578	2.4296

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 19 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto D) a PH 4,5

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	74,5	95,0	96,0	97,5	98,4	97,9
Muestra 2	70,0	88,1	95,1	96,5	97,4	97,9
Muestra 3	68,5	93,6	96,0	98,0	98,9	96,9
Muestra 4	82,0	97,0	96,0	97,5	99,4	97,9
Muestra 5	74,0	88,1	95,1	96,0	97,4	96,4
Muestra 6	78,5	90,1	97,5	96,0	97,0	96,0
Muestra 7	76,5	92,1	95,1	97,0	98,4	96,4
Muestra 8	73,5	89,1	95,1	97,0	98,4	96,4
Muestra 9	69,0	89,1	95,1	99,4	99,4	97,4
Muestra 10	73,0	90,6	95,1	96,5	97,9	96,0
Muestra 11	72,5	90,6	95,1	97,5	98,9	98,3
Muestra 12	74,5	92,6	96,0	98,9	98,4	97,4
Mínimo	68.5	88.1	95.1	96.0	97.0	96.0
Máximo	82.0	97.0	97.5	99.4	99.4	98.3
Promedio	73.9	91.3	95.6	97.3	98.3	97.1
CV	5.2515	3.0704	0.8019	1.0904	0.7743	0.8434

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 20 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento innovador (producto A) a pH 6,8

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	71,5	88,6	92,1	94,1	95,0	95,0
Muestra 2	74,0	87,6	92,1	95,5	94,1	93,1
Muestra 3	74,0	87,6	92,1	95,1	94,1	93,6
Muestra 4	71,5	88,1	92,1	92,6	97,4	97,4
Muestra 5	69,5	88,1	90,7	94,1	93,6	93,6
Muestra 6	69,5	88,6	94,1	93,6	94,1	94,1
Muestra 7	73,5	89,6	94,1	95,1	93,6	93,6
Muestra 8	70,0	86,6	93,1	92,6	93,6	93,1
Muestra 9	67,5	88,6	90,7	93,1	95,0	95,0
Muestra 10	76,0	90,1	92,1	92,6	95,5	95,5
Muestra 11	72,0	90,1	92,6	92,2	93,6	93,6
Muestra 12	73,5	89,1	90,7	92,6	96,5	96,4
Mínimo	67.50	86.63	90.65	92.15	93.60	93.10
Máximo	76.00	90.09	94.08	95.55	97.44	97.38
Promedio	71.88	88.56	92.20	93.61	94.68	94.49
CV	3.3967	1.1786	1.2785	1.2301	1.3348	1.4611

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 21 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto B) a pH 6,8

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	50,5	73,8	80,9	87,3	92,2	94,1
Muestra 2	51,5	74,3	81,3	85,8	89,3	90,3
Muestra 3	52,0	74,3	81,3	85,8	89,8	90,7
Muestra 4	53,0	74,3	82,8	86,3	90,2	92,2
Muestra 5	53,0	74,3	81,3	88,3	90,2	93,1
Muestra 6	47,5	75,2	81,3	86,3	89,3	92,2
Muestra 7	50,5	76,2	82,8	87,3	91,7	92,2
Muestra 8	51,0	75,2	82,3	88,3	90,7	93,6
Muestra 9	51,0	72,3	82,8	88,8	89,8	92,2
Muestra 10	55,0	75,2	82,8	86,8	89,3	91,2
Muestra 11	52,5	76,2	83,3	87,8	91,7	94,1
Muestra 12	53,5	72,8	81,8	86,8	90,7	93,1
Mínimo	47.50	72.27	80.85	85.85	89.28	90.25
Máximo	55.00	76.23	83.30	88.76	92.16	94.05
Promedio	51.75	74.50	82.08	87.14	90.40	92.39
CV	3.6733	1.6399	1.0022	1.1216	1.1168	1.3425

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 22 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto C) a pH 6,8

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	65,0	85,6	91,6	91,7	95,5	96,0
Muestra 2	65,0	85,6	91,1	93,6	91,7	93,1
Muestra 3	68,0	86,6	91,1	91,2	93,1	93,1
Muestra 4	68,0	85,6	89,2	93,6	94,6	95,0
Muestra 5	69,5	87,1	90,7	92,6	92,2	93,1
Muestra 6	63,0	85,1	88,7	92,6	94,1	93,6
Muestra 7	62,5	84,6	87,7	92,6	93,1	93,6
Muestra 8	66,5	85,6	88,2	93,6	93,6	93,1
Muestra 9	65,5	86,1	92,6	92,6	94,1	94,1
Muestra 10	64,5	84,6	93,1	91,7	93,1	93,1
Muestra 11	66,5	84,2	90,7	93,1	94,6	94,1
Muestra 12	68,0	86,1	89,2	95,1	96,5	93,1
Mínimo	62.50	84.15	87.71	91.18	91.68	93.10
Máximo	69.50	87.12	93.10	95.06	96.48	95.95
Promedio	66.00	85.59	90.32	92.84	93.84	93.73
CV	3.2464	1.0004	1.9122	1.1458	1.4385	0.9744

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 23 Porcentaje disuelto de paracetamol 500mg tabletas medicamento genérico (producto D) a pH 6,8

% / TIEMPO	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 1	67,0	81,2	89,7	92,2	94,6	94,1
Muestra 2	71,5	78,2	90,2	91,7	93,6	94,5
Muestra 3	64,5	78,7	90,2	91,7	93,6	95,0
Muestra 4	69,5	82,7	91,1	91,7	93,6	94,1
Muestra 5	69,5	79,2	89,7	93,1	93,6	96,4
Muestra 6	73,5	82,2	87,7	93,1	93,6	93,1
Muestra 7	70,0	79,7	91,6	92,6	94,1	92,6
Muestra 8	67,5	79,2	91,1	92,2	93,6	94,1
Muestra 9	66,5	78,7	92,1	92,6	93,1	94,5
Muestra 10	72,0	79,7	92,6	91,2	94,1	92,6
Muestra 11	73,5	81,2	89,2	91,7	93,6	98,8
Muestra 12	66,5	82,2	89,2	89,7	94,1	95,5
Mínimo	64.50	78.21	87.71	89.73	93.12	92.63
Máximo	73.50	82.67	92.61	93.12	94.56	98.80
Promedio	69.29	80.23	90.36	91.95	93.76	94.60
CV	4.2463	1.9414	1.5589	1.0173	0.3985	1.8271

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 24 Pruebas de disolución del producto B, C y D “pH 1.2”: Test Anova de medidas repetidas

Pruebas de efectos intra -sujetos							
Medida: Porcentaje							
Origen	PRODUCTO	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
D i s o l u c i ó n	Esfericidad asumida	B	13,774,326	5	2,754,865	577,697	,000
		C	9,454,136	5	1,890,827	731,216	,000
		D	9,454,136	5	1,890,827	731,216	,000
	Greenhouse-Geisser	B	13,774,326	1,552	8,874,938	577,697	,000
		C	9,454,136	2,022	4,675,695	731,216	,000
		D	8,685,467	1,647	5,273,377	74,109	,000
	Huynh-Feldt	B	13,774,326	1,760	7,828,120	577,697	,000
		C	9,454,136	2,480	3,812,462	731,216	,000
		D	8,685,467	1,899	4,572,876	74,109	,000
	Límite inferior	B	13,774,326	1,000	13,774,326	577,697	,000
		C	9,454,136	1,000	9,454,136	731,216	,000
		D	8,685,467	1,000	8,685,467	74,109	,000

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 25 Pruebas de disolución del producto B, C y D “pH 4.5”: Test Anova de medidas repetidas

Pruebas de efectos intra -sujetos							
Medida: Porcentaje							
Origen	PRODUCTO	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
D i s o l u c i ó n	Esfericidad asumida	B	18,090,176	5	3,618,035	302,232	,000
		C	7,210,269	5	1,442,054	594,702	,000
		D	5,226,728	5	1,045,346	284,450	,000
	Greenhouse-Geisser	B	18,090,176	1,080	16,747,831	302,232	,000
		C	7,210,269	3,214	2,243,425	594,702	,000
		D	5,226,728	1,798	2,906,625	284,450	,000
	Huynh-Feldt	B	18,090,176	1,105	16,370,646	302,232	,000
		C	7,210,269	4,697	1,535,230	594,702	,000
		D	5,226,728	2,128	2,456,528	284,450	,000
	Límite inferior	B	18,090,176	1,000	18,090,176	302,232	,000
		C	7,210,269	1,000	7,210,269	594,702	,000
		D	5,226,728	1,000	5,226,728	284,450	,000

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 26 Pruebas de disolución del producto B, C y D “pH 6.8”: Test Anova de medidas repetidas

Pruebas de efectos intra intra-sujetos							
Medida: Porcentaje							
Origen	PRODUCTO	Tipo III de suma de cuadrados	gl.	Media cuadrática	F	Sig.	
D i s o l u c i ó n	Esfericidad asumida	B	13,744,238	5	2,748,848	2,052,667	,000
		C	6,967,263	5	1,393,453	743,989	,000
		D	5,980,008	5	1,196,002	403,487	,000
	Greenhouse-Geisser	B	13,744,238	2,598	5,290,880	2,052,667	,000
		C	6,967,263	3,084	2,258,934	743,989	,000
		D	5,980,008	2,940	2,033,712	403,487	,000
	Huynh-Feldt	B	13,744,238	3,472	3,958,599	2,052,667	,000
		C	6,967,263	4,423	1,575,203	743,989	,000
		D	5,980,008	4,130	1,447,975	403,487	,000
	Límite inferior	B	13,744,238	1,000	13,744,238	2,052,667	,000
		C	6,967,263	1,000	6,967,263	743,989	,000
		D	5,980,008	1,000	5,980,008	403,487	,000

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 27 Descripción del envase mediató e inmediato de los medicamentos

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 28 Evaluación organoléptica de las tabletas

DESCRIPCIÓN	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO	PRODUCTO
	A	B	C	D
Aspecto				
Foma				
Color				
Olor				

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 29 Disolución del principio activo

MUESTRA	PANADOL	QUILAB	PORTUGAL	FARMINDUSTRIA
	Producto A (mg)	Producto B (mg)	Producto C (mg)	Producto D (mg)
Muestra 1				
Muestra 2				
Muestra 3				
Muestra 4				
Muestra 5				
Muestra 6				
Muestra 7				
Muestra 8				
Muestra 9				
Muestra 10				
Muestra 11				
Muestra 12				
Muestra 13				

Muestra 14
 Muestra 15
 Muestra 16
 Muestra 17
 Muestra 18
 Muestra 19
 Muestra 20

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 30 Cuantificación del principio activo

	PESO (mg)	PESO PROMEDIO (mg)	ÁREA
Estándar			Lectura1:
			Lectura2:
			Lectura3:
			Lectura4:
			Lectura5:
Muestra M1			Lectura1:
			Lectura2:
Muestra M2			Lectura1:
			Lectura2:
Muestra M3			Lectura1:
			Lectura2:

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 31 Disolución del principio activo

	PESO (mg)	ABSORVANCIA
Estándar		Lectura1:
		Lectura2:
		Lectura3:
Muestra 1		Lectura1:
		Lectura2:
		Lectura3:
Muestra 2		Lectura1:
		Lectura2:
		Lectura3:
Muestra 3		Lectura1:
		Lectura2:
		Lectura3:
Muestra 4		Lectura1:
		Lectura2:
		Lectura3:
Muestra 5		Lectura1:
		Lectura2:
		Lectura3:
Muestra 6		Lectura1:
		Lectura2:
		Lectura3:

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 32 Curva de calibración del estándar

Concentration	ABSORVANCIA (nm)		
	LECTURA 1	LECTURA 2	LECTURA 3
20%			
40%			
60%			
80%			
100%			
120%			

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 33 Perfil de disolución producto A, B, C y D

MUESTRA	TIEMPO	ABSORVANCIA (nm)						
		5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	25 Min.	30 Min.	45 Min.
	Lectura 1							
	Lectura 2							
Muestra 1	Lectura 3							
	Lectura 1							
	Lectura 2							
Muestra 2	Lectura 3							
	Lectura 1							
	Lectura 2							
Muestra 3	Lectura 3							
	Lectura 1							
	Lectura 2							
Muestra 4	Lectura 3							
	Lectura 1							
	Lectura 2							
Muestra 5	Lectura 3							
	Lectura 1							
	Lectura 2							
Muestra 6	Lectura 3							
	Lectura 1							
	Lectura 2							
Muestra 7	Lectura 3							
	Lectura 1							
	Lectura 2							
Muestra 8	Lectura 3							
	Lectura 1							
	Lectura 2							
Muestra 9	Lectura 3							
	Lectura 1							
Muestra 10	Lectura 2							
	Lectura 3							
	Lectura 1							
Muestra 11	Lectura 2							
	Lectura 3							
	Lectura 1							
Muestra 12	Lectura 2							
	Lectura 3							

FUENTE: Elaboración propia

ANEXO 34 Documento de declaración de conflictos de interés

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

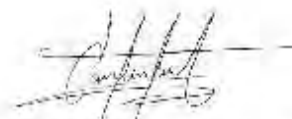
Mediante el presente documento nosotros Ydalia Griselda Huallparimachi Carbajal con código de alumno 120361; y César Augusto Huamanñahui Ovalle con código de alumno 114265 declaramos bajo juramento no presentar ningún conflicto de interés de diferentes tipos de relaciones, pasadas o presentes, tales como labores de contratación, consultoría, inversión, financiación de la investigación, relación familiar, y otras, con los laboratorios de producción nacional Portugal, Farminustria y Quilab, cuyos laboratorios producen Paracetamol 500mg tabletas, muestras que fueron empleadas en el presente estudio.

Como constancia de lo expresado en la presente declaración se firma a continuación.

Cusco, enero 2023



Ydalia Griselda
Huallparimachi Carbajal



César Augusto
Huamanñahui Ovalle

FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA 1 MEDICAMENTO INNOVADOR (PRODUCTO A)



FOTOGRAFÍA 2 MEDICAMENTO GENÉRICO DE PRODUCCIÓN NACIONAL (PRODUCTO B)



**FOTOGRAFÍA 3 MEDICAMENTO GENÉRICO DE PRODUCCIÓN NACIONAL
(PRODUCTO C)**



**FOTOGRAFÍA 4 MEDICAMENTO GENÉRICO DE PRODUCCIÓN NACIONAL
(PRODUCTO D)**



FOTOGRAFÍA 5 MEDICIÓN DE pH



FOTOGRAFÍA 6 DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS



FOTOGRAFÍA 7 PULVERIZACIÓN DE PARACETAMOL 500mg TABLETAS

