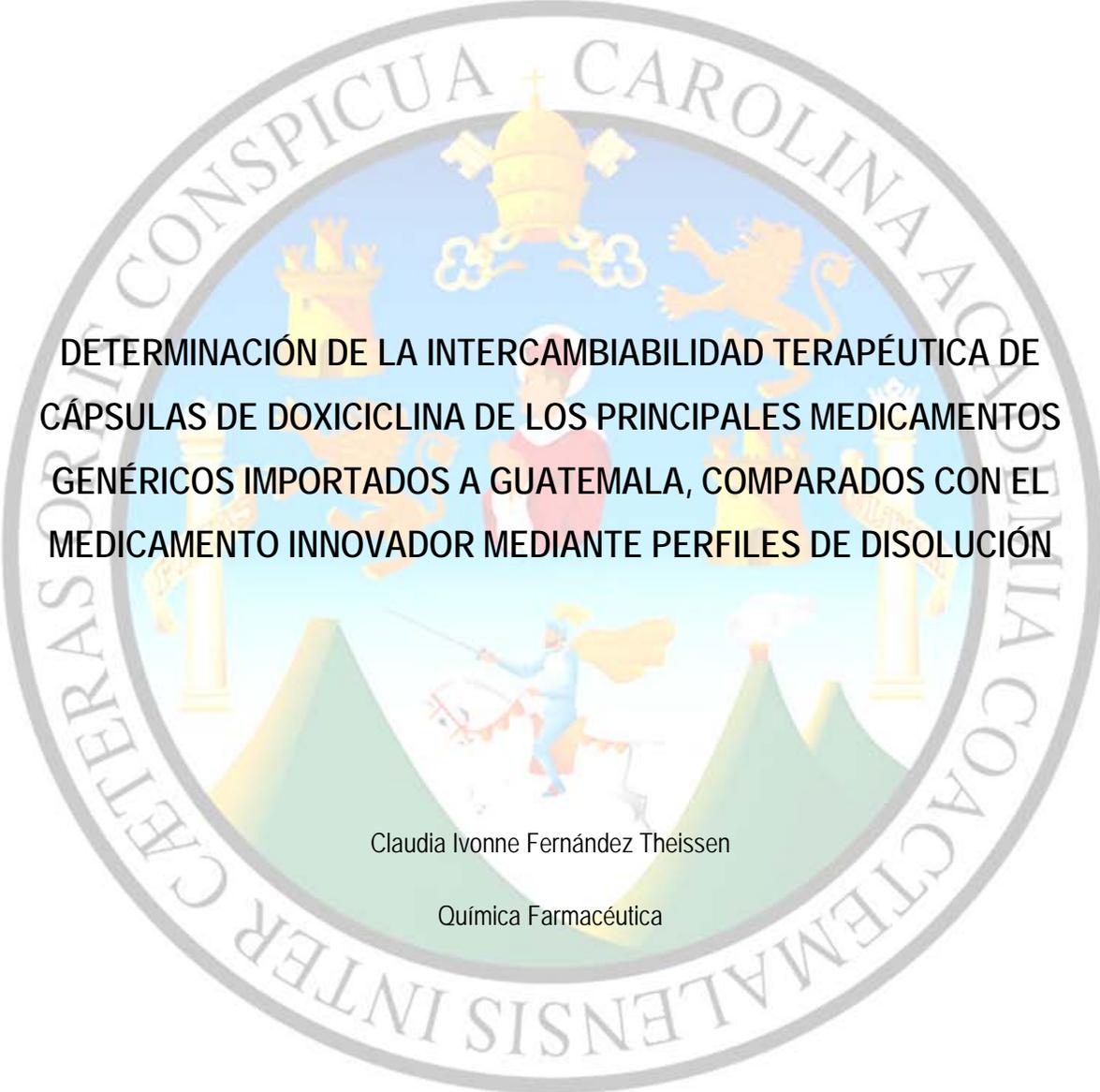


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a man on a white horse, holding a staff, set against a background of green hills and a blue sky. Above the figure is a golden crown with a cross on top. The seal is surrounded by a grey border containing the Latin motto "CETERAS ORBIT CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER".

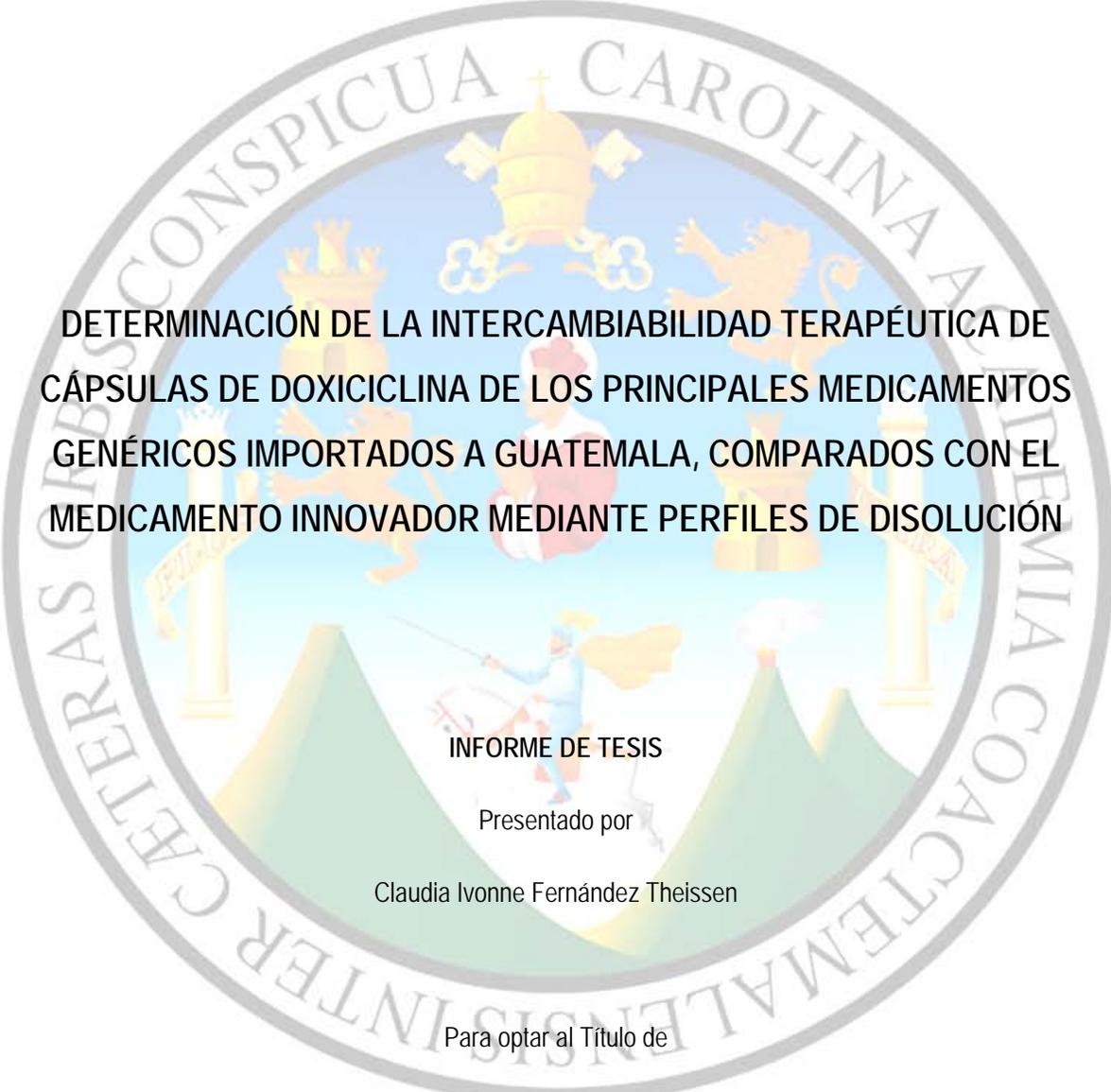
**DETERMINACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA DE  
CÁPSULAS DE DOXICICLINA DE LOS PRINCIPALES MEDICAMENTOS  
GENÉRICOS IMPORTADOS A GUATEMALA, COMPARADOS CON EL  
MEDICAMENTO INNOVADOR MEDIANTE PERFILES DE DISOLUCIÓN**

Claudia Ivonne Fernández Theissen

Química Farmacéutica

Guatemala, Noviembre de 2,010

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a knight in blue and gold armor, holding a sword and a shield, standing on a green hill. Above the knight is a golden crown with a cross on top. The background is light blue with a white cloud. The seal is surrounded by a grey border containing the Latin motto: "CETERAS OBSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER".

**DETERMINACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA DE  
CÁPSULAS DE DOXICICLINA DE LOS PRINCIPALES MEDICAMENTOS  
GENÉRICOS IMPORTADOS A GUATEMALA, COMPARADOS CON EL  
MEDICAMENTO INNOVADOR MEDIANTE PERFILES DE DISOLUCIÓN**

**INFORME DE TESIS**

Presentado por

Claudia Ivonne Fernández Theissen

Para optar al Título de

Química Farmacéutica

Guatemala, Noviembre de 2,010

## MIEMBROS DE JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. María Estuardo Guerra Valle	Vocal IV
Br. Berta Alejandra Morales Mérida	Vocal V

## ACTO QUE DEDICO

A Dios:

Por consentirme tanto y darme todo lo necesario para salir adelante. Gracias por guiar mis pasos en la vida y cuidarme a cada momento.

A mi Papá:

Por todo tu cariño, consejos y apoyo. Gracias papito sin ti no lo habría logrado. Gracias por todo lo que me has dado incondicionalmente, todo tu esfuerzo está dando frutos papá.

A mi Mamá:

Por ser la fuente de mi aspiración e inspiración, mi mejor amiga, mi mayor ayuda y apoyo. Gracias mamumi porque siempre has creído en mí.

A mis abuelitos:

Alfredo (+), Sofía, Francisco (+) y Elidita (+), por todo su cariño, cuidados, consejos y por darme la niñez que tuve; especialmente a mi Mamaba por inculcar en mí tu disciplina y por haberme enseñado que todo en la vida debe hacerse con amor.

A mis Hermanos:

Ana, Andrea y José, por todo su apoyo, comprensión, ayuda, bromas, compañía y cariño. Gracias porque ustedes me hacen sonreír, me mantienen entretenida y me alegran la vida.

A toda mi Familia:

Por el cariño y apoyo brindado, especialmente a mi tía Sura, gracias por todo tu apoyo, ayuda, cuidados y cariño.

A mis amigos:

Por aguantarme, por estar allí siempre a pesar de que los descuido tanto y por todo su cariño, ayuda y apoyo. Gracias por su amistad incondicional y perdurable, y por los lindos recuerdos.

A mis profesores:

Por la formación profesional y ética inculcada en mí, por sus consejos y ayuda a lo largo de toda mi carrera.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad San Carlos de Guatemala.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Al Laboratorio Nacional de Salud, por darme la oportunidad de realizar mi trabajo de tesis, especialmente a la Licda. Doris Solís de Díaz por su apoyo y comprensión.

Al Lic. Estuardo Serrano, por su comprensión, ayuda y apoyo para la realización de esta investigación.

A la Licda. Lucrecia Martínez de Haase, por su revisión, ayuda y comprensión para la realización de esta investigación.

Al Lic. Julio Chinchilla, por su amistad, asesoría y ayuda para la realización de esta investigación.

Al Lic. Federico Nave y al Ing. Marco Aceituno por su ayuda y asesoría en la parte estadística para la realización de este trabajo de investigación.

A todos mis compañeros y amigos de trabajo por su apoyo, ayuda y comprensión; especialmente al Lic. Douglass Marroquín por su ayuda, consejos y asesoría, a la Licda. Dora Navas por su ayuda y comprensión, y a la Sra. Julia Hernández por todo su apoyo.

# ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	3
3. Antecedentes	5
3.1 Disolución	5
3.1.1 Velocidad de Disolución	5
3.2 Pruebas de disolución y perfiles de disolución	7
3.2.1 Prueba de Disolución	7
3.2.2 Perfiles de disolución	8
3.3 Prueba in vitro	9
3.3.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	11
3.3.1.1 Solubilidad	12
3.3.1.2 Permeabilidad	12
3.3.1.3 Disolución	12
3.4 Perfiles de disolución y equivalencia <i>in vitro</i>	13
3.4.1 Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud	14
3.4.2 Modelo independiente de la región de confianza multivariada	16
3.4.3 Modelo dependiente de aproximaciones	16
3.5 Información farmacológica	17
3.5.1 Información general	17
3.5.2 Actividad antimicrobiana	17
3.5.3 Usos clínicos	18
3.5.4 Farmacocinética	19
3.5.5 Clasificación Biofarmacéutica	20
3.6 Marcas registradas en Guatemala del principio activo a estudiar	20
3.7 Estudios previos de disolución en Guatemala	20
4. Justificación	24
5. Objetivos	25
5.1 Objetivo general	25
5.2 Objetivos específicos	25
6. Hipótesis	26
7. Materiales y Métodos	27

7.1	Universo de trabajo y muestra	27
7.1.1	Universo de trabajo	27
7.1.2	Muestra	27
7.2	Recursos	28
7.2.1	Recursos humanos	28
7.2.2	Recursos institucionales	28
7.2.3	Recursos materiales	28
7.2.3.1	Equipo	28
7.2.3.2	Reactivos	28
7.2.3.3	Cristalería	28
7.2.3.4	Otros materiales	29
7.3	Métodos	29
7.3.1	Procedimiento de análisis	29
7.3.1.1	Requisitos de la prueba <i>in vitro</i>	29
7.3.1.2	Método	30
7.3.2	Diseño de la Investigación	32
7.3.2.1	Tipo de Investigación	32
7.3.2.2	Diseño metodológico	33
7.3.2.3	Método de análisis e interpretación de resultados	33
8.	Resultados	36
9.	Discusión de resultados	39
10.	Conclusiones	43
11.	Recomendaciones	44
12.	Referencias	45
13.	Anexos	48

## 1. RESUMEN

La disolución es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve (1). El valor de la disolución como herramienta de control de calidad para predecir el comportamiento *in vivo* de un producto medicamentoso está significativamente ligado si una correlación *in vitro-in vivo* es establecida. La prueba *in vitro* sirve como herramienta para distinguir entre productos medicamentosos que cumplen y los que no cumplen con respecto a la intercambiabilidad terapéutica. Productos que cumplen son bioequivalentes, en términos de comportamiento *in vivo*, mientras que los productos que no cumplen no lo son (2).

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a partir de la forma farmacéutica en diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, permitiendo establecer la velocidad de disolución (3).

La intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos se basa en la demostración que dos medicamentos pueden ser usados indistintamente, por ser equivalentes terapéuticos; es decir, que producirán el mismo efecto esperado, al contener el mismo principio activo bajo las mismas condiciones y forma de dosificación. Para demostrar que dos productos farmacéuticos son intercambiables entre sí, deben realizarse pruebas *in vitro* e *in vivo* (4). En el caso de las cápsulas de Hiclato de Doxiciclina es posible establecer la intercambiabilidad terapéutica por medio de las pruebas de disolución *in vitro* dado que la misma pertenece a la clase I según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica ya que posee una alta solubilidad y permeabilidad, por lo que existe una correlación entre las pruebas *in vitro* e *in vivo* que permite considerarlas equivalentes (5).

En la presente investigación se realizó un análisis para determinar la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos importados de cápsula de Hiclato de Doxiciclina de 100 mg y el medicamento innovador; realizando pruebas *in vitro* por medio de perfiles de disolución; y se utilizó un modelo estadístico multivariado con efecto anidado para poder comparar los resultados. Aunque se realizó también el análisis utilizando el modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud, los datos obtenidos con este no fueron confiables dado que el coeficiente de variación de los medicamentos genéricos en algunos puntos de lectura fue superior al permitido según la FDA.

Se realizaron las pruebas de disolución según la metodología descrita por la Farmacopea de los Estados Unidos 32 con tres tiempos distintos de lectura, 5, 15 y 30 minutos. Las pruebas se realizaron a 4 productos

de Hiclato de Doxiciclina, 3 productos genéricos y uno de referencia. Al comparar los resultados obtenidos se demostró que ninguno de los productos genéricos estudiados es intercambiable terapéuticamente con el medicamento innovador, ya que presentaron perfiles de disolución muy distintos. Y además al realizar la prueba del rango múltiple de Duncan ninguno de los medicamentos presentó un promedio similar al medicamento innovador.

Sin embargo, se demostró que todos los medicamentos en estudio cumplen con la prueba de disolución descrita por la Farmacopea de los Estados Unidos 32 ya que todos presentaron un porcentaje de liberación del principio activo mayor al 75% a los 30 minutos.

Con esto se logró concluir que ninguno de los tres productos genéricos estudiados posee intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador. Haciendo evidente la importancia de los estudios de bioequivalencia durante la formulación de un nuevo producto, ya que tanto el tipo de excipientes utilizados, la calidad de la materia prima, el proceso de fabricación y otros factores, pueden afectar la biodisponibilidad del principio activo en el sitio de acción correcto.

## 2. INTRODUCCIÓN

La intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos se basa en la demostración que dos medicamentos pueden ser usados indistintamente, por ser equivalentes terapéuticos; es decir, que producirán el mismo efecto esperado, al contener el mismo principio activo bajo las mismas condiciones y forma de dosificación. Para demostrar que dos productos farmacéuticos son intercambiables entre sí, deben realizarse pruebas *in vitro* e *in vivo*. En el caso de las cápsulas de Hiclato de Doxiciclina la intercambiabilidad terapéutica se puede establecer por medio de las pruebas de disolución *in vitro* en combinación con lo establecido por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (4).

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), es un marco científico para clasificar las sustancias medicamentosas (principio activo) en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal (5). La Doxiciclina se clasifica como clase I según la SCB ya que es un medicamento con alta solubilidad y alta permeabilidad, siendo la disolución un paso limitante para determinar su biodisponibilidad (6).

La disolución es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve (1). La prueba de disolución es una prueba física de carácter farmacopeico en la que se mide la cantidad disuelta de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, en condiciones experimentales controladas de temperatura, composición del medio y agitación (velocidad y tipo). El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a partir de la forma farmacéutica en diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, comparando dos o más productos (3). Por medio de los perfiles de disolución es posible comprobar la intercambiabilidad terapéutica ya que en este ensayo las cápsulas son disueltas *in vitro* según la metodología establecida por la USP-32 y se mide el porcentaje disuelto a distintos tiempos, pudiendo establecer comparaciones estadísticamente representativas.

La Doxiciclina es una tetraciclina de amplio espectro ya que se utiliza en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias grampositivas y gramnegativas, así como otros microorganismos. Entre estas enfermedades se encuentran el acné vulgar, amigdalitis, brucelosis, faringitis, nasofaringitis, neumonía y bronconeumonía bacteriana, psitacosis, uretritis y otras. Además la Doxiciclina es la tetraciclina de elección en pacientes con una función renal deteriorada (7).

En Guatemala la mayor parte de productos farmacéuticos comercializados, ya sea de fabricación nacional o extranjera, son productos genéricos a los cuales no se les realizan pruebas para comprobar la bioequivalencia terapéutica. Sin embargo, éstos son consumidos por la población dada su accesibilidad y bajos precios en comparación con el medicamento innovador. El antimicrobiano Hiclato de Doxiciclina en cápsulas de 100 mg de venta en Guatemala es producido en diferentes países, como Indonesia, Nueva Zelandia, India, España, Canadá, Portugal, México, Costa Rica y Guatemala (8). Sin embargo, el antimicrobiano de producción nacional ya ha sido estudiado en una investigación previa. Por tal razón, el objetivo del presente estudio fue demostrar que las cápsulas de Hiclato de Doxiciclina de los medicamentos genéricos importados, de mayor venta en Guatemala, poseen intercambiabilidad terapéutica con respecto al medicamento innovador al comparar sus perfiles de disolución.

Según el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, en Guatemala presentan Registro Sanitarios de Medicamentos Vigente diez medicamentos genéricos importados, las cuales tienen la misma forma farmacéutica, dosis y características que la presentación del producto innovador (8).

Sin embargo, mediante un sondeo a las principales farmacias y distribuidores de medicamentos de Guatemala se estableció que únicamente tres de estos medicamentos se venden en la mayoría de farmacias del país, por lo que únicamente éstos se incluyeron en el estudio.

### 3. ANTECEDENTES

En Enero de 1997, fue realizada una reunión sobre Biodisponibilidad-Bioequivalencia en Caracas, Venezuela para analizar la implementación de los estudios de bioequivalencia y sus requerimientos en la Región americana. Los expertos participantes desarrollaron varias recomendaciones; entre ellas, la necesidad de los países de implementar los estudios de bioequivalencia para asegurar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos (9).

En el caso de América Latina la reglamentación en bioequivalencia ha sido incorporada en algunos países mostrando diverso grado de exigencia, tal es el caso de: México, Costa Rica, Colombia, Venezuela, Argentina, Brasil, Paraguay y Chile. En algunos casos también se tiene contemplado la realización de estudios de bioequivalencia en laboratorios acreditados o centros de investigación (10).

#### 3.1 DISOLUCIÓN

La disolución es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve (1).

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de estos factores, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* puede ser una predicción del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución (10).

##### 3.1.1 Velocidad de Disolución

La velocidad de la disolución se define como la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interface líquida/sólida, la temperatura y la composición del solvente (1). La velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de la solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida (11).

Para determinar la velocidad de disolución de drogas de preparados sólidos en condición estandarizadas, deben considerarse diversos procesos fisicoquímicos, éstos incluyen las características de humidificación de los preparados sólidos, la capacidad de penetración del medio de disolución en los preparados, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la degradación. Además se deben tomar en cuenta las propiedades fisicoquímicas del fármaco (4,11,12).

Carstensen explicó que la humidificación de la superficie de los preparados sólidos controla el acceso de líquido hacia la superficie del sólido y muchas veces, es el factor limitante en el proceso de disolución. La velocidad de la humidificación depende directamente de la tensión superficial en la interfase (tensión interfásica) y el ángulo de contacto,  $\theta$ , entre la superficie del sólido y el líquido. En general un ángulo de contacto de más de 90 grados indica una pobre capacidad de humidificación. La incorporación de una sustancia tensioactiva, en el preparado o en el medio de disolución hace que las burbujas de aire sean atrapadas en los poros de los comprimidos y actúen como una barrera en la interfase. En el caso de las cápsulas, la capa de gelatina es extremadamente hidrofílica y por lo tanto no existen problemas en cuanto a la capacidad de humidificación del preparado (si bien pueden existir en cuanto a los polvos en su interior) (11).

Una vez que el preparado sólido se ha desintegrado en gránulos o agregados, las características de penetración desempeñan un papel primario en el proceso de desintegración. Los lubricantes hidrófobos, como el talco y el estearato de magnesio, muy a menudo empleados en la preparación de comprimidos y cápsulas, retardan la velocidad de penetración y por lo tanto el proceso de desagregación. El gran tamaño de los poros facilita la penetración por disminución de la tensión interna causada por la hinchazón del desintegrante. Una vez que se produce la desagregación y dislocación, las partículas de la droga quedan expuestas al medio de disolución y la disolución tiene lugar (11).

## 3.2 PRUEBAS DE DISOLUCIÓN Y PERFILES DE DISOLUCIÓN

### 3.2.1 Prueba de Disolución

La prueba de disolución es una prueba fisicoquímica de carácter farmacopeico en la que se mide la cantidad disuelta de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, en condiciones experimentales controladas de temperatura, composición del medio y agitación (velocidad y tipo). La prueba de disolución se utiliza para evaluar la calidad de un producto farmacéutico y evaluar el control de calidad de los diferentes lotes de producción (1,3). Este método se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución en tabletas o cápsulas establecidos en la monografía individual, excepto para tabletas masticables (13).

El desarrollo del método se debe hacer utilizando aparatos de disolución calibrados y siguiendo las recomendaciones descritas en las diferentes guías de la FDA y en los siguientes Capítulos de la USP <711>, <724>, <1087>, y <1088> para Disolución, Liberación de Fármacos, Disolución Intrínseca, y Evaluación de Formas Farmacéuticas; *In Vitro* e *In Vivo*, respectivamente (1).

Los aparatos de disolución más empleados son el aparato 1 (método de canastilla) y el aparato 2 (método de paleta). Los métodos de canastilla y paleta son simples, robustos, estándares, y se usan mundialmente. Estos métodos son suficientemente flexibles para usarse en las pruebas de disolución de una gran variedad de productos farmacéuticos. Los otros aparatos de la USP o métodos alternativos deben usarse si es necesario basados en la superioridad para un producto/forma farmacéutica en particular. Los aparatos de disolución descritos en la USP se pueden usar con procedimientos de muestreo manual o automático (1).

Existen tres categorías en las especificaciones de las pruebas de disolución para medicamentos de liberación inmediata:

- Las especificaciones de un solo punto, como una prueba de rutina para el control de la calidad, utilizada para medicamentos altamente solubles y de rápida disolución. Esta prueba ha sido utilizada para cambios de aumento del lote y postaprobación, como es,

aumento de escala del lote, cambio del lugar de manufactura, cambio en los componentes y composición, y cambios en el equipo y procesos.

- Las especificaciones de dos puntos, como una prueba de rutina para el control de calidad de cierto tipo de productos como los de liberación prolongada o medicamentos poco solubles en agua.
- La comparación de perfiles de disolución, para productos aceptados bajo cambios en la escala del tamaño de lotes de un mismo producto farmacéutico, para hacer exenciones y relaciones de los requerimientos de bioequivalencia (*in vivo / in vitro*) y para establecer las condiciones óptimas de disolución *in vitro*, de un producto (2,3,6).

La prueba de disolución es una prueba de control de calidad ampliamente utilizada en la industria farmacéutica, entre sus aplicaciones más importantes se encuentran:

- Puede ser un indicador del desempeño "*in vivo*".
- Sirve como una prueba de control de calidad que provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación.
- Sirve como una herramienta de aseguramiento de calidad en la evaluación de lote a lote.
- Es útil durante las primeras etapas del desarrollo del producto y de su formulación. Ayuda en la selección de la formulación más deseable para desarrollo.
- Utilizada ampliamente para probar la estabilidad del producto.
- Provee los datos para facilitar la aprobación inicial y los cambios referentes al escalamiento y post-aprobación del producto.
- Permite a las entidades regulatorias tomar la decisión de aprobar cambios menores en la formulación y procesos de fabricación.
- Es un requisito regulatorio en las pruebas de evaluación de formas farmacéuticas sólidas (1).

### 3.2.2 Perfiles de disolución

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a partir de la forma farmacéutica en diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, permitiendo establecer la velocidad de disolución. Por lo general, los tiempos de la prueba de disolución y las especificaciones se establecen en

base a la evaluación de los datos del perfil de disolución. Además se utiliza para la comparación de 2 o más productos (3,13).

Los perfiles de disolución pueden ser considerados similares en virtud de (a) la totalidad de los perfiles de disolución y (b) de cada tiempo de disolución muestreado. La comparación de los perfiles de disolución puede ser realizada utilizando métodos de modelo independiente o dependiente (2).

Los perfiles de disolución de cada producto, permiten evaluar las propiedades de las formulaciones, comparar las formulaciones de referencia con otras formulaciones de estudio, y cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad, predecir el comportamiento *in vivo* (3).

Durante el desarrollo de la prueba, se construyen perfiles de disolución con múltiples tiempos de muestreo. Se deben seleccionar suficientes tiempos de muestreo para caracterizar adecuadamente la curva ascendente y la meseta de la curva de disolución. Generalmente, la duración de la prueba para productos de liberación inmediata es de 30 a 60 minutos. Durante el desarrollo se deben tomar muestras cada 10-15 minutos hasta que más del 80% del fármaco este en solución. Pruebas con una duración menor de 30 minutos se deben justificar (1).

### 3.3 PRUEBA IN VITRO

Para las pruebas de disolución de los productos genéricos la prueba de disolución es la descrita en la USP. La División de Bioequivalencia, de la Oficina de Drogas Genéricas, también recomienda realizar perfiles de disolución a intervalos de 15 minutos o menos usando el método de la USP para los productos en estudio y de referencia (12 unidades cada uno) (2).

Los aparatos para evaluar la disolución utilizados en esta evaluación deberán conformarse a los requisitos de la USP (<711> Disolución). La selección del aparato para evaluar la disolución (Aparato USP I o II) durante el desarrollo del fármaco deberá basarse en una comparación de la disolución *in vitro* y los datos farmacocinéticos *in vivo* disponibles para el producto. El Aparato USP I (método de canasta) se prefiere por lo general para cápsulas y productos que tienden a flotar y el Aparato USP II (método de paleta) se prefiere por lo general para las tabletas. Para algunas formas posológicas

comprimidas, la disolución *in vitro* (pero no *in vivo*) puede ser lenta debido a la manera en la cual el producto desintegrado se asienta en el fondo del vaso de disolución. En tales situaciones, se podrá preferir el Aparato USP I antes que el Aparato II. Si las condiciones necesitan ser modificadas para obtener resultados de disolución más rápidos *in vivo* (p. ej., usar una velocidad de rotación diferente), tales modificaciones pueden ser justificadas comparando las disoluciones *in vitro* con los datos de absorción *in vivo* (p. ej. Un estudio de bioestabilidad relativo usando una solución acuosa simple como producto de referencia). Se deberá recolectar las muestras en un número suficiente de intervalos para caracterizar el perfil de disolución del producto medicamentoso (p.ej., 10, 15, 20 y 30 minutos) (5,9).

Las variables más importantes a considerar para establecer las condiciones de disolución son: la selección del aparato de disolución, del volumen y medio de disolución y de la velocidad de agitación; la temperatura (37°C), la duración de la prueba, los perfiles de disolución, las especificaciones y límites de aceptación y la selección y validación del método analítico (1,14).

Deben mantenerse condiciones suaves de agitación durante el análisis de disolución para evitar la emanación máxima de polvo y detectar productos con pobre desempeño *in vivo*. Utilizando el método de canasta, la velocidad de agitación común es de 50–100 rpm, y con el método de paletas es de 50-75 rpm (7).

El tiempo del ensayo generalmente varía entre 30 y 60 minutos. Los tiempos de disolución y especificaciones usualmente son establecidas con base en una evaluación de perfiles de disolución. Las especificaciones típicas para la cantidad de principio activo disuelto, expresado como un porcentaje del contenido etiquetado (Q) están en los rangos de 70 a 80% disuelto (4).

Para determinar las características de la disolución y la similitud de los perfiles de disolución de un producto farmacéutico, la prueba de disolución debe ser realizada en un Aparato I USP a 100 rpm o Aparato II a 50 rpm usando 900 mL de los siguientes medios: (a) 0.1 N HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (b) buffer a pH 4.5; y (c) buffer a pH 6.8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas. Para cápsulas y tabletas con cubierta de gelatina, Fluido Gástrico o Intestinal Simulado USP (con enzimas) pueden ser usados (5).

### 3.3.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), es un marco científico para clasificar las sustancias medicamentosas (principio activo) en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto medicamentoso, el BCS toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal. Según el BCS, las sustancias medicamentosas se clasifican de la siguiente manera:

Clase 1: Alta solubilidad - Alta permeabilidad

Clase 2: Baja solubilidad - Alta permeabilidad

Clase 3: Alta solubilidad - Baja permeabilidad

Clase 4: Baja solubilidad - Baja permeabilidad

Además, se clasifican las formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata por su disolución rápida o lenta. Este sistema de clasificación puede ser utilizado para sentar las bases de especificaciones para disoluciones *in vitro* y también provee las bases para predecir la probabilidad de alcanzar con éxito una correlación *in vivo-in vitro* (IVIVC) (2,4,5).

Es posible que las diferencias observadas *in vivo* entre la velocidad y el alcance de la absorción de un fármaco en dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes se deban a diferencias en la disolución del fármaco *in vivo*. Sin embargo, cuando la disolución *in vivo* de una forma posológica oral sólida de liberación inmediata es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el fármaco tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco dependan de la disolución y/o el tiempo de tránsito gastrointestinal del fármaco. Bajo tales circunstancias, es posible que no haga falta la demostración de biodisponibilidad o bioequivalencia *in vivo* para los productos medicamentosos que contienen sustancias medicamentosas de la Clase 1, siempre que los ingredientes inactivos (excipientes) usados en la forma posológica no afecten significativamente la absorción de los ingredientes activos (4,5).

En Brasil cada medicamento que conforma estos grupos ha sido sometido a pruebas para evaluar la relevancia de su variabilidad farmacocinética intrínseca, su perfil de disolución y su bioequivalencia. Los resultados han demostrado que los medicamentos

correspondientes al grupo I y grupo III se ajustan bien a las pruebas de perfil de disolución y mantienen un rango de variabilidad aceptable comparado con los determinados por bioequivalencia. Por lo tanto, para los medicamentos de estos grupos, el perfil de disolución es una alternativa válida para demostrar intercambiabilidad – si ese es el propósito - sin recurrir a pruebas de bioequivalencia (14).

Los métodos recomendados por la USP para determinar solubilidad, permeabilidad y disolución *in vitro* serán discutidos a continuación.

**3.3.1.1 Solubilidad:** El límite de la clase de solubilidad se basa en la mayor concentración posológica del producto de liberación inmediata. Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la mayor concentración posológica es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH 1-7.5. El volumen estimado de 250 mL se deriva de protocolos de estudios de bioequivalencia típicos que prescriben la administración de un producto medicamentoso a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua (4,5).

**3.3.1.2 Permeabilidad:** El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en la medida de absorción (fracción de dosis absorbida, biodisponibilidad no sistémica) de una sustancia medicamentosa en humanos y directamente en mediciones de la velocidad de transferencia de masa a través de la membrana intestinal humana. Como alternativa, se puede usar sistemas no humanos capaces de predecir la medida de absorción del fármaco en humanos (p. ej., métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*). Ante la ausencia de evidencia que sugiera inestabilidad en el sistema gastrointestinal, se considera que la sustancia medicamentosa es altamente permeable cuando se determina que la medida de absorción en el hombre es del 90% o más de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa (4,5).

**3.3.1.3 Disolución:** Se considera que un producto medicamentoso de liberación inmediata es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad reportada de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 30 minutos, usando la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Aparato I a 100 rpm (o Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cualquiera de los siguientes medios:

- 0.1 N HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas;
- Buffer a pH 4.5;
- Buffer a pH 6.8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas (9).

### 3.4 PERFILES DE DISOLUCIÓN Y EQUIVALENCIA *IN VITRO*

El valor de la disolución como herramienta de control de calidad para predecir el comportamiento *in vivo* de un producto medicamentoso esta significativamente ligado si una relación *in vitro-in vivo* (correlación o asociación) es establecida. La prueba *in vitro* sirve como herramienta para distinguir entre productos medicamentosos que cumplen y los que no cumplen. Productos que cumplen son bioequivalentes, en términos de comportamiento *in vivo*, mientras que los productos que no cumplen no lo son. Para alcanzar una correlación *in vitro-in vivo*, debe de disponerse de al menos tres lotes diferentes tanto para la prueba *in vivo* como para la prueba *in vitro*. Si los lotes muestran diferencias en el comportamiento *in vivo*, entonces las condiciones de la prueba *in vitro* pueden ser modificadas para corresponder con los resultados alcanzados *in vivo* para alcanzar una correlación *in vitro-in vivo*. Si ninguna diferencia es encontrada en el comportamiento *in vivo* de los lotes y si el comportamiento *in vitro* es diferente, es posible modificar las condiciones de la prueba para alcanzar el mismo comportamiento de disolución en los lotes del estudio *in vivo*. Muy frecuentemente, las pruebas de disolución *in vitro* son más sensibles y discriminativas que la prueba *in vivo*. Desde el punto de vista del aseguramiento de la calidad, un método de disolución discriminativo es preferible, porque la prueba indicará los posibles cambios en la calidad del producto antes que el comportamiento *in vivo* sea afectado (2).

Varios modelos matemáticos se han descrito en la literatura para adecuar los perfiles de disolución. Estos modelos se aplican principalmente para comprar perfiles de disolución. La serie de datos obtenidos por medio de los perfiles de disolución se utilizan para encontrar el mejor modelo de liberación del medicamento. La FDA recomienda modelos con no más de tres parámetros, como el lineal, cuadrático, logística probabilístico y el modelo Weibull. Otros sugieren ajustar los datos a los siguientes modelos de cinética de disolución: orden cero, primer orden, Hixson-Crowel, Higuchi y la ecuación de Weibull (13).

### 3.4.1 Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud

Un modelo simple de acercamiento dependiente utiliza el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia ( $f_1$ ) calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas a cada punto en el tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

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

donde  $n$  es el número de puntos en el tiempo,  $R_t$  son los valores de disolución del lote de referencia en el tiempo  $t$  y  $T_t$  son los valores de disolución del lote analizado al tiempo  $t$  (2).

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud ( $f_2$ ). El factor de similitud ( $f_2$ ) es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error al cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas (1,2,5).

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

Dos perfiles de disolución se consideran similares cuando el valor de  $f_2$  es  $< 50$ . Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los primeros puntos en el tiempo (p.ej., 10 minutos), y no deberá ser más del 10% en los otros puntos en el tiempo. Debe notarse que cuando los productos tanto de prueba como de referencia se disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de  $f_2$  (5).

Para la validación de las condiciones de disolución se debe preparar uno o más lotes con diferente velocidad de disolución (uno con mayor y otro con menor velocidad que el lote usado en el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia), medida con el método de disolución seleccionado. Cuando la velocidad de disolución es independiente de las condiciones de prueba, ésta queda definida por una única curva, que se somete a un proceso de convolución para obtener una curva simulada *in vivo*. Si la curva resulta superponible con la curva plasmática obtenida en el estudio *in vivo*, entonces hay una

correlación punto a punto que es lo que se define como nivel A de correlación. Para productos de liberación inmediata se han obtenido muy pocas correlaciones, ya que en muchos casos la disolución no es el paso limitante de la velocidad de absorción (12).

A continuación se presenta un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud entre dos productos:

- a. Determinar los perfiles de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno), uno de referencia y otro de prueba.
- b. Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en cada intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ) utilizando las ecuaciones ya mencionadas.
- c. Para que las curvas se consideren similares los valores de  $f_1$  deben estar cercanos a 0 y los valores de  $f_2$  deben estar cercanos a 100. Idealmente, un valor de 0 para  $f_1$  y un valor de 100 para  $f_2$  indican que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Generalmente, valores de  $f_1$  debajo de 15 (0-15) y valores de  $f_2$  mayores a 50 (50-100) aseguran la similitud o equivalencia de las dos curvas y así, el funcionamiento del producto estudiado y el de referencia (2,5).

El método del modelo independiente es el más adecuado para comparar dos perfiles de disolución cuando hay disponibles tres, cuatro o más tiempos de disolución. Como sugerencia más allá de los acercamientos generales, también deben ser consideradas las siguientes recomendaciones:

- Las medidas de disolución del lote estudiado y de referencia se deben de tomar exactamente bajo las mismas condiciones.
- Los puntos en los tiempos de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos (ej. 15, 30, 45, 60 minutos).
- Al menos se tienen 3 ó 4 tiempos de muestreo. La norma establece 5 tiempos para lograr la mejor caracterización de la curva.
- La curva de disolución se evalúa en su parte ascendente y en su meseta.
- El lote utilizado como referencia debe ser de reciente fabricación.
- Solamente se considera una medición después de la disolución del 85% para ambos productos.

- Para aceptar los datos promedios de concentración, el coeficiente porcentual de variación en los tiempos tempranos (ej., 15 minutos) no deben ser mayores al 20% y los otros puntos no deben ser mayores del 10% (2,13).

### 3.4.2 Modelo independiente de la región de confianza multivariada

En casos donde las variaciones dentro del mismo lote son más del 15% del coeficiente de variación (CV), el procedimiento de modelo independiente multivariado es más adecuado para la comparación de los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes pasos:

- Determinar los límites de similitud en términos de dispersión estadística multivariada (MSD) basados en las diferencias entre lotes en disolución analizados como muestra y las de referencia.
- Estimar las MSD entre las medias de disolución del lote analizado y el de referencia.
- Estimar el intervalo de confianza real del 90% de las MSD reales del lote analizado y el de referencia.
- Comparar el límite superior del intervalo de confianza con el límite de similitud. El lote analizado se considera similar al de referencia, si el límite superior del intervalo de confianza es menor o igual al límite de similitud (2).

### 3.4.3 Modelo dependiente de aproximaciones

Para permitir la aplicación de estos modelos matemáticos de disolución en la comparación de perfiles, se sugieren los siguientes procesos:

- a. Seleccionar el modelo más apropiado para los perfiles de disolución de los lotes a analizar y el de referencia. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros (modelos tales como lineal, cuadrático, logístico y Weibull).
- b. Utilizando los datos generados de los perfiles para cada unidad, ajustar los datos al modelo más apropiado.
- c. La región de similitud se establece en base a la variación de los parámetros del modelo ajustado por las unidades analizadas (ej. cápsulas o tabletas) con relación a los lotes de referencia.
- d. Calcular las MSD en los parámetros del modelo entre los lotes analizados y el de referencia.

- e. Estimar el intervalo del 90 % de confianza de la región de diferencia real entre los dos productos.
- f. Comparar los límites de la región de confianza con la región de similitud. Si la región de confianza está entre los límites de la región de similitud, se considera que el lote de prueba analizado tiene un perfil de disolución similar con el lote de referencia (2).

### 3.5 INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

#### 3.5.1 Información general

La Doxiciclina es un polvo cristalino de color amarillo claro. La Doxiciclina se encuentra disponible como Monohidrato de Doxiciclina e Hiclato de Doxiciclina. La designación química para Doxiciclina es [4S- (4 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,12 $\alpha$ )]-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacencarboxamida, monohidrato. La fórmula molecular de Doxiciclina es  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$  y el peso molecular es 462.46 g/mol. La designación química del Hiclato de Doxiciclina (Doxiciclina Clorhidrato Hemietanolato Hemihidrato) es Monoclorhidrato de 4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacencarboxamida, compuesto con alcohol etílico (2:1), monohidrato. La fórmula molecular del Hiclato de Doxiciclina es  $(C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl)_2 \cdot C_2H_6O \cdot H_2O$ , y el peso molecular es 1025.89 g/mol (15,16).

#### 3.5.2. Actividad antimicrobiana

Las Tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro activos contra grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios; rickettsias, micoplasmas, y clamidias, y también contra algunos protozoarios, por ejemplo amebas. Sin embargo, la resistencia a ellas ha aminorado su utilidad clínica en los últimos 10 años (7,16).

La Doxiciclina es uno de los fármacos más lipófilos, siendo de los más activos. Se considera sensible a casi todas las cepas bacterianas que son inhibidas por  $\leq 4 \mu\text{g/mL}$  de tetraciclina (3,17).

Las Tetraciclinas son bacteriostáticas, debido a que inhiben la síntesis de proteínas de las bacterias al ligarse reversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y

bloqueando la unión de la aminoacil-tRNA al sitio aceptor sobre el complejo ribosomal del mRNA; esto impide la adición de aminoácidos al péptido del crecimiento (7,17).

### 3.5.3 Usos clínicos

Los microorganismos grampositivos son afectados por menores concentraciones de tetraciclina que las especies gramnegativas. Sin embargo, este grupo de productos rara vez está indicado en infecciones causadas por bacterias grampositivas por problemas de resistencia y por el hecho de que se cuenta con mejores antimicrobianos. La Doxiciclina es muy activa contra casi todas las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aunque en muchas zonas geográficas han aparecido neumococos resistentes. *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* son inhibidas por las tetraciclinas, pero muchas cepas son resistentes debido a su uso como tratamiento único de la gonorrea. Más de 90% de las cepas de *H. influenzae* son sensibles a la Doxiciclina. Casi todas las cepas de *Pseudomonas pseudomallei* (la causa de la melioidosis) son sensibles. Las tetraciclinas son particularmente útiles en infecciones causadas por *H. ducreyi* (cancroide), *Brucella* (brucelosis) y *Vibrio cholerae* (cólera). También bloquean la proliferación de *Legionella pneumophila* (enfermedad de los legionarios, fiebre de Pontiac), *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia pestis* (peste), *Y. enterocolitica*, *Francisella tularensis* (tularemia) y *Pasteurella multocida* (7,17).

Las Tetraciclinas son activas contra muchos microorganismos anaerobios y facultativos, principalmente contra *Actinomyces*. Diversos anaerobios (como especies de *Bacteroides*) son sensibles a la Doxiciclina, que es el congénere más activo de las Tetraciclinas. Sin embargo, la Doxiciclina es mucho menos activa contra *Bacteroides fragilis* que otros antibióticos. También varían los anaerobios grampositivos en su sensibilidad, y *Propionibacterium* es el más sensible y *Peptococcus* el menos sensible (7).

Todas las Tetraciclinas son muy eficaces contra las rickettsias que causan la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, los tifos murino, epidémico y de los matorrales, la rickettsiasis pustulosa y la fiebre Q (*Coxiella burnetii*) (7).

Las Tetraciclinas son activas contra muchas espiroquetas, incluidas *Borrelia recurrentis*, *B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Treponema pallidum* (sífilis) y *T. pertenue*. Se utiliza en el tratamiento de leptospira. Ha sido particularmente importante la acción de ellas contra

*Chlamydia* (en enfermedades de transmisión sexual) y *Mycoplasma*. También son sensibles cepas de *Mycobacterium marinum* (7,17).

Se emplean algunas veces, en el tratamiento de infecciones por protozoarios, por ejemplo, los debidos a *Entamoeba histolytica* o *Plasmodium falciparum*. Otros usos incluyen el tratamiento del acné, las exacerbaciones de la bronquitis (por lo general, adquirida por neumonía) y fiebre recurrente (17).

#### 3.5.4 Farmacocinética

El porcentaje de absorción después de una dosis oral (con el estómago vacío) es grande para la Doxiciclina (95%). Gran parte de la absorción, se lleva a cabo en estómago, duodeno y yeyuno, y es mayor en el sujeto en ayunas. La absorción de las tetraciclinas disminuye por la ingestión concomitante de productos lácteos; geles de hidróxido de aluminio; sales de calcio, magnesio, hierro o cinc; y subsalicilato de bismuto; debido a la quelación de cationes divalentes y trivalentes (7).

La Doxiciclina debe administrarse en dosis diarias bajas por vía oral porque su vida media es larga (16 a 18 h) y se absorbe mejor (90 a 100 %). Después de ingerir 200 mg de Doxiciclina, se logra en 2 horas una concentración plasmática máxima de 3 µg/mL, misma que se conserva por arriba de 1 µg/mL durante 8 a 12 h. Las concentraciones plasmáticas son equivalentes ya sea que se utilice la Doxiciclina por vía oral o parenteral. Los alimentos no interfieren en la absorción de dicho antibiótico (7).

Las Tetraciclinas se distribuyen en forma amplia en todo el cuerpo, en tejidos y secreciones, incluyendo orina y líquido prostático; estos fármacos se acumulan en células reticuloendoteliales de hígado, bazo y médula ósea, y en huesos, dentina y esmalte de dientes que aún no brotan. La inflamación de las meninges no es un requisito para que pasen tetraciclinas al líquido cefalorraquídeo (LCR). La penetración de ellas a otros líquidos corporales y tejidos es excelente. Las cifras en líquido sinovial y la mucosa del seno maxilar superior son similares a las del plasma. Las tetraciclinas cruzan la placenta y llegan a la circulación fetal y el líquido amniótico. En la leche materna, también aparecen cantidades relativamente grandes de dichos fármacos (7).

Con una dosis habitual la Doxiciclina no es eliminada por las mismas vías que las demás tetraciclinas y no se acumula en cantidades importantes en sujetos con insuficiencia

renal. Por tal razón, esta sustancia constituye una de las tetraciclinas más inocuas para tratar infecciones extrarrenales en dichas personas. Se le excreta por heces, en gran medida como conjugado inactivo y tal vez como un producto quelado; por tal razón, muestra menor influencia en la microflora intestinal. La vida media de la Doxiciclina puede acortarse de 16 a 7 horas en individuos que reciben por largo tiempo Barbitúricos o Fenilhidantoína (7).

### 3.5.5 Clasificación Biofarmacéutica

La Doxiciclina es un fármaco con alta solubilidad acuosa y alta permeabilidad en la membrana intestinal, por lo que la Clasificación Biofarmacéutica utilizada por la OMS para este principio activo es la Clase I (6).

## 3.6 MARCAS REGISTRADAS EN GUATEMALA DEL PRINCIPIO ACTIVO A ESTUDIAR

Según la consulta realizada en la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, en Guatemala se comercializan con Registro Sanitario de Medicamentos Vigente un total de 13 marcas genéricas con las mismas características (forma farmacéutica y dosis) que el medicamento innovador. De estos medicamentos 3 marcas genéricas importadas de cápsulas de Doxiciclina, son las que se encuentran en la mayoría de farmacias según un censo realizado vía telefónica a las diferentes farmacias y a los distribuidores. Por lo que únicamente éstas fueron incluidas en el estudio para ser comparadas con el producto innovador (8).

## 3.7 ESTUDIOS PREVIOS DE DISOLUCIÓN EN GUATEMALA

Según la FAO, los países de América que actualmente exigen pruebas de bioequivalencia de la Doxiciclina son: Canadá, México, Brasil, Cuba y Estados Unidos (9). En Guatemala se realizó un estudio sobre la intercambiabilidad terapéutica entre las cápsulas de 100 mg de Hiclato de Doxiciclina fabricada por laboratorios nacionales de venta en Guatemala; sin embargo, este estudio no ha sido oficialmente publicado.

Existen estudios previos de otros principios activos utilizando perfiles de disolución de diferentes productos farmacéuticos fabricados en Guatemala, comparados con el medicamento innovador. Entre estos estudios realizados en la Universidad de San Carlos de Guatemala se pueden mencionar:

- Noelia Susana Solares Muralles (2010), realizó una comparación entre los perfiles de disolución de Albendazol genérico de 3 marcas comerciales de producción guatemalteca y el producto innovador según la USP 30. De acuerdo al modelo independiente ( $F_1$  y  $F_2$ ) sólo un producto genérico cumplió con los factores de diferencia y similitud (18).
- Cristian Alejandro Castillo Vargas (2009), realizó un análisis de todas las marcas genéricas de comprimidos de Warfarina Sódica de 5 mg producidas en Guatemala versus el medicamento de patente. Y concluyó que dos de las tres marcas nacionales cumplieron con el criterio de aceptación, lo cual indica que son productos eficaces en su absorción y tiene un tiempo de liberación similar al producto de patente; mientras que la tercera marca genérica no cumplió (19).
- Ana Beatriz Velásquez Solís (2008), realizó un estudio sobre la intercambiabilidad terapéutica entre las formulaciones de Captopril de producción guatemalteca con el producto original; se realizó de manera *in vitro* por medio de perfiles de disolución. Se concluyó que ninguno de los dos productos genéricos analizados poseen intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador; sin embargo el producto genérico A posee una velocidad de disolución similar al producto innovador (12).
- Igor De Gardarias López (2008), realizó un estudio similar sobre la intercambiabilidad terapéutica entre la Amoxicilina genérica en cápsulas de 500 mg producida por laboratorios nacionales y la innovadora, mediante la comparación de perfiles de disolución. En este estudio se comprobó la intercambiabilidad terapéutica de ambos genéricos garantizando a la población guatemalteca la eficacia de estos medicamentos (20).
- Silvia Yaneth Sajquim Méndez (2007), realizó una evaluación del perfil de disolución de Aciclovir tabletas de 200 mg, elaborado por tres diferentes casas farmacéuticas nacionales en comparación con el medicamento innovador. Se concluyó que dos de los tres son equivalentes terapéuticos o intercambiables con el medicamento innovador, de acuerdo a la comparación del

factor de similitud  $f_2$ ; y que los tres cumplen con el porcentaje de disolución obtenido para los 45 minutos en base a especificaciones de la USP XXIX (6).

- Walter Romeo Mansilla Cortez (2006), realizó una comparación entre las 7 formulaciones genéricas de glibenclamida que se producen en Guatemala comparándolos con la formulación original por medio de ensayos de disolución *in vitro* según la USP 27. Los resultados obtenidos fueron muy variables en cuanto a las características de disolución de las formulaciones. Se encontró que 4 muestras no cumplen con los requisitos de disolución propuestos por la USP y solamente 3 muestras cumplen con los requisitos de bioequivalencia especificados para los coeficientes  $F_1$  y  $F_2$ . Se concluyó que los productos de farmacéuticas comerciales poseen una mejor disolución que sus homólogos de distribución en salud pública (21).
- Cira Victoria Gaitán Cerezo (2006), realizó un estudio con el objetivo de evaluar el perfil de disolución de fenitoína sódica en cápsulas de 100 mg entre el medicamento original y 3 productos genéricos manufacturados por laboratorios nacionales y determinar si cumplen con las especificaciones de disolución según la USP 27 para perfiles de disolución. Se concluyó que en base al factor de similitud obtenido, solo un medicamento cumple con la curva del perfil de disolución al resultar similar con el de referencia. Y todos los lotes analizados de cada medicamento cumplieron con el porcentaje de disolución obtenido a los 30 minutos como a la hora del perfil de disolución, según las especificaciones de la USP 27 (22).
- Jose Pablo Kreitz Guzmán (2006), realizó un estudio acerca de la intercambiabilidad terapéutica de ranitidina genérica fabricada en una laboratorio farmacéutico guatemalteco contra el fármaco original, e intentó definir su equivalencia con base en su comportamiento *in vitro*, y se basó únicamente en la fórmula del modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud. Sin embargo la ranitidina genérica guatemalteca no alcanzó el límite de similitud igual o mayor a 50 comparado con la ranitidina original. Se estableció que el medicamento genérico evaluado no es equivalente terapéutico, por lo que no se puede determinar su intercambiabilidad terapéutica con su análogo original (23).

También existen estudios realizados en la Universidad del Valle de Guatemala como tesis de graduación de la carrera de Química Farmacéutica:

- Barrientos Marroquín, H. C. M. (2003), realizó un estudio titulado "Evaluación *in vitro* para Celecoxib en preparados sólidos de administración oral" en el que concluyó que el producto genérico tiene biodisponibilidad igual que el de marca, según los perfiles de disolución (20).
- Alarcón Estérez, I. (2005), realizó un estudio titulado "Evaluación de los perfiles de disolución de Carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala" en el cual se comparan los perfiles de disolución según los factores de similitud y diferencia para concluir que únicamente uno de los tres genéricos es equivalente al producto original (20).

## 4. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades infecciosas son causa de muerte de muchos guatemaltecos debido a varios factores como la elección de un tratamiento inadecuado o deficiente producido por la inaccesibilidad, el elevado costo y al uso inapropiado de los antimicrobianos, contribuyendo a aumentar la resistencia antimicrobiana, comprometiendo así la recuperación de los pacientes. Para realizar su actividad terapéutica, los antimicrobianos deben alcanzar concentraciones adecuadas en los sitios en los que actúan. Las concentraciones logradas, a pesar que están en función de la dosis del producto administrado, también dependen de factores como la absorción. Siendo la absorción una limitante es de suma importancia evaluar la disolución del medicamento para asegurar que esté disponible en el sitio de absorción. En algunos casos es factible determinar la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos a través de la comparación de perfiles de disolución. En el caso de las cápsulas de Hiclato de Doxiciclina de 100 mg de los principales productos genéricos importados en Guatemala, frente al medicamento innovador, es posible establecer la intercambiabilidad terapéutica por medio de las pruebas de disolución *in vitro* dado que la misma pertenece a la clase I según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica ya que posee una alta solubilidad y permeabilidad, por lo que existe una correlación entre las pruebas *in vitro* e *in vivo* que permite considerarlas equivalentes (5).

Entre los países de fabricación extranjera que cuentan con un Registro Sanitario de Medicamentos Vigente en Guatemala se encuentran México, Costa Rica, Indonesia, Nueva Zelanda, Portugal, España, Canadá y la India; sin embargo, en el estudio sólo se incluyeron los de mayor venta en el país (8).

La importancia del estudio de este principio activo radica en que la Doxiciclina es una tetraciclina de amplio espectro activa contra grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios; rickettsias, micoplasmas, clamidias y algunos protozoarios (como amebas); causantes de enfermedades infecciosas como el acné vulgar, amigdalitis, bronconeumonía bacteriana, uretritis y otras enfermedades. Además, la Doxiciclina es una de las tetraciclinas más activas y por su forma de excreción es la tetraciclina de elección en pacientes con una función renal deteriorada (3,16).

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 GENERAL

Comparar los perfiles de disolución de Hiclato de Doxiciclina en cápsulas importadas contra el medicamento innovador, con el fin de determinar si existe intercambiabilidad terapéutica entre ellos.

### 5.2 ESPECÍFICOS

- 5.2.1 Evaluar similitudes entre las pruebas de disolución de Hiclato de Doxiciclina en cápsulas de 100 mg, de los tres principales medicamentos genéricos importados, de mayor comercialización en las farmacias de Guatemala, contra el medicamento innovador de acuerdo con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos 32.
- 5.2.2 Establecer la cinética química de las cápsulas de Hiclato de Doxiciclina de los tres principales medicamentos genéricos importados, de mayor comercialización en las farmacias de Guatemala, y el medicamento innovador.
- 5.2.3 Determinar el perfil de disolución para cada una de las tres principales marcas genéricas importadas de Hiclato de Doxiciclina en cápsulas de 100 mg, de mayor comercialización en las farmacias de Guatemala, y otro para el medicamento innovador, para su posterior comparación.
- 5.2.4 Demostrar la equivalencia terapéutica entre el fármaco de referencia y los tres principales medicamentos genéricos importados de cápsulas de Hiclato de Doxiciclina, de mayor comercialización en las farmacias de Guatemala.

## 6. HIPÓTESIS

Los tres principales medicamentos genéricos importados de Hiclato de Doxiciclina, de mayor venta en farmacias comerciales de la Ciudad de Guatemala, son equivalentes terapéuticos del medicamento innovador, con la misma dosis y forma farmacéutica.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

#### 7.1.1 Universo de trabajo

Cápsulas de Hiclato de Doxicilina de 100 mg con Registros Sanitarios de Medicamentos Vigente en Guatemala presentes en el mercado, de producción extranjera.

Cuatro marcas comerciales, una de referencia que es el producto innovador, y las tres marcas genéricas importadas, que presentan la misma forma farmacéutica y dosificación que el innovador.

#### 7.1.2 Muestra

Según la consulta realizada a la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, sobre la cantidad de productos genéricos de Hiclato de Doxicilina que poseen Registro Sanitario de Medicamento Vigente en Guatemala con la misma forma farmacéutica, dosis y las mismas características que el medicamento innovador y mediante un censo telefónico a las diferentes farmacias y distribuidores del país, se seleccionó la cantidad de productos que se analizaron, los cuales se limitan a las principales marcas genéricas importadas de venta en la mayoría de farmacias del país.

Se analizó conjuntamente con los productos genéricos el producto innovador de Hiclato de Doxicilina.

Se analizaron tres lotes de cada marca en estudio, realizando por triplicado la lectura de cada prueba.

Estos productos fueron adquiridos de manera aleatoria en las farmacias de la Capital de Guatemala.

## 7.2 RECURSOS

### 7.2.1 Recursos Humanos

Autor	Br. Claudia Ivonne Fernández Theissen
Asesor	Lic. Julio Gerardo Chichilla Vettorazzi
Coasesor	Lic. Douglass Marroquín
Revisora	Licda. Lucrecia Martínez de Haase

### 7.2.2 Recursos Institucionales

- Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Área de Físicoquímico de Medicamentos del Laboratorio Nacional de Salud.

### 7.2.3 Recursos Materiales

#### 7.2.3.1 Equipo

- Disolutor de 8 cubetas; aparato USP 2 (aparato de paletas)
- Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible
- Balanza analítica
- Termómetro
- Cronómetro

#### 7.2.3.2 Reactivos

- Agua desmineralizada
- Estándar secundario de Hiclato de Doxiciclina

#### 7.2.3.3 Cristalería

- Pipetas volumétricas de 0.5 a 10 mL
- Beackers de 10 mL a 1000 mL
- Balones aforados de 10 mL a 250 mL
- Embudos de vidrio de vástago corto
- Probetas de 1000 mL
- Tubos de ensayo de 25 mL
- Varillas de vidrio cortas

#### 7.2.3.4 Otros materiales

- Bata blanca
- Guantes
- Lentes de seguridad
- Papel aluminio
- Papel absorbente
- Pizeta de 150 mL
- Propipeta
- Cubetas de cuarzo para espectrofotómetro UV-Vis
- Jeringas de plástico
- Espátula de acero inoxidable
- Gradilla
- Sinkers
- Filtros para el disolutor
- Cánulas

### 7.3 MÉTODOS

#### 7.3.1 Procedimiento de análisis

Para este estudio se realizó una curva de calibración utilizando un estándar secundario de Hiclato de Doxiciclina que fue el estándar de referencia.

Se prepararon distintas concentraciones para la realización de la curva de calibración.

##### 7.3.1.1 Requisitos de la prueba *in vitro*

Según método <711> Disolución de USP 32

**Prueba de Disolución:** La prueba de disolución se realizó con 12 unidades de dosificación del producto de prueba frente a 12 unidades del producto de referencia. Se siguió el método de disolución oficial vigente de la USP 32.

*Medio:* agua; 900 mL

*Aparato 2:* 75 rpm

*Tiempos:* 5, 15, 30 minutos.

*Procedimiento:* Se determinó la cantidad disuelta de  $C_{22}H_{24}N_2O_8$  (Hiclato de Doxiciclina) a partir de las absorbancias UV a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 276 nm, de porciones filtradas de la solución en análisis, realizando las diluciones apropiadas con agua, en comparación con una Solución estándar con una concentración conocida de Hiclato de Doxiciclina en el mismo medio.

*Tolerancias:* No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{22}H_{24}N_2O_8$  (Hiclato de Doxiciclina) se disuelve en 30 minutos (15).

Para cada unidad de dosificación individual se debió especificar el porcentaje de la cantidad declarada de principio activo en la etiqueta que se disuelve en cada intervalo de prueba. Debe indicarse el porcentaje promedio disuelto, el intervalo de disolución (valores máximos y mínimos) y el coeficiente de variación (desviación estándar relativa).

### 7.3.1.2 Método

#### <711> Disolución

APARATO: Aparato 2 (Aparato con Paleta)

El aparato consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio y otro material inerte y transparente; un motor; y una paleta compuesta por un aspa y un eje. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  y garantizan que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante (15).

Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. La

línea central vertical del aspa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del aspa está nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. La paleta cumple con las especificaciones que se indica en Anexos (ver Anexo 13.1). La distancia entre el fondo interno del vaso y el borde inferior del aspa se mantiene a  $25 \pm 2$  mm durante la prueba. El aspa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad. En algunos casos, se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes, siempre y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba. El eje y el aspa de la paleta pueden estar recubiertos con un material inerte adecuado. Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña, suelta, de algún material no reactivo, como por ejemplo un par de vueltas de alambre, para evitar que floten. También se puede emplear otro dispositivo de sumersión validado (15).

## Aparato 2

### FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar el volumen indicado de *Medio de Disolución* ( $\pm 1\%$ ) en el vaso del aparato 2, ensamblar el aparato, equilibrar el *Medio de Disolución* a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  y quitar el termómetro. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, verificando que se no queden burbujas de aire en su superficie y poner el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada en la monografía individual. Dentro del intervalo de tiempo especificado, o a cada tiempo especificado, retirar una muestra de una zona equidistante entre la superficie del *Medio de Disolución* y la parte superior del aspa rotatoria que no esté a menos de 1 cm de la pared del vaso. (NOTA: Si se indica tomar más de una muestra, reemplazar las alícuotas tomadas para el análisis por volúmenes iguales de *Medio de Disolución* nuevo a  $37^\circ\text{C}$  o, si se demuestra que no es necesario reemplazar el medio, corregir el cálculo por el cambio de volumen. Mantener el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y verificar la temperatura de la mezcla en análisis con una frecuencia adecuada) (15). Durante la prueba cada vez que se tomó una muestra en el tiempo indicado se reemplazó las alícuotas tomadas para el análisis por volúmenes iguales de Medio de

Disolución nuevo a 37°C. Se mantuvo el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y se verificó la temperatura de la mezcla al inicio y al final del análisis.

Después de realizada la prueba de disolución y/o a los tiempos indicados se tomó porciones filtradas de cada vaso de la solución de análisis. Se realizaron las diluciones necesarias con agua, en comparación con un estándar de referencia de Hiclato de Doxiciclina diluido en el mismo medio. El análisis de la cantidad disuelta de Doxiciclina se realizó a partir de las absorbancias UV a una longitud de onda de máxima absorción de 276 nm. Se repitió la prueba con otras unidades de la forma farmacéutica (15).

*Medio de Disolución:* Emplear un medio de disolución adecuado. Emplear el disolvente especificado en la monografía individual. El volumen especificado se refiere a mediciones realizadas entre 20°C y 25°C. En el caso de las cápsulas de Hiclato de Doxiciclina el medio de disolución consiste en agua y el volumen especificado es de 900 mL (15).

*Tiempo:* Cuando se especifica un solo tiempo, la prueba se puede concluir en un período más corto, siempre y cuando se cumpla el requisito de cantidad mínima disuelta. Tomar las muestras sólo en los tiempos indicados con una tolerancia de  $\pm 2\%$ . Para determinar los perfiles de disolución de las cápsulas de Hiclato de Doxiciclina se tomó la muestra a los 5, 15 y 30 minutos (15).

## 7.3.2 Diseño de la Investigación

### 7.3.2.1 Tipo de Investigación

El estudio realizado, es una investigación científica del tipo aplicada. Esta investigación puede ser clasificada como descriptiva correlacional debido a que se observó cambios de un mismo medicamento, con determinado principio activo; exponiendo a este a diversas variaciones constantes (como temperatura y movimiento) a lo largo de un tiempo especificado. Se pretendió evaluar y analizar los resultados obtenidos para demostrar una equivalencia terapéutica determinando así la intercambiabilidad entre los productos genéricos y el producto innovador.

### 7.3.2.2 Diseño Metodológico

La selección de los productos a analizar en el estudio se limita a los principales medicamentos genéricos importados con Registro Sanitario de Medicamentos Vigente, de mayor venta en Guatemala, que presentan las mismas características, dosis y forma farmacéutica que el producto innovador. Los puntos de muestreo o compra de estos medicamentos se realizó de forma aleatorizada distribuida a tres distintos lotes de cada producto.

Cada prueba de disolución *in vitro* utilizó 12 cápsulas del producto en análisis, se realizó el estudio a tres distintos lotes de cada producto genérico e innovador. Además la lectura de cada muestra se hizo por triplicado. Todo esto se realizó con el fin de proporcionar al estudio reproducibilidad y mayor validez.

### 7.3.2.3 Método de análisis e interpretación de resultados

Se obtuvo una media de las 3 lecturas realizadas de cada muestra y posteriormente de los tres lotes diferentes de cada medicamento, para graficar y comparar los perfiles de disolución para poder concluir si el producto ensayado es equivalente al producto de referencia. También se determinaron los coeficientes de variación de cada medicamento.

Luego para analizar los productos de prueba y referencia, se compararon los perfiles de disolución utilizando un modelo simple de acercamiento dependiente utiliza el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ). El factor de diferencia ( $f_1$ ) calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas a cada punto en el tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

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

donde n es el número de puntos en el tiempo,  $R_t$  son los valores de disolución del lote de referencia en el tiempo t y  $T_t$  son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t (10).

El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas.

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

En donde,

$R_t$  = promedio del porcentaje disuelto del fármaco de referencia.

$T_t$  = promedio del porcentaje disuelto del fármaco a ensayar.

Para que las curvas se consideren similares los valores de  $f_1$  deben estar cercanos a 0 y los valores de  $f_2$  deben estar cercanos a 100. Idealmente, un valor de 0 para  $f_1$  y un valor de 100 para  $f_2$  indican que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Generalmente, valores de  $f_1$  debajo de 15 (0-15) y valores de  $f_2$  mayores a 50 (50-100) aseguran la similitud o equivalencia de las dos curvas y así, el funcionamiento del producto estudiado y el de referencia (3,10).

Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no debe ser más del 20% en los primeros puntos en el tiempo (p.ej., 10 minutos), y no debe ser más del 10% en los otros puntos en el tiempo. Por lo tanto, debido a que los medicamentos genéricos presentaron un coeficiente de variación superior a lo permitido para utilizar un modelo simple de acercamiento independiente, fue necesaria la aplicación de otro modelo estadístico, según lo indicado por la FDA, para comparar los perfiles de disolución. (2,12,13).

Para el análisis de los datos se utilizó el software estadístico SAS, utilizando el modelo de multivarianza con efecto anidado dado que las medidas de cada cápsula pertenecen a un determinado lote y cada lote pertenece a un medicamento determinado. Esto permitió reducir los errores estadísticos Tipo I (falso positivo) y Tipo III. El error Tipo I es el que se produce cuando realmente no hay una diferencia (asociación, correlación) después de todo, pero el muestreo al azar causa que los datos muestren una diferencia significativa (asociación, correlación). Y el error Tipo III es el que se produce cuando correctamente se concluye que dos

grupos son estadísticamente diferentes, pero está equivocada la dirección de esta diferencia.

Para comparar finalmente los perfiles de disolución se utilizó la Prueba de rango múltiple de Duncan, en la cual se establece que dos perfiles no son significativamente diferentes cuando los promedios obtenidos presentan la misma letra. Teniendo un  $\alpha$  de 0.05.

## 8. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la investigación se muestran como cuadros para cada muestra y lote de los medicamentos analizados. Aquí se indican los datos obtenidos de la concentración (mg/cápsula) y porcentaje de principio activo, para cada uno de los tiempos de muestreo: 5, 15 y 30 minutos. La concentración del principio activo teórica de todos los productos analizados es de 100 mg de Hiclato de Doxiciclina por cada cápsula.

**Tabla No.1 RESULTADOS DE LOS FACTORES DE DIFERENCIA Y SIMILITUD DEL PRODUCTO INNOVADOR COMPARADOS CON LOS PRODUCTOS GENÉRICOS IMPORTADOS A GUATEMALA**

MARCA GENÉRICA	FACTOR DE DIFERENCIA ( $f_1 = 0-15$ )	FACTOR DE SIMILITUD ( $f_2 = 50-100$ )	DICTAMEN
A	33.97 %	19.06 %	No cumple
B	10.90 %	44.77 %	No cumple
C	15.96 %	36.58 %	No cumple

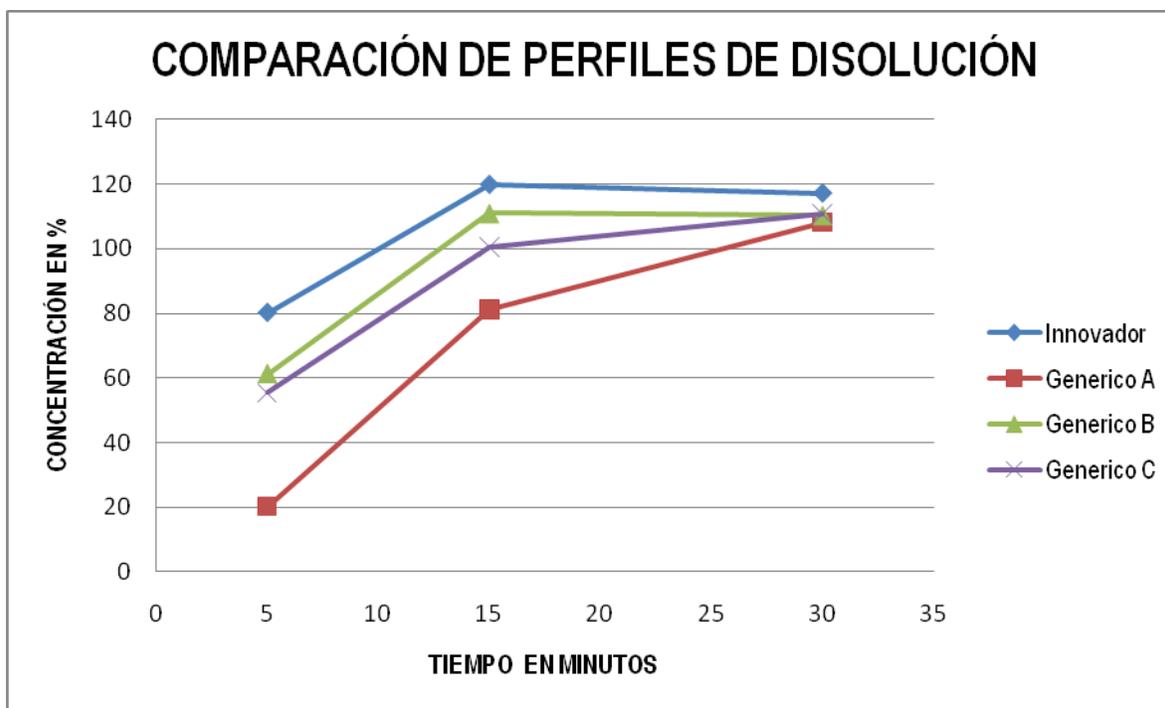
Fuente: datos experimentales.

**Tabla No.2 RESULTADOS DE LAS CONCENTRACIONES PROMEDIO OBTENIDAS DE CADA MEDICAMENTO EN ESTUDIO A TRÁVES DEL TIEMPO**

MEDICAMENTO/TIEMPO	5 minutos		15 minutos		30 minutos	
	Conc. (%)	C.V.	Conc. (%)	C.V.	Conc. (%)	C.V.
Innovador	80.13	6.46	119.86	0.62	117.21	0.37
Genérico A	20.17	11.52	81.13	18.20	108.13	2.98
Genérico B	61.19	30.59	111.03	7.40	110.41	5.24
Genérico C	55.40	18.70	100.48	6.33	110.69	0.73

(Conc.: Concentración en porcentaje, C.V.: Coeficiente de variación) Fuente: datos experimentales.

Gráfica No.1 COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE HICLATO DE DOXICICLINA DE DEL PRODUCTO INNOVADOR CONTRA LOS PRODUCTOS GENÉRICOS IMPORTADOS



Fuente: datos experimentales.

Para el análisis de los datos se utilizó el modelo multivariado con efecto anidado agrupándose los datos en diferentes clases y niveles para su análisis estadístico posterior, tal como se observa en la tabla No. 7 (en Anexos), dado que las concentraciones del principio activo de cada cápsula pertenecen a un determinado lote y cada lote pertenece a un medicamento determinado. En la tabla No.8 (en Anexos) se muestra un resumen general del análisis estadístico lineal, en el cual se estableció que hay una diferencia significativa entre todos los datos analizados ( $p= 0.0001$ ).

En las tablas No.9 y 10 (en Anexos) se utilizó la suma de cuadrados tomando en cuenta los errores estadísticos Tipo I y III, para reducirlo. El error Tipo I es el que se produce cuando realmente no hay una diferencia (asociación, correlación) después de todo, pero el muestreo al azar causa que los datos muestren una diferencia significativa (asociación, correlación). Y el error Tipo III es el que se produce cuando correctamente se concluye que dos grupos son estadísticamente diferentes, pero está equivocada la dirección o causa de esta diferencia. En estas tablas se puede observar que hay una diferencia significativa entre los datos de cada una de las variables independientes consideradas (clases) incluyendo las que se encontraban

agrupadas, estas fueron, las cápsulas que pertenecían a cada lote, los lotes que pertenecían a cada medicamento, el tiempo y el medicamento en el transcurso del tiempo; siendo todas las diferencias significativas igual a 0.0001.

Los perfiles de disolución se compararon utilizando la Prueba de rango múltiple de Duncan, en la cual se establece que dos perfiles no son significativamente diferentes cuando los promedios obtenidos presentan la misma letra, teniendo un  $\alpha$  de 0.05. Como se puede observar en la tabla No.12 (en Anexos) ninguno de los medicamentos genéricos presentó un promedio similar al medicamento innovador (promedio = 105.73), siendo el medicamento genérico B el más cercano (promedio = 94.21), seguido por el medicamento genérico C (promedio = 88.86) y de último se encontraba el medicamento genérico A (promedio = 69.81).

## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La presente investigación se basó en la determinación de la intercambiabilidad terapéutica de las tres principales marcas genéricas importadas de Hiclato de Doxiciclina de 100 mg de venta en la Capital de Guatemala contra el medicamento innovador. Para comparar los perfiles de disolución en el estudio se utilizó inicialmente el modelo de acercamiento independiente utilizando el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ). Los resultados obtenidos con esta prueba (tabla No.1) permitieron establecer que ninguno de los medicamentos genéricos importados a Guatemala presenta una curva similar a la del medicamento de referencia. Únicamente el medicamento genérico B, presentó un factor de diferencia ( $f_1$ ) aceptable dado que presentó un porcentaje menor de 15, demostrando que este producto presentó un porcentaje de diferencia aceptable entre las dos curvas a cada punto en el tiempo y la medida de error relativo entre las dos curvas fue menor; pero este medicamento genérico no es similar al medicamento de referencia, dado que el factor de similitud ( $f_2$ ) fue menor de 50%. Sin embargo, los resultados obtenidos con este modelo estadístico no son confiables dado que según lo especificado por la FDA, para utilizar el modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud, el coeficiente porcentual de variación en los tiempos tempranos no debe ser mayor al 20% y para los otros puntos no debe ser mayor del 10% (2,13). Por lo tanto, fue necesario utilizar el modelo de análisis multivariado con efecto anidado para realizar la comparación de los perfiles de disolución.

Según los resultados de la tabla No.2 se observa que el coeficiente de variación en el caso del medicamento de referencia no varió mucho entre las series de datos generados por las 12 muestras analizadas, de cada lote, a cada uno de los tiempos definidos, lo que indica que el proceso de fabricación y formulación es homogéneo entre lotes y muestras de un mismo lote de este fabricante (tabla No.3 en Anexos). En el medicamento genérico A (tabla No.4 en Anexos) las muestras tomadas a los 15 minutos mostraron un coeficiente de variación elevado (18.20%). Mientras que en los medicamentos genéricos B y C (tabla No. 5 y 6 en Anexos) a los 5 minutos el coeficiente de variación obtenido fue elevando (30.59% y 18.65%, respectivamente). Con esto se evidencia que el comportamiento de disolución de los medicamentos genéricos en estudio es heterogéneo y se aleja mucho del comportamiento presentado por el medicamento de referencia. Sin embargo, cabe resaltar que tanto el medicamento de referencia como los medicamentos genéricos presentaron un coeficiente de variación menor al 10% en el tiempo 30, tiempo necesario para realizar la prueba de disolución de acuerdo a la metodología descrita por la Farmacopea de los Estados Unidos 32.

Según lo establecido en la metodología descrita por la Farmacopea de los Estados Unidos 32, las cápsulas de Hiclato de Doxiciclina deben presentar un valor mínimo de porcentaje de principio activo disuelto

de 75% en un tiempo no mayor de 30 minutos (15). Según los resultados de la tabla No. 2, se puede establecer que todos los productos estudiados cumplen con la especificación de la prueba de disolución. La importancia de esto radica en que el cumplimiento de esta prueba es exigido en Guatemala para permitir la comercialización de todas las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata. Por lo tanto, esto evidencia que los medicamentos estudiados sí cumplen con una de las pruebas exigidas para su comercialización.

Utilizando el modelo de análisis multivariado con efecto anidado se realizó una comparación entre cada uno de los datos obtenidos de cada medicamento genérico con el medicamento de referencia, tomando en cuenta que los datos obtenidos de las 12 unidades muestreadas pertenecen a un respectivo lote y que los datos obtenidos de cada lote pertenecen a un respectivo medicamento en estudio. De esta manera fue posible realizar la comparación entre el medicamento de referencia y los medicamentos genéricos.

Con ayuda de la prueba del rango múltiple de Duncan se demostró que ninguno de los medicamentos genéricos tiene un promedio similar al medicamento de referencia, por lo tanto, son significativamente diferentes, como se puede observar en la tabla No.12 (en Anexos). Pudiéndose establecer que ninguno de los medicamentos genéricos de cápsulas de 100 mg de Hiclato de Doxiciclina en estudio es bioequivalente al medicamento de referencia.

En la gráfica No.1 se presentan las gráficas de cinética de disolución de los 4 medicamentos estudiados, en la misma se demuestra gráficamente la divergencia que existe entre cada uno de los medicamentos genéricos y el medicamento de referencia. El medicamento innovador mostró una velocidad de disolución rápida dado que a los 5 minutos el 80.1% del principio activo se había disuelto, mientras que a los 15 y 30 minutos fue casi constante. El medicamento genérico B presentó el perfil de disolución más cercano al innovador, sin embargo sus resultados discreparon en aproximadamente un 20% en las muestras tomadas a los 5 minutos y en aproximadamente un 7% en las muestras tomadas a los 15 y 30 minutos. Siendo aún mayor la diferencia entre los porcentajes de concentración en el caso del medicamento genérico C. Sin embargo, la velocidad de disolución del genérico A fue la más lenta presentando un aumento gradual de la concentración de principio activo ya que a los 5 minutos sólo el 20.2% de principio activo se había disuelto, 81.1% a los 15 minutos y a los 30 minutos alcanzó un 108.1%. Por lo tanto, con esto y las pruebas estadísticas realizadas se concluye que ninguno de los medicamentos genéricos en estudio es intercambiable terapéuticamente con el medicamento de referencia.

Como se puede observar en la tabla No. 2, los valores de concentración del principio activo disuelto para todos los productos, se encontró en su mayoría por encima del 100%. Esto pudo deberse a un exceso de principio activo agregado para evitar el efecto causado por la degradación y el efecto de metabolización del primer paso en el cuerpo. También pudo verse incrementado este valor por una interferencia causada por el color de la cápsula o algún excipiente.

En el caso del producto innovador y el genérico B la concentración de principio activo a los 30 minutos fue menor a la concentración obtenida a los 15 minutos. Esto pudo deberse a que antes de los 30 minutos de cada vaso se tomaron dos muestras, a los 5 y 15 minutos, por lo que la concentración del principio activo disminuyó ligeramente en cada vaso. Además es posible que al reemplazar el medio de disolución (según lo requerido por la USP 32), después de la toma de cada muestra, se haya repuesto una cantidad mayor de medio de disolución al tomado. Y por lo tanto, la concentración del principio activo a los 30 minutos fue menor que la concentración reportada a los 15 minutos ya que el principio activo se encontraba más diluido.

La formulación de cada uno de los medicamentos genéricos pudo afectar la intercambiabilidad terapéutica de los mismos dado que la velocidad de disolución de drogas de preparados sólidos en condiciones estandarizadas, dependen de las características de humidificación de los preparados sólidos que controla el acceso de líquido hacia la superficie del sólido, la capacidad de penetración del medio de disolución en los preparados, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la degradación. Además se deben tomar en cuenta las propiedades fisicoquímicas del fármaco (4,11,12). Por lo tanto, dado que los medicamentos pertenecían a diferentes laboratorios farmacéuticos las variaciones de excipientes y la calidad de los mismos pudo afectar directamente la disolución del principio activo en el medio. Por ejemplo, la incorporación de una sustancia tensioactiva, en el preparado hace que las burbujas de aire sean atrapadas en los poros de los comprimidos o el interior del polvo (en el caso de las cápsulas), y actúen como una barrera en la interfase impidiendo la humidificación del preparado. Además una vez que el preparado sólido se ha desintegrado en gránulos o agregados, las características de penetración desempeñan un papel primario en el proceso de desintegración. Los lubricantes hidrófobos, como el talco y el estearato de magnesio, muy a menudo empleados en la preparación de comprimidos y cápsulas, retardan la velocidad de penetración y por lo tanto el proceso de desagregación. Por el contrario, si se utiliza un desintegrante hidrofílico, al hincharse éste el gran tamaño de los poros facilita la penetración por disminución de la tensión interna (11).

Una vez que se produce la desagregación y dislocación, las partículas de la droga quedan expuestas al medio de disolución y la disolución tiene lugar dependiendo del tamaño de las partículas; ya que a menor tamaño de partícula, aumenta la superficie de contacto y por ende la velocidad de disolución (11). Por lo que,

la calidad del principio activo de cada uno de los medicamentos estudiados pudo interferir con la velocidad de disolución.

En el caso de las cápsulas también se debe tener en cuenta la calidad de la cápsula de gelatina dura utilizada, ya que el tiempo que transcurre para que entre en contacto el polvo con el medio de disolución depende del grado de hidrofilia de la capa de gelatina dura (11).

Otros factores que pueden afectar la prueba de disolución y la calidad del producto están, los procesos de fabricación, el empaque primario utilizado, el almacenamiento, entre otros; ya que estos tienen un papel muy importante en la estabilidad y concentración del principio activo.

En el caso de las cápsulas un mezclado inadecuado del polvo puede producir una mezcla heterogénea en la cual el principio activo no se encuentre homogéneamente distribuido en las cápsulas en el momento del llenado. Y por lo tanto, al realizar la prueba de disolución cada una de las muestras analizadas presentaría un comportamiento diferente debido a la variación en el contenido del principio activo y sus excipientes. En el caso de los medicamentos genéricos estudiados, el coeficiente de variación arriba del rango permitido (tablas No.4 a 6 en Anexos) pudo deberse a esta causa.

Los resultados obtenidos ponen en evidencia la importancia de que las pruebas de perfiles de disolución sean incluidas en los laboratorios durante la etapa de investigación y desarrollo para la elaboración de un producto nuevo. Y a la vez estas pruebas deben ser exigidas por la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social para el Registro Sanitario del medicamento, garantizando así que cada uno de estos medicamentos genéricos es intercambiable terapéuticamente con el medicamento innovador, ya que la formulación de un medicamento puede afectar significativamente la biodisponibilidad del principio activo. Siendo necesario que la elección de los excipientes incluidos en la formulación y la calidad de los mismos sea la más adecuada, para que el principio activo pueda lograr ejercer su acción en concentraciones adecuadas en el sitio de acción correcto.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 Los perfiles de disolución obtenidos a partir de las muestras analizadas expresan un comportamiento distinto por lo que no se puede predecir la intercambiabilidad terapéutica, además según el modelo estadístico utilizado para la evaluación de los resultados, ninguno de los productos genéricos analizados es intercambiable terapéuticamente con el producto original.
- 10.2 Todos los medicamentos estudiados cumplen con la prueba de disolución realizada según se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos 32, ya que a los 30 minutos de la prueba todos presentaron una concentración de principio activo disuelto superior al 75%.
- 10.3 El medicamento genérico A presentó una velocidad de disolución lenta en los primeros dos tiempos de muestreo teniendo un ascenso lineal hasta su disolución total a los 30 minutos.
- 10.4 El medicamento genérico B fue el que presentó un perfil de disolución parecido al del medicamento innovador; sin embargo, la cantidad de principio activo disuelta fue menor en los tres tiempos muestreados.
- 10.5 El medicamento genérico C tuvo un comportamiento similar al del medicamento innovador durante su disolución pero en una menor proporción durante la toma de los tres tiempos.
- 10.6 Al comparar las concentraciones de principio activo disuelto a través del tiempo de los productos genéricos y el innovador; ninguno presentó velocidades de disolución semejante al medicamento innovador; ya que el medicamento innovador se disolvió más rápido y en mayor cantidad que los medicamentos genéricos.
- 10.7 Todos los medicamentos genéricos presentaron un comportamiento heterogéneo, entre unidades del mismo lote y de diferente lote, causado probablemente a un mezclado inadecuado. Mientras que el comportamiento del medicamento innovador fue homogéneo en ambos casos.
- 10.8 El medicamento innovador liberó una mayor cantidad de principio activo durante los tres tiempos muestreados (5, 15 y 30 minutos) en comparación con los medicamentos genéricos en estudio.
- 10.9 Según los resultados obtenidos de las pruebas de disolución *in vitro* los productos genéricos estudiados no son intercambiables terapéuticamente con el producto innovador.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 En el momento de realizar los perfiles de disolución de medicamentos en cápsulas tomar en cuenta un séptimo vaso que contenga únicamente la cápsula vacía para utilizar como blanco la solución obtenida durante la lectura de las muestras cuando se utiliza un Espectrofotómetro UV-Vis. Esto, con el fin de evitar que el color de la cápsula cause interferencia en la lectura de las muestras.
- 11.2 Al realizar los perfiles de disolución tomar alícuotas de 10 mL o menos, en los distintos tiempos de muestreo, con el fin de evitar variaciones significativas del principio activo en solución.
- 11.3 Incluir los estudios de bioequivalencia entre los requisitos necesarios para la aprobación del Registro Sanitario de los medicamentos genéricos en el país, para garantizar que los medicamentos genéricos son intercambiables terapéuticamente respecto al medicamento innovador.

## 12. REFERENCIAS

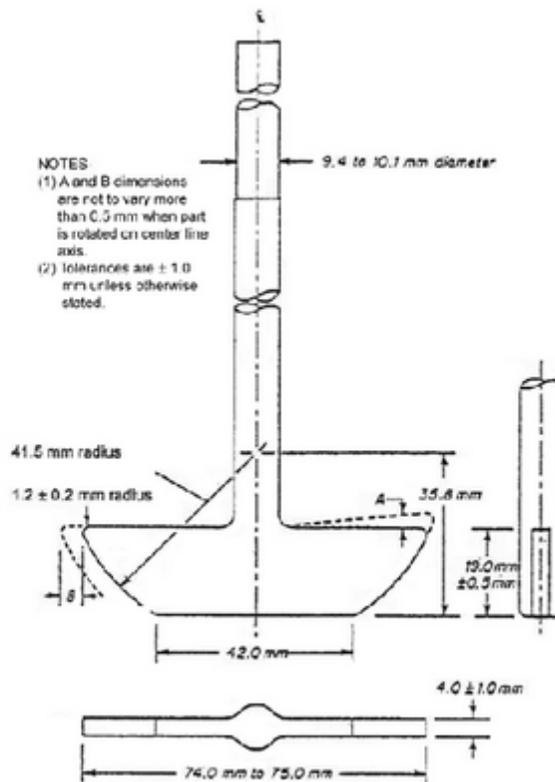
1. PAHO & FDA. Bioequivalencia/Biodisponibilidad (BE/BA); II Curso subregional. San José, Costa Rica, PAHO & FDA, 2002.
2. FDA. Guidance for industry: "Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms". E.E.U.U.: CDER. Doc. Tec., 1997. (p.4-16).
3. Girard Cuesy, M. E. Pruebas de disolución. XXXI Congreso Centroamericano y El Caribe, XXIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. El Salvador, 2009.
4. Organización Panamericana de la Salud, Red Panamericana para la armonización de la Reglamentación Farmacéutica. IV Conferencia para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Documento Borrador. Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (*in vivo* e *in vitro*), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. República Dominicana. Doc. Tec., 2005. 43 p.
5. FDA Guidance for Industry: "Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. E.E.U.U.: CDER. Doc. Tec. 2000. 17p. (p.4-16).
6. Sajquim Méndez, S. Y. Equivalencia terapéutica entre aciclovir genérico y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 2007. 58 p.
7. Harman, J. G., Limbard, L. E., y Gilman A. G. Goodman y Gilman. Las Bases de la Farmacología Terapéutica. 10ª. ed. Estados Unidos. Vol.1, 2002. 2176p.
8. Consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos Vigentes. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud. Consultado el 24 de febrero de 2010. Disponible en: [http://portal.mspas.gob.gt/consulta de registros sanitarios de medicamentos vigentes.html](http://portal.mspas.gob.gt/consulta_de_registros_sanitarios_de_medicamentos_vigentes.html)
9. Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization. Bioavailability and Bioequivalence Working Group. Proposed criteria for bioequivalence testing (in vitro and in vivo) and for waivers of in vivo testing of generic drug products. 4a. ed. E.E.U.U., 2005. 36p.
10. Organización Panamericana de la Salud, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. IV Conferencia para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Doc. IV-2. GT/Bioequivalencia. Informe y Propuesta. República Dominicana. Doc. Tec., 2005. 8p.
11. Remington Farmacia. 20a. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2003. Vol.1, 1408p.

12. Velásquez Solís, A. B. Comparación del perfil de disolución del captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 2008. 57p.
13. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª. ed. México. 2008. Vol.1. (p.392-396,1153-1154).
14. AIS. Genéricos y Bioequivalencia: Balance y perspectivas en América Latina. Lima, Perú, 2004. 11p. (p.3-11).
15. United States Pharmacopeia & National Formulary USP/NF 32. United States Pharmacopeia Convention INC. Toronto, Web Com Limited. Toronto. Tomo 1, Tomo 2, 2009. (p. 287-295, 3235).
16. Vibramicina. Consultado el 20 de abril de 2010. Disponible en:  
<http://plm.wyeth.com.mx/centroamerica/prods/31930.htm>
17. Katzung, B. G. Farmacología Básica y Clínica. 9ª. Ed. México: Editorial Manual Moderno, 2005. 1152p.
18. Solares Muralles, N.S. Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol genérico de producción guatemalteca y el producto innovador. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 2010. 46p.
19. Castillo Vargas, C. A. Perfil de disolución de comprimidos de warfarina sódica de 5 mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 2009. 50p.
20. De Gandarias López, I. Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500 mg en cápsulas, producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia mediante el establecimiento de perfiles de disolución. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 2008. 53p.
21. Mansilla Cortez, W.R. Comparación de las Cinéticas de Disolución de Genéricos de Glibenclamida de Producción Nacional para determinar su Similitud en Biodisponibilidad con respecto a la Presentación Original. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 2006. 41p.
22. Gaitán Cerezo, C.V. Contribución al Estudio de Perfil de Disolución de Fenitoína Sódica, en Cápsulas Manufacturadas por Laboratorios Nacionales. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 2006. 33p.
23. Kreitz, J.P. Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica y original por medio de la comprobación de los perfiles de disolución. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 2006. 63p.

24. Correa Salde, V.; Uema, S.; y Solá, N. Información Activa sobre Medicamentos, Los Medicamentos Genéricos: ¿Qué Necesitamos Saber? España: Centro de Información de Medicamentos, Departamento de Farmacia Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, 2002.
25. Oteo, H. Medicamentos Genéricos. Boletín del Colegio de Médicos de la Provincia de Santa Fe. 2a, Circunscripción. Rosario, Argentina, 2002.

## 13. ANEXOS

### 13.1 ELEMENTO DE AGITACIÓN DE PALETAS



### 13.2 NOMENCLATURA DE LOS FÁRMACOS

#### 13.2.1 Medicamento original, innovador o de patente

Un medicamento innovador u original es aquel que contiene un principio activo nuevo, con el que se ha realizado un proceso de investigación y desarrollo completo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica. El laboratorio productor, propietario de los derechos, lo comercializa bajo un nombre de marca registrada. Una vez caducados los derechos de patente, los principios activos incluidos en los medicamentos innovadores, pueden ser comercializados libremente por diferentes laboratorios (24).

Cuando los medicamentos han estado disponibles en el mercado por muchos años, puede que no sea posible identificar un producto farmacéutico innovador. En estos casos un

producto innovador puede definirse como un medicamento autorizado y comercializado sobre la base de un expediente completo es decir, incluyendo los datos químicos, biológicos, farmacológicos-toxicológicos y clínicos del producto (4).

#### 13.2.2 Medicamento líder

Producto farmacéutico, original o genérico, que posee el mayor índice de venta en una región determinada (23).

#### 13.2.3 Medicamento copia

Es el medicamento que tiene igual formulación química que la molécula original pero que no ha sido probado con estudios de bioequivalencia por lo cual no puede ser categorizado como genérico. Posee un nombre registrado o de marca, que es elegido por el fabricante e inscrito en la Oficina de Marcas y Patentes del país (16,24).

#### 13.2.4 Medicamento genérico

Los Medicamentos Genéricos son medicamentos esencialmente similares e intercambiables con el producto innovador de referencia, en sus aspectos de dosis, dosificación, forma, potencia, ruta de administración, calidad, características de funcionamiento, y de su proyectado uso. Puede reemplazar al medicamento original sin afectar sus niveles de concentración y sin causar nuevos efectos adversos. A diferencia del producto original, su costo es menor por no haber elaborado extensos estudios científicos para su descubrimiento (1,3,25).

Los productos genéricos pueden comercializarse ya sea bajo la denominación común aprobada o bajo un nombre de marca (propietario). Pueden comercializarse en las formas farmacéuticas y/o las concentraciones diferentes a las de los productos innovadores (4).

#### 13.2.5 Medicamento similar

Medicamento que contiene el(los) mismo(s) principio(s) activo(s), la misma(s) forma(s) farmacéutica(s), la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica, la misma posología y que es equivalente al producto de referencia, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, periodo de vida útil, envase primario (24).

### 13.2.6 Equivalentes farmacéuticos

Productos farmacéuticos se consideran equivalentes farmacéuticos si contienen el mismo principio activo(s), son la misma forma farmacéutica, la misma vía de administración y son idénticos en la potencia o concentración (por ejemplo, clorhidrato de clordiazepóxido, cápsulas 5 mg). Los productos farmacéuticos farmacéuticamente equivalentes se formulan para que contengan la misma cantidad de principio activo en la misma forma farmacéutica y para que reúnan las mismas normas compéndiales u otras u otras normas aplicables (es decir, concentración, calidad, pureza e identidad), pero pueden diferir en características tales como la forma, la configuración de las ranuras, los mecanismos de liberación, el envasado, los excipientes (incluyendo colores, sabores, agentes conservadores), el tiempo de expiración, y, dentro de ciertos límites, el etiquetado (4).

### 13.2.7 Alternativas farmacéuticas

Los productos farmacéuticos se consideran alternativas farmacéuticas si contienen la misma fracción terapéutica, pero son diferentes sales, ésteres, o complejos de esa fracción, o son diferentes formas farmacéuticas o concentraciones (por ejemplo, el clorhidrato de tetraciclina, cápsulas 250 mg versus complejo de fosfato de tetraciclina, cápsulas 250 mg; sulfato de quinidina, tabletas 200 mg versus sulfato de quinidina, cápsulas 200 mg). Generalmente no hay datos disponibles del FDA para hacer la determinación de bioequivalencia de tableta a cápsula. Diferentes formas farmacéuticas y concentraciones dentro de una línea de producto por un único fabricante son por lo tanto alternativas farmacéuticas, como son los productos de liberación prolongados comparados con las formulaciones de liberación inmediata o estándar del mismo principio activo (1,4).

### 13.2.8 Producto de referencia

Significa el producto farmacéutico con el cual el producto "nuevo" está concebido para ser intercambiable en la práctica clínica. El producto de referencia es generalmente el producto innovador para el que la seguridad, la eficacia y la calidad han sido documentadas (4).

Nota: Cuando el producto innovador no está disponible, el producto que sea el líder del mercado puede usarse como un producto de referencia siempre que cumpla con las normas reglamentarias para la biodisponibilidad, la disolución *in vitro* y otros ensayos apropiados y que la seguridad, la eficacia y la calidad han sido documentadas adecuadamente. Un producto de referencia debe ser un producto innovador (4).

### 13.2.9 Productos farmacéuticos multifuentes y de fuente única

En la mayoría de los casos se refiere a aquellos equivalentes farmacéuticos disponibles de más de un fabricante que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes. Los productos farmacéuticos multifuentes que son terapéuticamente equivalentes son intercambiables (4).

### 13.2.10 Equivalentes terapéuticos

Se consideran productos farmacéuticos equivalentes terapéuticos sólo si son equivalentes farmacéuticos y si puede esperarse que tengan el mismo efecto y perfil de seguridad clínico cuando se administran a los pacientes en las condiciones especificadas en la etiqueta (1).

La FDA clasifica como terapéuticamente equivalente a aquellos productos que satisfacen los siguientes criterios generales: (I) se aprueban como seguros y eficaces; (II) son equivalentes de la preparación farmacéutica en que ellos: (a) contengan cantidades idénticas del mismo ingrediente del medicamento activo en la misma forma farmacéutica y vía de administración, (b) cumplan con las normas compendiales u otras normas aplicables en la potencia, la calidad, la pureza y la identidad; (III) Son bioequivalentes en que: (a) no presenten un problema de bioequivalencia conocido o potencial y cumplan una norma *in vitro* aceptable, o (b) sí presentan tal problema conocido o potencial, se demuestra que cumplen con una norma apropiada de bioequivalencia; (IV) se etiqueten adecuadamente; y (V) se elaboren en cumplimiento de las normas de buenas prácticas de fabricación vigentes (1).

### 13.2.11 Productos farmacéuticos bioequivalentes

Este término describe los productos alternativas farmacéuticas o equivalentes farmacéuticos que muestran biodisponibilidad comparable cuando se estudian en condiciones experimentales similares. Las Autoridades Reguladoras describen un conjunto de condiciones bajo las cuales un fármaco de ensayo y un fármaco que está enumerado en la lista de referencia se consideraran bioequivalentes: la tasa y el grado de la absorción del fármaco de ensayo no muestran una diferencia significativa de la tasa y el grado de la absorción del fármaco de referencia cuando se administra a la misma dosis molar del ingrediente terapéutico en condiciones experimentales similares en una dosis única o en dosis múltiples; o el grado de absorción del fármaco de ensayo no muestra una diferencia significativa del grado de absorción del fármaco de referencia cuando se administra a la misma dosis molar del ingrediente terapéutico en condiciones experimentales similares en una dosis única o en dosis

múltiples y la diferencia del fármaco de referencia en la tasa de absorción del fármaco es intencional, se refleja en la etiqueta propuesta, no es esencial para el logro de las concentraciones corporales eficaces de fármaco en el uso crónico y se considera médicamente insignificante para el medicamento (4).

Donde los métodos citados arriba no se aplican (por ejemplo, para productos farmacéuticos que no están concebidos para absorberse en el torrente sanguíneo), pueden ser apropiados otros métodos de ensayo *in vivo* o *in vitro* para demostrar la bioequivalencia (4).

La bioequivalencia a veces puede demostrarse usando un patrón de bioequivalencia *in vitro*, especialmente cuando tal ensayo *in vitro* se ha correlacionado con datos de biodisponibilidad *in vivo* en humanos. En otras situaciones, la bioequivalencia a veces puede demostrarse mediante estudios clínicos comparativos o estudios farmacodinámicos (4).

## 13.3 CERTIFICADO DE CALIDAD DEL ESTÁNDAR SECUNDARIO DE HICLATO DE DOXICICLINA

## SJZ CHEM-PHARM CO., LTD.

## CERTIFICATE OF ANALYSIS 检验报告单

TEST 检验项目	SPECIFICATION 标准	RESULT 结果
PRODUCT NAME 名称: DOXYCYCLINE HCL		
RECORD NO. SD09068		
BATCH NO. 批号: A20091022	NET WEIGHT 净重: 25kg/DRUM	DATE OF MANUF. 2009.10.16
BATCH SIZE 批量: 1000kg	NO. OF PACKAGE 数量: 40DRUMS	REPORT DATE: 2009.10.19
ACCORDING TO 依据: EP 6.0. BP2007		RETEST DATE: 2013.10.15
1. Characters 性状	Yellow crystalline powder 黄色结晶粉末	Complies 符合
2. Identification 鉴别	a) HPLC 高效液相法, 应符合规定 b) Sulphuric acid reaction a yellow colour develops 硫酸反应显黄色 c) It gives reaction of chlorides 有氯化物反应	Complies Complies Complies
3. pH	2.0 - 3.0	2.5
4. Specific Absorbance 吸收度	At 349 nm 处 E(1%)为 300 - 335	311
5. Specific optical rotation 比旋度	-105° - -120	-111°
6. Heavy metals 重金属	≤ 50 ppm	REVISADO 1 DIC. 2009 < 50 ppm
7. Light-absorbing impurities 杂质吸收度	At 490nm ≤ 0.07	0.02
8. Related substances 有关杂质	a) 6-epidoxycycline β-多西环素 ≤ 2.0% b) metacycline 美他环素 ≤ 2.0% c) 4-epidoxycycline 4-差向多西环素 ≤ 0.5% d) 4-epi-6-epi-doxycycline 4,6-差向多西环素 ≤ 0.5% e) oxytetracycline 土霉素 ≤ 0.5% f) 2-acetyl-2-decarbamoyldoxycycline ADOT ≤ 0.5% g) Any other impurity 其他物质 ≤ 0.5% h) not identified impurities ≤ 0.1%	1.9% 0.1% Not found 未检出 Not found 未检出 Not found 未检出 Not found 未检出 Not found 未检出 Not found 未检出
9. Ethanol 乙醇	4.3-6.0% (m/m)	4.8%
10. Sulphated ash 硫酸盐灰份	≤ 0.4%	0.1%
11. Water 水分	1.4% - 2.8%	1.9%
12. Assay 含量	95.0% - 102.0% (C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>8</sub> ) based on anhydrous, ethanol-free substance 按无水无物计算	96.9%
Storage: Store in an airtight container, protected from light 密封、避光贮存。		
CONCLUSION: THIS PRODUCT FULFILLS EP 6.0. BP2007		

石家莊華藥化工醫藥有限公司  
SJZ CHEM-PHARM CO., LTD.

Tabla No.3 PROMEDIO DISOLUCIONES PRODUCTO INNOVADOR

LOTE/TIEMPO	5 minutos		15 minutos		30 minutos	
	Conc.	%	Conc.	%	Conc.	%
1	83.66	83.7%	120.68	120.7%	117.38	117.4%
2	74.19	74.2%	119.68	119.7%	116.72	116.7%
3	82.54	82.5%	119.22	119.2%	117.54	117.5%
<i>Media</i>	<b>80.13</b>	<b>80.1%</b>	<b>119.86</b>	<b>119.9%</b>	<b>117.21</b>	<b>117.2%</b>
<i>Desviación estándar</i>	<b>5.17</b>	<b>0.05</b>	<b>0.75</b>	<b>0.08</b>	<b>0.43</b>	<b>0.00</b>
<i>Desviación estándar relativa (coeficiente de variación)</i>	<b>6.46</b>	<b>6.46</b>	<b>0.62</b>	<b>0.62</b>	<b>0.37</b>	<b>0.37</b>
<i>Coefficiente de variación para el producto innovador</i>	<b>2.48</b>					

Fuente: datos experimentales.

Tabla No.4 PROMEDIO DISOLUCIONES PRODUCTO GENÉRICO A

LOTE/TIEMPO	5 minutos		15 minutos		30 minutos	
	Conc.	%	Conc.	%	Conc.	%
1	17.59	17.6%	64.48	64.5%	105.45	105.5%
2	22.1	22.1%	86.27	86.3%	107.23	107.2%
3	20.82	20.8%	92.64	92.6%	111.71	111.7%
<i>Media</i>	<b>20.17</b>	<b>20.2%</b>	<b>81.13</b>	<b>81.1%</b>	<b>108.13</b>	<b>108.1%</b>
<i>Desviación estándar</i>	<b>2.32</b>	<b>0.02</b>	<b>14.77</b>	<b>0.15</b>	<b>3.23</b>	<b>0.03</b>
<i>Desviación estándar relativa (coeficiente de variación)</i>	<b>11.52</b>	<b>11.52</b>	<b>18.20</b>	<b>18.20</b>	<b>2.98</b>	<b>2.98</b>
<i>Coefficiente de variación para el producto genérico A</i>	<b>10.90</b>					

Fuente: datos experimentales.

Tabla No.5 PROMEDIO DISOLUCIONES PRODUCTO GENÉRICO B

LOTE/TIEMPO	5 minutos		15 minutos		30 minutos	
	Conc.	%	Conc.	%	Conc.	%
1	69.64	69.6%	110.08	110.1%	109.15	109.2%
2	74.19	74.2%	119.68	119.7%	116.72	116.7%
3	39.74	39.7%	103.34	103.3%	105.35	105.4%
<i>Media</i>	<b>61.19</b>	<b>61.2%</b>	<b>111.03</b>	<b>111.0%</b>	<b>110.41</b>	<b>110.4%</b>
<i>Desviación estándar</i>	<b>18.71</b>	<b>0.19</b>	<b>8.21</b>	<b>0.08</b>	<b>5.79</b>	<b>0.06</b>
<i>Desviación estándar relativa (coeficiente de variación)</i>	<b>30.59</b>	<b>30.59</b>	<b>7.40</b>	<b>7.40</b>	<b>5.24</b>	<b>5.24</b>
<i>Coeficiente de variación para el producto genérico B</i>	<b>14.41</b>					

Fuente: datos experimentales.

Tabla No.6 PROMEDIO DISOLUCIONES PRODUCTO GENÉRICO C

LOTE/TIEMPO	5 minutos		15 minutos		30 minutos	
	Conc.	%	Conc.	%	Conc.	%
1	57.72	57.7%	103.25	103.3%	110.6	110.6%
2	64.38	64.4%	104.99	105.0%	111.54	111.5%
3	44.10	44.1%	93.20	93.2%	109.93	109.9%
<i>Media</i>	<b>55.40</b>	<b>55.4%</b>	<b>100.48</b>	<b>100.5%</b>	<b>110.69</b>	<b>110.7%</b>
<i>Desviación estándar</i>	<b>10.34</b>	<b>0.10</b>	<b>6.36</b>	<b>0.06</b>	<b>0.81</b>	<b>0.01</b>
<i>Desviación estándar relativa (coeficiente de variación)</i>	<b>18.70</b>	<b>18.70</b>	<b>6.33</b>	<b>6.33</b>	<b>0.73</b>	<b>0.73</b>
<i>Coeficiente de variación para el producto genérico C</i>	<b>8.57</b>					

Fuente: datos experimentales.

**Tabla No.7 INFORMACIÓN DEL NIVEL Y CLASE PARA EL ANALISIS MULTIVARIADO CON EFECTOS ANIDADOS**

Clases	Niveles	Valores
CAPSULA	12	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
MEDICAMENTO	4	GA GB GC R
TIEMPO	3	5 15 30
LOTE	3	1 2 3

(GA: Medicamento Genérico A, GB: Medicamento Genérico B, GC: Medicamento Genérico C, R: Medicamento de Referencia) Fuente: datos experimentales.

Número de observaciones en la base de datos = 432

Variable Dependiente: CONCENTRACIÓN

**Tabla No. 8 PROCEDIMIENTO DEL MODELO LINEAL GENERAL**

Fuente	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Modelo	52	396032.87	7616.02	88.02	0.0001
Error	379	32792.94	86.52		
Total Corregido	431	428825.81			
		<b>R-Square</b>	<b>C.V.</b>	<b>Root MSE</b>	<b>Concentración Promedio</b>
		0.92	10.38	9.30	89.65

(DF: Grados de libertad, F: Diferencia significativa, C.V.: Coeficiente de variación) Fuente: datos experimentales.

**Tabla No. 9 ERROR TIPO I EN LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA**

Fuente	DF	Tipo I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
CAPSULA(LOTE)	35	9667.05	276.20	3.19	0.0001
LOTE(MEDICAMENTO)	9	83417.41	9268.60	107.12	0.0001
MEDICAMENTO	0	0.00	.	.	.
TIEMPO	2	276355.07	138177.53	1596.97	0.0001
MEDICAMENTO*TIEMPO	6	26593.33	4432.22	51.22	0.0001

(DF: Grados de libertad, F: Diferencia significativa, MSE: Error cuadrático medio, SS: Suma de cuadrados)

Fuente: datos experimentales.

Tabla No. 10 ERROR TIPO III EN LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Fuente	DF	Tipo III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
CAPSULA(LOTE)	33	6599.22	199.98	2.31	0.0001
LOTE(MEDICAMENTO)	6	10651.60	1775.27	20.52	0.0001
MEDICAMENTO	3	72765.81	24255.27	280.33	0.0001
TIEMPO	2	276355.07	138177.53	1596.97	0.0001
MEDICAMENTO*TIEMPO	6	26593.33	4432.22	51.22	0.0001

(DF: Grados de libertad, F: Diferencia significativa, SS: Suma de cuadrados) Fuente: datos experimentales.

Tabla No. 11 PRUEBA DEL RANGO MÚLTIPLE DE DUNCAN PARA LA VARIABLE: CONCENTRACIÓN

NOTA: Esta prueba controla la tasa de error por comparación tipo I, no la tasa de error experimental.

	Alfa= 0.05	df= 379	MSE= 86.52492
Números de rangos	2	3	4
Rango Crítico	2.489	2.620	2.708

(DF: Grados de libertad, MSE: Error cuadrático medio) Fuente: datos experimentales.

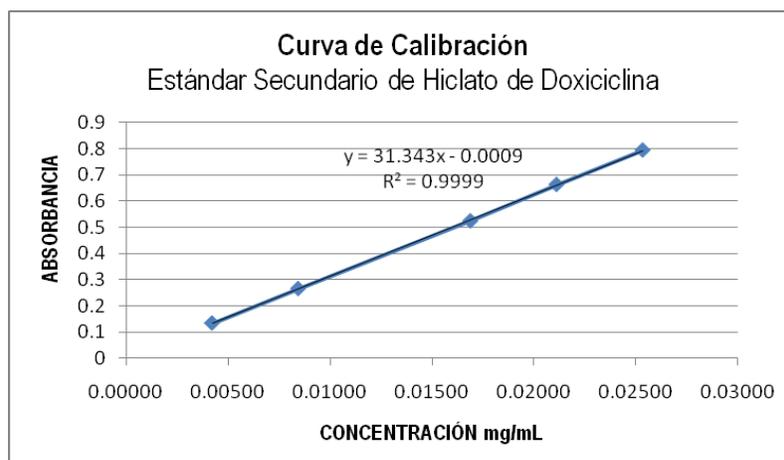
Tabla No.12 AGRUPACIÓN DUNCAN

Promedios con la misma letra no son significativamente diferentes.

Agrupación Duncan	Promedio	N	Medicamento
A	105.734	108	R
B	94.211	108	GB
C	88.857	108	GC
D	69.810	108	GA

(N: número de datos, GA: Medicamento Genérico A, GB: Medicamento Genérico B, GC: Medicamento Genérico C, R: Medicamento de Referencia) Fuente: datos experimentales.

Gráfica No.2 CURVA DE CALIBRACIÓN



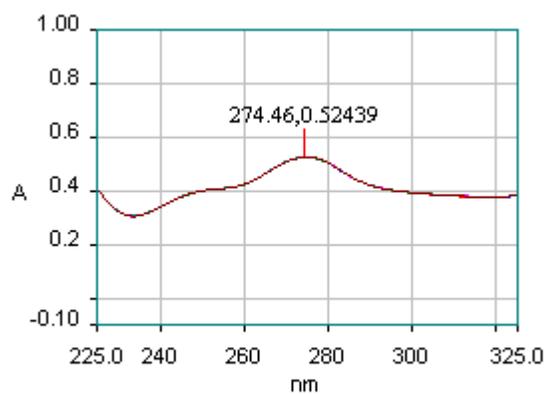
Fuente: datos experimentales.

Tabla No.13 CURVA DE CALIBRACIÓN

DILUCIÓN*	Concentración (mg/mL)	Absorbancia (nm)
1/100	0.00422	0.13264
1/50	0.00845	0.26458
1/25	0.01690	0.52394
5/100	0.02112	0.66317
3/50	0.02535	0.79492

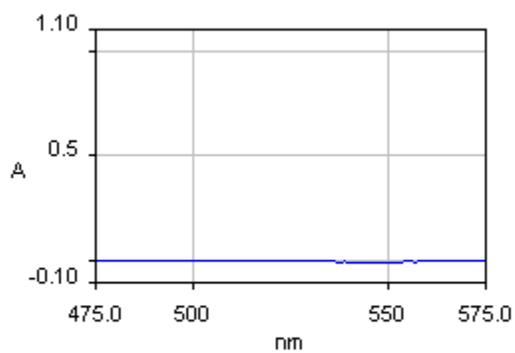
\*Las soluciones para la curva de calibración se prepararon a partir de una solución madre cuya concentración fue de 0.436 mg/mL a partir de un estándar secundario de Hiclato de Doxiciclina. La solución madre se preparó pesando 10.9 mg de estándar secundario y se diluyó en un balón de 25 mL.

Gráfica No.3 BARRIDO ELECTRÓNICO UTILIZANDO EL ESPECTROFOTÓMETRO UV-VIS DEL ESTÁNDAR SECUNDARIO DE HICLATO DE DOXICICLINA



STD 1

Gráfica No.4 BARRIDO ELECTRÓNICO DEL SOLVENTE (AGUA DESMINERALIZADA)



BLK