


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

The seal of the Universidad de San Carlos de Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a blue background, depicting a figure on horseback. The shield is flanked by two golden figures. Above the shield is a golden crown. The shield is set against a background of green hills. The entire emblem is enclosed in a circular border with Latin text. The top part of the border reads "CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS" and the bottom part reads "CETTERAS ORBIS INTER".

**“DETERMINACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA DE
ACETAMINOFÉN O PARACETAMOL GENÉRICO 500MG TABLETA DE
PRODUCCIÓN GUATEMALTECA QUE SE EXPENDE EN FARMACIAS
COMERCIALES VERSUS EL MEDICAMENTO INNOVADOR A TRAVÉS
DE PERFILES DE DISOLUCIÓN”**

Maria Eugenia Vásquez Sosa

Química Farmacéutica

Guatemala, noviembre del 2016

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

**“DETERMINACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA DE
ACETAMINOFÉN O PARACETAMOL GENÉRICO 500MG TABLETA DE
PRODUCCIÓN GUATEMALTECA QUE SE EXPENDE EN FARMACIAS
COMERCIALES VERSUS EL MEDICAMENTO INNOVADOR A TRAVÉS
DE PERFILES DE DISOLUCIÓN”**

Informe de Tesis

Presentado por

Maria Eugenia Vásquez Sosa

Para optar al título de
Química Farmacéutica

Guatemala, noviembre del 2016

JUNTA DIRECTIVA

| | |
|---|------------|
| Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda | Decano |
| Licda. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza | Secretaria |
| M.Sc. Carolina Guzmán Quilo | Vocal I |
| Dr. Juan Francisco Pérez Sabino | Vocal II |
| Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera | Vocal III |
| Br. Andreína Delia Irene López Hernández | Vocal IV |
| Br. Carol Andrea Betancourt Herrera | Vocal V |

DEDICATORIAS

A Dios:

Por sus infinitas bendiciones, por brindarme sabiduría para lograr este éxito y cumplir con uno de los propósitos que tiene para mi vida.

A mis padres:

José Benedicto Vásquez y Eugenia Elizabeth Sosa, por ser ejemplo e inspiración en mi vida, por todo su amor, apoyo incondicional, esfuerzos y consejos, por enseñarme a ser una persona de bien, por ser pilares en mi vida y siempre creer en mí. Este logro también es de ustedes.

A mis hermanos:

María del Mar, José Benedicto (Junior), por su gran amor, apoyo incondicional y estar en cada momento. Por ser mis primeros amigos, por cada te quiero, cada sonrisa, abrazo y palabra de aliento.

A mi sobrino:

André, por ser ese motorcito en mi vida. Nos llenas a todos de alegría. Que este triunfo sea motivación para ti y sepas que puedes lograr lo que soñes.

A la familia Bendfeldt Sosa:

Por todo el cariño demostrado y estar siempre pendientes en cada paso de mi vida. Son unos tíos y primos extraordinarios. Tienen un gran espacio en mi corazón, son muy especiales e importantes para mí.

A mi familia:

Por su cariño y apoyo durante tantos años y formar parte de mi vida, de cada logro y hoy de esta alegría.

A mis amigos:

A todos aquellos con quienes he tenido la oportunidad de compartir y que también son parte del recorrido para haber logrado esta meta. Gracias por su amistad, cariño y apoyo.

A todas las personas que de una u otra manera han formado parte de mi vida y que han hecho de este camino, uno más ameno.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala:

Por ser mi casa de estudios para mi formación profesional.

A mis catedráticos, claustro de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia:

Por sus enseñanzas y haber contribuido en mi formación como Química Farmacéutica.

A mi asesora y revisora:

Licenciada Aylin Santizo y Licenciada Julia García, por su tiempo, el apoyo, la colaboración y asesoría para esta investigación, y además por su cariño.

ÍNDICE

| | |
|---|-------|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Introducción | 2 |
| 3. Antecedentes | 3 |
| 3.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) | 3-4 |
| 3.1.1 Excepciones para solicitar una bioexención | |
| 3.1.1.1 Fármacos de estrecho rango terapéutico | 4 |
| 3.1.1.2 Productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral | 4 |
| 3.2 Generalidades farmacéuticas | |
| 3.2.1 Medicamento innovador, original o de patente | 5 |
| 3.2.2 Licencias | 5 |
| 3.2.3 Medicamentos similares o copia | 5 |
| 3.2.4 Medicamento genérico | 6 |
| 3.2.5 Equivalente farmacéutico | 6 |
| 3.2.6 Equivalente terapéutico | 6 |
| 3.2.7 Alternativa farmacéutica | 7 |
| 3.2.8 Biodisponibilidad | 7 |
| 3.2.9 Bioequivalencia | 7 |
| 3.2.10 Intercambiabilidad | 7 |
| 3.2.11 Solubilidad | 8 |
| 3.2.12 Permeabilidad | 8 |
| 3.2.13 Disolución | 8 |
| 3.2.14 Bioexención | 8 |
| 3.3 Perfiles de disolución | 9-10 |
| 3.3.1 Aparato I USP | 10-11 |
| 3.3.2 Aparato II USP | 11-12 |
| 3.3.3 Comparación de los perfiles de disolución | |

| | |
|--|-------|
| 3.3.3.1 Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud | 12-14 |
| 3.4 Monografía de paracetamol | 14 |
| 3.4.1 Estructura química | 14 |
| 3.4.2 Farmacodinámica | 15 |
| 3.4.3 Farmacocinética | 15-16 |
| 3.4.4 Indicaciones | 16 |
| 3.4.5 Contraindicaciones y precauciones | 16-17 |
| 3.4.6 Dosificación y administración | 17 |
| 3.4.7 Efectos adversos | 17-18 |
| 3.4.8 Interacciones farmacológicas | 18 |
| 3.5 Trabajos relacionados | 19-21 |
| 4. Justificación | 22 |
| 5. Objetivos | |
| 5.1 General | 23 |
| 5.2 Específicos | 23 |
| 6. Hipótesis | 24 |
| 7. Materiales y métodos | |
| 6.1 Universo de trabajo y muestra | 25 |
| 6.2 Recursos humanos | 25 |
| 6.3 Recursos materiales | 25-26 |
| 6.4 Método | 27-28 |
| 6.5 Análisis estadístico | 28-29 |
| 6.6 Método de análisis e interpretación de resultados | 29 |
| 8. Resultados | 30-32 |
| 9. Discusión de resultados | 33-36 |
| 10. Conclusiones | 37 |
| 11. Recomendaciones | 38 |
| 12. Referencias bibliográficas | 39-43 |
| 13. Anexos | 44-50 |

1. RESUMEN

Guatemala es un país que registra un índice de pobreza general y pobreza extrema de 59.3% y 23.4%, respectivamente, según la Encuesta Nacional de Condiciones de Vida 2014 (INE, 2015); dado el caso, la mayoría de la población recurre al uso de medicamentos genéricos para el tratamiento de enfermedades, por lo que actualmente se presenta la necesidad de determinar la intercambiabilidad terapéutica de estos productos, ya que los mismos son comercializados sin contar con las pruebas necesarias para garantizar su uso seguro y eficaz.

Para el desarrollo de la parte experimental de este estudio se trabajó con dos medicamentos genéricos de producción guatemalteca, con el mismo principio activo (acetaminofén), concentración (500mg) y forma farmacéutica (tableta) que el medicamento innovador. Para cada lote se utilizó un total de 12 tabletas, trabajando así con tres lotes para cada producto genérico y un lote para el producto innovador. Se realizó una curva de calibración como verificación del método y se procedió a comparar ambos productos con el innovador mediante perfiles de disolución, ya que según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica descrito por la FDA (Food and Drug Administration), esta es una alternativa viable debido a la correlación *in vitro* – *in vivo* cuando el medicamento posee una alta solubilidad como sucede con el acetaminofén. Los ensayos de disolución fueron basados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

De los dos productos genéricos estudiados, se concluye que ambos son intercambiables terapéuticamente con el innovador, sin embargo, éstos se encuentran muy cercanos al límite inferior de aceptación respecto al factor de similitud y de diferencia.

Se recomienda llevar a cabo estudios a otras marcas disponibles en el mercado guatemalteco, determinando así si alguno de estos posee un perfil de disolución que se asemeje más al innovador en comparación a los productos estudiados.

2. INTRODUCCIÓN

Guatemala es un país en condiciones de pobreza y pobreza extrema, razón por la cual la mayoría de sus habitantes no cuenta con el factor económico para adquirir medicamentos innovadores. Como consecuencia de la alta demanda de medicamentos y la economía del país, se ha conducido a la introducción de medicamentos genéricos en el mercado para superar los problemas de salud que aquejan a la población, los cuales cuentan con un bajo costo en comparación al innovador.

Sin embargo, es necesario e importante que se compruebe y asegure que dichos productos farmacéuticos cumplan con las mismas cualidades que el producto innovador, brindando el efecto terapéutico deseado, y que por tanto puedan calificarse como terapéuticamente intercambiables/bioequivalentes. Dicha necesidad de verificar la intercambiabilidad terapéutica de los productos genéricos en Guatemala, radica en el hecho de que éstos se venden sin contar con estas pruebas, dado que no es un requisito legal por parte del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, para poder comercializar el producto.

Debido a que el acetaminofén es un medicamento ampliamente utilizado por toda la población, este trabajo pretende establecer la intercambiabilidad terapéutica de los productos genéricos de producción guatemalteca comercializados como acetaminofén o paracetamol 500mg tableta que se distribuye en farmacias comerciales versus el producto innovador.

Ya que el acetaminofén es un fármaco representativo de la clase III (alta solubilidad, baja permeabilidad) de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, es posible llevar a cabo la bioexención del mismo. Por tanto, la metodología empleada en este trabajo para llevar a cabo las pruebas de bioequivalencia, consiste en estudios *in vitro* del perfil de disolución del producto innovador y los productos genéricos, lo cual permite observar el comportamiento del fármaco dentro del organismo y determinar si el genérico presenta el mismo efecto que el producto innovador, propósito para el cual fue formulado, garantizando así la utilización segura de acetaminofén genérico como sustituto de acetaminofén innovador.

3. ANTECEDENTES

Tradicionalmente los estudios de bioequivalencia *in vivo* han constituido el tipo de evidencia de primera elección para demostrar la intercambiabilidad de la mayoría de los medicamentos. Sin embargo, recientemente entidades internacionales tales como la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA (European Medicines Evaluation Agency) han abierto la puerta a la posibilidad de demostrar la bioequivalencia *in vitro* para ciertos medicamentos, mediante ensayos de disolución y pruebas que garantizan su eficacia y seguridad, y así evitar la realización de ensayos *in vivo* en humanos y disminuir los costos de desarrollo de los medicamentos.

En determinadas circunstancias, para productos farmacéuticos altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, administrados oralmente, la documentación de bioequivalencia utilizando un enfoque *in vitro* (estudios de disolución) es apropiada tomando como referencia el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

3.1 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SCB)

Con base en la solubilidad y la permeabilidad de los principios activos, y las características de disolución de las formas farmacéuticas, el enfoque del SCB ofrece una oportunidad para la exención de los estudios de bioequivalencia *in vivo* para ciertas categorías de formas farmacéuticas de liberación inmediata. Así, para una exención de un estudio de bioequivalencia *in vivo*, un producto genérico de liberación inmediata deberá mostrar muy rápida o rápidas características de disolución *in vitro*.

Los estudios *in vitro* están constituidos por estudios comparativos de perfiles de disolución, en donde se determina la cantidad o porcentaje del principio activo disuelta en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas (FDA3, 2010).

El SCB clasifica los principios activos en cuatro grupos de acuerdo con sus propiedades de solubilidad y permeabilidad, como se mencionó anteriormente:

Tabla No. 3.1: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

| Clase | Solubilidad | Permeabilidad |
|-------|-------------|---------------|
| I | Alta | Alta |
| II | Baja | Alta |
| III | Alta | Baja |
| IV | Baja | Baja |

Adicionalmente, las formas orales sólidas de liberación inmediata se clasifican como de rápida o baja disolución (FDA3, 2010).

3.1.1 Excepciones para solicitar una bioexención

3.1.1.1 Fármacos de estrecho rango terapéutico: Son aquellos que contienen ciertas sustancias medicamentosas que están sujetas a concentración medicamentosa terapéutica o monitoreo farmacodinámico, y/o donde el etiquetado del producto indica la designación de un estrecho margen terapéutico.

3.1.1.2 Productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral: No es apropiada una solicitud de exención de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia (BD/BE) *in vivo* en base al SCB para formas posológicas previstas para absorción en la cavidad oral (por ejemplo, comprimidos sublinguales o bucales) (FDA2, 2010; Medina, 2009).

3.2 GENERALIDADES FARMACÉUTICAS

3.2.1 Medicamento innovador, original o de patente

Es aquél que contiene un principio activo nuevo y con el que se ha realizado una investigación y desarrollo completo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica. Es por tanto el primero, y a veces el único, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica de la especialidad farmacéutica concreta. 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.

3.2.2 Licencias

También conocidas como segundas marcas. Son productos idénticos al innovador, comercializados por otras (o las mismas) compañías farmacéuticas con autorización expresa del investigador, respetando el proceso de fabricación del original y con otro nombre comercial.

3.2.3 Medicamentos similares o copia

Bajo este término se agrupan todas aquellas especialidades que salen al mercado después del innovador, conteniendo el mismo principio activo, pero sin la licencia del producto original. Estas especialidades han de cumplir los mismos criterios de calidad que los originales y basan sus datos de seguridad y eficacia terapéutica en la documentación publicada que existe sobre dicho principio activo (González, De la Puente y Tarragona, 2005; Díez y Errecalde, 1998).

3.2.4 Medicamento genérico

Es aquel que, con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa que otro de referencia, debe demostrar la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. Solo puede comercializarse una vez que la patente del original ha caducado. Se distribuye con el nombre del principio activo, sin ser identificado con una marca de fábrica o marca comercial (González, De la Puente y Tarragona, 2005; Díez y Errecalde, 1998).

3.2.5 Equivalente farmacéutico

Dos especialidades medicinales son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica.

3.2.6 Equivalente terapéutico

Dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración en la misma dosis, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos (Manual para profesionales, 2003).

3.2.7 Alternativa farmacéutica

Forma farmacéutica que contiene idéntica porción activa de la molécula o su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad o forma farmacéutica y cumplen, en forma individual, con los requisitos de la farmacopea (De Gandarias, 2008).

3.2.8 Biodisponibilidad

La biodisponibilidad se define como la fracción del fármaco sin cambios que llega a la circulación sistémica después de la administración por cualquier vía (Katzung, Masters y Trevor, 2012). La FDA define la biodisponibilidad (BD) como la velocidad y la medida en que se absorbe el principio activo de un fármaco y se hace disponible en el sitio de acción.

3.2.9 Bioequivalencia

La FDA define la bioequivalencia (BE) como la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el principio activo de equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción farmacológico cuando se administran en la misma dosis, bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente (FDA1, 2010).

3.2.10 Intercambiabilidad

Un producto farmacéutico intercambiable es aquel que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia.

3.2.11 Solubilidad

Un fármaco se considera altamente soluble cuando la mayor concentración posológica es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1 a 7,5.

3.2.12 Permeabilidad

Se considera que los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90%, ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente.

3.2.13 Disolución

Se considera que un producto farmacéutico de liberación inmediata es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada se disuelve dentro de 30 minutos, usando el Aparato I de la Farmacopea estadounidense (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: (1) HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) solución tampón de pH 4,5; y (3) solución tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

3.2.14 Bioexención

Es el proceso regulador de aprobación de la intercambiabilidad de un producto farmacéutico genérico (forma sólida de administración oral) por su producto innovador o líder en el mercado, cuando las evidencias de equivalencia terapéutica se fundamentan en una prueba *in vitro* (perfil de disolución) (Medina, 2009).

3.3 PERFILES DE DISOLUCIÓN

En los últimos años, los ensayos de disolución se han convertido en una prueba sumamente importante para caracterizar la calidad de los productos farmacéuticos orales. Estos ensayos fueron al inicio exclusivamente una prueba de control de calidad pero actualmente se consideran como una prueba de equivalencia de sustitución para ciertas categorías de productos farmacéuticos administrados por vía oral. Así, en ciertas circunstancias, la bioequivalencia entre un producto genérico y un producto innovador puede documentarse usando enfoques *in vitro*, tales como los perfiles de disolución (Medina, 2009).

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.

Un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. Un gran número de estudios reportados en la literatura han demostrado que si una comparativa de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamiento semejante en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable (FEUM, 2008).

Las pruebas de disolución deberán realizarse en un Aparato USP I a 100 rpm o un Aparato II a 50 rpm usando 900 mL de los siguientes medios de disolución: (1) 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) un tampón de pH 4,5 y (3)

un tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas. Para cápsulas y comprimidos recubiertos de gelatina, se puede usar Fluidos Gástrico o Intestinal Simulado USP (con enzimas).

El Aparato USP I (*método de cesta*) 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 los comprimidos (FDA3, 2010).

3.3.1 Aparato I USP

El aparato consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente; un motor; un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado. 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. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad.

Se insertan cada uno de seis comprimidos o cápsulas en cada canasta. Las canastas se bajan hacia los recipientes de disolución que contienen el volumen del medio de disolución específico, en general agua destilada o HCl 0,1N. Se recogen muestras filtradas del medio de disolución con ciertos intervalos de tiempo para la determinación de la cantidad del ingrediente activo disuelto (USP 34, 2011; Gennaro, 2003).

Figura No. 3.1: Aparato I USP (canasta)



3.3.2 Aparato II USP

El aparato II de la USP es similar al aparato I, excepto que se usa como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje, en lugar de la canasta. Se coloca el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2mm 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. 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 (USP 34, 2011; Gennaro, 2003).

Figura No. 3.2: Aparato II USP (paleta)



3.3.3 Comparación de los perfiles de disolución

3.3.3.1 Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n (R_t - T_t) \right] / \sum_{t=1}^n R_t \right\} \times 100$$

donde n es el número de puntos temporales o puntos de muestreo, R_t es el valor de disolución (%) del lote de referencia (anterior al cambio) en

el tiempo t , y T_t es el valor de disolución (%) del lote de prueba (posterior al cambio) en el tiempo t .

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas.

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

Para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f_2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f_1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f_2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio) (U.S. Food and Drug Administration, 2010).

Este método independiente de modelo es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay tres a cuatro o más puntos temporales de disolución disponibles. También deberá considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general:

- Las mediciones de disolución de los lotes de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos (por ejemplo, 15, 30, 45, 60 minutos). El lote de referencia utilizado deberá ser fabricado recientemente.
- Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos.

- Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente porcentual de variación en los puntos temporales más tempranos (por ejemplo, 15 minutos) no deberá ser más del 20%, y en otros puntos temporales no deberá ser más del 10% (U.S. Food and Drug Administration, 2010).

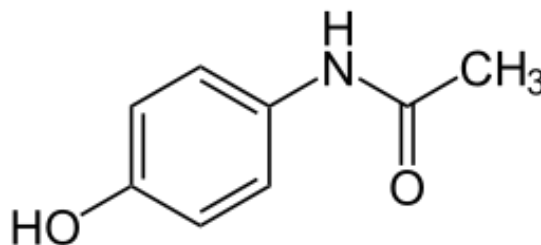
3.4 MONOGRAFÍA DE PARACETAMOL

El paracetamol o acetaminofén es uno de los fármacos más comunes. Se usa tanto como analgésico como antipirético. Los analgésicos ayudan a aliviar el dolor, por ejemplo el dolor de cabeza, dolor de espalda, dolor de muelas, tensión o dolor muscular, calambres menstruales o dolor de garganta. Los antipiréticos, por otra parte, ayudan a reducir la fiebre junto con otros síntomas del resfriado común (Acetaminofen.org, 2013).

El paracetamol posee propiedades analgésicas y antipiréticas parecidas a las de la aspirina pero no tiene actividad antiinflamatoria, ni ejerce ningún efecto antiplaquetario. El paracetamol se utiliza en el tratamiento del dolor, y es considerado como el analgésico de elección por la mayor parte de los autores en los pacientes de más de 50 años. También es el analgésico de elección cuando la aspirina no es bien tolerada o cuando está contraindicada (IQB, 2014).

3.4.1 Estructura química

Figura No. 3.3: Estructura química de paracetamol



3.4.2 Farmacodinámica

Inhibe la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central y bloquea la generación del impulso doloroso a nivel periférico. Se cree que el paracetamol aumenta el umbral al dolor inhibiendo las ciclooxigenasas en el sistema nervioso central, enzimas que participan en la síntesis de las prostaglandinas. Sin embargo, el paracetamol no inhibe las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, razón por la cual carece de actividad antiinflamatoria.

Actúa sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura; los efectos antipiréticos del paracetamol tienen lugar bloqueando el pirógeno endógeno, inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas (IQB, 2014; Vidal Vademécum Spain, 2010).

3.4.3 Farmacocinética

Después de la administración oral el paracetamol se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-60 minutos, aunque no están del todo relacionadas con los máximos efectos analgésicos. El paracetamol se une a las proteínas del plasma en un 25%. Aproximadamente una cuarta parte de la dosis experimenta en el hígado un metabolismo de primer paso. También es metabolizada en el hígado la mayor parte de la dosis terapéutica, produciéndose conjugados glucurónicos y sulfatos, que son posteriormente eliminados en la orina. Entre un 10-15% de la dosis experimenta un metabolismo oxidativo mediante las isoenzimas de citocromo P450, siendo posteriormente conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Después de una sobredosis, en presencia de malnutrición, o de alcoholismo existe una depleción hepática de los glucurónidos y

sulfatos por lo que el paracetamol experimenta el metabolismo oxidativo que es el más tóxico, a través del sistema enzimático CYP2E1 y CYP1A2. También se puede generar este metabolito cuando el paracetamol se administra con fármacos que son inductores hepáticos.

La semivida de eliminación del paracetamol es de 2-4 horas en los pacientes con la función hepática normal, siendo prácticamente indetectable en el plasma 8 horas después de su administración. En los pacientes con disfunción hepática la semivida aumenta sustancialmente, lo que puede ocasionar el desarrollo de una necrosis hepática (IQB, 2014).

3.4.4 Indicaciones

Oral o rectal: Fiebre, dolor de cualquier etiología de intensidad leve o moderado.

IV: Dolor moderado y fiebre, cuando existe necesidad urgente o no son posibles otras vías.

3.4.5 Contraindicaciones y precauciones

Hipersensibilidad, insuficiencia hepatocelular grave, hepatitis vírica u otra hepatopatía, antecedentes recientes de rectitis, anitís o rectorragias (solo para forma rectal).

Alcohólicos o en caso de insuficiencia hepática, no sobrepasar 2g paracetamol/día. Niños menores de 3 años, asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico (reacción cruzada). Evitar uso prolongado en anemia, afección cardíaca o pulmonar e insuficiencia renal grave. Riesgo de daño

hepático grave con dosis altas. Vía intravenosa (IV), precaución en malnutrición crónica y deshidratación.

Se clasifica como categoría B en el embarazo ya que no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas. Por tanto, dado que atraviesa la placenta, no se recomienda su uso; valorar beneficio-riesgo. Durante la lactancia es compatible; aunque se excreta en leche en pequeñas cantidades, no se ha detectado en la orina de lactantes; puede utilizarse a dosis terapéuticas (Vidal Vademécum Spain, 2010).

3.4.6 Dosificación y administración

Administración oral o rectal:

Adultos y niños mayores de 12 años: 325-650 mg por vía oral o rectal cada 4-6 horas. No deben sobrepasarse dosis de más de 1 g de golpe o más de 4 g al día.

Niños de menores de 12 años: 10-15 mg/kg por vía oral o rectal cada 4-6 horas. No administrar más de cinco dosis en 24 horas.

Neonatos: 10-15 mg/kg por kilo por vía oral cada 6-8 horas.

Perfusión IV: 1g en 15 minutos, cada 4-6 horas en adultos, y 10mg/mL solución para perfusión en niños.

(IQB, 2014)

3.4.7 Efectos adversos

Malestar, nivel aumentado de transaminasas, hipotensión, hepatotoxicidad, erupción cutánea, alteraciones hematológicas, hipoglucemia, piuria estéril (Vidal Vademécum Spain, 2010).

En el peor de los casos, podría dañarse el hígado como resultado de una sobredosis de paracetamol. Al principio, el paciente se encuentra asintomático o tienen trastornos digestivos leves (náusea y vómito). Después de 24 a 36 horas, aparecen datos de lesión hepática con elevación de las concentraciones de aminotransferasa e hipoprotrombinemia. En los casos graves, ocurre insuficiencia hepática fulminante, que desencadena encefalopatía hepática y muerte (Katzung et al., 2012).

3.4.8 Interacciones farmacológicas

- Aumenta efecto (a dosis $>2\text{g/día}$) de: Anticoagulantes orales
- Hepatotoxicidad potenciada por: Alcohol, isoniazida
- Biodisponibilidad disminuida y potenciación de la toxicidad por: Anticonvulsivantes
- Niveles plasmáticos disminuidos por: Estrógenos
- Disminuye efecto de: Diuréticos de asa, lamotrigina, zidovudina
- Acción aumentada por: Probenecid, isoniazida, propranolol
- Efecto disminuido por: Anticolinérgicos, colestiramina
- Absorción aumentada por: Metoclopramida, domperidona
- Aclaramiento aumentado por: Rifampicina
- Puede aumentar toxicidad de: Cloranfenicol
- Laboratorio (sangre): Aumento de glucosa, teofilina y ácido úrico, reducción de glucosa por método oxidasa-peroxidasa. Aumenta tiempo de protrombina.
- Laboratorio (orina): Aumento de valores de metadrenalina y ácido úrico, falsos positivos en determinación de ácido 5-hidroxi indol acético en pruebas con el reactivo nitrosonaftol.

(Vidal Vademécum Spain, 2010)

3.5 TRABAJOS RELACIONADOS

En el año 2014, Miguel Ángel Villatoro, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, llevó a cabo una investigación titulada “Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de secnidazol 500mg tableta que se expende en las farmacias de PROAM/IGSS versus el medicamento innovador a través de perfiles de disolución”, en el que concluye que el producto de prueba no es equivalente terapéutico intercambiable con el producto innovador.

En el año 2014, Estela Carolina Ochaeta, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, llevó a cabo la comparación de clorhidrato de propanolol genérico 40mg tabletas, producidos por laboratorios nacionales, para establecer su intercambiabilidad terapéutica por medio de perfiles de disolución. Ochaeta concluye que ambos genéricos evaluados demostraron mediante el factor de diferencia y de similitud que poseen una curva de disolución similar al innovador, afirmando su intercambiabilidad terapéutica.

En el año 2013, Arquimides Jokael Díaz, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, comparó el perfil de disolución de tabletas de loperamida de 2mg de marcas comerciales fabricadas por laboratorios nacionales que se expenden en farmacias comerciales de la ciudad capital, concluyendo que dos de las tres marcas analizadas cumplen con los valores de factor de diferencia y de similitud, considerándose similares.

En el año 2011, Maria Fernanda Fuentes, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, evaluó los perfiles de disolución de clorhidrato de metformina tabletas de 850mg entre genéricos de producción guatemalteca y el producto innovador, quien concluye que dos de los tres productos analizados se consideran equivalentes terapéuticos del medicamento de

referencia, al presentar valores cercanos y dentro del rango de aceptación de los factores de diferencia y de similitud.

En el año 2011, Carlos Alberto Castillo, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, realizó una comparación de los perfiles de disolución de cefadroxilo genérico de 500mg respecto al medicamento innovador, que se expenden en farmacias sociales ubicadas en la meseta central del departamento de Huehuetenango. Castillo concluye que dos de los tres productos genéricos poseen los requerimientos necesarios para poder ser utilizados como equivalentes en comparación al medicamento innovador.

En el año 2011, Ana Lucía Llerena, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, llevó a cabo la investigación titulada “Comparación de los perfiles de disolución de tabletas de ciprofibrato 100mg genéricas de producción nacional con el medicamento innovador”, concluyendo que de las tres marcas genéricas guatemaltecas analizadas, solo una cumple con el rango de aceptación del factor de similitud y de diferencia por medio del perfil de disolución, con respecto a la marca original.

En el año 2011, Luis Roberto Leiva, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, realizó un trabajo similar, determinando la intercambiabilidad terapéutica de ciprofloxacina genérica de 500mg en tableta recubierta, elaborada en Guatemala, a través de perfiles de disolución. Leiva concluye que los productos genéricos analizados son bioequivalentes terapéuticos con el medicamento innovador.

En el año 2010, Claudia Ivonne Fernández, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, determinó la intercambiabilidad terapéutica entre cápsulas de doxiciclina genérico importado y

el medicamento innovador, concluyendo que ninguno de los productos genéricos analizados es intercambiable terapéuticamente con el producto original.

En el año 2010, Evelyn Rustrían Borrayo, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, llevó a cabo una investigación para determinar la intercambiabilidad terapéutica de tabletas de alopurinol 300mg elaboradas en laboratorios nacionales con el producto innovador, concluyendo que dos de los productos analizados no se consideran equivalentes terapéuticos.

En el año 2010, Noelia Susana Solares, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, mediante su trabajo de tesis, titulado “Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol genérico de producción guatemalteca y el producto innovador”, concluyó que dos de los tres productos genéricos analizados no cumplen la prueba de disolución *in vitro* y, por tanto, no son intercambiables terapéuticamente.

En el año 2010, Saúl Vidal Santizo, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, realizó una comparación de los perfiles de disolución de ofloxacina genérica de producción guatemalteca con el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica, concluyendo que todos los productos genéricos analizados cumplen con la prueba de disolución, siendo bioequivalentes.

4. JUSTIFICACIÓN

Los medicamentos desempeñan un papel importante tanto en la salud de las personas como en la economía de los países. En Guatemala se presenta diariamente un alto porcentaje de personas que presentan síntomas asociados al dolor tales como dolor de cabeza, dolor de muelas, dolor muscular, entre otros, así como estados febriles.

El paracetamol o acetaminofén, perteneciente al grupo de analgésicos antipiréticos, es uno de los fármacos más recomendados para tratar los síntomas anteriormente mencionados. Sin embargo, el gasto que representa la compra de los múltiples productos de uso diario, conduce a que la población busque los mejores beneficios a los precios más bajos, incluyendo en ello los fármacos que consume la población, ya que al hablar de productos innovadores muchos de ellos suelen ser poco accesibles para la mayoría debido a su elevado precio.

Debido al bajo costo, la demanda de los productos genéricos es elevada, por lo que es necesario evaluar que se cumpla con los parámetros de calidad, seguridad y eficacia establecidos, para proteger la salud de la población. Sin embargo, las pruebas de bioequivalencia entre el producto genérico y el innovador para demostrar y asegurar la intercambiabilidad terapéutica entre éstos no es exigida por la ley para poder llevar al mercado un fármaco genérico. Por tanto, surge la necesidad de realizar pruebas que permitan asegurar la equivalencia terapéutica y que no represente ningún riesgo a pesar de su bajo costo en comparación al innovador.

Por tanto, a través de la determinación de la equivalencia terapéutica entre acetaminofén genérico 500mg tableta, de producción guatemalteca y distribuidos por farmacias comerciales, y el medicamento innovador, se justifica el uso de los primeros a nivel nacional, beneficiando así económicamente a los millones de guatemaltecos al disminuir los costos de adquisición de un medicamento tan utilizado como lo es el acetaminofén.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar, mediante perfiles de disolución, la intercambiabilidad terapéutica entre acetaminofén genérico de producción guatemalteca distribuido en farmacias comerciales y el producto afín de referencia (innovador)

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 5.2.1 Determinar la cantidad disuelta de acetaminofén en tabletas 500mg marca líder y genéricos de producción nacional mediante un disolutor y espectrofotometría ultravioleta visible
- 5.2.2 Comparar y analizar los resultados de las pruebas de concentración y velocidad de disolución de las muestras en estudio con el producto innovador
- 5.2.3 Establecer los factores de similitud (f_2) y de diferencia (f_1) para acetaminofén genérico de producción nacional respecto al innovador

6. HIPÓTESIS

Las tabletas de acetaminofén genérico 500mg de producción guatemalteca, analizadas a través de perfiles de disolución, son intercambiables terapéuticamente con las tabletas de acetaminofén innovador con la misma dosis.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

7.1.1 Universo de trabajo

Acetaminofén genérico de producción guatemalteca, en forma farmacéutica tipo tableta 500mg.

7.1.2 Muestra

Tres lotes distintos de tabletas genéricas de acetaminofén 500mg de producción guatemalteca, escogidas a conveniencia, que sean distribuidos por farmacias comerciales y un lote del producto innovador. Aunque se requiere un mínimo de 12 unidades de dosificación de un producto para respaldar una exención de ensayo *in vivo* por ensayos de disolución (FDA, 2010), se sigue la metodología usada en tesis de graduación similares de esta facultad.

7.2 RECURSOS HUMANOS

- Autora: Br. Maria Eugenia Vásquez Sosa
- Asesora: Licda. Aylin Evelyn Santizo Juárez, M.A.
- Revisora: Licda. Julia Amparo García Bolaños, M.A.

7.3 RECURSOS MATERIALES

7.3.1 Equipo

- Balanza analítica
- Disolutor (aparato II)

- Espectrofotómetro UV-Visible
- Medidor de pH
- Cronómetro

7.3.2 Reactivos

- Estándar de acetaminofén
- Solución amortiguadora de fosfatos pH 5,8 (fosfato monobásico de potasio 0.2M – hidróxido de sodio 0.2M)
- Agua destilada

7.3.3 Cristalería

- Balones aforados
- Pipetas volumétricas
- Probeta de 1000mL
- Beakers
- Agitadores de vidrio
- Tubos de ensayo
- Cubetas de cuarzo para espectrofotómetro

7.3.4 Otros

- Picheles
- Espátula de acero inoxidable
- Papel filtro
- Gradilla
- Equipo de seguridad (bata blanca manga larga, lentes de seguridad, guantes, cofia)

7.4 MÉTODO

7.4.1 Condiciones de trabajo

- Medio de disolución: Buffer de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio – hidróxido de sodio); 900 mL por vaso
- Aparato: 2
- Velocidad: 50 rpm
- Tiempo: 30 minutos, muestreo a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos
- Longitud de onda: 243 nm
- Tolerancia: No menos del 80% (Q) de la cantidad declarada de paracetamol ($C_8H_9NO_2$) se disuelve en 30 minutos

7.4.2 Preparación del medio de disolución

En un matraz volumétrico de 1000 mL, mezclar 250 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2M, con 18.6 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2M. Llevar a volumen con agua.

7.4.3 Preparación del estándar

Preparar una solución de la sustancia de referencia de paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos pH 5,8 que contenga 5 $\mu\text{g/mL}$ de paracetamol.

7.4.4 Procedimiento

Preparar 9 diluciones para la curva de calibración: 0.5, 1, 3, 5, 7 y 9, 11, 13 y 15 $\mu\text{g/mL}$, a partir del estándar. Realizar la curva a 243nm.

Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 5,8, accionar el aparato a 50 rpm durante 30 minutos, filtrar inmediatamente una porción de esta solución. Tomar una alícuota de esta solución y diluir con solución amortiguadora de fosfatos pH 5,8 para tener una concentración aproximada de 5 µg/mL de paracetamol y mezclar. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 243 nm. Emplear celdas de 1,0 cm y solución amortiguadora de fosfatos pH 5,8 como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de paracetamol disuelto.

7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.5.1 Tipo de investigación

El estudio es de tipo aplicado, y se clasifica como descriptivo, ya que se basa en una normativa específica, y las muestras se someten a pruebas cuyos resultados son analizados para compararlos con el producto innovador como una medida de equivalencia, determinando así la intercambiabilidad terapéutica.

7.5.2 Diseño metodológico

Se consultará en farmacias comerciales de distintas zonas del área metropolitana, seleccionadas por conveniencia, los productos genéricos de acetaminofén 500mg en tabletas que sean de producción guatemalteca, seleccionando para fines del estudio los productos guatemaltecos que coincidan en la mayor parte de las farmacias consultadas.

La adquisición de las muestras se realizará de manera aleatoria en días distintos en la ciudad capital, para tener variaciones de lote. El

lote del producto innovador se adquirirá en un establecimiento seleccionado al azar en función de los puntos de venta de dicho producto.

Se analizarán tres lotes distintos de cada producto genérico que presente las mismas características y forma farmacéutica que el producto de referencia, siendo éste el producto innovador, para un total de 36 tabletas por producto genérico (12 por lote) y 12 tabletas de referencia.

7.6 MÉTODO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Esta investigación determina el nivel de diferencia (f_1) y de similitud (f_2) de los productos genéricos guatemaltecos de acetaminofén 500mg que se expenden en farmacias comerciales, en comparación con el producto innovador. Esto mediante la determinación del porcentaje del principio activo disuelto a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos en cada muestra.

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

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

En donde:

n = número de puntos de muestreo

R_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para el producto de referencia

T_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para cada producto bajo estudio

Dos curvas pueden ser consideradas similares siempre que el valor de f_1 esté cercano a 0, aunque puede encontrarse en el intervalo de 0-15, y el valor de f_2 esté cercano a 100, en un intervalo entre 50 y 100.

8. RESULTADOS

Cuadro No. 8.1: Concentración porcentual promedio de acetaminofén en cinco diferentes tiempos para el producto innovador

| | 5 minutos | 10 minutos | 15 minutos | 20 minutos | 30 minutos |
|----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| x | 100.0856 | 103.029 | 104.5008 | 105.2896 | 107.2559 |

Fuente: Datos experimentales, la totalidad de las mediciones realizadas se incluyen en anexos.

Los promedios obtenidos de concentración porcentual de acetaminofén en el producto innovador cumplen con el porcentaje de disolución especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (no menos del 80% en 30 minutos).

Cuadro No. 8.2: Concentración porcentual promedio de acetaminofén en cinco diferentes tiempos para el producto genérico A

| | | Tiempo de muestreo | | | | |
|------------|--------|--------------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 5 minutos | 10 minutos | 15 minutos | 20 minutos | 30 minutos |
| % disuelto | Lote 1 | 87.47567 | 98.8022 | 102.7229 | 105.5958 | 109.3516 |
| | Lote 2 | 98.57849 | 102.0754 | 104.0534 | 105.2072 | 106.7496 |
| | Lote 3 | 72.80534 | 97.50706 | 103.971 | 106.4435 | 109.3163 |
| | x | 86.2865 | 99.46155 | 103.5824 | 105.7488 | 108.4725 |
| | DE | 12.9276606 | 2.354462 | 0.745517 | 0.632198 | 1.49218 |

Fuente: Datos experimentales, la totalidad de las mediciones realizadas para cada lote se incluyen en anexos.

*DE: Desviación estándar

En el producto genérico A, se observa mucha variación entre lotes en el primer tiempo de muestreo (5 minutos) como se aprecia en la desviación estándar, valor que disminuye al transcurrir el tiempo.

Cuadro No. 8.3: Concentración porcentual promedio de acetaminofén en cinco diferentes tiempos para el producto genérico B

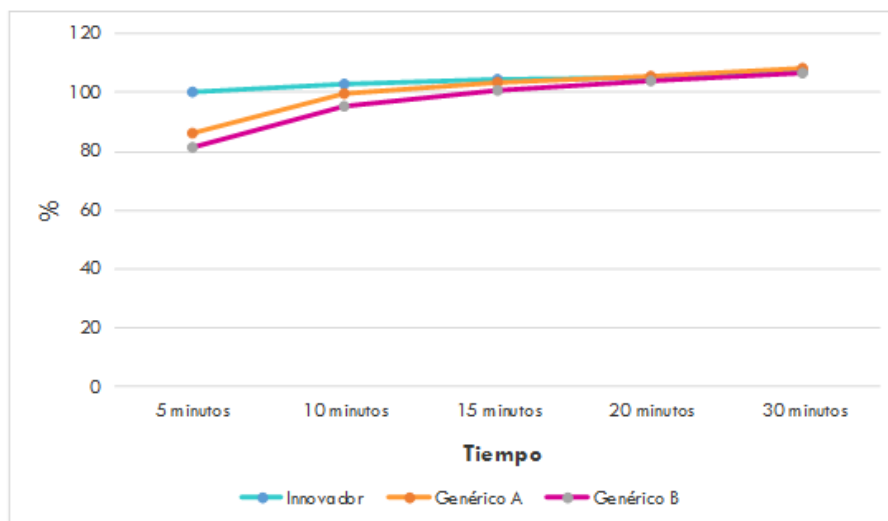
| | | Tiempo de muestreo | | | | |
|------------|--------|--------------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 5 minutos | 10 minutos | 15 minutos | 20 minutos | 30 minutos |
| % disuelto | Lote 1 | 81.97724 | 93.91601 | 100.1915 | 103.6884 | 106.9144 |
| | Lote 2 | 77.1617 | 93.57457 | 100.168 | 103.6766 | 106.9027 |
| | Lote 3 | 85.03846 | 98.67268 | 102.3697 | 104.4655 | 106.8673 |
| | x | 81.3924667 | 95.38775 | 100.9097 | 103.9435 | 106.8948 |
| | DE | 3.97080683 | 2.849948 | 1.264423 | 0.452104 | 0.024524 |

Fuente: Datos experimentales, la totalidad de las mediciones realizadas para cada lote se incluyen en anexos.

*DE: Desviación estándar

La desviación estándar en el punto más temprano (5 minutos) fue de 3.97, valor que disminuye con el transcurrir del tiempo. Esto permite evidenciar que el producto genérico B, no presenta variación significativa entre lotes.

Gráfica No. 8.1: Concentración porcentual promedio del producto genérico A y B versus el producto innovador



Fuente: Datos experimentales

Los productos genéricos A y B presentan menor liberación del principio activo en el primer tiempo de muestreo, cuya diferencia decrece con el paso del tiempo, teniendo así concentraciones finales similares los tres productos.

Cuadro No. 8.4: Valores obtenidos en los perfiles de disolución para el factor de similitud (f_2) y de diferencia (f_1) de acetaminofén producto innovador comparado con dos productos genéricos de producción guatemalteca

| | Factor de similitud (f_2) | Factor de diferencia (f_1) | Conclusión |
|----------------------------|---|--|--|
| Producto genérico A | 59.36 | 3.20 | Cumple con factor de similitud y de diferencia |
| Producto genérico B | 51.70 | 6.08 | Cumple con factor de similitud y de diferencia |

Fuente: Datos experimentales, utilizando las fórmulas descritas por la FDA. Los cálculos se incluyen en anexos.

Dos curvas pueden ser consideradas similares siempre que el valor de f_1 esté en el intervalo de 0-15, y el valor de f_2 en un intervalo entre 50 y 100. Por tanto, ambos productos genéricos son equivalentes terapéuticos.

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio determinó la intercambiabilidad terapéutica del producto innovador de acetaminofén tableta 500mg con dos productos genéricos de producción guatemalteca, a través de la comparación de los perfiles de disolución. Dado que el acetaminofén pertenece a la clase III según la clasificación BCS, siendo así una sustancia con alta solubilidad y baja permeabilidad, se puede llevar a cabo la bioexención y este estudio *in vitro* es suficiente para asegurar la intercambiabilidad terapéutica.

Para ello, se realizaron seis curvas de calibración, que incluyeron nueve puntos distintos de concentración de acetaminofén (0.5, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 y 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$), asegurando así que todas las lecturas de absorbancia provenientes de la cuantificación de acetaminofén innovador y genérico, se incluyeran dentro del rango de lectura de la misma. Luego, se construyó una curva de calibración utilizando todos los datos obtenidos (ver anexo No. 13.1), a través de regresión lineal, en donde se obtuvo un coeficiente de correlación mayor a 0.99 como establece el Anexo 3 del Informe 36 de las Buenas Prácticas para Laboratorios Nacionales de Control Farmacéutico en sus Criterios de Validación de Métodos Analíticos, por lo que el modelo matemático obtenido por regresión lineal es aplicable para la determinación de la cantidad de acetaminofén disuelta.

Ambos productos genéricos de acetaminofén fueron tratados de la misma manera que el innovador, evitando de esta forma sesgos en los resultados debido al tratamiento de las muestras. En el cuadro No. 8.1, se muestran los promedios obtenidos de la concentración porcentual de acetaminofén en el producto innovador, observándose que cumple con el porcentaje de disolución especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (no menos del 80% en 30 minutos).

En el cuadro No. 8.2, se muestra la concentración porcentual promedio de acetaminofén obtenido para el producto genérico A a cada uno de los tiempos de muestreo para cada lote, así como el promedio de estos y la desviación estándar. El alto valor obtenido de desviación estándar a los 5 minutos (12.93), permite evidenciar que los lotes producidos en dicho laboratorio farmacéutico no son homogéneos y por ello los porcentajes de principio activo liberado varían de tal manera entre un lote y otro. Dicha falta de homogeneidad entre lotes puede deberse al uso de materia prima de diferente procedencia, cantidad y tipo de excipientes utilizados, tamaño y distribución del tamaño de los gránulos o llevar a cabo la producción con un proceso de fabricación no estandarizado, entre otros (Adalid, Alavedra, Amela, Armendáriz, Arsic, Artalejo, *et. al.*, 2003).

Contrario al producto genérico A, en el cuadro No. 8.3, donde se muestran los promedios de concentración porcentual y la desviación estándar obtenidos para el producto genérico B, se observa que los datos presentan mayor cercanía entre ellos (3.97 el valor más alto) y por tanto, los lotes presentan mayor homogeneidad en cuanto al proceso de fabricación y la formulación. Tanto el producto genérico A como el producto genérico B, cumplen con la especificación del porcentaje de principio activo disuelto, ya que presentan más del 80% en un periodo de 30 minutos.

Como se mencionó anteriormente, el acetaminofén pertenece a la clase III del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), siendo así altamente soluble, lo cual se comprueba al observar la alta disolución que presentaron los tres productos, ya que al cabo de los primeros 5 minutos se ha liberado más del 70% del principio activo.

En la gráfica No. 8.1, se aprecia el comportamiento de la disolución de los tres productos a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos. Respecto al producto innovador, tanto el producto genérico A como el B, presentan menor liberación del principio

activo en el primer tiempo de muestreo, sin embargo, con el paso del tiempo los porcentajes de concentración de acetaminofén se van acercando entre genéricos e innovador. La diferencia inicial puede atribuirse a los excipientes de la formulación, ya que éstos influyen directamente en la disolución del principio activo, siendo así de gran importancia la selección correcta de los mismos (Biblioteca Digital de la Universidad de Chile, S.f.).

Aunque a simple vista el comportamiento parece similar, solamente se puede comparar el perfil de disolución con un modelo matemático y estadístico a través del factor de similitud y de diferencia, para determinar si son realmente intercambiables terapéuticamente. Observando los resultados del cuadro No. 8.4, se establece que los productos genéricos A y B son intercambiables terapéuticamente, sin embargo, éstos se encuentran muy cercanos al límite de aceptación al obtener un factor de similitud (f_2) de 59.36 y 51.70, y un factor de diferencia (f_1) de 3.20 y 6.08, respectivamente, ya que de acuerdo a la FDA y la información consignada en la literatura, el producto debe presentar una similitud superior a 50 (50 – 100) y una diferencia menor a 15 (0 – 15).

Así, en base a los datos obtenidos y a los resultados discutidos en el párrafo anterior, puede recomendarse el uso de la marca A, pues su factor de similitud con el innovador es mayor que el de B; dado que el acetaminofén es una molécula poco peligrosa y de alta aplicación terapéutica, la marca A puede resultar útil para el tratamiento analgésico y antipirético a un menor costo que el innovador. No obstante, se recomienda realizar este estudio a todas las marcas de acetaminofén de 500 mg que estén disponibles en el mercado de ahora en adelante, para establecer si alguna de las mismas, posee un perfil de disolución más parecido al innovador para ser intercambiable terapéutico del mismo.

De esta manera, la metodología llevada a cabo a través de perfiles de disolución para estudios *in vitro* fue adecuada para la comparación de los medicamentos genéricos con el innovador y se evidencia la importancia de estos estudios en todos los productos genéricos comercializados para garantizar la eficacia de los mismos.

10. CONCLUSIONES

La curva de calibración permitió determinar la cantidad disuelta de acetaminofén y a su vez aseguró la veracidad de los resultados obtenidos.

Los perfiles de disolución obtenidos muestran que los productos genéricos se diferencian principalmente del producto innovador en el primer tiempo de muestreo, ya que éstos se disuelven en menor proporción y presentan valores de desviación estándar entre lotes menores a 13.

Los productos genéricos A y B son intercambiables terapéuticamente con el producto innovador dado que los valores de f_2 y f_1 están dentro del rango de aceptación.

En base a los resultados obtenidos, se puede establecer que el producto genérico A es el que presenta mayor similitud al producto innovador en cuanto a disponibilidad del principio activo.

A través de la evaluación de la velocidad de disolución se determinó que la concentración porcentual de los productos genéricos incrementó con el paso del tiempo, comportándose de igual manera que el producto innovador.

Todos los productos de acetaminofén (innovador y genéricos) cumplieron con el criterio Q, al obtenerse concentraciones mayores al 80% en un periodo de 30 minutos.

11. RECOMENDACIONES

Promulgar una ley en la que la evaluación sobre la equivalencia *in vitro* sea una prueba obligatoria solicitada por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines a los distintos laboratorios farmacéuticos, para poder autorizar la comercialización de medicamentos genéricos que cumplan con esta prueba, garantizando así su intercambiabilidad terapéutica.

Realizar estudios constantes de manera aleatoria en el mercado para verificar que el medicamento genérico cumpla con las especificaciones establecidas.

Tomando en cuenta que el presente estudio se basa únicamente en el factor de disolución de estos productos, se recomienda investigar la calidad de los productos farmacéuticos genéricos que se distribuyen en las distintas farmacias del país, realizando otros estudios que abarquen los diferentes parámetros de control, para garantizar a la población guatemalteca la calidad de los mismos para su comercialización y consumo.

Llevar a cabo estudios de bioequivalencia a todas las marcas disponibles en el mercado guatemalteco para determinar cuáles productos genéricos presentan perfiles de disolución más parecidos al innovador.

12. REFERENCIAS

Acetaminofen.org. (2013). Acetaminofén. Recuperado de <http://acetaminofen.org/>

Adalid, J., Alavedra, M., Amela, J., Armendáriz, G., Arsic, M., Artalejo, B., et. al. (2003). *Tecnología Farmacéutica Industrial*. Fabricación y control de medicamentos sólidos de administración por vía oral. Barcelona: SAR LaborTecnica, S.A.

Biblioteca Digital de la Universidad de Chile. (S.f.). Efecto de los coadyuvantes o excipientes. Recuperado de http://mazingher.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/cide01/cap1/1-7-1.html

Castillo Vásquez, C. A. (2011). *Perfil de disolución de tabletas de Cefadroxilo genérico de 500 miligramos comparado con medicamento innovador que se expenden en farmacias sociales ubicadas en la meseta central del departamento de Huehuetenango*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

De Gandarias López, I. (2008). *Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en cápsulas, producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Díaz Marcos, A. J. (2013). *Ensayo y perfil de disolución de tabletas de Loperamida de 2mg de marcas comerciales fabricadas por laboratorios nacionales que se expenden en farmacias comerciales de la ciudad capital*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Díez, M. & Errecalde, M. (1998). Aclaraciones al concepto de genérico. *Farmacia y Productos Sanitarios*, 3(22), 68-72.

FEUM. (2008). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. México: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Fernández Theissen, C. I. (2010). *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*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Fuentes Ureta, M. F. (2011). *Comparación de los perfiles de disolución de Clorhidrato de Metformina tabletas de 850mg entre genéricos de producción guatemalteca distribuidos por farmacias comerciales y el producto innovador*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Gennaro, A. R. (2003). *Remington Farmacia*. Buenos Aires: Médica Panamericana.

González, G., De la Puente, C. & Tarragona, S. (2005). *Medicamentos: Salud, Política y Economía*. Buenos Aires, Argentina: ISALUD.

Instituto Nacional de Estadística. (2015). República de Guatemala: Encuesta Nacional de Condiciones de Vida 2014. Recuperado de <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2015/12/11/vjNVdb4lZswOj0ZtuivPlcaAXet8LZqZ.pdf>

IQB. (2014). Paracetamol. Recuperado de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p006.htm>

Katzung, B. G., Masters, S. B. & Trevor, A. J. (2012). *Farmacología básica y clínica*. México: McGraw Hill Interamericana Editores, S.A.

Leiva Anderson, L. R. (2011). *Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de Ciprofloxacina genérica de 500mg en tableta recubierta elaborada en Guatemala a través de perfiles de disolución*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Llerena Chang, A. L. (2011). *Comparación de los perfiles de disolución de tabletas de Ciprofibrato 100mg genéricas de producción nacional con el medicamento innovador*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Manual para profesionales. (2003). Recuperado de <http://cime.fcq.unc.edu.ar/Manual%20para%20profesionales4-Definiciones.pdf>

Medina, A. (2009). Bioexenciones y estudios de bioequivalencia In Vitro. *Revista Electrónica del Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica*, 5, 9-15.

Ochaeta Palma, E. C. (2014). *Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de Clorhidrato de Propranolol genérico 40mg tabletas, producido por laboratorios nacionales, por medio de la comparación de perfiles de disolución*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Pan American Health Organization. (2002). Validación de Métodos Analíticos: Buenas Prácticas para Laboratorios Nacionales de Control Farmacéutico. Recuperado de http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2008/13_Modulo_VALIDACION_de_Metodos_Fisicoqcos.pdf

- Rustrián Borrayo, E. (2010). *Intercambiabilidad terapéutica de tabletas de Alopurinol de 300mg elaboradas en laboratorios nacionales comparadas con el producto innovador a través de perfiles de disolución*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.
- Santizo García, S. V. (2010). *Comparación del perfil de disolución de la ofloxacina en productos genéricos de producción guatemalteca con el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.
- Solares Muralles, N. S. (2010). *Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol genérico de producción guatemalteca y el producto innovador*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.
- U.S. Food and Drug Administration 1. (2010). Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente – consideraciones generales. Recuperado de <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>
- U.S. Food and Drug Administration 2. (2010). Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas. Recuperado de <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm>
- U.S. Food and Drug Administration 3. (2010). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Recuperado de <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>

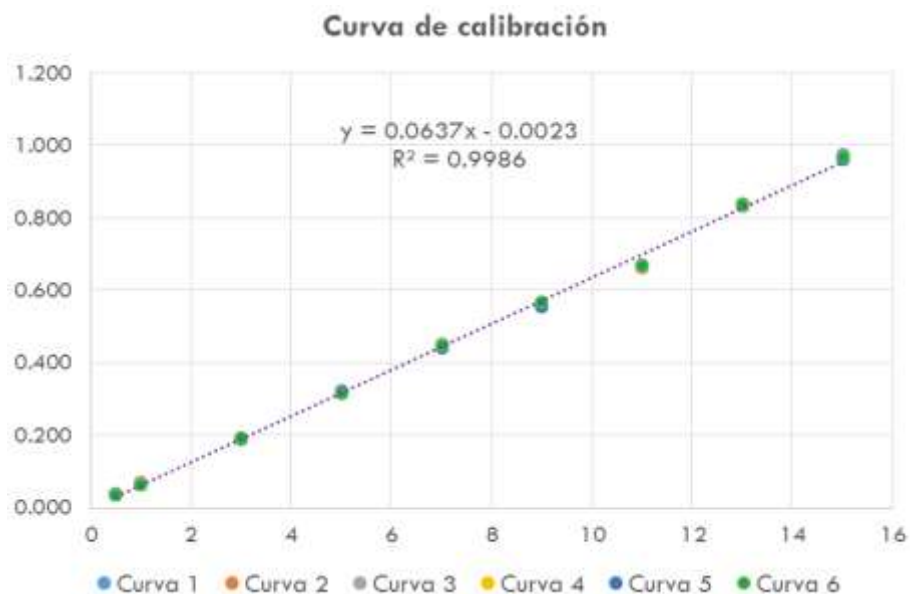
USP 34. (2011). *Farmacopea de los Estados Unidos de América*. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.

Vidal Vademécum Spain. (2010). Paracetamol. Recuperado de <http://www.vademecum.es/principios-activos-paracetamol-n02be01>

Villatoro Barrera, M. A. (2014). *Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de Secnidazol 500mg tableta que se expende en las farmacias de PROAM/IGSS versus el medicamento innovador a través de perfiles de disolución*. (Tesis de graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

13. ANEXOS

Gráfica No. 13.1: Curva de calibración realizada como verificación del método



Fuente: Datos experimentales

Cuadro No. 13.1: Absorbancias obtenidas para la curva de calibración

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia | | | | | |
|---------------------------------------|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Curva 1 | Curva 2 | Curva 3 | Curva 4 | Curva 5 | Curva 6 |
| 0.5 | 0.039 | 0.037 | 0.038 | 0.036 | 0.035 | 0.034 |
| 1.0 | 0.068 | 0.068 | 0.070 | 0.067 | 0.064 | 0.062 |
| 3.0 | 0.189 | 0.191 | 0.191 | 0.191 | 0.189 | 0.191 |
| 5.0 | 0.319 | 0.314 | 0.317 | 0.317 | 0.322 | 0.316 |
| 7.0 | 0.450 | 0.451 | 0.450 | 0.447 | 0.443 | 0.447 |
| 9.0 | 0.563 | 0.560 | 0.562 | 0.559 | 0.556 | 0.567 |
| 11.0 | 0.668 | 0.662 | 0.662 | 0.665 | 0.667 | 0.668 |
| 13.0 | 0.840 | 0.840 | 0.834 | 0.838 | 0.836 | 0.836 |
| 15.0 | 0.973 | 0.967 | 0.967 | 0.967 | 0.963 | 0.967 |

Fuente: Datos experimentales

Cuadro No. 13.2: Absorbancias obtenidas por el lote del producto innovador

| | 5 minutos | 10 minutos | 15 minutos | 20 minutos | 30 minutos |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1 | 0.717 | 0.725 | 0.735 | 0.738 | 0.747 |
| 2 | 0.664 | 0.711 | 0.721 | 0.724 | 0.730 |
| 3 | 0.715 | 0.721 | 0.729 | 0.738 | 0.744 |
| 4 | 0.737 | 0.740 | 0.752 | 0.756 | 0.760 |
| 5 | 0.693 | 0.741 | 0.748 | 0.755 | 0.766 |
| 6 | 0.720 | 0.723 | 0.730 | 0.734 | 0.745 |
| 7 | 0.701 | 0.711 | 0.730 | 0.735 | 0.740 |
| 8 | 0.660 | 0.727 | 0.736 | 0.740 | 0.786 |
| 9 | 0.721 | 0.734 | 0.745 | 0.754 | 0.769 |
| 10 | 0.718 | 0.726 | 0.735 | 0.739 | 0.761 |
| 11 | 0.705 | 0.726 | 0.740 | 0.750 | 0.763 |
| 12 | 0.722 | 0.738 | 0.747 | 0.752 | 0.771 |
| x | 0.70608333 | 0.72691667 | 0.73733333 | 0.74291667 | 0.75683333 |

Fuente: Datos experimentales

Cuadro No. 13.3: Absorbancias obtenidas por el lote 1 del producto genérico A

| | 5 minutos | 10 minutos | 15 minutos | 20 minutos | 30 minutos |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1 | 0.602 | 0.672 | 0.716 | 0.755 | 0.774 |
| 2 | 0.589 | 0.708 | 0.727 | 0.760 | 0.780 |
| 3 | 0.598 | 0.704 | 0.734 | 0.772 | 0.784 |
| 4 | 0.560 | 0.670 | 0.720 | 0.734 | 0.890 |
| 5 | 0.562 | 0.688 | 0.713 | 0.732 | 0.745 |
| 6 | 0.600 | 0.687 | 0.702 | 0.728 | 0.749 |
| 7 | 0.592 | 0.681 | 0.718 | 0.723 | 0.730 |
| 8 | 0.644 | 0.689 | 0.708 | 0.730 | 0.762 |
| 9 | 0.711 | 0.724 | 0.727 | 0.733 | 0.748 |
| 10 | 0.604 | 0.700 | 0.730 | 0.747 | 0.755 |
| 11 | 0.730 | 0.736 | 0.772 | 0.776 | 0.780 |
| 12 | 0.610 | 0.705 | 0.730 | 0.751 | 0.763 |
| x | 0.61683333 | 0.697 | 0.72475 | 0.74508333 | 0.77166667 |

Fuente: Datos experimentales

Cuadro No. 13.4: Absorbancias obtenidas por el lote 2 del producto genérico A

| | 5 minutos | 10 minutos | 15 minutos | 20 minutos | 30 minutos |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1 | 0.682 | 0.688 | 0.729 | 0.735 | 0.747 |
| 2 | 0.725 | 0.734 | 0.759 | 0.768 | 0.782 |
| 3 | 0.709 | 0.718 | 0.732 | 0.745 | 0.750 |
| 4 | 0.621 | 0.709 | 0.733 | 0.741 | 0.752 |
| 5 | 0.704 | 0.726 | 0.733 | 0.742 | 0.770 |
| 6 | 0.697 | 0.708 | 0.719 | 0.726 | 0.732 |
| 7 | 0.695 | 0.742 | 0.748 | 0.752 | 0.755 |
| 8 | 0.690 | 0.725 | 0.740 | 0.755 | 0.781 |
| 9 | 0.694 | 0.729 | 0.733 | 0.738 | 0.741 |
| 10 | 0.706 | 0.722 | 0.734 | 0.741 | 0.747 |
| 11 | 0.717 | 0.728 | 0.730 | 0.735 | 0.739 |
| 12 | 0.705 | 0.713 | 0.720 | 0.730 | 0.743 |
| x | 0.69541667 | 0.72016667 | 0.73416667 | 0.74233333 | 0.75325 |

Fuente: Datos experimentales

Cuadro No. 13.5: Absorbancias obtenidas por el lote 3 del producto genérico A

| | 5 minutos | 10 minutos | 15 minutos | 20 minutos | 30 minutos |
|----|-----------|------------|------------|------------|------------|
| 1 | 0.400 | 0.632 | 0.712 | 0.760 | 0.772 |
| 2 | 0.406 | 0.693 | 0.745 | 0.754 | 0.766 |
| 3 | 0.455 | 0.688 | 0.744 | 0.763 | 0.769 |
| 4 | 0.480 | 0.678 | 0.744 | 0.748 | 0.768 |
| 5 | 0.563 | 0.740 | 0.765 | 0.772 | 0.781 |
| 6 | 0.647 | 0.705 | 0.750 | 0.763 | 0.784 |
| 7 | 0.402 | 0.637 | 0.722 | 0.728 | 0.770 |
| 8 | 0.519 | 0.698 | 0.716 | 0.731 | 0.782 |
| 9 | 0.543 | 0.684 | 0.723 | 0.755 | 0.775 |
| 10 | 0.553 | 0.699 | 0.709 | 0.735 | 0.762 |
| 11 | 0.606 | 0.699 | 0.739 | 0.760 | 0.775 |
| 12 | 0.582 | 0.701 | 0.734 | 0.744 | 0.753 |
| x | 0.513 | 0.68783333 | 0.73358333 | 0.75108333 | 0.77141667 |

Fuente: Datos experimentales

Cuadro No. 13.6: Absorbancias obtenidas por el lote 1 del producto genérico B

| | 5 minutos | 10 minutos | 15 minutos | 20 minutos | 30 minutos |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1 | 0.547 | 0.675 | 0.744 | 0.757 | 0.767 |
| 2 | 0.519 | 0.649 | 0.682 | 0.712 | 0.724 |
| 3 | 0.527 | 0.649 | 0.706 | 0.722 | 0.728 |
| 4 | 0.558 | 0.652 | 0.690 | 0.733 | 0.776 |
| 5 | 0.655 | 0.697 | 0.721 | 0.731 | 0.741 |
| 6 | 0.614 | 0.635 | 0.672 | 0.679 | 0.707 |
| 7 | 0.546 | 0.660 | 0.722 | 0.731 | 0.743 |
| 8 | 0.566 | 0.641 | 0.687 | 0.703 | 0.719 |
| 9 | 0.552 | 0.665 | 0.703 | 0.721 | 0.728 |
| 10 | 0.686 | 0.697 | 0.710 | 0.721 | 0.728 |
| 11 | 0.562 | 0.676 | 0.759 | 0.851 | 0.951 |
| 12 | 0.603 | 0.653 | 0.686 | 0.718 | 0.741 |
| x | 0.57791667 | 0.66241667 | 0.70683333 | 0.73158333 | 0.75441667 |

Fuente: Datos experimentales

Cuadro No. 13.7: Absorbancias obtenidas por el lote 2 del producto genérico B

| | 5 minutos | 10 minutos | 15 minutos | 20 minutos | 30 minutos |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1 | 0.526 | 0.631 | 0.685 | 0.718 | 0.730 |
| 2 | 0.544 | 0.637 | 0.696 | 0.708 | 0.716 |
| 3 | 0.506 | 0.653 | 0.698 | 0.726 | 0.786 |
| 4 | 0.534 | 0.667 | 0.701 | 0.709 | 0.718 |
| 5 | 0.558 | 0.674 | 0.722 | 0.726 | 0.752 |
| 6 | 0.507 | 0.634 | 0.690 | 0.714 | 0.757 |
| 7 | 0.564 | 0.700 | 0.745 | 0.784 | 0.807 |
| 8 | 0.525 | 0.655 | 0.692 | 0.755 | 0.762 |
| 9 | 0.547 | 0.651 | 0.712 | 0.730 | 0.742 |
| 10 | 0.533 | 0.615 | 0.683 | 0.710 | 0.745 |
| 11 | 0.552 | 0.675 | 0.703 | 0.723 | 0.752 |
| 12 | 0.630 | 0.728 | 0.753 | 0.775 | 0.785 |
| x | 0.54383333 | 0.66 | 0.70666667 | 0.7315 | 0.75433333 |

Fuente: Datos experimentales

Cuadro No. 13.8: Absorbancias obtenidas por el lote 3 del producto genérico B

| | 5 minutos | 10 minutos | 15 minutos | 20 minutos | 30 minutos |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1 | 0.652 | 0.696 | 0.723 | 0.737 | 0.744 |
| 2 | 0.668 | 0.683 | 0.725 | 0.747 | 0.765 |
| 3 | 0.596 | 0.701 | 0.721 | 0.740 | 0.763 |
| 4 | 0.598 | 0.694 | 0.727 | 0.737 | 0.747 |
| 5 | 0.656 | 0.719 | 0.752 | 0.780 | 0.811 |
| 6 | 0.639 | 0.685 | 0.734 | 0.743 | 0.750 |
| 7 | 0.527 | 0.663 | 0.707 | 0.726 | 0.756 |
| 8 | 0.544 | 0.705 | 0.710 | 0.719 | 0.726 |
| 9 | 0.525 | 0.704 | 0.721 | 0.726 | 0.749 |
| 10 | 0.614 | 0.704 | 0.726 | 0.731 | 0.741 |
| 11 | 0.598 | 0.708 | 0.723 | 0.750 | 0.760 |
| 12 | 0.578 | 0.691 | 0.698 | 0.709 | 0.737 |
| x | 0.59958333 | 0.69608333 | 0.72225 | 0.73708333 | 0.75408333 |

Fuente: Datos experimentales

Cuadro No. 13.9: Cálculos para factor de similitud del producto genérico A

| R_t (Innovador) | T_t (Genérico) | $\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$ |
|----------------------|---------------------|------------------------------|
| 100.0856 | 86.2865 | 190.9122524 |
| 103.029 | 99.46155 | 12.7266995 |
| 104.5008 | 103.5824 | 0.84345856 |
| 105.2896 | 105.7488 | 0.21086464 |
| 107.2559 | 108.4725 | 1.48011556 |
| | | 206.1733907 |

| $1 + (1/n) \times$ 206.1733907 | Exp -0.5 | x 100 | Log | $f_2 = 50 \times \log$ |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|------------------------|
| 42.23467813 | 0.153874057 | 15.38740574 | 1.187165406 | 59.35827028 |

Fuente: Datos experimentales

Cuadro No. 13.10: Cálculos para factor de similitud del producto genérico B

| R_t (Innovador) | T_t (Genérico) | $\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$ |
|--|---|------------------------------|
| 100.0856 | 81.3924667 | 349.4332326 |
| 103.029 | 95.38775 | 58.38870156 |
| 104.5008 | 100.9097 | 12.89599921 |
| 105.2896 | 103.9435 | 1.81198521 |
| 107.2559 | 106.8948 | 0.13039321 |
| | | 422.6603118 |

| 1 + (1/n) x 206.1733907 | Exp -0.5 | x 100 | Log | f₂ = 50 x log |
|--|-----------------|--------------|-------------|---------------------------------|
| 85.53206236 | 0.108127342 | 10.81273422 | 1.033935528 | 51.6967764 |

Fuente: Datos experimentales

Cuadro No. 13.11: Cálculos para factor de diferencia del producto genérico A

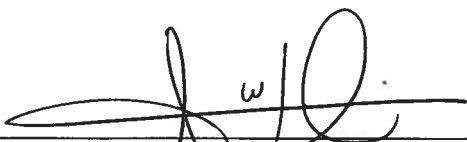
| R_t - T_t | R_t | f₁ = { [$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)$] / $\sum_{t=1}^n R_t$ } x 100 |
|--------------------------------------|----------------------|--|
| 13.8171 | 100.0856 | 3.196539763 |
| 3.56745 | 103.029 | |
| 0.9184 | 104.5008 | |
| -0.4592 | 105.2896 | |
| -1.2166 | 107.2559 | |
| 16.62715 | 520.1609 | |

Fuente: Datos experimentales


Cuadro No. 13.12: Cálculos para factor de diferencia del producto genérico B

| $R_i - T_i$ | R_i | $f_i = \{[\sum_{i=1}^n (R_i - T_i)] / \sum_{i=1}^n R_i\} \times 100$ |
|-------------|----------|--|
| 18.6931333 | 100.0856 | 6.081326624 |
| 7.64125 | 103.029 | |
| 3.5911 | 104.5008 | |
| 1.3461 | 105.2896 | |
| 0.3611 | 107.2559 | |
| 31.6326833 | 520.1609 | |

Fuente: Datos experimentales



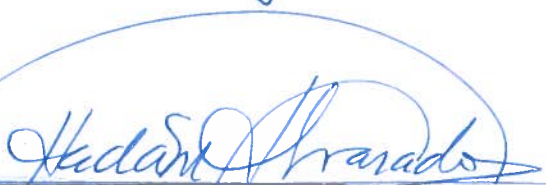
Maria Eugenia Vasquez Sosa
Tesisista



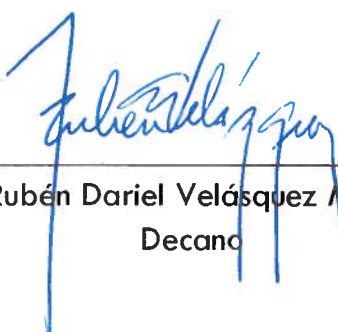
Aylin Evelyn Santizo Juárez, M.A.
Asesora



Julia Amparo García Bolaños, M.A.
Revisora



Hada Marieta Alvarado Beteta, M.Sc.
Directora de Escuela



Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda
Decano