



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“ESTUDIO DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN DE
PARACETAMOL EN MEDIO DE DISOLUCIÓN
FARMACOPÉICO DE DIFERENTES PRODUCTOS
MEXICANOS Y SU COMPARACIÓN EN MEDIOS QUE
SIMULAN LOS VALORES DE pH FISIOLÓGICOS”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

IVÁN ALBERTO GARCÍA GUERRERO



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	Profesor: INÉS FUENTES NORIEGA
VOCAL:	Profesor: HELGI HELENE JUNG COOK
SECRETARIO:	Profesor: JUAN MANUEL RODRÍGUEZ
1er. SUPLENTE:	Profesor: LUIS JESUS GARCÍA AGUIRRE
2do. SUPLENTE:	Profesor: MARÍA DE LOURDES MAYET CRUZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIOS 112-113, DEPARTAMENTO DE FARMACIA, CONJUNTO E,
FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

ASESOR DEL TEMA: _____

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK

SUPERVISOR TÉCNICO: _____

M. EN C. MARÍA DE LOURDES MAYET CRUZ

SUSTENTANTE: _____

IVÁN ALBERTO GARCÍA GUERRERO

Dedico el presente trabajo a:

A Dios por cuidar y guiar mi camino siempre...

A mi mamá Patricia ya que con su incansable labor de todos los días y su ejemplo único me han forjado un carácter para lograr todo lo que me propongo; a mi papá Liborio por ser un pilar de soporte y fortaleza. Gracias a los dos por confiar en mí y darme todo su cariño y amor, cada día de mi vida.

A mis hermanos Monse y Uziel por estar presentes y atentos de lo que acontece a lo largo de éste camino y lo que falta por seguir.

A mis abuelitos Noé y Martha por estar pendientes cada día del bienestar de la familia. En especial a mi abuelito Noé Guerrero por brindarme los mejores deseos, rezos y oraciones; por sus consejos y sabias palabras que me reconfortan para superarme día a día, han sido invaluable y siempre las tendré presentes.

Agradecimientos:

A la máxima casa de estudios, quien incondicionalmente confía en cada uno de sus hijos. Mi querida Universidad Nacional Autónoma de México y mi amada Facultad de Química. Por siempre azul y oro.

A la Doctora Helgi Jung por su confianza, su enorme apoyo, preocupación y paciencia para poder culminar con éxito la última etapa de mi carrera. Gracias por compartir su conocimiento y por ser un gran ejemplo a seguir.

A la Dra. Inés Fuentes y el Profesor Juan Manuel por la revisión y corrección del presente trabajo.

A la Dra. Perla Castañeda por ser una excelente guía a lo largo de la carrera, desde que tomé clases de Toxicología con ella su apoyo siempre estuvo presente.

A la M. en C. Nayeli L. Balbiux porque sus clases fueron muy divertidas y aprendí mucho de ellas. Por todos los consejos que me ha brindado ahora que comienza una nueva etapa en mi desarrollo profesional.

A la M. en C. Lourdes Mayet por su apoyo en la parte experimental.

A mis colegas y grandes amigas Caro Soto, Yesenia Hernández, Irma Velázquez por su compañía y apoyo durante tantas horas de constante estudio y trabajo. Y también, por compartir tantos momentos de diversión y sana recreación. Y los que faltan por convivir.

A mi amiga Jazmín Rueda por estar siempre presente durante los últimos once años, siendo un soporte incondicional en todo momento. Gracias amiga éste logro lo comparto contigo.

A mis amigos Ake Rubio (Lucas Victoria), Alex Duarte y Rosa (Lia Epitafio) por que ustedes siempre confiaron en que lograría esto y sé que se sienten tan felices como yo por llegar esta meta. Gracias por sus muestras de apoyo en todo momento y gracias por lo que hemos vivido juntos y lo que nos falta por seguir.

A mis primos Aline, Fresia, Martha y Adán y mis tíos Norma y Adán por su apoyo incondicional y palabras de aliento.

Por mi raza hablará el espíritu.

Índice General

1. Antecedentes	1
2. Objetivos	3
3. Marco Teórico	4
3.1. Disolución	4
3.1.1. Pruebas de disolución	5
3.1.2. Perfiles de disolución	5
3.1.3. Condiciones de prueba	5
3.1.4. Comparación de Perfiles de Disolución. Modelo Independiente	6
3.1.5. Aparatos 1 y 2 para Pruebas de Disolución	8
3.1.6. Factores que afectan la reproducibilidad de las pruebas de disolución	9
3.2. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico	10
3.2.1. Correlación <i>in vivo/in vitro</i>	11
3.3. Panorama General de los Pruebas de Intercambiabilidad en México	13
3.4 Bioexención	16
3.4.1. Bioexención por parte de la Organización Mundial de la Salud	16
3.4.2. Bioexención en los Estados Unidos de América	17
3.4.3. Bioexención. Agencia de Medicamentos de Europa	18
3.4.4. Bioexención por parte de la Organización Panamericana de Salud	19
3.4.5. Bioexención en Argentina	20
3.4.6. Bioequivalencia en Japón	21
3.5. Paracetamol	21
3.5.1. Propiedades Físicoquímicas	22
3.5.2. Clasificación de Paracetamol de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico	22
3.5.3. Farmacocinética	22
3.5.3.1. Absorción y Biodisponibilidad	23
3.5.3.2. Permeabilidad	23
3.5.3.3. Distribución	23
3.5.3.4. Metabolismo y Eliminación	23
3.5.4. Farmacodinamia	24
3.5.5. Usos Terapéuticos	24
3.5.6. Efectos adversos y toxicidad	25
3.6 Estudios de disolución de productos conteniendo Paracetamol como único principio activo	26
3.7. Uso de Paracetamol en combinación con Cafeína	27

4. Desarrollo Experimental	28
4.1. Substancia de Referencia	28
4.2. Medicamentos en estudio	28
4.3 Equipos, Reactivos y Medios de Disolución.	29
4.3.1. Equipos	29
4.3.2. Reactivos	29
4.3.3. Preparación de los medios de disolución	30
4.4. Control Farmacéutico de los Medicamentos en estudio	31
4.4.1. Valoración. MGA 0241, CLAR	31
4.4.2. Ensayo de Identidad. Prueba B. MGA 0241, CLAR	32
4.4.3. Uniformidad de Dosis. MGA 0299. Procedimiento por Variación de Masa.	32
4.4.4. Disolución. MGA 0291. <i>Aparato 2. Paletas.</i>	33
4.5. Metodología analítica para cuantificar paracetamol en perfiles de disolución	34
4.5.1. Validación del Sistema en Medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8)	34
4.5.1.1. Linealidad	34
4.5.1.2. Precisión	35
4.5.1.3. Estabilidad	36
4.5.2. Validación del Método en Medio Farmacopéico (SA de fosfatos pH=5.8)	36
4.5.2.1. Linealidad	36
4.5.2.2. Exactitud	37
4.5.2.3. Precisión	37
4.5.2.3.1. Repetibilidad	37
4.5.2.3.2. Reproducibilidad	38
4.5.2.4. Selectividad en los diferentes medios	38
4.6. Evaluación de los Perfiles de Disolución de los productos bajo estudio, de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico	38
4.6.1. Condiciones de Prueba	38
4.6.2. Desgasificación del medio de disolución	39
4.6.3. Curva Patrón	39
4.6.4. Perfil de Disolución	39
4.6.5. Cálculos	40
4.6.6. Análisis de Datos	42
4.7. Evaluación de Perfiles de Disolución de Tabletas con Paracetamol y Cafeína	42

4.7.1. Influencia del Filtro _____	43
4.7.2 Evaluación de perfiles de disolución _____	43
5. Discusión y Resultados _____	44
5.1. Control Farmacéutico de los medicamentos en estudio _____	44
5.1.1. Valoración _____	44
5.1.2. Ensayo de Identidad _____	44
5.1.3. Uniformidad de Dosis _____	45
5.1.4. Prueba de Disolución (Q=80+5%) _____	46
5.2. Validación del Método Analítico en medio farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8) _____	47
5.2.1. Linealidad y Precisión del Sistema en Medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8) _____	47
5.2.2. Estabilidad de Stock de Paracetamol entre días _____	48
5.2.3. Validación del Método en Medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8) _____	49
5.2.4 Selectividad del Método _____	54
4.5.5. Influencia del Filtro _____	54
5.3. Perfiles de Disolución. Tabletas con Paracetamol. _____	56
5.4. Perfiles de disolución. Tabletas conteniendo la combinación: Paracetamol y Cafeína. _____	61
5.5. Biodisponibilidad y Análisis de Bioequivalencia de los Productos conteniendo la combinación paracetamol-cafeína _____	66
6. Conclusiones _____	68
7. Referencias _____	69

Índice de Tablas

Nombre	Página
Tabla 3.1 Predicción de las Correlaciones <i>in vivo/in vitro</i> (CIVIV) para medicamentos de administración oral de liberación inmediata basado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico	13
Tabla 3.2. Resumen de tipos de prueba para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos .	15
Tabla 3.3. Tipo de prueba que establece la COFEPRIS para determinar la intercambiabilidad entre productos conteniendo paracetamol	15
Tabla 4.1. Elaboración de Curvas Patrón para Validación del Sistema en medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8).....	35
Tabla 4.2. Elaboración de Curvas Patrón para Validación del Método en medio Farmacopéico (SA de Fosfato pH=5.8).....	37
Tabla 4.3. Condiciones de Prueba para la realización de los Perfiles de Disolución.....	39
Tabla 5.1. Contenido de Paracetamol en los medicamentos conteniéndolo como único principio activo.	44
Tabla 5.2. Tiempos de Retención de paracetamol en los diferentes productos	44
Tabla 5.3. Uniformidad de Dosis del Medicamento TYL.	45
Tabla 5.4. Uniformidad de Dosis del Medicamento BRU.	45
Tabla 5.5. Uniformidad de Dosis del Medicamento BMP.	45
Tabla 5.6. Uniformidad de Dosis del Medicamento QFA1.	45
Tabla 5.7. Uniformidad de Dosis del Medicamento WMT.	46
Tabla 5.8. Resultados de la prueba de disolución para los medicamentos bajo estudio.....	46
Tabla 5.9. Revalidación del Sistema en Medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=4.5).....	47
Tabla 5.10. Estabilidad de la solución <i>Stock</i> de Paracetamol en HCl 0.1N	48
Tabla 5.11. Estabilidad de la solución <i>Stock</i> de Paracetamol en SA de Acetatos pH=4.5.	48
Tabla 5.12. Estabilidad de la solución <i>Stock</i> de Paracetamol en medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8).....	49
Tabla 5.13. Estabilidad de la solución <i>Stock</i> de Paracetamol en SA de Fosfatos pH=6.8.	49
Tabla 5.14. Linealidad y Repetibilidad del Método Analítico para TYL	50
Tabla 5.15. Linealidad y Repetibilidad del Método Analítico para WMT	50
Tabla 5.16. Linealidad y Repetibilidad del Método Analítico para BMP	50
Tabla 5.17. Linealidad y Repetibilidad del Método Analítico para QFA1	50
Tabla 5.18. Linealidad y Repetibilidad del Método Analítico para BRU	51
Tabla 5.19. Exactitud del Método Analítico para TYL	51
Tabla 5.20. Exactitud del Método Analítico para WMT	51
Tabla 5.21. Exactitud del Método Analítico para BMP	52

Tabla 5.22. Exactitud del Método Analítico para BRU .	52
Tabla 5.23. Exactitud del Método Analítico para QFA1 .	52
Tabla 5.24. Reproducibilidad entre días del Método para TYL .	53
Tabla 5.25. Reproducibilidad entre días del Método para WMT .	53
Tabla 5.26. Reproducibilidad entre días del Método para BMP .	53
Tabla 5.27. Reproducibilidad entre días del Método para QFA1 .	54
Tabla 5.28. Reproducibilidad entre días del Método para BRU .	54
Tabla 5.29. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto TYL en los medios de Estudio...	57
Tabla 5.30. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto BMP en los medios de Estudio. .	57
Tabla 5.31. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto BRU en los medios de Estudio...	58
Tabla 5.32. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto QFA1 en los medios de Estudio.	58
Tabla 5.33. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto QFA2 en los medios de Estudio.	58
Tabla 5.34. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto WMT en los medios de Estudio..	59
Tabla 5.35. Influencia del Filtro en la combinación Paracetamol-Cafeína	62
Tabla 5.36. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto BAY en los medios del SCB.....	64
Tabla 5.37. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto QMF en los medios del SCB.	64
Tabla 5.38 Parámetros farmacocinéticos de los productos bajo estudio conteniendo paracetamol-cafeína.....	66

Índice de Figuras

Nombre	Página
Figura 3.1. Análisis del modelo independiente para la comparación de perfiles de disolución.	8
Figura 5.1. Linealidad del sistema en Medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8)	47
Figura 5.2. Barrido espectrofotométrico de todos los productos en HCl 0.1N.	55
Figura 5.3. Barrido espectrofotométrico de todos los productos en SA de Acetatos pH=4.5.....	55
Figura 5.4. Barrido espectrofotométrico de todos los productos en Medio Farmacopéico (SA de fosfatos pH=5.8).....	55
Figura 5.5. Barrido espectrofotométrico de todos los productos en SA de Fosfatos pH=6.8.....	55
Figura 5.6. Perfiles de Tabletas de Liberación Inmediata con paracetamol como único principio activo en HCl 0.1N.	60
Figura 5.7. Perfiles de Tabletas de Liberación Inmediata con paracetamol como único principio activo en medio farmacopéico (SA de fosfatos pH=5.8).....	60
Figura 5.8. Perfiles de Tabletas de Liberación Inmediata con paracetamol como único principio activo en SA de Acetatos pH=4.5.	60
Figura 5.9. Perfiles de Tabletas de Liberación Inmediata con paracetamol como único principio activo en SA de Fosfatos pH=6.8.....	60
Figura 5.10. Barridos de los productos de la combinación paracetamol y cafeína en HCl 0.1N.....	61
Figura 5.11. Barridos de los productos de la combinación paracetamol y cafeína en SA de Acetatos pH=4.5.....	62
Figura 5.12. Barridos de los productos de la combinación paracetamol y cafeína en SA de Acetatos pH=6.8.....	62
Figura 5.13. Perfiles de Disolución del producto BAY en los medios del SCB.	64
Figura 5.14. Perfiles de Disolución del producto QMF en los medios del SCB.	64
Figura 5.15. Perfiles de disolución de los productos BAY y QMFen HCl 0.1N.....	65
Figura 5.16. Perfiles de disolución de los productos BAY y QMFen SA de Acetatos.....	65
Figura 5.17. Perfiles de disolución de los productos BAY y QMFen SA de Fosfato pH=6.8.....	65
Figura 5.18. Perfiles de Concentración Plasmática contra tiempo de los productos conteniendo la combinación paracetamol-cafeína.	66

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ABC	Área Bajo la Curva
CLAR	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
C_{max}	Concentración máxima de fármaco por mililitro de plasma
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
MGA	Métodos Generales de Análisis de la FEUM.
OMS	Organización Mundial de la Salud
SSA	Secretaría de Salud
NOM	Norma Oficial Mexicana
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
µg	Microgramo
µL	Microlitro
min	minutos
nm	Nanómetro
rpm	Revoluciones por minuto
t_{max}	Tiempo al cual se alcanza la C _{max}

1. Antecedentes

La biodisponibilidad se define como la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica y la velocidad a lo cual esto ocurre. Es el parámetro biofarmacéutico estándar para determinar la intercambiabilidad entre el producto innovador y el producto genérico. Las formas farmacéuticas sólidas de administración oral siguen siendo la vía más popular de administración de fármacos y aquellos productos que se pretenden intercambiar deben presentar una biodisponibilidad similar al producto de referencia para garantizar el efecto terapéutico deseado. Bajo ciertas condiciones se puede sustituir la prueba de biodisponibilidad por pruebas de disolución *in vitro* basándose en las propiedades de solubilidad y permeabilidad del fármaco.

El paracetamol es un fármaco usado ampliamente para el alivio del dolor leve a moderado y fiebre. La ventaja de este fármaco sobre el ácido acetilsalicílico es que presenta menos irritación gástrica, particularmente en personas de edad avanzada. El paracetamol además, cuenta con un amplio perfil de seguridad por lo que se ha autorizado su comercialización como medicamento de venta libre en diferentes países, incluyendo México; ya sea en formulaciones orales como único principio activo o en combinación. Por lo anterior, el paracetamol se encuentra en “El Formulario Modelo” de la Organización Mundial de la Salud como medicamento esencial y en “El Cuadro Básico de Medicamentos” del Consejo de Salubridad General en México.

Hasta la primera mitad del año 2011, la COFEPRIS estableció que para determinar la intercambiabilidad de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata conteniendo paracetamol, se requería la prueba de perfiles de disolución a 3 valores de pH (Prueba B2). A partir de Febrero de 2012 se modificó la prueba, siendo ahora el requisito de intercambiabilidad la prueba de Bioequivalencia (Prueba C). Los requerimientos de hoy en día por parte de la

COFEPRIS se consideran estrictos, ya que los datos científicos indican que las pruebas *in vitro* podrían ser suficientes para determinar la intercambiabilidad. Una justificación para establecer la exención de pruebas de Bioequivalencia *in vivo* se basa en las propiedades biofarmacéuticas del paracetamol, al presentar una alta solubilidad y aunque es considerado de baja permeabilidad, su absorción se encuentra dentro de valores límite (80%). Por lo anterior, el vaciamiento gástrico será el parámetro que determinará la velocidad de absorción del fármaco, siempre y cuando se logre una disolución mayor al 85% en no más de 15 minutos en medios de pH de 1.2-6.8.

En la actualidad las combinaciones de paracetamol con cafeína (u otros fármacos) han adquirido popularidad debido a que se ha demostrado que la combinación potencia la eficacia y se mejora el efecto analgésico. Al igual que los productos que contienen sólo Paracetamol, la Prueba C es la requerida para determinar la intercambiabilidad entre productos de éste tipo; sin embargo, existe poca información al respecto. Con base en lo anteriormente mencionado, se llevó a cabo el presente trabajo, cuyos objetivos se describen a continuación:

2. Objetivos

- Determinar la calidad de los productos en estudio en base a las especificaciones de la FEUM 10ª Edición.
- Comparar los perfiles de disolución en medios del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico y el medio farmacopéico de cinco productos con paracetamol como único principio activo.
- Comparar los perfiles de disolución de paracetamol en un producto genérico y el producto innovador conteniendo la combinación paracetamol-cafeína, empleado para ello los medios de disolución recomendados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.
- Establecer si existe una relación entre los datos de perfiles de disolución de los productos conteniendo la combinación paracetamol-cafeína con los resultados de un estudio previo de Bioequivalencia *in vivo*.

3. Marco Teórico

3.1. Disolución

La disolución o solubilidad del fármaco en condiciones fisiológicas y la permeabilidad del mismo son los principales parámetros que determinan la absorción de fármacos a partir de las formas farmacéuticas sólidas de administración oral.¹ La disolución se define desde un punto de vista farmacéutico como la velocidad de transferencia de masa de la superficie de un sólido hacia un medio de disolución o disolvente a partir de la interfase líquido/sólido bajo condiciones estandarizadas de temperatura, agitación y composición del medio. Es un proceso dinámico que cambia a través del tiempo y explica el proceso mediante el cual se forma una solución.²

En 1897, Noyes y Whitney establecieron las bases, al describir que la velocidad de disolución es proporcional a la diferencia de la concentración del fármaco, C , al tiempo, t , la concentración de saturación, C_s , y una constante, k . Lo anterior se describe con la siguiente ecuación:

$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C)$$

Posteriormente en 1900 Brunner y Stanislaus extendieron los estudios y mostraron que en la velocidad de disolución también influyen la superficie de sólido expuesta, la velocidad de agitación y la temperatura. Los trabajos continuaron y en 1904 la disolución es considerada como una difusión convectiva controlada, en la que la velocidad de disolución depende del área superficial, S , la solubilidad, C_s , el coeficiente de difusión, D , el volumen del medio, V , y el tamaño de la capa de difusión, h , lo cual fue descrito en la ecuación de Nernst-Bruner.³

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh}(C_s - C)$$

3.1.1. Pruebas de disolución

Las pruebas de disolución puntual son pruebas *in vitro* que se han desarrollado con la finalidad de determinar el desempeño que podrían tener *in vivo* algunas formulaciones sólidas de administración oral. Aunque hay otras pruebas que establecen la calidad de la manufactura de estos productos tales como la uniformidad de dosis, dureza, friabilidad y desintegración, la prueba de disolución, es la que representa mayor probabilidad de establecer el comportamiento que tendrán las formulaciones *in vivo*. La prueba de disolución ofrece información útil para elegir los excipientes más adecuados cuando se desarrolla una formulación o seleccionar la formulación con la mejor disolución del fármaco. Una prueba de disolución puntual, se realiza a un tiempo de muestreo con el fin de determinar si el porcentaje de fármaco disuelto está dentro de parámetros establecidos. Se utiliza para garantizar la calidad de los productos y monitorear los procesos de producción.⁴

3.1.2. Perfiles de disolución

Por otro lado, los perfiles de disolución son pruebas para determinar el porcentaje disuelto de fármaco en diferentes tiempos, utilizando una metodología validada y bajo condiciones controladas. Esta prueba es de gran utilidad para determinar la similitud en la liberación entre productos genéricos y el producto de referencia. Las condiciones y medios adecuados se establecen tomando en cuenta las propiedades de solubilidad, absorción, estabilidad del fármaco y algunos aspectos fisiológicos del tracto gastrointestinal.^{1, 5}

3.1.3. Condiciones de prueba^{1, 4}

La prueba se lleva a cabo en un medio que simule lo más cercano posible las condiciones fisiológicas pero pocos casos se han reportado para métodos escasamente discriminatorios cuando se lleva a cabo en medios simples que contienen alguna sal y manteniendo determinado pH ya que sólo se consideran

las características fisicoquímicas del fármaco y las condiciones a las cuales se expondrá la forma farmacéutica tras la administración oral.

El volumen del medio es por lo general de 500, 900 o 1000mL, estableciendo siempre las condiciones *Sink* (el volumen del medio es de 5 a 15 veces mayor al necesario para preparar una solución saturada del fármaco). La fuerza iónica y pH del medio se debe probar en base a las propiedades del fármaco o las establecidas en las Farmacopeas. Todas las formulaciones de liberación inmediata deben llevarse a cabo a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Se debe contar con un método de desgasificación del medio ya que el aire disuelto en el medio puede causar grandes variaciones en los resultados y estos pueden ser no confiables.

La validación de los aparatos y la metodología se debe llevar a cabo y contempla: 1) la adecuación del equipo usando calibradores; 2) validación entre métodos manuales y automatizados; 3) contar con métodos validados para los análisis cuantitativos.

3.1.4. Comparación de Perfiles de Disolución. Modelo Independiente

Como se mencionó anteriormente los perfiles de disolución pueden caracterizar mejor el desempeño de formulaciones sólidas de administración oral que una prueba de disolución. Los perfiles de disolución pueden detectar cambios que se realicen en la manufactura de lotes diferentes de un mismo productor o para comparar productos de diferentes fabricantes. Los perfiles se comparan mediante ecuaciones matemáticas a partir de la cantidad y velocidad del fármaco liberada de las formas farmacéuticas.^{4, 5}

Dentro de los diferentes métodos de comparación de los perfiles de disolución el modelo independiente es el más sencillo y ampliamente usado, el cual hace uso del factor de diferencia f_1 y el factor de similitud f_2 :

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

y

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

Donde R_t y P_t son los porcentajes disueltos acumulados a cada tiempo, elegidos para la comparación del producto de referencia (R) y el de prueba (P), respectivamente. El factor f_1 es proporcional a la diferencia promedio entre los dos perfiles, mientras que f_2 es una medida de la similitud en los porcentajes disueltos entre dos perfiles. Cuando se realiza un gráfico de los valores de f_2 determinados mediante los porcentajes disueltos de ambos productos y existe una diferencia promedio total de 10% en los tiempos de muestreo elegidos, el valor de f_2 es de 50 (Ver **Figura 3.1**).⁴

Se considera que dos perfiles son similares, si los valores de f_1 son cercanos a 0, y los valores de f_2 cercanos a 100. Generalmente valores entre 0-15 de f_1 y 50-100 de f_2 indican similitud o equivalencia en los perfiles de disolución.^{4,5} Se deben tomar en cuenta ciertas consideraciones para realizar la comparación de perfiles mediante f_2 :

- Emplear al menos 12 unidades para cada perfil.
- Para el cálculo se emplean los datos promedio del porcentaje disuelto, siempre y cuando los coeficientes de variación para ambos productos sean menores al 20% para el primer tiempo de muestreo y 10% para los tiempos subsecuentes.
- Las condiciones de prueba para ambos productos o lotes deben ser exactamente las mismas. Los tiempos de muestreo también deben ser iguales.

El cálculo de f_2 en el modelo independiente puede variar debido al número de tiempos de muestreo por lo que se recomienda tomar en cuenta sólo un punto después de que el 85% del fármaco se haya disuelto.^{5, 6, 7}

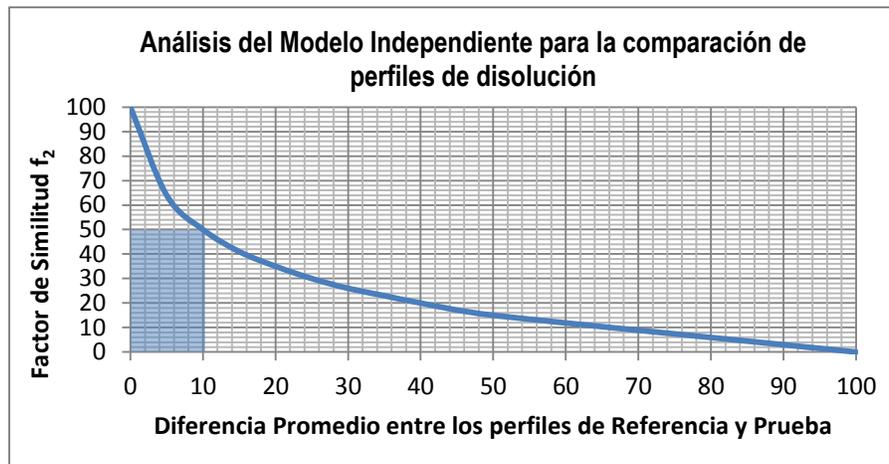


Figura 3.1. Análisis del modelo independiente para la comparación de perfiles de disolución.

3.1.5. Aparatos 1 y 2 para Pruebas de Disolución

Los métodos de disolución más usados comprenden los Aparatos 1 (canastillas) y 2 (paletas). Ambos métodos son sencillos, robustos, bien estandarizados, son usados en todo el mundo y son lo suficientemente flexibles para probar una gran cantidad de medicamentos. Se recomienda el uso de estos métodos a menos de que se encuentren resultados no satisfactorios, en tales casos se pueden usar otras metodologías llevando a cabo diferentes modificaciones experimentales.⁸

Aparato 1. Canastillas. Los equipos por lo general constan de un termocirculador para controlar la temperatura de un baño de agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Un vaso cilíndrico de prueba con fondo hemisférico con tapa.
- Un eje transmisor.

- Un regulador de velocidad de rotación del eje.
- Una canastilla de acero inoxidable malla 40.

La forma farmacéutica se coloca dentro de la canastilla y esta a su vez dentro del vaso que contiene el medio de disolución. El vaso de vidrio se encuentra sumergido en el baño para mantener la temperatura del medio; las dimensiones de todo el equipo están estandarizadas en las Farmacopeas vigentes, así como las condiciones de operación, la velocidad de rotación de la canastilla oscila entre 50-100 rpm. Se debe contar con un método de desgasificación del medio ya que el aire disuelto en el medio puede causar grandes variaciones en los resultados y estos podrían ser no confiables.^{9, 10}

Aparato 2. Paletas. El equipo utiliza el mismo principio que el Aparato 1, la diferencia radica en el método de agitación ya que éste utiliza en su eje transmisor una hélice o paleta de material inerte. La paleta se coloca de manera tal que durante la prueba gire libremente dentro del vaso sin vibraciones y se mantenga una distancia de 25 mm \pm 0.2 mm del fondo del vaso. La velocidad de rotación es por lo general de 50-75 rpm. Puede hacerse uso de espirales inertes que mantengan la muestra en el fondo del vaso.^{9, 10}

3.1.6. Factores que afectan la reproducibilidad de las pruebas de disolución

La variabilidad asociada con las pruebas de disolución debe ser tomada en cuenta para obtener resultados confiables y reproducibles.

Algunas de las fuentes de variabilidad pueden ser divididas en cuatro categorías:¹¹

- 1) **Factores físicos:** deformación de las canastillas, bamboleo de las paletas, inclinación de los vasos o eje transmisor, ejes no bien centrados y la velocidad de agitación suele ser el parámetro más importante ya que si no se controla, afecta la velocidad de disolución y la obtención de resultados reproducibles al influir directamente en la hidrodinámica dentro del vaso.

- 2) **Factores de operación:** vibraciones accidentales, falta de desgasificación, colocación inconsistente de la forma farmacéutica dentro del vaso, área de muestreo diferente, no usar espirales para formas farmacéuticas que tienden a flotar.
- 3) **Factores ajenos al desempeño del equipo:** variabilidad debida al analista o por la formación de material depositado en el fondo del vaso evitando que el principio activo sea liberado de manera homogénea.
- 4) **Factores inherentes a la manufactura de los productos:** diferencias en la producción lote a lote, diferencias en los procesos y manejo del producto (cambios en la distribución del tamaño de partícula o formación de polimorfos durante la manufactura). Esta variación afecta los resultados pero es independiente al método empleado.

3.2. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico ¹²

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) es un marco de referencia científico para la clasificación de principios activos basado en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. El SCB toma en cuenta tres factores que determinan la velocidad y cantidad de fármaco absorbida a partir de formulaciones orales de liberación inmediata los cuales son: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal. De acuerdo al SCB, los fármacos se clasifican en los siguientes grupos:

Clase 1	Alta Solubilidad – Alta Permeabilidad
Clase 2	Baja Solubilidad – Alta Permeabilidad
Clase 3	Alta Solubilidad – Baja Permeabilidad
Clase 4	Baja Solubilidad – Baja Permeabilidad

Bajo estos criterios, el SCB puede ser una herramienta útil para el desarrollo de ciertos productos y justificar los requisitos de bioexención.

Solubilidad

Un fármaco es considerado *altamente soluble* cuando la dosis más alta se disuelve en 250 mL o menos de soluciones acuosas con un rango de pH de 1-7.5. Dicho volumen se ha establecido de acuerdo a los requerimientos de Bioequivalencia que establece la administración de medicamentos orales con un vaso de agua en condiciones de ayuno.

Permeabilidad

Cuando hay evidencia de que el fármaco es estable en el tracto gastrointestinal se considera *altamente permeable* si la cantidad absorbida en humanos es del 90% o más de una dosis administrada basada en un balance de masa o en comparación a una administración intravenosa.

Disolución

Un producto farmacéutico se considera de *disolución rápida* cuando no menos del 85% del fármaco se disuelve en 30 minutos o menos, usando el *Aparato 1* a 100 rpm o el *Aparato 2* a 50 rpm en 900mL de cada uno de los siguientes medios: 1) Solución 0.1N de HCl o fluido gástrico simulado (USP) sin enzimas; 2) Solución Amortiguadora a pH=4.5; 3) Solución Amortiguadora a pH=6.8 o fluido intestinal simulado (USP) sin enzimas.

3.2.1. Correlación *in vivo/in vitro*

La correlación *in vivo/in vitro* (CIVIV) se refiere a la relación entre la velocidad de disolución *in vitro* y los datos de biodisponibilidad *in vivo* de fármacos administrados vía oral. La utilidad de la prueba de disolución como sustituto de las pruebas de Bioequivalencia *in vivo* resulta atractivo ya que representa beneficios al no utilizar seres humanos para llevar a cabo las pruebas lo que se refleja en ahorros en tiempo y costos de desarrollo de nuevos productos.¹³

El esquema de clasificación Biofarmacéutico también ha sido utilizado para establecer la correlación de la disolución *in vitro* de formas farmacéuticas sólidas de administración oral y su biodisponibilidad *in vivo* basado en los estudios de disolución y las características de solubilidad y permeabilidad del fármaco, los cuales controlan fundamentalmente la velocidad y cantidad de fármaco absorbida en el organismo.

El SCB predice lo siguiente: ¹²

Clase 1: Para formulaciones de liberación inmediata conteniendo fármacos Clase 1 que se disuelven rápidamente, la velocidad de absorción estará controlada por la velocidad del vaciamiento gástrico y no se espera que haya correlación con la velocidad de disolución.

En condiciones de ayuno el vaciamiento gástrico está controlado por el volumen, la motilidad gástrica y ocurre entre 5 a 25 minutos. Esto sugiere que las especificaciones de disolución para formulaciones de liberación inmediata que presentan porcentajes de disolución del 85% en menos de 15 minutos podrían asegurar la Bioequivalencia.

Clase 2: Para éste tipo de fármacos la disolución *in vivo* es el paso limitante para la absorción. Debido a que el tipo de membranas a lo largo del tránsito intestinal es variable y es en estos sitios donde el fármaco estará expuesto la mayor parte del tiempo, el perfil de disolución determinará al menos 4-6 tiempos de muestreo hasta que el 85% del fármaco se haya disuelto a diferentes valores de pH fisiológicos. También, se deberá considerar la simulación del medio *in vivo* por lo cual la adición de surfactantes debe ser tomada en cuenta. Los medios y métodos de disolución que simulen mejor los procesos que se llevan a cabo *in vivo* son de importancia en estos casos para obtener buenas correlaciones *in vivo/in vitro*.

Clase 3: En este caso, la permeabilidad es el paso limitante en la absorción del fármaco. Se debe definir bien el perfil de disolución, ya que la simplificación de las

especificaciones como en el caso de los fármacos clase 1 es aplicable a productos de liberación inmediata donde el vaciamiento gástrico controla la liberación del fármaco hacia el intestino. Para este tipo de fármacos la velocidad y cantidad absorbida es muy variable, pero si la disolución se lleva a cabo *muy rápidamente* (más del 85% en 15 min) las variaciones se deberán a otras condiciones como: el tránsito gastrointestinal, contenido del tracto y la permeabilidad de membranas; más que a factores inherentes a la formulación.

Clase 4: Esta clase de fármacos presentan problemas significativos para la liberación oral efectiva. La absorción de los fármacos que pertenecen a esta clase dependerá de su permeabilidad y solubilidad. En la **Tabla 3.1** se resumen los puntos anteriormente mencionados.

Tabla 3.1. Predicción de las Correlaciones <i>in vivo/in vitro</i> (CIVIV) para medicamentos de administración oral de liberación inmediata basado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico			
Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Correlación Esperada
1	Alta	Alta	Hay CIVIV si la velocidad de disolución es menor que el vaciamiento gástrico, de otro modo habrá correlación limitada o no habrá.
2	Baja	Alta	Hay CIVIV si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la que ocurre <i>in vivo</i> , si la dosis no es muy alta.
3	Alta	Baja	La absorción es el paso limitante y hay correlación limitada o nula con la velocidad de disolución.
4	Baja	Baja	CIVIV limitada o nula.

Modificado de Amidon, G.L., et al.¹²

3.3. Panorama General de los Pruebas de Intercambiabilidad en México ^{14,15}

En México el Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud a través de la Comisión de Autorización Sanitaria de la COFEPRIS establecen el tipo de prueba a la cual deberán someterse los medicamentos genéricos para determinar su intercambiabilidad. La autoridad sanitaria en México publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF) en Febrero de 2008 el “*ACUERDO que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos*” en el cual se han establecido los tipos de prueba que deberán cumplir los medicamentos genéricos comercializados en el país, que son los siguientes:

1. La Prueba A considera el cumplimiento de los requisitos de calidad en base a las buenas prácticas de manufactura vigentes y los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, son:

- a) Las soluciones acuosas para uso parenteral;
- b) Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos;
- c) Los gases;
- d) Los medicamentos tópicos de uso no sistémico y cuya absorción no represente riesgo;
- e) Los medicamentos para inhalación en solución acuosa, y
- f) Los medicamentos para inhalación en suspensión y cuyo tamaño de partícula sea demostradamente igual al del innovador.

2. La prueba B, indica que los medicamentos sólidos orales deberán someterse a la prueba de perfiles de disolución en los medios que determine la autoridad sanitaria. Cuando se señala la prueba como B2 se deberán realizar, además, las pruebas de perfil de disolución en al menos tres diferentes pH (1, 4.5 y 6.8). En caso de que los perfiles de disolución no sean satisfactorios siempre se podrá realizar la prueba de Biodisponibilidad.

3. La prueba de intercambiabilidad C, establece que el medicamento deberá ser sometido a un estudio de Bioequivalencia. Los criterios son los siguientes:

- I. Forma Farmacéutica (todas las formas de liberación inmediata, liberación prolongada, entre otras).
- II. Margen Terapéutico Estrecho.
- III. Grupo Terapéutico (Antibióticos, hormonales, antineoplásicos, inmunosupresores, entre otros).

- IV. Farmacocinético (Farmacocinética no lineal, baja absorción, metabolismo de primer paso mayor al 70%, información sobre farmacocinética no conocida, entre otros).
- V. Fisicoquímico (baja solubilidad, polimorfismo en la molécula, fármacos inestables)

Tabla 3.2. Resumen de los tipos de prueba para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.

Tipo de Prueba	Requisitos
A	No requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia.
A*	Prueba de medición del tamaño de partícula por el método de cascada, con un diámetro de partícula de 0.5 μm a 5 μm .
B	Prueba de Perfil de Disolución.
B2	Prueba de perfil de disolución. La prueba de perfil de disolución se debe realizar a 3 diferentes pH: a) Solución 0.1 N de ácido clorhídrico o fluido gástrico simulado sin enzima, b) Solución reguladora pH 4.5 y c) Solución reguladora pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima.
C	Prueba de Bioequivalencia.
C*	Prueba especial.
C**	Ensayo de equivalencia terapéutica, acompañado de un programa de farmacovigilancia intensiva.
C***	Debe cumplir con las siguientes pruebas: <ul style="list-style-type: none"> • Estudio farmacodinámico fase uno, en sujetos sanos. • Estudio clínico de eficacia para cada indicación terapéutica. • Farmacovigilancia activa, de acuerdo a normatividad vigente.
C****	Ensayo farmacodinámico.

En base a la última modificación en Febrero de 2012 del “*ACUERDO que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos*” publicado en el DOF, las tabletas que contienen Paracetamol y la combinación Paracetamol-Cafeína deberán cumplir con la prueba que se indica en la **Tabla 3.3**.

Tabla 3.3. Tipo de prueba que establece la COFEPRIS para determinar la intercambiabilidad entre productos conteniendo paracetamol.

Denominación Genérica	Forma Farmacéutica-Concentración	Tipo de Prueba	Medicamento de Referencia
Paracetamol	Tabletas (500mg)	C	Tylenol Caplets, Janssen-Cilag, S. A. de C. V.
Paracetamol-Cafeína	Tabletas (500mg-50mg)	C (sólo paracetamol)	Saridon, Bayer de México, S.A. de C. V

3.4 Bioexención

El concepto de bioexención de la OMS en 2006 se refiere a eximir de pruebas de Biodisponibilidad o Bioequivalencia a cierto grupo de fármacos llevando a cabo un estudio de disolución *in vitro* como sustituto de la prueba *in vivo*.¹⁶

3.4.1. Bioexención por parte de la Organización Mundial de la Salud^{16, 17}

Los criterios para la bioexención por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basan al igual que otras guías internacionales en el SCB. Tomando en cuenta que:

- Los fármacos en estudio deben mostrar una *alta solubilidad* en 250 mL de medios con valores de pH de 1.2-6.8.
- A diferencia de lo que establece el SCB y la FDA la OMS considera a los fármacos como *altamente permeables* si se absorbe el 85% o más de la dosis administrada. Lo que da lugar a que muchos fármacos que han sido reportados como Clase 3 en éste contexto sean Clase 1.

La OMS considera los criterios de la FDA estrictos y publicaciones subsecuentes¹⁷ recomiendan que la bioexención en principio puede ser otorgada a:

- Fármacos Clase 1. Cuando los productos en estudio presentan una *rápida disolución* y los perfiles en los medios de pH=1.2, 4.5 y 6.8 son similares usando el factor de similitud f_2 y el Aparato 1 a 100rpm o el Aparato 2 a 75 rpm. Si los productos presentan una *muy rápida disolución* la comparación de los perfiles no es necesaria y se establece que los productos son equivalentes.
- Fármacos Clase 3. Cuando el productos de referencia y el de prueba presentan una *muy rápida disolución* (85% de fármaco disuelto en 15 min bajo las mismas condiciones para fármacos Clase 1). Se debe prestar más

atención a fármacos con una absorción menor al 50%, si hubiera problemas en los sitios de absorción y evaluar si los riesgos en materia de salud pública son aceptables en caso de una decisión de bioexención inadecuada.

- Fármacos Clase 2. Fármacos con alta solubilidad a pH 6.8 pero no a pH=1.2 y pH=4.5 (por definición, aunque no todos, los fármacos Clase 2 son ácidos débiles), alta permeabilidad (la fracción absorbida es mayor al 85%) y la dosis es soluble en 250 mL o menos a pH=6.8. Tomando en cuenta que el producto de prueba: a) presenta *rápida disolución* a pH=6.8 bajo las condiciones usadas para fármacos clase 1 y 3; b) la comparación de los perfiles de disolución de ambos productos se realiza a través de f_2 en los 3 medios recomendados por el SCB.

3.4.2. Bioexención en los Estados Unidos de América

En Estados Unidos de Norteamérica la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) es la encargada de establecer los requisitos y autorización de medicamentos que se comercializan en dicho país. En el año 2000 publicó la Guía para la Industria sobre Estudios de Bioequivalencia y exención de estudios de pruebas de Biodisponibilidad *in vivo* para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata en la cual se describe que el SCB puede ser utilizado como herramienta para solicitar la bioexención si el fármaco es de Clase 1. Para esta guía:

- a) Se considera una alta solubilidad, cuando la dosis mayor se disuelve en 250 mL de soluciones acuosas de pH=1-7.5.
- b) El fármaco se considera de alta permeabilidad cuando se absorbe más del 90%.

- c) La forma farmacéutica es de *rápida disolución*, cuando no menos del 85% del fármaco se ha disuelto en 30 min usando el Aparato 1 a 100 rpm, o el Aparato 2 a 50 rpm en 900 mL de los medios recomendados por el SCB.
- d) Se debe documentar que los excipientes no interfieren en la absorción del fármaco.⁵

En el año 2007, la Oficina de Medicamentos Genéricos de la FDA publicó el comunicado “*Critical Path opportunities for Generic Drugs*”.¹⁸ En el cual se establece la posible extensión de la bioexención a:

- Fármacos Clase II: muchos fármacos son altamente solubles a pH bajo, pero dejan de serlo a pH alto. Muchos de estos fármacos son rápidamente absorbidos *in vivo* antes de que sean expuestos al pH en los cuales dejan de ser solubles.
- Bioexención de Fármacos Clase III: aquellos fármacos que son altamente solubles; la permeabilidad intestinal es considerada el paso que controla la absorción de fármacos orales. La cinética de absorción de fármacos Clase III del tracto gastrointestinal podría ser controlada mediante las propiedades biofarmacéuticas y fisiológicas del fármaco más allá de lo que puedan intervenir los excipientes, ya que ciertos excipientes no afectan la permeabilidad.

3.4.3. Bioexención. Agencia de Medicamentos de Europa⁶

La EMA por parte del Comité de productos medicinales para uso humano en Julio de 2008 publicó el documento “*Guideline on the investigation of Bioequivalence*” en el cual se establecen los requisitos para otorgar bioexención basada en el SCB para algunos fármacos en formulaciones sólidas de administración oral de liberación inmediata. Los requisitos se resumen de la siguiente manera:

La Bioexención basada en el SCB es aplicable para medicamentos de liberación inmediata si:

- El fármaco ha mostrado una alta solubilidad y completa absorción (Clase 1).
- *Rápida disolución in vitro* (>85% en 15 min) o *muy rápida disolución* (>85% en 15 min) tanto del medicamento de prueba como el de referencia en al menos tres valores de pH: 1.2, 4.5 y 6.8.
- No se sospecha o se tiene evidencia de que los excipientes tengan impacto relevante en la biodisponibilidad.

La Bioexención también es aplicable a medicamentos si:

- El fármaco ha mostrado alta solubilidad pero absorción limitada (Clase 3).
- *Muy rápida disolución in vitro* (>85% en 15 min) tanto del medicamento de prueba como el de referencia considerando requerimientos específicos, al menos tres valores de pH: 1.2, 4.5 y 6.8.
- Los excipientes son cualitativamente los mismos y cuantitativamente similares.

Generalmente los riesgos de una decisión de bioexención inapropiada deben ser cuidadosamente revisados (por ejemplo, sitio específico de absorción, riesgo de interacciones con proteínas de transporte en el sitio de absorción, composición de los excipientes y riesgos terapéuticos) para productos que contienen fármacos Clase 3 en comparación a los de Clase 1.

3.4.4. Bioexención por parte de la Organización Panamericana de Salud ¹⁹

El grupo de trabajo en Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la Organización Panamericana de Salud ha propuesto en el documento denominado “Criterios para las pruebas de Bioequivalencia (*in vivo/in vitro*) y la exención de pruebas *in vivo* de medicamentos genéricos” una lista de productos para los cuales los estudios de Bioequivalencia no son necesarios entre los cuales se encuentran:

- a) Soluciones inyectables, óticas y oftálmicas. Los ingredientes activos como excipientes son cuantitativa y cualitativamente los mismos a la lista de los productos de referencia publicados en el mismo documento.
- b) Soluciones orales y tópicas.
- c) Medicamentos orales de liberación inmediata con determinada eficacia la cual se sabe no tiene problemas conocidos de seguridad. Las autoridades regulatorias pueden solicitar sólo pruebas de disolución para formas sólidas. Por ejemplo: tabletas de acetaminofén (paracetamol) y codeína, tabletas de ácido fólico, cremas y ungüentos con hidrocortisona, ungüentos con triamcinolona, entre otros.
- d) Fármacos Clase I (SCB).

3.4.5. Bioexención en Argentina ²⁰

En Argentina la autoridad sanitaria permite la bioexención de aquellos fármacos:

Clase 1

- a) Presentan rápida disolución (85% de fármaco se disuelve en 30 min o menos) y el perfil de disolución del producto de prueba es similar al producto referencia ($f_2 > 50$) en los tres medios de pH: 1.2, 4.5 y 6.8. Utilizando Aparato 1 a 100 rpm o Aparato 2 a 75 rpm.
- b) Tanto el producto de prueba como el de referencia presentan muy rápida disolución (85% de fármaco se disuelve en 15 min o menos) en los tres medios antes mencionados. En este caso, no es necesaria la comparación de los perfiles de disolución.

Clase 3

Cuando el producto de referencia y el de prueba presentan una muy rápida disolución (más del 85% en 15 minutos o menos) en medios que cubran los valores de pH de 1.2, 4.5 y 6.8. Usando el Aparato 1 a 100 rpm o Aparato 2 a 75 rpm.

3.4.6. Bioequivalencia en Japón ²¹

Japón no acepta la bioexención; sin embargo, su regulación permite hacer pruebas *in vitro* incluso habiendo cambios mayores en la formulación siempre y cuando no sean fármacos con estrecho margen terapéutico y presenten un porcentaje de disolución mayor o igual al 85% en múltiples medios dentro de los primeros 30 min.

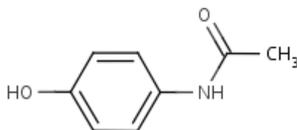
3.5. Paracetamol

El paracetamol o acetaminofén es uno de los fármacos más usados a nivel mundial y se ha colocado como el antipirético y analgésico estándar para el alivio de dolor medio a moderado. Fue usado en la práctica clínica por Von Mering en 1893, pero apareció comercialmente hasta 1950 en los Estados Unidos de Norteamérica y en 1956 en Australia. Durante la década de 1960 y 1970 aumentaron las alertas sobre la toxicidad de analgésicos de venta libre; sin embargo, el paracetamol bajo condiciones de uso adecuadas presentó un perfil de seguridad constante. Su aparente consistencia en seguridad fue interrumpida cuando en 1966 se encontró que sobredosis podrían producir daños hepáticos y en algunas ocasiones tal daño podría ser fatal. Oportunamente, se encontró que el tratamiento de la sobredosis con *N*-acetilcisteína previene la toxicidad hepática. Su uso pediátrico se incrementó en la década de 1980 cuando se halló que el uso de ácido acetilsalicílico en infantes estaba ligado al Síndrome de Reye, como consecuencia de lo anterior el paracetamol se convirtió en el principal analgésico para uso pediátrico. Bajo un uso adecuado el paracetamol raramente produce reacciones adversas y los reportes de eventos adversos serios no son frecuentes. El paracetamol tiene una amplia tolerabilidad y es de particular valor en el tratamiento de pacientes contraindicados a fármacos anti-inflamatorios no esteroideos como el ácido acetilsalicílico, en personas asmáticas sensibles y personas con riesgo de complicaciones gastrointestinales. El paracetamol a la fecha continúa siendo la terapia de primera elección en adultos y niños con fiebre y dolor.^{22, 23}

3.5.1. Propiedades Fisicoquímicas^{24, 25, 26}

Formula Molecular condensada: C₈H₉NO₂

Estructura química:



Peso Molecular: 151.16g/mol

Aspecto: polvo inodoro, incoloro, con sabor ligeramente amargo.

Punto de Fusión: 169-170.5°C.

Densidad: 1.293 a 21°C.

pKa= 9.38

Coefficiente de Partición Octanol/agua (logK)=0.46

En solución acuosa saturada tiene un pH=5.5-6.5

Solubilidad: 14g/L en agua a 25°C, ligeramente más soluble en agua caliente; soluble en metanol, etanol, dimetilformamida, acetona, acetato de etilo; ligeramente soluble en éter; prácticamente insoluble en éter de petróleo, hexano y benceno.

Estabilidad: Sensible a la luz, debe almacenarse a menos de 40°C, aproximadamente entre 15-30°C.

Sinónimos: *N*-(4-hidroxifenil)acetamida, acetaminofén, *p*-acetilaminofenol *p*-hidroxiacetanilida, 4'-hidroxiacetanilida.

Nombres comerciales: *Mejoral, Tempra, Tevital, Tylenol.*

3.5.2. Clasificación de Paracetamol de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

El paracetamol tiene una solubilidad de 23.7 mg/mL a 37°C, una dosis de 500 mg se disolverá en un volumen menor a 250 mL, por lo que es considerado *de alta solubilidad*. Tomando como base el sistema de clasificación biofarmacéutico, existen controversias en cuanto a la clasificación del paracetamol. Dado que su log P es de 0.45, se ha incluido en la Clase III; aunque, la OMS clasifica al paracetamol como Clase I, al considerarlo altamente permeable.²⁵

3.5.3. Farmacocinética

3.5.3.1. *Absorción y Biodisponibilidad*^{25, 27}

Se absorbe de forma rápida y casi completa en el intestino delgado con una biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno de 62-89%. No se logra una biodisponibilidad completa debido al efecto de primero paso en administraciones orales. Se alcanza la concentración máxima plasmática dentro de 0.17-1.2h después de la administración. La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la velocidad de vaciamiento gástrico: los alimentos reducen la absorción de paracetamol en tabletas, incrementando t_{max} y disminuyendo la C_{max} ; no obstante, no hay datos que indiquen que los alimentos afectan la cantidad total de paracetamol que llega al torrente sanguíneo.

3.5.3.2. *Permeabilidad*²⁵

A través de modelos animales, usando una técnica de perfusión intestinal en ratas se determinó que la permeabilidad del paracetamol, P_w , fue de $0.86 \pm 0.5 \times 10^{-4}$ cm/s estimándose una fracción de fármaco absorbida del 80%.

3.5.3.3. *Distribución*^{26,27}

El volumen de distribución del paracetamol es de 0.36-1.36L/kg. Tiene una unión a proteínas de 20-25% cuando se usa en dosis terapéuticas pero puede llegar hasta 50% en casos de sobredosis. El paracetamol atraviesa la placenta y puede estar presente en la leche materna en una relación con la concentración en plasma de 1.24, el paracetamol en la leche materna tiene una unión a proteínas de 85%.

3.5.3.4. *Metabolismo y Eliminación*^{23, 27}

El paracetamol es metabolizado hasta un 95% en el hígado y excretado en la orina conjugado principalmente como glucorónido y sulfato. Un metabolito hidroxilado se produce en menor cantidad (N-acetil-*p*-benzoquinoneimina) por las isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2E1 y CYP3A4) en hígado y riñón, el cual es eliminado por conjugación con glutatión pero puede acumularse en caso de sobredosis y producir daño a los tejidos. Menos del 5% del paracetamol es eliminado sin ser metabolizado. El valor de depuración se encuentra entre 11.8-22.3L/h. Tiene una vida media de 1.5-3 horas.

3.5.4. Farmacodinamia ^{28, 29}

El paracetamol en sentido estricto no es un AINE, ya que carece, al menos desde un punto de vista clínico de actividad antiinflamatoria; sin embargo, posee actividad analgésica y antipirética, sin inducir agregación plaquetaria o ulceración en el tracto gastrointestinal (TGI). Es aproximadamente 10 veces menos potente que el ácido acetilsalicílico como inhibidor de las ciclooxigenasas (COX) periféricas, aunque tiene una potencia equivalente en bloquear COX en el cerebro. Se ha propuesto la existencia de una variante COX en el sistema nervioso central, la COX-3 que es extremadamente sensible a la inhibición por paracetamol produciendo su efecto antipirético. La observación de los efectos antipiréticos sin la producción de efectos antiinflamatorios, agregación plaquetaria o los efectos en el TGI ha planteado la hipótesis de que el paracetamol inhibe la producción de prostaglandinas sólo a nivel central. El mecanismo preciso de acción del paracetamol a la fecha sigue siendo poco claro ya que puede involucrar el sistema eicosanoide así como los sistemas opioidérgico, serotoninérgico y canabionide.

3.5.5. Usos Terapéuticos

El paracetamol es empleado en forma oral para el alivio de dolor moderado y fiebre. Es el medicamento de primera elección para niños y personas con problemas en el tracto gastrointestinal o pacientes con sensibilidad a salicilatos. El paracetamol también puede ser usado en conjunto con opioides en el tratamiento de dolor severo en pacientes con cáncer. Puede ser empleado para tratar el dolor producido por la artritis reumatoide aunque dichos pacientes requerirán de otros fármacos con actividad antiinflamatoria. La dosis usual es de 0.5 a 1 g cada 4 o 6 horas con un máximo de 4g por día. Estudios epidemiológicos han demostrado que a dosis recomendadas los efectos adversos son menos frecuentes que con las dosis comunes de otros analgésicos. Se recomienda ajustar las dosis especialmente en niños, por ejemplo, se recomiendan dosis de 60-120mg para niños de 3 meses a 1 año de edad y de 250-500mg en niños de 6 a 12 años. También se debe tomar en cuenta ajuste de dosis cuando hay alteraciones

renales.²³ Es usado, al igual que el ácido acetilsalicílico como medicamento de primera elección para el alivio de dolor de cabeza, puede prevenir la aparición de un ataque agudo de migraña y es elegido para ciertos dolores musculares, por ejemplo: dolor de espalda baja.²⁷ Nuevos estudios demostraron que el uso de paracetamol en combinación con otros analgésicos opioides en cantidades superiores a las indicadas, han incrementado el riesgo de daño hepático severo,³⁰ por lo que algunas autoridades sanitarias limitaron la dosis en ciertas formulaciones a no más de 325mg de paracetamol por unidad de dosis en combinación con opioides³¹ e incluso algunos productos de venta libre que contienen sólo paracetamol recientemente han colocado en sus etiquetas de advertencia no consumir más de 3g de paracetamol al día sin previa indicación médica.³²

3.5.6. Efectos adversos y toxicidad^{23, 33}

El paracetamol usualmente es bien tolerado a dosis recomendadas; ocasionalmente se puede presentar urticaria y rash eritematoso, algunas veces puede ser más serio y estar acompañado de fiebre y lesiones en mucosas. Esporádicamente se ha reportado la relación de uso de paracetamol con neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia. Los efectos adversos agudos más serios por sobredosis son necrosis hepática fatal, necrosis tubular renal e incluso coma hipoglucémico. El mecanismo por el cual una sobredosis de paracetamol produce daño hepatocelular se origina por la conversión al compuesto tóxico N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI). Cuando las vías de conjugación de glucoronidación y sulfatación se saturan, aumenta su metabolismo vía N-hidroxiación mediante enzimas CYP. El compuesto NAPQI reacciona rápidamente con glutatión para ser eliminado como ácido mercaptúrico en la orina, cuando hay sobredosis los niveles de glutatión son depletados y el metabolito NAPQI es altamente reactivo a macromoléculas celulares, alterando funciones enzimáticas importantes en la célula, afectando estructuras celulares y el metabolismo al interior de la célula, aunado a que la sola disminución en los niveles de glutatión incrementan el estrés oxidativo y la célula muere por apoptosis.

3.6 Estudios de disolución de productos conteniendo Paracetamol como único principio activo

Hekimoglu, S. *et al*³⁴. y Retaco, P.,³⁵ *et al* encontraron diferencias en los perfiles de disolución en medio de disolución farmacopéico (SA de fosfatos pH=5.8) de productos de prueba con respecto al producto de referencia; no obstante, la bioequivalencia *in vivo* fue semejante.

En México, Domínguez, R. *et al*³⁶., hallaron diferencias tanto en los perfiles de disolución en el medio farmacopéico (SA de fosfatos pH=5.8) como en la bioequivalencia de productos conteniendo 500 mg de paracetamol. En este estudio, los autores encontraron una relación lineal entre el tiempo medio de disolución *in vitro* (MDT) y el tiempo medio de residencia (MTR) *in vivo*.

Hernández, T.M.³⁷., llevó a cabo un estudio de disolución empleando los medios sugeridos por el SCB, evaluó un producto genérico y el medicamento de referencia, ambos, conteniendo 500 mg de paracetamol; los dos productos se disolvieron más del 85% en los tres medios que sugiere el SCB, sugiriendo al medicamento genérico como candidato potencial a exentar estudios de Bioequivalencia *in vivo*. Por otro lado, Osorio, J.E.,³⁸ determinó que los perfiles de disolución en los medios que sugiere el SCB de dos productos mexicanos conteniendo 500 mg de paracetamol no fueron similares al producto de referencia en ninguno de los medios, por lo que sugiere, realizar estudios de Bioequivalencia *in vivo* para demostrar su intercambiabilidad. En los dos estudios anteriores no se determinó el perfil de disolución empleando el medio farmacopéico (SA de fosfatos pH=5.8).

3.7. Uso de Paracetamol en combinación con Cafeína

Los medicamentos con dos o más fármacos han ganado importancia actualmente debido a su gran aceptabilidad, mayor potencia, actividad múltiple y rápida eficacia. El mercado farmacéutico tiene una gran cantidad de medicamentos con fármacos en combinación, diferentes dosis y son usados para diferentes padecimientos. El uso de la mezcla cafeína y paracetamol como analgésico y antipirético está bien establecida en los formularios farmacéuticos.

La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central, naturalmente es producida por diferentes plantas, también se produce artificialmente y se adiciona a ciertos alimentos, incrementa los estados de alerta y mejora el estado de humor de muchas personas. Se ha usado como adyuvante para ciertos fármacos analgésicos, encontrándose en muchos medicamentos de venta libre.³⁹

En la combinación de cafeína y paracetamol, la cafeína mejora los efectos analgésicos del paracetamol. El mecanismo por el cual lo hace sigue sin ser esclarecido pero se cree que la cafeína actúa de forma sinérgica usando diferentes vías, entre ellas siendo un antagonista de los receptores de adenosina los cuales se han relacionado con la inhibición de la vía de síntesis de las prostaglandinas. Por otro lado, se ha demostrado que la cafeína aumenta y sostiene mejor el efecto antinociceptivo del paracetamol en ciertos modelos experimentales.⁴⁰ En otros estudios se ha demostrado que la biodisponibilidad de las combinaciones de paracetamol y cafeína y las formulaciones con paracetamol sólo, son bioequivalentes; sin embargo, la Cmax es mayor y se alcanza antes para la combinación de cafeína con paracetamol. También se ha encontrado una mayor absorción de paracetamol en dichas formulaciones.⁴¹

4. Desarrollo Experimental

4.1. Substancia de Referencia

Paracetamol, Substancia de Referencia Secundaria.

Lote: 1009003806. SRI Krishna Pharmaceuticals LTD. Febrero de 2012.

Valoración: 98.7%

4.2. Medicamentos en estudio

Tabletas de Paracetamol 500mg de Liberación Inmediata

➤ Medicamento de Referencia

Tylenol®, Capletas. *Janssen Cilag S.A. de C.V.* Lote: PKE214. Fecha de Caducidad: Septiembre 2014. CLAVE: **TYL**

➤ Medicamentos de Prueba

Paracetamol, Tabletas. *Laboratorios Hormona S.A de C.V.* Lote: 116JM147. Fecha de Caducidad: Septiembre 2013. CLAVE: **WMT**

Paracetamol, Tabletas. *Biomep S.A. de C.V.* Lote: SJ1120. Fecha de Caducidad: Octubre 2013. CLAVE: **BMP**

Farmacom®, Tabletas. *Química y Farmacia S.A. de C.V.* Lote: 1D054. Fecha de Caducidad: Abril 2013. CLAVE: **QFA1**

Equate®, Tabletas. *Química y Farmacia S.A. de C.V.* Lote: 1D120. Fecha de Caducidad: Abril 2013. CLAVE: **QFA2**

Portem®, Tabletas. *Importadora y Manufacturera Bruluart S.A. de C.V.* Lote: 203833. Fecha de Caducidad: Marzo 2014. CLAVE: **BRU**

Tabletas de Paracetamol 500mg y Cafeína 50mg de Liberación Inmediata

➤ Medicamento de Referencia

Saridon®, Tabletas. *Bayer de México S.A. de C.V.* Lote: X20DJT. Fecha de Caducidad: Abril 2013. CLAVE: **BAY**

➤ Medicamento de Prueba

Medicamento genérico con Paracetamol y Cafeína (500 y 50mg) .Tabletas.

CLAVE: **QMF**

4.3 Equipos, Reactivos y Medios de Disolución.

4.3.1. Equipos

- ✓ Balanza Analítica, *Sartorius A9*.
- ✓ Espectrofotómetro UV-Visible: *Thermo Scientific Evolution 60*.
- ✓ Disolutor Vankel VK 7000.
- ✓ Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) *Shimadzu*, con detector de Luz Ultravioleta.
- ✓ Potenciómetro *Thermo Orion 410*.
- ✓ Parrillas de Calentamiento y agitación *Thermolyne SP18425*.
- ✓ Baño con Ultrasonido *Fisher Scientific F560*.
- ✓ Termómetro *Brannan®* de -20°C a 110°C.
- ✓ Agitador Vórtex L-VM2000.

4.3.2. Reactivos

- Acetato de Sodio Trihidratado, cristal. *JT Baker*
- Ácido Acético Glacial, *JT Baker*
- Ácido Clorhídrico concentrado, *JT Baker*.
- Ácido Fosfórico, concentrado, *JT Baker*.
- Cafeína Grado Analítico, *Merck*.
- Fosfato monobásico de Potasio, cristal, *JT Baker*.
- Hidróxido de Sodio, perlas, *Merck*.
- Metanol, grado HPLC, *JT Baker*.

4.3.3. Preparación de los medios de disolución

Solución de ácido clorhídrico 0.1 N

En un matraz volumétrico de 1.0 L se colocaron 200 mL de agua destilada, se agregaron 8.5 mL de ácido clorhídrico concentrado (36% v/v). Se llevó a volumen con agua destilada.

Solución amortiguadora (SA) de acetatos (0.05 M) pH=4.5±0.5

En un matraz volumétrico de 1.0 L se disolvieron 2.99 g de acetato de sodio trihidratado en 300 mL de agua destilada. Se añadieron poco a poco 1.66 mL de ácido acético glacial y 500 mL de agua destilada, se ajustó el pH de la solución con ácido acético glacial o con una solución saturada de hidróxido de sodio según fuera el caso. Se llevó a volumen con agua destilada.

Solución amortiguadora (SA) de fosfatos (0.05 M) pH=5.8±0.5 (Medio de disolución Farmacopéico)

En un matraz volumétrico de 1.0 L se mezclaron 250 mL de una solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M con 18.6 mL de una solución 0.2 M de hidróxido de sodio, se ajustó el pH con la misma solución de hidróxido de sodio o con ácido fosfórico 6% (v/v) según fuera el caso; se llevó a volumen con agua destilada.

Solución amortiguadora (SA) de fosfatos (0.05 M) pH=6.8±0.5

En un matraz volumétrico de 1.0 L se mezclaron 250 mL de una solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M con 118.25 mL de una solución 0.2 M de hidróxido de sodio, se ajustó el pH con la misma solución de hidróxido de sodio o con ácido fosfórico 6% (v/v) según fuera el caso; se llevó a volumen con agua destilada.

4.4. Control Farmacéutico de los Medicamentos en estudio

4.4.1. Valoración. MGA 0241, CLAR

Fase móvil: Agua:Metanol (3:1), se prepararon 500 mL de fase móvil y se desgasificó mediante baño de ultrasonido durante 20 min. El metanol se filtró previo a la mezcla a través de un filtro de porosidad de 0.45 μm . Se realizaron los ajustes necesarios en el equipo para obtener la línea base deseada.

Preparación de la Solución de Referencia: a) Se pesó por triplicado 0.0101 g del estándar secundario de paracetamol, se colocaron independientemente en un matraz aforado de 100 mL, se adicionaron 50 mL de fase móvil, se agitó durante 10 min, se sonicó durante 5 min y se llevó al aforo para obtener una solución de concentración: 100 $\mu\text{g/mL}$.

b) De la solución anterior se tomó una alícuota de 1000 μL , la cual se colocó en un matraz aforado de 10 mL y se llevó a volumen con fase móvil, la concentración de ésta solución es de 10 $\mu\text{g/mL}$.

c) Con la solución de 10 $\mu\text{g/mL}$ se inyectaron 6 veces 50 μL para la adecuabilidad del equipo y dos inyecciones más de las soluciones preparadas con las pesadas independientes.

Preparación de la Muestra: a) Se pesaron 10 tabletas de cada medicamento y se obtuvo el peso promedio. Las tabletas se molieron hasta polvo fino y se tomó el equivalente a 100 mg de Paracetamol para colocarlo posteriormente en un matraz aforado de 250 mL, se adicionaron 125 mL de fase móvil, se agitó durante 10 min, después se sonicó durante 5 min para llevar a volumen con fase móvil, esta solución es de aproximadamente 400 $\mu\text{g/mL}$.

b) De la solución anterior se filtró una muestra de 10 mL la cual se colocó en un tubo de ensayo de 13x100 mm haciendo una purga previa de 10 mL. De la muestra se tomó una alícuota de 250 μL para llevar al aforo en un matraz de 10 mL, esta última solución tiene una concentración aproximada de 10 $\mu\text{g/mL}$.

c) De la solución de concentración aproximada de 10 $\mu\text{g/mL}$ se inyectaron 50 μL al cromatógrafo para realizar la prueba.

Condiciones del equipo: Detector de Luz UV a una $\lambda=243\text{nm}$; columna *Waters*® 30cmx3.9 mm empacada con octadecil silano enlazado químicamente a sílica porosa de 5 μm a 10 μm de diámetro (L1); se realizó la prueba a un flujo de 1,2 mL/min.

Procedimiento y Cálculos: Se obtuvieron las áreas bajo los picos y se calculó la cantidad de Paracetamol en la porción tomada por medio de la siguiente fórmula:

$$CD = \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde:

C= Cantidad por mililitro de paracetamol en la Preparación de Referencia

D= Factor de Dilución de la muestra.

A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

Criterio de Aceptación: Contiene no menos de 90.0% y no más del 110.0% de Paracetamol con respecto a la cantidad declarada en el marbete.

4.4.2. Ensayo de Identidad. Prueba B. MGA 0241, CLAR

A partir de la Prueba de Valoración se determinaron los tiempos de retención de la muestra y de la Sustancia de Referencia.

Criterio de Aceptación: Los tiempos de retención del estándar y los productos no deben presentar un %DEA mayor a 2.0.

4.4.3. Uniformidad de Dosis. MGA 0299. Procedimiento por Variación de Masa.

El porcentaje promedio de paracetamol de 10 tabletas, X , se determinó con los resultados de la prueba de valoración de cada producto. Con el peso promedio de

las 10 tabletas y su peso individual se calculó el valor de x_n de cada una de ellas mediante la siguiente fórmula:

$$x_n = \frac{X (\%)}{\text{Peso promedio (g)}} * \text{peso individual (g)}$$

Para determinar la Uniformidad de Dosis se estableció de acuerdo a lo que se indica en la FEUM, el *Valor de Aceptación (VA)* de cada una de las 10 tabletas mediante la siguiente fórmula:

$$VA = |M - x_n| + k \cdot DE$$

Donde los términos se describen en la siguiente tabla:

Variable	Definición
	El Valor de Referencia establecido por la FEUM es:
M	<ul style="list-style-type: none"> • Si $98.5\% \leq X \leq 101.5\%$, entonces: M es igual al valor de X • Si $X < 98.5\%$, entonces: $M=98.5$ • Si $X > 101.5\%$, entonces: $M=101.5$
x_n	Porcentaje de paracetamol en cada tableta.
k	Constante de aceptabilidad, cuyo valor es: 2.4
DE	Desviación estándar del porcentaje de las 10 tabletas.

Criterio de Aceptación: Se cumplen con los requisitos de Uniformidad de dosis si el valor de aceptación (VA) de cada una de las 10 unidades de dosificación es menor o igual que 15.0.

4.4.4. Disolución. MGA 0291. Aparato 2. Paletas.

Medio de disolución: SA de Fosfatos (Fosfato monobásico de Potasio e Hidróxido de Sodio) pH=5.8.

Procedimiento:

- Se prepararon y desgasificaron (**Sección 4.6.2**) 6 L de SA de Fosfatos pH=5.8.
- Se realizó una curva patrón de concentraciones de 1-13 $\mu\text{g/mL}$ tal y como se indica en la **Sección 4.5.1.1**.
- Se ajustaron los vástagos de cada vaso a una altura de 2.1cm y se verificó que girarán a una velocidad de 50 rpm.
- Teniendo el medio preparado, desgasificado y a temperatura ambiente se midieron 900mL del medio, se colocaron en cada uno de los 6 vasos disolutores

evitando la formación de burbujas de aire y se llevó a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ dentro del baño del equipo.

e) Una vez alcanzada la temperatura deseada, se colocaron los vástagos en posición y se colocó una tableta en cada vaso, se accionaron los vástagos y transcurridos 30 minutos se filtró inmediatamente una muestra de 3mL en cada vaso haciendo previamente una purga de 5mL.

f) Se realizó una dilución 1:50 de cada muestra y se leyó en el espectrofotómetro a una $\lambda=243\text{nm}$.

g) El valor se interpoló en la ecuación de la recta de regresión de la curva patrón.

h) Se calcularon los miligramos de paracetamol disueltos en cada vaso y se reportó como porcentaje tomando como cien porciento la cantidad declarada en el marbete.

Criterio de Aceptación: Se cumple con la prueba si cada unidad de dosificación es no menor a $Q=80\% + 5\%$.

4.5. Metodología analítica para cuantificar paracetamol en perfiles de disolución

Para la cuantificación de paracetamol en los medios del SCB se empleó el método analítico validado por Osorio J.A.³⁸ Para los perfiles de disolución en medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8) fue necesario contar con evidencia experimental y por lo tanto se validó el método analizando los parámetros que se describen a continuación:

4.5.1. Validación del Sistema en Medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8)

4.5.1.1. Linealidad

Se preparó una solución *Stock* de $100\ \mu\text{g/mL}$, pesando 0.0101 g del estándar Secundario de Paracetamol y se colocaron en un matraz aforado de 100 mL, se disolvieron con aproximadamente 50 mL y se llevó a volumen con el medio de disolución. Con dicha solución se prepararon dos curvas patrón de acuerdo a la

Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Elaboración de Curvas Patrón para la validación del Sistema en medio Farmacopéico.

Curva Patrón		
Alicuota de Stock de 100µg/mL (µL)	Volumen Final (mL)	Concentración (µg/mL)
100	10	1
300	10	3
500	10	5
700	10	7
900	10	9
1100	10	11
1300	10	13

Se leyeron las absorbancias de las dos curvas patrón a una $\lambda=243$ nm utilizando como blanco el medio farmacopéico. Para cada curva se calculó la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de determinación (r^2) y el error relativo debido a la regresión expresado como porcentaje (%EER).

$$\%EER = \left(\frac{S_{y/x}}{\bar{y}} \right) \cdot 100$$

En donde:

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - (\text{pendiente} * \sum xy) - (\text{ordenada} * \sum y)}{n - 2}}$$

$S_{y/x}$ = Desviación Estándar de la Regresión

\bar{y} = Valor promedio de la Respuesta

x: Concentración.

y: Respuesta.

n-2: Grados de libertad.

Criterio de Aceptación: El sistema es lineal si r^2 es igual o mayor que 0.99 y se tiene un %ERR no mayor a 2%.

4.5.1.2. Precisión

Con los datos obtenidos de la linealidad del sistema, se calculó el factor de respuesta dividiendo la respuesta entre la concentración, se calculó la media y la

desviación estándar. También, se calculó el coeficiente de variación expresado como porcentaje (%CV).

Criterio de Aceptación: El sistema es preciso si el %CV del factor de respuesta de las dos curvas es menor a 2%.

4.5.1.3. Estabilidad

Se determinó la estabilidad en Medio Farmacopéico y los medios del SCB durante 5 días de una Solución Stock de 100 µg/mL de paracetamol almacenada en refrigeración se prepararon curvas conforme a la **Sección 4.5.1.1**, se determinaron las pendientes de las curvas patrón de cada día.

Criterio de Aceptación: La muestra es estable si el %CV de las pendientes de las curvas elaboradas entre días a partir de la misma solución *Stock* es menor o igual que 2.0%.

4.5.2. Validación del Método en Medio Farmacopéico (SA de fosfatos pH=5.8)

4.5.2.1. Linealidad

Con el peso promedio de las 10 tabletas de la Valoración de cada producto, se pesó el equivalente a 50 mg de Paracetamol, se colocaron en un matraz volumétrico de 250 mL, se añadieron 100 mL del medio de disolución, el matraz se dejó 10 min con agitación constante, se dejó en baño de ultrasonido durante 5 minutos y posteriormente se llevó a volumen. Con una jeringa de 10 mL con muestreador y filtro de teflón de 10 µm se tomó una muestra de 10 mL desechando los primeros 10 mL y se colocó en un tubo de ensayo de 13x100 mm. De acuerdo a la **Tabla 4.2** se toman las alícuotas correspondientes para obtener los 7 puntos de la Curva patrón que se realizaron por triplicado.

Tabla 4.2. Elaboración de Curvas Patrón para la validación del Método en medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8)

Alícuota de Solución de cada producto con aproximadamente [250µg/mL] (µL)	Volumen Final (mL)	Concentración de cada punto (µg/mL)
50	10,0	1
150	10,0	3
250	10,0	5
350	10,0	7
450	10,0	9
550	10,0	11
650	10,0	13

Se leyeron las absorbancias de los puntos de las curvas a una $\lambda=243\text{nm}$, se calculó la ordenada al origen (b), pendiente (m), coeficiente de determinación (r^2) y el error relativo debido a la regresión (%EER).

Criterio de aceptación: El método analítico es lineal si el valor de r^2 es igual o mayor que 0.99 y el %EER es no mayor al 3%.

4.5.2.2. Exactitud

A partir de los datos de linealidad se interpolaron los valores de absorbancia en la ecuación de la recta de regresión de cada una de las 3 curvas patrón y se calculó el valor de concentración experimental para cada punto.

Mediante la siguiente ecuación se determina la Desviación Estándar Absoluta expresada como porcentaje (%DEA).

$$\%DEA = \left| \frac{\text{Concentración}_{\text{nominal}} - \text{Concentración}_{\text{experimental}}}{\text{Concentración}_{\text{nominal}}} \right| \cdot 100$$

Criterio de Aceptación: El método es exacto si el %DEA es menor al 3% en cada nivel de concentración.

4.5.2.3. Precisión

4.5.2.3.1. Repetibilidad

Se calculó el %CV de las concentraciones experimentales de la linealidad del método.

Criterio de aceptación: el método es repetible si el %CV en cada nivel de concentración es menor al 3%.

4.5.2.3.2. Reproducibilidad

Se determinó la variación de las respuestas obtenidas en dos días diferentes, para lo cual se prepararon 3 curvas más según la **Tabla 4.2** de linealidad del método y se calculó la concentración experimental de las 6 curvas para determinar el %CV de cada nivel de concentración.

Criterio de aceptación: El método es reproducible si la respuesta entre días no produce cambios en el cálculo de concentración a cada nivel de las 6 curvas patrón obteniéndose un %CV no mayor al 3%.

4.5.2.4. Selectividad en los diferentes medios

Se prepararon soluciones de 10µg/mL de paracetamol tanto del estándar como de cada uno de los productos bajo estudio en el medio de disolución farmacopéico y los medios del SCB y se realizaron barridos espectrofotométricos en un intervalo de $\lambda=200-300$ nm, estableciendo la línea base con el respectivo medio.

Criterio de aceptación: Los barridos no muestran interferencias por los excipientes en ninguno de los medios de trabajo.

4.6. Evaluación de los Perfiles de Disolución de los productos bajo estudio, de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

4.6.1. Condiciones de Prueba

Se realizó el estudio de perfiles de disolución con 12 tabletas de cada uno de los medicamentos tanto de aquellos que contenían sólo paracetamol (500 mg) y los medicamentos con Paracetamol y Cafeína (500 mg y 50 mg respectivamente) en los medios de estudio bajo las condiciones de estudio indicadas en la **Tabla 4.3**.

Tabla 4.3. Condiciones de Prueba para la realización de los Perfiles de Disolución.

Condiciones de Prueba	
Disolutor	Aparato 2 (Paletas) <i>VankeI VK7000</i>
Volumen del medio	900 mL
Temperatura del medio	37°C ± 0.5°C
Velocidad de Agitación	50 rpm
Tiempos de muestreo (minutos)	10, 15, 20, 30, 45, 60
Volumen de purga	5 mL
Volumen de muestra	3 mL
SIN reposición de Medio	

4.6.2. Desgasificación del medio de disolución

Se prepararon por duplicado 6 L de cada medio para cada perfil de disolución, los cuales se colocaron en un matraz Erlenmeyer de 6 L y en una parrilla con agitación moderada se calentaron a 45°C, una vez alcanzada la temperatura se filtró la solución caliente en un matraz Kitasato con vacío y agitación vigorosa a través de un filtro de porosidad de 0.45 µm. Una vez filtrada la solución se deja 5 min más con agitación y vacío. El medio para cada vaso disolutor se midió a temperatura ambiente.

4.6.3. Curva Patrón

Cada día de estudio se preparó una curva patrón tal y como se indica en la **Sección 4.5.1.1**. Una vez obtenida la ecuación de la recta de regresión de la curva patrón se interpolan los valores de absorbancia de cada tiempo de muestreo.

4.6.4. Perfil de Disolución

Para llevar a cabo cada perfil de disolución se siguieron los siguientes pasos:

- Preparar y desgasificar el medio de disolución correspondiente.
- Encender el equipo y el baño del disolutor dejando que llegue a una temperatura de 37.0°C.
- Ajustar la velocidad de agitación y la altura de las paletas.
- Llenar los vasos disolutores con 900 mL de medio evitando la formación de burbujas, colocar en el baño del disolutor y esperar a que se alcance una temperatura dentro del vaso de 37°C ± 0.5°C manteniendo los vasos tapados.

- Bajar los vástagos y colocar la primera tableta en el vaso 1, al momento de colocar la primera tableta accionar el equipo, dejar 30 segundos antes de colocar la siguiente tableta. Continuar hasta colocar las 6 tabletas.
- Tener preparadas 12 jeringas con muestreador y filtros de teflón de 10 μm , 6 servirán para hacer purgas tras cada tiempo de muestreo y 6 para tomar las muestras inmediatamente después de hacer las purgas.
- Transcurrido el primer tiempo de muestreo hacer una purga de 5 mL a una distancia media entre las paredes y la altura del vaso e inmediatamente en esta misma zona tomar la muestra de 3 mL, colocarla en un tubo de ensayo de 13x100 mm y continuar con el resto de los vasos durante los seis tiempos de muestreo. Regresar el volumen de la purga al vaso correspondiente sin generar turbulencias.
- Esperar a que las muestras estén a temperatura ambiente y hacer una dilución 1:50 de cada muestra, tomando 100 μL de cada muestra, colocarla en otro tubo de ensayo con 4.9 mL de medio fresco correspondiente.
- Determinar la absorbancia de las muestras a una $\lambda=243\text{nm}$ utilizando como blanco el medio de trabajo. Se recomienda leer las muestras inmediatamente después de leer la curva patrón estableciendo sólo un blanco de lectura.

4.6.5. Cálculos

Se determinaron los miligramos de principio activo disuelto en el volumen de muestra tomado al *i-ésimo* tiempo de muestreo empleando los siguientes cálculos:

$$E_i = (X_i)(Fd)(v)$$

Donde:

$$X_i = \frac{Y_i - b}{m}$$

E_i = Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de la muestra al *i-ésimo* tiempo de muestreo.

X_i = Concentración del principio activo en mg/mL al *i-ésimo* tiempo de muestreo.

Fd = Factor de dilución de la muestra.

v = Volumen de la muestra tomada.

Y_i = Absorbancia de la muestra de la disolución del principio activo en la preparación de la muestra al i -ésimo tiempo de muestreo.

b = Ordenada al origen.

m = Pendiente la curva patrón.

Para calcular los miligramos de principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo (D_i) se utilizó la siguiente ecuación:

$$D_i = (X_i)(F_d)(V_i) + \sum_{i=0}^{N-1} E_i$$

Donde:

$$V_i = V_o - [(n - 1)v]$$

D_i = Miligramos de principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo.

X_i = Concentración de principio activo en mg/mL al i -ésimo tiempo de muestreo.

F_d = Factor de dilución de la muestra.

V_i = Volumen del medio de disolución al i -ésimo tiempo de muestreo.

E_i = Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i -ésimo tiempo de muestreo.

V_o = Volumen inicial del medio de disolución.

n = Número de extracciones.

v = Volumen de la muestra tomada.

El porcentaje disuelto con respecto a la cantidad indicada en el marbete, se calculó empleando la siguiente fórmula:

$$\%Disuelto = \left(\frac{D_i}{Dosis} \right) \times 100$$

Donde:

D_i = Miligramos del principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo,

$Dosis$ = Cantidad de principio activo indicado en el marbete de cada producto.

4.6.6. Análisis de Datos

Cuando el coeficiente de variación de los porcentajes disueltos fue menor al 20.0% para el primer tiempo de muestreo y menor que 10.0% en el resto de los tiempos de muestreo hasta alcanzado el 85% disuelto, se compararon los perfiles de disolución utilizando el factor de similitud de acuerdo a la siguiente ecuación:

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

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo.

R_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

P_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Criterio de aceptación: Si el valor de f_2 en cada uno de los medios de disolución es mayor o igual que 50 los perfiles de disolución de los productos de referencia y prueba son similares.

4.7. Evaluación de Perfiles de Disolución de Tabletas con Paracetamol y Cafeína

Se ha reportado el uso de métodos espectrofotométricos para cuantificar paracetamol a partir de tabletas que contienen también cafeína, los cuales han sido validados.³⁵

Dado que el número de tabletas fue pequeño, no fue posible validar el método en los medios de trabajo; sin embargo, se realizaron barridos de ambos fármacos en los siguientes medios recomendados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico: HCl 0.1N, SA de Acetatos pH=4.5 y SA de Fosfatos pH=6.8, de acuerdo a la siguiente metodología:

- Se prepararon soluciones de concentración 10 µg/mL de paracetamol y cafeína en los medios de disolución.

- Se llevó a cabo el barrido espectrofotométrico en el rango de $\lambda=200-400$ nm para cada fármaco y posteriormente se graficaron los resultados de Absorbancia en un solo gráfico y se determinó si la interferencia de la cafeína era significativa a la longitud de máxima absorción de paracetamol.

4.7.1. Influencia del Filtro

Se evaluó la influencia del filtro, pesando el equivalente a 50 mg de paracetamol a partir de los pulverizados de los medicamentos en combinación en base a lo declarado en el marbete y el peso promedio de 10 tabletas. Se colocaron los polvos en un matraz aforado de 250.0mL, se agregaron 150 mL de cada uno de los medios de trabajo, se agitó durante 10 min, se sonicó por 5 min y se llevó a volumen con el medio respectivo. Posteriormente, se hicieron cinco filtraciones sucesivas reservando una porción no filtrada. De cada porción se realizó una dilución 1:20 tomando una alícuota de 500 μ L que se colocó en un matraz aforado de 10,0mL y se llevó a volumen con medio. Cada muestra se leyó en el espectrofotómetro a una $\lambda=243$ nm usando como blanco cada medio respectivo. Se calculó el porcentaje retenido de paracetamol mediante la siguiente fórmula:

$$\%Retenido = 100 - \left(\frac{100 * Abs_{promedio}}{Abs_{s/f}} \right)$$

Donde:

$Abs_{promedio}$ = Absorbancia promedio de las porciones filtradas

$Abs_{s/f}$ = Absorbancia de la porción no filtrada.

Criterio de Aceptación: El porcentaje retenido no deberá ser mayor al 2%.

4.7.2 Evaluación de perfiles de disolución

Se llevaron a cabo los perfiles de disolución de los productos conteniendo la combinación de Paracetamol y Cafeína bajos los procedimientos descritos en la **Sección 4.6.**

5. Discusión y Resultados

5.1. Control Farmacéutico de los medicamentos en estudio

5.1.1. Valoración

En la **Tabla 5.1** se puede observar que todos los medicamentos cumplen con la especificación farmacopéica al no tener menos del 90.0% ni más del 110.0% de paracetamol y no difieren en más del 5% en su contenido con respecto al de medicamento de referencia.

Tabla 5.1. Contenido de Paracetamol en los medicamentos en estudio.

Producto	Contenido de Paracetamol en 100 mg de muestra	Porcentaje de Paracetamol
TYL (Referencia)	99.9mg	99.9%
BMP	96.3mg	96.3%
BRU	99.7mg	99.7%
QFA1	99.7mg	99.7%
WMT	98.9mg	98.9%

5.1.2. Ensayo de Identidad

Como se indica en la **Tabla 5.2** los tiempos de retención de todos los medicamentos en estudio no difieren en más del 2.0% en comparación con el tiempo de retención de la solución que contenía el estándar de paracetamol, por lo tanto, los medicamentos cumplen con el criterio de Identidad.

Tabla 5.2. Tiempos de Retención de paracetamol en los diferentes productos.

Muestras	Tiempo de Retención (min)	%DEA
Solución de Referencia 1	4.602	-
TYL (Referencia)	4.560	0.9
BMP	4.540	1.3
QFA1	4.570	0.7
WMT	4.564	0.8
Solución de Referencia 2	3.849	-
BRU	3.846	0.1

5.1.3. Uniformidad de Dosis

La prueba de Uniformidad de Dosis permitió garantizar que cada unidad de dosificación cuenta con la cantidad de paracetamol dentro de intervalos aceptables. En las **Tablas 5.3-5.7** se muestran los valores de aceptación (VA) para cada tableta de todos los medicamentos en estudio, dicho valor fue menor al *Valor de Aceptación máximo permitido* (L1) de 15.0. Por lo que, todos los productos en estudio cumplen con la prueba.

Tabla 5.3. Uniformidad de Dosis del Medicamento TYL.

TYL			
Tableta	Peso (g)	Contenido Individual (x _n)	Valor de Aceptación (VA)
1	0.6139	100.5	1.4
2	0.6195	101.4	0.5
3	0.6026	98.6	3.3
4	0.6066	99.3	2.6
5	0.6059	99.1	2.7
6	0.6111	100.0	1.9
7	0.6069	99.3	2.6
8	0.6101	99.8	2.1
9	0.6136	100.4	1.5
10	0.6147	100.6	1.3
X	0.61049	99.9	
DE (s)	0.00508	0.8309	
M=99.9			

Tabla 5.5. Uniformidad de Dosis del Medicamento BMP.

BMP			
Tableta	Peso (g)	Contenido Individual (x _n)	Valor de Aceptación (VA)
1	0.5579	97.3	3.1
2	0.5590	97.5	2.9
3	0.5469	95.4	5.0
4	0.5566	97.1	3.3
5	0.5491	95.8	4.6
6	0.5490	95.8	4.7
7	0.5478	95.6	4.9
8	0.5543	96.7	3.7
9	0.5478	95.6	4.9
10	0.5521	96.3	4.1
X	0.55205	96.3	
DE (s)	0.00458	0.7993	
M=98.5			

Tabla 5.4. Uniformidad de Dosis del Medicamento BRU.

BRU			
Tableta	Peso (g)	Contenido Individual (x _n)	Valor de Aceptación (VA)
1	0.5684	98.4	3.4
2	0.5758	99.7	2.1
3	0.5759	99.7	2.1
4	0.5878	101.8	0.0
5	0.5722	99.1	2.7
6	0.5760	99.7	2.0
7	0.5725	99.1	2.7
8	0.5754	99.6	2.2
9	0.5762	99.8	2.0
10	0.5776	100.0	1.8
X	0.5758	99.7	
DE (s)	0.00501	0.8681	
M=99.7			

Tabla 5.6. Uniformidad de Dosis del Medicamento QFA1.

QFA1			
Tableta	Peso (g)	Contenido Individual (x _n)	Valor de Aceptación (VA)
1	0.6402	98.9	2.1
2	0.6453	99.7	1.3
3	0.6464	99.9	1.1
4	0.6527	100.9	0.1
5	0.6436	99.5	1.6
6	0.6454	99.8	1.3
7	0.6455	99.8	1.3
8	0.6408	99.0	2.0
9	0.6477	100.1	0.9
10	0.6431	99.4	1.6
X	0.64507	99.7	
DE (s)	0.00357835	0.5531	
M=99.7			

Tabla 5.7. Uniformidad de Dosis del Medicamento WMT.

WMT			
Tableta	Peso (g)	Contenido Individual (x_n)	Valor de Aceptación (VA)
1	0.6016	99.7	6.8
2	0.5998	99.4	7.1
3	0.6002	99.5	7.1
4	0.5899	97.8	8.8
5	0.6086	100.9	5.7
6	0.6228	103.2	3.3
7	0.5954	98.7	7.9
8	0.5978	99.1	7.5
9	0.5581	92.5	14.1
10	0.6034	100.0	6.6
X	0.5978	99.1	
DE (s)	0.01647032	2.7294	
M=99.1			

5.1.4. Prueba de Disolución (Q=80+5%)

En la **Tabla 5.8** se observa que todos los productos cumplen con la especificación farmacopéica ya que presentaron una disolución en SA de Fosfato pH=5.8 mayor al 85% a los 30 minutos. Por lo que pueden realizarse las comparaciones de sus perfiles en los medios de trabajo.

Tabla 5.8. Resultados de la prueba de disolución para los medicamentos bajo estudio.

Porcentaje disuelto de los productos conteniendo paracetamol como único principio activo a los 30 minutos						
Vaso	TYL	BMP	BRU	QFA1	QFA2	WMT
1	101.2	97.0	100.2	95.4	97.8	89.6
2	102.7	96.3	98.5	93.0	95.6	92.1
3	101.3	96.8	97.8	91.9	97.0	90.1
4	103.6	94.9	95.2	92.1	100.1	89.8
5	99.8	96.6	99.0	96.3	97.5	89.4
6	99.6	97.1	95.9	91.3	93.9	92.1

5.2. Validación del Método Analítico en medio farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8)

5.2.1. Linealidad y Precisión del Sistema en Medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8)

En la **Tabla 5.9** se muestran los resultados de la validación del sistema en medio farmacopéico en la cual se puede observar que el sistema es lineal (Ver **Figura 5.1**) y preciso al obtener coeficientes de determinación mayores a 0.99 y un %EER menor al 2.0%. De igual forma, el %CV del factor de respuesta de las dos curvas elaboradas fue menor a 2.0%.

Tabla 5.9. Validación del Sistema en Medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8).

Concentración (µg/mL)	Absorbancia (λ=243nm)		Factor de Respuesta		%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2	
1	0.074	0.074	0.0740	0.0740	0.0
3	0.219	0.217	0.0730	0.0723	0.6
5	0.364	0.363	0.0728	0.0726	0.2
7	0.511	0.513	0.0730	0.0733	0.3
9	0.658	0.655	0.0731	0.0728	0.3
11	0.809	0.806	0.0735	0.0733	0.3
13	0.956	0.954	0.0735	0.0734	0.1
m	0.0736	0.0734	Promedio	0.0732	
r²	0.99996	0.99995	%CV	0.7	
b	-0.002000	-0.002036			
% ERR	0.4406				

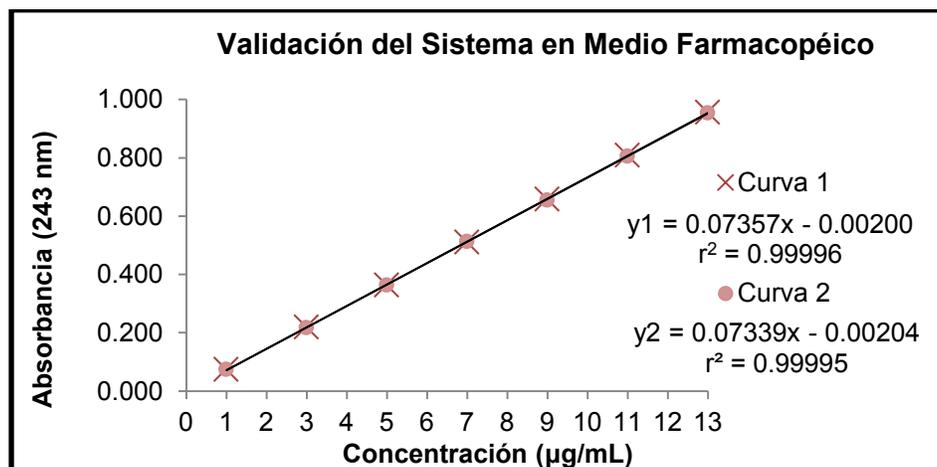


Figura 5.1. Linealidad del sistema en Medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8)

5.2.2. Estabilidad de Stock de Paracetamol entre días

En las **Tablas 5.10-5.13** se presentan los resultados de estabilidad de la solución *Stock* de paracetamol al mantenerla en refrigeración durante 5 días en los diferentes medios de disolución. Dado que el valor del %CV de las pendientes de las curvas patrón en los días de estudio fue menor a 2.0% la solución *Stock* puede almacenarse en refrigeración durante este período de tiempo sin que el paracetamol presente degradación significativa.

Tabla 5.10. Estabilidad de la solución *Stock* de Paracetamol en HCl 0.1N.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia ($\lambda=243\text{nm}$)			
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 5
1	0.067	0.069	0.063	0.066
3	0.193	0.192	0.192	0.192
5	0.325	0.323	0.320	0.325
7	0.459	0.452	0.454	0.455
9	0.589	0.590	0.589	0.585
11	0.721	0.716	0.712	0.714
13	0.853	0.846	0.845	0.852
Pendiente (m)	0.06568	0.06511	0.06527	0.06539
Media	0.06536			
%CV	0.4			

Tabla 5.11. Estabilidad de la solución *Stock* de Paracetamol en SA de Acetatos pH=4.5.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia ($\lambda=243\text{nm}$)			
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 5
1	0.069	0.068	0.071	0.068
3	0.198	0.200	0.200	0.201
5	0.328	0.333	0.333	0.329
7	0.462	0.467	0.465	0.461
9	0.598	0.600	0.600	0.600
11	0.729	0.740	0.731	0.722
13	0.861	0.868	0.863	0.855
Pendiente (m)	0.069	0.068	0.071	0.068
Media	0.06622			
%CV	0.8			

Tabla 5.12. Estabilidad de la solución *Stock* de Paracetamol en medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8).

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia ($\lambda=243\text{nm}$)			
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 5
1	0.072	0.074	0.073	0.071
3	0.205	0.207	0.195	0.200
5	0.340	0.347	0.329	0.333
7	0.464	0.477	0.460	0.465
9	0.611	0.617	0.595	0.599
11	0.724	0.729	0.717	0.731
13	0.866	0.879	0.869	0.864
Pendiente (m)	0.072	0.074	0.073	0.071
Media	0.06618			
%CV	0.4			

Tabla 5.13. Estabilidad de la solución *Stock* de Paracetamol en SA de Fosfatos pH=6.8.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia ($\lambda=243\text{nm}$)			
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 5
1	0.065	0.066	0.065	0.065
3	0.189	0.193	0.190	0.185
5	0.313	0.317	0.314	0.310
7	0.438	0.442	0.439	0.433
9	0.568	0.570	0.562	0.564
11	0.688	0.710	0.689	0.701
13	0.813	0.824	0.813	0.813
Pendiente (m)	0.065	0.066	0.065	0.065
Media	0.06285			
%CV	0.9			

5.2.3. Validación del Método en Medio Farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8)

Se demostró la linealidad del método al obtener coeficientes de determinación mayores a 0.99 y %EER menores a 3.0%, (Ver **Tablas 5.14-5.18**). Por otro lado, la precisión se evaluó como repetibilidad obteniéndose un %CV de las 3 curvas patrón menores a 3.0% para cada nivel de concentración (Ver **Tablas 5.14-5.18**) y reproducibilidad del método al obtener un %CV del valor de concentración experimental de cada nivel de 6 curvas patrón elaboradas en diferentes días

también menores al 3.0% (Ver **Tablas 5.24-5.28**). El método además, fue exacto al obtener un %DEA de cada nivel de concentración de 3 curvas patrón menores a 3.0% (Ver **Tablas 5.19-5.23**). Por lo anterior, se demuestra que el método analítico es confiable para cuantificar paracetamol en medio farmacopéico (SA de fosfatos pH=5.8) en el rango de concentración de 1-13µg/mL.

Tabla 5.14. Linealidad y Repetibilidad del Método Analítico para **TYL**

TYL				
Concentración (µg/mL)	Absorbancia (λ=243nm)			%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	0.076	0.073	0.073	2.3
3	0.207	0.208	0.206	0.5
5	0.342	0.339	0.337	0.7
7	0.470	0.472	0.470	0.2
9	0.606	0.608	0.610	0.3
11	0.744	0.743	0.742	0.1
13	0.875	0.877	0.872	0.3
m	0.0667	0.0670	0.0668	
r ²	0.9999	0.9999	0.9999	
b	0.0074	0.0054	0.0051	
%ERR	0.5113			

Tabla 5.15. Linealidad y Repetibilidad del Método Analítico para **WMT**.

WMT				
Concentración (µg/mL)	Absorbancia (λ=243nm)			%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	0.072	0.072	0.072	0.0
3	0.205	0.206	0.205	0.3
5	0.327	0.332	0.331	0.8
7	0.467	0.466	0.466	0.1
9	0.603	0.601	0.602	0.2
11	0.735	0.733	0.736	0.2
13	0.867	0.866	0.866	0.1
m	0.0664	0.0662	0.0663	
r ²	0.9998	0.9999	0.9999	
b	0.0028	0.0048	0.0039	
%ERR	0.6763			

Tabla 5.16. Linealidad y Repetibilidad del Método Analítico para **BMP**.

BMP				
Concentración (µg/mL)	Absorbancia (λ=243nm)			%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	0.065	0.065	0.065	0.0
3	0.189	0.186	0.186	0.9
5	0.301	0.302	0.302	0.2
7	0.421	0.423	0.421	0.3
9	0.546	0.544	0.546	0.2
11	0.680	0.669	0.668	1.0
13	0.789	0.785	0.786	0.3
m	0.0607	0.0601	0.0602	
r ²	0.9995	0.9998	0.9999	
b	0.0024	0.0038	0.0034	
%ERR	1.0318			

Tabla 5.17. Linealidad y Repetibilidad del Método Analítico para **QFA1**

QFA1.				
Concentración (µg/mL)	Absorbancia (λ=243nm)			%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	0.066	0.066	0.068	1.7
3	0.197	0.198	0.196	0.5
5	0.316	0.320	0.319	0.7
7	0.443	0.449	0.447	0.7
9	0.573	0.577	0.570	0.6
11	0.701	0.699	0.701	0.2
13	0.841	0.839	0.841	0.1
m	0.0641	0.0639	0.0639	
r ²	0.9996	0.9999	0.9999	
b	0.0006	0.0024	0.0013	
%ERR	1.1516			

Tabla 5.18. Linealidad y Repetibilidad del Método Analítico para **BRU**.

BRU				
Concentración (µg/mL)	Absorbancia (λ=243nm)			%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	0.060	0.059	0.058	1.7
3	0.186	0.189	0.185	1.1
5	0.322	0.323	0.320	0.5
7	0.449	0.447	0.448	0.2
9	0.577	0.586	0.575	1.0
11	0.709	0.709	0.702	0.6
13	0.842	0.841	0.848	0.4
m	0.0651	0.0652	0.0653	
r ²	0.9999	0.9998	0.9996	
b	-0.007	-0.006	-0.009	
%ERR	0.8863			

Tabla 5.19. Exactitud del Método Analítico para **TYL**.

TYL				
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)			%DEA
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	1.0284	1.0091	1.0160	1.8
3	2.9925	3.0245	3.0064	0.3
5	5.0166	4.9803	4.9669	0.3
7	6.9357	6.9659	6.9572	0.9
9	8.9748	8.9963	9.0524	0.3
11	11.044	11.012	11.0278	0.4
13	13.008	13.0123	12.973	0.1

Tabla 5.20. Exactitud del Método Analítico para **WMT**.

WMT				
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)			%DEA
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	1.0403	1.0146	1.0264	1.8
3	3.0419	3.0399	3.0312	0.3
5	4.8780	4.9444	4.9306	0.3
7	6.9850	6.9698	6.9655	0.9
9	9.0317	9.0103	9.0156	0.3
11	11.0183	11.0054	11.0355	0.4
13	13.0048	13.0157	12.9952	0.1

Tabla 5.21. Exactitud del Método Analítico para **BMP**.

BMP				
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)			%DEA
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	1.0312	1.0166	1.0220	2.3
3	3.0741	3.0285	3.0320	1.5
5	4.9194	4.9572	4.9591	1.6
7	6.8964	6.9691	6.9359	1.5
9	8.9559	8.9810	9.0125	0.5
11	11.1636	11.0594	11.0392	1.5
13	12.9594	12.9881	12.9994	0.3

Tabla 5.22. Exactitud del Método Analítico para **BRU**.

BRU				
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)			%DEA
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	1.0225	0.9907	1.0312	1.5
3	2.9572	2.9857	2.9749	0.9
5	5.0455	5.0422	5.0410	0.9
7	6.9956	6.9452	7.0000	0.1
9	8.9611	9.0784	8.9437	0.4
11	10.9879	10.9660	10.8874	0.1
13	13.0302	12.9918	13.1219	0.2

Tabla 5.23. Exactitud del Método Analítico para **QFA1**.

QFA1				
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)			%DEA
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	1.0390	0.9944	1.0425	2.5
3	3.0825	3.0604	3.0447	2.1
5	4.9387	4.9698	4.9687	0.8
7	6.9198	6.9888	6.9709	0.6
9	8.9476	8.9922	8.8950	0.6
11	10.9443	10.9016	10.9441	0.6
13	13.1281	13.0928	13.1341	0.9

Tabla 5.24. Reproducibilidad entre días del Método para **TYL**.

TYL							
Concentración Nominal (µg/mL)	Día 1			Día 2			%CV
	Concentración Experimental (µg/mL)			Concentración Experimental (µg/mL)			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	1.0284	1.0091	1.0160	1.0040	1.0563	1.0831	2.9
3	2.9925	3.0245	3.0064	3.1670	3.0270	3.0541	2.1
5	5.0166	4.9803	4.9669	4.8688	4.9505	4.8842	1.2
7	6.9357	6.9659	6.9572	6.9364	6.9369	6.9459	0.2
9	8.9748	8.9963	9.0524	8.8608	8.9077	8.8731	0.8
11	11.0439	11.0117	11.0278	11.1352	11.0991	11.1099	0.5
13	13.0080	13.0123	12.9733	13.0278	13.0225	13.0496	0.2

Tabla 5.25. Reproducibilidad entre días del Método para **WMT**.

WMT							
Concentración Nominal (µg/mL)	Día 1			Día 2			%CV
	Concentración Experimental (µg/mL)			Concentración Experimental (µg/mL)			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	1.0403	1.0146	1.0264	1.0056	0.9994	0.9922	1.8
3	3.0419	3.0399	3.0312	3.0610	3.0301	3.0112	0.5
5	4.8780	4.9444	4.9306	4.9424	4.9671	4.9989	0.8
7	6.9850	6.9698	6.9655	6.9819	7.0134	7.0022	0.3
9	9.0317	9.0103	9.0156	8.9740	8.9503	9.0056	0.3
11	11.0183	11.0054	11.0355	10.9977	11.0435	10.9776	0.2
13	13.0048	13.0157	12.9952	13.0373	12.9961	13.0123	0.1

Tabla 5.26. Reproducibilidad entre días del Método para **BMP**.

BMP							
Concentración Nominal (µg/mL)	Día 1			Día 2			%CV
	Concentración Experimental (µg/mL)			Concentración Experimental (µg/mL)			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	1.0312	1.0166	1.0220	1.0057	1.0169	0.9983	1.2
3	3.0741	3.0285	3.0320	3.0917	3.0723	2.9875	1.3
5	4.9194	4.9572	4.9591	4.9530	4.9537	4.9767	0.4
7	6.8964	6.9691	6.9359	6.9106	6.8667	7.0136	0.8
9	8.9559	8.9810	9.0125	8.9645	9.0169	9.0028	0.3
11	11.1636	11.0594	11.0392	11.0344	11.0881	11.1194	0.5
13	12.9594	12.9881	12.9994	13.0401	12.9853	12.9017	0.4

Tabla 5.27. Reproducibilidad entre días del Método para **QFA1**.

QFA1							
Concentración Nominal (µg/mL)	Día 1			Día 2			%CV
	Concentración Experimental (µg/mL)			Concentración Experimental (µg/mL)			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	1.0390	0.9944	1.0425	1.0151	0.9973	1.0159	2.0
3	3.0825	3.0604	3.0447	3.0816	2.9791	3.0077	1.4
5	4.9387	4.9698	4.9687	4.8977	4.9918	4.9841	0.7
7	6.9198	6.9888	6.9709	6.9955	7.0505	6.9759	0.6
9	8.9476	8.9922	8.8950	8.9681	8.9863	8.9677	0.4
11	10.9443	10.9016	10.9441	10.9877	11.0296	11.0668	0.6
13	13.1281	13.0928	13.1341	13.0542	12.9654	12.9819	0.6

Tabla 5.28. Reproducibilidad entre días del Método para **BRU**.

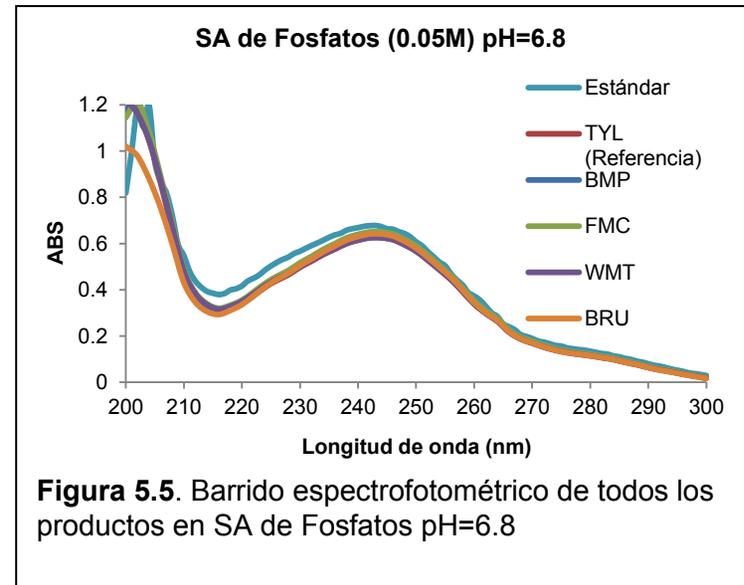
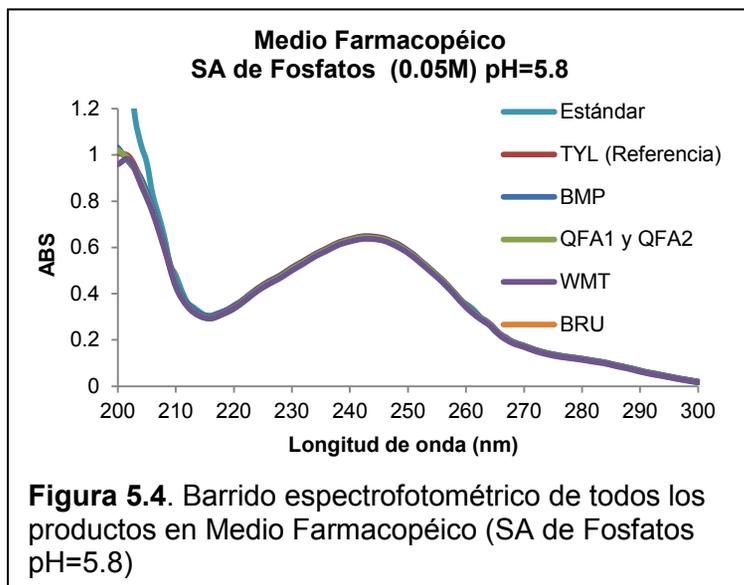
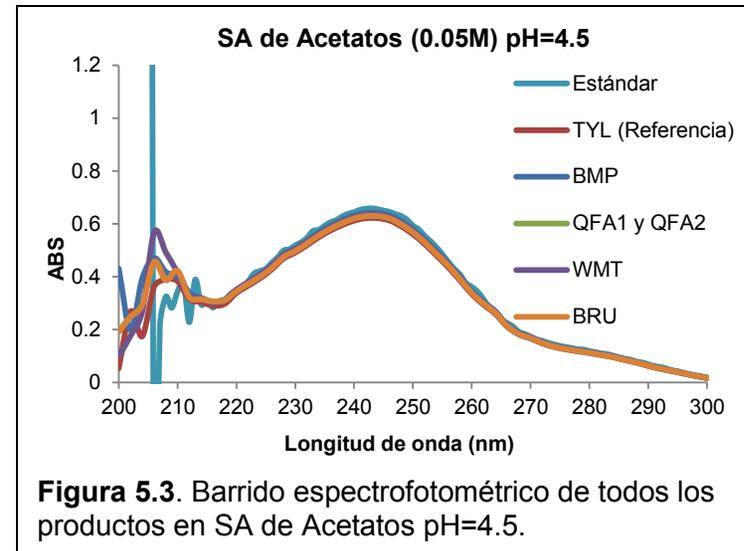
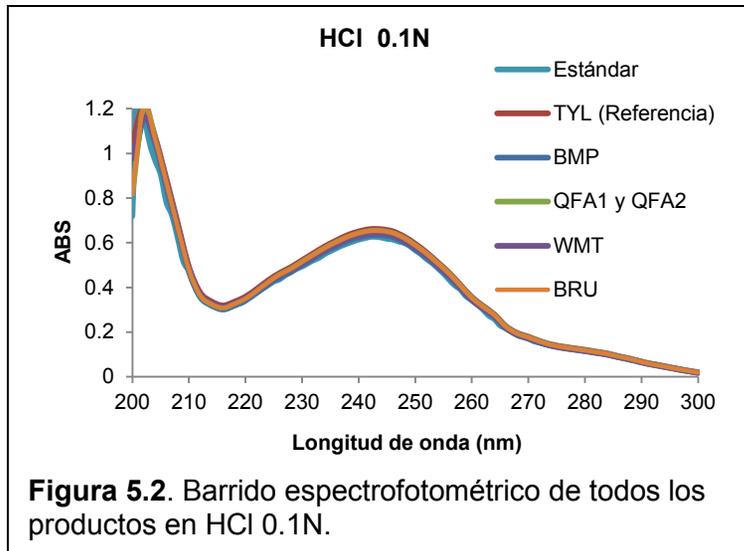
BRU							
Concentración Nominal (µg/mL)	Día 1			Día 2			%CV
	Concentración Experimental (µg/mL)			Concentración Experimental (µg/mL)			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	1.0312	1.0166	1.0220	1.0057	1.0169	0.9983	1.2
3	3.0741	3.0285	3.0320	3.0917	3.0723	2.9875	1.3
5	4.9194	4.9572	4.9591	4.9530	4.9537	4.9767	0.4
7	6.8964	6.9691	6.9359	6.9106	6.8667	7.0136	0.8
9	8.9559	8.9810	9.0125	8.9645	9.0169	9.0028	0.3
11	11.1636	11.0594	11.0392	11.0344	11.0881	11.1194	0.5
13	12.9594	12.9881	12.9994	13.0401	12.9853	12.9017	0.4

5.2.4 Selectividad del Método

Se evaluó si los excipientes de cada uno de los medicamentos bajo estudio afectaban la absorción de paracetamol en los cuatro medios de trabajo. Como se muestra en las **Figuras 5.2-5.5** los excipientes no modificaron la respuesta analítica comparado con el estándar, por lo que el método analítico empleado es confiable para cuantificar paracetamol en las formulaciones bajo estudio.

4.5.5. Influencia del Filtro

Osorio, J.E.³⁷ y Hernández T.M.³⁸ han reportado que los filtros de teflón de 10µm no han mostrado retener más del 2.0% de paracetamol en soluciones acuosas.



5.3. Perfiles de Disolución. Tabletas con Paracetamol.

Los perfiles de disolución de todos los productos de liberación inmediata conteniendo 500mg de paracetamol mostraron una *muy rápida* disolución en el medio farmacopéico (SA de fosfatos pH=5.8), es decir, 85% o más de paracetamol disuelto en menos de 15 minutos (**Ver Figura 5.7**). El producto **WMT** en este medio a los 15 minutos logró el 85% con una desviación estándar en porcentaje de 4% (**Ver Tabla 5.34**), mientras que el resto de los productos en estudio muestran porcentajes disueltos cercanos al 90% o mayores (**Ver Tablas 5.29-5.33**). El medio farmacopéico demuestra que las formulaciones comerciales estudiadas presentaron un buen desempeño en perfiles de disolución y la prueba puntual de disolución (**Ver Tabla 5.8**); sin embargo, el medio farmacopéico no es suficiente para justificar una posible bioexención de pruebas de biodisponibilidad ya que se recomienda determinar el perfil de disolución de cada producto en los medios recomendados por el SCB los cuales simulan lo que ocurre en el tracto gastrointestinal.

Los perfiles de los productos **QFA1** y **QFA2** de lote diferente pero producidos por el mismo fabricante y que se comercializan con marcas o etiquetado diferentes presentaron también perfiles similares (**Ver Tablas 5.32 y 5.33**). En las **Figuras 5.6, 5.8 y 5.9** se observa que, todos los medicamentos logran nuevamente una *muy rápida* disolución en los medios del SCB por lo que no fue necesario aplicar ningún método de comparación, a excepción del producto **WMT**.

Los perfiles de disolución a tres valores de pH pueden mostrar deficiencias en las formulaciones como fue el caso del producto **WMT** que no logró una disolución *muy rápida* (**Figura 5.6**) en HCl 0.1 N (pH=1.2). Se aplicó el factor de similitud f_2 para comparar el perfil del producto **WMT** en HCl 0.1N con el producto de referencia, **TYL**, hasta un punto de muestreo después de que el medicamento **WMT** logró el 85% disuelto y se demostró que no son similares al obtener un valor de $f_2 = 39$. Aun cuando el producto **WMT** alcanzó una muy rápida disolución en el

resto de los medios podría tener problemas de disolución en el estómago, retrasar la solubilidad del fármaco al momento del vaciamiento gástrico y no tener una velocidad de absorción similar a la del producto de referencia.

Tabla 5.29. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto **TYL** en los medios de estudio.

TYL (Referencia)								
Tiempo (min)	HCl 0.1N		SA de Acetatos pH=4.5		SA de Fosfatos pH=6.8		SA de Fosfato pH=5.8 (Medio Farmacopéico)	
	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV
10	94 ± 4	4.2	98 ± 4	3.6	97 ± 2	2.0	99 ± 5	5.2
15	99 ± 1	1.3	101 ± 2	1.9	99 ± 2	1.5	100 ± 4	3.8
20	99 ± 2	2.4	101 ± 2	1.7	100 ± 2	1.6	100 ± 4	4.0
30	100 ± 2	1.6	101 ± 2	1.7	101 ± 2	1.6	101 ± 1	1.3
45	101 ± 2	2.0	101 ± 2	1.8	101 ± 1	1.4	102 ± 1	1.1
60	100 ± 2	1.7	101 ± 2	2.0	102 ± 1	1.3	101 ± 1	1.2

Tabla 5.30. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto **BMP** en los medios de Estudio.

BMP								
Tiempo (min)	HCl 0.1N		SA de Acetatos pH=4.5		SA de Fosfatos pH=6.8		SA de Fosfato pH=5.8 (Medio Farmacopéico)	
	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV
10	89 ± 4	4.5	75 ± 5	7.1	90 ± 2	1.8	82 ± 3	4.0
15	93 ± 2	2.2	91 ± 4	4.5	97 ± 1	0.9	92 ± 1	1.6
20	94 ± 2	2.1	94 ± 2	2.6	99 ± 1	1.3	95 ± 1	1.2
30	96 ± 3	3.3	94 ± 2	2.6	100 ± 2	1.9	97 ± 1	0.9
45	96 ± 2	2.5	96 ± 2	1.9	100 ± 1	1.1	98 ± 1	0.7
60	96 ± 1	1.5	95 ± 2	1.9	100 ± 1	1.4	98 ± 1	0.9

Tabla 5.31. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto **BRU** en los medios de estudio.

BRU								
Tiempo (min)	HCl 0.1N		SA de Acetatos pH=4.5		SA de Fosfatos pH=6.8		SA de Fosfato pH=5.8 (Medio Farmacopéico)	
	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV
10	93 ± 2	2.2	90 ± 1	1.2	92 ± 3	2.9	90 ± 2	2.7
15	98 ± 2	2.0	95 ± 2	1.8	96 ± 1	1.0	93 ± 3	2.7
20	99 ± 1	1.5	96 ± 1	1.5	99 ± 2	2.2	98 ± 2	1.7
30	102 ± 3	2.8	98 ± 1	1.3	100 ± 1	1.3	98 ± 2	1.9
45	101 ± 3	2.9	99 ± 2	1.9	100 ± 3	3.0	99 ± 3	3.0
60	101 ± 3	2.5	98 ± 2	1.5	100 ± 2	1.6	98 ± 3	3.1

Tabla 5.32. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto **QFA1** en los medios de estudio.

QFA1								
Tiempo (min)	HCl 0.1N		SA de Acetatos pH=4.5		SA de Fosfatos pH=6.8		SA de Fosfato pH=5.8 (Medio Farmacopéico)	
	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV
10	85 ± 2	2.3	85 ± 4	5.2	87 ± 4	4.1	86 ± 4	4.6
15	89 ± 4	3.9	92 ± 2	2.1	91 ± 3	3.5	89 ± 2	2.1
20	91 ± 3	3.2	94 ± 2	1.7	94 ± 6	6.0	93 ± 2	2.3
30	93 ± 1	1.6	96 ± 3	2.6	96 ± 3	2.8	95 ± 3	3.2
45	94 ± 3	2.7	98 ± 3	2.6	98 ± 5	4.7	97 ± 2	1.6
60	95 ± 1	1.3	97 ± 2	1.8	102 ± 6	6.0	97 ± 1	1.3

Tabla 5.33. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto **QFA2** en los medios de estudio.

QFA2								
Tiempo (min)	HCl 0.1N		SA de Acetatos pH=4.5		SA de Fosfatos pH=6.8		SA de Fosfato pH=5.8 (Medio Farmacopéico)	
	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV
10	89 ± 2	2.7	87 ± 1	1.1	92 ± 3	3.0	88 ± 3	3.3
15	94 ± 2	2.2	92 ± 2	2.6	97 ± 3	3.1	92 ± 2	2.4
20	96 ± 2	2.2	93 ± 2	1.9	100 ± 5	4.9	94 ± 3	2.9
30	97 ± 2	1.8	95 ± 2	2.3	103 ± 4	4.4	97 ± 2	2.6
45	99 ± 2	2.4	96 ± 4	3.9	104 ± 3	2.9	98 ± 2	2.4
60	99 ± 3	2.6	96 ± 1	1.2	103 ± 3	3.3	98 ± 2	2.2

Tabla 5.34. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto **WMT** en los medios de estudio.

WMT								
Tiempo (min)	HCl 0.1N		SA de Acetatos pH=4.5		SA de Fosfatos pH=6.8		SA de Fosfato pH=5.8 (Medio Farmacopéico)	
	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV
10	69 ± 4	5.1	83 ± 2	2.7	79 ± 4	4.7	78 ± 4	4.6
15	80 ± 6	6.9	88 ± 2	2.6	88 ± 2	2.3	85 ± 4	4.2
20	83 ± 6	7.5	92 ± 3	3.6	92 ± 2	2.0	88 ± 4	4.2
30	90 ± 5	5.4	95 ± 4	4.5	97 ± 3	3.0	92 ± 3	3.2
45	96 ± 3	3.1	97 ± 4	4.0	100 ± 3	2.6	100 ± 3	3.3
60	98 ± 1	1.3	98 ± 4	4.0	101 ± 3	2.7	101 ± 3	3.1

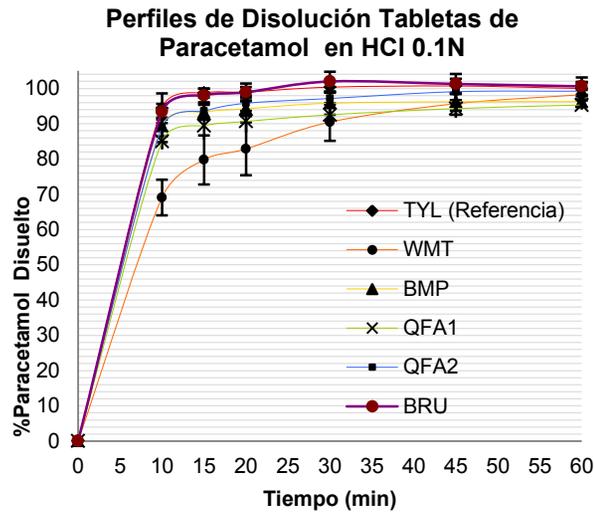


Figura 5.6. Perfiles de Tabletas de Liberación Inmediata con paracetamol como único principio activo en HCl 0.1N.

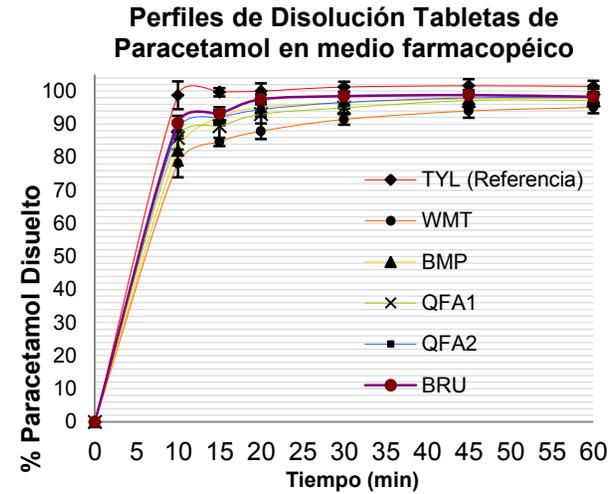


Figura 5.7. Perfiles de Tabletas de Liberación Inmediata con paracetamol como único principio activo en medio farmacopéico (SA de Fosfatos pH=5.8)

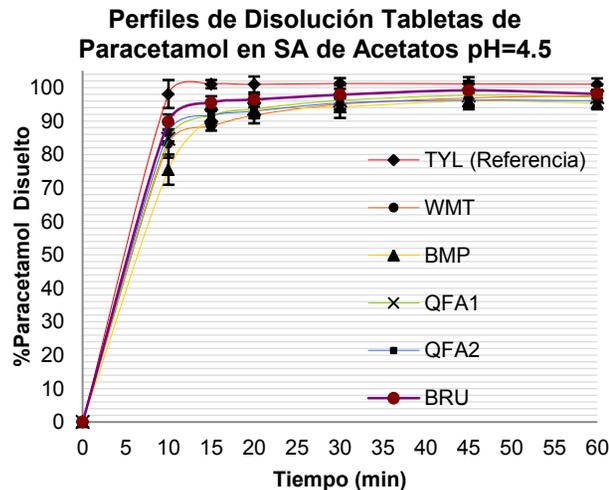


Figura 5.8. Perfiles de Tabletas de Liberación Inmediata con paracetamol como único principio activo en SA de Acetatos pH=4.5.

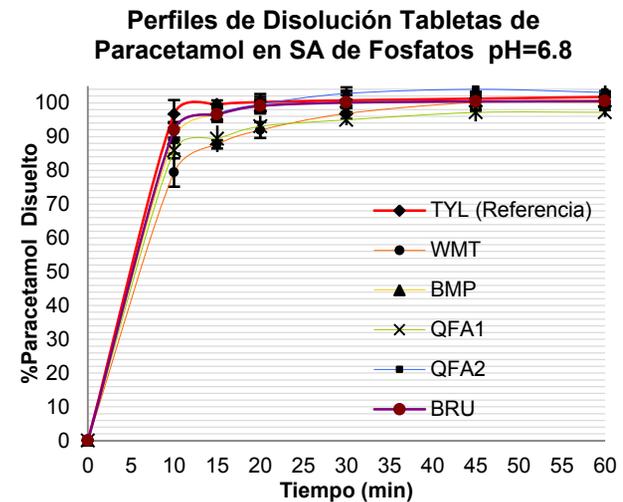


Figura 5.9. Perfiles de Tabletas de Liberación Inmediata con paracetamol como único principio activo en SA de Fosfatos pH=6.8.

Con los datos anteriores se demuestra que la mayoría de los productos estudiados y comercializados actualmente en México que contienen paracetamol como único principio activo cumplen con los requisitos de la prueba B2 y se espera que presenten un comportamiento similar en su biodisponibilidad con respecto al producto de referencia.

5.4. Perfiles de disolución. Tabletas conteniendo la combinación: Paracetamol y Cafeína.

En las **Figuras 5.10-5.12** se muestran los barridos espectrofotométricos del paracetamol y cafeína en solución y los barridos de las soluciones con la combinación de los fármacos de los productos de referencia **BAY** y de prueba **QMF**. En ellas se puede observar que la interferencia de la cafeína en la longitud de onda utilizada para cuantificar paracetamol no fue significativa. Aunado a lo anterior, la cafeína en las formulaciones se encuentra en una proporción diez veces menor con respecto al paracetamol.

De acuerdo a los resultados de la **Tabla 5.35** el porcentaje de paracetamol retenido no fue significativo en ningún medio para los dos productos lo cual indica que los excipientes no retienen al paracetamol en los filtros de teflón. Con lo anterior se muestra que, el método analítico para cuantificar paracetamol en tabletas como único principio activo puede ser utilizado para detectar semejanzas o discrepancias en los perfiles de disolución de tabletas conteniendo la combinación paracetamol-cafeína.

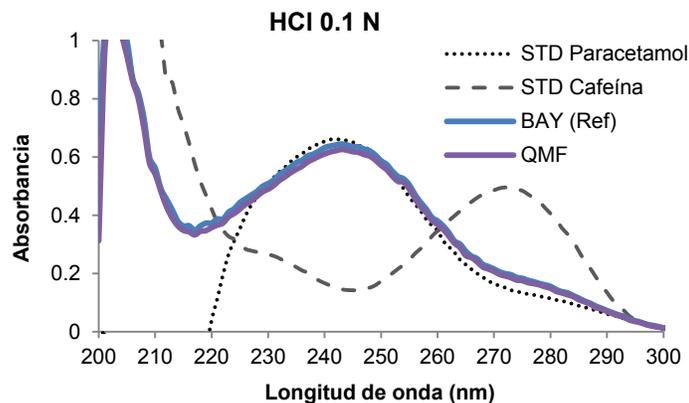


Figura 5.10. Barridos de los productos de la combinación paracetamol y cafeína en HCl 0.1N.

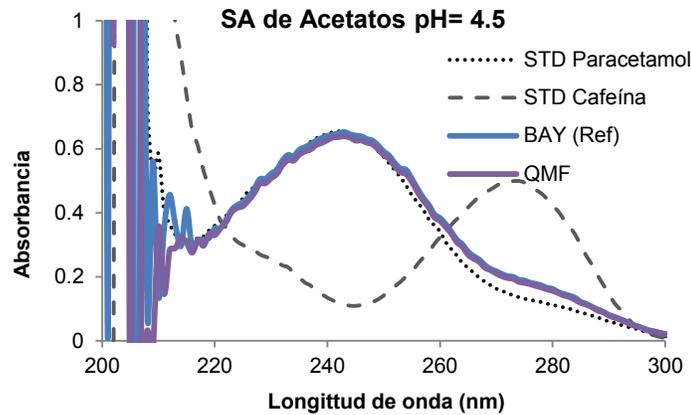


Figura 5.11. Barridos de los productos de la combinación paracetamol y cafeína en SA de Acetatos pH=4.5

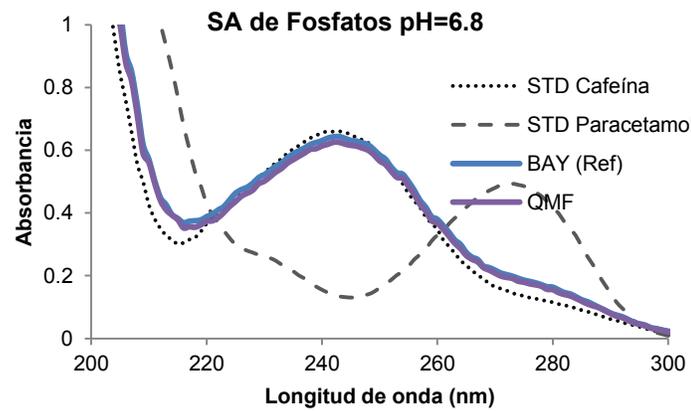


Figura 5.12. Barridos de los productos de la combinación paracetamol y cafeína en SA de Acetatos pH=6.8

Tabla 5.35. Influencia del Filtro en la combinación Paracetamol-Cafeína

Numero de Filtraciones	HCl 0.1N (10µg/mL) ABS (λ=243nm)		SA Acetatos pH=4.5 (10µg/mL) ABS (λ=243nm)		SA Fosfatos pH=6.8 (10µg/mL) ABS (λ=243nm)	
	BAY	QMF	BAY	QMF	BAY	QMF
	Sin Filtrar	0.645	0.634	0.645	0.635	0.637
1	0.648	0.636	0.647	0.638	0.639	0.625
2	0.647	0.633	0.646	0.636	0.638	0.627
3	0.645	0.633	0.642	0.637	0.639	0.627
4	0.646	0.633	0.643	0.634	0.635	0.625
5	0.645	0.634	0.643	0.634	0.637	0.625
Media	0.6462	0.6338	0.6443	0.6357	0.6375	0.6257
% Retenido	-0.1860	0.0315	0.1085	-0.1102	-0.0785	-0.1120

En un estudio de biodisponibilidad previo realizado por *ICT internacional* se encontró que el producto **BAY** presentó una C_{max} de $8.341(\mu\text{g}/\text{mL})$, mientras que el producto de prueba, **QMF**, una C_{max} de $6.885(\mu\text{g}/\text{mL})$, las ABC fueron de $21.057(\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h})$ y $20.369(\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h})$ respectivamente. Por otro lado el t_{max} fue de 0.726 y 0.887h para **BAY** y **QMF**, respectivamente (**Ver Tabla 5.38**). El producto **QMF** no cumplió con el criterio de bioequivalencia ya que el intervalo de C_{max} se encuentra fuera del intervalo establecido de $80-125$ (**Figura 5.18 y Tabla 5.39**).

Para complementar el estudio anterior y aportar evidencia de que los perfiles de disolución pueden detectar fallas en las formulaciones en combinación con paracetamol se llevaron a cabo los perfiles en los medios recomendados por el SCB encontrándose diferencias en los perfiles de disolución del producto **QMF** con respecto al producto de referencia **BAY** (**Ver Figuras 5.15-5.17**). Para este último medicamento el %CV del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo fue menor al 7% en los tres medios (**Ver Tabla 5.36**). Mientras que para el medicamento de prueba, **QMF**, se obtuvieron %CV mayores al 10% en el segundo tiempo de muestreo en los tres medio de trabajo (**Ver Tabla 5.37**). Aunado a lo anterior el medicamento de referencia presentó una *muy rápida* disolución por lo cual no se aplicó el factor de similitud f_2 .

En los tres medios, el porcentaje disuelto fue similar, por lo que la liberación y disolución de paracetamol en conjunto con cafeína no se ve afectada por cambios en el pH del medio (**Ver Figuras 5.13 y 5.14**).

En el caso de la **QMF** la disolución es claramente menor con respecto al producto de referencia ya que en ningún caso logra disolverse más del 85% en 30 minutos para poder establecer una *rápida disolución* (**Ver Tabla 5.37**) lo cual podría deberse a diferencias en la manufactura.

Tabla 5.36. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto **BAY** en los medios del SCB.

BAY (Referencia)						
Tiempo (min)	HCl 0.1N		SA de Acetatos pH=4.5		SA de Fosfatos pH=6.8	
	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV
10	93 ± 3	2.9	85 ± 2	2.5	80 ± 5	6.4
15	97 ± 1	0.9	94 ± 1	1.5	93 ± 2	2.7
20	99 ± 1	1.3	97 ± 1	1.4	96 ± 4	4.0
30	102 ± 2	2.1	99 ± 2	2.2	100 ± 2	2.2
45	104 ± 2	1.5	101 ± 2	1.6	101 ± 3	2.8
60	103 ± 2	2.2	101 ± 2	2.2	101 ± 2	2.2

Tabla 5.37. Porcentaje Disuelto de Paracetamol en el Producto **QMF** en los medios del SCB.

QMF						
Tiempo (min)	HCl 0.1N		SA de Acetatos pH=4.5		SA de Fosfatos pH=6.8	
	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV	Porcentaje Disuelto ± DE	%CV
10	45 ± 9	19.3	54 ± 9	16.1	49 ± 14	28.1
15	58 ± 9	15.7	64 ± 7	10.5	64 ± 13	20.0
20	66 ± 9	14.2	73 ± 5	7.5	73 ± 10	13.6
30	77 ± 7	9.6	80 ± 5	5.8	82 ± 5	5.9
45	83 ± 5	6.4	85 ± 4	4.7	86 ± 3	3.3
60	87 ± 5	5.3	87 ± 3	4.0	88 ± 4	4.1

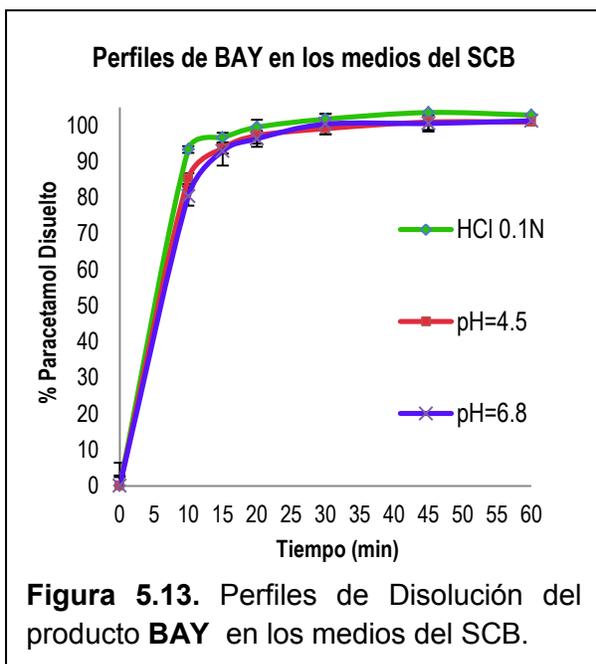


Figura 5.13. Perfiles de Disolución del producto **BAY** en los medios del SCB.

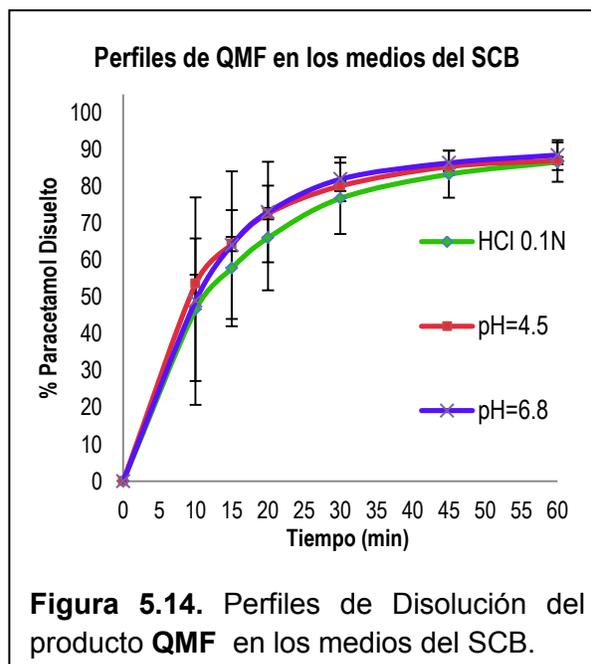


Figura 5.14. Perfiles de Disolución del producto **QMF** en los medios del SCB.

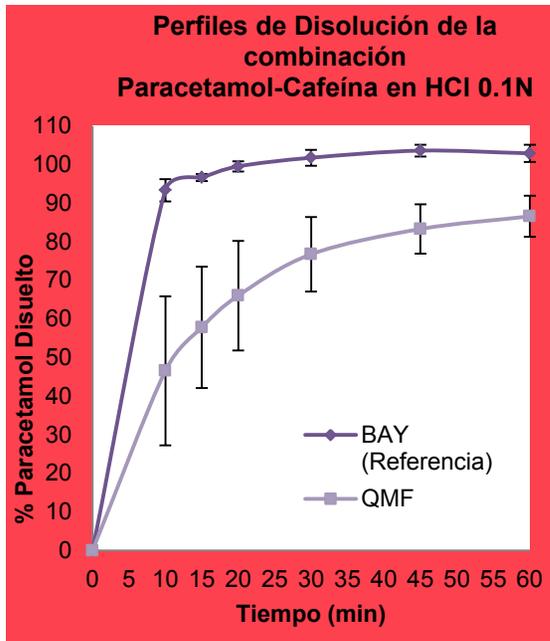


Figura 5.15. Perfiles de disolución de los productos **BAY** y **QMF** en HCl 0.1N.

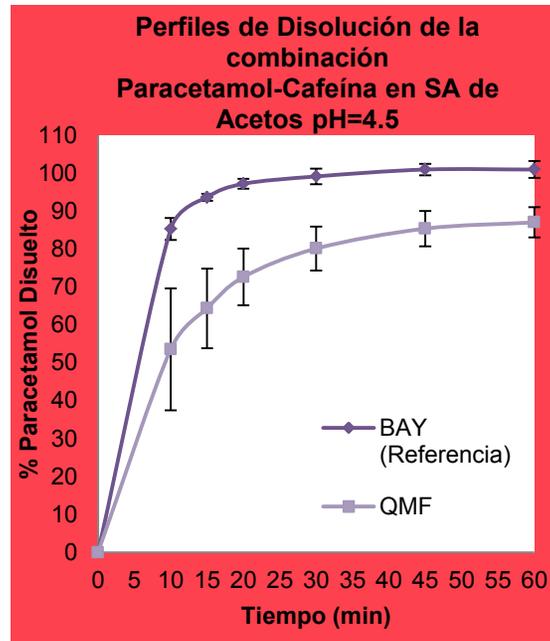


Figura 5.16. Perfiles de disolución de los productos **BAY** y **QMF** en SA de acetatos pH= 4.5.

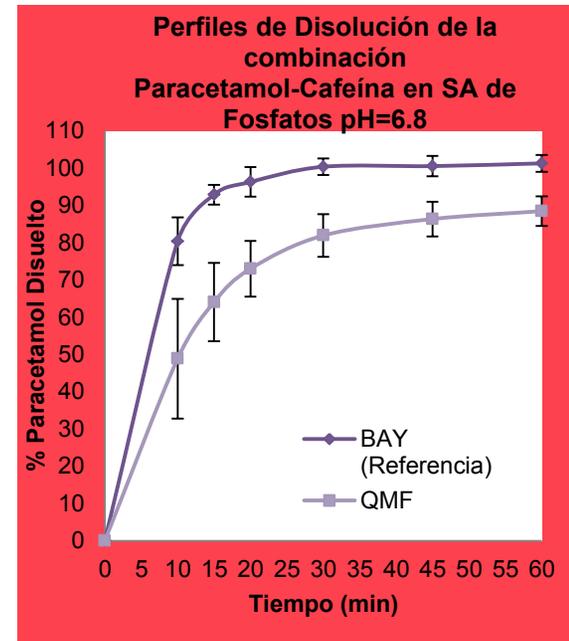


Figura 5.17. Perfiles de disolución de los productos **BAY** y **QMF** en SA de fosfatos pH=6.8.

5.5. Biodisponibilidad y Análisis de Bioequivalencia de los Productos conteniendo la combinación paracetamol-cafeína

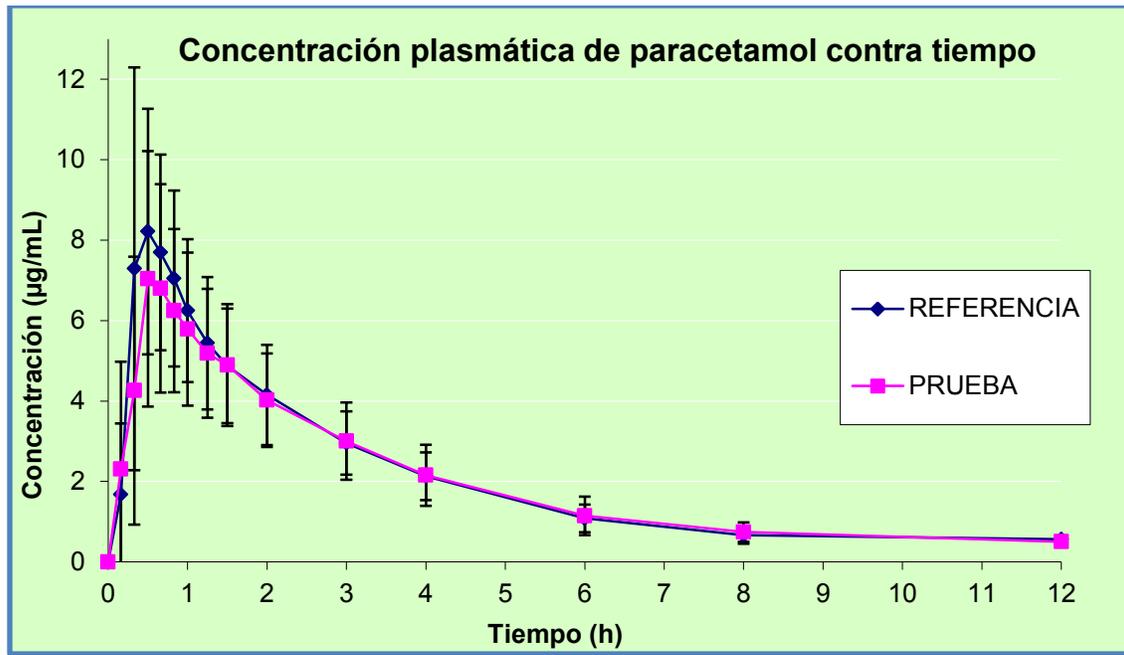


Figura 5.18. Perfiles de Concentración Plasmática contra tiempo de los productos conteniendo la combinación paracetamol-cafeína.

Tabla 5.38 Parámetros farmacocinéticos de los productos bajo estudio conteniendo paracetamol-cafeína

	BAY (Referencia)	QMF (Prueba)
Cmax (µg/mL)	8.341 (2.2)	6.885 (2.1)
AUC (µg h/mL)	21.057 (4.71)	20.369 (4.8)
tmax (h)	0.726 (0.69)	0.887 (0.45)

Tabla 5.39. Análisis de Bioequivalencia de los productos conteniendo la combinación paracetamol-cafeína.

Parámetro farmacocinético	Intervalo clásico	Prueba de Anderson-Hauck	Potencia
Ln C _{máx} (µg/mL)	69.41 – 95.78	0.41	0.8
Ln ABC _{0→t} (µg x h/mL)	91.81- 101.18	0.04	0.9

Dado que el producto **QMF** en el estudio de Bioequivalencia realizado por *ICT Internacional* (**Tablas 5.38 y 5.39**) no presentó una biodisponibilidad similar y los perfiles de disolución en los medios del SCB (**Figuras 5.15-5.17**) no fueron similares al producto de referencia, **BAY**, se propone también el uso de la prueba B2 para la combinación paracetamol-cafeína.

6. Conclusiones

- ♣ Todos los productos en estudio cumplieron con las pruebas de calidad establecidas en la FEUM 10ª Edición.
- ♣ Los cinco medicamentos genéricos y el producto de referencia conteniendo paracetamol como único principio activo presentaron una *muy rápida disolución* en el medio farmacopéico.
- ♣ Los productos conteniendo paracetamol como único principio activo mostraron una *muy rápida disolución* en los medios recomendados por el SCB; a excepción del producto **WMT**, que no mostro similitud con el producto de referencia, **TYL**, en HCl 0.1N.
- ♣ El producto de referencia, **BAY**, conteniendo la combinación paracetamol-cafeína mostró una *muy rápida disolución* en los medios recomendados por el SCB, mientras que el producto de prueba, **QMF**, no logró una *rápida disolución* en dichos medios.
- ♣ El producto, **QMF**, no cumplió con el criterio de bioequivalencia y los perfiles de disolución en los medios propuestos por el SCB fueron capaces de mostrar diferencias con el producto de referencia, **BAY**.

7. Referencias

1. *Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Agosto, 1997.
2. *Dissolution test*, Visitado por última vez el 18 de Agosto en: <http://www.pharmainfo.net/dissolution-test#References>
3. Dokoumetzidis, A., and Macheras, P., *A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System*, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 321, pp. 1-11, 2006.
4. Dressman Jennifer and Krâmer Johannes, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Taylor & Francis Group Ed., FL, EUA, 2005.
5. *Guidance for Industry. Waiver of In vivo Bioavailability and Bioequivalence studies for immediate-release Solid Oral Dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Agosto, 2000.
6. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*, Committee for Medicinal Products for Human use, European Medicines Agency, Julio de 2008. Visitado por última vez el 19 de Agosto de 2012 en: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf
7. Norma Oficial Mexicana 177-SSA1-1998, *Que establece las pruebas y requerimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas*. Secretaría de Salud, México. 1999.

8. Gray, V., Kelly, G., Xia, M., Butler, C., Thomas, S. and Mayock, S., *The Science of USP 1 and 2 dissolution: present challenges and future relevance*, Pharmaceutical Research, Vol. 26, No. 6, pp. 1289-1302, 2009.
9. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10a Edición, México, pp. 310-315, 2022, 2023, Año 2011.
10. United States Pharmacopeia, USP35 -NF 30, pp.295-299, 2033, 2036, Año.2012,
11. Gray, V., Kelly, G., Xia, M., Butler, C., Thomas, S. and Mayock, S., *The Science of USP 1 and 2 dissolution: present challenges and future relevance*, Pharmaceutical Research, Vol. 26, No. 6, pp. 1289-1302, 2009
12. Amidon, G.L., Lennernâs, H., Shah, V.P., and Crison, J.R., *A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in vitro Drug Product Dissolution and in vivo Bioavailability*, Pharmaceutical Research, Vol.12., No. 3, 1995.
13. Venkata, Ramana, S. Uppor, *Regulatory perspectives on in vitro (dissolution) / in vivo (bioavailability) correlations*, Journal of Controlled Release, 72, 127-132, 2001.
14. *ACUERDO que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos*. Consejo de Salubridad General, México. Febrero de 2012. Visitado por última vez el 25 de Julio de 2012 en:
http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/genericos/acuerdos/DOF21022_012_intercambiabilidad.pdf
15. *Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico*. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Comisión de Autorización Sanitaria,

Secretaría de Salud, México. 21 de Febrero de 2008. Visitado por última vez el 27 de Julio de 2012 en:

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/CritTipoPrueba.pdf>

16. Annex 8. *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms*. World Health Organization. WHO Technical Report Series, 2006. Visitado por última vez el 19 de Agosto de 2012 en:

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex8_eng.pdf

17. Annex 7. *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, World Health Organization. WHO Technical Report Series, 2006. Visitado por última vez el 10 de Septiembre de 2012 en:

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex7_eng.pdf

18. *Critical Path Opportunities for Generic Drugs*, Office of Generic Drugs, Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, May 2007. Visitado por última vez el 24 de mayo de 2012 en:

<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077250.htm#methods>

19. *Panamerican 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*. Version 4. Agosto 2004. Visitado por última vez el 23 de Julio de 2012 en:

<http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/BE-EDITEDVERSION-AUG2004.pdf>

20. *Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata*. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Argentina. 2009. Visitado por última vez el 23 de Julio de 2012 en:
http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Disposicion_A_NMAT_758-2009.pdf
21. Gupta E., Barends D.M., Yamashita E., Lentz K.A., Harmsze A.M., Shah V.P., Lipper R.A., *Review of global regulations concerning biowaivers for immediate release solid oral dosage Forms*, Eur. J. Pharm. Sciences, 29, 315-24, 2006.
22. Prescott, Laurie, F., *Paracetamol: past, present, and futures*, American Journal of Therapeutics, Vol. 7, Issue, 2, 2000
23. Sweetman, Sean, C., *Martin Dale, The Complete Drug Reference*, 36th Ed., Pharmaceutical Press Ed., pp. 108-111, 2009,
24. *Acetaminophen, Hazardous Substance Data Bank*, Visitado por última vez el 12 de Agosto de 2012 en:
<http://toxnet.nlm.nih.gov/>
25. Kalantzi, L., Reppas, C., Dressman, J.B., *et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Acetaminophen (Paracetamol)*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 95:1, 4-14, 2006
26. The Merck Index, An Encyclopedia of chemicals, drugs and biologics, 13th Ed. Merck & Co. Inc., Rahway, USA, pp. 10, 2001.

27. Flores, Jesús, Armijo, Juan, A., y Mediavilla África, *Farmacología Humana*, 3a Ed., Masson, S.A. Ed., Barcelona, pp- 370-371, 2007.
28. Hersh, E.V., Moore, P.A., and Ross, G.L., *Over-the-counter Analgesics and Antypiretics: A critical Assessment*, Clinical Therapeutics, Vol. 22, No. 5., pp. 500-548, 2000.
29. Smith, Howard, S., *Potential Analgesics mechanisms of Acetaminophen*, Pain Physician, Vol. 12, pp. 269-280, 2009.
30. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, *Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study*. Hepatology. ; 42, pp. 1364-72, 2005.
31. *FDA Drug Safety Communication: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure* Food and Drug Administration, USA. Visitado por última vez el 18 de Agosto de 2012 en:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm>
32. *Important: Plans for New Dosing Instructions for Tylenol® products*. Visitado por última vez el 18 de Agosto de 2012 en:
http://www.tylenolprofessional.com/letter_plans_for_new_dosing_instructions.html
33. Hardman JG, Limbird LE, et al., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10a Ed, McGraw-Hill, Nueva York, 2001.
34. Hekimoglu, S., Sahin, S., Summu, M., Hincal, A.A., *Comparative bioavailability of three batches of four commercial acetaminophen tablets (abstract)*, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 3:228-232, 1991.

35. Retaco, P., Gonzalez, M., Pizzorno, M.T., Volonte, M.G., *Bioavailability study of paracetamol tablets in saliva and urine*, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 21:295-300, 1996.
36. Domínguez, R.A., Medina, L.R., and Hurtado, P.M., *Bioequivalence study of Paracetamol Tablets: In Vitro-In vivo correlation*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 26(8), pp. 821-828, 2000.
37. Hernández Trujillo Mayra Margarita. *Estudio de la disolución de medicamentos que contienen como principio activo paracetamol en tres soluciones con distinto pH*, Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2007.
38. Osorio Bautista José Eustacio, *Estudio comparativo de perfiles de disolución de productos que contienen paracetamol como único principio activo de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico*, Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2010.
39. Islam, S.M.A., Shultana, S., et al. *UV-Spectrophotometric and RH-HPLC methods for the simultaneous estimation of Acetaminophen and Caffeine: validation, comparison and application for marketed tablet analysis*, International Journal of Pharmacy, 2(1), 39-45, 2012.
40. Fiebich, B.L., Lieb, K., Hüll, M., Aicehr, B., van Ryn, J., Pairet, M., Engelhardt, G., *Effects of caffeine and paracetamol alone or in combination with acetylsalicylic acid on prostaglandin E2 synthesis in rat microglial cells*, Neuropharmacology, Vol. 39, pp. 2205-2213, 2000.
41. Renner, B., Clarke, G., Grattan, T., Beisel, A., Mueller, C., Werner, U., Kobal, G. and Brune, K., *Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen*, The Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 47, pp. 715-726, 2007.