



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

Química Farmacéutico Biológica

**Comparación de perfiles de disolución de table-
tas de Paracetamol-Cafeína, a diferentes pH (1.2,
4.5 y 6.8), con fines de bioexención.**

ÁREA: BIOFARMACIA

**ALUMNA:
HERNÁNDEZ RUIZ YADIRA
305028068**

**ORIENTACIÓN:
FARMACIA INDUSTRIAL**

**DIRECTORA DE TESIS:
Dra. HELGI JUNG COOK**

**ASESOR DE TESIS:
Dr. VICENTE J. HERNÁNDEZ ABAD**

**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
LABORATORIO DE BIOFARMACIA (L-112, CONJUNTO E)**

OPCIÓN DE TITULACIÓN: TESIS EXPERIMENTAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por más de 5 años de preparación y formación académica.

De igual forma a la Facultad de Química por brindarme un espacio donde realizar este proyecto, así como a la Dra. Helgi Jung y la Mtra. Lourdes Mayet por darme una oportunidad para demostrar mis habilidades, guiarme durante este proceso y transmitirme parte de su conocimiento.

También quiero dar las gracias al Dr. Vicente Hernández Abad por su colaboración en este proyecto, por haber aceptado ser mi asesor y confiar en que realizaría un buen trabajo.

Gracias.

Y.H.R.

DEDICATORIA

Quiero dedicar este proyecto a las personas más importantes en mi vida, mi familia. Mis hermanas y mi cuñado que siempre me han brindado su sincero apoyo y han sabido reconfortarme con sus palabras en los momentos en los que más las necesité. Pero sobre todo quiero dedicarlo a mi mamá que se ha sacrificado en diversas ocasiones por nosotras, esto solo representa una nueva etapa en nuestras vidas. De igual forma quiero dedicar todo lo que he logrado hasta ahora a una persona que sé que dondequiera que esté nos cuida y ve por nosotras, mi papá, el hombre más importante para mí y en toda la extensión de la palabra un ejemplo a seguir.

A mis tíos, primos y mis abuelos que confían en mí y en lo que puedo llegar a ser.

Lo dedico también a un amigo de mi familia, Don Roberto que ha estado ahí para nosotros en todo momento y sin duda nos brinda su ayuda.

A mis amigas y amigos: Denisse, Karla, Mario e Iván mis amigos desde propedéutico; Raúl, Erickcen, Mary, Norma, Noemi, Lesly, Sarai, Erick, Martha y todos mis compañeros de Farmacia Industrial que hicieron el último año de la carrera el mejor de todos.

INDICE

	Pág.
1. Resumen	6
2. Glosario	7
3. Marco teórico	8
3.1 Medicamentos genéricos	8
3.2 Pruebas de intercambiabilidad	8
3.2.1 Buenas prácticas de fabricación	9
3.2.1.1 Tamaño de partícula equivalente	9
3.2.2 Perfiles de disolución	9
3.2.2.1 f_2	10
3.2.3 Bioequivalencia	8
3.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	9
3.3.1 Solubilidad	9
3.3.2 Permeabilidad	10
3.4 Bioexenciones basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	10
3.4.1 Criterios adicionales	14
3.5 Paracetamol	14
3.5.1 Paracetamol-Cafeína	15
4. Planteamiento del problema	18
5. Objetivo general	20
4.1 Objetivos específicos	20
6. Hipótesis	21
7. Diseño experimental	22

7.1 Tipo de estudio	22
7.2 Población objetivo	22
7.3 Población de estudio	22
7.4 Variables	23
7.5 Material y método	23
7.6 Diagrama de flujo	26
7.7 Diseño estadístico	27
8. Resultados y análisis de resultados	28
9. Conclusiones	40
10. Perspectivas	41
11. Referencias	43
12. Anexo I. Resultados de perfiles de disolución	48

1. RESUMEN:

Las formas farmacéuticas orales siguen siendo la forma más popular de dosificación de fármacos. La biodisponibilidad se define como la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica y la velocidad a lo cual esto ocurre. Este parámetro farmacéutico es el estándar para determinar la intercambiabilidad entre el producto innovador y el producto genérico; sin embargo, en el año 2000 la Food and Drug Administration emitió una guía en la que se establece que para ciertas formas farmacéuticas orales, se puede sustituir la prueba de biodisponibilidad por pruebas de disolución *in vitro* basándose en las propiedades biofarmacéuticas del fármaco, que son: solubilidad y permeabilidad, fundamentos de la Clasificación Biofarmacéutica. A esta situación se le denomina bioexención. La FDA acepta la bioexención para los fármacos Clase I (alta solubilidad-alta permeabilidad), mientras que la Organización Mundial de la Salud, acepta la bioexención de fármacos Clase I y Clase III (alta solubilidad-baja permeabilidad) Si éste fuera el caso se deberán realizar pruebas de perfil de disolución en tres diferentes pH (1, 4.5 y 6.8).

El paracetamol se encuentra en la Clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, por lo que la mayoría de las organizaciones internacionales acepta su bioexención para demostrar intercambiabilidad, sin embargo, la COFEPRIS solicita que presenten pruebas de bioequivalencia,

Es por lo anterior que, en este estudio, se realizó la comparación de perfiles de disolución de paracetamol a pH 1.2, 4.5 Y 6.8, para determinar si los medicamentos genéricos que están en el mercado en México tienen perfiles similares al medicamento de referencia. Se encontró que el producto A muestra perfiles de disolución similares al medicamento de referencia, mientras que los perfiles del producto B son similares en dos de los tres medios que se emplearon. Todos los productos siguen el modelo de Weibull con factores de escala y forma similares.

2. GLOSARIO

- API's: Principios Activos Farmacéuticos
- COFEPRIS: Comisión Federal para la Prevención contra Riesgos Sanitarios.
- CV: Coeficiente de Variación.
- DEA: Desviación Estándar Absoluta.
- EMA: European Medicine Agency
- ERR: Error Relativo a la Regresión.
- FDA: Food and Drug Administration.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

3. MARCO TEÓRICO:

3.1. Medicamentos genéricos

Se le conoce como medicamento genérico al equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia.¹

Un medicamento genérico es un producto farmacéutico, por lo general pretende ser intercambiable con un producto innovador, que se fabrica sin licencia de la compañía innovadora y comercializado después de la fecha de vencimiento de la patente u otros derechos exclusivos.

Estos productos se pueden comercializar bajo la denominación común o bien con una marca. Los medicamentos genéricos son a menudo igualmente eficaces, pero mucho más baratos que los medicamentos de marca. Debido a su bajo precio, los medicamentos genéricos son a menudo los únicos medicamentos a los que la población con menos recursos puede tener acceso. Los aspectos relacionados con el Comercio de los Derechos de Propiedad Intelectual (ADPIC) no impiden que los gobiernos exijan precisión en el etiquetado o permitan la sustitución por genéricos. De hecho, se argumenta que la competencia entre las compañías farmacéuticas que llevan a cabo la innovación y los productores de genéricos ha sido más eficaz que las negociaciones con las compañías farmacéuticas para reducir el costo de los medicamentos, en particular los que se usan para tratar el VIH / SIDA.²

3.2. Pruebas de intercambiabilidad

Un medicamento genérico debe cumplir con ciertas características para demostrar que es intercambiable con el innovador. Todos ellos deben cumplir con las buenas prácticas de fabricación. En el caso de formas farmacéuticas sólidas deben cumplir además con las pruebas de disolución o bien disolución y

bioequivalencia, según sea el caso y los productos para inhalación en suspensión deben cumplir con el tamaño de partícula. A continuación se presentan alguna de las definiciones relacionadas con ello:

3.2.1. Buenas prácticas de fabricación

Son el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.³

Para que un medicamento sea aprobado por este tipo de prueba el laboratorio que lo produce debe de contar con licencia sanitaria y presentar el certificado de buenas prácticas de fabricación del medicamento.

3.2.1.1. Tamaño de partícula equivalente

Para el caso de productos de inhalación en suspensión, en esta prueba se determina el tamaño de partícula por el método de cascada, y la puede realizar el laboratorio fabricante del medicamento, ya que es una prueba de control de calidad.⁴

3.2.2. Perfiles de disolución

Es la determinación experimental (*in vitro*) de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.⁵

Los medicamentos sólidos orales, deberán someterse a pruebas de perfil de disolución.⁶

La disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del comportamiento *in vivo* de un producto farmacéutico. La importancia de las propiedades de disolución depende particularmente de la forma de liberación del medicamento, por ejemplo, si se trata de una liberación inmediata o un producto de liberación prolongada, y de la solubilidad y propiedades de permeabilidad del fármaco. La principal aplica-

ción de las pruebas de disolución es para formas de dosificación oral, pero también se utiliza para otras rutas de administración de fármacos, por ejemplo, para la administración transdérmica y rectal.

En la etapa de desarrollo de un nuevo producto farmacéutico la especificación de disolución es comúnmente requerida; lo cual puede ser utilizado como un criterio para el control de calidad del producto. Por lo general, las especificaciones de disolución se construyen a partir de la gama de valores de disolución, se encuentran en el lote utilizado en el estudio de biodisponibilidad piloto (*in vivo*), o de la gama de valores encontrados de diferentes lotes producidos durante la fase de desarrollo. Sobre la base de estas especificaciones, las pruebas de disolución se pueden utilizar para evaluar la calidad lote a lote de un producto farmacéutico, para garantizar la calidad y rendimiento después de algunos cambios menores posteriores a la aprobación de fabricación (por ejemplo, cambios menores en la formulación, o en la ampliación para el proceso de fabricación), y para guiar el desarrollo de nuevas formulaciones con el mismo fármaco.⁷

3.2.2.1. f_2

La mayor parte de las guías sobre la comparación de perfiles de disolución recomiendan principalmente el uso de la prueba de f_2 , que es modelo independiente y se basa en la ecuación propuesta por Moore y Flanner.

Esta estadística se propuso para la comparación de dos curvas promedio, considerando que las unidades se prueban en los mismos tiempos de muestreo, por lo que no es necesario hacer supuestos de distribución para aplicar el método. La ecuación es la siguiente:

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

Un valor f_2 cercano a 100 indica gran similitud de las dos curvas. Si la diferencia de medias en cada punto de tiempo es igual a 10 puntos se obtiene un valor de alrededor de 50 para f_2 . Esto ha llevado a la regla de decisión de establecer la similitud entre el producto de prueba y de referencia si el valor de f_2 se encuentra entre 50 y 100.⁸

3.2.3. Bioequivalencia

En 21 CFR 320.1 se define la bioequivalencia como "la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa de equivalentes farmacéuticos se hace disponible en el sitio de acción farmacológico cuando se administran en la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente". El establecimiento de la biodisponibilidad se lleva a cabo para establecer las diferencias entre una forma farmacéutica sólida y la formulación en solución oral, suspensión oral o intravenosa. Por el contrario, por lo general la demostración de bioequivalencia es una prueba comparativa en la cual se mide la velocidad y cantidad absorbida de equivalentes farmacéuticos (misma dosis, misma forma farmacéutica).⁹

Un estudio de bioequivalencia típico consiste en administrar a voluntarios sanos el producto de prueba y el de referencia- en dos tiempos separados por un período denominado de lavado, para asegurar que el primer producto es eliminado y no interfiere con el segundo. Antes y después de administrar los medicamentos, y durante períodos definidos, se toman muestras de sangre o bien de orina que son analizadas en el laboratorio para determinar su concentración. El perfil de concentración en función del tiempo, en cada sujeto del estudio, provee la información acerca de cuánto principio activo del medicamento de prueba y de referencia es absorbido por el cuerpo. Con los datos obtenidos se calcula la concentración $C_{máx}$ y AUC, si se encuentra en el intervalo de 80-125%, el producto de prueba es bioequivalente al producto de referencia.¹⁰

3.3. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) y su relación con la exención de estudios de Bioequivalencia.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) fue propuesto en 1995 por Amidon. Es un marco científico que se divide a los fármacos en cuatro grupos, según su solubilidad y propiedades de permeabilidad.

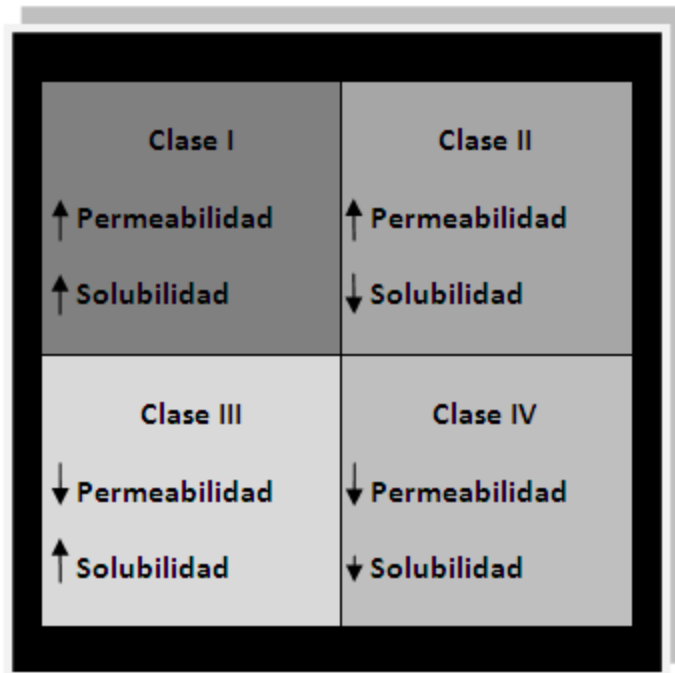


Figura 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

- Clase I: "alta" solubilidad - "alta" permeabilidad
- Clase II: "baja" solubilidad - "alta" permeabilidad
- Clase III: "alta" solubilidad - "baja" permeabilidad
- Clase IV: "baja" solubilidad - "baja" permeabilidad.¹¹

3.3.1. Solubilidad

De acuerdo con la European Medicine Agency (EMA), un medicamento se considera altamente soluble: "si la dosis más alta del fármaco se disuelve completamente en 250 mL de soluciones amortiguadoras en el rango de pH 1.0 a 6.8 a $37 \pm 1^\circ\text{C}$. La disminución en el pH de 7,5 a 6,8 refleja la necesidad de disolver

el fármaco antes de que alcance el yeyuno medio para asegurar la absorción desde el tracto gastrointestinal.¹¹

Un producto de liberación inmediata se considera de rápida disolución cuando no menos del 85% del fármaco se disuelve dentro de los primeros 30 minutos, usando el aparato USP I a 100 rpm (o el aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en los siguientes medios de disolución: (a) HCl 0.1 N o fluido gástrico simulado USP sin enzimas (b) una solución amortiguadora de pH 4.5, y (c) una solución buffer a pH igual a 6.8, o fluido intestinal simulado USP sin enzimas a una velocidad de agitación de 75 rpm en el aparato II.¹²

3.3.2. Permeabilidad

La guía EMA 2010 define la permeabilidad en función de la extensión de la absorción después de la administración oral: "Una completa absorción está relacionada generalmente con una alta permeabilidad". La EMA considera que si la magnitud de medida de la absorción, con base en datos humanos (biodisponibilidad absoluta, estudios del balance de masa), es de al menos 85%, el fármaco es de alta permeabilidad.¹² Ello concuerda con lo establecido por la Organización Mundial de la Salud. En el caso de la FDA, un fármaco es de alta permeabilidad cuando se absorbe por lo menos un 90% del mismo. El criterio de la EMA ha dado lugar a que algunos fármacos que estaban en la Clase III se incluyan ahora en la Clase I, como son paracetamol, ácido acetilsalicílico, alopurinol, lamivudina y promethazina.¹¹

3.4. Bioexenciones basadas en la Clasificación Biofarmacéutica

- **Food and Drug Administration (FDA)**

La Guía SCB menciona que las bioexenciones pueden ser otorgadas a los productos Clase I, sí y solo sí, dichos productos son de rápida disolución.¹²

Las bioexenciones basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica se pueden solicitar para productos de liberación inmediata que contienen fármacos altamente solubles y altamente permeables, siempre que el producto de referencia también se disuelva rápidamente y que los perfiles de disolución de los productos de prueba y referencia sean similares. El perfil de disolución de ambos productos debe realizarse empleando las mismas condiciones, aparato y velocidad de agitación.¹³ Este enfoque es útil cuando los productos son equivalentes farmacéuticos.

- **Organización Mundial de la Salud (OMS)**

La OMS considera que la Clasificación Biofarmacéutica no solo se debe basar en la solubilidad y permeabilidad de los principios activos, sino también en su margen terapéutico, una evaluación de riesgos, así como consideraciones relacionadas con los excipientes empleados en la formulación

- Para los productos farmacéuticos que contienen un principio activo SCB Clase I (altamente soluble y altamente permeable)

Para considerar que se disuelven rápidamente los productos farmacéuticos que contienen un principio activo Clase I, más del 85% de la cantidad declarada se debe disolver dentro de los 30 minutos en medios estándares a pH 1,2, 4,5 y 6,8 utilizando el aparato de paleta a 75 rpm o el aparato de canastilla a 100 rpm. La comparación de los perfiles de disolución entre los diferentes productos, debe realizarse con el método f_2 ($f_2 > 50$) o con un criterio estadístico equivalente.

Si se libera más del 85% del fármaco dentro de 15 minutos en las condiciones antes mencionadas los productos se consideran de muy rápida disolución. En este caso se considerarán equivalentes y una comparación perfiles no es necesaria.

- Para los productos farmacéuticos que contienen principios activos de la clase III (altamente soluble, baja permeabilidad).

La bioexención puede considerarse cuando el medicamento de referencia y el de prueba son de muy rápida disolución; de ser así, el 85% por ciento o más de la cantidad declarada debería liberarse en 15 minutos en medio estándar a pH 1,2, 4,5 y 6,8 utilizando el aparato de paleta a 75 rpm o el aparato de canastilla a 100 rpm.

- Para los productos farmacéuticos que contienen fármacos de alta solubilidad a pH 6.8 pero no a pH 1.2 o 4.5 y con alta permeabilidad (por definición, fármacos SCB Clase II con débiles propiedades ácidas).

Estos son elegibles para un bioexención siempre que el producto de prueba:

Se disuelva rápidamente, es decir 85% o más de la cantidad declarada del principio activo debería lograr disolverse en 30 minutos en medios estándar de pH 6,8 utilizando el aparato de paleta a 75 rpm o el aparato de canastilla a 100 rpm; y si el producto de prueba exhibe perfiles de disolución semejantes, según lo determine con el valor f_2 o evaluación estadística equivalente, a los del producto de referencia en soluciones amortiguadores en los tres valores de pH (pH 1.2, 4.5 y 6.8).

Para los productos que contienen API's Clase II los excipientes también debe ser críticamente evaluados en términos de tipo y las cantidades de tensoactivos en la formulación.¹¹

- **European Medicine Agency (EMA)**

A diferencia de la FDA en Estados Unidos, la EMA, actualmente considera que los fármacos clase I y III pueden ser exentados de presentar la prueba de bioequivalencia.¹⁴

Las bioexenciones basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, son aplicables solo para productos de liberación inmediata y solo en casos donde:

(a) Se ha demostrado que el principio activo presenta una alta solubilidad y absorción completa (SCB Clase I) y

(b) Se ha demostrado la similitud en los perfiles de disolución entre el producto de prueba y referencia, y que además con base en las características de disolución se concluya que está es muy rápida (> 85% dentro de 15 min) o rápida (85% dentro de 30 min), y

(c) Los excipientes que pueden afectar a la biodisponibilidad son cualitativa y cuantitativamente los mismos. En general, se prefiere el uso de los mismos excipientes en cantidades similares.

(d) Se ha demostrado que la sustancia activa presentan una alta solubilidad y absorción limitada (SCB Clase III) y

(e) la disolución *in vitro* del producto de prueba y el producto de referencia es muy rápida (> 85% dentro de 15 min) teniendo en cuenta los requisitos específicos.¹⁵

- **Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)**

Podrán exentar la prueba de bioequivalencia aquellos fármacos que, además de cumplir con otros lineamientos, demuestren experimentalmente o mediante el empleo de equivalencia publicada en fuentes indexadas, que tienen una alta solubilidad. Si éste fuera el caso se deberán realizar pruebas de perfil de disolución en tres diferentes valores de pH (1, 4.5 y 6.8).¹⁶

La Bioexención debe ser realizada por un Tercero Autorizado (Unidad analítica para realizar Estudios de Perfiles de Disolución) y tendrá que sustentarse con la documentación pertinente (Proporcionalidad en la fórmula cuali-cuantitativa, farmacocinética lineal y documentación que demuestre que los procesos de fabricación están validados), de acuerdo a la norma. No será aceptada si es realizada por el patrocinador y deberá entregarse al Tercero Autorizado y este a su vez a la Comisión de Autorización Sanitaria.¹⁷

3.4.1. Criterios adicionales

Además de los parámetros de solubilidad y permeabilidad, la OMS propone la inclusión de otros criterios elegibles, entre ellos se encuentran, además de la Clasificación Biofarmacéutica del principio activo:

- Análisis de riesgo
- Consideraciones relativas a los excipientes. ¹¹

3.5. Paracetamol

El paracetamol, también conocido como acetaminofen, es un analgésico y antipirético eficaz para el control del dolor leve o moderado causado por afecciones articulares, otalgias, cefaleas, dolor odontogéni-

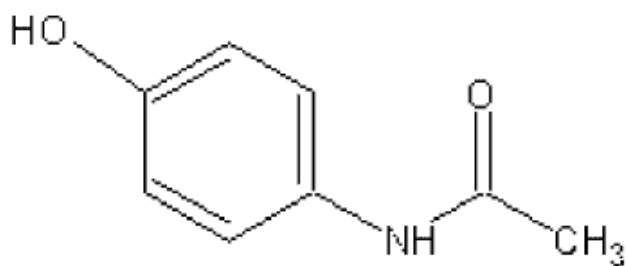


Figura 2. Estructura de paracetamol

co, neuralgias, procedimientos quirúrgicos menores etc. También es eficaz para el tratamiento de la fiebre, como la originada por infecciones virales, la fiebre posvacunación, etcétera. ¹⁸

- Solubilidad: Una parte de paracetamol es soluble en 70 partes de agua a temperatura ambiente y soluble en 20 partes de agua a ebullición. Diferentes fuentes informan una solubilidad acuosa de 14,7 mg/mL a 20°C, 14,3 mg/mL a 28°C, y 23,7 mg/mL en 37°C. ¹⁹

- log P: se determinó el valor de log de P usando un método basado en las contribuciones atómicas a lipofilia y mediante el programa ClogP (versión 3,0, BioByte Corp., Claremont, CA) dando los siguientes valores de 0.31 (log P), 0.9 (log P), y 0.89 (log P) ²⁰

Otros valores reportados son: 0.46 (octanol/agua) (19); 0.49 (octanol/agua) ²¹

El paracetamol se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 15 minutos y 2 horas después de su administración oral. La biodisponibilidad del paracetamol es de 60 a 98%. Los alimentos reducen la concentración máxima del paraceta-

mol en un 49%. Se distribuye de manera uniforme en los fluidos corporales (volumen de distribución de 1 a 2 L/kg) y 10-30% se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Es extensamente metabolizado y su depuración corporal total es de 5 mL/min/kg.

Se excreta en la orina en las primeras 24 horas de 90 a 100% de la dosis como metabolitos conjugados sin acción farmacológica. Sólo de 1 a 4% de la dosis de paracetamol es eliminada de manera inalterada por la orina. Tiene una vida media de 2 a 4 horas.

Después de una sobredosis de paracetamol, se presenta la acumulación de un metabolito hidroxilado que es normalmente inactivado al conjugarse con glutatión, lo cual puede causar daño hepático.

El paracetamol presenta efecto analgésico o antipirético similar a los salicilatos; es particularmente útil en pacientes en quienes está contraindicado el uso de ácido acetilsalicílico (por ejemplo, enfermos con úlcera péptica, gastritis o bajo tratamiento con anticoagulantes orales).²²

3.5.1. Paracetamol-Cafeína

La cafeína, también denominada teína, guaranina o mateína, es un constituyente natural presente en más de 60 especies de plantas. Se encuentra en la dieta diaria contenida en bebidas como el café o el té,

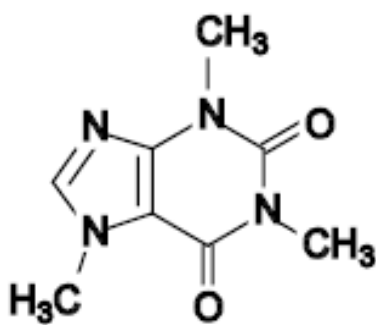


Figura 3. Estructura de cafeína

el chocolate y algunos refrescos. Se podría considerar la sustancia estimulante de mayor consumo y la más socialmente aceptada a nivel mundial.

La cafeína es un polvo inodoro, incoloro y amargo. Friedrich Ferdinand Runge la aisló del café en 1819 y del té en 1827, pero su estructura química no se describió hasta 1875 por E. Fischer. La cafeína

estructura química no se describió hasta 1875 por E. Fischer. La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) y los otros alcaloides metilxantínicos, como la teobromina (3,7-dimetilxantina) y la teofilina (1,3-dimetilxantina), son derivados del grupo de las xantinas, que a su vez se derivan de las purinas. Se relacionan farmacológicamente con los psicoestimulantes.²³

Este alcaloide tiene un punto de fusión de 238°C y un pKa igual a 10.4, así como un valor de logP (octanol-agua) de -0.07.²⁴

La combinación de paracetamol-cafeína es más efectiva en comparación con el paracetamol solo, en el alivio del dolor. La cafeína incrementa la eficacia analgésica del paracetamol; con un inicio de acción más rápido. La cafeína es un adyuvante analgésico efectivo, aproximadamente se requiere 40% más de la dosis del analgésico para alcanzar un alivio del dolor equivalente al que se obtiene con el mismo analgésico más cafeína. La potencia relativa total estimada para los analgésicos combinados con cafeína comparada con los analgésicos solos es de 1.41.

La cafeína es un potente inhibidor competitivo de la fosfodiesterasa, enzima responsable de la inactivación del AMPc, mediador de varias funciones celulares como la relajación del músculo liso e inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos. La cafeína también incrementa la permeabilidad del calcio en el retículo sarcoplásmico y bloquea los receptores de adenosina. Debido a sus efectos estimulantes en el SNC produce sensación de bienestar en los pacientes como mejoría del estado de ánimo, menor somnolencia, menor fatiga y mayor rapidez y claridad de pensamiento, a las dosis de 50 a 200 mg. El paracetamol inhibe específicamente la ciclooxygenasa del sistema nervioso central, evitando así la síntesis de prostaglandinas a nivel central.

La cafeína se absorbe completa y rápidamente tras su administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas (5 a 25 µg/ml) entre 30 y 90 minutos. No existe evidencia de metabolismo presistémico. La cafeína se distribuye ampliamente en el organismo con un volumen de distribución aparente correspondiente a 0.55 L/kg y se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 36%. El 80% de la cafeína se metaboliza formando compuestos conjugados sin acción farmacológica y sólo el 4% se convierte en teofilina. Su vida media es de 4 a 5 horas. Se elimina por orina como metabolitos y alrededor de 1% inalterado. Dado que la cafeína es metabolizada por el CYP1A2 su eliminación se incrementa en los

fumadores y disminuye en pacientes a quienes se administra cimetidina, disulfiram y anticonceptivos orales.²²

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Actualmente la Organización Mundial de la Salud propone en su lista de medicamentos esenciales que pueden exentar la prueba de bioequivalencia *in vivo* al paracetamol en una dosis máxima de 500 mg, y clasifica a este fármaco como Clase I, de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.¹¹

Por otro lado la European Medicine Agency realizó una revisión de la Guía EMA 2010 para la Investigación de la bioequivalencia de formulaciones orales de liberación inmediata con acción sistémica, donde incluye un apartado de bioexenciones basadas en la Clasificación Biofarmacéutica. En el apéndice III describe que los fármacos que pertenecen a las Clases I y III ahora se pueden ser considerados para bioexención.¹⁴

La Food and Drug Administration maneja hasta ahora un listado de medicamentos que pueden exentar la prueba de bioequivalencia, esta información es manejada por cada principio activo e inclusive las posibles combinaciones entre ellos; proporciona información sobre el estudio necesario para demostrar la intercambiabilidad, así como enlaces para consultar las condiciones de dichos estudios. En ella se especifica que los productos en combinación conteniendo paracetamol, están exentos de realizar el estudio de bioequivalencia.²⁵

En abril de 2011 la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios actualizó la Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos, se determinan las pruebas que deberán aplicárseles y señala el medicamento de referencia designado; esta lista incluye también a los productos que en su fórmula contienen paracetamol.²⁶

En los criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico, de la COFEPRIS se menciona: Podrán exentar la prueba de bioequivalencia aquellos fármacos que, demuestren experimentalmente o mediante el empleo de equivalencia publicada en

fuentes indexadas, que tienen una alta solubilidad. Si éste fuera el caso se deberán realizar pruebas de perfil de disolución en tres diferentes pH (1, 4.5 y 6.8).¹⁷

Debido a todo lo anterior, se planteó realizar una comparación de perfiles de disolución de productos conteniendo paracetamol-cafeína para determinar si es posible sustituir la prueba de bioequivalencia por una prueba de perfil de disolución a 3 pHs y con ello reducir los costos en estudios que demuestren la intercambiabilidad de dichos productos, en México.

Cabe aclarar que una de las limitaciones del proyecto es que para el producto sólo se determinará el contenido de paracetamol; anteriormente se han realizado pruebas que determinan que la cafeína no interfiere en la cuantificación del paracetamol, y al tratarse de un agente sinérgico en la formulación se considera innecesaria la valoración, a esto se añade el hecho de que actualmente la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos no incluye en su volúmenes monografía para tabletas de paracetamol-cafeína.

5. OBJETIVO GENERAL:

Comparar el perfil de disolución de 3 productos conteniendo Paracetamol-Cafeína tabletas de 500 mg/50 mg que actualmente se comercializan en México, empleando los medios de disolución recomendados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y determinar si dicha prueba puede sustituir un estudio de bioequivalencia.

5.1 Objetivos específicos

- Verificar la calidad de los productos a estudiar realizando las pruebas de uniformidad de dosis, peso promedio y valoración de las tabletas de cafeína-paracetamol para comprobar que cumplan especificaciones de control de calidad.
- Revalidar el método analítico para cuantificar la concentración de paracetamol en los diferentes medios de disolución con el fin de obtener resultados confiables.
- Establecer la similitud entre los perfiles de disolución del medicamento de referencia y el medicamento de prueba mediante la prueba de f_2 .
- Emplear una hoja de cálculo en Microsoft Excel, con el fin de realizar el tratamiento de la información con los resultados obtenidos a lo largo del estudio.

6. HIPÓTESIS:

Los perfiles de disolución de los productos de prueba y de referencia tienen un valor de f_2 no menor a 50, en los tres medios de disolución que simulan las condiciones del tracto gastrointestinal, con lo que se demuestra que los productos genéricos bajo estudio son candidatos ideales a bioexención.

7. DISEÑO EXPERIMENTAL

7.1 Tipo de estudio:

- Recolección de la información: Prospectivo.
- Secuencia temporal del estudio: Longitudinal.
- Cantidad de poblaciones: Comparativo.
- Actitud del investigador: Experimental.

7.2 Población objetivo: Tabletas de Paracetamol-Cafeína.

- **Criterios de inclusión:**
 - Tabletas de 3 diferentes lotes, siendo una de ellas el producto de referencia (Sardon)²⁷
 - Con un contenido de paracetamol-cafeína de 500 mg/50 mg.
- **Criterios de exclusión:**
 - Tabletas moteadas, fragmentadas o con algún daño físico.
- **Criterios de eliminación:**
 - Tabletas que no cumplan con la valoración o control de calidad.
 - Con una fecha de caducidad vencida.

7.3 Población de estudio: muestras tomadas durante el estudio de perfil de disolución

- **Criterios de inclusión:**
 - Muestras tomadas en el intervalo de tiempo establecido
- **Criterios de exclusión:**
 - Muestras no analizadas el día de muestreo
- **Criterios de eliminación:**

- Muestra mal diluidas
- Con un valor de absorbancia negativo

7.4 Variables:

- **Independiente:** Tiempo de muestreo, contenido de Paracetamol-Cafeína
- **Dependiente:** Cantidad de Paracetamol disuelta en el medio de disolución.

7.5 Material y método:

- 1) Se investigó acerca de los productos que contienen paracetamol-cafeína (500 mg/50 mg) disponibles en el mercado y seleccionó aquellos que se evaluaron.
- 2) Se adquirieron los productos, al igual que el producto de referencia, asegurándose que se adquiriera suficiente cantidad de producto.
- 3) Como método analítico se utilizó espectrofotometría UV. La espectrofotometría se refiere a los métodos cuantitativos, de análisis químico que utilizan la luz para medir la concentración de las sustancias químicas. Se conocen como métodos espectrofotométricos y según sea la radiación utilizada como espectrofotometría de absorción visible (colorimetría), ultravioleta, infrarroja.²⁸
En el presente estudio, el análisis se llevó a cabo a 243 nm, utilizando como blanco de ajuste el medio de disolución y celdas de 1 cm.
- 4) Se revalidó el método analítico en los distintos medios de disolución que se emplearon en el estudio. Entre los parámetro que se evaluaron se encuentran:

Tabla1. Parámetros de revalidación del método analítico⁵

Parámetro	Especificación
	Sistema
Linealidad	$r^2 > 0.99$; ERR < 2%
Precisión	CV < 2%

Método	
Linealidad	$r^2 > 0.99$; ERR < 3%
Exactitud	DEA < 3%
Precisión: Repetibilidad	CV < 3%
Estabilidad analítica de la muestra	El compuesto permanece estable
Especificidad	No existen interferencias por excipientes o por cafeína.

5) Se determinó también uniformidad de dosis, peso promedio y valoración a las tabletas de paracetamol-cafeína

6) Se construyeron los perfiles de disolución de las tabletas a 3 distintos pH, bajo las siguientes condiciones:

- a. Aparato: USP II
- b. Volumen de medio: 900 mL
- c. Medios de disolución: Se prepararon los medios de acuerdo a la FEUM 10ª. ed con los ajustes necesarios para elaborar 6L de medio por sesión.
 - i. Ácido clorhídrico 0.1 N

En un matraz volumétrico de 1000 mL colocar 300 mL De agua y adicionar 8.58 mL de HCl y mezclar. Llevar a volumen con agua.

- ii. SA Acetato de sodio trihidratado-ácido acético 2 N pH 4.5.

En un matraz volumétrico de 1000 mL disolver 2.99 g de acetato de sodio trihidratado, en 300 mL de agua; agregar 14 mL de solución de ácido acético 2.0 N. Llevar a volumen con agua.

- iii. SA Fosfatos pH 6.8 (Fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio)

En un matraz volumétrico de 1000 mL mezclar 250 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M, con 118.25 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 M. Llevar a volumen con agua.

- d. Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
 - e. Tiempos de muestreo: 0, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos
 - f. Velocidad de agitación: 50 rpm.
- 7) En cada vaso del disolutor se colocaron 900 mL de los medios de disolución.
 - 8) Se verificó que la temperatura sea la correcta y que se mantuviera en el rango establecido.
 - 9) Se les otorgó una clave a cada producto que se estudió para su identificación.
 - 10) En cada vaso se colocó una tableta de paracetamol-cafeína y accionó el equipo a 50 rpm.
 - 11) Se tomaron muestras de 3 mL de cada vaso, de los cuales a la vez se tomaron 0.1 mL para realizar una dilución con el mismo medio de disolución, cuyo volumen final será de 5 mL.
 - 12) Para la cuantificación del porcentaje disuelto se elaboró una curva patrón con un estándar de paracetamol.
 - a. Para ello se requirió preparar una solución Stock SRef de Paracetamol con una concentración de $100 \mu\text{g/mL}$. A partir de esta se realizaron diluciones para obtener una curva con las siguientes concentraciones en el volumen indicado.

Tabla2. Preparación de curva de calibración de Paracetamol

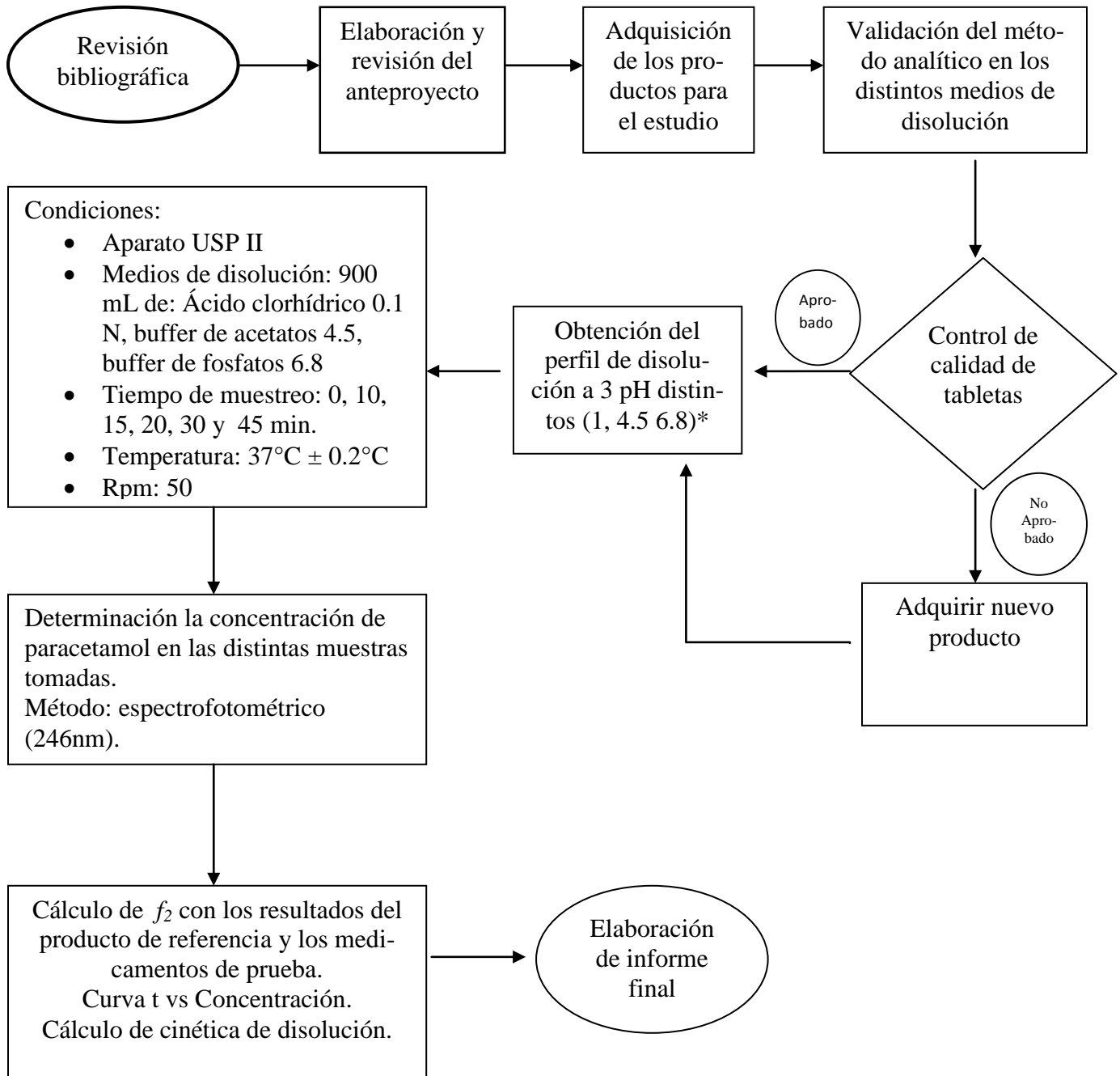
No. De solución	Volumen de S. Stock (mL)	Volumen Final (mL)	Concentración final (mg/mL)
1	100	10	1
2	300	10	3
3	500	10	5
4	700	10	7
5	900	10	9
6	1100	10	11
7	1300	10	13

- 13) Con base en los resultados del medicamento de prueba y de referencia, se elaboró una curva porcentaje disuelto vs t y para cada producto se calculó f_2 .

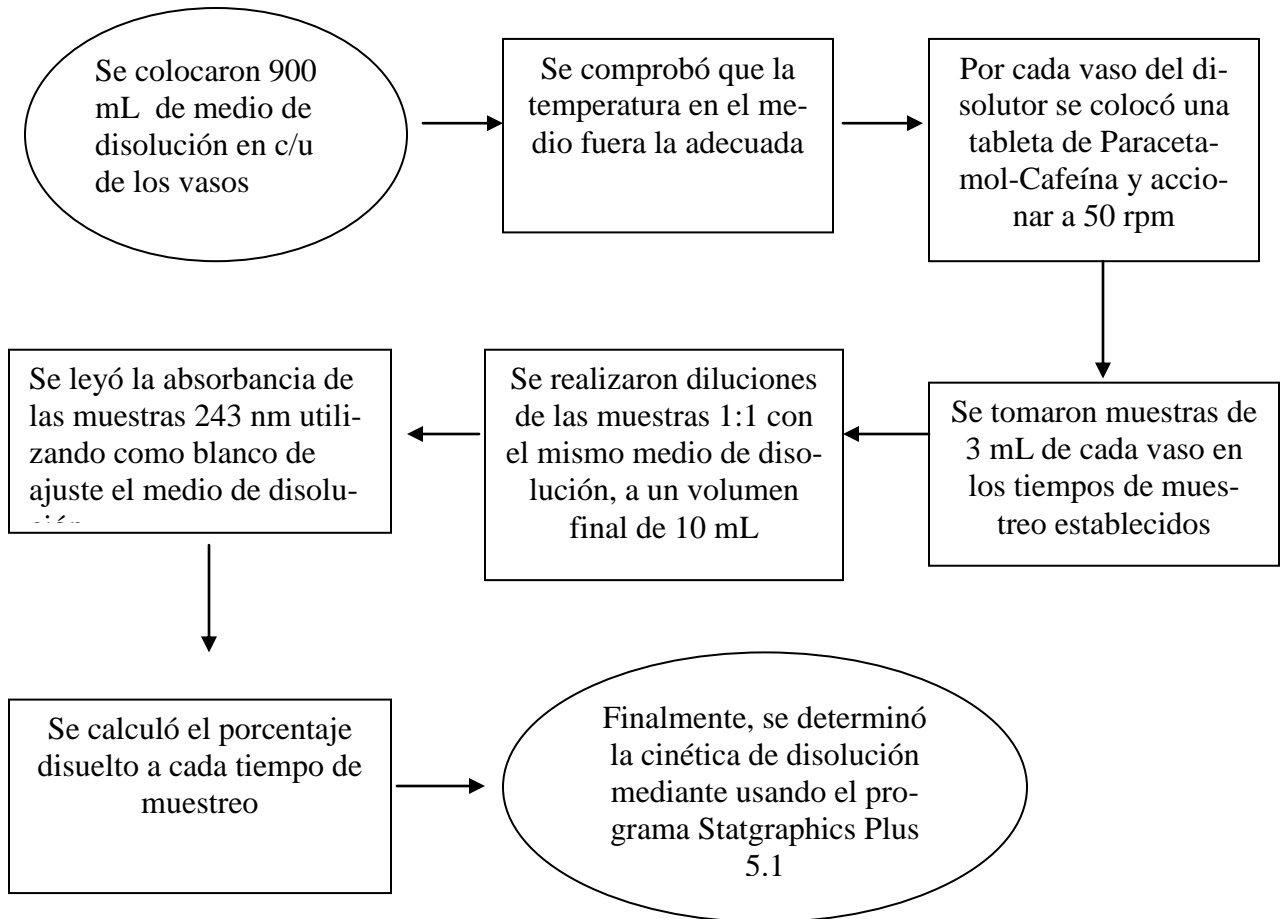
14) Se estableció si hay similitud entre los perfiles de disolución.

15) Para concluir se elaboró el informe final.

7.6 Diagrama de flujo:



*Perfil de disolución



7.7 Diseño estadístico:

f_2 = Si el valor de f_2 a los diferentes pHs es mayor a 50, el producto de prueba cumple con el factor de similitud en relación al producto de referencia.

8. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

- Control de calidad

Se realizaron las pruebas de control de calidad a las tabletas adquiridas para el estudio. En la tabla 1 se presentan los resultados obtenidos de la valoración, donde se observa que el contenido de paracetamol para los tres productos cumple con las especificaciones farmacopeicas.

Tabla 3. Resultados de valoración de paracetamol en productos comerciales conteniendo paracetamol-cafeína.

Valoración	Especificación	Resultado
MGA 0241. Cromatografía Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)	Contiene no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad de $C_8H_9NO_2$ indicada en el marbete.	Producto de referencia: 104.8% Producto A: 103.6% ± Producto B: 109.0% ±

Tabla 2. Uniformidad de dosis de los diferentes productos conteniendo paracetamol.

Tab. No.	Referencia (R)		Prueba(A)		Prueba (B)	
	Peso (mg)	%Contenido	Peso (mg)	%Contenido	Peso (mg)	%Contenido
1	651.4	105.26	667.7	103.40	680.5	109.68
2	650.5	105.12	664.1	102.85	662.0	106.70
3	652.1	105.37	672.6	104.16	678.5	109.36
4	649.2	104.91	668.9	103.59	674.2	108.66
5	648.2	104.74	674.3	104.43	672.8	108.44
6	646.1	104.40	673.3	104.27	674.4	108.69
7	656.0	106.00	663.8	102.80	682.0	109.92
8	645.7	104.34	674.3	104.43	673.0	108.47
9	649.4	104.94	672.6	104.16	685.3	110.45
10	654.2	105.71	649.7	100.62	678.6	109.37
11	643.2	103.94	680.3	105.36	679.6	109.53
12	643.3	103.95	674.3	104.43	676.9	109.10
13	653.1	105.54	674.3	104.43	666.6	107.44

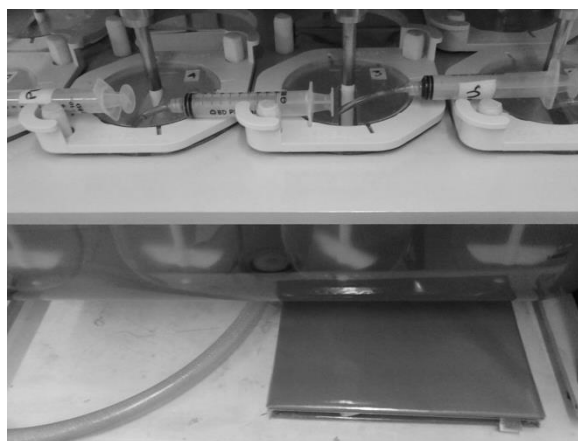
14	644.3	104.11	664.4	102.89	663.5	106.94
15	645.3	104.28	672.5	104.15	686.4	110.63
16	648.3	104.76	675.6	104.63	680.4	109.66
17	647.9	104.69	666.9	103.28	677.2	109.15
18	650.1	105.05	672.5	104.15	672.8	108.44
19	640.8	103.55	650.6	100.76	689.2	111.08
20	645.2	104.26	675.0	104.53	678.1	109.29
PROMEDIO	648.21	104.75	669.39	103.67	676.60	109.05
DESV. STD.	3.90	0.65	7.66	1.22	6.87	1.14
%CV	0.60	0.62	1.14	1.17	1.02	1.04

La calibración mecánica del equipo junto con sus aditamentos se realizó el día 13 de marzo de 2013. En cada ocasión que se utilizó el equipo, se verificó la altura de las paletas, así como la numeración de las paletas, tapas y vasos, nivel del medio de disolución, además del monitoreo de la temperatura del medio (Figuras 1 y 2).

Figura 1. Disolutor Vankel 7000



Figura 2. Muestreo.



- Validación del método analítico

Uno de los objetivos planteados fue la revalidación del método analítico, ya que éste método ha sido empleado en diversas ocasiones en el laboratorio para evaluar perfiles de disolución de productos con

paracetamol solo o paracetamol-cafeína, como en este caso. En la tabla 3, se encuentran los resultados finales de la validación, donde se observa que aún cuando el %CV fue ligeramente superior al 2%, éste se consideró válido.

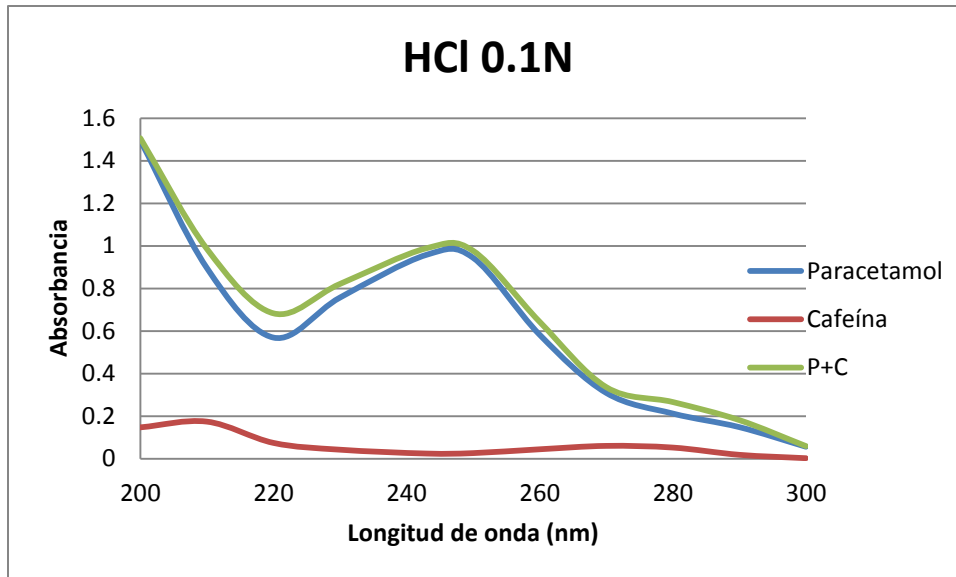
En el caso de la precisión del método, la especificación indica que el coeficiente de variación debe ser menor a 3%, por lo que ya que en cada medio el resultado es menor, entiende que el método es preciso.

De acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998⁶, la linealidad de un método se determina por el valor obtenido del coeficiente r^2 y el Error Relativo a la Regresión. Los resultados muestran que el sistema es lineal, al igual que el método, pues los valores del coeficiente son mayores al 0.99.

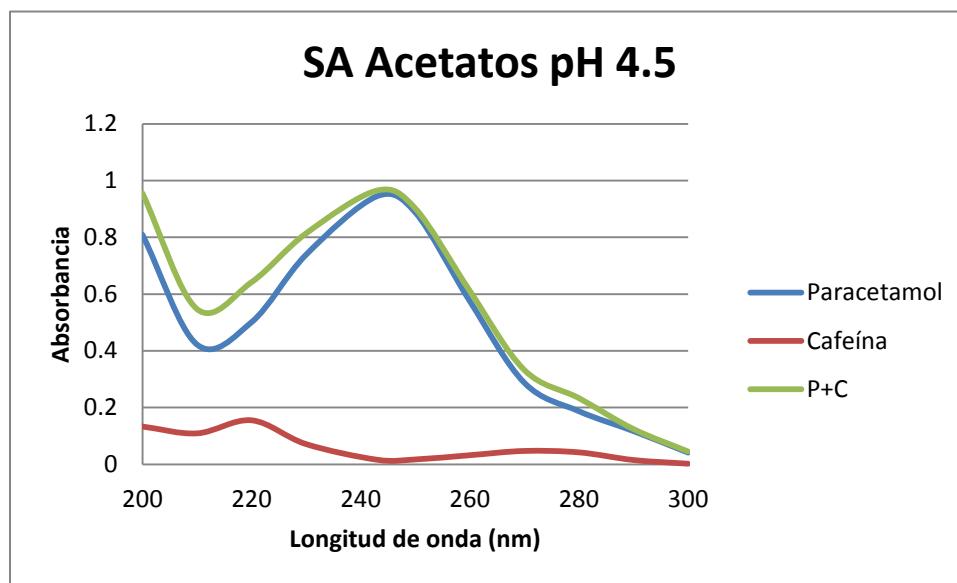
Tanto exactitud como repetibilidad se encuentran también dentro de especificaciones después de evaluarse en curvas estándar realizadas por duplicado en los 3 diferentes medios de disolución.

Con la finalidad de determinar la estabilidad durante 5 días de una Solución Stock de 100 μ g/mL de Paracetamol almacenada en refrigeración en los diferentes medios de trabajo se prepararon curvas y se calcularon las pendientes de las curvas patrón de cada día y se determinó el %CV en cada uno de los medios. Dado que los valores del coeficiente de variación fueron menores al 2% se demuestra que por 5 días el paracetamol sí es estable en HCl 0.1N, SA Acetatos pH 4.5 y SA Fosfatos pH 6.8.

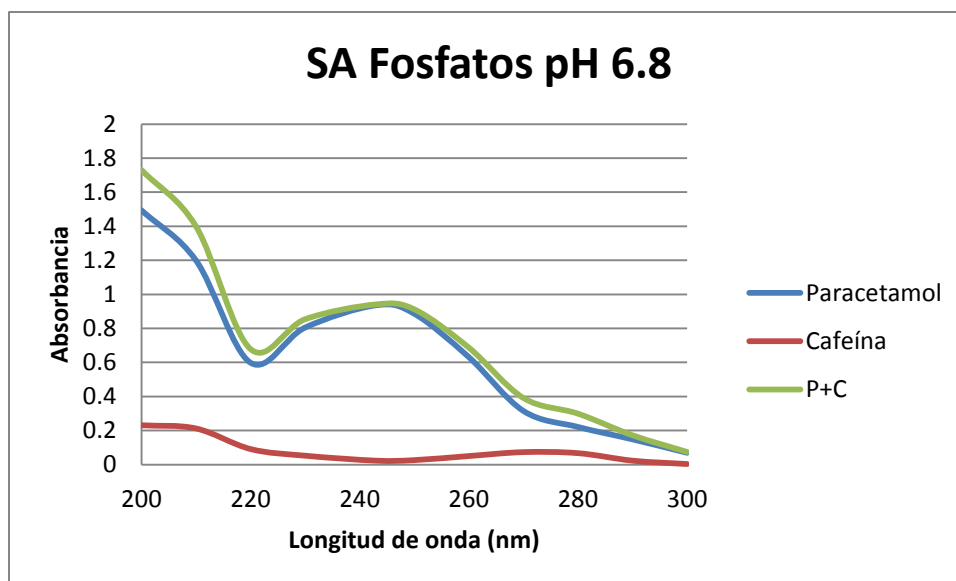
Para determinar la especificidad del método se prepararon soluciones de 13 μ g/mL de Paracetamol, 1.3 μ g/mL de Cafeína y una mezcla de Paracetamol:Cafeína (10:1), en los medios del SCB (SA de Acetatos pH=4.5, SA de Fosfatos pH=6.8 y HCl 0.1N) para realizar barridos espectrofotométricos en un intervalo de λ =200-300nm, estableciendo la línea base con el respectivo medio. Las gráficas 2, 3 y 4 muestran que no existe interferencia significativa causada por la cafeína.



Gráfica 1. Especificidad del método analítico en HCl 0.1N



Gráfica 2. Especificidad del método analítico en SA Acetatos pH 4.5



Gráfica 3. Especificidad del método analítico en SA Fosfatos pH 6.8

Tabla 5. Resultados de validación del método analítico

Parámetro	Especificación	Resultado		
		HCl 0.1N	pH=4.5	pH=6.8
Sistema				
Linealidad	$r^2 > 0.99$; ERR < 2%	$r^2 = 0.99$; ERR = 1.74%	$r^2 = 0.99$; ERR = 2.07%	$r^2 = 0.99$; ERR = 2.08%
Precisión	CV < 2%	CV = 2.56%	CV = 2.66%	CV = 0.85%
Método				
Linealidad	$r^2 > 0.99$; ERR < 3%	$r^2 > 0.99$; ERR = 2.09%	$r^2 > 0.99$; ERR = 2.29%	$r^2 > 0.99$; ERR = 2.24%
Exactitud	DEA < 3%	DEA = 1.58%	DEA = 1.82%	DEA = 1.06%
Precisión: Repetibilidad	CV < 3%	CV = 1.7661%	CV = 1.9510%	CV = 2.52%
Estabilidad analítica de la muestra	El compuesto permanece estable. El %CV de las pendientes es menor a 2%	CV = 0.74	CV = 0.16	CV = 1.75
Especificidad	No existen interferencias por excipientes o por la cafeína.	No existen interferencias por excipientes o por la cafeína.		

- Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en los diferentes pHs.

En las tablas 9, 10 y 11 del anexo I se presentan los resultados de perfil de disolución a los diferentes valores de pH bajo estudio. En ellas se puede observar que la disolución fue mayor en SA Acetatos pH=4.5 y menor en HCl 0.1 N.

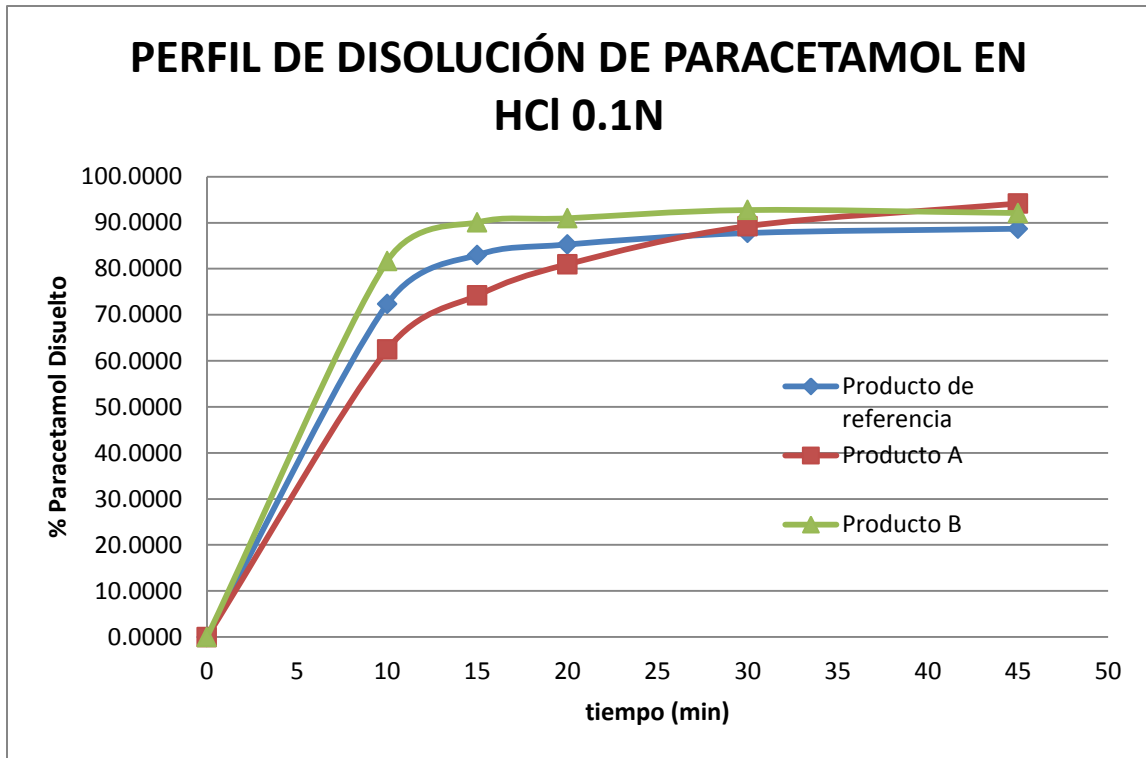
Para realizar el cálculo de f_2 se tomó en cuenta la NOM-177-SSA1-2013²⁹, la cual especifica que no debe tomarse más de un tiempo después de que se ha disuelto el 85% del producto de referencia. En el estudio se encontró que el producto B ajustó el criterio de muy rápida disolución, ya que a todos los pHs el porcentaje disuelto a los 15 min fue mayor al 85% (Gráficas 5, 6 y 7).

En el caso del producto A se encontró que el valor de f_2 en los tres medios que se utilizaron para el estudio es superior a 50, con lo que se demuestra que el perfil de disolución de este producto es similar al del producto de referencia.

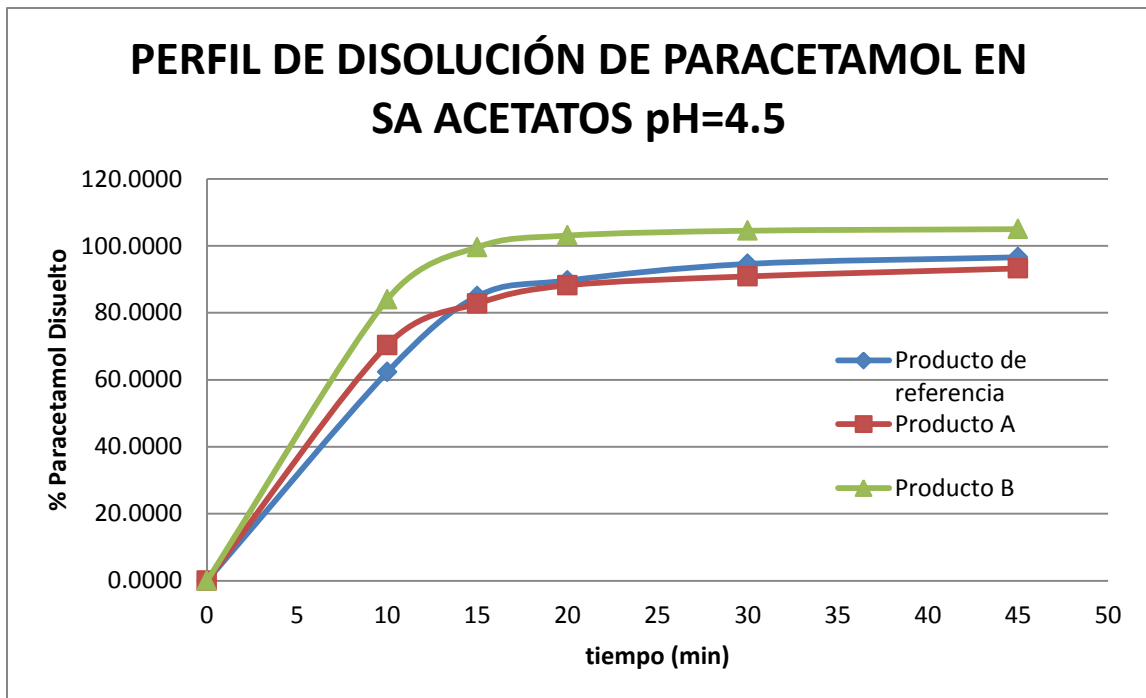
Sin embargo en el caso del producto B el valor obtenido para f_2 es solo mayor a 50 en HCl 0.1N y SA Fosfatos pH 6.8, mas no en SA Acetatos pH 4.5, debido probablemente a un excipiente que modifica su disolución en este medio específicamente. Gracias a este resultado, el producto A no es un candidato aceptable para bioexención, ya que la normatividad actual solicita que el valor f_2 de cualquier producto genérico que aspire a ello, debe ser mayor a 50 en los tres medios de disolución.

Tabla 6. Resultado f_2 de los productos en estudio.

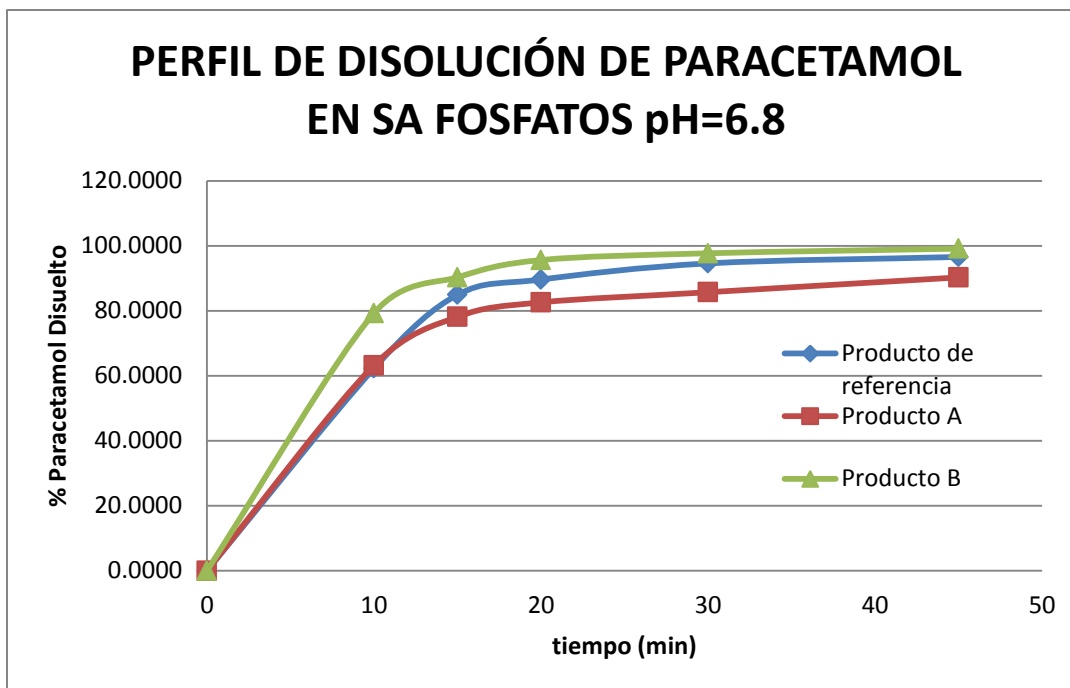
	HCl 0.1 N	SA Acetatos pH 4.5	SA Fosfatos pH 6.8
Producto A	56.79	65.05	62.03
Producto B	57.58	40.39	51.02



Gráfica 4. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en HCl 0.1N



Gráfica 5. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en SA Acetatos pH 4.5



Gráfica 6. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en SA Fosfatos pH 6.8

- Cinética de disolución.

Una vez obtenidos los datos de disolución, se decidió evaluar la cinética de disolución de los diferentes productos, empleando para ello el programa Statgraphics Plus 5.1 es un software que está diseñado para facilitar el análisis estadístico de datos. Mediante su aplicación es posible realizar un análisis descriptivo de una o varias variables, utilizando gráficos que expliquen su distribución o calculando sus medidas características. Entre sus muchas prestaciones, también figuran el cálculo de intervalos de confianza, contrastes de hipótesis, análisis de regresión, análisis multivariados, así como diversas técnicas aplicadas en Control de Calidad.

En la tabla 7 se presentan los resultados al ajustar los datos a cinética de orden cero y de primero orden, en ella se puede observar que los valores del coeficiente de correlación fueron muy bajos, por lo que se decidió ajustar los datos a un modelo de Weibull. Los resultados que se presentan en la tabla 8 muestran

que el mejor modelo al que se ajustan los datos de paracetamol es este último, cuya ecuación es la siguiente:

$$X / X_{inf} = 1 - \exp [- \alpha (t^{\beta})]$$

Donde X=porcentaje de fármaco liberado en función del tiempo t; X_{inf} , porcentaje liberado a tiempo infinito: α define el tiempo del proceso, y representa el tiempo necesario para disolverse el 63.2% del fármaco en la forma de dosificación, y β es un parámetro de forma.

Tabla 7. Resultados de cinética de disolución: orden cero y orden uno.

	Producto de referencia		Producto A		Producto B	
	Orden cero	Orden uno	Orden cero	Orden uno	Orden cero	Orden uno
HCl 0.1 N	62.51 *	60.72	86.47	83.13	47.80	46.76
	0.37**	-0.02	0.84	-0.05	0.48	-0.04
SA Acetatos	59.87	56.76	69.03	66.78	--	--
pH 4.5	0.66	-0.05	0.55	-0.04		
SA Fosfatos	61.55	58.07	72.97	70.22	65.66	63.59
pH 6.8	0.78	-0.06	0.64	-0.03	0.47	-0.09

*Coeficiente de correlación (%)

**Pendiente

Tabla 8. Resultados de cinética de disolución: factores de escala y forma para Weibull.

Producto	Referencia			A			B		
	α	β	r^2	α	β	r^2	α	β	r^2
HCl 0.1N	0.13	1.09	0.99	0.16	0.80	0.99	0.12	1.23	0.98
SA Acetatos pH 4.5	0.04	1.46	0.99	0.12	1.06	0.99	0.05	1.49	0.99
SA Fosfatos pH 6.8	0.02	1.59	0.98	0.10	1.09	0.97	0.14	1.03	0.99

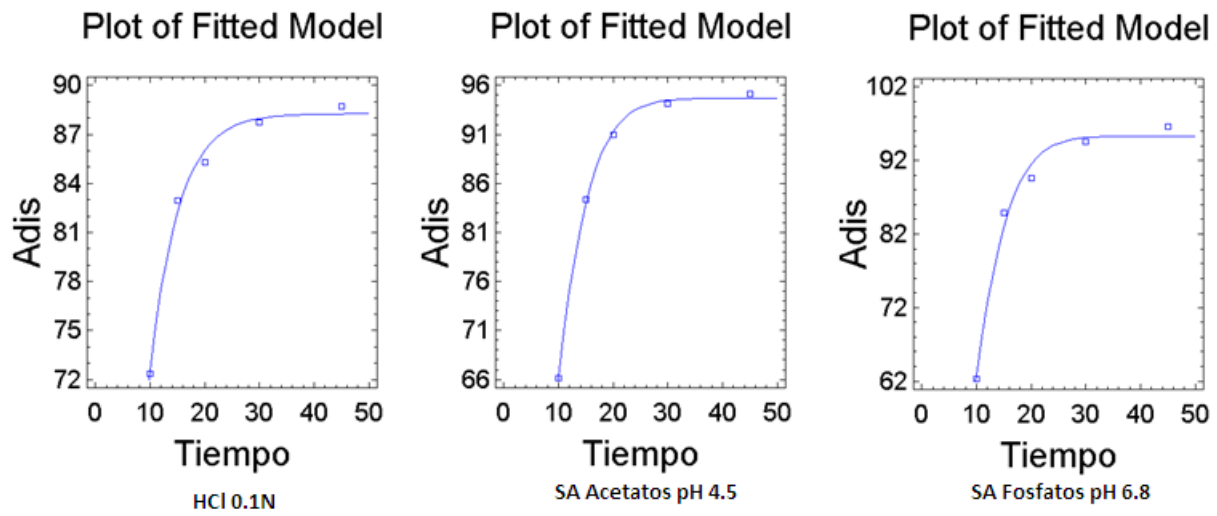


Figura 3. Modelo Weibull en el producto de referencia

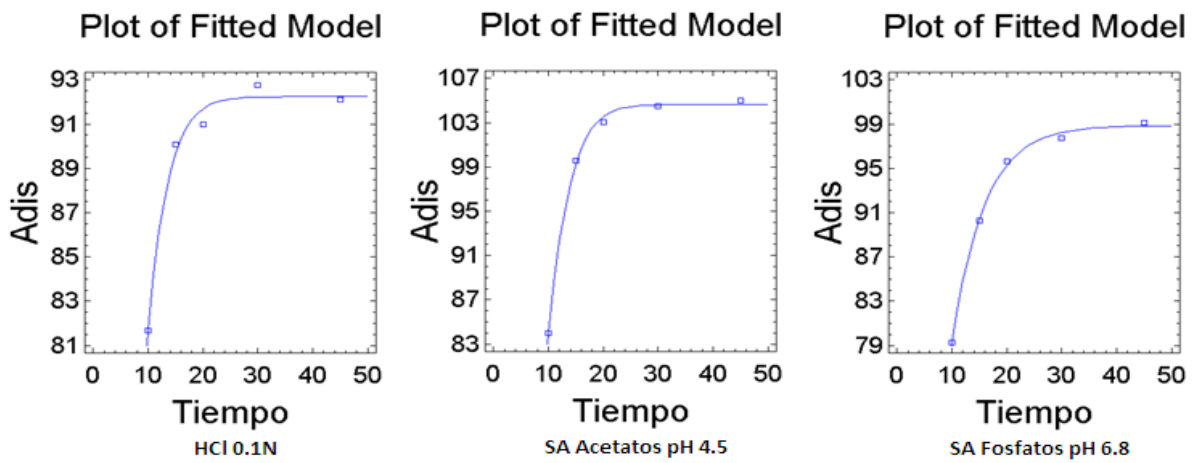


Figura 4. Modelo Weibull en producto A

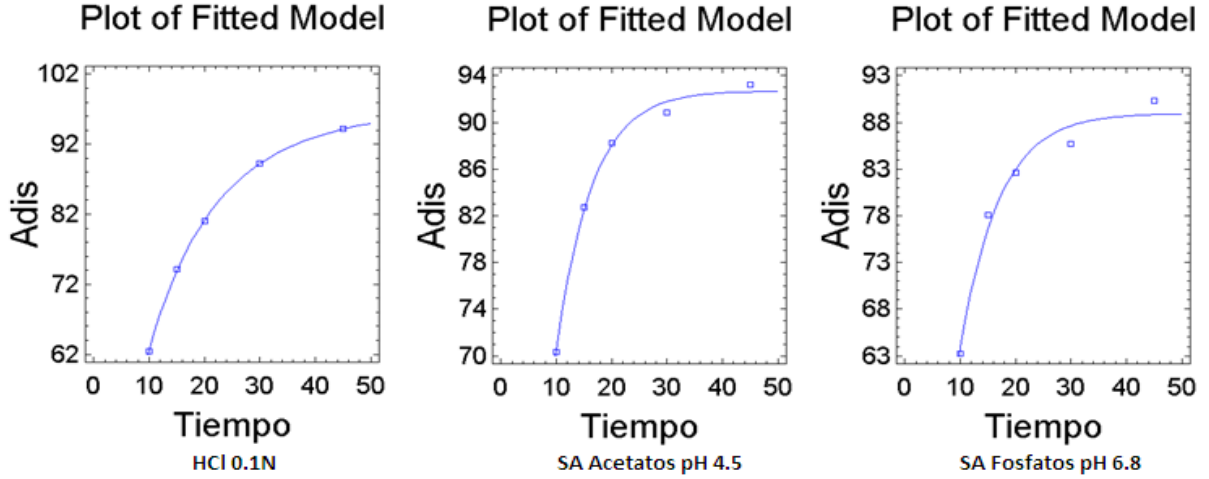


Figura 5. Modelo Weibull en producto B.

Los resultados muestran que los valores de α y β , son similares entre el producto de referencia y los productos genéricos a pesar de las diferencias que tienen en cuanto a los perfiles, exceptuando el producto de referencia en SA Acetatos y SA Fosfatos y el producto B en SA Acetatos, donde el parámetro de escala es distinto y se confirma al comparar las respectivas figuras. Por ello, sería conveniente realizar un estudio *in vivo* para determinar si la disolución refleja lo que sucede en humanos.

9. CONCLUSIONES

- Los productos estudiados cumplieron con las especificaciones de control de calidad que marca la FEUM 10^a. Ed.
- El método analítico para cuantificar paracetamol en los medios de disolución HCl 0.1N, SA Acetatos pH 4.5 y SA Fosfatos pH 6.8 cumplió con los criterios de linealidad, precisión, exactitud, estabilidad y especificidad, por lo cual se consideró apropiado para analizar el fármaco en las pruebas de perfil de disolución
- Los resultados de disolución obtenidos sugieren que el producto A podría ser candidato a bioexención, sin embargo el producto B no sería un candidato adecuado.

10. PERSPECTIVAS

- Considerando que el producto B se disolvió muy rápidamente, sería conveniente realizar un estudio de bioequivalencia para correlacionar los datos obtenidos in vitro con los datos in vivo.
- Proponer a la Autoridad Sanitaria que se elabore un listado de excipientes que hayan demostrado que no afectan la biodisponibilidad de los fármacos clase I.

11. REFERENCIAS

1. Proyecto Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2008, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas (Modifica a la nom-177-ssa1-1998, publicada en el diario oficial de la federación el 07 de mayo de 1999). 2008
2. Coronel M. Se les acaba el argumento a los genéricos. [Internet] El economista [Actualizado: 2012 May 13; consultado: 2013 Ago 20] Disponible en: <http://eleconomista.com.mx/columnas/salud-negocios/2012/05/13/se-les-acaba-argumento-genericos>
3. Generic Drugs. [Internet] World Health Organization. [Actualizado: 2013 Feb.; consultado: 2013 Feb 25] Disponible en: <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/index.html>
4. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998). 2006
5. Martínez A. Intercambiabilidad. Dirección ejecutiva de autorización de productos y establecimientos. México: COFEPRIS, SSA [Consultado: 2013 Feb. 24]. Disponible en: www.cofepris.gob.mx
6. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. 1998
7. Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad. México: COFEPRIS, SSA [Consultado: 2013 Feb. 13] Disponible en: www.cofepris.gob.mx
8. Freitag G. Guidelines on dissolution profile comparison. Drug Information Journal. 2001; 55: 865-874.

9. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente - consideraciones generales.[Internet] Maryland: Food and Drug Administration [Actualizado: 2010 Feb. 24; consultado: 2013 Feb. 24] Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>
10. Moreno Exebio M. Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina. *Acta Bioethica*. 2004; X (2): 247-259
11. Annex 8. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for *WHO Model List of Essential Medicines* immediate-release, solid oral dosage forms. [Internet] World Health Organization [Consultado: 2013 Feb. 18] Disponible en: http://www.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex8_eng.pdf
12. Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Ago 2000. [Consultado: 2013 Feb. 17] Disponible en: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/3657gd3.pdf>
13. Anand O, Lawrence XY, Conner DP, Davit BM. Dissolution testing for generic drugs: an FDA perspective. *The AAPS Journal*. 2011; 13(3): 329-335
14. Verbeeck RK, Musuamba FT. The Revised 2010 EMA Guideline for the Investigation of Bioequivalence for Immediate Release Oral Formulations with Systemic Action. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2012; 15 (3): 376-388
15. Guideline on the investigation of bioequivalence [Internet] Londres: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2010 [Consultado: 2013 Feb. 20] Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1fin.pdf>

16. Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico [Internet] México: COFEPRIS, SSA; 2012 [Consultado: 2013 Feb. 13] Disponible en: www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/.../CritTipoPrueba.pdf
17. Lineamientos para la aplicación de la norma NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados (unidades analíticas) que realicen las pruebas. [Internet] México: COFEPRIS, SSA; 2012 [Consultado: 2013 Feb. 13] Disponible en: www.cofepris.gob.mx/TyS/.../TercerosAutorizados/linua2012.pdf
18. Paracetamol. [Consultado: 2013 Feb. 11] Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Paracetamol.htm
19. Kalantzi L, Reppas C, Dressman JB, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, et. al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Acetaminophen (paracetamol). *J Pharmaceut Sci.* 2006; 95 (1): 4-14
20. Acetaminophen (USP). [Internet] Maryland: ChemIDplus Lite. [Consultado: 2013 Feb. 11] Disponible en: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHanle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=0000103902&formatType=_3D
21. Fichas internacionales de seguridad. Paracetamol [Internet] International Programme on Chemical Safety; 2009 [Consultado: 2013 Feb. 07] Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/1301a1400/nspn1330.pdf>
22. Sedarlmerck Max. [Internet] México: Facultad de Medicina, UNAM [Consultado: 2013 Feb. 11] Disponible en: http://www.medicamentosplm.com/productos/sedalmerck_max_tabletas.htm
23. Pardo R, Álvarez Y, Barral D, Farré M. Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones.* 2007; 19(3): 225-238.

24. Caffeine. [Internet] Maryland: ChemDplus Lite [Consultado: 2013 Abr 10] Disponible en: chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMView-Files&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=0000058082&fmtType=_3D
25. Bioequivalence Recommendations for Specific Products [Internet] Maryland: Food and Drug Administration [Actualizado: 2012 Dic. 21; consultado: 2013 Feb. 07] Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm075207.htm>
26. Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos. [Internet] México: COFEPRIS, SSA. [Actualizado: Abr 2011; consultado: 2013 Feb. 07] Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/CAS/Registros%20de%20Medicamentos/Genéricos2010/Susceptibles.pdf>
27. Relación de Medicamentos de Referencia [Internet] México: COFEPRIS, SSA [Actualizado: Abr. 2012; consultado: 2013 Feb. 07] Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Referencias.pdf>
28. Connor K.A. Curso de análisis farmacéutico. 2ª ed. España: Ed. Reverté; 1981.
29. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. 2013

30. Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y señala el medicamento de referencia correspondiente [Internet] México: COFEPRIS, SSA [Actualizado: Abr 2012; consultado: 2013 Feb. 09] Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Susceptibles.pdf>
31. Jung Cook H, Anda Jáuregui G, Rubio Carrasco K, Mayet Cruz L. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . Rev Mex Cienc Farm. 2012; 43 (3): 7

ANEXO I. RESULTADOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

Tabla 9. Valores promedio de Paracetamol disuelto de los diferentes productos bajo estudio en HCl 0.1N

HCl 0.1N						
Tiempo (min)	Producto de referencia		Producto A		Producto B	
	Promedio	%CV	Promedio	%CV	Promedio	%CV
0	0	0.00	0	0.00	0	0.00
10	72	3.25	62	9.65	82	5.46
15	83	2.74	74	7.88	90	3.48
20	85	4.47	81	5.97	91	3.14
30	88	2.28	89	4.77	93	3.24
45	89	2.11	94	5.77	93	3.55

➤ F_2 Producto A

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (R_t - P_t)^2 = 195 \quad n=4$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{4} \right) (195) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log \{ [1 + 48.75]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \log \{ 0.1417 \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \log (14.1776)$$

$$f_2 = 50 (1.1516)$$

$$f_2 = \mathbf{57.5801}$$

➤ Producto B

$$(R_t - P_t)^2 = 210 \quad n=4$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{4} \right) (210) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log \{ [1 + 52.5]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \log\{0.1367 \times 100\}$$

$$f_2 = 50 \log(13.6717)$$

$$f_2 = 50(1.1358)$$

$$f_2 = \mathbf{56.7911}$$

Tabla 10. Valores promedio de Paracetamol disuelto de los diferentes productos bajo estudio en SA Acetatos pH 4.5

SA Acetatos pH=4.5						
Tiempo (min)	Producto de referencia		Producto A		Producto B	
	Promedio	%CV	Promedio	%CV	Promedio	%CV
0	0	0.00	0	0.00	0	0.00
10	66	7.55	70	7.34	84	4.73
15	84	7.87	83	6.27	100	4.35
20	91	2.09	88	4.38	103	4.16
30	94	1.27	91	3.41	105	3.36
45	95	2.91	93	4.07	105	4.56

➤ F₂ Producto A

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (R_t - P_t)^2 = 72 \quad n=3$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{3} \right) (72) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log\{0.2 \times 100\}$$

$$f_2 = 50 \log(20)$$

$$f_2 = 50(1.3010)$$

$$f_2 = \mathbf{65.0514}$$

➤ F₂ Producto B

$$(R_t - P_t)^2 = 724 \quad n=3$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{3} \right) (724) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log \{ 0.0642 \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \log (6.4238)$$

$$f_2 = 50 (0.8077)$$

$$f_2 = 40.3896$$

Tabla 11. Valores promedio de Paracetamol disuelto de los diferentes productos bajo estudio en SA Acetatos pH 46.8

SA Fosfatos pH=6.8						
Tiempo (min)	Producto de referencia		Producto A		Producto B	
	Promedio	%CV	Promedio	%CV	Promedio	%CV
0	0	0.00	0	0.00	0	0.00
10	65	6.01	63	10.13	79	11.42
15	85	4.94	78	5.27	90	6.95
20	90	5.31	83	8.82	96	4.23
30	95	4.24	86	9.20	98	2.91
45	97	3.96	90	6.04	99	3.80

➤ F₂ Producto A

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (R_t - P_t)^2 = 96 \quad n=3$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{3} \right) (96) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log \{ [1 + 32]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \log \{ 0.1740 \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \log (17.4077)$$

$$f_2 = 50(1.2407)$$

$$f_2 = \mathbf{62.0371}$$

➤ F_2 Producto B

$$(R_t - P_t)^2 = 270 \quad n=3$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{3} \right) (270) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log \{0.1048 \times 100\}$$

$$f_2 = 50 \log(10.4828)$$

$$f_2 = 50(1.0204)$$

$$f_2 = \mathbf{51.0239}$$