

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias y Humanidades



Evaluación de calidad fisicoquímica de dos productos multifuente frente a un innovador formulados a base de Paracetamol que se comercializan en el departamento de Guatemala.

Trabajo de graduación presentado por Gabriela Alejandra Noriega Peláez para optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala,
2021

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias y Humanidades

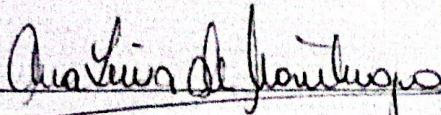


Evaluación de calidad fisicoquímica de dos productos multifuente frente a un innovador formulados a base de Paracetamol que se comercializan en el departamento de Guatemala.

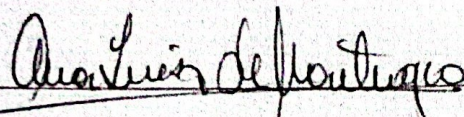
Trabajo de graduación presentado por Gabriela Alejandra Noriega Peláez para optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica


Guatemala,
2021

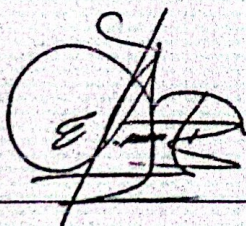
Vo. Bo.:

(n) 
Licenciada Ana Luisa Mendizábal de Montenegro
Asesora

Tribunal Examinador:

(n) 
Licenciada Ana Luisa Mendizábal de Montenegro
Asesora

(n) 
Licenciada Fabiola Prado de Micheo

(n) 
Prof. Dr. Élfego Rolando López García
Director
Departamento de Química Farmacéutica

Fecha de aprobación: Guatemala, 08 de diciembre de 2021

ÍNDICE

LISTADO DE CUADROS.....	v
LISTADO DE FIGURAS.....	vi
RESUMEN.....	vii
1. INTRODUCCIÓN	1
2 MARCO CONCEPTUAL.....	3
2.1 Antecedentes.....	3
2.2 Justificación	4
2.3 Planteamiento del problema.....	5
2.4 Alcances y límites.....	6
3 MARCO TEÓRICO.....	7
3.1 Medicamentos.....	7
3.1.1 Tipos de medicamentos.....	7
3.1.1.1 Medicamentos innovadores.....	7
3.1.1.2 Medicamentos multifuente.....	7
3.1.2 Formas farmacéuticas	8
3.1.2.1 Sólidas	8
3.1.2.2 Líquidas.....	8
3.2 Bioequivalencia	8
3.3 Biodisponibilidad.....	9
3.4 Clasificación biofarmacéutica.....	9
3.5 Paracetamol.....	10

3.5.1	Farmacocinética y farmacodinámica	11
3.5.2	Indicaciones	11
3.5.3	Dosificación	12
3.5.4	Contraindicaciones y precauciones	12
3.5.5	Interacciones	12
3.5.6	Reacciones adversas.....	12
3.5.7	Sobredosis	13
3.5.8	Antídoto: N-Acetilsisteína	14
3.5.9	Especificaciones de farmacopea	14
3.6	Ensayos de calidad.....	14
3.6.1	Ensayos de desintegración	15
3.6.2	Perfiles de disolución	15
3.7	Ensayos de cuantificación.....	16
3.7.1	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).....	16
3.8	Normas de etiquetado: normas del reglamento técnico centroamericano RTCA	
11.01.02:04	para comprimidos	17
3.8.1	Etiquetado primario	17
3.8.2	Etiquetado secundario	18
3.8.3	Productos de venta libre.....	19
4	MARCO METODOLÓGICO	20
4.1	Objetivos	20
4.1.1	Objetivos generales	20
4.1.2	Objetivos específicos	20
4.2	Hipótesis	20
	Hipótesis de investigación (Hi).....	20
	Hipótesis nula (Ho)	20
4.3	Variables	21
4.4	Población y muestra.....	22
4.5	Procedimiento	22
4.5.1	Ensayo de desintegración	22
4.5.2	Ensayo de disolución.....	22
4.5.3	Ensayo de cuantificación.....	22
4.5.4	Ensayo de identificación	23

4.5.5	Evaluación de etiquetado	23
4.6	Diseño de investigación	24
4.7	Análisis estadístico	24
5	MARCO OPERATIVO.....	25
5.1	Recolección y tratamiento de datos	25
5.2	Recursos.....	25
5.2.1	Recursos humanos:.....	25
5.2.2	Recursos materiales:.....	25
6	RESULTADOS	26
6.1	Características físicas.....	26
6.2	Ensayos de desintegración	26
6.3	Dureza.....	27
6.4	Curva de calibración	27
6.5	Ensayos de disolución.....	28
6.6	Ensayo de cuantificación	29
6.7	Etiquetado primario	30
6.8	Etiquetado secundario.....	31
7	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	33
8	CONCLUSIONES	36
9	RECOMENDACIONES	38
10	BIBLIOGRAFÍA	39
11	ANEXOS.....	43
	Glosario.....	43
	Curvas de calibración.....	45

LISTADO DE CUADROS

Cuadro No. 1. Definición conceptual y operacional de las variables a estudiar.....	21
Cuadro No. 2. Características físicas de los comprimidos.....	26
Cuadro No. 3. Ensayos de desintegración.	26
Cuadro No. 4. Ensayos de dureza.	27
Cuadro No. 5. Estadística de la curva de calibración de paracetamol HPLC.	27
Cuadro No. 6. Estadística de la curva de calibración de paracetamol UV/VIS.....	27
Cuadro No. 7. Ensayos de disolución.	28
Cuadro No. 8. Comparación de medias de los ensayos de disolución.....	28
Cuadro No. 9. Anova de un factor de comparación de ensayos de disolución.	28
Cuadro No. 10. Ensayos de cuantificación.	29
Cuadro No. 11. Comparación de medias de los ensayos de cuantificación.....	29
Cuadro No. 12. Evaluación de etiquetado primario.....	30
Cuadro No. 13. Evaluación de etiquetado secundario.	31

LISTADO DE FIGURAS

Figura No. 1. Paracetamol.	11
Figura No. 2. Metabolismo del paracetamol.	13
Figura No. 3. Esquema de cromatógrafo líquido de alta resolución.	17
Figura No. 4. Diagrama de flujo del proceso.	24
Figura No. 5. Curva de calibración ensayo de disolución.	45
Figura No. 6. Curva de calibración ensayo de cuantificación.	45

RESUMEN

El paracetamol es un analgésico y antipirético de amplio uso en Guatemala; es un producto de venta libre, por ello, se encuentra en un amplio rango de precios y con fácil acceso. El propósito fundamental del presente estudio fue evaluar distintos criterios fisicoquímicos de paracetamol multifuente y el producto de marca líder, compararlos y determinar el cumplimiento de dichos parámetros establecidos en la USP 42 y del etiquetado según el reglamento técnico centroamericano (RTCA). Se evaluaron 5 lotes distintos de tres productos, dos multifuente y uno de marca líder. Se evaluó la desintegración, dureza, disolución mediante espectrofotometría UV, cuantificación por cromatografía líquida de alta resolución y el etiquetado de los productos. Se determinó que todos los productos cumplen con los parámetros fisicoquímicos de la USP 42. Cumplen con el etiquetado según RTCA si estos llevan empaque secundario, de lo contrario, si se venden de forma individual los multifuente no cumplen con todos los parámetros establecidos. Se afirma que no existe diferencia significativa entre la cantidad de paracetamol de los productos multifuente analizados respecto a la de referencia. Se recomienda que se creen y difundan normas, por parte de las autoridades sanitarias, que permitan determinar la bioequivalencia de los productos farmacéuticos para exigir la determinación de intercambiabilidad de los productos multifuente con el de marca líder, así como instaurar capacitaciones del personal sanitario para la inspección del etiquetado de los productos a comercializar en Guatemala.

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son una mezcla de principios activos con excipientes, son usados para curar o prevenir, para aliviar síntomas o para diagnosticar enfermedades. Estos son elaborados a partir de principios activos que son moléculas con acción farmacológica, con capacidad de activar o inhibir una molécula específica que desempeña una función en el organismo y excipientes que son sustancias que sirven de conductores del principio activo (Daste, 2015; Katzung, 2018). El paracetamol es un analgésico y antipirético; es un fármaco derivado de la fenacetina y un inhibidor de la COX-1 y COX-2 de tejidos periféricos sin efectos antiinflamatorios significativos (Katzung, 2018). Es uno de los analgésicos y antipiréticos de mayor uso clínico y domiciliario por el libre comercio que presenta, su alta efectividad, seguridad y bajo costo (Mancipe, Fernández y Fernández, 2010).

Según especificaciones farmacopéicas los comprimidos no deben tener menos del 90% y no más del 110% de la cantidad declarada de paracetamol (ANMAT, 2003). Los ensayos de control de calidad de productos farmacéuticos son análisis repetitivos de muestras de los medicamentos y es una de las etapas más importantes para tener medicamentos de calidad, seguros y eficaces. Los requisitos de calidad de un medicamento implican que diferentes lotes de un producto conserven durante su fabricación, condiciones idénticas, que les permitan garantizar estabilidad y efectividad en el momento de la aplicación y durante el tiempo (Daste, 2015).

En Guatemala es un medicamento de venta libre y cualquier persona puede acceder a ellos sin un control. Es relevante que la dosis sea la establecida en la etiqueta, de lo contrario, el medicamento puede no cumplir con su acción terapéutica o causar una toxicidad en el paciente, generando efectos secundarios que pueden desde ser molestos hasta generar la muerte (DrugBank, 2020).

La evaluación de la calidad de los productos, es esencial, ya que ambos deben tener ensayos de desintegración, disolución y de cuantificación similares y sobre todo, que cumplan con las normas establecidas por la farmacopea y el etiquetado establecido por la RTCA. Es relevante que los pacientes tengan el conocimiento del modo de uso, reacciones adversas, contraindicaciones, fechas de vencimientos y otros aspectos que estos regulan. El estudio tendrá un impacto en el uso del medicamento, pues se podrá conocer la calidad de los medicamentos y si cumplen con las especificaciones; de igual manera se podrá saber si tienen la misma capacidad para cumplir la acción terapéutica luego de 30 minutos de haberlo consumido o si esta es diferente. Es importante que los productos multifuente y de referencia en el mercado sean similares para que los usuarios tengan la certeza que pueden comprar cualquiera de ellos y aún así tener la misma acción terapéutica.

Para los comprimidos de paracetamol de referencia y multifuente se efectuarán pruebas establecidas por la USP. Entre ellos, ensayos de desintegración, de disolución y ensayos de cuantificación mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector UV/VIS para determinar la cantidad de principio activo contenido en la tableta. Por otro lado, se realizará una evaluación del etiquetado de los empaques primario y secundario para verificar que cumplan con las normas del reglamento técnico centroamericano RTCA 11.01.02:04.

2 MARCO CONCEPTUAL

2.1 Antecedentes

Evaluación de los perfiles de disolución de carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala, Tesis realizada por Iván Alarcón en el 2005. En la investigación se evaluó dos medicamentos multifuente y uno de referencia, con los perfiles de disolución de los mismos se determinó el cumplimiento con base en las normas de la USP. Se determinó que los tres productos evaluados cumplieron con las especificaciones fisicoquímicas establecidas por la USP 27, mas un producto no cumplió con los parámetros esperados, por lo tanto no son bioequivalentes.

Determinación de a intercambiabilidad terapéutica de Clorhidrato de Propranolol genérico 40 mg tabletas, producido por laboratorios nacionales, por medio de la comparación de perfiles de disolución, Tesis elaborada por Carolina Ochaeta en el 2014. En la misma se evaluó el clorhidrato de propranolol de dos medicamentos, el de referencia y dos multifuente. Se evaluaron las curvas de disolución y se determinó que los tres son intercambiables.

Equivalencia terapéutica entre Aciclovir multifuente y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución, tesis elaborada por Silvia Sajquim en 2007. Se evaluaron tabletas de 200mg de tres diferentes casas farmacéuticas nacionales en comparación con el medicamento innovador. Se determinó que dos de los tres medicamentos estudiados fueron equivalentes terapéuticos o intercambiables con el innovador.

Perfil de disolución de tabletas de cefadroxilo genérico de 500 miligramos comparado con medicamento innovador que se expenden en farmacias sociales ubicadas en la meseta central del departamento de Huehuetenango, Tesis realizada por Carlos Castillo en 2011. Se evaluaron los perfiles de disolución de tres productos multifuente frente a un innovador. Se determinó dos de los tres medicamentos son intercambiables.

Comparación del perfil de disolución del Captopril en productos multifuente de producción Guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica, realizado por Ana Velásquez en el 2008. Se analizaron dos productos multifuente y un innovador. Se determinó que ninguno de los multifuente poseen intercambiabilidad terapéutica con el de innovador.

2.2 Justificación

Los medicamentos son mezclas de principios activos y excipientes, que ayudan tratar enfermedades y mejorar la salud de las personas. El paracetamol es un analgésico recomendado como medicamento de primera línea para el dolor según WHO y también se usa como antipirético para disminuir la fiebre (AEMPS, 2019; DrugBank, 2020). La dosis recomendada para adultos y adolescentes mayores de 15 años y peso superior a 50kg es de 1 o 2 comprimidos de 3-4 veces al día. Las tomas deben ser entre al menos 4h y no se pueden tomar más de 6 comprimidos de 500mg al día (AEMPS, 2019).

El mecanismo de acción no está del todo estudiado, pero se clasifica en los AINE (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) por su capacidad de inhibir las vías de la ciclooxigenasa (DrugBank, 2020). Los efectos adversos que presenta el paracetamol son los siguientes: Mareos, vómitos y pérdida de apetito. El metabolismo por el citocromo P2E1 (CYP2E1) libera un metabolito tóxico conocido como N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). Los efectos tóxicos causados por este medicamento se atribuyen a NAPQI, no al paracetamol solo. Los pacientes en tratamiento con barbitúricos o alcohólicos crónicos pueden ser más susceptibles a la toxicidad de una sobredosis de paracetamol (AEMPS, 2019; DrugBank, 2020). Por ello, es importante que la dosis sea la establecida en la etiqueta, de lo contrario, pueden no cumplir con su acción terapéutica o causar toxicidad, generando efectos que pueden desde ser molestos hasta causar la muerte. Los productos comercializados en el mercado deben ser similares, para que los usuarios tengan la certeza que pueden comprar cualquiera y que tengan la misma acción terapéutica.

Los comprimidos de paracetamol deben cumplir con especificaciones de calidad para que puedan salir a la venta, entre los ensayos que deben tener están los de cuantificación, disolución, desintegración, uniformidad de dosificación y control microbiológico. Según la USP, todos los comprimidos deben contener no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad declarada de paracetamol para que el mismo pueda comercializarse, además que el 80% de la cantidad declarada esté disponible en un tiempo de disolución de 30mins a un pH de 5.8. También se debe tomar en cuenta el etiquetado del empaque de los medicamentos según las normas del reglamento técnico centroamericano (RTCA).

Es importante la comparación de un multifuente y el de referencia, ya que el último tiene estándares de desarrollo más estrictos; mientras que una genérica es una “réplica” del primero y se pretende que este medicamento tenga características similares. Los resultados del estudio son relevantes, pues, en Guatemala el paracetamol es de fácil acceso y se encuentra en un rango de precios amplio. Por lo tanto, es de gran importancia evaluar la calidad del producto tanto multifuente como el de referencia; que ambos tengan perfiles de desintegración, disolución y de cuantificación similares y sobre todo, que cumplan con las normas establecidas por la USP. Además, se necesita que los medicamentos analizados cumplan con el etiquetado del empaque establecido en RTCA, ya que los pacientes deben tener el conocimiento del modo de uso, reacciones adversas, contraindicaciones, fechas de vencimientos y otros aspectos que estos regulan.

2.3 Planteamiento del problema

El paracetamol es un medicamento de venta libre y se encuentra en un rango de precios amplio, además es de los más comunes en Guatemala. Se pretende determinar el cumplimiento de los parámetros de calidad fisicoquímicos del producto multifuente y del innovador de Paracetamol y evaluar si los productos analizados cumplen con los requerimientos de intercambiabilidad terapéutica. Es importante que los productos multifuente y de referencia en el mercado sean similares para que los usuarios tengan la certeza que pueden comprar cualquiera de ellos y aún así tener la misma acción terapéutica.

2.4 Alcances y límites

Alcances: Se estudiaron los ensayos de calidad fisicoquímicos de los comprimidos de paracetamol (ensayos de desintegración, perfiles de disolución, ensayos de cuantificación y el etiquetado del empaque).

Límites: No se pudieron evaluar los parámetros microbiológicos, el tamaño de muestra es limitado por tiempo reducido del cronograma de trabajo.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 Medicamentos

Los medicamentos son una mezcla entre excipientes y principios activos; son usados para curar o prevenir enfermedades, para aliviar síntomas o para diagnosticar enfermedades. Estos pueden ser extraídos desde muchas fuentes, algunos de la naturaleza, sintetizados en laboratorio y otros de material biológico (Hilmas, 2018). Son elaborados a partir de principios activos, que son moléculas con acción farmacológica con capacidad de activar o inhibir una molécula específica que desempeña una función en el organismo y excipientes que son sustancias que sirven de conductores del principio activo, estas facilitan la administración del mismo (Daste, 2015; Katzung, 2018).

3.1.1 Tipos de medicamentos

3.1.1.1 Medicamentos innovadores

Los medicamentos innovadores (originales, de marca) son los que salen de primero al mercado y recibió la autorización de comercialización por la demostración de su eficacia y seguridad por medio de ensayos clínicos. A este se le otorga una patente que permite una exclusividad en el mercado por 20 años (Falconi, 2012).

3.1.1.2 Medicamentos multifuente

Un medicamento multifuente (similar) es creado para ser igual a un medicamento de marca ya comercializado, en cuanto a dosificación, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de rendimiento y uso. Tiene el mismo efecto que el de marca; usa los mismos principios activos y funcionan de la misma manera (FDA, 2018). Su bioequivalencia se debe demostrar con ensayos de biodisponibilidad. Un medicamento multifuente se comercializa cuando la patente del medicamento original ha caducado, se ha autorizado por el ministerio de salud (ASEG, 2018).

3.1.2 Formas farmacéuticas

Son disposiciones a las que se adaptan los principios activos y los excipientes para constituir un medicamento. Son elaborados para que estos puedan ser dosificados y administrados. Se pueden clasificar según su vía de administración: externo (tópico) o interno (oral o parenteral) o según su forma fisicoquímica sólidos o líquidos (Hernández, 2011; Jover y García, 2003).

3.1.2.1 Sólidas

Son preparados en el que el fármaco va unido a una sustancia que le brinda cohesión a las moléculas, permitiendo dar la forma adecuada para estas (Ahumada, Santana y Serrano, 2002). Entre los más comunes son los comprimidos, cápsulas, tabletas y/o grageas y los polvos farmacéuticos (Daste, 2015). Aproximadamente el 60% de las formas farmacéuticas existentes son sólidas, ya que presentan ventajas de facilidad de administración y absorción del PA (principio activo), buena estabilidad física, química y microbiológica, uniformidad de dosificación y un fácil manejo durante el proceso de envase y empaque (Daste, 2015).

3.1.2.2 Líquidas

Son las preparaciones en vehículos, generalmente agua, normalmente disoluciones, emulsiones o suspensiones. Algunas son a partir de polvos de reconstitución, gotas o jarabes. Las preparaciones líquidas para uso oral pueden contener conservantes antimicrobianos, antioxidantes y otros excipientes importantes para su administración. Se consideran: soluciones, emulsiones y suspensiones orales, jarabes, soluciones oftálmicas e inyectables (Daste, 2015).

3.2 Bioequivalencia

Establece que un medicamento multifuente desarrolla la acción terapéutica de la misma manera y proporciona el mismo beneficio clínico que el medicamento de marca (FDA, 2018). Se establece que dos medicamentos son bioequivalentes si ambos alcanzan la circulación sistémica de forma similar y alcanzando las mismas concentraciones en la

sangre (son igualmente biodisponibles) su eficacia y seguridad son iguales. Cuando dos medicamentos son bioequivalentes tienen intercambiabilidad. Los estudios de bioequivalencia *in vitro* se componen por estudios comparativos de perfiles de disolución. Es importante pues permiten establecer una garantía de seguridad y eficacia de un medicamento multifuente (Falconi, 2012; Rey, 2001).

3.3 Biodisponibilidad

La biodisponibilidad es la cantidad de fármaco que llega activo a la circulación sistémica, así como la velocidad en la que ingresa. La misma depende de múltiples factores, entre los que se evidencian las características fisicoquímicas del principio activo, excipientes, proceso de fabricación y conservación del preparado. Si el fármaco se absorbe en mayor cantidad puede alcanzar niveles tóxicos, en cambio, si es menor puede no alcanzar la respuesta terapéutica. La biodisponibilidad es equivalente si la concentración y velocidad del fármaco activo se encuentra en la circulación sistémica en un intervalo de tiempo similar (Rey, 2001).

3.4 Clasificación biofarmacéutica

El sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB) permite clasificar los fármacos en función de su permeabilidad y solubilidad; estos junto con la velocidad de disolución en el lumen intestinal rigen el proceso de absorción por vía oral. A partir de esta clasificación se establece el tipo de bioequivalencia que deben presentar los fármacos. Si se usa solo la bioequivalencia *in vitro* o si se necesita tanto *in vitro* como *in vivo* (Falconi, 2012; Ochoa, 2018).

- **Clase I: fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad**

Su biodisponibilidad es prácticamente del 100% cuando no haya metabolismo hepático ni se degrade a nivel gastrointestinal.

- **Clase II: fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad**

Sustancias fácilmente absorbidas por la mucosa gastrointestinal, el PA tiene perfil lipofílico, el paso limitante es la solubilidad.

- **Clase III: fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad**

Altamente solubles pero permeabilidad baja, presentan dificultad en atravesar

barreras lipídicas (baja biodisponibilidad).

- **Clase IV: fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad**

Baja solubilidad en medio acuoso y baja permeabilidad a través de la mucosa gastrointestinal. Problemas de solubilidad y permeabilidad (baja biodisponibilidad).

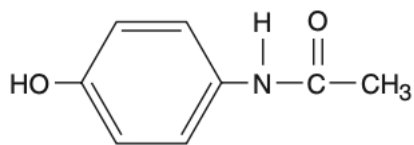
(Falconi, 2012; Ochoa, 2018)

Los fármacos de la clase I y II pueden solicitar una bioexención, lo que significa que únicamente se realicen pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia in vitro. La solubilidad es la capacidad de un compuesto de disolverse en un solvente a una temperatura determinada y está relacionada con la velocidad de absorción y disolución; la permeabilidad es la capacidad de traspasar una barrera biológica, esta es alta cuando el grado de absorción es del 85% o mayor (Ochoa, 2018; Cabrera, 2007; Sáenz, 1993).

3.5 Paracetamol

El paracetamol (ver Figura No. 1), también conocido como acetaminofén, es un analgésico y es recomendado como medicamento de primera línea para el dolor. Se usa como antipirético para disminuir la fiebre (AEMPS, 2019; DrugBank, 2020). Es un fármaco derivado de la fenacetina y es un inhibidor débil de la COX-1 y COX-2 de tejidos periféricos sin efectos antiinflamatorios significativos (Katzung, 2018). Es uno de los analgésicos y antipiréticos de mayor uso clínico y domiciliario por el libre comercio que presenta, su alta efectividad, seguridad y bajo costo (Mancipe, Fernández y Fernández, 2010). Se encuentra disponible en comprimidos de 100 - 500mg, en líquido oral de 125 mg/5mL y supositorios de 100mg (OMS, 2007). En Estados Unidos (EEUU) es muy investigado por la intoxicación que puede presentar y en Reino Unido es el más usado para suicidios (Mancipe, Fernández y Fernández, 2010).

Figura No. 1. Paracetamol.



Fuente: Katzung (2020).

3.5.1 Farmacocinética y farmacodinámica

El paracetamol se administra por vía oral, alcanza las concentraciones sanguíneas máximas en 30-60min. Se une poco a las proteínas plasmáticas y tiene una excelente biodisponibilidad (60% por vía oral); presenta un metabolismo hepático, menos del 5% se excreta sin cambios; una pequeña porción del fármaco se hidroxila formando el N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), un metabolito potencialmente tóxico. Su semivida es de 2-3h y casi no se afecta por la función renal; a dosis tóxicas o enfermedades hepáticas la semivida puede aumentar al doble o más (Mancipe, Fernández y Fernández, 2010; Katzung, 2018).

Este medicamento tiene efectos tanto antipiréticos como analgésicos (DrugBank, 2020). Su mecanismo de acción no está del todo estudiado, pero se clasifica en los AINE (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) por su capacidad de inhibir las vías de la ciclooxigenasa (DrugBank, 2020).

3.5.2 Indicaciones

Es un fármaco útil para el dolor leve a moderado (cefalea, mialgia, dolor general y otros), es un tratamiento inadecuado para trastornos inflamatorios, pero sí puede ser usado como analgésico adyuvante en dicho tratamiento. Es el más usado para la analgesia leve, en lugar del ácido acetil salicílico, del cual es equivalente en las funciones analgésicas y antipiréticas. Se puede usar en forma simultánea con probenecid para el tratamiento de la gota (Katzung, 2018).

3.5.3 Dosificación

Se debe evitar el uso de dosis diarias altas por períodos prolongados de tiempo ya que se puede tener riesgo de tener daño hepático. No debe administrarse por más de 5 días. La dosis recomendada para adultos y adolescentes mayores de 15 años y peso superior a 50kg es de 1 o 2 comprimidos de 3-4 veces al día. Las tomas deben ser entre al menos 4h y no se pueden tomar más de 6 comprimidos de 500mg al día. Los pacientes con enfermedades del hígado deben tener un intervalo entre tomas de 8h y no tomar más de 4 comprimidos de 500mg al día. Los pacientes con enfermedades de riñón deben tener un intervalo entre tomas de 6-8h y la dosis máxima 500mg por toma (AEMPS, 2019).

3.5.4 Contraindicaciones y precauciones

No usar en pacientes con alcoholismo (no más de 2g/día). Las mujeres embarazadas y en período de lactancia deben consultar al médico antes de consumir el fármaco (AEMPS, 2019). Personas que padezcan de anemia, afecciones del corazón o pulmón o disfunción del riñón deben evitar el tratamiento prolongado (AEMPS, 2019).

3.5.5 Interacciones

El paracetamol puede interactuar con los anticoagulantes orales (acenocumarol y warfarina), con los anticonceptivos orales y tratamientos con estrógenos pues reducen la eficacia del paracetamol, con los antiepilépticos, anticonvulsivos, antituberculosos, cloranfenicol, barbitúricos, colestiramina, diuréticos del asa, medicamentos para la gota (probenecid), metolopramida y domperidona, propranolol, zidovudina, no usar con AINES ni otros analgésicos (AEMPS, 2019).

3.5.6 Reacciones adversas

Raras: malestar, hipotensión y aumento de los niveles de transaminasas en sangre (AEMPS, 2019).

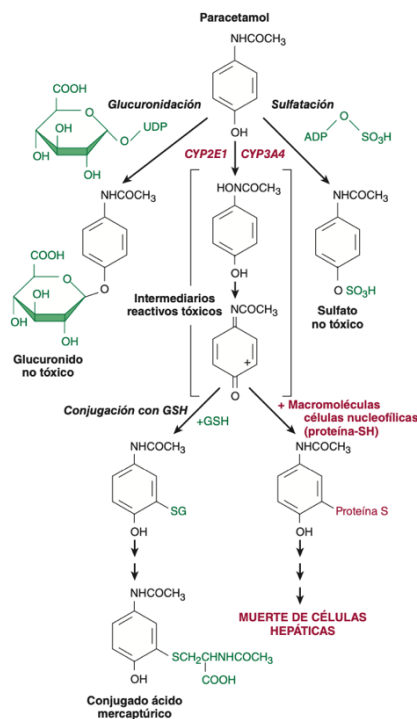
Muy raras: enfermedades del riñón, orina turbia, dermatitis alérgica, ictericia, alteraciones sanguíneas (neutropenia, anemia...), hipoglicemia, reacciones alérgicas, enrojecimiento o inflamación, urticaria y shock anafiláctico. El paracetamol puede dañar el hígado cuando se toma en dosis altas o en tratamientos prolongados (AEMPS, 2019).

3.5.7 Sobredosis

La ingestión de 15g puede ser fatal (Katzung, 2018). Mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia y dolor abdominal. A veces, puede ocurrir necrosis hepática, así como insuficiencia hepática, también puede ocurrir la muerte y la necesidad de un trasplante de hígado. El metabolismo por CYP2E1 libera un metabolito tóxico conocido como N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) (ver Figura No. 2). Los efectos tóxicos causados por este medicamento se atribuyen a NAPQI, no al paracetamol solo. Los pacientes en tratamiento con barbitúricos o alcohólicos crónicos pueden ser más susceptibles a la toxicidad de una sobredosis de paracetamol (AEMPS, 2019; DrugBank, 2020).

Cuando hay una toxicidad aguda de las 0-24h hay pocas manifestaciones clínicas como los vómitos, sudoración, anorexia y otros leves, de las 24-36h dolor abdominal, de las 36-72h inicio del clínico analítico del fallo hepático y ocasionalmente renal; de las 72-96 horas puede generar ictericia, sangrados, fallo hepático, renal y coma (Laita, Álvarez, Izquierdo, González y Aldana, 1990; Mancipe, Fernández y Fernández, 2010).

Figura No. 2. Metabolismo del paracetamol.



Fuente: Katzung, (2018).

3.5.8 Antídoto: N-Acetilsisteína

Es el antídoto específico para la intoxicación con paracetamol, pues este es precursor de la síntesis del glutatión (el cual el paracetamol reduce causando toxicidad), por lo que normaliza los niveles. El glutatión elimina los radicales libres que pueden causar daño a los tejidos y que se liberan en los procesos inflamatorios. Es eficaz solo si se administra dentro de las 15-16h proingesta (AEMPS, 2019).

Su administración en las primeras 8h de ingestión del paracetamol es efectiva pues ayuda a restituir los niveles hepáticos de glutatión lo cual lleva a la detoxificación de los metabolitos tóxicos o impide su formación; además, ayuda a reparar el daño oxidativo. Se recomienda su uso vía oral o parenteral durante 20-72h. En Europa, Canadá y Australia se administra por vía intravenosa por 20 horas, mientras que otros protocolos indican dosis inicial de 140 mg/kg, seguida de 17 dosis de 70 mg/kg cada cuatro horas (Laita, Álvarez, Izquierdo, González y Aldana, 1990; Mancipe, Fernández y Fernández, 2010).

Los principales efectos adversos de la N-acetilcisteína endovenosa son hipotensión y urticaria, las cuales son dosis-dependientes; por vía oral los efectos adversos son náuseas y vómitos. Se debe tener en cuenta el uso de otros medicamentos como la carbamazepina pues puede aumentar el riesgo de ataques de epilepsia, no mezclar con antibióticos pues se inactiva su actividad (AEMPS, 2019).

3.5.9 Especificaciones de farmacopea

Los comprimidos no deben tener menos del 90% y no más del 110% de la cantidad declarada de paracetamol. El envase debe ser de cierre perfecto, la disolución debe ser en buffer de fosfato a pH5.8 no menos del 80% de la cantidad declarada debe estar disuelta (ANMAT, 2003).

3.6 Ensayos de calidad

La calidad es la totalidad de características de una entidad que influyen en la capacidad para satisfacer las necesidades (García, Campoverde y Jaramillo, 2015). Los ensayos de control de calidad de productos farmacéuticos son análisis repetitivos de muestras de los

medicamentos y es una de las etapas más importantes para tener medicamentos de calidad, seguros y eficaces. Los requisitos de calidad de un medicamento implican que diferentes lotes de un producto conserven durante su fabricación, condiciones idénticas, que les permitan garantizar estabilidad y efectividad en el momento de la aplicación y durante el tiempo (Daste, 2015).

Es muy importante la calidad de un medicamento, pues debe tener eficacia, evaluada por la acción farmacológica, seguridad, determinada por la correcta dosificación y efectos adversos mínimos y por la estabilidad, es decir, conservar las características especificadas en el tiempo de vida útil del mismo (Manzano y Morales, 2003).

3.6.1 Ensayos de desintegración

El método de desintegración es una prueba importante para medir el tiempo en que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas; es útil para asegurar la calidad de las formas farmacéuticas (Lüllmann, Mohr y Hein, 1010). El ensayo no se utiliza para masticables, trociscos y tabletas de liberación retardada. La liberación completa es cuando queda sobre la malla solo los fragmentos insolubles, residuos del recubrimiento o una masa sin núcleo palpable. Según el tipo de comprimido se realiza la prueba, generalmente se realiza a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ya que esa es la temperatura corporal promedio (USP, 2019).

3.6.2 Perfiles de disolución

La absorción de un fármaco con forma farmacéutica sólida depende de la liberación del principio activo, la disolución y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal (FDA, 2018).

El ensayo de disolución es un ensayo de control de calidad; evalúa parámetros fisicoquímicos y determina la cantidad de un fármaco que se disuelve por la unidad de tiempo bajo las condiciones establecidas en la monografía. Es un ensayo imprescindible para la determinación de la liberación del fármaco, se determina la cantidad o el porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas y varía con la forma farmacéutica en que se administra. Además, funciona para determinar

si se cumplen o no las normas de calidad (Zegara, 2009; Falconi, 2012).

3.7 Ensayos de cuantificación

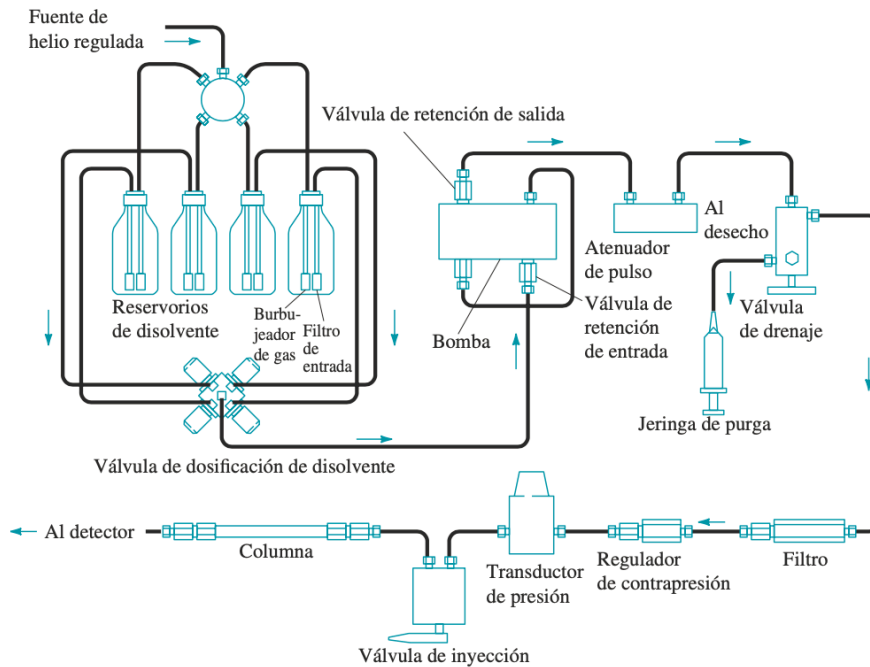
3.7.1 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Es un tipo de cromatografía usada para separar y determinar especies en una variedad de materiales. Esta combina una fase móvil líquida y una fase estacionaria finamente dividida con el fin de obtener velocidades de flujo satisfactorias. HPLC es un método eficiente, altamente selectivo, se requiere una pequeña muestra para hacer el análisis, son adaptables a un análisis cuantitativo y cualitativo, se puede usar con compuestos no volátiles y térmicamente estables y puede aplicarse a iones inorgánicos (Skoog, West, Holler y Crouch, 2014).

El principio se basa en que una fase móvil pasa por la columna donde se encuentra la fase estacionaria, los líquidos son retenidos por esta fase por lo que se permite la separación. La columna posee platos teóricos en los cuales se establece el equilibrio de la especie entre ambas fases (Skoog, West, Holler y Crouch, 2014). Consta de un dispositivo de suministro de eluyentes (bombeo), dispositivo de inyección, conducciones y conexiones, fase estacionaria, fase móvil, columna, detector y registrador (ver Figura No. 3) (Harris y Berenguer, 2007).

El detector UV/VIS es de los más comunes en HPLC, estos absorben la luz UV o visible en el eluyente. Consiste en una lámpara de deuterio, monocromador y una pequeña celda. Múltiples analitos absorben en la región UV, estos son denominados cromóforos son grupos funcionales responsables de la absorción en la región UV-VIS, como los alquenos, carbonilos, entre otros. Debido a que los electrones de los enlaces dobles y triples de las moléculas orgánicas no están unidos tan fuertemente son más fáciles de excitar y pueden ser leídos en la región UV-VIS (Skoog, West, James, Chourch, 2015; Wade, 2011; Hernández y González, 2002; Dong, 2006).

Figura No. 3. Esquema de cromatógrafo líquido de alta resolución.



Fuente: Skoog, West, James y Crouch (2014).

3.8 Normas de etiquetado: normas del reglamento técnico centroamericano RTCA 11.01.02:04 para comprimidos

3.8.1 Etiquetado primario

El envase primario es el recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en su forma farmacéutica terminada. La información que debe contener es la siguiente:

1. Denominación del medicamento.
2. Nombre completo del/los principios activos y su concentración. Se acepta omitir en el blister los PA's de medicamentos polifármacos, siempre y cuando se indiquen en el empaque secundario. Para empaques multidosis se acepta no rotular cada dosis, siempre y cuando esta información se conserve para el usuario, según las condiciones de dispensación del producto (esta excepción no aplica para productos de venta libre).
3. Nombre del laboratorio o empresa responsable o el logotipo que lo identifique.
4. Número de lote.

5. Fecha de vencimiento.
6. Contenido, en unidades (solo si es frasco).
7. Forma farmacéutica (cuando no tenga envase o empaque secundario).
8. Vía de administración (cuando no tenga envase o empaque secundario) para supositorios, óvulos, tabletas vaginales, aunque tenga envase o empaque secundario.
9. Número de registro sanitario (cuando no tenga envase o empaque secundario).

(RTCA, 2014)

3.8.2 Etiquetado secundario

Es el envase definitivo de distribución y comercialización dentro del cual se coloca el envase primario que contiene el medicamento en su forma farmacéutica definitiva. La información que debe contener es la siguiente:

1. Denominación del medicamento.
2. Número de lote.
3. Fecha de vencimiento.
4. Contenido, en unidades.
5. Forma farmacéutica.
6. Vía de administración, incluyendo indicación especial, cuando aplique.
7. Composición del producto por unidad de dosis, nombres completos de PA's y su concentración.
8. Uso pediátrico o frase equivalente (solo para productos de uso pediátrico).
9. Manténgase fuera del alcance de los niños o frase similar.
10. Modalidad de venta.
11. Número de registro sanitario.
12. Nombre del laboratorio fabricante y país de origen.
13. Nombre de la empresa responsable y país (si es diferente al fabricante).
14. Nombre del laboratorio acondicionador o empacador (si es diferente al fabricante o responsable) y país.
15. Condiciones de almacenamiento.
16. Leyendas especiales.

- a. Debe indicar: “No administrar más de cinco (5) veces al día la dosis recomendada, ni por más de cinco (5) días consecutivos a niños, ni por más de diez (10) días consecutivos a adultos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al medico”.

(RTCA, 2014)

3.8.3 Productos de venta libre

Deberán consignar en el etiquetado del envase/empaque primario si no tienen envase/empaque secundario o en el envase/empaque secundario si no tienen inserto, sus indicaciones, precauciones, contraindicaciones y dosis (RTCA, 2014).

4 MARCO METODOLÓGICO

4.1 Objetivos

4.1.1 Objetivos generales

- Determinar el cumplimiento de los parámetros de calidad fisicoquímicos de los productos multifuente y del innovador de Paracetamol.
- Comparar los productos analizados y determinar si cumplen con los parámetros fisicoquímicos establecidos por la USP.

4.1.2 Objetivos específicos

- Analizar los perfiles de disolución de comprimidos de paracetamol multifuente frente a un innovador.
- Comparar los ensayos de desintegración de comprimidos de paracetamol multifuente frente a un innovador.
- Cuantificar el contenido de Paracetamol de los comprimidos por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
- Evaluar el etiquetado del empaque de los comprimidos multifuente y el innovador.

4.2 Hipótesis

Hipótesis de investigación (Hi)

No existe diferencia significativa entre la cantidad de paracetamol de los productos multifuente respecto a la de referencia; comercializados en Guatemala.

Hipótesis nula (Ho)

Existe diferencia significativa entre la cantidad de paracetamol de los productos multifuente respecto a la de referencia; comercializados en Guatemala.

4.3 Variables

Cuadro No. 1. Definición conceptual y operacional de las variables a estudiar.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Perfil de desintegración	Mide el tiempo en que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas; es útil para asegurar la calidad de las formas farmacéuticas (Lüllmann, Mohr y Hein, 1010).	Tiempo en que 12 comprimidos se desintegran en partículas con el desintegrador (USP, 2019).
Perfil de disolución	El ensayo de disolución es un ensayo de control de calidad; evalúa parámetros fisicoquímicos y determina la cantidad de un fármaco que se disuelve por la unidad de tiempo bajo las condiciones establecidas en la monografía. Se determina la cantidad o el porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas y varía con la forma farmacéutica en que se administra (Zegara, 2009; Falconi, 2012).	Cuantificación del principio activo que se disuelve en 30 minutos mediante el uso del disolutor, aparato 2. Debe estar disuelto el 80% en 30 minutos (USP, 2019).
Concentración del paracetamol	Determinación de la concentración del analito (Skoog, West, James y Crouch, 2015).	Determinación de la concentración del principio activo en una tableta mediante ensayos de HPLC. No más del 110% y no menos del 90% de la cantidad declarada (USP, 2019).
Etiquetado primario	Etiqueta del envase primario (recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en su forma farmacéutica terminada) (RTCA, 2014).	Evaluación de parámetros especificados en las normas del reglamento técnico centroamericano RTCA 11.01.02:04 para comprimidos.
Etiquetado secundario	Etiqueta del envase definitivo de distribución y comercialización dentro del cual se coloca el envase primario que contiene el medicamento en su forma farmacéutica definitiva (RTCA, 2014).	Evaluación de parámetros especificados en las normas del reglamento técnico centroamericano RTCA 11.01.02:04 para comprimidos.

4.4 Población y muestra

Población: comprimidos de paracetamol multifuente (A y B) y el de referencia.

Muestra: 5 lotes distintos de cada producto: 44 comprimidos de cada lote.

4.5 Procedimiento

4.5.1 Ensayo de desintegración

Se colocó un comprimido en cada uno de los 6 tubos de la canasta del desintegrador y se puso a funcionar con agua tibia. Se cuantificó el tiempo que tardaron en desintegrarse.

(ANMAT, 2003; USP, 2019)

4.5.2 Ensayo de disolución

- **Curva de calibración:**

Se usó paracetamol estándar grado USP y se realizó una curva de calibración de 1, 3, 5, 10, 15 y 20 ppm.

- **Ensayo**

Se empleó el disolutor, aparato 2, a 50 rpm en la solución reguladora de fosfato pH 5.8 por 30 minutos. Se colocó una tableta en 6 vasos del disolutor y se puso a funcionar el aparato. Se tomaron alícuotas de 5mL de cada vaso cumplidos los 30 minutos. Se tomó 1mL de los 5mL y aforó a 50mL con agua destilada. Se midió absorbancia por espectrofotometría UV/VIS (243nm) y se determinó concentración diluida comparando con curva de calibración.

(ANMAT, 2003; USP, 2019)

4.5.3 Ensayo de cuantificación

- **Preparación**

Cromatografía líquida de alta resolución con detector UV ajustado a 243nm con columna con fase estacionaria constituida por octadecilsilano. Temperatura de la columna 40°C Velocidad de flujo: 0.5mL/min.

- **Especificaciones**

Eficiencia de la columna no menor de 1000 platos teóricos; factor de asimetría no mayor de 2; desviación estándar no mayor al 2%.

- **Fase móvil**

Agua-metanol (90:10) y se degasificó.

○ **Solución madre**

Se disolvió el Paracetamol en Fase móvil para obtener una solución de 0.1mg/L y se pasó a través de un filtro.

○ **Solución muestra**

Se obtuvo una solución 0.01mg/mL de paracetamol en fase móvil a partir de la solución madre y se pasó por un filtro.

○ **Muestra**

Se pesó y redujo a polvo fino diez comprimidos de Paracetamol. Se pesó el equivalente a 12.5mg de paracetamol y se aforó a 25mL de fase móvil. Se transfirió 0.2 ml de esta solución a un matraz aforado de 10mL aforar con fase móvil, se mezcló y filtró.

○ **Medición**

Se inyectó cada muestra en el cromatógrafo en volúmenes iguales (10µL) de la preparación estándar y la muestra. Se registraron cromatogramas y se midieron las respuestas de los picos principales.

○ **Curva de calibración:**

Se usó paracetamol estándar grado USP para hacer una curva de calibración de 0, 3, 5, 10, 15 y 20 ppm. Se calculó la cantidad de Paracetamol por tableta.

(ANMAT, 2003; USP, 2019)

4.5.4 Ensayo de identificación

Se usaron los cromatogramas del ensayo de cuantificación para determinar la identidad del principio activo.

(ANMAT, 2003; USP, 2019)

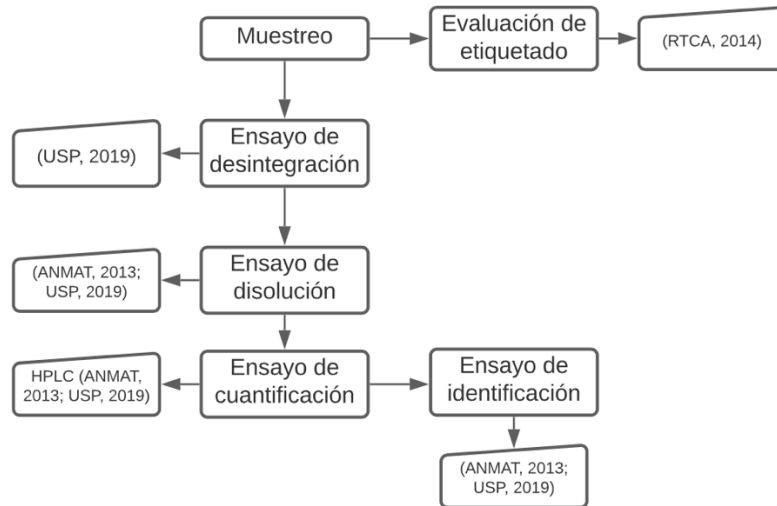
4.5.5 Evaluación de etiquetado

Se evaluaron de los aspectos que indican las normas del reglamento técnico centroamericano RTCA 11.01.02:04 para comprimidos en envase primario y secundario (si aplica).

(RTCA, 2011)

4.6 Diseño de investigación

Figura No. 4. Diagrama de flujo del proceso.



Elaboración propia

4.7 Análisis estadístico

Estadística descriptiva: se calculó la media, desviación estándar, coeficiente de variación, intervalo de confianza para la media poblacional, la diferencia de medias poblacionales entre el de referencia y genérica para determinar similitud o diferencia entre análisis de calidad de las muestras y análisis ANOVA.

5 MARCO OPERATIVO

5.1 Recolección y tratamiento de datos

- Se obtuvieron los comprimidos en farmacias localizadas dentro del departamento de Guatemala y se verificaron los lotes de los mismos. Posterior, se realizaron los ensayos de calidad fisicoquímicos.

5.2 Recursos

5.2.1 Recursos humanos:

- Asesora: Licda. Ana Luisa Mendizábal.
- Revisora: Licda. Fabiola Prado de Micheo.
- Gabriela Alejandra Noriega Peláez.

5.2.2 Recursos materiales:

- Desintegrador con canastas.
- Disolutor, aparato 2.
- Espectrofotómetro UV/VIS Agilent 8453E.
- Cromatógrafo líquido de alta resolución con detector UV/VIS marca Agilent 1100.
- Columna con fase estacionaria constituida por octadecilsilano.
- Sonicador.
- Paracetamol estándar.
- Buffer de fosfatos.
- Agua destilada.
- Metanol

6 RESULTADOS

6.1 Características físicas.

Cuadro No. 2. Características físicas de los comprimidos.

Características físicas			
Característica	Marca líder	Multifuelle A	Multifuelle B
Vía de administración	Oral	Oral	Oral
Dosis	500mg	500mg	500mg
Forma	Oblonga	Redonda	Redonda
Color	Blanco	Blanco	Blanco
Otras características	Nombre del laboratorio y “500”.	Ranura de un lado, logo del laboratorio y “ACE”.	-

6.2 Ensayos de desintegración

Cuadro No. 3. Ensayos de desintegración.

Tiempo de desintegración (± 0.16 seg)			
Ensayo	Marca líder	Multifuelle A	Multifuelle B
1	59	135	130
2	50	145	128
3	55	160	126
4	48	161	156
5	47	170	146
Promedio	51.8(5.07)	154.2(14.00)	137.2(13.16)

6.3 Dureza

Cuadro No. 4. Ensayos de dureza.

Ensayo	Marca líder		Multifuentes A		Multifuentes B	
	Dureza (N)	CV (%)	Dureza (N)	CV (%)	Dureza (N)	CV (%)
1	124.5(3.54)	2.84	130.5(4.95)	3.79	141.5(12.02)	8.50
2	142(7.07)	4.98	101(12.73)	12.60	146(5.66)	3.87
3	141(0)	0	118(24.04)	20.37	150(0)	0
4	141.5(0.71)	0.50	132(7.07)	5.36	143(9.19)	6.41
5	121.5(13.44)	11.05	125(16.97)	13.58	142.5(3.54)	2.48
Promedio	134.1 (10.19)	7.60	121.3(12.61)	10.39	144.6(3.45)	2.39

6.4 Curva de calibración

Cuadro No. 5. Estadística de la curva de calibración de paracetamol HPLC.

Analito	Ecuación de la recta*	Coefficiente de correlación (R ²)
Paracetamol	$y = (74.23211)x$	0.99999

*En donde “x” es la concentración del paracetamol en ppm y “y” es el área.

Cuadro No. 6. Estadística de la curva de calibración de paracetamol UV/VIS.

Analito	Ecuación de la recta*	Coefficiente de correlación (R ²)
Paracetamol	$y = (0.0617)x$	0.9999

*En donde “x” es la concentración del paracetamol en ppm y “y” es la absorbancia.

6.5 Ensayos de disolución

Cuadro No. 7. Ensayos de disolución.

Ensayo	Marca líder		Multifuentes A		Multifuentes B	
	Porcentaje disuelto (%)	CV (%)	Porcentaje disuelto (%)	CV (%)	Porcentaje disuelto (%)	CV (%)
1	101.69(1)	0.98	103.73(1.43)	1.38	107.59(1.45)	1.35
2	105.43(0.83)	0.78	106.42(1.16)	1.09	105.15(1.12)	1.07
3	103.10(1.28)	1.24	107.16(1.91)	1.78	108.29(1.13)	1.04
4	102.06(3.91)	3.83	105.92(0.53)	0.5	106.00(2.18)	2.05
5	103.51(1.43)	1.38	105.14(1.53)	1.45	106.55(1.80)	1.69
Promedio	103.16(1.47)	1.43	105.67(1.31)	1.24	106.72(1.25)	1.17

Cuadro No. 8. Comparación de medias de los ensayos de disolución.

Ensayo	Líder y multifuentes A (%)	Líder y multifuentes B (%)
Intervalo de confianza	$1.2954 \leq \mu_1 - \mu_2 \leq 2.7046$	$2.8695 \leq \mu_1 - \mu_2 \leq 4.2505$

Cuadro No. 9. Anova de un factor de comparación de ensayos de disolución.

Fuente de variación	Suma cuadrática	Grados de libertad	Suma cuadrática media	F	f-crit	Valor-p
Entre grupos	200.4896	2	100.2448	25.2673	3.1013	2.229×10^{-9}
Dentro de grupos	345.1603	87	3.9673			
Total						

6.6 Ensayo de cuantificación

Cuadro No. 10. Ensayos de cuantificación.

Ensayo	Marca líder		Multifuentes A		Multifuentes B	
	Contenido (mg)	Porcentaje del PA (%)	Contenido (mg)	Porcentaje del PA (%)	Contenido (mg)	Porcentaje del PA (%)
1	537.15	107.43	477.67	95.53	495.34	99.07
2	526.84	105.37	521.90	104.38	450.16	90.03
3	511.70	102.34	476.30	95.26	475.42	95.08
4	495.92	99.18	502.75	100.55	465.44	93.09
5	518.30	103.66	486.83	97.37	513.50	102.70
Promedio	517.98	103.60	493.09	98.62	479.97	95.99
Desviación estándar	15.88	3.12	19.25	3.85	24.90	4.98

Cuadro No. 11. Comparación de medias de los ensayos de cuantificación.

Ensayo	Líder y multifuentes A (mg)	Líder y multifuentes B (mg)
Intervalo de confianza	$16.0502 \leq \mu_1 - \mu_2 \leq 33.9098$	$27.442 \leq \mu_1 - \mu_2 \leq 48.578$

6.7 Etiquetado primario

Cuadro No. 12. Evaluación de etiquetado primario.

Etiquetado primario			
Aspecto	Marca líder	Multifunte A	Multifunte B
Denominación del medicamento.	Sí	Sí	Sí
Nombre completo del/los principios activos y su concentración.	Sí	Sí	Sí
Nombre del laboratorio o empresa responsable o el logotipo que lo identifique.	Sí	Sí	Sí
Número de lote.	Sí	Sí	Sí
Fecha de vencimiento.	Sí	Sí	Sí
Contenido, en unidades (solo si es frasco).	N/A	N/A	N/A
Forma farmacéutica (cuando no tenga envase o empaque secundario).	Sí	Sí	Sí
Vía de administración (cuando no tenga envase o empaque secundario) para supositorios, óvulos, tabletas vaginales, aunque tenga envase o empaque secundario.	Sí	No	Sí
Número de registro sanitario (cuando no tenga envase o empaque secundario).	Sí	No	No
Leyendas especiales	Sí	No	No
a. Debe indicar: “No administrar más de cinco (5) veces al día la dosis recomendada, ni por más de cinco (5) días consecutivos a niños, ni por más de diez (10) días consecutivos a adultos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico”.	Sí	No	No

6.8 Etiquetado secundario

Cuadro No. 13. Evaluación de etiquetado secundario.

Etiquetado secundario			
Aspecto	Marca líder	MultifFuente A	MultifFuente B
Denominación del medicamento.	Sí	Sí	Sí
Número de lote.	Sí	Sí	Sí
Fecha de vencimiento.	Sí	Sí	Sí
Contenido, en unidades.	Sí	Sí	Sí
Forma farmacéutica.	Sí	Sí	Sí
Vía de administración, incluyendo indicación especial, cuando aplique.	Sí	Sí	Sí
Composición del producto por unidad de dosis, nombres completos de PA's y su concentración.	Sí	Sí	Sí
Manténgase fuera del alcance de los niños o frase similar.	Sí	Sí	Sí
Modalidad de venta.	Sí	Sí	Sí
Número de registro sanitario.	Sí	Sí	Sí
Nombre del laboratorio fabricante y país de origen.	Sí	Sí	Sí
Nombre de la empresa responsable y país (si es diferente al fabricante).	Sí	Sí	Sí
Nombre del laboratorio acondicionador o empacador (si es diferente al fabricante o responsable) y país.	Sí	Sí	Sí
Condiciones de almacenamiento.	Sí	Sí	Sí
Precauciones, contraindicaciones, advertencias y dosis (si no están incluidas en el inserto).	Sí	Sí	Sí

Aspecto	Marca líder	Multifuentes A	Multifuentes B
Leyendas especiales	Sí	-	Sí
Debe indicar: “No administrar más de cinco (5) veces al día la dosis recomendada, ni por más de cinco (5) días consecutivos a niños, ni por más de diez (10) días consecutivos a adultos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico”.	Sí	En inserto	Sí

7 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El paracetamol es un fármaco analgésico y antipirético usado ampliamente por la población guatemalteca. Se determinó similitud entre los medicamentos analizados por medio de ensayos de disolución, desintegración y cuantificación. Se analizaron las características fisicoquímicas de los productos, así como sus características organolépticas.

Se determinaron y se compararon los parámetros fisicoquímicos de paracetamol multifuente y el producto de marca líder establecidos en la USP 42 y del etiquetado según el RTCA. Además de evaluar la similitud entre los parámetros analizados.

Se determinó el tiempo de desintegración de los productos, el de marca líder tuvo tiempo de desintegración de 51.8(5.07) seg siendo el más bajo, seguido por el multifuente B 137.2(13.16) seg y el multifuente A 154.2(14.00) seg. Por otro lado, la dureza de los comprimidos fue mayor en el multifuente B de 144.6(3.45)N, seguido por el líder 134.1(10.19)N y luego el multifuente A 121.3(12.61)N. Todas cumplen con el tiempo de desintegración establecido, el cual es no más de 30 minutos.

Los distintos métodos de cuantificación (HPLC detector UV/VIS) y de disolución (UV/VIS) utilizados fueron precisos y exactos al mostrar curvas de calibración con un coeficiente de correlación de 0.9999 (ver Figura No. 5 y 6, página 45); Además, se demostró que fueron útiles para la medición de la concentración del fármaco en los medicamentos analizados de los tres laboratorios.

Se efectuó una identificación del principio activo, coincidieron los tres productos con el estándar de referencia analizado a 243nm, por lo que cumple con dicho parámetro establecido en la USP 42.

El porcentaje de disolución del producto de marca líder en Guatemala fue, en promedio, 103.16(1.47)% con un coeficiente de variación (CV) de 1.43%, por ende; cumple con los parámetros establecidos por la USP, que debe ser mayor al 80% de la cantidad de principio activo establecida en la etiqueta. El producto multifuente A tuvo un porcentaje de disolución, en promedio, de 105.67(1.31)% con un CV de 1.43% por lo que cumple con los parámetros; y por último, el producto multifuente B tuvo una disolución, en promedio de 106.72(1.25)% con un CV de 1.17%, por lo que cumple.

Todos los productos analizados cumplen con los parámetros de disolución establecidos en la USP 42, se encuentran cerca del 100% de la cantidad establecida de la etiqueta. El coeficiente de variación de los tres productos fue bajo por lo que los 30 comprimidos analizados de cada laboratorio tuvieron una disolución similar. El análisis de la diferencia de medias de los porcentajes entre el producto de marca líder y el multifuente A demostraron, con un 95% de confianza, un intervalo de diferencia de 1.2954% a 2.7046%, por lo que no varía de forma significativa. Mientras que la comparación de la diferencia de medias de los porcentajes entre el producto de marca líder y el multifuente B demostraron, con un 95% de confianza, un intervalo de diferencia entre 2.8695% a 4.2505%, por lo que tampoco varían de forma significativa.

El ensayo de cuantificación demostró que el producto de marca líder tuvo una concentración de 517.98mg, el multifuente A 493.09mg y el multifuente B 513mg de paracetamol. Por ende, todos cumplen con los parámetros establecidos por la USP 42, que indica que debe haber no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad declarada de paracetamol en el empaque.

El análisis de la diferencia de medias de la cuantificación entre el producto de marca líder y el multifuente A demostraron, con un 95% de confianza, un intervalo de diferencia de 16.0502 mg a 33.7541 mg, por lo que no varía de forma significativa. Mientras que la comparación de la diferencia de medias de la cuantificación entre el producto de marca líder y el multifuente B demostraron, con un 95% de confianza, un intervalo de diferencia entre 127.442mg, por lo que 48.578mg.

Con un 95% de confianza, mediante un análisis ANOVA, debido a que F es de 25.27 y f crítico es de 3.10, se rechaza la hipótesis nula a favor de la de investigación, afirmando que no existe diferencia significativa entre la cantidad de paracetamol de los productos multifuente analizados respecto a la de referencia.

Respecto al etiquetado primario, el de marca líder cumple con todos los aspectos; el multifuente A no posee vía de administración, número de registro sanitario y leyendas especiales; mas sí lo indican en el empaque secundario. El multifuente B no posee número de registro sanitario y leyendas especiales; mas sí lo indican en el empaque secundario. En el etiquetado secundario, todos cumplen con los aspectos indicados en el RTCA. Un aspecto importante a tomar en cuenta que los tres productos farmacéuticos son vendidos de forma individual en las farmacias, por ende, deberían tener todas las especificaciones que se encuentran en el apartado de etiquetado primario; ya que no todos los pacientes conocen dichos aspectos.

El paracetamol, al ser un producto de alto consumo en Guatemala, es importante que se evalúen los aspectos fisicoquímicos que están establecidos en la USP 42, ya que estos deben ser cumplidos por todos los medicamentos. Se concluye que los productos de los 15 lotes analizados cumplen con las características establecidas en la USP y son químicamente iguales y tienen bioequivalencia debido a que los perfiles de disolución son similares.

8 CONCLUSIONES

1. Se determinó que todos los productos analizados cumplen con los parámetros fisicoquímicos establecidos por la USP.
2. Los ensayos de disolución de marca líder tuvo un porcentaje disuelto de 103.16(1.47)%, el multifuente A 105.67(1.31)% y el multifuente B 106.72(1.25)%; por lo que todos cumplen teniendo más del 80% disuelto; la diferencia, según el test t de diferencia de medias habrá de un 1.2954% a 4.2505% de diferencia entre los productos analizados.
3. Los ensayos de desintegración cumplieron con los parámetros de la USP, teniendo un tiempo menor a 30 minutos.
4. Los ensayos de cuantificación cumplen con los parámetros de la USP de no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad establecida en la etiqueta. En la marca líder hubo una cantidad de 517.98mg, el multifuente A 493.09 mg y el multifuente B 513.50 mg de paracetamol. La diferencia, según el test t de diferencia de medias habrá de un 16.0259mg a 48.578mg de diferencia entre los productos analizados.
5. Los productos cumplen con el etiquetado según el RTCA si se venden junto con el empaque secundario, mas estos productos también son comercializados de forma individual, por ello, los multifuente deberían implementar y agregar las especificaciones faltantes.

6. determinó que el método empleado para la determinación del acetaminofén es confiable ya que tuvo un coeficiente de correlación de 0.9999 tanto para el ensayo de cuantificación como para el de disolución.
7. Según el análisis ANOVA entre factores, se rechaza la hipótesis nula a favor de la de investigación, afirmando que no existe diferencia significativa entre la cantidad de paracetamol de los productos multifuente analizados respecto a la de referencia.

9 RECOMENDACIONES

1. Para garantizar la calidad y el cumplimiento de los productos según su bioequivalencia y biodisponibilidad, se recomienda generar una base legal para productos con baja biodisponibilidad, principalmente los grupos de clase III fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad y de clase IV fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad.
2. Crear y difundir guías y normas, por parte de las autoridades sanitarias, que permitan determinar la bioequivalencia de los productos farmacéuticos para exigir a las compañías farmacéuticas la determinación de la intercambiabilidad de los productos multifuente con el de marca líder.
3. Instaurar capacitaciones al personal sanitario para la inspección del etiquetado de los productos a comercializar en Guatemala según la modalidad de venta del medicamento, puesto que no cumplen todos los aspectos requeridos, esto para que se cumplan con los requisitos establecidos y que la población cuente con la información completa y correcta.
4. Establecer programas de capacitación del personal sanitario en Guatemala para la inspección y evaluación de las instalaciones de producción para la realización de estudios de bioequivalencia y ensayos in vitro para la evaluación y registro de medicamentos multifuente en las entidades de control de medicamentos.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. AEMPS. (2019). *Hidonac antídoto 200 mg/ml concentrado para solución para perfusión*. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/58931/P_58931.pdf
2. AEMPS. (2019). *Paracetamol*. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/56423/P_56423.html
3. Ahumada, J., Santana, M. y Serrano, J. (2002). *Farmacología práctica para las diplomaturas de ciencias de la salud*. Madrid: Días de Santos.
4. Alarcón, I. (2005). *Evaluación de los perfiles de disolución de carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala*. Guatemala: UVG.
5. ANMAT. (2003). *Paracetamol*. Recuperado de: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_III/files/assets/basic-html/page324.html
6. ASEG. (2018). *¿En qué se diferencia el medicamento genérico del de marca?*. Recuperado de: <https://www.aeseg.es/es/preguntas-frecuentes-medicamentos-genericos>
7. Cabrera, D. (2007). *Fundamentos de química analítica básica*. Bogotá: UC.
8. Castillo, C. (2011). *Perfil de disolución de tabletas de cefadroxilo genérico de 500 miligramos comparado con medicamento innovador que se expenden en farmacias sociales ubicadas en la meseta central del departamento de Huehuetenango*. Guatemala: USAC.
9. Daste, C. (2015). *Control de Calidad en la Industria Farmacéutica*. Ecuador: PUCE.
10. Dong, M. (2006). *Modern HPLC practicing science*. USA: John Wiley & Sons, Inc.

11. DrugBank. (2020). *Acetaminophen*. Recuperado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00316>
12. Falconi, L. (2012). Bioequivalencia en medicamentos. *Rev Med Hered*; 23(4):221-222.
13. FDA. (2018). ¿Qué son los medicamentos genéricos?. Recuperado de: <https://www.fda.gov/media/112590/download>
14. FDA. (2018). *Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*. Recuperado de: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
15. García, C., Campoverde, J. Y Jaramillo, C. (2015). *Control de calidad de medicamentos*. Ecuador: UTMACH.
16. Harris, D. y Berenguer, V. (2007). *Análisis químico cuantitativo*. Barcelona: Reverté.
17. Hernández, G. (2011). *Tratado de medicina farmacéutica*. Madrid: Médica panamericana.
18. Hernández, L. Y González, C. (2002). *Introducción al análisis instrumental*. Barcelona: Ariel.
19. Hilmas, E. (2018). *Entender los medicamentos: qué son y para qué sirven*. Recuperado de: <https://kidshealth.org/es/teens/meds-esp.html>
20. Jover, A. y García, M. (2003). *Manual del auxiliar de Farmacia*. Madrid: Ed. Mad.
21. Katzung, B. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. McGraw Hills: USA
22. Laita, A., Álvarez, F., Izquierdo, B., González, H. y Aldana, J. (1990). Manejo de la intoxicación aguda por paracetamol. *Bol Pediatr*; 31: 19 – 27
23. Lüllmann, H., Mohr, K. Y Hein, L. (2010). *Farmacología*. México: Médica panamericana.
24. Mancipe, L., Fernández, D. y Fernández, D. (2010). Intoxicación por acetaminofén. *Rev. Med.*; 18(2): 221-227
25. Manzano, O. y Morales, M. (2003). *Formas Farmacéuticas Sólidas*. 3ra. ed. Barcelona: Grupo Gylsa,

26. MedlinePlus. (2019). *Contraindicaciones*. Recuperado de: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002314.htm>
27. MSD. (2018). *Reacciones adversas a los fármacos*. Recuperado de: <https://www.msmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos>
28. MSD. (2019). *Generalidades sobre la farmacocinética*. Recuperado de: <https://www.msmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/generalidades-sobre-la-farmacocin%C3%A9tica>
29. MSD. (2019). *Interacciones farmacológicas*. Recuperado de: <https://www.msmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/factores-que-afectan-la-respuesta-a-los-f%C3%A1rmacos/interacciones-farmacol%C3%B3gicas>
30. Ochaeta, C. (2014). *Determinación de a intercambiabilidad terapéutica de Clorhidrato de Propranolol genérico 40 mg tabletas, producido por laboratorios nacionales, por medio de la comparación de perfiles de disolución*. Guatemala: USAC.
31. Ochoa, S. (2018). *Sistema de clasificación biofarmacéutica en la solicitud de una bioexención*. Madrid: UC
32. OMS. (2007). *Medicamentos esenciales Lista Modelo de la OMS*. Recuperado de: https://www.who.int/medicines/publications/08_SPANISH_FINAL_EML15.pdf
33. RTCA. (2011). *Reglamento técnico centroamericano RTCA 11.01.02:04 para comprimidos*. Guatemala.
34. Sáenz, D. (1993). *Principios de farmacología general y administración de fármacos*. Costa Rica: UCR.
35. Sajquim, S. (2007). *Equivalencia terapéutica entre Aciclovir genérico y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución*. Guatemala: USAC.
36. Skoog, D., West, D., James, F y Crouch, S. (2015). *Fundamentos de química analítica*. USA: Cengage learning.
37. USP. (2019). *USP*. Tomado de: www.usp.org
38. Velasquez, A. (2008). *Comparación del perfil de disolución del Captopril en*

productos genéricos de producción Guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. Guatemala: USAC.

39. Wade, L. (2011). *Química Orgánica*. México: Pearson Educación.

40. Zegara, M. (2009). *Comparación de los perfiles de disolución de ibuprofeno en tabletas de 400mg genérico y producto innovador*. Perú: UNT.

11 ANEXOS

Glosario

Biodisponibilidad: La biodisponibilidad es la cantidad de fármaco que llega activo a la circulación sistémica, así como la velocidad en la que ingresa (Rey, 2001).

Bioequivalencia: Establece que un medicamento multifuente funciona de la misma manera y proporciona el mismo beneficio clínico que el medicamento de marca (FDA, 2018)

Contraindicación: Situación específica por la cual no debe utilizarse un fármaco ya que puede ser dañina para una persona (MedlinePlus, 2019).

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC): Es un tipo de cromatografía usada para separar y determinar especies en una variedad de materiales. El principio se basa en que una fase móvil pasa por la columna donde se encuentra la fase estacionaria, los líquidos son retenidos por esta fase por lo que se permite la separación (Skoog, West, Holler y Crouch, 2014; Harris y Berenguer, 2007).

Ensayo de desintegración: Es una prueba importante para medir el tiempo en que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas (USP, 2019).

Ensayo de disolución: Evalúa parámetros fisicoquímicos y determina la cantidad de un fármaco que se disuelve por la unidad de tiempo bajo las condiciones establecidas en la monografía (Zegara, 2009)

Envase primario: El envase primario es el recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en su forma farmacéutica terminada (RTCA, 2014).

Envase secundario: Es el envase definitivo de distribución y comercialización dentro del cual se coloca el envase primario que contiene el medicamento en su forma farmacéutica definitiva (RTCA, 2014).

Farmacocinética: Son los efectos del organismo sobre el fármaco, se refiere al movimiento de los medicamentos por el organismo. Incluye la fase de absorción, biodisponibilidad, distribución, metabolismo y excreción (MSD, 2019).

Farmacodinámica: Son los efectos del fármaco sobre el organismo, la unión a los receptores, efectos e interacciones químicas; determina la aparición, duración e intensidad de los efectos de los fármacos (MSD, 2019).

Interacciones farmacológicas: Son alteraciones de los efectos de un fármaco por el uso previo o simultaneo de otros fármacos, alimentos o suplementos alimenticios (MSD, 2019).

Medicamento multifuente: Es creado para ser igual a un medicamento de marca ya comercializado, en cuanto a dosificación, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de rendimiento y uso (FDA, 2018).

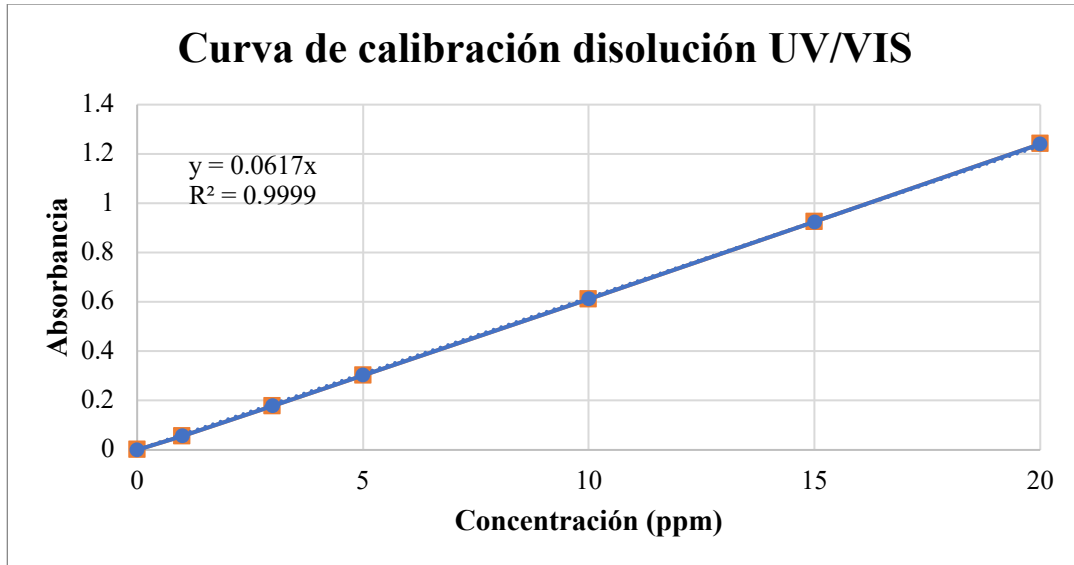
Medicamento innovador o de referencia: Son los medicamentos que salen de primero al mercado y recibieron la autorización de comercialización por la demostración de su eficacia y seguridad por medio de ensayos clínicos (Falconi, 2012).

Reacciones adversas: Son los efectos no deseados de un fármaco que, en dosis dentro del rango terapéutico, provocan malestar o pueden ser peligrosos (MSD, 2018).

Paracetamol: Es un analgésico y antipirético recomendado como medicamento de primera línea para el dolor y fiebre. Es un fármaco derivado de la fenacetina y es un inhibidor débil de la COX-1 y COX-2 de tejidos periféricos sin efectos antiinflamatorios significativos (Katzung, 2018; AEMPS, 2019; DrugBank, 2020).

Curvas de calibración

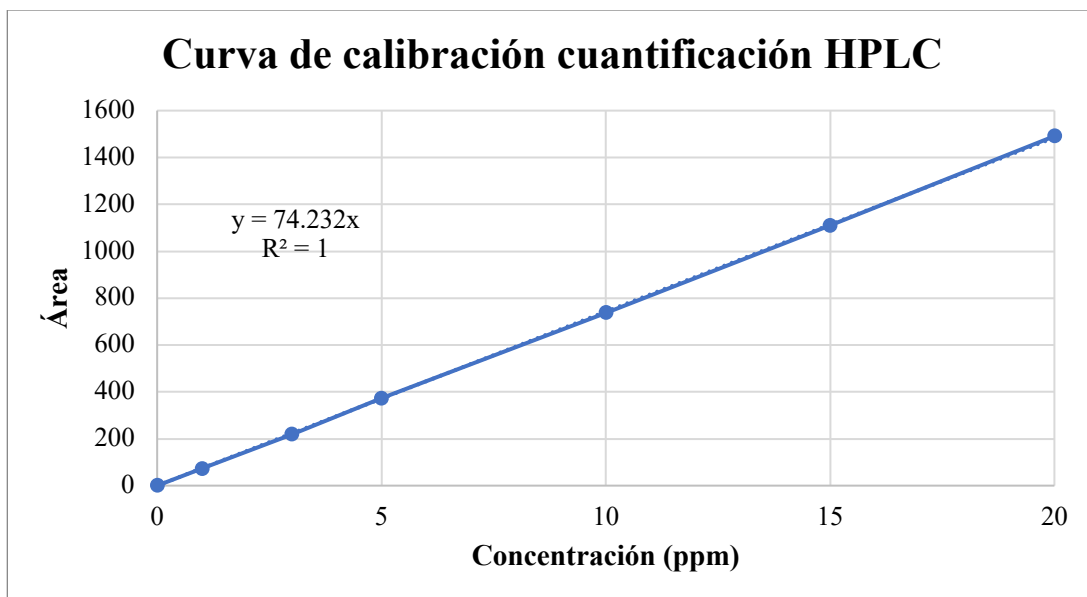
Figura No. 5. Curva de calibración ensayo de disolución.



Medido con espectrofotómetro UV/VIS Agilent 8453E.

Elaboración propia

Figura No. 6. Curva de calibración ensayo de cuantificación.



Medido con cromatógrafo líquido de alta resolución marca Agilent 1100.

Elaboración propia.

