

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Intercambiabilidad terapéutica entre
metoclopramida genérica y el medicamento
innovador Primperam® tabletas 10 mg, Ayacucho
2016**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por la:
Bach. GÓMEZ QUISPE, Mónica

AYACUCHO – PERÚ
2016

*A mis padres Fabio y Erlinda
quienes son mi principal motivación,
a mi hermano, docentes y amigos.*

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjadora de profesionales para la vida.

A la Facultad de Ciencias de la Salud y a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por acogerme en sus aulas y a los profesores quienes con sus amplios conocimientos me formaron y guiaron mi formación profesional.

Al Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Medicamentos y Fitomedicamentos (CEDACMEF), por permitirme hacer realidad este proyecto.

Al Mg. Marco Rolando ARONES JARA, docente de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, por su asesoría y conducción en el presente trabajo.

A mis padres y todas las personas que me brindaron su apoyo, sugerencias y consejos durante el desarrollo de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

	Página
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE GENERAL.....	vii
ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xiii
RESUMEN.....	xvii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Nomenclatura y definiciones generales.....	4
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
3.1. Lugar de ejecución.....	19
3.2. Definición de la población y muestra.....	19
3.2.1. Población.....	19
3.2.2. Muestra.....	20
3.2.3. Estándar secundario.....	20
3.3. Diseño metodológico	20
3.3.1. Tipo de estudio	20
3.3.2. Diseño experimental	20
3.3.3. Proceso de recolección de datos.....	20
3.3.3.1. Control de calidad.....	20
3.3.3.5. Procedimiento perfiles de disolución	22
3.4. Análisis de datos.....	23
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	35
VI. CONCLUSIONES.....	41
VII. RECOMENDACIONES	43
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
ANEXOS.....	49

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Principales grupos de gastrocinéticos.	14
Tabla 2. Obtención del valor del factor de similitud (f_2) para los 2 lotes de Metoclopramida 10mg tabletas genéricas y Primperam [®] 10mg tabletas en los diferentes medios de disolución. Ayacucho – 2016.	33

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura química del metoclopramida	14
Figura 2. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 1 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Ayacucho – 2016.	27
Figura 3. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 2 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Ayacucho – 2016.	28
Figura 4. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 1 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Ayacucho – 2016.	29
Figura 5. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 2 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Ayacucho – 2016.	30
Figura 6. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 1 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Ayacucho – 2016.	31
Figura 7. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 2 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Ayacucho – 2016.	32

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Ficha de verificación del equipo disolutor marca Alliance Group SRT – 08Sx. Ayacucho – 2016.	51
Anexo 2. Determinación de la variación de peso (miligramos) de tabletas de dos lotes de metoclopramida genérica y un lote del medicamento de referencia Primperam. Ayacucho – 2016.	52
Anexo 3. Contenido de metoclopramida por Cromatografía Líquida de Alta Resolución, según USP 38. Ayacucho – 2016.	53
Anexo 4. Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para formas farmacéuticas. (<905> Uniformidad de Unidades de Dosificación).	54
Anexo 5. Uniformidad de contenido (<905> Uniformidad de Unidades de Dosificación).	55
Anexo 6. Uniformidad de contenido por Cromatografía Líquida de Alta Resolución, según USP 38. Ayacucho – 2016	56
Anexo 7. Prueba de disolución por espectrofotometría UV-VIS, según USP 38. Ayacucho – 2016	57
Anexo 8. Curva de calibración del estándar de metoclopramida en medio de disolución de pH 1,2. Ayacucho – 2016.	58
Anexo 9. Curva de calibración del estándar de metoclopramida en medio de disolución de pH 4,5. Ayacucho – 2016.	59
Anexo 10. Curva de calibración del estándar de metoclopramida en medio de disolución de pH 6,8. Ayacucho –2016.	60
Anexo 11. Absorbancias y porcentajes de disolución de metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 1,2. Ayacucho – 2016.	61
Anexo 12. Absorbancias y porcentajes de disolución de metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 1,2. Ayacucho – 2016.	62
Anexo 13. Absorbancias y porcentajes de disolución de Primperam®	63

	10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 1,2. Ayacucho – 2016.	
Anexo 14.	Absorbancias y porcentajes de disolución de Metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 4,5. Ayacucho – 2016.	64
Anexo 15.	Absorbancia y porcentaje de disolución de Metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 4,5. Ayacucho – 2016.	65
Anexo 16.	Absorbancia y porcentaje de disolución de Primperam® 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 4,5. Ayacucho – 2016.	66
Anexo 17.	Absorbancia y porcentaje de disolución de Metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 6,8. Ayacucho – 2016.	67
Anexo 18.	Absorbancia y porcentaje de disolución de Metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 6,8. Ayacucho – 2016.	68
Anexo 19.	Absorbancia y porcentaje de disolución de Primperam® 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 6,8. Ayacucho – 2016.	69
Anexo 20.	Variación del porcentaje no disuelto de Primperam® 10 mg tabletas en función del tiempo, en cada uno de los tres medios de disolución. Ayacucho – 2016.	70
Anexo 21.	Variación del porcentaje no disuelto de metoclopramida genérica 10 mg tabletas en función del tiempo, en cada uno de los tres medios de disolución. Ayacucho – 2016.	71
Anexo 22.	Constante de disolución de los perfiles de disolución en cada uno de los tres medios de disolución a diferentes pH's. Ayacucho – 2016.	72
Anexo 23.	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de metoclopramida según la FDA. Ayacucho – 2016.	73

Anexo 24.	Preparación de soluciones para la prueba de valoración de Metoclopramida, de acuerdo la USP 38 / NF 33. Ayacucho – 2016.	74
Anexo 25.	Preparación de soluciones estándar y muestra, condiciones cromatográficas para la prueba de disolución y uniformidad de contenido, de acuerdo a la USP 38 / NF 33. Ayacucho – 2016.	75
Anexo 26.	Preparación de los medios de disolución pH 1,2; 4,5 y 6,8 de acuerdo a la monografía oficial USP 38 / NF 33. Ayacucho – 2016.	76
Anexo 27.	Preparación de la curva de calibración de la metoclopramida, Ayacucho – 2016.	77
Anexo 28.	Equipo Cromatógrafo líquido de Alta Resolución marca UltiMate 3000. Ayacucho – 2016.	78
Anexo 29.	Equipo disolutor marca Alliance Group modelo SRT – 08Sx.	79
Anexo 30.	Equipo espectrofotómetro UV/VIS marca Thermo Scientific modelo: GENESYS 10S. Ayacucho – 2016.	79
Anexo 31.	Procedimiento de pesado de estándar de Metoclopramida y muestra de en la balanza analítica. Ayacucho – 2016.	80
Anexo 32.	Procedimiento para la prueba de disolución. Ayacucho – 2016.	81
Anexo 33.	Procedimiento para la lectura de muestras en el espectrofotómetro UV/VIS. Ayacucho – 2016.	82
Anexo 34.	Matriz de consistencia	83

RESUMEN

Actualmente se cree que los medicamentos genéricos son ineficaces. Esto ocurre debido a algunas experiencias negativas durante el tratamiento y porque se tiende a relacionar que por ser más baratos son de una calidad inferior, por lo que es necesario establecer que este es fisicoquímicamente igual al medicamento de referencia. El objetivo del presente estudio fue evaluar la intercambiabilidad terapéutica de tabletas de metoclopramida 10 mg y el medicamento innovador Primperam[®] 10 mg. Se ha seguido la técnica de evaluación del perfil de disolución *in vitro* que consiste en comparar perfiles de disolución de ambos medicamentos en tres distintos medios de disolución pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8; empleando el factor de similitud (f_2) según recomendaciones de la Organización Mundial de Salud (OMS) y Food and Drug Administration (FDA). Se determinó los porcentajes de disolución en diferentes tiempos de muestreo, en tres medios de disolución a diferente pH. La cuantificación del analito se realizó por espectrofotometría UV-Vis. Del procedimiento, análisis e interpretación de los datos se obtuvo perfiles disolución en todos los casos mayor a 85% dentro de los 15 minutos, con valores del factor de similitud, f_2 , mayor a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2=92$) pH 4,5 ($f_2=87$) y pH 6,8 ($f_2=88$). Se concluye que, al obtener factor de similitud mayores a 50 en los tres medios de disolución la metoclopramida tabletas genéricas, y el medicamento innovador Primperam[®], son intercambiables.

Palabras clave: Metoclopramida, Primperam[®], factor de similitud, perfiles de disolución, intercambiabilidad terapéutica.

I. INTRODUCCIÓN

En la última década, en el Perú se han implementado políticas que han buscado mejorar el acceso de la población a los medicamentos, entre ellas la promoción del uso de medicamentos denominados “genéricos”, la compra corporativa de medicamentos para el Sector Salud, la creación del Sistema Integral de Salud¹⁻³ que cubre de manera total o parcial el costo de los medicamentos que se encuentran en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales y últimamente, la implementación del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos el cual permite visualizar el precio de los medicamentos en los diferentes establecimientos farmacéuticos.^{4,5}

Sin embargo, a pesar que actualmente los medicamentos están más al alcance de la población, existe la creencia de que los medicamentos genéricos son ineficaces. Esto ocurre debido a algunas experiencias negativas durante el tratamiento y porque se tiende a relacionar que por ser más baratos son de una calidad inferior.^{6,7}

La Organización Mundial de Salud (OMS) recomienda a sus países miembros, tender a la demostración de la equivalencia terapéutica y declaración de intercambiabilidad de los productos multifuentes que comercializa.^{8,9} Internacionalmente se reconocen diferentes métodos para establecer la equivalencia terapéutica entre productos farmacéuticos: estudios farmacodinámicos, estudios clínicos, estudios de biodisponibilidad comparativa bioequivalencia y estudios de liberación-disolución *in vitro*; siendo actualmente los estudios de bioequivalencia y los estudios *in vitro* para optar a bioexenciones de estudios *in vivo*, los más ampliamente utilizados.¹⁰⁻¹²

La población peruana de escasos recursos económicos no tiene acceso al empleo de la metoclopramida innovadora debido al precio elevado de la misma. Ante esta situación los productos farmacéuticos multifuentes que contienen

metoclopramida constituyen una alternativa viable para tratamientos dirigidos a estas personas ya que son más baratos.

Sin embargo, la eficacia y la seguridad de estos productos farmacéuticos multifuentes no ha sido comprobada con pruebas de equivalencia terapéutica ya que por el momento el D.S. N° 016 – 2011 – SA. “Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios” aún se encuentra en implementación.¹³

Según la lista de productos esenciales de liberación inmediata de la OMS, clasificó a la metoclopramida dentro de la clase II.

En este caso, tanto la velocidad de absorción como la cantidad adsorbida del fármaco pueden ser muy variables, pero si la disolución es rápida esta fluctuación se deberá a la variabilidad en el tracto gastrointestinal, los contenidos luminales y la permeabilidad de la membrana más que a factores dependientes de la forma farmacéutica. Es posible obtener una correlación *in vivo/in vitro*, según la velocidad de disolución. La OMS, ha propuesto extender la bioexención a los fármacos clasificados en la categoría II, siempre y cuando la velocidad de disolución de los medicamentos (tanto el producto en estudio como el producto en referencia) sea muy rápida, es decir, 85% o más en 15 minutos o menos a pH 1,2; 4,5 y 6,8.

En el presente trabajo se demuestra la intercambiabilidad terapéutica entre tabletas de metoclopramida genérico y el medicamento innovador Primperam®, por tanto se justifica el uso de este producto a nivel nacional, beneficiando económicamente a la población y al mismo tiempo estableciendo la intercambiabilidad terapéutica del producto analizado.

Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre la metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperam® tabletas 10 mg.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar el perfil de disolución de la metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperam®, determinando los porcentajes de disolución en los diferentes tiempos de muestreo.
- Demostrar la equivalencia terapéutica entre las tabletas de metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperam®, mediante el cálculo del Factor de similitud (f2).

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

En el Perú, en la modificatoria de la Ley N°29316 aprobada en diciembre de 2009, se establecen condiciones y requisitos que deben cumplir los estudios de bioequivalencia para demostrar equivalencia terapéutica y por tanto la intercambiabilidad de medicamentos multifuentes, en concordancia con las recomendaciones internacionales vigentes.¹³

En la actualidad, para la inscripción en el registro sanitario de especialidades farmacéuticas y posterior comercialización es necesario presentar como requisito entre otros “un estudio de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, según lo establecido en el Decreto Supremo N°016-2011 SA.”¹⁴

En la Universidad Nacional de Colombia, realizaron el estudio de bioequivalencia *in vitro* de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano. En el cual se utilizó la metodología propuesta por la Food and Drug Administration (FDA), concluyendo que solo dos de los productos es bioequivalente *in vitro*.¹⁵

En la Universidad San Carlos de Guatemala, se realizó la determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala, comparados con el medicamento innovador mediante perfiles de disolución. Se utilizó las recomendaciones propuestas por la FDA obteniendo como resultado que ninguno de los productos evaluados es intercambiable con el medicamento innovador.¹⁶

En el Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC) del Instituto Nacional de Salud (INS), realizaron un estudio de “equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú”. Se utilizó la metodología señalada por la OMS (Anexo 7 del informe 40 de la OMS). Se concluyó que de

las tres formulaciones de diazepam, una de ellas no es equivalente terapéutico al medicamento de referencia.¹⁷

Se realizó una evaluación para determinar la intercambiabilidad terapéutica del ciprofloxacino genérico de 500 mg en tabletas recubiertas, elaborada en las industrias guatemaltecas, a través de perfiles de disolución se determinó que los medicamentos genéricos poseen equivalencia terapéutica con el medicamento innovador.¹⁸

La investigación con el título de estudio de equivalencia terapéutica *in vitro* de ciclosporina en cápsulas de gelatina blanda empleadas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins, tuvo el objetivo general de determinar la equivalencia *in vitro* de dos formulaciones que contienen el principio activo de ciclosporina; cuyo resultado y conclusión fueron que las formulaciones del producto de referencia y producto en estudio evaluadas no son equivalentes *in vitro*, ya que tienen un comportamiento diferente durante el desarrollo de los perfiles de disolución, mostrando los factores de similitud (f2) en los tres medios de disolución menores al valor de 50.¹⁹

En un estudio de bioequivalencia de ibuprofeno 400 mg tabletas se demostró la intercambiabilidad terapéutica entre el medicamento de referencia Motrin 400 mg tabletas y el medicamento multifuente ibuprofeno 400 mg tabletas, debido a que poseen perfiles de disolución similares, con valores del factor de similitud (f2) mayores a 50 en medio de disolución con pH 1,2; 4,5 y 6,8.²⁰

En otro estudio de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500 mg en cápsulas, producidas por laboratorios nacionales, se determinó que las cápsulas de amoxicilina 500 mg genérico son intercambiables con las cápsulas de amoxicilina 500 mg original.²¹

2.2. Nomenclatura y definiciones generales

2.2.1. Medicamento original, innovador o de patente

Denominado también original o producto de referencia, es el medicamento que contiene un principio activo nuevo y con el que se ha realizado una investigación y desarrollo completo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica. Es el primero, y a veces el único, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica del principio activo, administrado en una especialidad farmacéutica concreta, a una dosis determinada y con indicaciones específicas.²²

2.2.2. Medicamento líder

Producto farmacéutico, original o genérico, que posee el mayor índice de venta en una región determinada. Medicamento que, al ser registrado ante la DIGEMID, ha demostrado calidad, seguridad y eficacia, y es el más utilizado en el país.²³

2.2.3. Medicamento copia

Producto farmacéutico elaborado luego de la creación del medicamento original, y que contiene los mismos ingredientes activos y excipientes que este. Posee un nombre registrado o de marca, que es elegido por el fabricante e inscrito en la Oficina de Marcas y Patentes de cada país. (®, ™).²⁴

2.2.4. Producto de referencia o comparador

Medicamento con el cual el producto multifuente pretende ser intercambiable.²³

2.2.5. Producto multifuente

Son todos aquellos medicamentos diferentes al innovador. Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes, que hayan demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro*, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables.²⁵

2.2.6. Medicamento genérico

Denominado también multifuente o multiorigen, es el medicamento con igual composición cualicuantitativa y forma farmacéutica que un medicamento innovador cuya patente ha vencido y por tanto son producidos por la industria farmacéutica nacional o extranjera. Debe demostrar equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante estudios de bioequivalencia. Estos productos pueden registrarse ya sea con un nombre de fantasía o genérico.^{22,26}

Un medicamento genérico, representa un producto de composición definida, que contiene similar cantidad o concentración del principio activo, y es bioequivalente con el producto originalmente desarrollado y aprobado. Un concepto del medicamento genérico conlleva a la idea de intercambiabilidad con un medicamento original de referencia.²⁷

2.2.7. Medicamento intercambiable

Producto farmacéutico que posee exactamente la misma actividad química, física, biológica y farmacológica que el medicamento original y que por lo tanto, proporciona un mismo efecto. Reemplaza al medicamento original sin afectar sus niveles de concentración y sin causar nuevos efectos adversos. A diferencia del

producto original, su costo es menor por no haber elaborado extensos estudios científicos para su descubrimiento.²⁵

2.2.8. Equivalencia terapéutica

Dos medicamentos son terapéuticamente equivalentes si ellos son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto.²⁵

2.2.9. Equivalentes farmacéuticos

Productos farmacéuticos que contienen la misma cantidad molar de IFA (ingrediente farmacéutico activo), en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.²⁵

2.2.10. Alternativas farmacéuticas

Son productos que contienen la misma cantidad molar de la misma entidad farmacéutica activa, pero difiere en la forma farmacéutica (por ejemplo, tabletas o cápsulas), y/o forma química, (por ejemplo, diferentes sales o ésteres). Las alternativas farmacéuticas entregan la misma entidad activa por la misma vía de administración, pero no son equivalentes farmacéuticos. Los mismos pueden ser o no terapéuticamente equivalentes con el producto de referencia.²⁸

2.2.11. Bioequivalencia

Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades después de su administración en la misma dosis molar son semejantes en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos serán esencialmente los mismos.¹¹

2.2.12. Biodisponibilidad

Velocidad y cantidad con la cual el IFA es absorbido desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación general. Se asume que en un mismo individuo, una concentración plasmática esencialmente similar en el curso del tiempo, resultará en una concentración esencialmente similar en el sitio de acción.²⁵

2.2.13. Perfil de disolución

Curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo. Existen diversas maneras de caracterizar este proceso, incluyendo la

determinación de la cinética de los procesos involucrados en la disolución del medicamento presente.^{29,30}

2.3. Intercambiabilidad terapéutica

Intercambiabilidad terapéutica se refiere a que un producto farmacéutico genérico (multifuentes) es equivalente a un producto comparador (referencia), en este sentido el medicamento innovador; y para que esto suceda es imprescindible que se dé la biodisponibilidad, la cual consiste en que la cantidad de principio contenido en una forma de dosificación alcance de forma inalterada la circulación sistémica y la velocidad con que se realice el proceso; si esto ocurre dentro del organismo humano, estamos hablando de Bioequivalencia, que se define como la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado en que el principio activo o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que se encuentra disponible en el sitio de la acción del fármaco cuando se administra a la misma dosis molar en condiciones similares en un estudio apropiadamente diseñado.³¹

2.4. Ensayos *in vitro*

2.4.1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica es un marco científico que se fundamenta en el análisis del proceso de absorción, en el que factores inherentes a él, como la solubilidad la permeabilidad intestinal, y en combinación con la disolución del medicamento, permiten clasificar un fármaco considerando estos tres factores más importantes que modulan la velocidad y cantidad absorbida de un principio activo, a partir de formas farmacéuticas sólidas de administración oral. Una vez clasificado el fármaco, es posible establecer si los ensayos de disolución *in vitro* pueden ser sustituidos de las pruebas *in vivo*, y pueden conseguirse, en este caso, correlaciones entre parámetros relacionados con la respuesta farmacológica y aquellos inherentes al desempeño de la forma farmacéutica.

De acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, los fármacos se pueden clasificar en cuatro categorías, basados en su solubilidad y permeabilidad, como se presenta a continuación.^{29,32-34.}

- Clase 1: Solubilidad alta - Permeabilidad alta
- Clase 2: Solubilidad baja - Permeabilidad alta
- Clase 3: Solubilidad alta - Permeabilidad baja
- Clase 4: Solubilidad baja - Permeabilidad baja

Además, las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata se clasifican por su disolución rápida o lenta.²⁹

En este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, el SCB puede usarse como una herramienta para el desarrollo de medicamentos o para los cambios de fabricación posteriores a la aprobación para ayudar a los patrocinadores a justificar las solicitudes de excepción de los estudios de bioequivalencia (bioexenciones).³⁵

Las diferencias “*in vivo*” observadas de la tasa y el grado de la absorción de un fármaco a partir de dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes pueden deberse a diferencias de la disolución del medicamento “*in vivo*”. Sin embargo, cuando la disolución *in vivo* de una forma farmacéutica oral sólida de liberación inmediata es rápida con relación al vaciamiento gástrico y el medicamento tiene permeabilidad alta, la tasa y el grado de la absorción de medicamentos tienen poca probabilidad de depender de la disolución del medicamento y/o tiempo de tránsito gastrointestinal. En tales circunstancias, la demostración de la Biodisponibilidad “*in vivo*” o la Bioequivalencia no es necesaria para los productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas de la Clase I, siempre que los ingredientes inactivos (excipientes) usados en la forma farmacéutica no afecten significativamente la absorción de los principios activos. El enfoque de SCB puede usarse para justificar las bioexenciones a los ensayos de biodisponibilidad para las sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables (es decir, Clase I en formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata que presentan disolución “*in vitro*” rápida usando los métodos de ensayo recomendados por la United States Pharmacopeia (USP)).³⁶

La OMS, ha propuesto extender la bioexención a los fármacos clasificados en la categoría II, siempre y cuando la velocidad de disolución de los medicamentos (tanto el producto en estudio como el producto en referencia) sea muy rápida, es decir, 85% o más en 15 minutos o menos a pH 1,2; 4,5 y 6,8.

2.4.2. Solubilidad

El límite de la clase de solubilidad se basa en la dosis de mayor concentración de un producto que es sujeto de la solicitud de bioexención. Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la dosis de mayor concentración es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1-7,5. El volumen estimado de 250 mL se deriva de los protocolos típicos

de los estudios de bioequivalencia que prescriben la administración de un producto farmacéutico a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 250 mL) de agua.¹⁰

2.4.3 Permeabilidad

El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en el grado de absorción (fracción de dosis absorbida, biodisponibilidad no sistémica) de una sustancia medicamentosa en humanos y directamente en las mediciones de la tasa de transferencias de masa a través de la membrana intestinal humana. Alternativamente, pueden usarse sistemas no humanos capaces de predecir el grado de la absorción del fármaco en los humanos (por ejemplo, métodos de cultivo de células epiteliales “*in vitro*”). A falta de evidencias que sugieran inestabilidad en el tracto gastrointestinal, se considera una sustancia medicamentosa altamente permeable cuando se determina que el grado de la absorción en los humanos es un 90% o más de una dosis administrada con base en una determinación de balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa de referencia.¹²

2.4.4. Disolución

Se define como disolución al proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución, o simplemente es el proceso en el cual una sustancia sólida se disuelve en un medio. La prueba de disolución es una prueba fisicoquímica que evalúa la cantidad de droga evaluada en un medio específico, bajo condiciones estandarizadas durante un periodo de tiempo determinado. La prueba de disolución se desarrolló inicialmente como una herramienta de control de calidad para garantizar la calidad del producto farmacéutico y la uniformidad entre las partidas.³⁷

Existen tres categorías en las especificaciones de las pruebas de disolución para medicamentos de liberación inmediata: las especificaciones de un solo punto, como una prueba de rutina para el control de la calidad, utilizada para medicamentos altamente solubles y de rápida disolución. Las especificaciones de dos puntos, como una prueba de rutina para el control de calidad de cierto tipo de productos como los de liberación prolongada o medicamentos poco solubles en agua. La comparación de perfiles de disolución, para productos aceptados bajo cambios Scale-up and Post Approval Changes (SUPAC), para hacer exenciones y relaciones de los requerimientos de bioequivalencia (*in vivo* /

in vitro) y para establecer las condiciones óptimas de disolución *in vitro*, de un producto.³⁸

Las variables más importantes a considerar para establecer las condiciones de disolución son: la selección del aparato de disolución, del volumen y medio de disolución y de la velocidad de agitación; la temperatura (37°C), la duración de la prueba, los perfiles de disolución, las especificaciones y límites de aceptación y la selección y validación del método analítico. Los aparatos para probar la disolución utilizados en esta evaluación deberán conformarse a los requisitos de la Pharmacopeia United States (USP). La selección del aparato para probar la disolución (Aparato I o II) durante el desarrollo del fármaco deberá basarse en una comparación de la disolución *in vitro* y los datos farmacocinéticos *in vivo* disponibles para el producto. El Aparato I (método de cesta) se prefiere por lo general para cápsulas y productos que tienden a flotar y el Aparato II (método de paleta) se prefiere por lo general para los comprimidos. Para algunas formas posológicas comprimidas, la disolución *in vitro* (pero no *in vivo*) puede ser lenta debido a la manera en la cual el producto desintegrado se asienta en el fondo de un matraz de disolución. En tales situaciones, se podrá preferir el Aparato I antes que el Aparato II.³⁷

La adecuación del aparato de análisis puede llevarse a cabo con estándares de desempeño, como calibradores, al menos dos veces al año y después de cualquier cambio significativo o movimiento en el equipo. Sin embargo, un cambio de canastas por paletas o viceversa puede necesitar recalibración. El equipo y la metodología de disolución deben incluir las instrucciones de operación relacionadas con el producto, como la extracción del aire del medio de disolución y el uso de hélice de alambre para cápsulas. La validación para procesos automatizados comparado con los procedimientos manuales debe ser bien documentados. Utilizando el método de canasta, la velocidad de agitación común es de 50–100 rpm, y con el método de paletas es de 50-75 rpm. El tiempo del ensayo generalmente varía entre 30 y 60 minutos. Los tiempos de disolución y especificaciones usualmente son establecidas con base en una evaluación de perfiles de disolución. Las especificaciones típicas para la cantidad de principio activo disuelto, expresado como un porcentaje del contenido etiquetado (Q), están en los rangos de 70 a 80% disuelto.³⁷

Si hace falta modificar las condiciones de prueba para reflejar mejor la disolución rápida *in vivo* (p.ej., el uso de una velocidad giratoria distinta), se puede justificar

tales modificaciones comparando la disolución *in vitro* con los datos de absorción *in vivo* (p.ej., un estudio de bioequivalencia relativa usando una solución acuosa simple como producto de referencia). Se deberá recolectar las muestras en un número suficiente de intervalos para caracterizar el perfil de disolución del producto medicamentoso (p.ej., 10, 15, 20, 30 y 45 minutos).³⁷

Un producto farmacéutico de liberación inmediata se considera de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad de la sustancia medicamentosa señalada en la etiqueta se disuelve en 30 minutos. Para productos farmacéuticos orales de liberación inmediata, altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, la documentación de la Bioequivalencia usando un enfoque *in vitro* (estudios de disolución) es apropiada basándose el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.³⁹

2.5. Perfiles de disolución y equivalencia *in vitro*

Los perfiles de disolución de cada producto, permiten evaluar las propiedades de las formulaciones, comparar las formulaciones de referencia con otras formulaciones de estudio, y cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad, predecir el comportamiento *in vivo*.¹⁰

Para la determinación de las características de disolución y la similitud de los perfiles de disolución del producto medicamentoso, las pruebas de disolución deberán realizarse en un Aparato I a 100 rpm o un Aparato II a 75 rpm usando 900 ml de los siguientes medios de disolución: 0,1N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; un tampón de pH 4,5 y un tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas. Para cápsulas y comprimidos recubiertos de gelatina, se puede usar Fluidos Gástrico o Intestinal Simulado USP (con enzimas). Para la comparación de perfiles de disolución debe utilizarse un mínimo de 12 unidades posológicas por lote de formulación ensayados, empleándose valores medios de los perfiles para su comparación. Estos valores medios sólo se pueden utilizar si el coeficiente de variación en los primeros tiempos (hasta los 15 minutos) es inferior al 20% y no superior al 10% en el resto de los tiempos de muestreo.³⁷

Los perfiles de disolución son considerados iguales en virtud a la totalidad de los perfiles y la similitud de cada punto muestreado en el tiempo de disolución. La comparación de los perfiles de disolución puede llevarse a cabo utilizando un modelo independiente o modelos dependientes. La FDA, considera emplear el

cálculo del factor de similitud para determinar la equivalencia terapéutica *in vitro* mediante los perfiles de disolución.¹⁰

2.5.1. Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud

Un modelo de acercamiento dependiente utiliza el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f1) calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas:

$$f1 = \left[\frac{(\sum_1^n |R_t - T_t|)}{\sum_1^n (R_t)} \right] x 100$$

Donde n es el número de puntos en el tiempo, R_t son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo t y T_t son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t.²⁴

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud (f2). El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas. El cálculo del factor de similitud (f2) se deduce a partir de la función de Weibull y es un indicador de la diferencia promedio entre el perfil de referencia y el de prueba (diferencia de los cuadrados medios).⁴⁰ El análisis de Weibull es la técnica mayormente elegida para estimar una probabilidad, basada en métodos asumidos o medidos.

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} x 100 \right\}$$

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f2 es mayor a 50. Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 10 minutos), y no deberá ser más del 10% en los otros puntos temporales.²⁶

Debe notarse que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de f2.²⁶

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

- Determinar los perfiles de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno), uno de referencia y otro de prueba.

- Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) utilizando las ecuaciones.
- Para que las curvas se consideren similares los valores de f_1 deben estar cercanos a 0 y los valores de f_2 deben estar cercanos a 100. Generalmente, valores de f_1 debajo de 15 (0-15) y valores de f_2 mayores a 50 (50-100) aseguran la similitud o equivalencia de las dos curvas y así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia, presentando una intercambiabilidad terapéutica.³⁸

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

- Las medidas de los lotes analizados y referencia se deben de tomar exactamente bajo las mismas condiciones. Los puntos en los tiempos de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos (ej. 10, 15, 20, 30 y 45 minutos).
- Solamente se considera una medición después de la disolución del 85% para ambos productos.
- Para aceptar los datos promedios de concentración, el coeficiente porcentual de variación en los tiempos tempranos (ej, 15 minutos) no deben ser mayores al 20% y los otros puntos no deben ser mayores del 10%.³⁸

2.5.2. Modelos matemáticos de la cinética de liberación de la disolución

Varios modelos matemáticos se han descrito en la literatura para adecuar los perfiles de disolución. Estos modelos se aplican principalmente para comprar perfiles de disolución.²⁴

La serie de datos obtenidos por medio de los perfiles de disolución se utilizan para encontrar el mejor modelo de liberación del medicamento. La FDA recomienda modelos con no más de tres parámetros, como el lineal, cuadrático, logística probabilística y el modelo Weibull. Otros sugieren ajustar los datos a los siguientes modelos de cinética de disolución: orden cero, primer orden, Hixson-Crowel, Higuchi y la ecuación de Weibull.²⁴

2.6. Fármacos gastrocinéticos

Los fármacos gastrocinéticos pertenecen al grupo de medicación encargada de incrementar la motilidad gastrointestinal lo que produce que el número de

contracciones del intestino sean mayores y más frecuentes, aliviando así una serie de síntomas en el paciente. Asimismo estos productos químicos estimulan la salivación, aumentan la presión sobre el esfínter esofágico inferior y mejoran el vaciamiento esofágico en posición supina.⁴¹

Tabla 1: Principales grupos de gastrocinéticos.⁴¹

	Metoclopramida
Benzamidas Sustituidas	Cleboprida
	Cisaprida
	Cinitaprida
	Alizaprida
Butirofenonas	Domperidona

2.6.1. Metoclopramida

2.6.1.1. Características químicas y físicas.

Tiene como núcleo a la benzamida. La metoclopramida es un polvo blanco, inodoro y tiene un pH de 4,5 a 6.

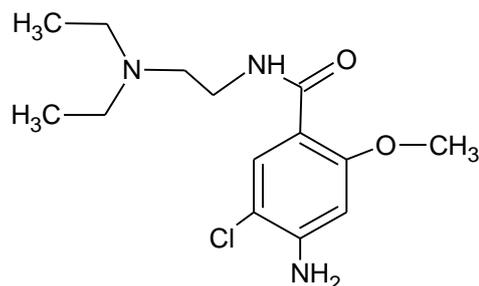


Figura 1: Estructura química de la metoclopramida.⁴²

2.6.1.2. Mecanismo de acción

La actividad antiemética resulta del antagonismo de los receptores dopaminérgicos D_2 en el área de excitación de los quimiorreceptores, el antagonismo de los receptores serotoninérgicos $5-HT_3$ y agonismo de los receptores $5-HT_4$ implicados en el vómito provocado por la quimioterapia. La actividad procinética se debe al antagonismo de los receptores D_2 al nivel periférico y acción anticolinérgica indirecta que facilita la liberación de acetilcolina.⁴²

2.6.1.3. Indicaciones

a. Enfermedad por reflujo gastrointestinal

Su empleo se basa en la capacidad de incrementar la presión del esfínter esofágico inferior (EEI), de reducir la frecuencia de relajaciones transitorias del EEI y de incrementar su propulsión peristáltica acelerando así el aclaramiento de ácido de mucosa esofágica tras los episodios de reflujo.⁴¹

b. Dispepsia funcional

El uso de procinéticos en la dispepsia funcional se basa en la existencia de hipomotilidad gástrica, con vaciamiento enlentecido en la mayoría de los pacientes.⁴¹

c. Gastroparesia

En pacientes con gastroparesia diabéticas, posquirúrgica, secundaria a enfermedades neurológicas, miopatías o conectivopatias, y en la gastroparesia idiopática, acelera el vaciamiento gástrico de sólidos y contribuye a su mejoría sintomática.⁴¹

d. Vómitos

La metoclopramida es utilizada en la prevención de náuseas y vómitos posoperatorios, inducidos por radioterapia o inducidos por quimioterapia y tratamiento sintomático de náuseas y vómitos inducidos por la migraña aguda.⁴¹

2.6.1.4. Reacciones adversas

En general la metoclopramida es bien tolerada y los efectos secundarios observados en el 10% de los pacientes suelen ser fatiga somnolencia y sedación. Cuando las dosis aumentan a 1-2 mg por kilo (por ejemplo para el tratamiento de la náusea inducida por la quimioterapia) las reacciones adversas aumentan llegando a afectar hasta al 70% de los pacientes. Con menos frecuencia se han descrito insomnio, confusión, depresión y cefaleas. La reacciones extrapiramidales y las reacciones distónicas agudas ocurren sólo en el 0,2% de los casos. Los efectos extrapiramidales incluyen acatisia, muecas faciales, tortícolis, crisis de giros oculares, o trismo. Los síntomas extrapiramidales se producen en las 24 a 48 horas siguientes al tratamiento y desaparecen 24 de horas después de la discontinuación del mismo.⁴²

Puede desarrollarse hiperprolactinemia en hombres y mujeres ocasionando ginecomastia en los hombres y aumento del tamaño de las mamas en las mujeres. Estos efectos suelen ser irreversibles al discontinuar el tratamiento. Los niveles de prolactina vuelve a la normalidad en una semana y los demás efectos

se ven reduciendo en unas pocas semanas. Los efectos cardiovasculares reportados incluyen bloqueo auriculo-ventricular, hipotensión, hipertensión, bradicardia sinusal y taquicardia supraventricular. Otros efectos más raros son las reacciones de hipersensibilidad como el rash, angioedema, urticaria o broncoespasmo.⁴²

2.6.1.5. Interacciones

Debido a efectos sobre el vaciado gástrico, la metoclopramida puede aumentar la absorción de otros fármacos en el intestino delgado, como por ejemplo el paracetamol, aspirina, diazepam o la tetraciclina. La metoclopramida también puede afectar la biodisponibilidad de algunos fármacos como la atovacuna, o la digoxina, otros fármacos que se absorben en el estómago.

El consumo de alcohol y fármacos como los ansiolíticos, sedantes o hipnóticos puede incrementar los efectos depresores de la metoclopramida sobre el sistema nervioso central.

Los fármacos con actividad anticolinérgica o antimuscarínica antagonizan los efectos estimulantes de la metoclopramida sobre el tracto digestivo. Algunos de estos fármacos son la atropina, la benzotropina, dicitolmina, flavoxato, loperamida, diltiazem, glicopirrolato y escopolamina.

Al ser la metoclopramida un antagonista dopaminérgico, puede inhibir los efectos de los agonistas de la dopamina tales como la amantadina, bromocriptina, levodopa, pergolide, ropinirol o pramipexol. Por el contrario, si se administra con otros fármacos antagonistas receptores de dopamina, puede producirse efectos extrapiramidales o distónicos aditivos. Algunos fármacos antagonistas de la dopamina son las fenotiazinas, tioxantenos, amoxapina, loxapina, droperidol y el haloperidol.⁴²

2.6.1.6. Farmacocinética

La metoclopramida se administra por vía oral, parenteral e intranasal. Después de la administración oral, la metoclopramida se absorbe rápidamente alcanzándose los máximos niveles plasmáticos en las dos horas después de la dosis. La biodisponibilidad asciende al 80%. Después de la inyección intravenosa, los efectos antieméticos se manifiestan en 1-3 minutos, mientras que después de la administración intramuscular los efectos se observan a los 10-15 minutos. La metoclopramida es excretada en la leche materna, atraviesa la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica. Se une a las proteínas del plasma tan sólo en 30%. La metoclopramida prácticamente no es metabolizada

pero se excreta en forma de conjugado con sulfatos o ácido glucurónico. En las 72 horas siguientes a un tratamiento oral, el 85% del fármaco se excreta en la orina sin alterar o en forma de conjugado, y 5% se elimina en las heces. La semi-vida de eliminación, que oscila entre 3 y 6 horas aumenta en los pacientes con insuficiencia renal.⁴²

2.6.1.7. Clasificación de la metoclopramida de acuerdo al SCB y selección del medicamento innovador

La metoclopramida, de acuerdo a los estudios realizados por la FDA, pertenece a la clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, presentando las propiedades de baja solubilidad y alta permeabilidad. La OMS, ha propuesto extender la bioexención a los fármacos clasificados en la categoría II, siempre y cuando la velocidad de disolución de los medicamentos (tanto el producto en estudio como el producto en referencia) sea muy rápida, es decir, 85% o más en 15 minutos o menos a pH 1,2; 4,5 y 6,8.

El medicamento innovador (referencia) seleccionado fue Primperam® 10 mg tabletas de laboratorios Sanofi-aventis S.A., la selección se realizó, de acuerdo a la normativa planteada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en el Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Medicamentos y Fitomedicamentos (CEDACMEF) “Javier Gómez Guerreiro”: Laboratorio de Control de Calidad, de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

3.2. Definición de la población y muestra

3.2.1. Población

Medicamento genérico (multifuentes) de metoclopramida 10 mg tabletas y el medicamento innovador (referencia) Primperam® 10 mg tabletas, expendida en las farmacias y boticas de la ciudad de Ayacucho, seleccionadas al azar.

3.2.2. Muestra

Se adquirió tabletas de metoclopramida 10 mg de dos diferentes lotes, 100 tabletas de cada lote fabricados por laboratorios IQFarma S.A., y 70 tabletas de Primperam® 10 mg de un lote determinado, fabricado por laboratorios Sanofi-Aventis S.A.

Criterios de inclusión

- Lotes de metoclopramida 10 mg tabletas: 10306124 y 10925425.
- Lote de Primperam® 10 mg tabletas: 5CL1984.

Criterios de exclusión

Lotes de metoclopramida y Primperam® 10 mg tabletas, diferentes a los mencionados.

3.2.3. Estándar secundario

Metoclopramida.

3.3. Diseño metodológico

3.3.1. Tipo de estudio

Descriptivo.

3.3.2. Diseño experimental

Pre-experimental.

3.3.3. Proceso de recolección de datos

3.3.3.1. Control de calidad

a. Determinación de la variación del peso de la tableta

En la balanza analítica pesar individualmente 20 tabletas, la desviación límite de variación de peso tolerada entre las tabletas debe ser de $\pm 7,5\%$ de su peso, es decir los pesos individuales están entre el límite del 92,5% - 107,5% del peso promedio se acepta como satisfactorio el ensayo de variación de peso, de acuerdo a la Farmacopea Británica 2015.

b. Determinación del contenido (Valoración)

Preparar las soluciones estándar, aptitud del sistema y muestra como se indica en el anexo 24 y proceder a la cuantificación en el Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC) con el sistema cromatográfico señalado en anexo 24.³⁷

- Cálculo:

$$X = \frac{Amp}{Ast} \times Cst \left[\frac{mg}{mL} \right] \times FD \times \frac{Pot}{100} \times pp$$

- X : Miligramos de metoclopramida /tableta
- A mp : Lectura de área de la muestra.
- A st : Lectura de área de estándar.
- C st : Concentración del estándar en mg/mL
- FD : Factor de dilución de la muestra
- Pot%/c : Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual.
- Pp : Peso promedio de las tabletas, en mg

Contenido de la API (ingrediente farmacéutico activo) del producto de referencia es de 90% a 110%, de acuerdo a la USP, y la diferencia entre dos productos debe ser $\pm 5\%$.³⁷

c. Determinación de la disolución:³⁷

Se procedió como se indica en el anexo 25, el porcentaje de disolución debe ser mayor al 85% de acuerdo a la USP.

- Cálculo:

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ St} \times Cst \left[\frac{mg}{mL} \right] \times \frac{900}{1} \times \frac{Pot}{100}$$

- X : Miligramos de metoclopramida /tableta
- A mp : Lectura de área de la muestra.
- A st : Lectura de área de estándar.
- C st : Concentración del estándar en mg/mL
- 900/1 : Factor de dilución de la muestra
- Pot%t/c : Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual.

d. Determinación de uniformidad de contenido.

Proceder a preparar las muestras hasta llegar a la misma concentración que la solución muestra en el ensayo de contenido, se cuantificó por HPLC con el sistema cromatográfico señalado en anexo 25.³⁷

3.3.3.2. Verificación del equipo disolutor

Verificar las variables involucradas en el equipo de disolución:

- Inspección visual del equipo: limpieza, detección de grietas, roturas, etc.
- Geometría del equipo.
- Nivel del baño.
- Verificación del centrado de los vasos.
- Verificación de la altura de las paletas o canastillas.
- Verificación de la temperatura del medio de disolución en todos los vasos.

3.3.3.3. Pruebas de disolución

Los ensayos de disolución se realizan de acuerdo al método de la USP 38/NF33, además de la metodología de espectrofotometría UV/Vis para la cuantificación del ingrediente farmacéutico activo. Para cada ensayo de disolución se tomó 12 tabletas por cada lote del medicamento de prueba y del innovador, en cada uno de los tres medios de disolución buffer pH 1,2; 4,5 y 6,8.

3.3.3.4. Desarrollo de la prueba de disolución

Desarrollar la prueba de disolución en el equipo disolutor marca Pharma Alliance Group modelo SRT – 08Sx, integrado con cuatro vasos disolutores; con las siguientes condiciones operativas:

- Aparato : I (USP)
- Medio de disolución : Buffer pH1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente
- Velocidad : 100 rpm
- Tiempo : 10, 15, 20, 30 y 45 minutos
- Volumen de medio : 900 mL
- Temperatura : 37°C +/- 0.5°C

Realizar tres pruebas de disolución, considerando los tres medios de disolución que indica la reglamentación, preparados tal cual indica la monografía oficial USP 38/NF 33 (anexo 26).³⁷

- Buffer pH 1,2
- Buffer pH 4,5
- Buffer pH 6,8

3.3.3.5. Procedimiento de perfiles de disolución

Utilizar 12 tabletas de cada lote en los tres pH 1,2; 4,5 y 6,8. El aparato utilizado para la prueba de disolución fue la canastilla. El sistema de disolución consiste de cuatro vasos de material inerte y transparente, un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla. El vaso estará sumergido en un baño de agua adecuado donde recibe calor. En cada prueba se coloca una tableta en cada vaso, en total cuatro tabletas. Este procedimiento se realizó por segunda y tercera vez, para completar las doce tabletas.

Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua y el dispositivo de calentamiento mantuvieron la temperatura del interior del vaso a $37 \pm 0,5$ °C y garantizando que el fluido del baño se mantuviera en movimiento suave y constante. Al cabo del tiempo especificado, en los diferentes tiempos de muestreo; se extrajo las muestras de una zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla que no se encontraba a menos de un centímetro de la pared del vaso. Para extraer las muestras se utilizó pipetas las cuales fueron introducidas dentro del orificio que contenía la tapa de los vasos, procurando no quitar las tapas para evitar la evaporación del contenido de los vasos.

Al finalizar la prueba de disolución, las muestras se leyeron en el espectrofotómetro, a la longitud de onda indicada.

3.3.3.6. Preparación de muestras

- Solución estándar: preparar una solución de metoclopramida a una concentración de 0,1mg/mL, utilizando como diluyente el respectivo medio de disolución y de esta se procede a tomar alícuotas para la preparación de la curva de calibración. (Anexo 27)
- Solución muestra: se tomó alícuotas de 5 mL aproximadamente en los tiempos indicados en el desarrollo de la prueba de disolución (10,15, 20, 30 y 45 minutos). Se filtró todas las soluciones de trabajo por membrana Nylon 0,45 µm de poro.

3.3.3.7. Sistema espectrofotométrico

El análisis físico-químico se llevó a cabo mediante el método de espectrofotometría UV-Vis a una longitud de onda de 309 nm, en una celda de cuarzo de 1 cm y usando como blanco el medio de disolución.

Una vez obtenidas las muestras, se procedió a leer las absorbancia en el espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 309 nm, de esta manera se obtuvo la absorbancia de cada una de las muestras, a partir de las cuales se procedió a calcular el porcentaje de disolución.

3.4. Análisis de datos

3.4.1. Cálculo del porcentaje de disolución

Luego del análisis y recolección de los datos, se procedió a calcular el porcentaje de metoclopramida disuelto en cada punto de disolución, el porcentaje disuelto se calculó haciendo uso de la curva de calibración diseñada para cada pH.

3.4.2. Cálculo del factor de similitud (f_2)

Al analizar los productos de prueba y referencia, se realizó la comparación de los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2).

El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje de disolución entre dos curvas. Dado por la siguiente ecuación.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n : número de puntos en el tiempo.

R_t : valores de disolución del lote de referencia al tiempo t.

T_t : valores de disolución del lote analizado al tiempo t.

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es mayor o igual a 50. Se debe obtener una media de dos lotes diferentes, y alcanzar un valor de f_2 mayor o igual a 50 para concluir que el producto a ensayar es equivalente al producto de referencia y por tanto se establece la equivalencia terapéutica.²⁶

IV. RESULTADOS

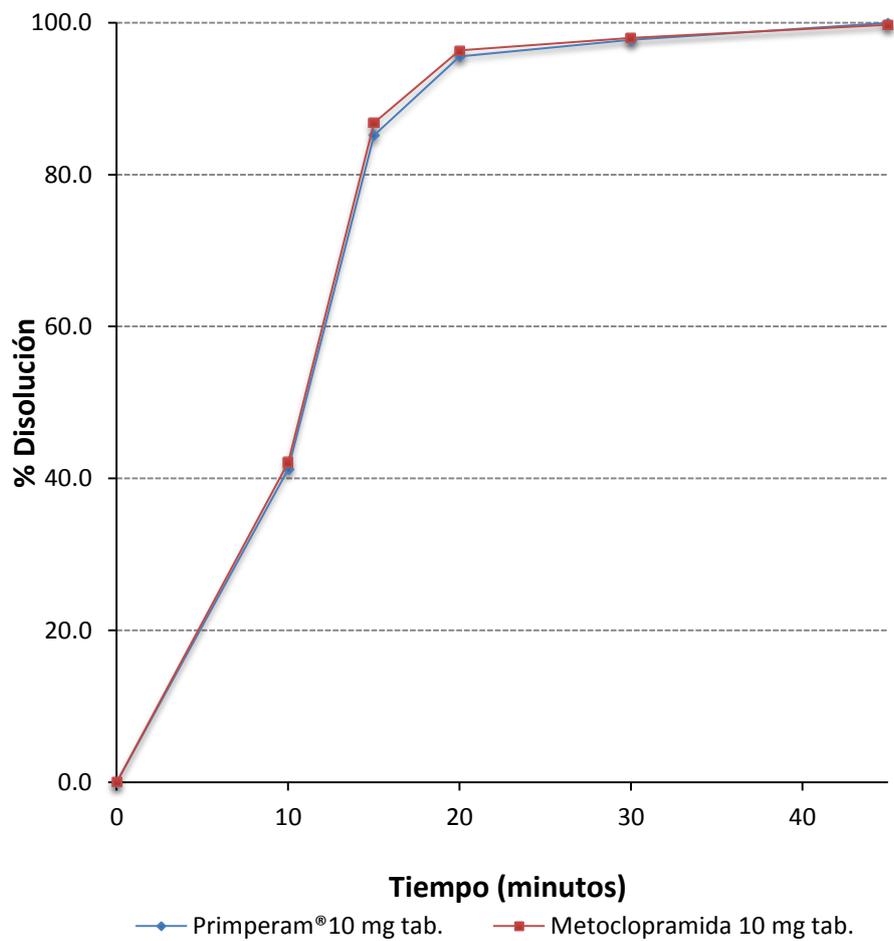


Figura 2. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 1 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Ayacucho - 2016.

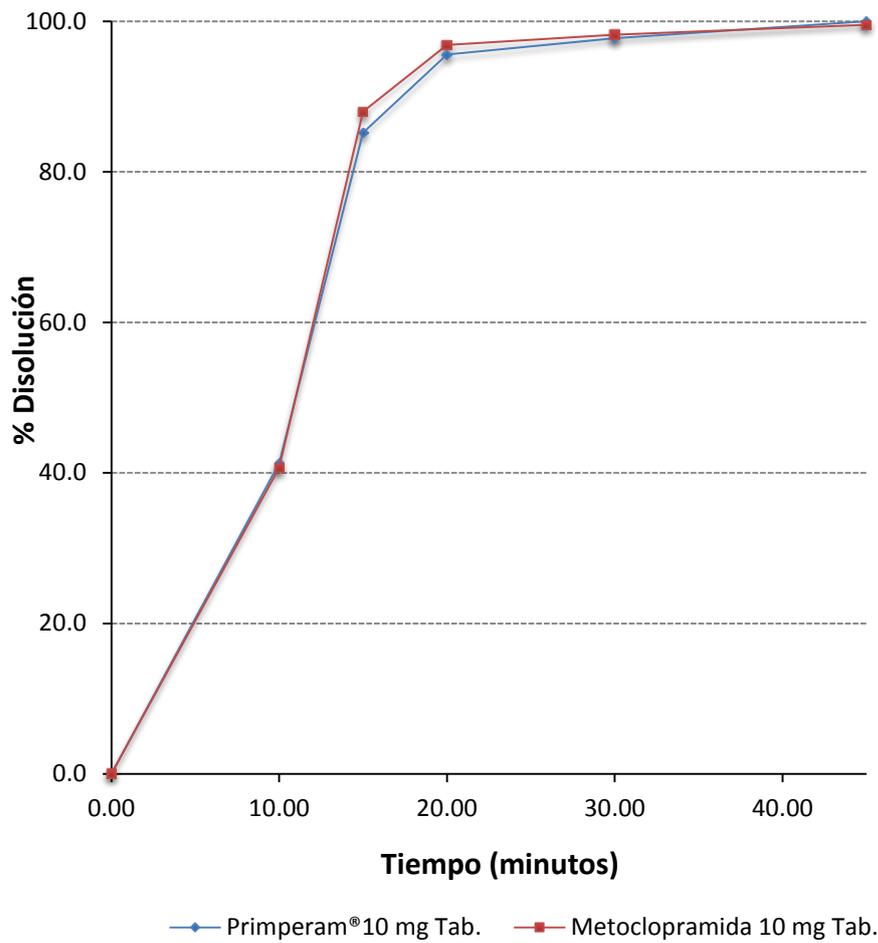


Figura 3. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 2 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 1,2. Ayacucho - 2016.

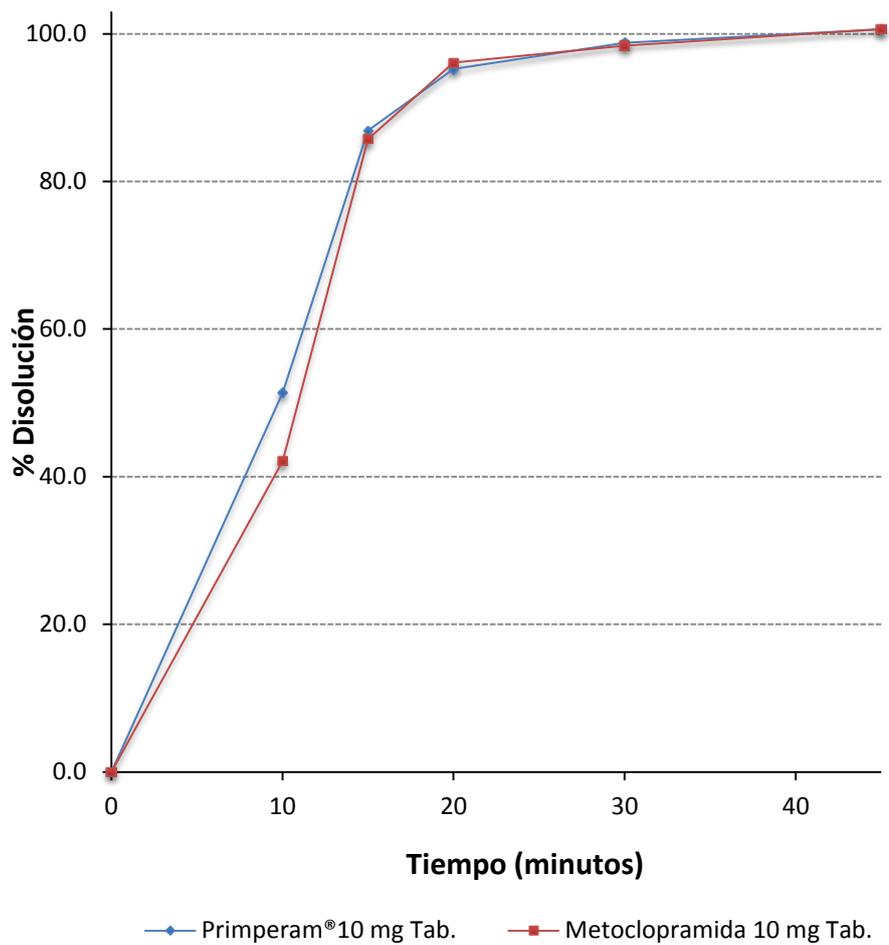


Figura 4. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 1 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Ayacucho – 2016.

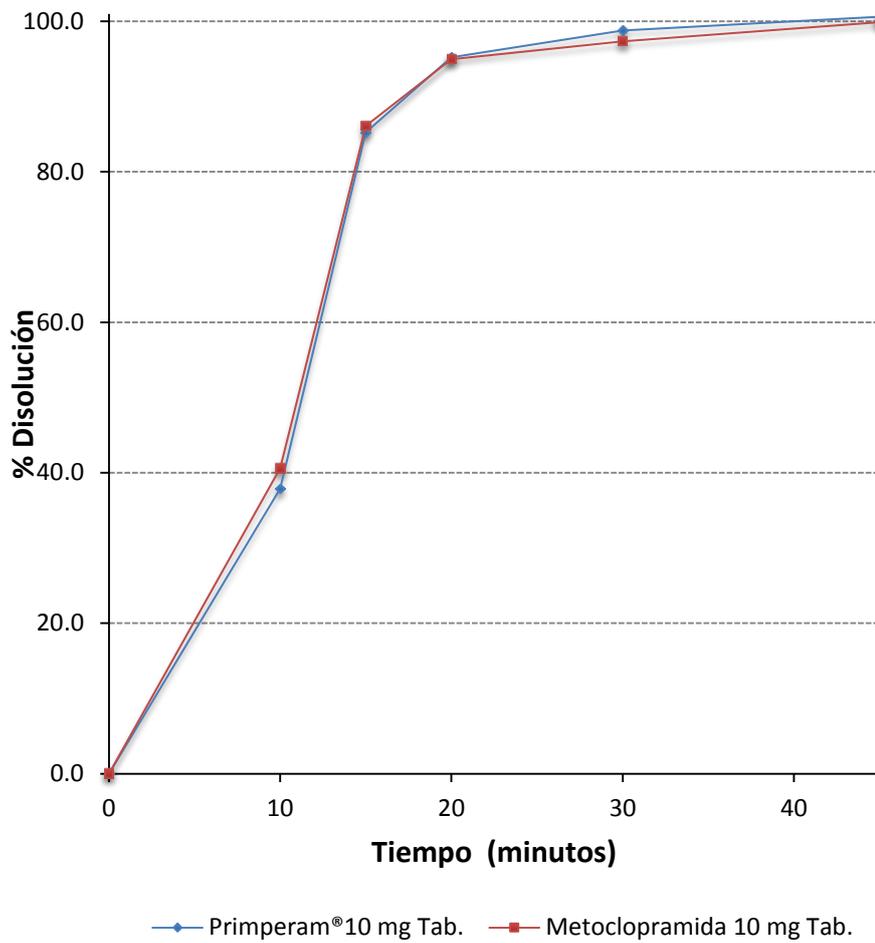


Figura 5. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 2 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 4,5. Ayacucho – 2016.

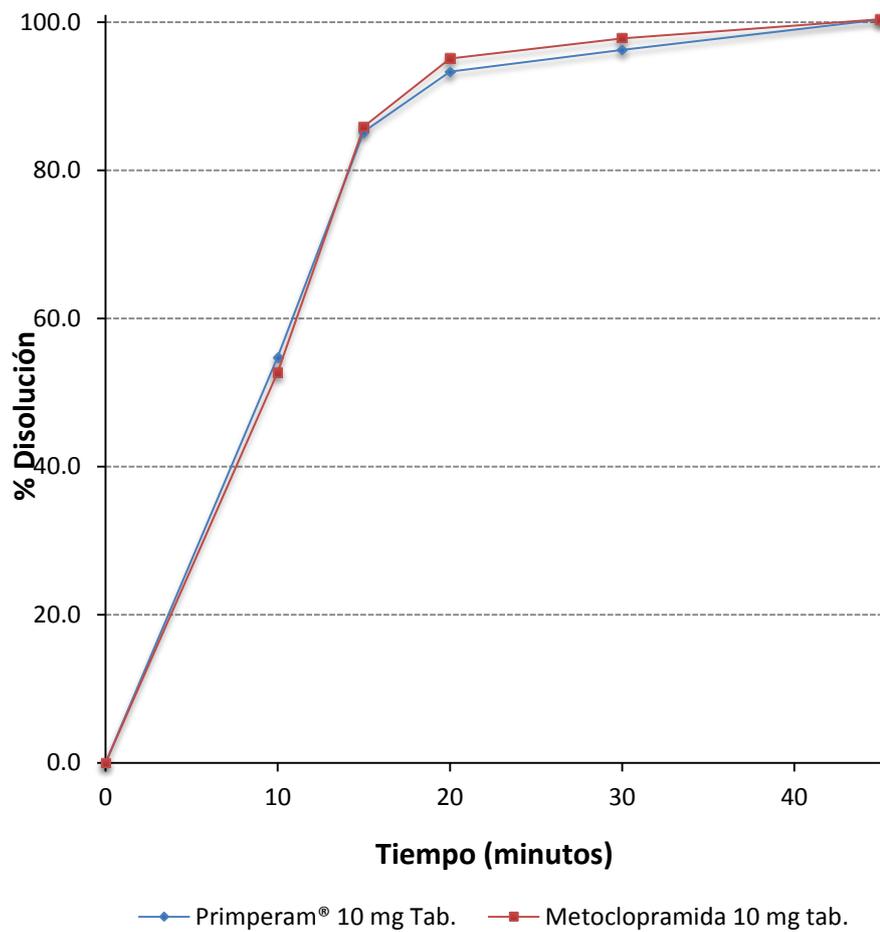


Figura 6. Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 1 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Ayacucho – 2016.

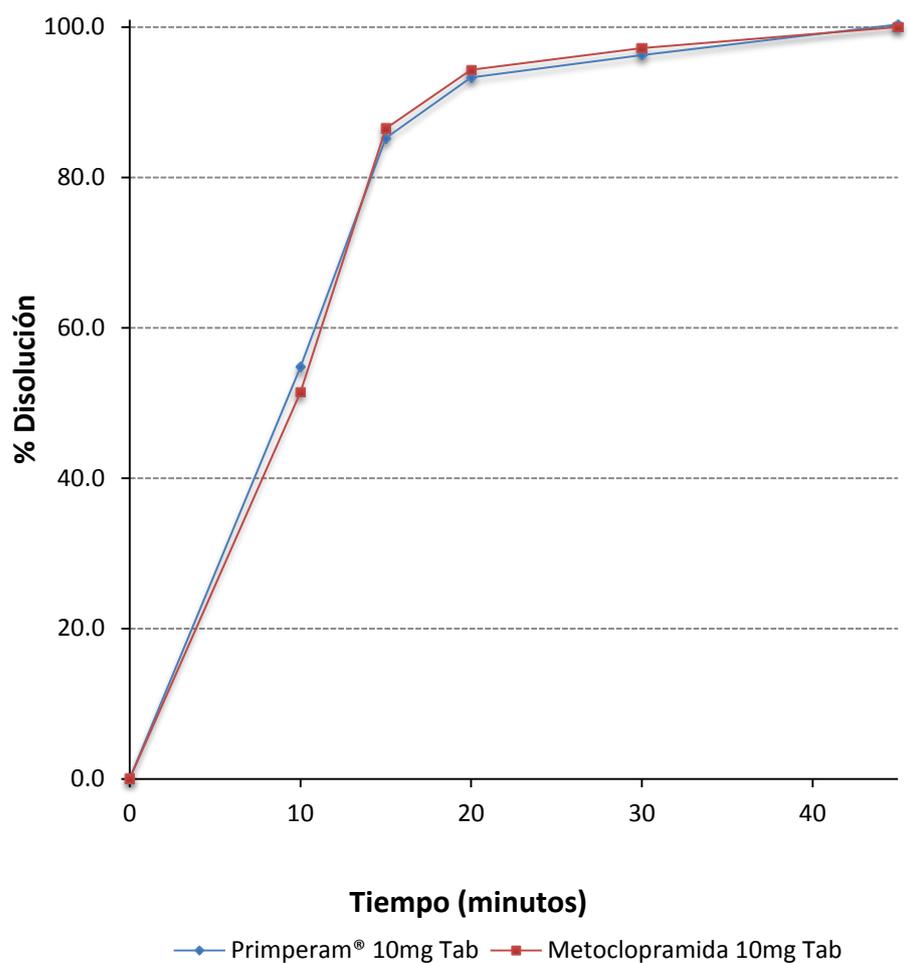


Figura 7. Variación del porcentaje de disolución, en función del tiempo, de metoclopramida genérica 10 mg tableta Lote 2 vs Primperam® 10 mg tabletas en medio de disolución a pH 6,8. Ayacucho – 2016.

Tabla 2. Factor de similitud (f_2) para los 2 lotes de metoclopramida genérica 10mg tabletas y Primperam[®] 10mg tabletas en los diferentes medios de disolución. Ayacucho – 2016.

Producto multifuente	Producto de referencia	Medio	Factor de similitud (f_2)	Promedio de (f_2)	Conclusión por lote
Lote 1	LOTE R	pH 1,2	94,2636	92	Existe intercambiabilidad
Lote 2			89,2136		
Lote 1	LOTE R	pH 4,5	84,4117	87	Existe intercambiabilidad
Lote 2			88,8177		
Lote 1	LOTE R	pH 6,8	89,0804	88	Existe intercambiabilidad
Lote 2			86,4523		

V. DISCUSIÓN

Actualmente los medicamentos están más al alcance de la población, sin embargo existe la creencia de que los medicamentos genéricos son ineficaces. Esto ocurre debido a algunas experiencias negativas durante el tratamiento y porque se tiende a relacionar que por ser más baratos son de una calidad inferior.^{6,7}

La OMS recomienda a sus países miembros, tender a la demostración de la equivalencia terapéutica y declaración de intercambiabilidad de los productos multifuentes que comercializa.^{8,9}

Sin embargo, la eficacia y la seguridad de estos productos farmacéuticos multifuentes no ha sido comprobada con pruebas de equivalencia terapéutica ya que por el momento el D.S. N° 016 – 2011 – SA. “Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios” aún se encuentra en implementación.¹³

Si bien el estándar más conocido para acreditar la eficacia y la seguridad de un medicamento consiste en llevar a cabo ensayos clínicos adecuadamente diseñados, sin embargo existen otras formas alternativas en las que un medicamento puede garantizar eficacia y seguridad, por ejemplo demostrando equivalencia *in vitro* con un medicamento ya autorizado al que llamamos medicamento de referencia.

En realidad, un medicamento genérico es un medicamento que contiene un principio activo ya conocido y previamente desarrollado y manufacturado por otros. El costo de este tipo de productos debe ser menor que el de sus fabricantes originales porque su desarrollo y comercialización es mucho más sencilla, puesto que no tiene que demostrar su eficacia y seguridad en largos y costosos ensayos clínicos, dado que ha sido bien establecida por el innovador y por el uso continuado en la práctica clínica. De hecho, los fabricantes de estos medicamentos genéricos sólo tienen que demostrar que su formulación contiene

el mismo principio activo que el innovador y que se comporta en el organismo de la misma manera, es decir de manera equivalente.⁴³

En los últimos años ha estado en boga el concepto de “bioexenciones” para denominar a aquellos productos que podrían ser eximidos de realizar los estudios de Bioequivalencia *in vivo*. En su planteo original, las bioexenciones podían ser permitidas para aquellos productos sólidos de liberación inmediata, destinados a ser administrados por vía oral, conteniendo drogas pertenecientes a la clase I del BCS, si se cumplieran los siguientes requisitos: el fármaco no posee estrecho margen terapéutico y resulta estable en el tracto gastrointestinal, los excipientes no afectan la velocidad ni el grado de absorción, y el producto no ha sido diseñado para su absorción en la cavidad bucal. En esos casos, los perfiles de disolución *in vitro* podrían reemplazar a los estudios de Bioequivalencia *in vivo*. La OMS extendió la Bioequivalencia a los fármacos que se encuentran en la clase II, en este sentido, al pertenecer la metoclopramida a la clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica, los estudios de equivalencia se basan en estudios de disolución *in vitro*, por lo tanto se puede afirmar que los productos genéricos e innovador, también son bioequivalentes.⁴⁴

La presente investigación se basó en determinar la intercambiabilidad terapéutica entre metoclopramida genérica 10 mg tabletas y el medicamento innovador Primperam® 10 mg tabletas.

Según los resultados de control de calidad, obtenidos haciendo uso de la técnica analítica de la USP, una de las pruebas que se realizó fue la valoración del principio activo en el medicamento de referencia y en el medicamento de prueba; cumpliendo con las especificaciones de calidad de la USP (entre 95% y 110%). Para la realización de los perfiles de disolución se cumplió con el requisito de la OMS, ya que la variación del porcentaje de la valoración del principio activo (metoclopramida) entre el producto de referencia y el producto de prueba no fue mayor a 5% (Anexo 3).

Otra prueba realizada fue la uniformidad de contenido (Anexo 6) en el que los resultados obtenidos muestran que el porcentaje promedio entre los lotes del medicamento innovador y genérico presentan resultados similares.

Los resultados del ensayo de disolución (Anexo 7) cumplen con las especificaciones de la USP (No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de metoclopramida) además no hay diferencias significativas en los porcentajes de disolución entre los lotes de medicamento de prueba y de referencia.

En la Figura 2 y 3, podemos observar que el medicamento innovador y genérico evaluado con medio de disolución pH 1,2 alcanza más del 85% de principio activo disuelto a los 15 minutos de iniciado el ensayo (Anexo 11 y 12), por lo que se considera de rápida disolución por lo tanto cumple con uno de los criterios que se toma en cuenta a la hora de determinar la bioequivalencia in vitro.

Así mismo en la investigación “Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú”, se observa que el medicamento genérico e innovador alcanza más del 85% de principio activo disuelto en pH 1,2 a los 15 minutos de iniciado en ensayo de disolución.¹⁷

Así mismo en la Figura 4 y 5 evaluados con medio de disolución pH 4,5; el medicamento innovador y prueba alcanza un porcentaje 85% de principio activo disuelto a los 15 minutos de iniciado el ensayo (Anexo 14 y 15).

Para atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera® la liberación se ve retrasada a pH 4,5 y 6,8, lo que indica que aparentemente existe una reacción que provoca el ligero retraso en la liberación del principio activo.³⁰

En la Figura 6 y 7 se observa que los resultados evaluados con medio de disolución pH 6,8 el medicamento innovador y prueba alcanzan más del 85% de principio activo disuelto a los 15 minutos (Anexo 17 y 18); cumpliendo con las exigencias de la clase II de la Clasificación Biofarmacéutica (disolución rápida) pues en los tres medios de disolución y tanto en el medicamento innovador como en el de prueba el porcentaje liberado fue superior a 85% a los 15 minutos.²⁶

Estas diferencias observadas con respecto al porcentaje de disolución estarían relacionadas con los factores fisicoquímicos que influyen directamente en la velocidad de disolución, entre los que se encuentra el pH del medio de disolución.⁴⁵ Debido a que la mayor parte de los fármacos son ácidos o bases débiles, el pH constituye un factor determinante en la solubilidad del principio activo.⁴⁵ Se ha reportado que la solubilidad de metoclopramida en agua, además se puede observar (anexo 7) que en el ensayo de disolución el cual se realizó utilizando como medio de disolución el agua, los porcentajes de disolución encontrados a los 30 minutos son mayores al 95%.

Al realizar el estudio de la cinética de disolución de los perfiles de disolución del medicamento genérico y medicamento innovador, se determinó que siguen una cinética de disolución de primer orden (ver Anexo 20 y 21); en este método a medida que la cantidad de fármaco en estado sólido va disminuyendo, la solución se va enriqueciendo con el soluto.

Al realizar la determinación de la constante de disolución a partir de los perfiles de disolución del medicamento de prueba y medicamento de referencia, se pudo observar que la constante de disolución para el medicamento de referencia es de $0,159 \text{ min}^{-1}$, $0,192 \text{ min}^{-1}$ y $0,120 \text{ min}^{-1}$ para los pH 1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente (Anexo 20); lo que indica que 15,9%, 19,2% y 12,0% de principio activo metoclopramida se disuelve en un minuto a partir del Primperam® 10 mg tabletas con los diferentes medios de disolución (pH 1,2; 4,5 y 6,8). Para el medicamento de prueba la constante de disolución es de $0,164 \text{ min}^{-1}$; $0,149 \text{ min}^{-1}$ y $0,137 \text{ min}^{-1}$ para los pH 1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente (Anexo 21), lo cual indica que 16,4%, 14,9% y 13,7% del principio activo se disuelve en un minuto a partir de la metoclopramida 10 mg tabletas.

Con los datos obtenidos de la constante de disolución se observa que en el medio de disolución pH 1,2; el medicamento de prueba disuelve 0,164% en un minuto mientras que el medicamento de referencia es menor debido a que disuelve 0,159% en un minuto, corroborando el retraso en la disolución que tiene el medicamento de referencia observado gráficamente (ver Figura 2 y 3). Y el proceso de liberación del principio activo en el medios de disolución pH 4,5 el medicamento de referencia disuelve 0,192% en un minutos mayor que el medicamento de prueba, por otro lado en el medio 6,8 el medicamento de prueba disuelve 0,137% en un minutos mayor que el medicamento de referencia. Estos resultados observados en la investigación podrían ser indicativo de la influencia de los factores farmacotécnicos como son los procesos fisicoquímicos en la liberación del fármaco; para que un principio activo pueda absorberse, se ha de producir en primer término su liberación de la forma de dosificación sólida que lo contiene, en un conjunto de procesos que conducen a la disolución del fármaco. El proceso de disolución implica una serie de etapas fisicoquímicas intermedias: humectación, hinchamiento, capilaridad, solubilidad y difusión. Tras la desintegración de la forma farmacéutica, el fármaco contenido en ella queda expuesto al medio de disolución, con lo que se produciría la disolución del principio activo y su posterior difusión en el medio circundante.⁴⁵

La mayoría de los principios activos farmacéuticos no pueden comprimirse en forma directa debido a la falta de fluidez, propiedades de cohesión y lubricación. Por lo tanto, es necesario mezclar el principio activo con otros ingredientes que se pueden comprimir en forma directa para fabricar comprimidos aceptables. En ese sentido las industrias utilizan diferentes excipientes para la manufactura de

sus productos por lo tanto la diferencia de los excipientes en la formulación de los productos podría ser un factor que influye en la velocidad de disolución.

Las propiedades de liberación de los fármacos, a partir de las forma farmacéuticas que los contienen, pueden ser alterados significativamente cuando se mezclan con excipientes durante el proceso de fabricación; esta alteración se refleja en la variación de la velocidad de disolución y, por consiguiente, la elección de los excipientes adecuados así como su composición en la formula se convierten en factores de gran importancia en la solubilidad del fármaco.⁴⁵

Los excipientes pueden afectar la velocidad y la extensión de la absorción y es por ello que la FDA incluye este tema como uno de los aspectos a tener en cuenta al momento de solicitar la exención de estudios de bioequivalencia *in vivo*, a la vez que recomienda que cuando en la formulación se empleen nuevos excipientes o excipientes ya aprobados por la FDA pero en cantidades considerablemente diferentes a las comúnmente usadas, se debe documentar mediante estudios *in vivo* la ausencia de impacto en la biodisponibilidad del fármaco.¹²

Soto Y., realizó la comparación de los excipientes presentes en la fórmula cuali-cuantitativa de las formulaciones de Atomoxetina 40 mg cápsulas genérica y el medicamento innovador Strattera® 40 mg cápsulas, la cual consta de diferentes excipientes, cada una de ellas cumpliendo su respectiva función en cada formulación, sin embargo aparentemente ello no intervino desfavorablemente en el proceso de liberación del principio activo en el medio de disolución.³⁰

El modelo estadístico empleado para la interpretación de los resultados de la investigación es el Modelo de acercamiento independiente que emplea el cálculo del factor de similitud (f_2); muestra como resultado de la comparación de los perfiles de disolución del producto de prueba metoclopramida genérica 10 mg tabletas y el producto de referencia Primperam® 10 mg tabletas en cada uno de los tres medios de disolución donde el factor de similitud (f_2) es mayor a 50 (ver Tabla 2); con el siguiente detalle : medio de disolución pH 1,2 : $f_2=92$; pH 4,5: $f_2=87$ y pH 6,8: $f_2=88$. Por tanto se demuestra la intercambiabilidad terapéutica entre tabletas de metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperam®, por tanto se justifica el uso de este producto a nivel nacional, beneficiando económicamente a la población y al mismo tiempo estableciendo la intercambiabilidad terapéutica del producto analizado

El modelo de acercamiento independiente también ha sido empleado por Soto Y., presentando el siguiente detalle: Medio con pH 1,2: $f_2=92>50$, medio con pH 4,5: $f_2=92>50$ y medio con pH 6,8: $f_2=91>50$; por lo que determinó que la Atomoxetina 40 mg cápsulas es equivalente terapéutico al medicamento innovador Strattera® 40 mg cápsula, estableciendo así intercambiabilidad terapéutica entre estos dos medicamentos.³⁰

Herrera O y Grande M. también emplearon este modelo matemático dando como resultado que el f_2 es mayor a 50 para dos de los tres medicamentos de prueba analizados por lo cual determinó que dos medicamentos de prueba son bioequivalentes *in vitro*.¹⁷

Los medicamentos genéricos por su bajo costo no necesariamente son de baja calidad, este trabajo de investigación así lo demostró, determinando que se puede usar el medicamento genérico teniendo la certeza de que son de calidad, seguros y eficaces, por lo tanto es de gran envergadura realizar investigaciones que garanticen que los medicamentos multifuente que se encuentran en el mercado peruano son equivalentes terapéuticos a su innovador; y exigir a la autoridad el cumplimiento del proyecto propuesto por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) que a la fecha aún no se aprueba.

VI. CONCLUSIONES

1. Existe intercambiabilidad terapéutica entre metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperam[®] tabletas 10 mg en los lotes analizados.
2. Los perfiles de disolución fueron elaborados a partir de los porcentajes de disolución de las dos formulaciones en función del tiempo en cada uno de los tres medios de disolución, donde se observó que el medicamento a los 15 minutos libera el 86% de principio activo, a los 20 minutos libera 96% y a los 30 minutos alcanza el 98% de principio activo liberado.
3. Existe equivalencia terapéutica entre metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperam[®] tabletas 10mg en los lotes analizados, ratificados mediante el cálculo del factor de similitud (f_2), mostrando valores mayores a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2=92$) pH 4,5 ($f_2=87$) y pH 6,8 ($f_2=88$).

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios de equivalencia terapéutica *in vitro* de otros medicamentos genéricos de uso masivo cuya intercambiabilidad con sus respectivos medicamentos innovadores son materia de controversia por parte del usuario.
2. Dada la importancia de este tipo de estudios, es necesario establecer cuidadosamente las condiciones en las cuales se realiza la disolución y la cuantificación del analito para evitar errores.
3. Cuidar minuciosamente las condiciones a las cuales se realiza la disolución y la cuantificación del analito, para que en todos los casos estas sean las mismas y se puedan evitar desviaciones y sesgos en el estudio.
4. Se debe verificar las condiciones analíticas de los equipos instrumentales a emplear, a fin de evitar errores sistemáticos en el estudio.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Política Nacional de Medicamentos. Resolución Ministerial N°1240-2004/MINSA de 24 de diciembre. Diario Oficial el Peruano, No 8960 (Dic 29, 2004)
2. Reglamento del Decreto Legislativo que aprobó la Ley de Contrataciones del Estado. Título II. Capítulo VIII. Compras Corporativas. Decreto Supremo N° 184-2008-EF de 31 de diciembre. Diario Oficial el Peruano, No 10470.
3. Seguro Integral de Salud. Evaluación Del Efecto Del Seguro Integral de Salud en los Indicadores de Salud Pública y Gasto de Bolsillo Periodo 2002-2009. Lima: SIS;35 p. [Internet] 2000 [Fecha de acceso 20 mayo 2016]. Disponible en: http://issuu.com/sisboletines/docs/consolidado_informe_2002-2009_07_02_2011
4. Normas referentes al Sistema de Información de Precios. Resolución Ministerial N°040-2010/MINSA de 15 de Enero del 2010. Diario Oficial el Peruano, No 10863.
5. DIGEMID [base de datos en internet]. Perú: Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Fecha de acceso 20 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/EIObservatorio/EIObservatorio.aspx?over=1>
6. Sánchez M, Claudio, A, Kubiak B, Sosa A, Yrala, Torrado U. Estudio sobre los factores determinantes del uso de antibióticos en consumidores de El Callao. Callao: SAIDI; 2006.
7. Aravena V, Calero C, Martínez O, Navarro M, Villarreal R. Desarrollo del medicamento genérico en el Perú. Lima: ESAN Ediciones; 2008.
8. Organización Panamericana de la Salud. Guía para la implementación de Estrategias de Medicamentos Genéricos en los países de América Latina y El Caribe como mecanismo para mejorar el Acceso a Medicamentos. Washington, D.C.: OPS; 2011. 89 p.
9. Organización Panamericana de la Salud. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Washington, D.C.:OPS; 2011. Serie Red PARF Documento Técnico N° 8.
10. World Health Organization. Who Technical Report Series, fortieth report, Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Geneva: Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations; 2006. Who Technical Report Series: 937.
11. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System [Internet]. Maryland: Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2000. [fecha de acceso 15 de marzo 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf>
12. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. [Internet]. Maryland: Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2003.[fecha de acceso 23 de abril 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070124.pdf>
13. Placencia M. La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: estudio comparativo en países

- latinoamericanos. [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima – Perú. 2010.
14. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Decreto Supremo N° 016-2011/SA: Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Lima, 30 de julio del 2011 [fecha de acceso 23 de mayo 2016]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/normatividad/DS016-2011-MINSA.pdf>
 15. Ponce L, Jaramillo A. Estudio de bioequivalencia in vitro de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano. Rev Col CiencQuímFarm [Internet]. 2004 [fecha de acceso 17 de abril 2016]. Disponible en: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/download/.../2322>
 16. Fernández C. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala, comparados con el medicamento innovador mediante perfiles de disolución. [Tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutico]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, 2010. 66 pp. http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3020.pdf
 17. Herrera O, Grande M. Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú. Rev Med Hered [Internet]. 2012 [fecha de acceso 28 de marzo 2016]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2012000300003&script=sci_arttext
 18. Leiva L. intercambiabilidad terapéutica de ciprofloxacino genérico de 500 mg en tabletas recubiertas elaboradas en las industrias guatemaltecas a través de perfiles de disolución. Tesis Bachiller en farmacia y bioquímica. Universidad San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Ciudad de Guatemala. 2011. [fecha de acceso 26 de marzo 2016]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3129.pdf
 19. Aliaga V, Pozo A. Estudio de equivalencia terapéutica *in vitro* de ciclosporina en cápsula de gelatina blanda empleadas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima – Perú. 2010.
 20. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Centro de Información y Documentación Científica. Estudio de bioequivalencia de ibuprofeno 400 mg tabletas. [Internet] Perú, 2007. Villalva, O. Serie Informes Técnicos N° 38. [fecha de acceso 17 de abril 2016]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v24n4/a06v24n4.pdf>
 21. Gandarias, I. Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en cápsulas, producidas por laboratorios nacionales comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución. [Tesis para optar al título de químico farmacéutico] Guatemala. 2008
 22. Peretta M. Reingeniería Farmacéutica. Principios y protocolos de atención al paciente. Ed. Médica Panamericana. Bogotá. 2005.
 23. DIGEMID. Proyecto Reglamento y Directiva para establecer equivalencia terapéutica de Medicamentos. Perú. 2009

24. Kreitz J. Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca y original por medio de la comparación de perfil de disolución. Guatemala. 2006.
25. OMS WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (serie de reportes técnicos de la OMS 937 “Informe 40”). 2004.
26. Instituto de Salud Pública de Chile. Guía Técnica G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales. [Internet]. Chile: Depto. de Control Nacional/Subdepto. de seguridad/Sección de Biofarmacia. [fecha de acceso 10 de mayo 2016]. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/guia_tec_g_biof02.pdf
27. Cotillo Z. Atención Farmacéutica. Bases Farmacológicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú. 2004.
28. Gennaro A. Remington Farmacia Tomo 2. 20ª Edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires – Argentina. 2003.
29. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guía para la Industria: Exención de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un Sistema de Clasificación Biofarmacéutico. Maryland, Agosto 2000. [fecha de acceso 16 de marzo 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/guidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm>
30. Soto Y. Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera. Lima; 2012.
31. Polli JE. *In vitro-In vivo* relationship of several immediate release tablets containing a low permeability drug. Adv Exp Med Biol. 1997.
32. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Guía Técnica G-BIOF 01: Estudios de biodisponibilidad comparativa con producto de referencia (R) para establecer equivalencia terapéutica. Santiago de Chile, 2007. [fecha de acceso 23 de marzo 2016]. Disponible en: <http://ispch.cl/ctrl/biofarmacia/doc/BIOEQUI/GUIAG-BIOF01INVIVO.pdf>
33. Ministerio de Salud de Costa Rica. Dirección de Regulación de la Salud. Guía técnica para la presentación y evaluación de los perfiles de disolución comparativos. San José, 2009. [fecha de acceso 25 de marzo 2016]. Disponible en: <http://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/guiadesolucioncomparativos241009.pdf>.
34. World Health Organization (WHO). Annex 8: Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms. WHO Technical Report Series, No 937. Ginebra, 2006. [fecha de acceso 24 de marzo 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937_annex8_eng.pdf.
35. Martínez A. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución. Guatemala. 2009.

36. ANMAT. (Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y tecnología médica). Criterios de Bioexención de estudios de bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata. Argentina. 2009.
37. United States Pharmacopeia 38 – National Formulary 33, 2015. EE.UU.
38. FDA. Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, US Center for Drug Evaluation and Research; 1997.
39. Fagolino P. Intercambiabilidad de Medicamentos. Bioequivalencia y Equivalencia Terapéutica. Uruguay. 2005.
40. Fortich OM, Mercado CJ, Matiz MGE, León MG. Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de ácido acetilsalicílico disponibles en el mercado colombiano. *Revista Cubana de Farmacia*. 2015; 49(4):0-0.
41. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro A, Portoles A. *Farmacología Básica y Clínica*. 18ª ed. Madrid: Panamericana; 2008.
42. Bruneton L. *Las bases Farmacológicas de la terapéutica*, Goodman y Gillman. 12ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
43. Laosa O, Guerra P, López J, Mosquera B, Frías J. Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. Diciembre 2009. [Acceso 15 de agosto del 2015]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a19v26n4>
44. Ruiz ME. *La intercambiabilidad de medicamentos: consideraciones biofarmacéuticas y terapéuticas* (Doctoral dissertation, Facultad de Ciencias Exactas). 2011.
45. Doménech J, Martínez J, Plá J. *Biofarmacia y Farmacocinética*. Vol. II. México: Edit. Síntesis, S.A. 2008.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de verificación del equipo disolutor marca Alliance Group SRT – 08Sx. Ayacucho – 2016.

N°	FECHA DE VERIFICACIÓN	12/09/2016 16/09/2016	19/09/2016 23/09/2016	26/09/2016 30/09/2016
1	Inspección visual general del equipo: limpieza, detección de grietas, roturas, etc	Conforme	Conforme	Conforme
2	Geometría del equipo	Conforme	Conforme	Conforme
3	Nivel del baño	A 10cm de la altura total	A 10cm de la altura total	A 10cm de la altura total
4	Verificación del centrado de vasos	Conforme	Conforme	Conforme
5	Verificación de la altura de las paletas o canastillas	A 2cm del fondo del vaso	A 2cm del fondo del vaso	A 2cm del fondo del vaso
6	Verificación de la temperatura del medio de disolución en todos los vasos	37°C	37°C	37°C

Anexo 2. Determinación de la variación de peso (miligramos) de tabletas de dos lotes de metoclopramida genérica y un lote del medicamento de referencia Primperam. Ayacucho – 2016.

Tableta	Genérico 1 10306124	Genérico 2 10925424	Referencia 5CL1984
1	91,4	90,9	121,3
2	92,4	89,2	122,6
3	91,6	89,8	122,2
4	90,4	91,2	122,3
5	91,8	87,8	124,8
6	92,2	86,5	125,3
7	90,6	90,7	123,3
8	92,1	91,4	124,6
9	91,4	85,7	126,6
10	90,7	88,0	126,4
11	91,4	90,4	127,2
12	92,5	91,1	125,0
13	91,1	86,5	122,4
14	92,3	86,7	122,1
15	90,5	90,8	122,3
16	91,0	86,9	124,0
17	91,5	90,6	125,0
18	91,4	91,0	124,0
19	91,5	90,3	122,4
20	92,5	88,7	123,3
Promedio	91,52	89,21	124,35
%CV	0,67	1,95	1,86

Anexo 3. Contenido de metoclopramida por Cromatografía Líquida de Alta Resolución, según USP 38. Ayacucho – 2016.

Muestra	Genérico 1 10306124	Genérico 2 10925424	Referencia 5CL1984
1	10,44	10,29	10,11
2	10,44	10,28	10,27
Promedio	10,44	10,28	10,19
Porcentaje	104,4	102,8	101,9
%CV	0,01	0,07	1,13
La diferencia entre los porcentajes obtenidos no debe ser mayor a 5 % (OMS)	2,5	0,9	-

Anexo 4. Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para formas farmacéuticas. (<905> Uniformidad de Unidades de Dosificación).

Forma farmacéutica	tipo	subtipo	Dosis y proporción de fármaco	
			≥ 25 mg y > 25%	< 26 mg o < 25%
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	recubierta	Película	VP	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Duras		VP	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
	Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	VP	VP
		Otros	UC	UC
Soluciones en envases de dosis única y cápsulas blandas			VP	VP
Otros			UC	UC

Anexo 5. Uniformidad de contenido (<905> Uniformidad de Unidades de Dosificación).

Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{x}	Media de los contenidos individuales ($x_1, x_2 \dots x_n$), expresados como el porcentaje de la cantidad declarada		
$x_1, x_2 \dots x_n$	Contenido individual de las unidades analizadas, expresado como porcentaje de la cantidad declarada.		
N	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)		
K	Constante de aceptabilidad	Si $n=10$, entonces $k=$	2,4
		Si $n=30$, entonces $k=$	2,0
S	Desviación estándar de la muestra		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$
RSD	Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresado como porcentaje de la media)		$100s/\bar{x}$
M (caso 1) aplicar cuando $T \leq 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5\% \leq \bar{x} \leq 101,5\%$ entonces	$M = \bar{x}$ ($AV = ks$)
		Si $\bar{x} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ ($AV = 98,5 - \bar{x} + ks$)
		Si $\bar{x} > 101,5\%$, entonces	$M = 101,5\%$ ($AV = \bar{x} - 101,5 + ks$)
M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5 \leq \bar{x} \leq T$, entonces	$M = \bar{x}$ ($AV = ks$)
		Si $\bar{x} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ ($AV = 98,5 - \bar{x} + ks$)
		Si $\bar{x} > T$, entonces	$M = T\%$ ($AV = \bar{x} - T + ks$)
Valor de aceptación (AV)			Formula general: $ M - \bar{x} + ks$ (Mas arriba se especifican cálculo para cada uno de los casos)
L1	Máximo valor de aceptación permitido		$L1 = 15,0$ a menos que se especifique algo diferente.
L2	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación analizada a partir del valor calculado de M	Para los valores inferiores, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor de $[1 - (0,01)(L2)]M$, mientras que para los valores superiores, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor de $[1 + (0,01)(L2)]M$. (Esto esta basado en un valor de L2 de 25,0)	$L2 = 25,0$ a menos que se especifique algo diferente
T	Contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. A menos que se indique de otro modo, T es 100,0% o T es el contenido deseado aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.		

Anexo 6. Uniformidad de contenido por Cromatografía Líquida de Alta Resolución, según USP 38. Ayacucho – 2016.

Tableta	Genérico 1 10306124	Genérico 2 10925424	Referencia 5CL1984
1	105,8	104,8	99,2
2	103,9	103,5	99,8
3	104,7	104,0	105,5
4	104,6	103,9	104,9
5	106,7	104,0	104,6
6	103,6	104,5	104,1
7	103,8	103,8	104,4
8	105,8	103,5	103,8
9	103,9	104,8	105,5
10	104,3	103,5	105,0
Promedio	104,7	104,0	103,7
S	1,048	0,508	2,274
Peso promedio (mg)	91,52	136,68	124,35
%Cont. Encontrado	104,7	104,0	103,7
AV	5,4	1,4	5,9

Anexo 7. Prueba de disolución por espectrofotometría UV-Vis, según USP 38.

Ayacucho – 2016.

Muestra	Genérico 1 10306124		Genérico 2 10925424		Referencia 5CL1984	
	Absorbancia	% Disuelto	Absorbancia	% Disuelto	Absorbancia	% Disuelto
1	0,257	95	0,251	93	0,224	93
2	0,256	95	0,250	93	0,227	94
3	0,255	94	0,255	94	0,228	95
4	0,250	93	0,249	92	0,225	93
5	0,260	96	0,254	94	0,234	97
6	0,252	93	0,253	94	0,223	93
Promedio	0,262	94	0,258	93	0,238	94
S	0,004	1,211	0,002	0,816	0,004	1,602
%CV	1,37	1,29	0,92	0,88	1,67	1,70

Anexo 8. Curva de calibración del estándar de metoclopramida en medio de disolución de pH 1,2. Ayacucho – 2016.

Muestras	% de disolución	Absorbancia [A]	Concentración [mg/mL]
1	10	0,017	0,001
2	20	0,043	0,002
3	40	0,112	0,004
4	60	0,167	0,006
5	80	0,237	0,008
6	100	0,297	0,0101
7	120	0,364	0,0121

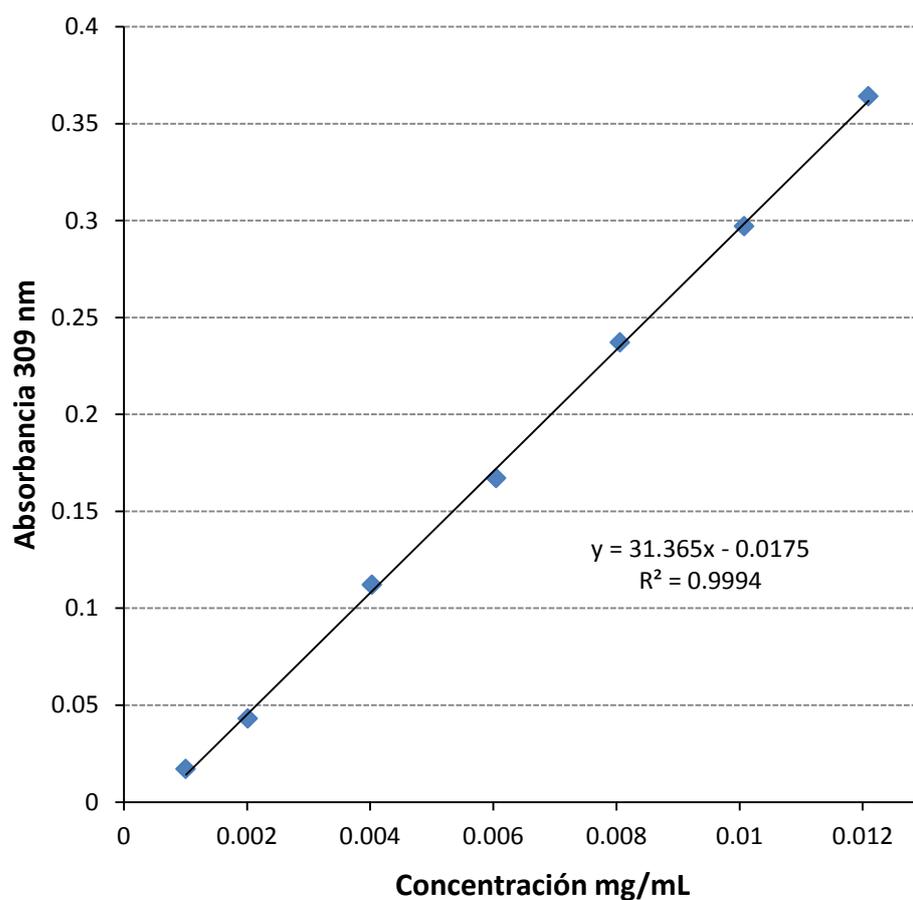


Figura 9. Curva de calibración del estándar de metoclopramida en medio de disolución de pH 4,5. Ayacucho – 2016.

Anexo 9. Curva de calibración del estándar de metoclopramida en medio de disolución de pH 4,5. Ayacucho – 2016.

Muestras	% de disolución	Absorbancia [A]	Concentración [mg/mL]
1	10	0,041	0,001
2	20	0,08	0,002
3	40	0,162	0,004
4	60	0,244	0,006
5	80	0,324	0,008
6	100	0,404	0,0101
7	120	0,479	0,0121

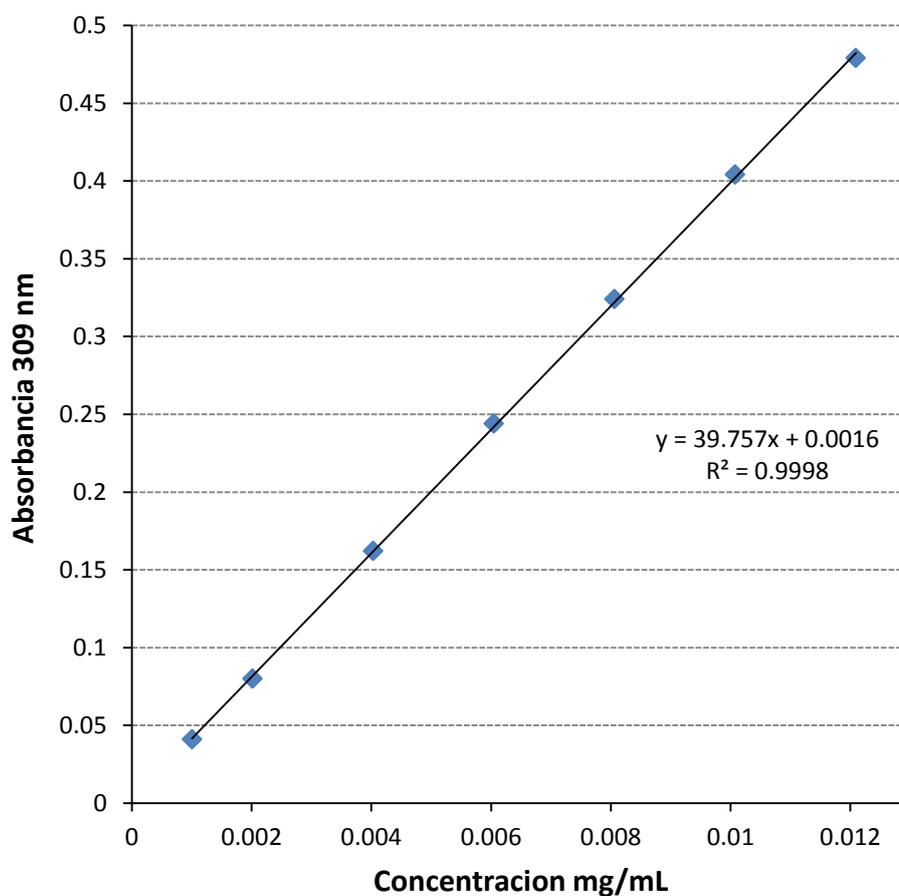


Figura 9. Curva de calibración del estándar de metoclopramida en medio de disolución de pH 4,5. Ayacucho – 2016.

Anexo10. Curva de calibración del estándar de metoclopramida en medio de disolución de pH 6,8. Ayacucho – 2016.

Muestras	% de disolución	Absorbancia [A]	Concentración [mg/mL]
1	10	0,016	0,001
2	20	0,05	0,002
3	40	0,126	0,004
4	60	0,199	0,006
5	80	0,28	0,008
6	100	0,351	0,0101
7	120	0,424	0,0121

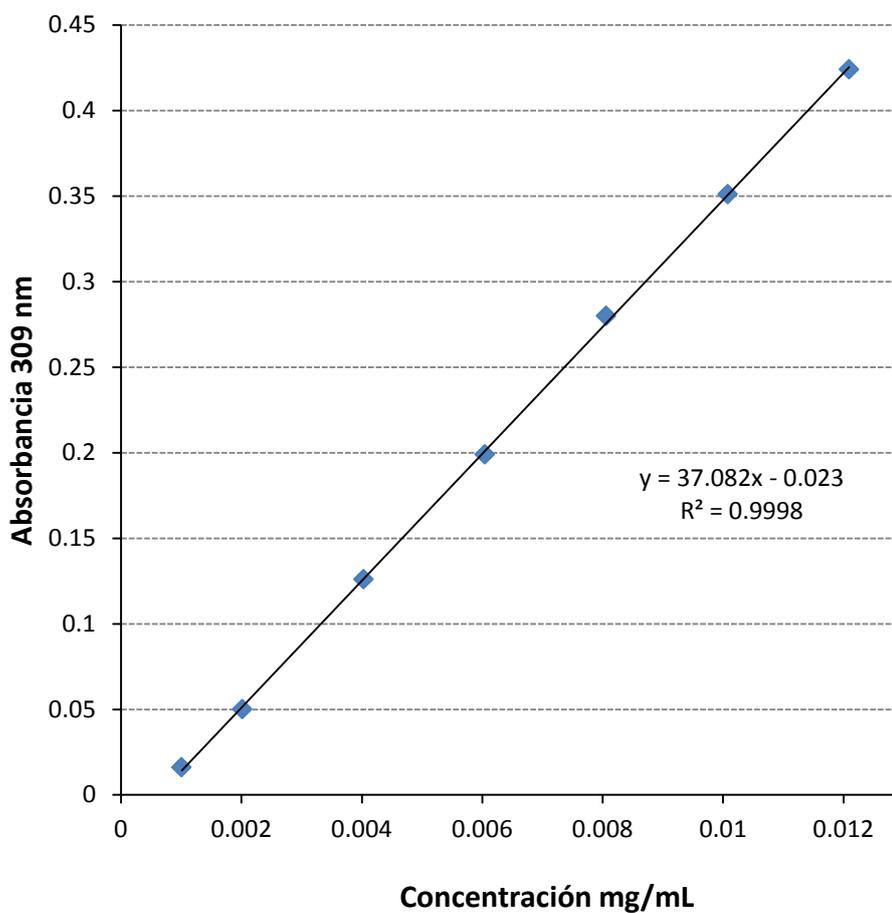


Figura 10. Curva de calibración del estándar de metoclopramida en medio de disolución de pH 6,8. Ayacucho, 2016.

Anexo 11. Absorbancia y porcentaje de disolución de metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 1,2. Ayacucho – 2016.

ABSORBANCIA, 309 nm					
LOTE: 10306124	TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)				
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	0,154	0,307	0,352	0,360	0,367
Disolución 2	0,163	0,314	0,358	0,363	0,37
Disolución 3	0,168	0,340	0,360	0,364	0,369
Disolución 4	0,155	0,315	0,349	0,356	0,362
Disolución 5	0,171	0,339	0,352	0,365	0,367
Disolución 6	0,166	0,314	0,356	0,362	0,365
Disolución 7	0,165	0,313	0,363	0,366	0,368
Disolución 8	0,177	0,330	0,342	0,350	0,366
Disolución 9	0,156	0,312	0,35	0,354	0,364
Disolución 10	0,164	0,313	0,355	0,359	0,361
Disolución 11	0,180	0,328	0,358	0,360	0,363
Disolución 12	0,152	0,316	0,345	0,350	0,359
PROMEDIO	0,164	0,320	0,353	0,359	0,365

PORCENTAJE DISUELTO					
LOTE: 10306124	TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)				
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	39,175	83,078	95,990	98,286	100,294
Disolución 2	41,758	85,086	97,712	99,147	101,155
Disolución 3	43,193	92,547	98,286	99,434	100,868
Disolución 4	39,462	85,373	95,129	97,138	98,860
Disolución 5	44,053	92,260	95,990	99,720	100,294
Disolución 6	42,619	85,086	97,138	98,860	99,720
Disolución 7	42,332	84,799	99,147	100,007	100,581
Disolución 8	45,775	89,677	93,121	95,416	100,007
Disolución 9	39,749	84,512	95,416	96,564	99,434
Disolución 10	42,045	84,799	96,851	97,999	98,573
Disolución 11	46,636	89,104	97,712	98,286	99,147
Disolución 12	38,602	85,660	93,982	95,416	97,999
PROMEDIO (%)	42,117	86,832	96,373	98,023	99,744
S	2,573	3,201	1,779	1,579	0,967
CV (%)	6,108	3,686	1,846	1,610	0,969

Anexo 12. Absorbancia y porcentaje de disolución de metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 1,2. Ayacucho – 2016.

ABSORBANCIA, 309 nm					
LOTE: 10925424		TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)			
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	0,149	0,314	0,36	0,365	0,367
Disolución 2	0,161	0,312	0,359	0,361	0,362
Disolución 3	0,150	0,332	0,365	0,367	0,37
Disolución 4	0,148	0,328	0,360	0,362	0,363
Disolución 5	0,162	0,320	0,352	0,358	0,364
Disolución 6	0,173	0,316	0,347	0,354	0,362
Disolución 7	0,151	0,335	0,363	0,365	0,367
Disolución 8	0,175	0,349	0,356	0,361	0,364
Disolución 9	0,161	0,341	0,358	0,364	0,366
Disolución 10	0,164	0,318	0,350	0,357	0,368
Disolución 11	0,155	0,310	0,357	0,359	0,36
Disolución 12	0,16	0,314	0,334	0,345	0,359
PROMEDIO (%)	0,159	0,324	0,355	0,360	0,364
S	2,573	3,201	1,779	1,579	0,967
CV (%)	6,108	3,686	1,846	1,610	0,969

PORCENTAJE DISUELTO					
LOTE: 10925424		TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)			
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	37,741	85,086	98,286	99,720	100,294
Disolución 2	41,184	84,512	97,999	98,573	98,860
Disolución 3	38,028	90,251	99,720	100,294	101,155
Disolución 4	37,454	89,104	98,286	98,860	99,147
Disolución 5	41,471	86,808	95,990	97,712	99,434
Disolución 6	44,627	85,660	94,555	96,564	98,860
Disolución 7	38,315	91,112	99,147	99,720	100,294
Disolución 8	45,201	95,129	97,138	98,573	99,434
Disolución 9	41,184	92,834	97,712	99,434	100,007
Disolución 10	42,045	86,234	95,416	97,425	100,581
Disolución 11	39,462	83,939	97,425	97,999	98,286
Disolución 12	40,897	85,086	90,825	93,982	97,999
PROMEDIO (%)	40,634	87,980	96,875	98,238	99,529
S	2,562	3,641	2,421	1,721	0,958
CV (%)	6,305	4,138	2,499	1,752	0,963

Anexo 13. Absorbancia y porcentaje de disolución de Primperam® 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 1,2. Ayacucho – 2016.

ABSORBANCIA, 309 nm					
LOTE: 5CL1984	TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)				
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	0,140	0,287	0,315	0,325	0,329
Disolución 2	0,135	0,275	0,32	0,325	0,332
Disolución 3	0,155	0,280	0,314	0,319	0,331
Disolución 4	0,160	0,286	0,317	0,323	0,328
Disolución 5	0,142	0,2746	0,315	0,321	0,330
Disolución 6	0,137	0,290	0,318	0,324	0,330
Disolución 7	0,153	0,285	0,307	0,320	0,328
Disolución 8	0,141	0,290	0,322	0,326	0,334
Disolución 9	0,145	0,285	0,319	0,325	0,333
Disolución 10	0,158	0,288	0,313	0,322	0,335
Disolución 11	0,153	0,283	0,326	0,330	0,331
Disolución 12	0,143	0,293	0,321	0,329	0,332
PROMEDIO (%)	0,147	0,285	0,317	0,324	0,331
S	2,562	3,641	2,421	1,721	0,958
CV (%)	6,305	4,138	2,499	1,752	0,963

PORCENTAJE DISUELTO					
LOTE: 5CL1984	TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)				
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	39,065	85,932	94,859	98,047	99,323
Disolución 2	37,471	82,106	96,453	98,047	100,279
Disolución 3	43,847	83,700	94,540	96,135	99,960
Disolución 4	45,441	85,613	95,497	97,410	99,004
Disolución 5	39,702	81,979	94,859	96,772	99,642
Disolución 6	38,108	86,889	95,816	97,729	99,642
Disolución 7	43,209	85,294	92,309	96,453	99,004
Disolución 8	39,384	86,889	97,091	98,366	100,917
Disolución 9	40,659	85,294	96,135	98,047	100,598
Disolución 10	44,804	86,251	94,222	97,091	101,236
Disolución 11	43,209	84,657	98,366	99,642	99,960
Disolución 12	40,021	87,845	96,772	99,323	100,279
PROMEDIO (%)	41,243	85,204	95,577	97,755	99,987
S	2,718	1,835	1,574	1,066	0,712
CV (%)	6,591	2,153	1,647	1,090	0,712

Anexo 14. Absorbancia y porcentaje de disolución de Metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 4,5. Ayacucho – 2016.

ABSORBANCIA, 309 nm					
LOTE: 10306124		TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)			
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	0,200	0,385	0,422	0,430	0,444
Disolución 2	0,202	0,374	0,429	0,439	0,449
Disolución 3	0,170	0,373	0,428	0,436	0,445
Disolución 4	0,183	0,372	0,424	0,437	0,443
Disolución 5	0,176	0,374	0,429	0,434	0,447
Disolución 6	0,190	0,380	0,417	0,430	0,440
Disolución 7	0,204	0,384	0,421	0,434	0,440
Disolución 8	0,178	0,373	0,419	0,433	0,437
Disolución 9	0,177	0,382	0,419	0,431	0,439
Disolución 10	0,172	0,389	0,422	0,432	0,446
Disolución 11	0,173	0,374	0,426	0,438	0,447
Disolución 12	0,189	0,365	0,418	0,423	0,438
PROMEDIO (%)	0,185	0,377	0,423	0,433	0,443
S	2,718	1,835	1,574	1,066	0,712
CV (%)	6,591	2,153	1,647	1,090	0,712

PORCENTAJE DISUELTO					
LOTE: 10306124		TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)			
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	45,632	87,512	95,888	97,699	100,868
Disolución 2	46,085	85,021	97,472	99,736	102,000
Disolución 3	38,840	84,795	97,246	99,057	101,094
Disolución 4	41,783	84,569	96,340	99,283	100,642
Disolución 5	40,199	85,021	97,472	98,604	101,547
Disolución 6	43,368	86,380	94,756	97,699	99,962
Disolución 7	46,537	87,285	95,661	98,604	99,962
Disolución 8	40,651	84,795	95,208	98,378	99,283
Disolución 9	40,425	86,833	95,208	97,925	99,736
Disolución 10	39,293	88,417	95,888	98,151	101,321
Disolución 11	39,520	85,021	96,793	99,510	101,547
Disolución 12	43,142	82,984	94,982	96,114	99,510
PROMEDIO (%)	42,123	85,719	96,076	98,397	100,623
S	2,772	1,555	0,979	0,991	0,908
CV (%)	6,580	1,814	1,019	1,007	0,902

Anexo 15. Absorbancia y porcentaje de disolución de Metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 4,5. Ayacucho – 2016.

ABSORBANCIA, 309 nm					
LOTE: 10925424		TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)			
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	0,190	0,374	0,414	0,424	0,443
Disolución 2	0,173	0,388	0,422	0,429	0,437
Disolución 3	0,187	0,369	0,418	0,426	0,440
Disolución 4	0,170	0,382	0,415	0,427	0,441
Disolución 5	0,190	0,377	0,413	0,420	0,438
Disolución 6	0,171	0,375	0,410	0,430	0,442
Disolución 7	0,182	0,378	0,420	0,432	0,436
Disolución 8	0,165	0,394	0,423	0,430	0,444
Disolución 9	0,195	0,365	0,416	0,434	0,447
Disolución 10	0,174	0,389	0,419	0,433	0,441
Disolución 11	0,164	0,379	0,421	0,430	0,434
Disolución 12	0,172	0,375	0,424	0,426	0,433
PROMEDIO (%)	0,178	0,379	0,418	0,428	0,440
S	2,772	1,555	0,979	0,991	0,908
CV (%)	6,580	1,814	1,019	1,007	0,902

PORCENTAJE DISUELTO					
LOTE: 10925424		TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)			
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	43,368	85,021	94,077	96,340	100,642
Disolución 2	39,520	88,191	95,888	97,472	99,283
Disolución 3	42,689	83,890	94,982	96,793	99,962
Disolución 4	38,840	86,833	94,303	97,019	100,189
Disolución 5	43,368	85,701	93,850	95,435	99,510
Disolución 6	39,067	85,248	93,171	97,699	100,415
Disolución 7	41,557	85,927	95,435	98,151	99,057
Disolución 8	37,709	89,549	96,114	97,699	100,868
Disolución 9	44,500	82,984	94,529	98,604	101,547
Disolución 10	39,746	88,417	95,208	98,378	100,189
Disolución 11	37,482	86,153	95,661	97,699	98,604
Disolución 12	39,293	85,248	96,340	96,793	98,378
PROMEDIO (%)	40,595	86,097	94,963	97,340	99,887
S	2,392	1,897	0,987	0,908	0,947
CV (%)	5,893	2,203	1,039	0,933	0,948

Anexo 16. Absorbancia y porcentaje de disolución de Primperam® 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 4,5. Ayacucho – 2016.

ABSORBANCIA, 309 nm					
LOTE: 5CL1984	TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)				
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	0,150	0,335	0,379	0,394	0,401
Disolución 2	0,145	0,329	0,370	0,389	0,399
Disolución 3	0,151	0,337	0,380	0,390	0,396
Disolución 4	0,156	0,343	0,375	0,393	0,401
Disolución 5	0,146	0,330	0,371	0,387	0,398
Disolución 6	0,140	0,339	0,381	0,395	0,394
Disolución 7	0,142	0,336	0,376	0,394	0,397
Disolución 8	0,153	0,342	0,374	0,386	0,401
Disolución 9	0,160	0,337	0,373	0,392	0,402
Disolución 10	0,159	0,339	0,383	0,393	0,403
Disolución 11	0,144	0,338	0,379	0,391	0,393
Disolución 12	0,142	0,342	0,382	0,390	0,395
PROMEDIO (%)	0,149	0,337	0,377	0,391	0,398
S	2,772	1,555	0,979	0,991	0,908
CV (%)	6,580	1,814	1,019	1,007	0,902

PORCENTAJE DISUELTO					
LOTE: 5CL1984	TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)				
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	38,125	84,659	95,726	99,499	101,260
Disolución 2	36,868	83,149	93,462	98,241	100,757
Disolución 3	38,377	85,162	95,977	98,493	100,002
Disolución 4	39,635	86,671	94,720	99,247	101,260
Disolución 5	37,119	83,401	93,714	97,738	100,505
Disolución 6	35,610	85,665	96,229	99,750	99,499
Disolución 7	36,113	84,910	94,971	99,499	100,254
Disolución 8	38,880	86,419	94,468	97,487	101,260
Disolución 9	40,641	85,162	94,217	98,996	101,511
Disolución 10	40,389	85,665	96,732	99,247	101,763
Disolución 11	36,616	85,413	95,726	98,744	99,247
Disolución 12	36,113	86,419	96,481	98,493	99,750
PROMEDIO (%)	37,874	85,225	95,202	98,786	100,589
S	1,729	1,105	1,096	0,718	0,840
CV (%)	4,566	1,296	1,151	0,727	0,835

Anexo 17. Absorbancia y porcentaje de disolución de Metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 6,8. Ayacucho – 2016.

ABSORBANCIA, 309 nm					
LOTE: 10306124	TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)				
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	0,236	0,389	0,415	0,428	0,437
Disolución 2	0,231	0,368	0,410	0,420	0,430
Disolución 3	0,238	0,384	0,412	0,424	0,433
Disolución 4	0,225	0,373	0,416	0,427	0,440
Disolución 5	0,236	0,377	0,411	0,425	0,435
Disolución 6	0,245	0,380	0,415	0,424	0,438
Disolución 7	0,240	0,372	0,417	0,432	0,439
Disolución 8	0,247	0,382	0,413	0,423	0,441
Disolución 9	0,235	0,370	0,418	0,431	0,436
Disolución 10	0,249	0,380	0,409	0,427	0,434
Disolución 11	0,249	0,383	0,420	0,421	0,442
Disolución 12	0,251	0,366	0,422	0,430	0,434
PROMEDIO (%)	0,240	0,377	0,415	0,426	0,437
S	2,772	1,555	0,979	0,991	0,908
CV (%)	6,580	1,814	1,019	1,007	0,902

PORCENTAJE DISUELTO					
LOTE: 10306124	TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)				
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	51,693	88,827	95,137	98,293	100,477
Disolución 2	50,480	83,730	93,924	96,351	98,778
Disolución 3	52,179	87,614	94,409	97,322	99,506
Disolución 4	49,024	84,944	95,380	98,050	101,205
Disolución 5	51,693	85,915	94,167	97,564	99,991
Disolución 6	53,878	86,643	95,137	97,322	100,720
Disolución 7	52,664	84,701	95,623	99,263	100,962
Disolución 8	54,363	87,128	94,652	97,079	101,448
Disolución 9	51,451	84,216	95,865	99,021	100,234
Disolución 10	54,848	86,643	93,681	98,050	99,749
Disolución 11	54,848	87,371	96,351	96,594	101,690
Disolución 12	55,334	83,245	96,836	98,778	99,749
PROMEDIO (%)	52,705	85,915	95,097	97,807	100,376
S	1,969	1,738	0,975	0,931	0,869
CV (%)	3,735	2,023	1,026	0,952	0,865

Anexo 18. Absorbancia y porcentaje de disolución de Metoclopramida genérica 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 6,8. Ayacucho – 2016.

ABSORBANCIA, 309 nm					
LOTE: 10925424		TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)			
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	0,245	0,374	0,410	0,423	0,438
Disolución 2	0,236	0,382	0,421	0,426	0,434
Disolución 3	0,241	0,377	0,414	0,422	0,430
Disolución 4	0,222	0,387	0,412	0,425	0,433
Disolución 5	0,230	0,373	0,415	0,421	0,431
Disolución 6	0,246	0,384	0,411	0,428	0,439
Disolución 7	0,225	0,386	0,419	0,430	0,440
Disolución 8	0,246	0,376	0,397	0,413	0,432
Disolución 9	0,216	0,379	0,416	0,433	0,438
Disolución 10	0,239	0,372	0,407	0,417	0,429
Disolución 11	0,243	0,388	0,409	0,420	0,441
Disolución 12	0,230	0,375	0,408	0,424	0,436
PROMEDIO (%)	0,235	0,379	0,412	0,424	0,435
S	2,772	1,555	0,979	0,991	0,908
CV (%)	6,580	1,814	1,019	1,007	0,902

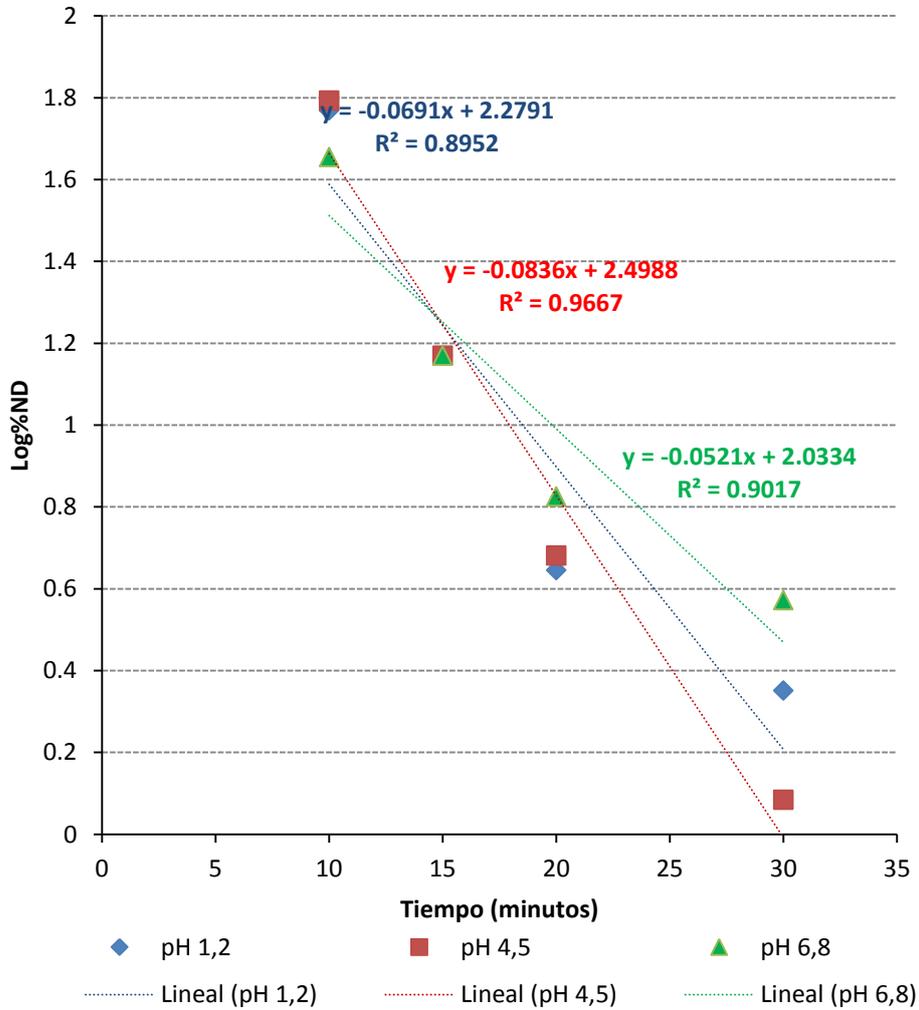
PORCENTAJE DISUELTO					
LOTE: 10925424		TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)			
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	53,878	85,186	93,924	97,079	100,720
Disolución 2	51,693	87,128	96,594	97,807	99,749
Disolución 3	52,907	85,915	94,895	96,836	98,778
Disolución 4	48,295	88,342	94,409	97,564	99,506
Disolución 5	50,237	84,944	95,137	96,594	99,021
Disolución 6	54,120	87,614	94,167	98,293	100,962
Disolución 7	49,024	88,099	96,108	98,778	101,205
Disolución 8	54,120	85,672	90,769	94,652	99,263
Disolución 9	46,839	86,400	95,380	99,506	100,720
Disolución 10	52,421	84,701	93,196	95,623	98,535
Disolución 11	53,392	88,584	93,681	96,351	101,448
Disolución 12	50,237	85,429	93,438	97,322	100,234
PROMEDIO (%)	51,430	86,501	94,308	97,200	100,012
S	2,470	1,398	1,530	1,339	1,000
CV (%)	4,802	1,616	1,622	1,378	1,000

Anexo 19. Absorbancia y porcentaje de disolución de Primperam® 10mg tabletas, en los diferentes tiempos de muestreo en un medio de disolución de pH 6,8. Ayacucho – 2016.

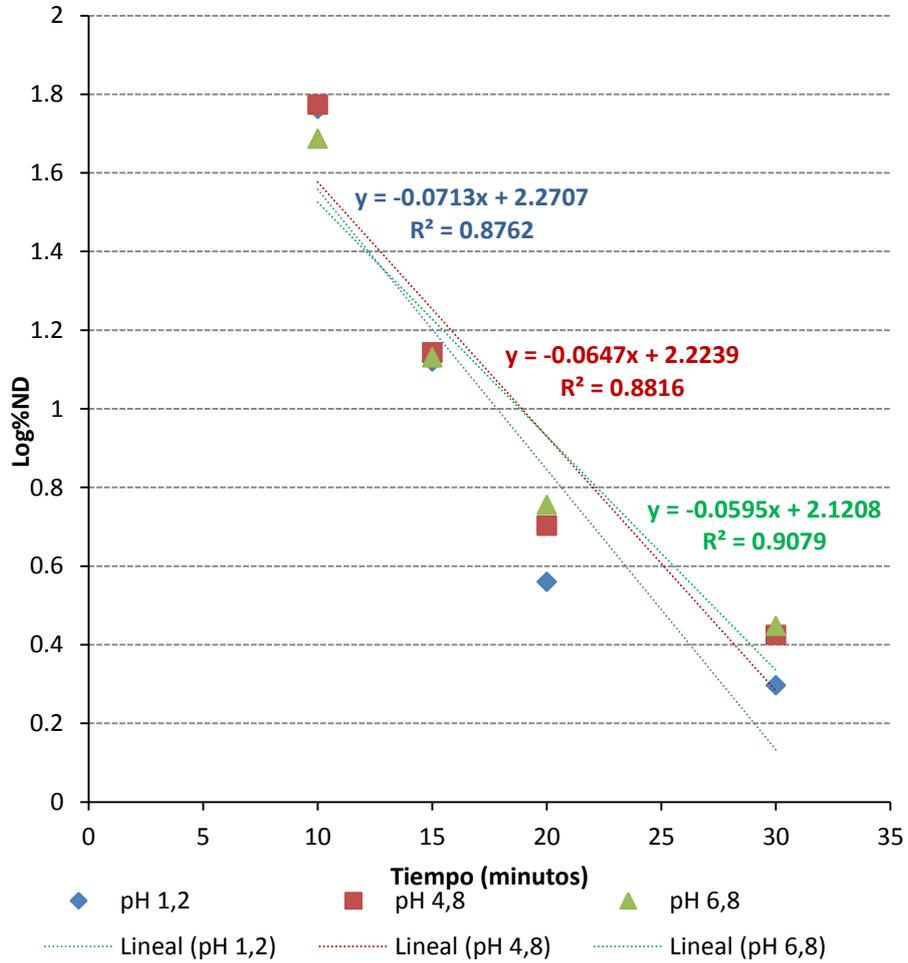
ABSORBANCIA, 309 nm					
LOTE: 5CL1984	TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)				
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	0,217	0,334	0,368	0,383	0,393
Disolución 2	0,226	0,345	0,376	0,388	0,395
Disolución 3	0,212	0,339	0,371	0,377	0,390
Disolución 4	0,219	0,352	0,373	0,387	0,396
Disolución 5	0,230	0,328	0,370	0,378	0,392
Disolución 6	0,229	0,332	0,367	0,380	0,397
Disolución 7	0,220	0,347	0,368	0,381	0,399
Disolución 8	0,240	0,330	0,365	0,376	0,394
Disolución 9	0,218	0,331	0,357	0,370	0,392
Disolución 10	0,233	0,335	0,375	0,382	0,398
Disolución 11	0,228	0,351	0,378	0,384	0,401
Disolución 12	0,242	0,344	0,360	0,374	0,394
PROMEDIO (%)	0,226	0,339	0,369	0,380	0,395
S	2,772	1,555	0,979	0,991	0,908
CV (%)	6,580	1,814	1,019	1,007	0,902

PORCENTAJE DISUELTO					
LOTE: 5CL1984	TIEMPO DE MUESTREO (MINUTOS)				
Nº DE MUESTRAS	10	15	20	30	45
Disolución 1	52,313	83,865	93,034	97,079	99,775
Disolución 2	54,740	86,831	95,191	98,427	100,315
Disolución 3	50,965	85,213	93,843	95,461	98,966
Disolución 4	52,853	88,719	94,382	98,157	100,584
Disolución 5	55,819	82,247	93,573	95,730	99,506
Disolución 6	55,549	83,325	92,764	96,270	100,854
Disolución 7	53,122	87,371	93,034	96,539	101,393
Disolución 8	58,516	82,786	92,225	95,191	100,045
Disolución 9	52,583	83,056	90,067	93,573	99,506
Disolución 10	56,628	84,134	94,921	96,809	101,124
Disolución 11	55,280	88,449	95,730	97,348	101,933
Disolución 12	59,055	86,562	90,876	94,652	100,045
PROMEDIO (%)	54,785	85,213	93,303	96,270	100,337
S	2,514	2,291	1,694	1,427	0,872
CV (%)	4,588	2,689	1,815	1,482	0,869

Anexo 20. Variación del porcentaje no disuelto de Primperam® 10 mg tabletas en función del tiempo, en cada uno de los tres medios de disolución. Ayacucho – 2016.



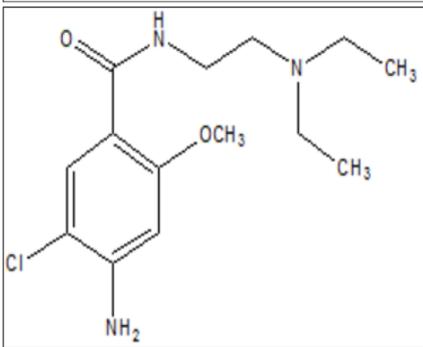
Anexo 21. Variación del porcentaje no disuelto de metoclopramida genérica 10 mg tabletas en función del tiempo, en cada uno de los tres medios de disolución. Ayacucho – 2016.



Anexo 22. Constante de disolución de los perfiles de disolución en cada uno de los tres medios de disolución a diferentes pH's. Ayacucho – 2016.

Medio de disolución	Constante de disolución K(d)	
	Metoclopramida (Genérica)	Primperam [®] (Referencia)
pH 1,2	0,164 min ⁻¹	0,159 min ⁻¹
pH 4,5	0,149 min ⁻¹	0,193 min ⁻¹
pH 6,8	0,137 min ⁻¹	0,120 min ⁻¹

Anexo 23. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de metoclopramida según la FDA.

Compound: Metoclopramide							
							
CAS:		364-62-5					
Category:		Central Nervous System Agents					
Subcategory:		Antiemetics					
Formula:		C14 H22 Cl N3 O2					
Molecular Weight:		299.8					
SMILES:		CCN(CC)CCNC(=O)C1=CC(Cl)=C(N)C=C1OC>					
pKa:		0.6, 9.3					
Lowest Solubility (mg/ml):		0.01					
Human Permeability (x 10 ⁴ cm/s):		N/A					
cLogP (BioLoom 5.0):	2.34	HIGH Permeability					
logP:	2.62	HIGH Permeability					
Country List:	Minimum Dose (mg)	Maximum Dose (mg)	Do (min)**	Do (max)**	Solubility	BCS Class (cLogP)	BCS Class (logP)
WHO	10.0	10.0	4.0	4.0	LOW	Class II	Class II

Anexo 24. Preparación de soluciones para la prueba de valoración de metoclopramida, de acuerdo a la monografía oficial USP 38 / NF 33. Ayacucho – 2016.

Fase móvil	Disolver 2,7 g de acetato de sodio en 500 mL de agua. Agregar 500 mL de acetonitrilo y 2 mL de solución de hidróxido de tetrametilamonio en metanol (1 en 5), y mezclar. Ajustar con ácido acético glacial a un pH de 6,5 filtrar y desgasificar.
Solución madre de aptitud del sistema	Transferir 12,5 mg de bencenosulfonamida a un matraz volumétrico de 25 mL. Agregar 15 mL de metanol y agitar hasta disolver. Diluir con ácido fosfórico 0,01 M a volumen.
Solución madre del estándar	0,9 mg/mL de clorhidrato de Metoclopramida en ácido fosfórico 0,01 M a volumen.
Solución de aptitud del sistema	Transferir 5 mL de solución madre de aptitud del sistema y 5 mL de solución madre del estándar a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con ácido fosfórico 0,01 M a volumen.
Solución estándar	45 ug/mL de Clorhidrato de Metoclopramida (equivalente a 40 ug/mL de Metoclopramida), a partir de solución madre del estándar diluida con ácido fosfórico 0,01 M.
Solución muestra	Nominalmente 40 ug/mL de metoclopramida, pesa y reducir a polvo fino no menos de 20 tabletas transferir una porción pesada con exactitud del polvo, equivalente a aproximadamente 40 mg de metoclopramida, a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar aproximadamente 70 mL de ácido fosfórico 0,01 M y agitar durante 5 minutos. Enfriar a temperatura ambiente, diluir con ácido fosfórico 0,01 M a volumen y mezclar. Pasar la solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45 um, desechando la primera porción del filtrado. Transferir 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con ácido fosfórico 0,01 M a volumen.
Sistema cromatográfico	<ul style="list-style-type: none"> • Detector: UV 215 nm • Columna: relleno L1 4,6 mm x 25cm • Velocidad de flujo: 1,5 mL/min • Volumen de inyección: 20 uL
Requisitos de aptitud	<ul style="list-style-type: none"> • Resolución no menos de 1,5 entre los picos de bencenosulfonamida y Metoclopramida, en la solución de aptitud del sistema. • Factor de asimetría: no más de 2,0 para el pico de Metoclopramida, en la solución estándar.

Anexo 25. Preparación de soluciones estándar y muestra, condiciones cromatográficas para la prueba de disolución y uniformidad de contenido, de acuerdo a la monografía oficial USP 38 / NF 33. Ayacucho – 2016.

Ensayo de disolución	
Medio de disolución y aparato	Agua, 900 mL , Aparato 1 (canastilla)
Muestra	Colocar una tableta en el vaso disolutor, luego de 30 minutos tomar alícuotas y leer la absorbancia en el espectrofómetro.
Condiciones cromatográficas	Espectrofotómetro 309 nm
Ensayo de uniformidad de contenido	
Solución estándar	45 ug/mL de Clorhidrato de Metoclopramida (equivalente a 40 ug/mL de Metoclopramida), a partir de solución madre del estándar diluida con ácido fosfórico 0,01 M.
Solución muestra	Colocar una tableta en una fiola de 100 mL y disolver con ácido fosfórico 0,01 M, tomar una alícuota de 10 mL y colocar en una fiola de 25 mL llevar a volumen con ácido fosfórico 0,01 M. concentración final 40 ug/mL de metoclopramida.
Sistema cromatográfico	<ul style="list-style-type: none"> • Detector: UV 215 nm • Columna: relleno L1 4,6 mm x 25cm • Velocidad de flujo: 1,5 mL/min • Volumen de inyección: 20 uL

Anexo 26. Preparación de los medios de disolución pH 1,2; 4,5 y 6,8 de acuerdo a la monografía oficial USP 38 / NF 33. Ayacucho – 2016.

Medio de disolución	Preparación
pH 1,2	<p>Preparación de solución de ácido clorhídrico 0,2N: A partir de una solución de ácido clorhídrico concentrado (HCl), de densidad 1,19 al 37% p/v.</p> <p>Preparación de una solución de cloruro de potasio de 0,2M: Disolver 14,91g de cloruro de potasio en agua y diluir con agua hasta 1000mL.</p> <p>Obtención de solución de ácido clorhídrico pH 1,2: Colocar 50mL de la solución de cloruro de potasio 0,2M en un matraz volumétrico de 200mL, agregar 85mL de la solución de HCl 0,2N y completar a volumen con agua. Medir el pH de la solución resultante.</p>
pH 4,5	<p>Preparación de la solución de ácido acético glacial (2N): Agregar 116mL de ácido acético glacial a una cantidad suficiente de agua para obtener 1000mL después de enfriar a temperatura ambiente.</p> <p>Preparación de la solución buffer acetato (1L): Pesar 2,99g de acetato de sodio y colocar en un matraz volumétrico de 1000mL, agregar 14mL de solución de ácido acético 2N recientemente preparada, agregar agua y llevar a volumen.</p>
pH 6,8	<p>Preparación de solución de fosfato monobásico de potasio (0,2M): Disolver 27,22g de fosfato monobásico de potasio en agua y diluir con agua hasta 1000mL.</p> <p>Preparación de la solución buffer fosfato (200mL): Colocar 50mL de una solución de fosfato monobásico de potasio en un matraz volumétrico de 200mL, agregar aproximadamente 22,4mL de una solución de hidróxido de sodio 0,2M, finalmente agregar agua a volumen (200mL), medir el pH de la solución.</p>

Anexo 27. Preparación de la curva de calibración de la metoclopramida, Ayacucho – 2016.

Concentración	Volumen tomado de la solución stock	Matraz volumétrico	Llevar a volumen con el medio de disolución correspondiente
10%	0,1mL	10 mL	
20%	0,2mL	10 mL	
30%	0,3mL	10 mL	
40%	0,4mL	10 mL	
60%	0,6mL	10 mL	
80%	0,8mL	10 mL	
100%	1,0mL	10 mL	
120%	1,2mL	10 mL	

Anexo 28. Equipo Cromatógrafo líquido de Alta Resolución marca UltiMate 3000. Ayacucho – 2016.



Anexo 29. Equipo Disolutor marca Alliance Group modelo SRT – 08Sx. Ayacucho – 2016.



Anexo 30. Espectrofotómetro UV/Vis marca Thermo Scientific modelo: GENESYS 10S. Ayacucho – 2016.



Anexo 31. Procedimiento de pesado del estándar de metoclopramida y muestra en la balanza analítica. Ayacucho – 2016.



Anexo 32. Procedimiento para la prueba de disolución. Ayacucho – 2016.



Anexo 33. Procedimiento para la lectura de muestras en el espectrofotómetro UV/Vis. Ayacucho – 2016.



Anexo 34. Matriz de consistencia

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO
Intercambia bilidad terapéutica entre Metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperam® tabletas 10 mg. Ayacucho 2016.	¿Existirá Intercambia bilidad terapéutica entre metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperam® tabletas 10 mg?	<p>OBJETIVO GENERAL: Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre la Metoclopramida genérica y el innovador Primperam®</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS: •Evaluar el perfil de disolución de la Metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperan®, determinando los porcentajes de disolución en los diferentes tiempos de muestreo. •Demostrar la equivalencia terapéutica entre las tabletas de Metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperam®, mediante el cálculo del Factor de similitud f_2.</p>	La intercambiabilidad terapéutica entre dos medicamentos se define como la capacidad de un medicamento de ejercer un mismo efecto farmacológico, mediante las mismas condiciones que otro medicamento con el mismo principio activo e igual dosificación. Cuando se determina la intercambiabilidad terapéutica de un medicamento mediante procedimientos <i>in vitro</i> , el fin principal será establecer que el medicamento genérico es fisicoquímicamente igual al medicamento innovador.	Existe intercambiabilidad terapéutica entre metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperam tabletas de 10 mg, cuando el factor de similitud (f_2) es mayor o igual a 50.	<p>VARIABLE INDEPENDIENTE pH Indicador -pH 1,2 -pH 4,5 -pH 6,8</p> <p>VARIABLE DEPENDIENTE Perfil de disolución Indicador: Porcentaje de disolución</p> <p>VARIABLES INTERVINIENTES S -Tiempo -Temperatura -Velocidad de agitación. -Volumen del medio de disolución. -Volumen de reposición.</p>	<p>TIPO DE INVESTIGACIÓN: Descriptivo-analítico</p> <p>DISEÑO EXPERIMENTAL: Pre – Experimental con dos grupos</p> <p>POBLACIÓN Medicamento genérico de metoclopramida y el medicamento innovador Primperan® 10mg tabletas, expedidas en las farmacias de los hospitales de Ayacucho – Perú.</p> <p>Muestra: 100 tabletas de metoclopramida 10mg de dos lotes diferentes y 100 tabletas de Primperam® 10mg, fabricados por la compañía SANOFI.</p> <p>Criterio de muestreo: No probabilístico</p> <p>Método: La equivalencia terapéutica Se determinara por medio de comparación de perfiles de disolución. Los medios de disolución serán: pH: 1,2; 4,5 y 6,8, preparados según la USP 38. Se realizará la disolución con doce tabletas por lote y el tiempo de muestreo será en intervalos de 10, 15, 20, 30 y 45 minutos.</p> <p>ANÁLISIS DE DATOS: El análisis de los resultados y la determinación de la equivalencia terapéutica se realizan mediante los cálculos del factor de similitud f_2, aprobados por la FDA. Los perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es mayor o igual a 50.</p>