

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

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure, surrounded by a blue and green border. The Latin motto "CONSPICUA CAROLINA ACQUA ACQUA" is inscribed at the top, and "UNIVERSITAS SAN CAROLIS GUATEMALENSIS INTER" is at the bottom.

**“INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA ENTRE RANITIDINA
GENÉRICA GUATEMALTECA Y ORIGINAL POR MEDIO DE LA
COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN.”**

**JOSE PABLO KREITZ GUZMÁN
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

GUATEMALA, ENERO 2006.

1. RESUMEN

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 equivalencia terapéutica de un medicamento mediante procedimientos *in vitro*, tal como un perfil de disolución, el fin principal será establecer que el medicamento prueba es fisicoquímicamente igual al medicamento referencia con el que se compara, más no establecer la calidad del medicamento prueba.

Un medicamento genérico debe ser equivalente al mismo fármaco fabricado por otro laboratorio farmacéutico. Sin embargo, aunque químicamente sean iguales, estos medicamentos pueden variar mucho en su acción farmacológica.

El presente estudio concluye acerca de la intercambiabilidad terapéutica de ranitidina genérica fabricada en un laboratorio farmacéutico guatemalteco contra el fármaco original, e intentó definir su equivalencia con base en su comportamiento *in vitro*, y se basó únicamente en la fórmula del modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud, este modelo es el más adecuado para comparar dos curvas cuando hay disponibles tres o cuatro tiempos de disolución. Sin embargo, debido a que la ranitidina genérica guatemalteca no alcanzó el límite similitud igual o mayor a 50 comparado con la ranitidina original, sino un valor de 39.40, se establece que el medicamento genérico evaluado no es equivalente terapéutico, por lo que no puede determinar su intercambiabilidad terapéutica con su análogo original.

Existen múltiples factores que influyen en la similitud o diferencia de un medicamento a otro, por lo cual es probable que en la investigación realizada exista uno o más factores que influyeron en la determinación de la equivalencia entre los medicamentos evaluados, por lo que se recomienda realizar más estudios sobre la intercambiabilidad terapéutica para un producto farmacéutico.

Sin embargo, aunque no cumplió su cometido, el estudio realizado expone la situación sobre la satisfactoria calidad del medicamento genérico nacional.

Asimismo, se exhorta a que la equivalencia terapéutica entre los medicamentos genéricos y el medicamento original sea un requisito obligatorio para aquellos fármacos que apliquen a esta norma, según el sistema de clasificación de biofarmacéuticas.

2. INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica es de vital importancia poder constatar que dos productos semejantes en su formulación tienen el mismo efecto en el ser humano, para ello pueden emplearse numerosas pruebas estadísticas para lograr una equivalencia terapéutica y adaptarse a diferentes tipos de mediciones, sin embargo, la gran mayoría de los métodos empleados sufren de alguna deficiencia. Una de las mediciones llevadas a cabo son los perfiles de disolución.

La prueba *in vitro* más ampliamente utilizada para determinar la velocidad de liberación de productos farmacéuticos es la prueba de disolución *in vitro*. Esta es utilizada tanto en la industria farmacéutica como por entidades reguladoras para asegurar la calidad de los productos medicinales (1), en Guatemala, la entidad responsable es el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Las tabletas son disueltas en alguna sustancia *in vitro* y se mide el porcentaje disuelto a diferentes tiempos, con estos datos se construye una gráfica de porcentaje disuelto contra tiempo, éste es lo que recibe el nombre de perfil de disolución.

Las especificaciones de la disolución *in vitro* se establecen para asegurar la consistencia lote a lote e identificar los posibles problemas con la biodisponibilidad del producto. Para un producto farmacéutico, las especificaciones de disolución deben estar basadas en la experiencia obtenida durante el proceso de desarrollo del medicamento y el desempeño *in vivo* de las pruebas apropiadas hacia esos lotes.

En el caso de los productos genéricos, las especificaciones de la disolución son generalmente las mismas que las drogas de referencia. (2)

Cuando se analizan los productos de prueba y referencia, se debe comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud (f_2). Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es >50 .

Dentro del departamento de Guatemala, tanto en el Hospital General San Juan de Dios como en el Hospital Roosevelt, uno de los medicamentos mayormente prescritos a los pacientes internados es la ranitidina, la cual es utilizada generalmente como un agente profiláctico contra el estrés hospitalario, con el fin de evitar el desarrollo de una gastritis severa.

Esta investigación pretende establecer la intercambiabilidad terapéutica de una muestra de ranitidina genérica producida en un laboratorio guatemalteco con la ranitidina original, al comparar sus perfiles de disolución. La ranitidina genérica guatemalteca está representada por el producto que registra el mayor consumo dentro del Ministerio de Salud, en las farmacias públicas, privadas y hospitales, así como en el seguro social.

3. ANTECEDENTES

3.1. NOMENCLATURA DE LOS FÁRMACOS

3.1.1 MEDICAMENTO ORIGINAL, INNOVADOR O DE PATENTE:

Producto farmacéutico que fue elaborado mediante una investigación exhaustiva, y que es protegido por una patente durante 20 años, para que el laboratorio farmacéutico que lo descubrió pueda venderlo de manera exclusiva y así resarcir sus gastos de investigación. Vencida esta patente, cualquier laboratorio fabricante puede venderla, ya sea como producto de marca o como genérico. (3)

3.1.2 MEDICAMENTO LÍDER:

Producto farmacéutico, original o genérico, que posee el mayor índice de venta en una región determinada.

3.1.3 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 del país. (®, ™)

3.1.4 MEDICAMENTO GENÉRICO:

Producto farmacéutico químicamente igual al medicamento original y al copia; que posee un nombre oficial o Denominación Común Internacional (DCI), el cual es adoptado por los organismos oficiales, nacionales o internacionales, para denominar un fármaco determinado. Este nombre es elegido aprobado y divulgado por la Organización Mundial de la Salud. (3)

3.1.5 MEDICAMENTO GENÉRICO 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. Puede reemplazar 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. (4)

3.2 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. (1)

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. (1)

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*.

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 SUPAC (cambios en la escala del tamaño de lotes de un mismo producto farmacéutico), 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. (2)

3.3 PRUEBAS DE DISOLUCIÓN Y PERFILES DE DISOLUCIÓN

La prueba de disolución de un solo punto ha sido utilizada como un análisis mas para la evaluación de una formulación sólida. La prueba de disolución de un solo punto puede ser adecuada para estas evaluaciones, sin embargo, recientemente la FDA a puesto mayor atención en la comparación de perfiles de disolución en el área de exenciones para la aprobación de nuevos productos orientada a su biodisponibilidad, y en la evaluación de cambios luego de su aprobación (Fase 4 de estudios clínicos) (2)

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. (1)

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 USP I a 100 rpm o un Aparato II a 50 rpm usando 900 ml de los siguientes medios de disolución: 0,1 N 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).

Los aparatos para probar la disolución utilizados en esta evaluación deberán conformarse a los requisitos de la USP (<711> Disolución). La selección del aparato para probar la disolución (Aparato USP 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 USP I (método de cesta) se prefiere por lo general para cápsulas y productos que tienden a flotar y el Aparato USP II (método de paleta) se prefiere por lo general para los comprimidos. 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 USP I antes que el Aparato II.

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 deben ser bien documentados. (5)

Deben mantenerse condiciones suaves de agitación durante el análisis de disolución para evitar la emanación máxima de polvo y detectar productos con pobre desempeño *in vivo*. 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. (5)

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. (1)

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 y 30 minutos). (6)

3.4 PERFILES DE DISOLUCIÓN Y EQUIVALENCIA IN VITRO

La prueba de disolución de un solo punto ha sido utilizado para evaluar cambios luego de su aprobación, como un aumento del tamaño de lote, cambios en el sitio de fabricación, cambios en los componentes o en la composición o cambios en proceso y/o equipos. Un cambio del producto también aplica a disminuir la dosis de un producto previamente aprobado.

En la presencia de cambios menores, la disolución de un solo punto puede ser adecuada para asegurar que no existe cambios en la calidad y en las características del producto. Para mayores cambios, la comparación de perfiles de disolución bajo condiciones idénticas para el producto antes y después del cambio son recomendados. Los perfiles de disolución son considerados iguales en virtud de 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. (5)

3.4.1 MODELO DE ACERCAMIENTO INDEPENDIENTE A TRAVÉS DEL FACTOR DE SIMILITUD.

Un modelo de acercamiento dependiente utiliza el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996). El factor de diferencia (f_1) calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas:

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

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 . (6)

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un 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 las dos curvas.

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

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es <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.

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 f_2 . (7)

Para la validación de las condiciones de disolución se debe preparar uno o más lotes con diferente velocidad de disolución (uno con mayor y otro con menor velocidad que el lote usado en el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia), medida con el método de disolución seleccionado. Cuando la velocidad de disolución es independiente de las condiciones de prueba, ésta queda definida por una única curva, que se somete a un proceso de convolución para obtener una curva simulada *in vivo*. Si la curva resulta superponible con la curva plasmática obtenida en el estudio *in vivo*, entonces hay una correlación punto a punto que es lo que se define como nivel A de correlación.

Para productos de liberación inmediata se han obtenido muy pocas correlaciones, ya que en muchos casos la disolución no es el paso limitante de la velocidad de absorción (8).

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. (2)

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 analizado 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. 15, 30, 45, 60 minutos). El lote utilizado como referencia debe ser de reciente fabricación.
 - 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%.
- (2)

3.4.2 MODELO INDEPENDIENTE DE LA REGION DE CONFIANZA MULTIVARIADA

En casos donde las variaciones dentro del mismo lote son más del 15% CV, el procedimiento de modelo independiente es mas adecuado para la comparación de los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes pasos:

- Determinar los límites de similitud en términos de estadísticas de dispersión multivariados (MSD) basados en las diferencias entre la disolución entre lotes analizados como muestra y las de referencia.
- Estimar las MSD entra las medias de disolución del lote analizado el de referencia.
- Estimar el intervalo de confianza real del 90% de las MSD del lote analizado y el de referencia.

- Comparar los límites superiores del intervalo de confianza con los límites de similitud. El lote analizado se considera similar al de referencia, si el límite superior del intervalo de confianza es menor o igual al límite de similitud. (2)

3.4.3 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.

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 probabilístico 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. (9)

3.4.4 MODELO DEPENDIENTE DE APROXIMACIONES

Para permitir la aplicación de los modelos matemáticos de disolución en la comparación de perfiles, se sugieren los siguientes pasos.

- Seleccionar el modelo más apropiado para los perfiles de disolución de los lotes a analizar y el de referencia. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros.
- Utilizando los datos generados de los perfiles para cada unidad, ajuste los datos al modelo más apropiado.
- La región de similitud se establece en base a la variación de los parámetros del modelo calculado de la prueba analizada con la de referencia.
- Calcular las MSD en los parámetros, entre parámetro de los lotes analizados y el de referencia.
- Estimar el intervalo del 90% de confianza de la región de diferencia real entre los dos productos.

- Comparar los límites de la región de confianza con la región de similitud. Si la región de confianza está entre los límites de la región de similitud, la prueba analizada es considerada a tener un perfil de disolución similar con el lote de referencia.

Los factores que influyen en la disolución de formas farmacéuticas sólidas comprenden características físicas del producto farmacéutico, la capacidad de mojado de la forma farmacéutica, la capacidad de penetración en el medio de disolución, el proceso de hinchazón, la desintegración del producto y sus propiedades fisicoquímicas. (1) (11)

3.5 PROCEDIMIENTO SEGÚN LA FARMACOPEA AMERICANA No.27 (USP/NF 27)

De acuerdo con la prueba los requerimientos de disolución son presentados en la monografía individual para una forma farmacéutica de tableta o cápsula. Para la prueba de disolución de la ranitidina deberán realizarse en un Aparato II a 50 rpm utilizando 900 ml de agua como medio de disolución, durante 45 minutos.

Dentro del procedimiento, se determina la cantidad de $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ (fórmula química de la ranitidina) disuelto, por medio la absorbancia ultravioleta a una longitud de onda con un máximo de cerca de 314 nm, usando porciones filtradas de la solución bajo prueba, si es necesario diluido con agua a conveniencia; comparado contra una solución estándar con una concentración conocida de clorhidrato de ranitidina USP RS bajo el mismo medio.

La tolerancia de la prueba indica que no menos de 80% (Q) de la cantidad de $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ etiquetada se disuelve en 45 minutos. (10)

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida después de su administración oral, depende de la liberación de la sustancia activa del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal.(2)

3.6 SISTEMA DE CLASIFICACION DE BIOFARMACÉUTICAS

El Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticas (BCS), es un marco científico para clasificar las sustancias medicamentosas en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto medicamentoso, el BCS toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas posológicas orales sólidas de IR: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal. Según el BCS, las sustancias medicamentosas se clasifican de la siguiente manera:

Clase 1: Alta solubilidad - Alta permeabilidad

Clase 2: Baja solubilidad - Alta permeabilidad

Clase 3: Alta solubilidad - Baja permeabilidad

Clase 4: Baja solubilidad - Baja permeabilidad

Además, se clasifican las formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata por su disolución rápida o lenta. Es posible que las diferencias observadas *in vivo* entre la velocidad y el alcance de la absorción de un fármaco en dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes se deban a diferencias en la disolución del fármaco *in vivo*. Sin embargo, cuando la disolución *in vivo* de una forma posológica oral sólida de liberación inmediata es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el fármaco tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco dependan de la disolución y/o el tiempo de tránsito gastrointestinal del fármaco. Bajo tales circunstancias, es posible que no haga falta la demostración de biodisponibilidad o bioequivalencia *in vivo* para los productos medicamentosos que contienen sustancias medicamentosas de la Clase 1, siempre que los ingredientes activos usados en la forma posológica no afecten significativamente la absorción de los ingredientes activos. (12)

Los métodos recomendados para determinar solubilidad, permeabilidad y disolución *in vitro*. El límite de la clase de solubilidad se basa en la mayor concentración posológica del producto de liberación inmediata.

Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la mayor concentración posológica es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la

gama de pH 1-7,5. El cálculo de volumen de 250 ml se deriva de protocolos de estudios de bioequivalencia típicos que prescriben la administración de un producto medicamentoso a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua. El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en la medida de absorción (fracción de dosis absorbida, no bioequivalencia sistémica) de una sustancia medicamentosa en el hombre y directamente en mediciones de la velocidad de transferencia de masa por la membrana intestinal humana. Como alternativa, se puede usar sistemas no humanos capaces de predecir la medida de absorción del fármaco en el hombre (p. ej., métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*). Ante la ausencia de evidencia que sugiera inestabilidad en el sistema gastrointestinal, se considera que la sustancia medicamentosa es altamente permeable cuando se determina que la medida de absorción en el hombre es del 90% o más de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa. Se considera que un producto medicamentoso de liberación inmediata es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad marcada de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 30 minutos.

Para productos de liberación inmediata (IR) se han obtenido muy pocas correlaciones, ya que en muchos casos la disolución no es el paso limitante de la velocidad de absorción. Sin embargo, en los productos de liberación modificada (MR), como la disolución (*in vivo-in vitro*) es controlada por la formulación, es más frecuente obtener correlaciones. (13-17) A diferencia de los productos de IR las especificaciones de disolución para los productos de MR siempre son multipuntos. (18)

3.7 RANITIDINA: ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DE HISTAMINA H₂.

3.7.1 FARMACODINAMIA

Los antagonistas de los receptores H₂ actualmente disponibles (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina), compiten con la histamina por los sitios receptores H₂. Esta acción es bastante selectiva, en el sentido de que los antagonistas de receptores H₂ no afectan las acciones mediadas por los receptores H₁ o H₃.

La acción más importante de los antagonistas de los receptores H₂ es reducir la secreción de ácido gástrico. Estos fármacos bloquean la secreción de ácido estimulada por histamina, gastrina, colinomiméticos y estimulación vagal. El volumen de secreción gástrica y la concentración de pepsina también se reducen. Aunque la capacidad de inhibir todas las fases de la secreción ácida de los antagonistas de receptores H₂ se ha interpretado como indicativa de que la histamina es un mediador común final de la secreción ácida, una hipótesis más plausible sugiere que la expresión total de estímulos, como la gastrina y los impulsos parasimpáticos, requieren la participación de la histamina de alguna manera. (19)

La cimetidina, ranitidina y famotidina tienen poco efecto sobre el funcionamiento del músculo liso gástrico y en la presión del esfínter esofágico menor. Otras secreciones gastrointestinales no se reducen de manera importante. Aunque existen notables diferencias de potencia entre los miembros de esta clase, ningún agente parece ser más eficaz que los demás para reducir la secreción ácida (20).

3.7.2 EFECTOS SISTÉMICOS

Dentro de los efectos que causan los inhibidores de los receptores H₂, se encuentran la secreción y motilidad gástrica; así como otros efectos relacionados con el bloqueo de receptores H₂, como efectos sobre el corazón o la presión arterial, modificaciones sobre la frecuencia y el gasto cardíacos, potenciación de determinadas respuestas inmunitarias, aumentos en las reacciones de hipersensibilidad tardía, etc. Estos fármacos también poseen otros efectos no

relacionados con el bloqueo de receptores H₂ como inhibición del sistema metabolizador de fármacos oxidantes que el citocromo P450 posee, inhibición del metabolismo gástrico de primer paso del etanol, inhibición de la glucoronidación del acetaminofén en animales (20).

3.7.3 APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Las principales indicaciones terapéuticas para antagonistas de los receptores H₂ son: fomentar la curación de úlceras gástricas y duodenales, tratamiento de GERD no complicada, y profilaxia de úlceras por estrés. (20,21)

3.7.4 FARMACOCINÉTICA:

La ranitidina posee una biodisponibilidad, al ser administrada por vía oral, de un 30 a 80%, un volumen de distribución entre 1.2 a 1.9 L/Kg, un tiempo de vida media de 1.6 a 2.4 horas, que aumenta en casos de insuficiencia renal grave. Su eliminación es principalmente renal, en forma de pequeñas cantidades de óxidos de azufre y nitrógeno, y metabolitos N-desmetilados. (20,21)

3.7.5 REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La incidencia general de efectos adversos de los antagonistas de los receptores H₂ es baja (<3%). Los efectos adversos por lo general son menores e incluyen diarrea, cefalalgia, somnolencia, fatiga, dolor muscular y estreñimiento; los más raros comprenden los que afectan el SNC (confusión, delirio, alucinaciones, lenguaje cercenado y cefalalgias), que aparecen de manera primaria con la administración por vía intravenosa. Los antagonistas de los receptores H₂ cruzan la placenta y se excretan en la leche materna. Aunque estos fármacos no hayan mostrado vínculo con riesgo teratógeno importante, está justificado ser cauto cuando se utilizan durante el embarazo (CLASIFICACIÓN B). Pueden esperarse interacciones farmacológicas con antagonistas de los receptores H₂; puede alterar el metabolismo y aumentar las concentraciones de fármacos que son sustratos para el sistema de citocromo P450. Estos medicamentos comprenden warfarina, fenilhidantoína, ciertos antagonistas de los receptores β-adrenérgicos, quinidina, cafeína, algunas benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, teofilina, clordiazepóxido, carbamazepina, metronidazol, bloqueadores de los canales del calcio y sulfonilureas (21).

3.8 ESTUDIOS PREVIOS

En la investigación realizada por Gracia, S, et al, 2000, sobre la comparación de perfiles de disolución de tabletas de patente y genéricas de tolbutamida y de metformina, se estudiaron estos medicamentos utilizados para el control de la diabetes mellitus, una enfermedad, que en México, ocupa el tercer lugar de mortalidad. Se analizaron medicamentos de patente y genéricos tomando como base la NOM-177-SSA1-1998 que establece las normas y procedimientos para demostrar que un medicamento genérico es intercambiable así como las Farmacopeas Mexicana, Europea, Británica y Americana. Se tomaron como referencia el producto innovador para tolbutamida, y metformina para la comparación de los medicamentos genéricos.

Todos los productos analizados cumplieron satisfactoriamente con las pruebas de control de calidad. En el caso de la metformina mostró ser equivalente en cuanto a sus características de disolución cuando se comparó con el producto innovador. Las tabletas de metformina genéricas presentaron diferencias en el perfil de disolución debido a que se observa una rápida disolución en comparación con el innovador. Para tolbutamida, varias marcas genéricas mostraron ser equivalentes en cuanto al perfil de disolución, cuando fueron comparadas con el producto innovador. (22)

Para evaluar la calidad de los productos, se realizaron pruebas farmacotécnicas como la medición de uniformidad de contenido, desintegración, cuantificación del principio activo, entre otras. Se realizaron además los perfiles de disolución de cada producto. Esta prueba permite evaluar las propiedades de las formulaciones, comparar las formulaciones de referencia con otras de estudio, y cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad, predecir el comportamiento *in vivo*. (23,24)

Existen diversos métodos para probar equivalencia de perfiles de disolución. En uno de ellos, se mostró una prueba construida usando el método de pruebas de Intersección-unión y utilizando comparaciones con otros métodos recomendados por la oficina de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA). (25)

4. JUSTIFICACIONES

Con la determinación de la equivalencia entre la ranitidina genérica guatemalteca líder y el medicamento original, 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.

Debido a la falta de conocimiento de la calidad del producto farmacéutico genérico guatemalteco, la mayoría de personas y entidades se inclinan hacia la compra del medicamento original o en su defecto a uno genérico internacional. Elaborando estudios en donde se define la equivalencia terapéutica de medicamentos nacionales, se logrará darle mayor atención a las industrias farmacéuticas guatemaltecas que fabrican medicamentos genéricos como la ranitidina, y así disminuir los costos de adquisición de un medicamento muy utilizado a nivel hospitalario y ambulatorio.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer la intercambiabilidad terapéutica entre una ranitidina genérica guatemalteca y una ranitidina de marca, por medio de la comparación de los perfiles de disolución.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 5.2.1 Determinar la concentración inicial, concentración final y velocidad de disolución de una ranitidina genérica y una de marca por medio de pruebas de disolución.
- 5.2.2 Crear un perfil de disolución para la ranitidina genérica líder guatemalteca y otro para la ranitidina original.
- 5.2.3 Establecer una medida de cinética química del medicamento a ensayar según sus características de disolución.
- 5.2.4 Establecer una equivalencia entre el fármaco de referencia y el de prueba.

6. HIPÓTESIS

Mediante la comparación de los perfiles de disolución, se puede establecer que la ranitidina genérica guatemalteca evaluada es equivalente a la ranitidina original, por lo que se determina su intercambiabilidad terapéutica.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

Por medio de un estudio de campo sencillo se seleccionó la ranitidina genérica guatemalteca con mayor índice de venta en el departamento de Guatemala, y se tomó ésta como muestra representativa del medicamento del tipo genérico. Se evaluó tres distintos lotes de tabletas de ranitidina genérica y un lote de ranitidina original con el fin de ampliar la validez del estudio al incrementar su precisión; ambos productos fueron adquiridos de manera aleatoria en farmacias de la ciudad de Guatemala.

7.2 MATERIALES

7.2.1 RECURSOS HUMANOS:

Autor:	Br. José Pablo Kreitz Guzmán	Estudiante de Química Farmacéutica
Asesor:	Lic. Estuardo Serrano Vives	Jefe del Departamento de Farmacia Industrial y Coordinador de la Unidad de Investigación en Tecnología Farmacéutica, de Cosméticos y Alimentos.
Asesor:	Dr. Néstor Pérez Souto	Miembro del Grupo Químico Farmacéutico QUIMEFA, y especialista en Intercambiabilidad Terapéutica, Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, Correlaciones <i>In Vitro-In Vivo</i> y Perfiles de Disolución.

7.2.2 RECURSOS MATERIALES:

- Disolutor de 6 u 8 cubetas: Aparato USP II (método de paleta) para comprimidos.
- Espectrómetro UV/VIS.
- Bata blanca de manga larga y limpia.
- Par de anteojos protectores.
- Equipo médico para manipulación de las muestras.

7.2.2.1 REACTIVOS:

- Solución estándar de clorhidrato de ranitidina USP RS.
- Agua destilada.
- HCl 0.1 N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas.
- Tampón de pH 4,5.
- Tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

7.2.2.2 CRISTALERÍA:

- Pipetas volumétricas.
- Buretas.
- Beakers
- Agitadores de vidrio.
- Tubos de ensayo.
- Cubetas de cuarzo para espectrómetro.

7.3 MÉTODOS

7.3.1 PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS:

Según el ensayo físico 711 de la Farmacopea Americana No. 26, de acuerdo con la prueba los requerimientos de disolución son presentados en la monografía individual para una forma farmacéutica de tableta o cápsula. La prueba de disolución de la ranitidina se realiza en un Aparato II a 50 rpm utilizando 900 ml de agua como medio de disolución, durante 45 minutos.

Dentro del procedimiento, se determina la cantidad de $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ (fórmula química de la ranitidina) disuelto, por medio la absorbancia ultravioleta a una longitud de onda con un máximo de cerca de 314 nm, usando porciones filtradas de la solución bajo prueba, si es necesario diluido con agua a conveniencia; comparado contra una solución estándar con una concentración conocida de clorhidrato de ranitidina USP RS bajo el mismo medio.

La tolerancia de la prueba indica que no menos de 80% (Q) de la cantidad de $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ etiquetada se disuelve en 45 minutos. (10)

Para realizar un perfil de disolución es necesario realizar la prueba descrita anteriormente durante varios puntos dentro del tiempo estipulado, con el fin de formar una curva que describa el aumento de concentración del medicamento en el medio y la forma en como éste se disuelve. Se tomaron cinco distintas tomas a lo largo de la prueba, las cuales se realizaron cada 10 minutos. (Fig. 1)

7.3.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

7.3.2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN:

La investigación científica es del tipo aplicada, y se puede clasificar como descriptiva correlacional, ya que está vinculada con el comportamiento de un medicamento al exponerlo a diversos cambios, como temperatura y movimiento, así como la disolución en sí; además los resultados obtenidos pueden interpretarse como una medida de equivalencia terapéutica para determinar la bioequivalencia del medicamento.

7.3.2.2 DISEÑO METODOLÓGICO

El muestreo estadístico se realizó con una selección al azar en función de los puntos de venta de ambos productos. Ambas muestras se seleccionaron en distintos establecimientos farmacéuticos y se eligieron de forma aleatoria a cada producto, distribuidas en tres distintos lotes.

Cada prueba de disolución necesita 6 tabletas del producto a analizar; durante este estudio se utilizaron tres distintos lotes del producto genérico evaluado, para dar un grado de repetición y así proporcionar mayor validez al estudio.

Mediante la determinación de las distintas concentraciones de la ranitidina disuelta durante la prueba de disolución tomada a los tiempos estipulados, se obtuvo una curva de concentración para cada medicamento.

Al final del estudio se obtuvo un total de 9 curvas para el medicamento genérico y tres curvas para el medicamento innovador. Al realizar un promedio entre los datos obtenidos de los lotes utilizados se obtuvieron dos curvas representativas, una a la ranitidina genérica guatemalteca evaluada y otra al medicamento original. (Fig. 2)

7.4 MÉTODO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Cuando se analizan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un 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 las dos curvas.

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

En donde,

R_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco referencia.

T_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco a ensayar.

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es >50 . (1)

Se debe obtener una media de tres lotes diferentes, y alcanzar un valor de $f_2 > 50$ para concluir que el producto a ensayar es equivalente al producto en referencia.

Cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en menos de 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de f_2 . (16). En este caso, la prueba se hizo únicamente con el medio disolutor indicado en la Farmacopea Americana No. 27, agua destilada.

8. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la investigación se muestran como cuadros para cada muestra de los medicamentos analizados. Aquí se revelan las concentraciones en porcentaje para cada medicamento, empleando los valores de absorbancia obtenidos en la lectura del espectrofotómetro UV/VIS, luego de cada intervalo de disolución con tiempos específicos: 10, 20, 30, 40 y 45 minutos, en la prueba con el disolutor de paletas o aparato USP II.

CUADRO No.1
RANITIDINA ORIGINAL
LOTE UNICO
TOMA 1

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
A LOS 10 MINUTOS	34.9245286
A LOS 20 MINUTOS	76.5816167
A LOS 30 MINUTOS	82.2919667
A LOS 40 MINUTOS	86.7616167
A LOS 45 MINUTOS	89.3598167

CUADRO No.2
RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
LOTE 1

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
A LOS 10 MINUTOS	76.091668
A LOS 20 MINUTOS	86.77711105
A LOS 30 MINUTOS	95.45328283
A LOS 40 MINUTOS	95.40229885
A LOS 45 MINUTOS	95.79082837

CUADRO No.3
RANITIDINA ORIGINAL
LOTE UNICO
TOMA 2

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
A LOS 10 MINUTOS	32.8163094
A LOS 20 MINUTOS	64.5675091
A LOS 30 MINUTOS	83.8662377
A LOS 40 MINUTOS	85.7266436
A LOS 45 MINUTOS	91.1906045

CUADRO No.4
RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
LOTE 2

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
A LOS 10 MINUTOS	61.6282884
A LOS 20 MINUTOS	78.9656239
A LOS 30 MINUTOS	82.3572769
A LOS 40 MINUTOS	88.1898603
A LOS 45 MINUTOS	89.2531501

CUADRO No.5
RANITIDINA ORIGINAL
LOTE UNICO
TOMA 3

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
A LOS 10 MINUTOS	36.3475059
A LOS 20 MINUTOS	77.560438
A LOS 30 MINUTOS	92.6650255
A LOS 40 MINUTOS	93.7832168
A LOS 45 MINUTOS	93.695818

CUADRO No. 6
RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
LOTE 3

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
A LOS 10 MINUTOS	65.7157914
A LOS 20 MINUTOS	92.4411486
A LOS 30 MINUTOS	94.9194378
A LOS 40 MINUTOS	96.4499013
A LOS 45 MINUTOS	98.4798367

CUADRO No. 7
COMPARACIÓN DE CONCENTRACIONES
RANITIDINA ORIGINAL vrs. RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
TOMA 1

MUESTRA	RANITIDINA ORIGINAL	RANITIDINA GENÉRICA
TIEMPO	%	%
A LOS 10 MINUTOS	34.9245286	76.091668
A LOS 20 MINUTOS	76.5816167	86.7771111
A LOS 30 MINUTOS	82.2919667	95.4532828
A LOS 40 MINUTOS	86.7616167	95.4022989
A LOS 45 MINUTOS	89.3598167	95.7908284

CUADRO No. 8
COMPARACIÓN DE CONCENTRACIONES
RANITIDINA ORIGINAL vrs. RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
TOMA 2

MUESTRA	RANITIDINA ORIGINAL	RANITIDINA GENÉRICA
TIEMPO	%	%
A LOS 10 MINUTOS	32.8163094	61.6282884
A LOS 20 MINUTOS	64.5675091	78.9656239
A LOS 30 MINUTOS	83.8662377	82.3572769
A LOS 40 MINUTOS	85.7266436	88.1898603
A LOS 45 MINUTOS	91.1906045	89.2531501

CUADRO No. 9
COMPARACIÓN DE CONCENTRACIONES
RANITIDINA ORIGINAL vrs. RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
TOMA 3

MUESTRA	RANITIDINA ORIGINAL	RANITIDINA GENÉRICA
TIEMPO	%	%
A LOS 10 MINUTOS	36.3475059	65.7157914
A LOS 20 MINUTOS	77.560438	92.4411486
A LOS 30 MINUTOS	92.6650255	94.9194378
A LOS 40 MINUTOS	93.7832168	96.4499013
A LOS 45 MINUTOS	93.695818	98.4798367

CUADRO No. 10
RANITIDINA ORIGINAL
LOTE ÚNICO

RANITIDINA ORIGINAL	TOMA 1	TOMA 2	TOMA 3	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
A LOS 10 MINUTOS	34.9245286	32.8163094	36.3475059	34.6961146
A LOS 20 MINUTOS	76.5816167	64.5675091	77.560438	72.9031879
A LOS 30 MINUTOS	82.2919667	83.8662377	92.6650255	86.27441
A LOS 40 MINUTOS	86.7616167	85.7266436	93.7832168	88.757159
A LOS 45 MINUTOS	89.3598167	91.1906045	93.695818	91.4154131

CUADRO No. 11
RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA

RANITIDINA ORIGINAL	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
A LOS 10 MINUTOS	76.091668	61.6282884	65.7157914	67.8119159
A LOS 20 MINUTOS	86.7771111	78.9656239	92.4411486	86.0612945
A LOS 30 MINUTOS	95.4532828	82.3572769	94.9194378	90.9099992
A LOS 40 MINUTOS	95.4022989	88.1898603	96.4499013	93.3473535
A LOS 45 MINUTOS	95.7908284	89.2531501	98.4798367	94.5079384

CUADRO No. 12

COMPARACIÓN DE CONCENTRACIONES PROMEDIO
RANITIDINA ORIGINAL vs. RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)	
	RANITIDINA ORIGINAL	RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
A LOS 10 MINUTOS	34.6961146	67.8119159
A LOS 20 MINUTOS	72.9031879	86.0612945
A LOS 30 MINUTOS	86.27441	90.9099992
A LOS 40 MINUTOS	88.757159	93.3473535
A LOS 45 MINUTOS	91.4154131	94.5079384

CUADRO No. 13
MODELO DE ACERCAMIENTO INDEPENDIENTE
A TRAVÉS DEL FACTOR DE SIMILITUD f_2 PARA EQUIVALENCIA *IN VITRO*

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

R_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco referencia:
RANITIDINA ORIGINAL.

T_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco a ensayar:
RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA

n = 5 tiempos de muestreo

PROMEDIO ORIGINAL (Rt)	PROMEDIO GENÉRICO (Tt)
34.69611463	67.81191593
72.90318794	86.06129452
86.27440997	90.90999916
88.75715902	93.34735348
91.41541306	94.50793838

Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	SUMATORIA	1+1/n x SUMA	EXP -0.5	X 100	Logaritmo	$f_2 = 50 \times \text{Log}$
33.11580131	1096.656296	1321.91435	265.3828701	0.061385183	6.1385183	0.788063554	39.4031777
13.15810659	173.1357689						
4.635589188	21.48868712						
4.590194467	21.06988524						
3.09252532	9.563712857						
	1321.91435						



9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La investigación se basó en establecer la equivalencia terapéutica entre la ranitidina genérica guatemalteca de mayor venta y la ranitidina original. Es importante mencionar que en los estudios de equivalencia terapéutica, no se determina la calidad del medicamento prueba. El estudio se basó únicamente en la fórmula del modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud.

Dentro de los estudios de intercambiabilidad terapéutica realizados para productos farmacéuticos de liberación inmediata se han obtenido muy pocas correlaciones, debido a que en muchos casos la disolución no es el paso limitante de la velocidad de absorción.

La elaboración de un producto farmacéutico, sea genérico, copia o innovador, debe de ir acompañada en cada uno de sus pasos por una constante vigilancia en los parámetros de calidad, con el propósito de que el producto final satisfaga las necesidades para las que fue creado. Los procesos de fabricación, desde la metrología hasta el empaque y almacenamiento deben ser acorde al tipo de forma farmacéutica y grupo terapéutico. Los excipientes incluidos en la formulación deberán ser los más adecuados para que el principio activo pueda ejercer su acción en concentraciones adecuadas y en el sitio correcto. Si no es así, puede que el objetivo para lo que fue creado el medicamento no se alcance, los resultados no sean los esperados y provoque problemas en el sistema en donde actúe.

El clorhidrato de ranitidina es un medicamento clínicamente seguro, cuyo mecanismo de acción es ser antagonista de los receptores de histamina H_2 , lo cual inhibe la secreción ácida gástrica. Sus efectos secundarios, aunque bajos, muestran una alteración en el sistema nervioso central, así como gastrointestinal. Concentraciones por encima de lo normal del medicamento en sangre, pueden provocar un aumento en la toxicidad y en los efectos adversos en el cuerpo.

Al realizar la comparación entre los perfiles de disolución de la ranitidina genérica líder de Guatemala y el medicamento prototipo, se encontraron múltiples variaciones tanto físicas como químicas, entre ellas se pueden mencionar, el tamaño de la tableta, el empaque primario y secundario que fueron hasta cierto punto normales; sin embargo, la prueba de desintegración para el medicamento genérico presentó un tiempo extremadamente bajo, el cual, puede tener un efecto directo en los resultados obtenidos.

Cada tiempo de disolución fue medido en un espectrofotómetro UV/VIS para determinar su absorbancia. De igual forma, para cada tiempo de disolución se tomó lectura de una solución patrón que representó un 100%; la solución patrón fue elaborada con un estándar de clorhidrato de ranitidina al 101.89%, y realizando los cálculos necesarios se elaboró una solución con concentración semejante a la de las muestras analizadas; luego se hicieron los ajustes necesarios para un valor del 100%. Con este valor y utilizando una fórmula estequiométrica se determinaron las concentraciones en valores de porcentaje para cada tubo muestra de los medicamentos analizados.

Es así, que se muestran las lecturas de absorbancia y porcentajes para cada uno de los 5 tiempos de muestreo y para las tres tomas del lote único de la ranitidina original y los tres lotes de la ranitidina genérica guatemalteca.

Luego de cada toma o lote analizado, se separaron y se reunieron los datos en un cuadro para observar su comportamiento individual. (CUADROS No. 1, 2, 3, 4, 5 y 6) Posteriormente se analiza cada medicamento por separado, observando sus valores promedio de concentración durante cada tiempo y cada toma realizada. (CUADROS No. 10 y 11).

De los valores de concentración para ambos medicamentos, se obtuvieron sus valores promedio para cada toma y para cada tiempo, y fueron integrados en un solo cuadro, con el propósito de poder apreciar más fácilmente las semejanzas y diferencias en su comportamiento. (CUADRO No. 12)

La Toma 1 para el medicamento original (CUADRO No. 1, GRÁFICA No.1) muestra una curva con una tendencia logarítmica, en donde la concentración se eleva moderadamente por arriba de la pendiente y con respecto al tiempo

transcurrido, desde un punto inicial de 35% hasta una concentración cercana al 90%. Así también, se observa un aumento notable entre el tiempo 1 y el tiempo 2, con un incremento del 46%.

No obstante, la Toma 1 para el medicamento genérico (CUADRO No. 2, GRÁFICA No.2) muestra una curva suave con punto inicial superior al 75%, la cual tiene un comportamiento lineal hasta llegar al tiempo 3, en donde detiene su ascenso y permanece constante, situado en un 95% de disolución.

Al comparar las dos primeras tomas de cada medicamento (CUADRO No. 3, GRÁFICA No.3), se observa una ventaja en cada uno de los tiempos de muestreo del medicamento genérico sobre su análogo original, y una especial variación en el primer tiempo, con una diferencia del 45.90% en sus valores iniciales.

Es en esta primera toma en donde se empieza a marcar una diferencia notable entre los medicamentos analizados, mostrando que el medicamento genérico posee una liberación de principio activo mucho mayor a la del original, debida probablemente, a su alta velocidad de desintegración.

La Toma 2 para el medicamento original (CUADRO No. 4, GRÁFICA No.4) demuestra un comportamiento similar al inicial con una mínima variación en el tiempo 2 con valores inferiores a la primera toma, sin embargo, los valores siguientes a este siguen un patrón establecido, indicando una disolución constante de principio activo.

La Toma 2 para el medicamento genérico (CUADRO No. 5 y GRÁFICA No.5) posee semejanza con su anterior, al tener una tendencia lineal con un crecimiento leve entre sus tiempos de muestreo. De igual manera, inicia con concentraciones de principio activo relativamente altas (62%), sin embargo, los últimos tres tiempos de muestreo son muy semejantes al compararlos con el medicamento original, mostrando un comportamiento de disolución casi paralelo (CUADRO No. 6 y GRÁFICA No.6).

La Toma 3 para el medicamento original (CUADRO No. 7 y GRÁFICA No.7) muestra un comportamiento ideal para una regresión logarítmica, con una tendencia a la crear un equilibrio constante en sus últimos tres tiempos de muestra con una lectura de 93% de concentración de ranitidina disuelta.

La Toma 3 para el medicamento genérico (CUADRO No. 8 y GRÁFICA No.8) muestra las concentraciones más elevadas para esta evaluación, excepto por el primer tiempo, iniciando con un valor del 66% y llegando hasta un 98.5% disuelto en 45 minutos.

Al comparar la Toma 3 para ambos medicamentos (CUADRO No. 9 y GRÁFICA No.9), se observa un comportamiento diferente para cada uno; revelando una desigualdad en el sistema de disolución.

Luego de evaluar toma por toma para cada medicamento, se analiza el comportamiento global, tanto para el medicamento genérico como para el original. Cabe mencionar que se analizó un solo lote de ranitidina original, pues es ésta quien sirve como referencia; por lo que el comportamiento del producto original es tomado como valores ideales, contra los que se comparó el medicamento genérico.

El CUADRO No. 10 y la GRÁFICA No.10 muestran las tres curvas obtenidas de las tomas para el único lote analizado de medicamento original, además de una gráfica promedio de las tres tomas. En esta gráfica se observa un comportamiento constante que refleja una tendencia logarítmica, tal como se ha descrito anteriormente en cada una de las tomas. Las lecturas obtenidas en las pruebas de disolución, muestran que la ranitidina original posee un mecanismo de disolución de mediana velocidad para un producto de liberación inmediata, lo cual sugiere que el medicamento debe de ser liberado poco a poco con el propósito de mantener un efecto terapéutico constante *in vivo* y concentraciones sanguíneas ideales para un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) prolongado.

El CUADRO No. 11 y la GRÁFICA No.11 aún cuando presenta valores constantes, demuestran un comportamiento distinto a la muestra original. Al observar el valor promedio entre los tres lotes analizados de la ranitidina genérica guatemalteca, se puede identificar una tendencia lineal, con valores extremadamente altos de principio activo disuelto y que alcanzan niveles fijos a partir del tercer tiempo de muestreo (30 minutos). Esta rápida velocidad de disolución, dada por un alto poder de disgregación, expone un mal granulado o

una baja capacidad de los excipientes utilizados para mantener unida a la tableta, al menos durante un tiempo mínimo de 10 minutos.

El CUADRO No. 12 y la GRÁFICA No. 12 muestran los resultados finales de esta investigación, dando a conocer el comportamiento de disolución que tiene el medicamento referencia contra la ranitidina genérica guatemalteca evaluada.

Aunque a simple vista pueden parecer dos gráficas muy similares, sobre todo en su comportamiento final, es solamente al compararlas de forma matemática y estadística que podemos determinar si en realidad estas dos gráficas obtenidas de un perfil de disolución, son realmente semejantes y equivalentes.

El Modelo de Acercamiento Dependiente utiliza el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas. Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un 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 las dos curvas. Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es >50 .

Al ingresar los datos obtenidos de los valores promedio de concentración, durante los 5 tiempos de muestreo, para la ranitidina original y la ranitidina genérica guatemalteca evaluada, (CUADRO No. 13) se obtuvo un valor de f_2 de 39.4032 que indica una diferencia en el comportamiento de disolución de ambos medicamentos analizados y comparados, dando como conclusión final de esta investigación, que no existe equivalencia para la ranitidina genérica guatemalteca evaluada con la ranitidina original, por consiguiente no se cumple con la hipótesis planteada.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 Según el estudio realizado, la ranitidina genérica guatemalteca evaluada no es equivalente terapéutico de la ranitidina original.
- 10.2 Los perfiles de disolución obtenidos a partir de las muestras analizadas muestran un comportamiento diferente, el cual evita predecir una intercambiabilidad terapéutica entre ambos.
- 10.3 Existen múltiples factores que influyen en la similitud o diferencia de un medicamento a otro, por lo que no se puede probar que sea únicamente la comparación de perfiles de disolución lo que indique una semejanza entre los dos medicamentos analizados.
- 10.4 La prueba de desintegración para el medicamento genérico presentó un tiempo extremadamente bajo, el cual puede tener un efecto directo en los resultados obtenidos.
- 10.5 Los resultados muestran que la ranitidina genérica guatemalteca evaluada posee una disolución muy rápida, a diferencia de la ranitidina original.
- 10.6 Una disolución más rápida de lo normal para un medicamento de liberación inmediata, como la ranitidina genérica guatemalteca evaluada, puede provocar efectos no deseados en el paciente bajo tratamiento.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Es probable que en la investigación realizada exista uno o más factores que influyeron en la determinación de la equivalencia entre los medicamentos evaluados, por lo que se recomienda realizar mas estudios sobre la intercambiabilidad terapéutica para este producto farmacéutico, tomando en cuenta otros factores además de la disolución.
- 11.2 Las pruebas de disolución para cada medicamento a evaluar deben realizarse bajo las mismas condiciones físicas, químicas y ambientales, y si es posible durante el mismo tiempo para disminuir la probabilidad de sesgo en los resultados finales.
- 11.3 La evaluación sobre equivalencia *in vitro* debe ser una prueba solicitada por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines a los laboratorios farmacéuticos nacionales e internacionales para poder autorizar la comercialización de medicamentos genéricos que apliquen a esta prueba, y garantizar así su intercambiabilidad terapéutica.

12. REFERENCIAS

1. OPS & FDA. 2002. Bioequivalencia/Biodisponibilidad (BE/BA); II Curso Subregional. San José, Costa Rica.
2. FDA. 1997. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. 1era ed. EE.UU. CDER. Pp. 2-11.
3. Irving A. Lillian. 2002. Química Farmacéutica Medicinal de los Compuestos Orgánicos. Departamento de Farmacia Química. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Pp. 8,9,13.
4. Diccionario Espasa de Medicina. Planeta Actimedia, S.A. 2000. Facultad de Medicina. Instituto Científico y Tecnológico de la Universidad de Navarra. Espasa Calpe.
5. Vecina. F. 2002. Guidance For Dissolution Testing Of Oral Immediate Release Dosage Forms. Official Journal. E.E.U.U.
6. Dayamí Carrión Recio, Carlos Alberto González Delgado, Lourdes Olivera Ruano y Armando Correa Fernández. 1999; Introducción a la correlación *in vivo-in vitro*. Parte II. Centro Nacional de Toxicología Rev. Cubana Farm. 33(3):201-7
7. Parfitt, K Et al. 1999. The Complete Drug Reference. 32 Ed. Martindale Pharmaceutical Press. E.E.U.U. Pp. 2315.
8. Polli JE. 1997; In vitro-in vivo relationship of several immediate release tablets containing a low permeability drug. Adv Exp Med Biol. 423:191-8.
9. United States Pharmacopoeia & National Formulary USP/NF 27. 2004. United States Pharmacopeial Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Toronto. Pp. 2921.
10. United States Pharmacopoeia & National Formulary USP/NF 26. 2003. United States Pharmacopeial Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Toronto. Pp. 1465, 1941-1943.
11. Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a

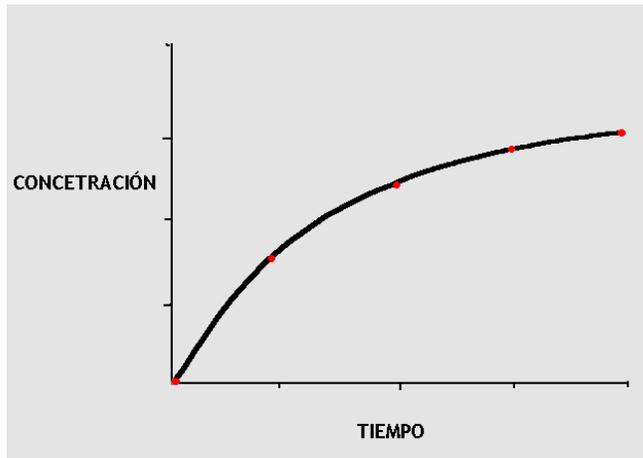
- un sistema de clasificación de biofarmacéuticas. Septiembre, 2001. FDA/Center for Drug Evaluation and Research. OTCOM/DLIS.}
12. Alarcón E. Avser I. 2005. Evaluación de los Perfiles de Disolución de Carbamazepina en Tabletas de Liberación Inmediata de Tres Productos Comercializados en Guatemala. Departamento de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias y Humanidades. Universidad Del Valle de Guatemala.
 13. Rekhi GS, Jambhekar SS. 1996. Bioavailability And *In Vitro/In Vivo* Correlation For Propranolol Hydrochloride Extended Release Bead Products Prepared Using Aqueous Polymeric Dispersions. *Journal of Pharmaceutics Pharmacology*; 48(12):1276-84.
 14. Mojaverian P, Rosen J, Vadino WA, Liebowitz, Radwanski E. 1997. *In Vivo/In Vitro* Correlation Of Four Extended Release Formulations Of Pseudoephedrine Sulfate. *Journal of Pharmaceutics Biomedical Anal*;15(4):Pp 439-45.
 15. Grundy JS, Anderson KE, Rogers JA. 1997. Studies On Dissolution Testing Of The Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System. II. Improved *In Vivo/In Vitro* Correlation Using A Two-Phase Dissolution Test. *Journal Control Release*; 48:9-17
 16. Kumar DS, Pandit JK. 1997. Relationship Between Dissolution Rate And Bioavailability Of Sustained-Release Ibuprofen Capsules. *Drug Development Industry of Pharmacists*; 23(10): Pp. 987-92.
 17. Jung H, Milán RC, Girard ME, León F, Montoya MA. 1997. Bioequivalence Study Of Carbamazepine Tablets: *In Vitro/In Vivo* Correlation. *International Journal of Pharmacists*;152: Pp. 37-44.
 18. Malinowski HJ. 1995. *In vivo/in vitro* correlation: how to assess dissolution specifications for quality control-cases of non-correlation, alternative approaches. Report Pre-Conference Bio-International 94, Pre-Conference Satellite Symposium on *in vivo-in vitro* correlation; 1994 June 14; Munich: International Pharmaceutical Federation. Pp. 311-316.
 19. Tortora, J.G. Grabowski, S.R. 2000. Principios de Anatomía y Fisiología. Editorial Oxford. 9ª. Edición. Pp. 871-872.

20. Katzung, Bertram G. 2002. FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA. Editorial Manual Moderno. 8ª. Edición. Pp. 317-321.
21. Hardman, Limbard, Gilman. Goodman & Gilman. 2002. Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. Editorial McGraw Hill. Décima Edición. Volumen I. Pp. 1023-1025.
22. M.C. Sandra Leticia Gracia Vásquez; Dra. María Aurora Hernández Benítez. Fac. de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León. 2000. Comparación de perfiles de disolución de tabletas de patente y genéricas de tolbutamida y de productos comerciales de metformina.
23. Liu FY, Sambol NC, Giannini RP, Liu CY. 1996. In vitro-in vivo relationship of oral extended release dosage forms. Pharm Res; 13(10):1501-6.
24. Tand L, Stubbs C, Kanfer I. 1995. Level A in vitro/in vivo correlations: A quality control tool or bioequivalence predictor for extended-release solid oral dosage forms? Drug Development Individual Pharmaceuticals ; 21(8): 889-904.
25. Pérez S. Néstor. 2004. Taller sobre Intercambiabilidad Terapéutica. Primer Congreso de Ciencias Farmacéuticas de COHIFFA. Guatemala.

13. ANEXOS

FIGURA No. 1

PRUEBA DE DISOLUCIÓN



Toma 1: Tiempo 0 min.

Toma 2: Tiempo 10 min.

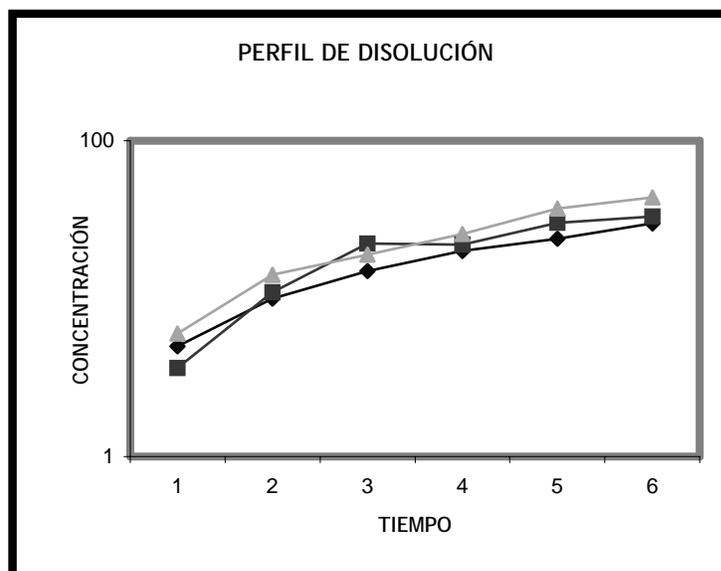
Toma 3: Tiempo 20 min.

Toma 4: Tiempo 30 min.

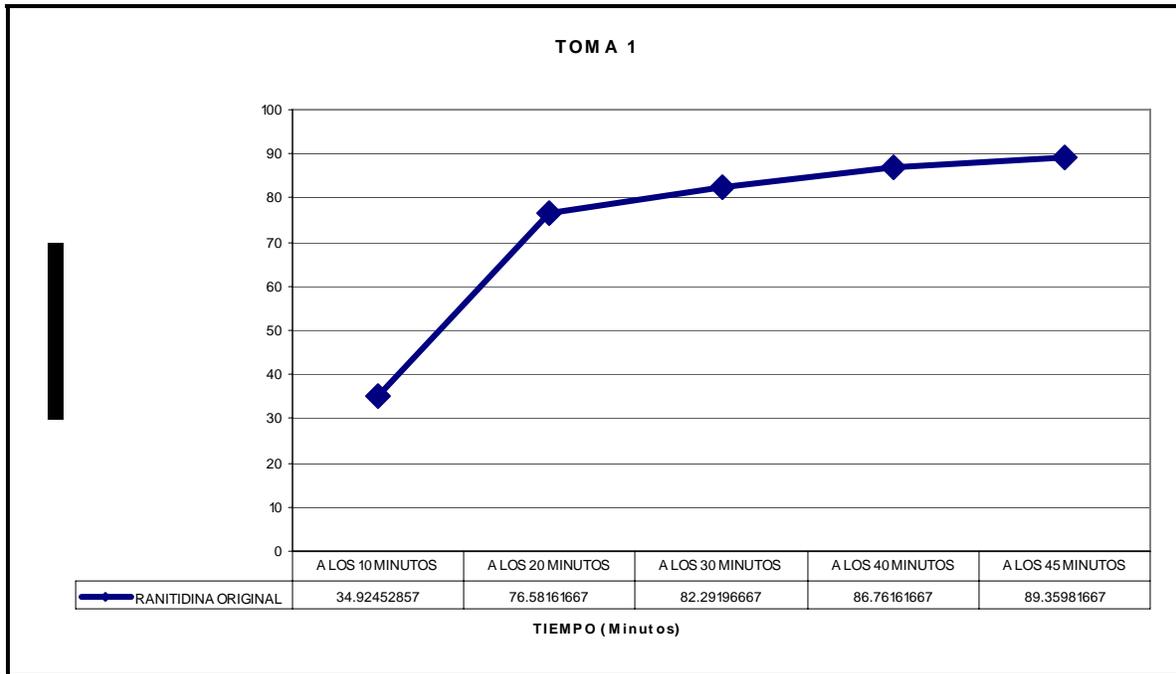
Toma 5: Tiempo 45 min.

FIGURA No. 2

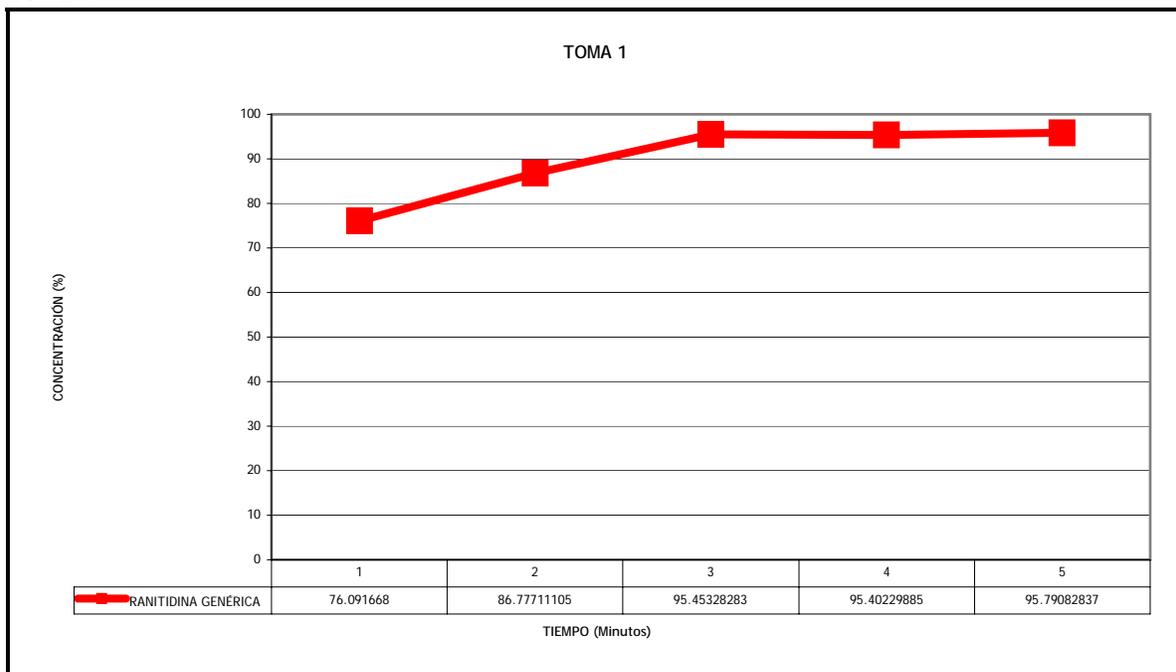
PERFIL DE DISOLUCIÓN



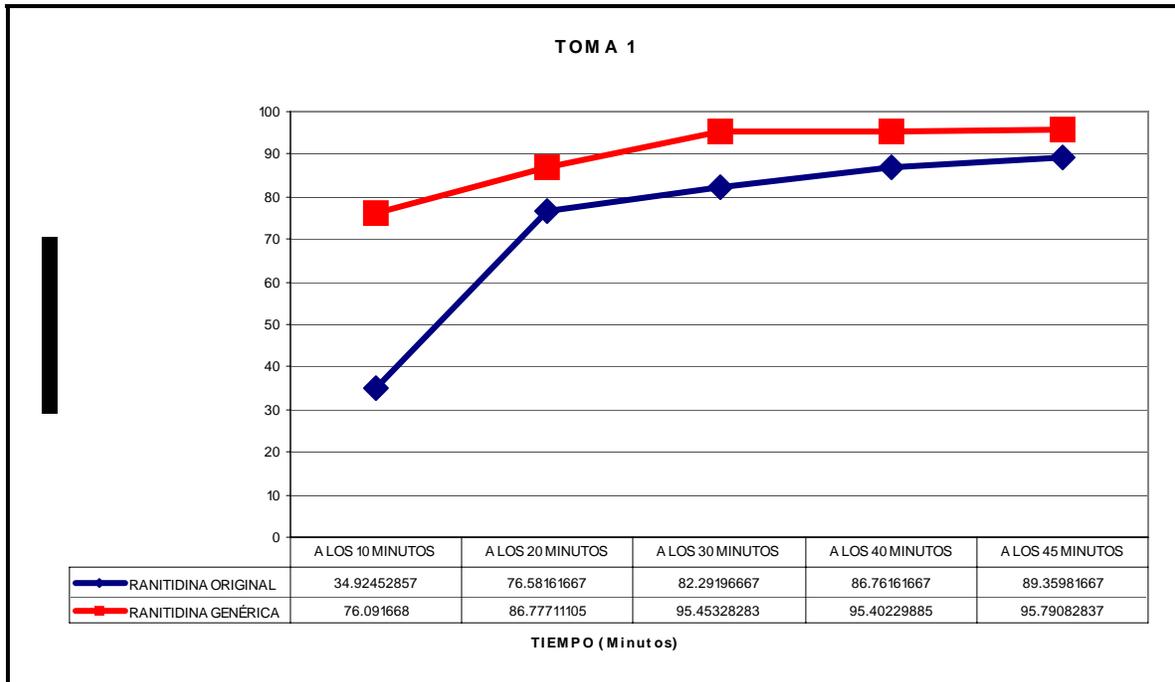
GRAFICA No. 1
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE ÚNICO
 TOMA 1



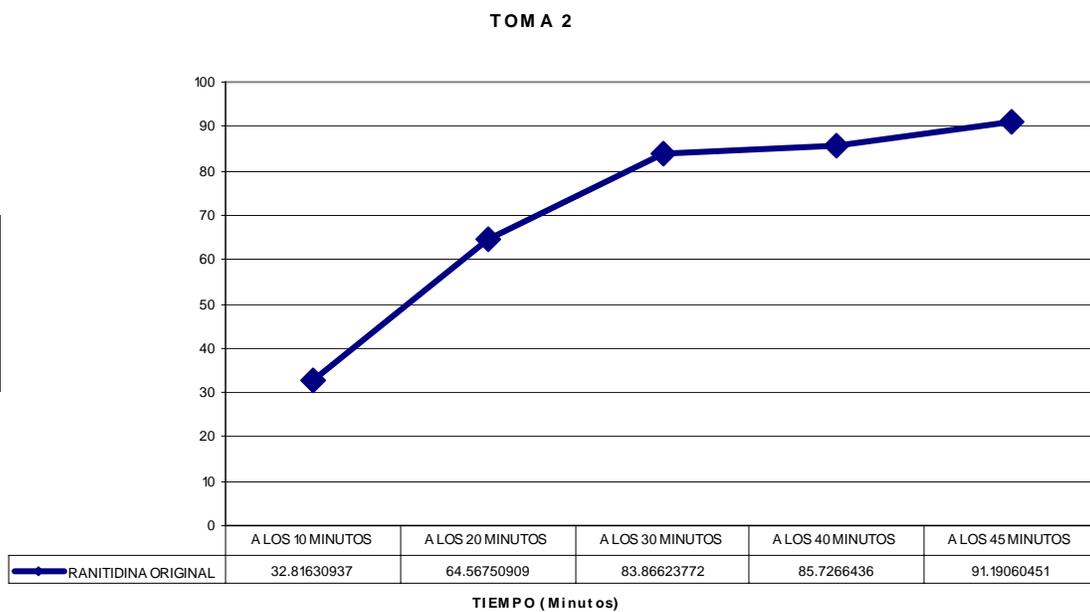
GRAFICA No. 2
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 1



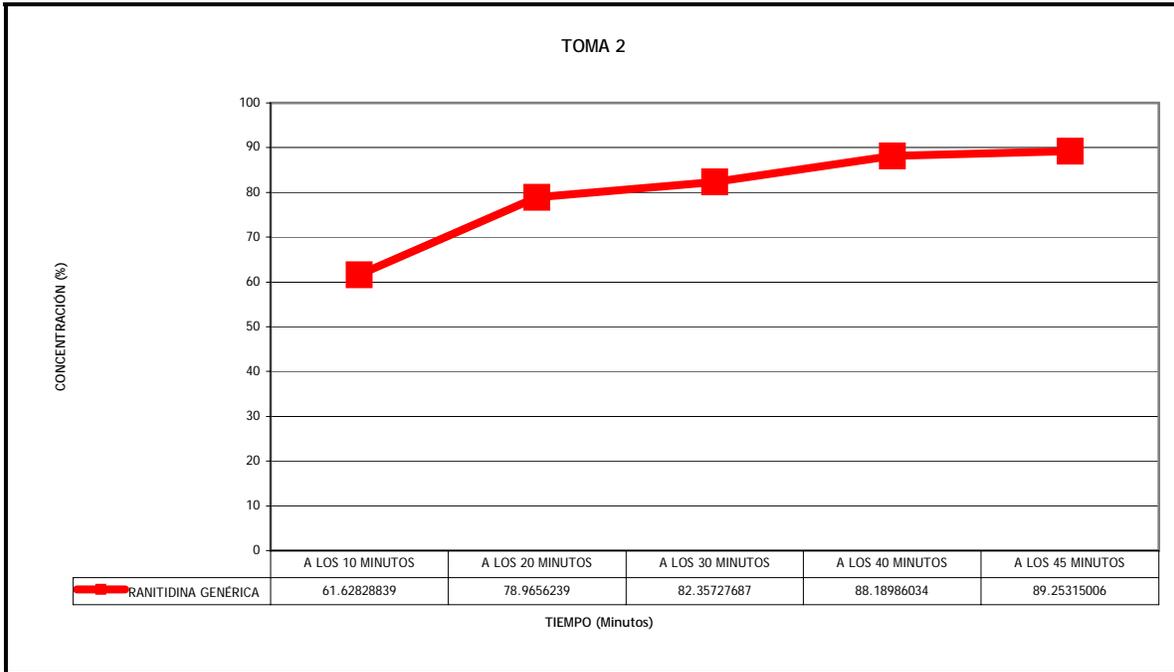
GRAFICA No. 3
 COMPARACIÓN
 RANITIDINA ORIGINAL vs. RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 TOMA 1



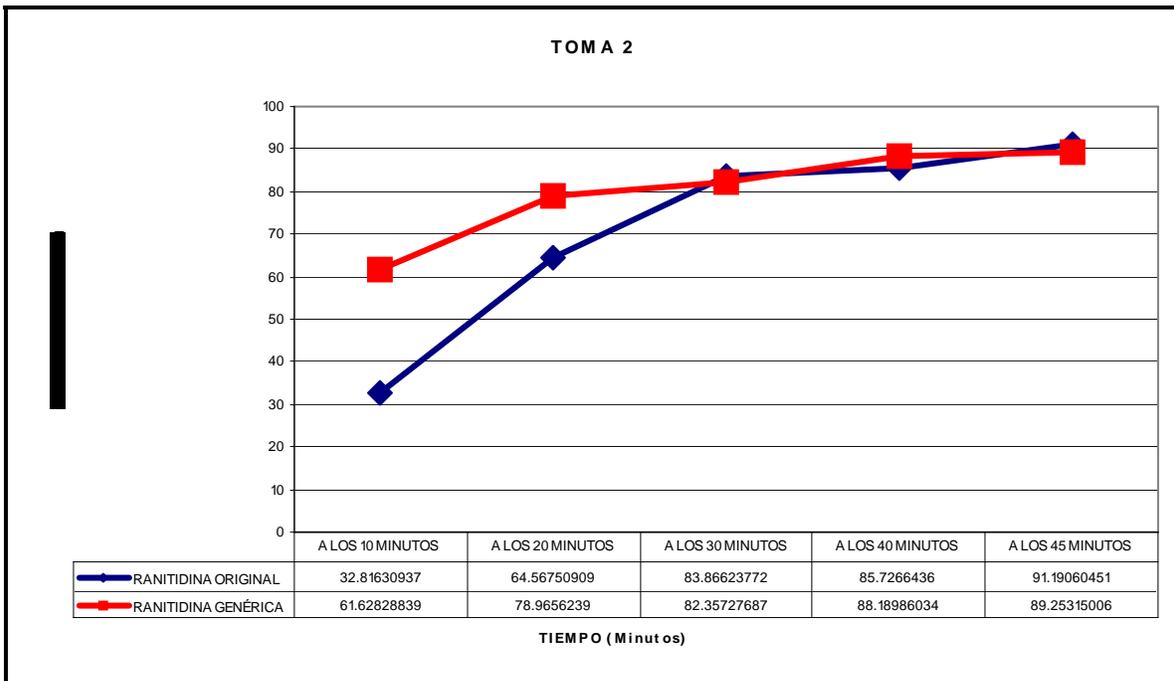
GRAFICA No. 4
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE ÚNICO
 TOMA 2



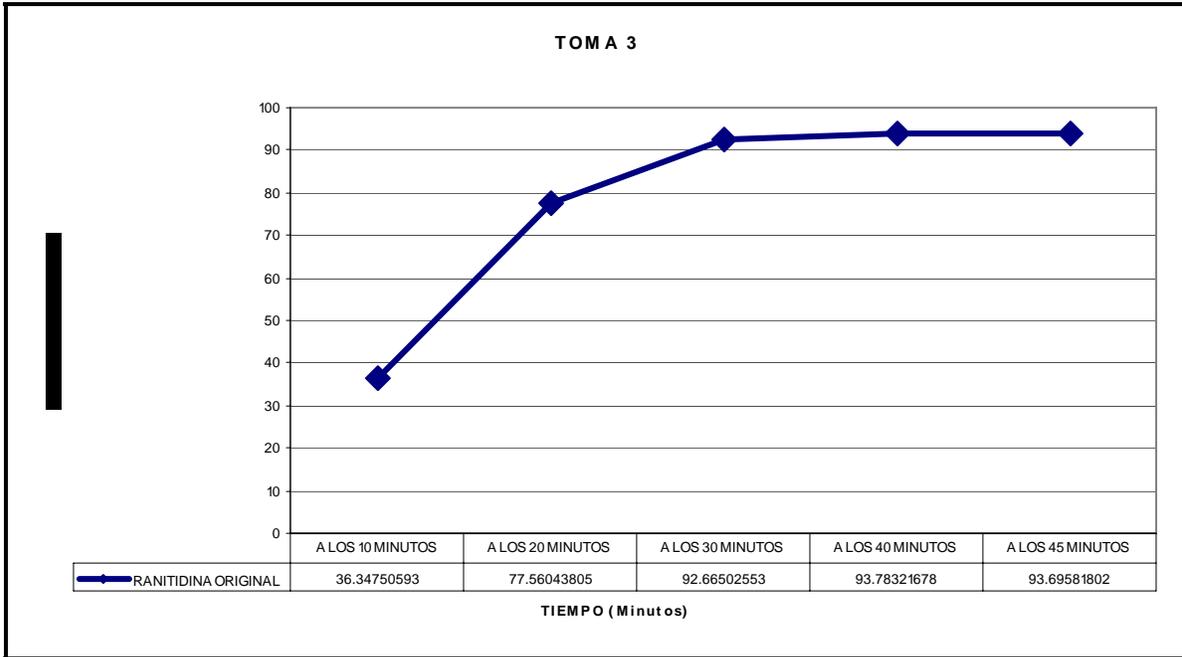
GRAFICA No. 5
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 2



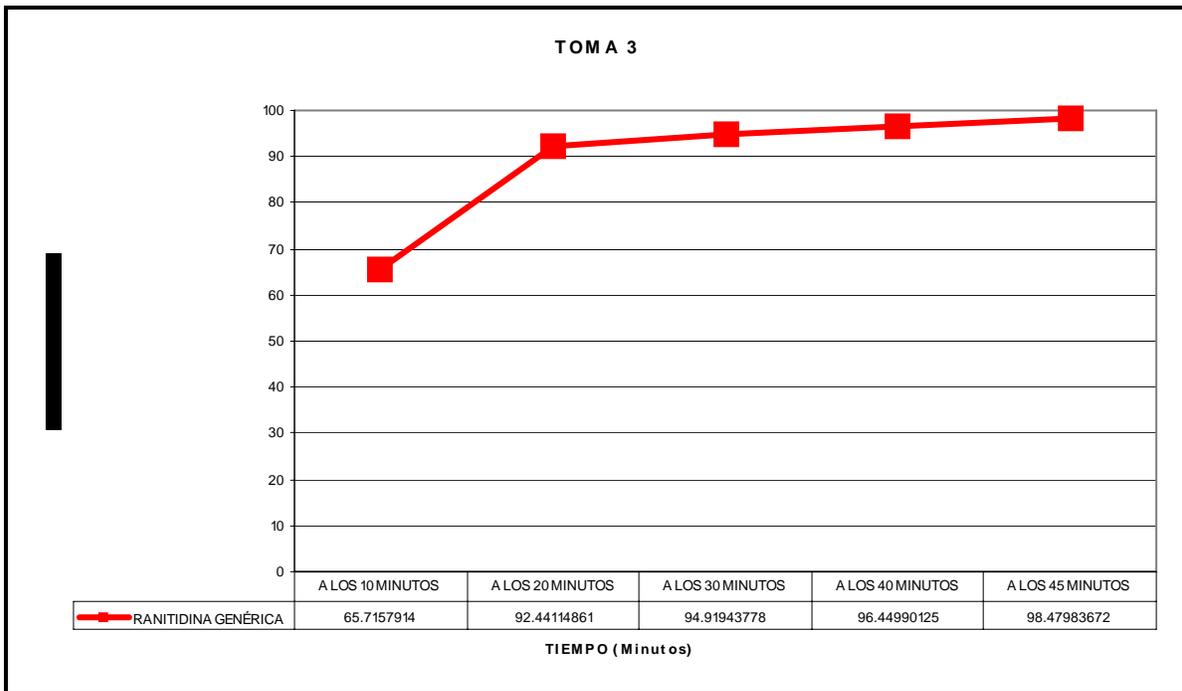
GRAFICA No. 6
 COMPARACIÓN
 RANITIDINA ORIGINAL vs. RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 TOMA 2



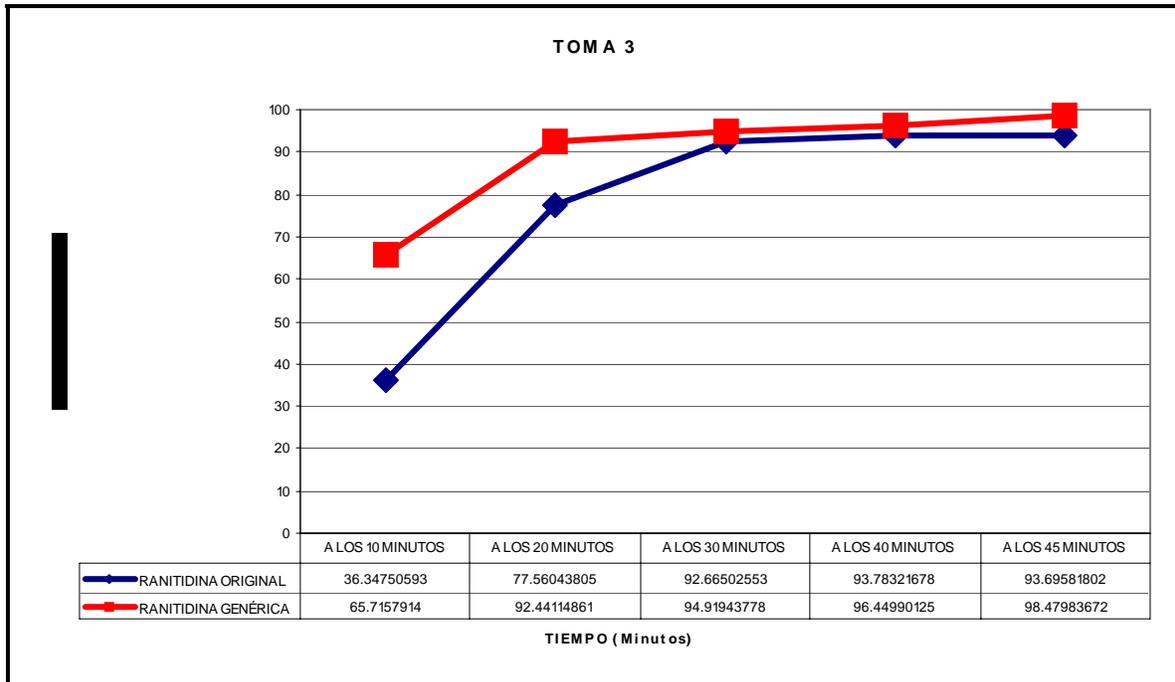
GRAFICA No. 7
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE ÚNICO
 TOMA 3



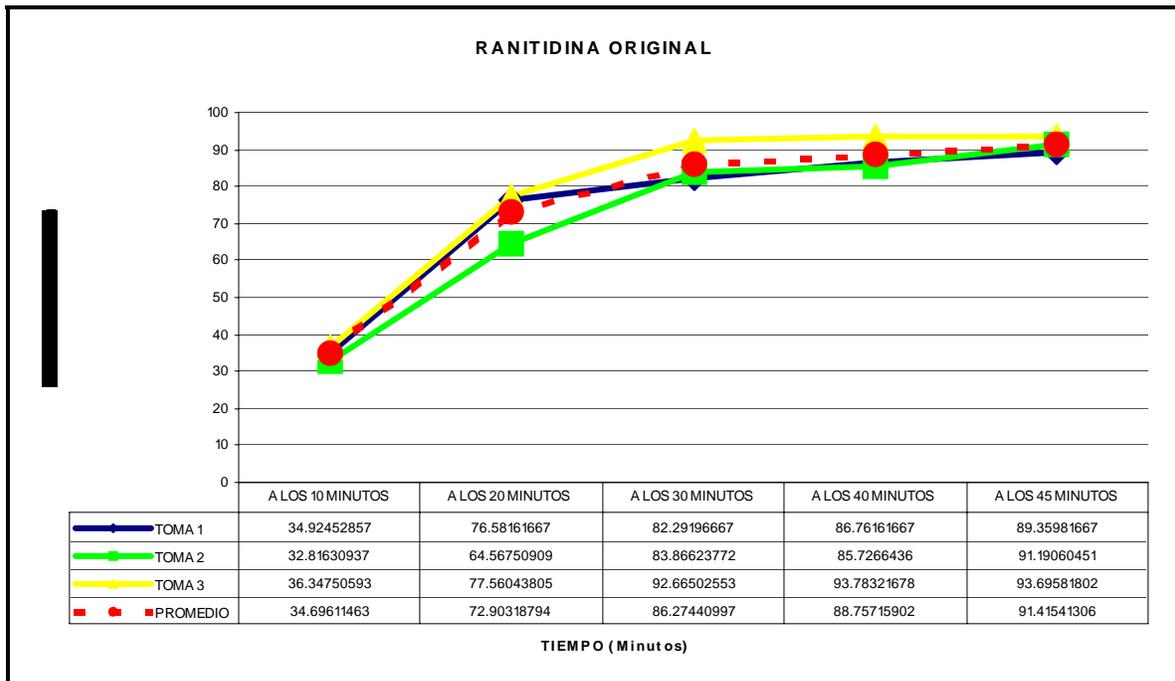
GRAFICA No. 8
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 3



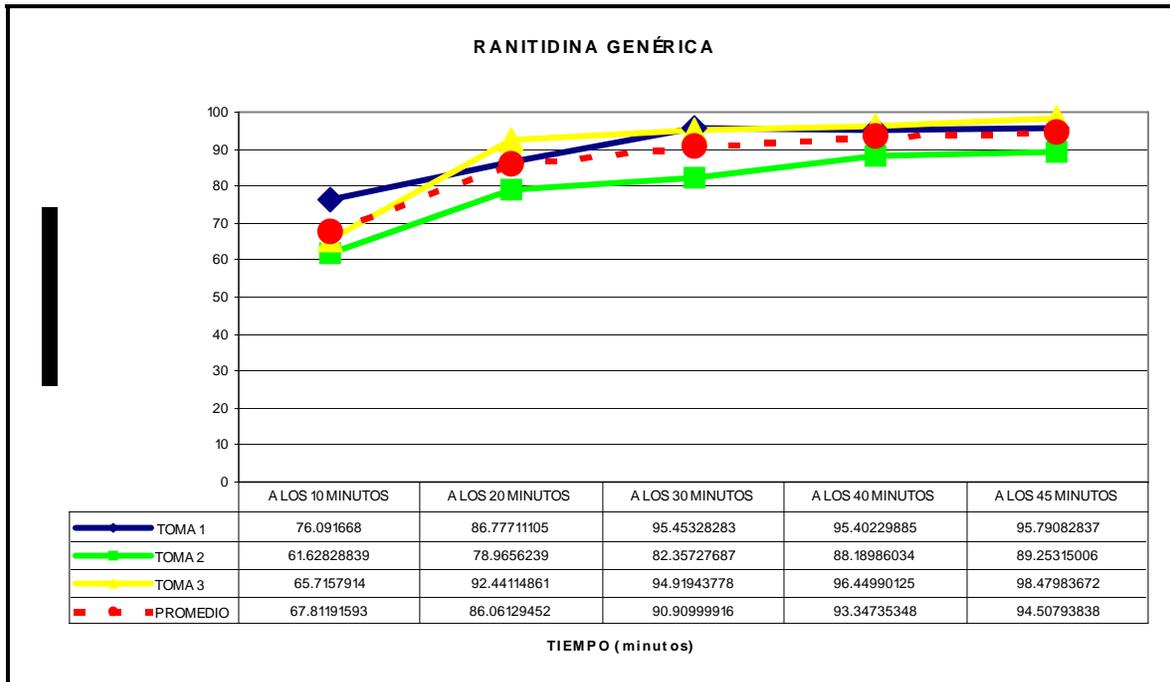
GRAFICA No. 9
 COMPARACIÓN
 RANITIDINA ORIGINAL vrs. RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 TOMA 3



GRAFICA No. 10
 RANITIDINA ORIGINAL
 PERFIL DE DISOLUCIÓN Y VALORES PROMEDIO



GRÁFICA No. 11
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 PERFIL DE DISOLUCIÓN Y VALORES PROMEDIO



GRAFICA No. 12
 COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN
 RANITIDINA ORIGINAL vs. RANITIDINA GENÉRICA GUAEMALTECA

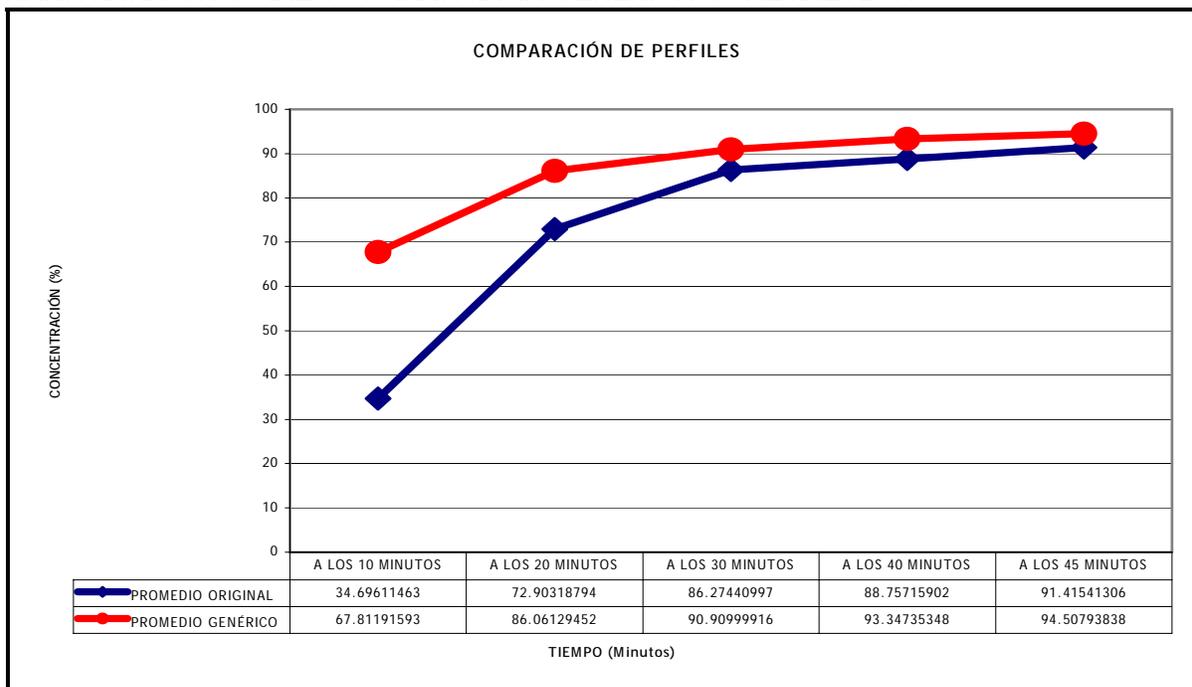


TABLA No. 1
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 1
 TIEMPO 1: 10 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.2608	100%
1	0.4468	35.4378
2	0.402	31.8845
3	0.4586	36.3737
4	0.3019	23.9451
5	0.556	44.099
6	0.4767	37.8093
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.319559352	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA	0.44033	34.92452857
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		34.9223

TABLA No. 2
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 1
 TIEMPO 2: 20 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.286	100%
1	1.0909	84.8289
2	0.9848	76.5816
3	1.0316	80.2177
4	1.1841	92.0762
5	0.51	39.6578
6	1.1076	86.1275
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.248806095	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA	1.027857143	76.58161667
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		79.9269

TABLA No. 3
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 1
 TIEMPO 3: 30 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.3636	100%
1	1.2419	91.0751
2	1.0197	74.7799
3	1.1441	83.9029
4	0.9	66.0018
5	1.3397	98.2473
6	1.0874	79.7448
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.169892493	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA	1.156628571	82.29196667
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		84.8196

TABLA No. 4
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 1
 TIEMPO 4: 40 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.3408	100%
1	0.5645	42.1017
2	1.326	98.8962
3	1.2792	95.4057
4	1.1348	84.636
5	1.3357	99.6196
6	1.3396	99.9105
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.284922971	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA	1.188657143	86.76161667
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		88.656

TABLA No. 5
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 1
 TIEMPO 5: 45 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.3872	100%
1	1.026	73.9619
2	1.3312	95.963
3	1.2861	92.7119
4	1.1489	82.8215
5	1.3572	97.8373
6	1.2882	92.8633
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.128627037	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA	1.260685714	89.35981667
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		90.8798

TABLA No. 6
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 1
 TIEMPO 1: 10 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.2458	100%
1	0.9357	75.1083641
2	0.8778	70.46074811
3	0.982	78.8248515
4	0.958	76.89837855
5	0.9586	76.94654038
6	0.9756	78.31112538
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.037972187	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA	0.94795	76.091668
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		76.091668

TABLA No. 7
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 1
 TIEMPO 2: 20 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.5332	100%
1	1.2918	84.25515262
2	1.3465	87.82285416
3	1.3728	89.53822071
4	1.3365	87.17062353
5	1.2724	82.9898252
6	1.3628	88.88599009
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.039994683	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA	1.330466667	86.77711105
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		86.77711105

TABLA No. 8
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 1
 TIEMPO 3: 30 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.32	100%
1	1.2887	97.62878788
2	1.3038	98.77272727
3	1.2474	94.5
4	1.1632	88.12121212
5	1.2872	97.51515152
6	1.2696	96.18181818
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.051192047	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA	1.259983333	95.45328283
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		95.45328283

TABLA No. 9
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 1
 TIEMPO 4: 40 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4152	100%
1	1.3081	92.43216507
2	1.3673	96.61531939
3	1.3405	94.72159412
4	1.3682	96.67891464
5	1.317	93.06105144
6	1.3997	98.90474845
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.03474298	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA	1.350133333	95.40229885
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		95.40229885

TABLA No. 10
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 1
 TIEMPO 5: 45 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4116	100%
1	1.3513	95.72825163
2	1.3469	95.4165486
3	1.3269	93.99971663
4	1.3504	95.66449419
5	1.3508	95.69283083
6	1.3868	98.24312836
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.01934605	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA	1.352183333	95.79082837
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		95.79082837

TABLA No. 11
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 2
 TIEMPO 1: 10 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.586	100%
1	0.5044	31.80327869
2	0.401	25.28373266
3	1.1636	73.36696091
4	0.4136	26.07818411
5	0.3116	19.64691047
6	0.3286	20.71878941
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.161246627	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		32.81630937
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		32.81630937

TABLA No. 12
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 2
 TIEMPO 2: 20 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4482	100%
1	0.9988	68.96837453
2	0.8924	61.62132302
3	0.938	64.77005938
4	0.9952	68.71979008
5	0.8984	62.03563044
6	0.8876	61.28987709
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.025597396	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		64.56750909
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		64.56750909

TABLA No. 13
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 2
 TIEMPO 3: 30 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.5231	100%
1	1.3234	86.8885825
2	1.3136	86.2451579
3	1.337	87.78149826
4	1.2674	83.21187053
5	1.183	77.67054035
6	1.2398	81.39977677
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.02949891	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		83.86623772
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		83.86623772

TABLA No. 14
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 2
 TIEMPO 4: 40 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.5028	100%
1	1.322	87.9691243
2	1.3664	90.92360926
3	1.3624	90.65743945
4	1.2756	84.88155443
5	1.1186	74.43438914
6	1.2848	85.49374501
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.045660563	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		85.7266436
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		85.7266436

TABLA No. 15
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 2
 TIEMPO 5: 45 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4844	100
1	1.3526	91.12099165
2	1.412	95.12260846
3	1.4118	95.109135
4	1.3212	89.00565885
5	1.3262	89.34249528
6	1.298	87.44273781
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.027029373	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		91.19060451
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		91.19060451

TABLA No. 16
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 2
 TIEMPO 1: 10 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.5243	100%
1	1.1648	76.41540379
2	1.0046	65.90566162
3	0.99	64.94784491
4	0.5238	34.36331431
5	0.8236	54.03135866
6	1.1296	74.10614708
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.236611749	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		61.62828839
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		61.62828839

TABLA No.17
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 2
 TIEMPO 2: 20 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.5088	100%
1	1.307	86.62513256
2	1.274	84.43796394
3	1.3006	86.2009544
4	0.8902	59.00053022
5	1.1792	78.15482503
6	1.1976	79.37433722
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.156856287	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		78.9656239
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		78.9656239

TABLA No.18
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 2
 TIEMPO 3: 30 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4924	100%
1	1.3298	89.10479764
2	1.2574	84.25355133
3	1.1426	76.56124363
4	1.1986	80.31358885
5	1.2472	83.57008845
6	1.199	80.34039132
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.064167749	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		82.35727687
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		82.35727687

TABLA No.19
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 2
 TIEMPO 4: 40 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4846	100%
1	1.441	97.063182
2	1.2862	86.63613094
3	1.3426	90.43513404
4	1.1946	80.46611882
5	1.3112	88.32008622
6	1.28	86.21851004
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.081247244	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		88.18986034
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		88.18986034

TABLA No.20
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 2
 TIEMPO 5: 45 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.455	100%
1	1.4316	98.39175258
2	1.2916	88.76975945
3	1.3276	91.24398625
4	1.1828	81.29209622
5	1.2934	88.89347079
6	1.2648	86.92783505
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.081434776	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		89.25315006
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		89.25315006

TABLA No. 21
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 3
 TIEMPO 1: 10 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.5029	100%
1	0.6642	44.19455719
2	0.5344	35.55792135
3	0.5274	35.09215517
4	0.6518	43.36948566
5	0.5294	35.22523122
6	0.3704	24.64568501
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.050041213	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		36.34750593
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		36.34750593

TABLA No. 22
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 3
 TIEMPO 2: 20 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4519	100%
1	1.1634	80.1294855
2	1.1174	76.96122322
3	1.1298	77.81527653
4	1.2708	87.52668917
5	1.3372	92.10000689
6	0.738	50.82994697
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.116171756	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		74.92847162
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		77.56043805

TABLA No. 23
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 3
 TIEMPO 3: 30 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4624	100%
1	1.3772	94.17396061
2	1.195	81.71498906
3	1.364	93.27133479
4	1.4318	97.90754923
5	1.3912	95.13129103
6	1.3716	93.79102845
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.045465404	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		92.66502553
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		92.66502553

TABLA No. 24
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 3
 TIEMPO 4: 40 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.43	100%
1	1.3774	96.32167832
2	1.2926	90.39160839
3	1.2568	87.88811189
4	1.3666	95.56643357
5	1.3968	97.67832168
6	1.3564	94.85314685
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.028703258	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		93.78321678
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		93.78321678

TABLA No. 25
 RANITIDINA ORIGINAL
 LOTE UNICO
 TOMA 3
 TIEMPO 5: 45 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4419	100%
1	1.4116	97.89860601
2	1.3016	90.26978293
3	1.2196	84.58284208
4	1.3938	96.66412373
5	1.4126	97.96795894
6	1.3668	94.79159442
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.039408032	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		94.47552448
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		93.69581802

TABLA No.26
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 3
 TIEMPO 1: 10 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4548	100%
1	1.0192	70.0577399
2	0.9818	67.48693979
3	0.8472	58.23480891
4	0.964	66.2634039
5	1.011	69.49408853
6	0.913	62.75776739
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.065475665	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		65.7157914
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		65.7157914

TABLA No.27
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 3
 TIEMPO 2: 20 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4429	100%
1	1.3794	95.59914062
2	1.3832	95.86249913
3	1.4138	97.98322822
4	1.2816	88.82112413
5	1.2916	89.51417285
6	1.2534	86.86672673
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.066165782	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		92.44114861
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		92.44114861

TABLA No.28
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 3
 TIEMPO 3: 30 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4585	100%
1	1.3972	95.79705177
2	1.43	98.04593761
3	1.442	98.86870072
4	1.3928	95.49537196
5	1.3214	90.59993144
6	1.323	90.70963318
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.051711662	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		94.91943778
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		94.91943778

TABLA No.29
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 3
 TIEMPO 4: 40 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4009	100%
1	1.33	94.93896781
2	1.3592	97.02334214
3	1.4138	100.9208366
4	1.3208	94.28224713
5	1.3742	98.09408238
6	1.309	93.43993147
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.039156592	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		96.44990125
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		96.44990125

TABLA No.30
 RANITIDINA GENÉRICA GUATEMALTECA
 LOTE 3
 TIEMPO 5: 45 MINUTOS

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION
PATRON	1.4209	100%
1	1.3742	96.71335069
2	1.3936	98.07868253
3	1.4784	104.0467309
4	1.3578	95.55915265
5	1.4082	99.1062003
6	1.3836	97.37490323
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.042349168	
PROMEDIO POR ABSORBANCIA		98.47983672
PROMEDIO CONCENTRACIÓN		98.47983672