

DL
06
+ (2654)

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

**“COMPARACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL CAPTOPRIL
EN PRODUCTOS GENÉRICOS DE PRODUCCIÓN GUATEMALTECA
CONTRA EL PRODUCTO INNOVADOR PARA COMPROBAR LA
INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA”**

INFORME DE TESIS

Presentado por

ANA BEATRIZ VELÁSQUEZ SOLIS

Para optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, mayo 2008

DI
(2651)

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Mariesmeralda Arriaga Monterroso	Vocal IV
Br. José Juan Vega Pérez	Vocal V

DEDICATORIA

A:

Dios: Que me regalo la vida y me brindo fe, fortaleza, salud y fuerza para alcanzar mi meta.

A mis padres: Edwin David Velásquez Miranda y Ana María de Velásquez por brindarme la vida; por entregarme día a día todo su amor, inmenso apoyo, y el mejor ejemplo. Gracias por enseñarme a luchar por mis sueños y metas y por ayudarme a forjar un futuro para mi vida.

A mis hermanos: Edwin y Sussan, por crecer y estar conmigo, gracias por su apoyo.

A mi sobrino: Adrián Esteban, por iluminar mi vida y por todas las alegrías vividas.

A mi cuñado: Wosbeli, por su apoyo y consejos.

José Carlos: por llegar y llenar mi vida en uno de los momentos más importantes, por ser mi apoyo y compañero incondicional. Gracias por tu paciencia e inmenso amor.

Mis abuelitos: Soledad (QEPD), Pedro y María; por todo su amor y consejos.

Mis tíos y tías: por su ejemplo y cariño.

Mis primos y primas: con todo el cariño, y en especial a Magda María por ser mi tercera hermana, cómplice y amiga.

AGRADECIMIENTOS

A:

Lic. Julio Chinchilla,
Licda. Lucrecia Martínez,
Lic. Estuardo Serrano Vives,
Por creer en mí, apoyarme, dirigirme e impulsarme a realizar este trabajo.

Licda. Eleonora Polanco,
Licda. Vilma Robles,
Por su apoyo, confianza, por sus sabios consejos y por facilitarme y guiarme a lo largo de de esta investigación.

A mi tío, Rubén Velásquez, por ser un ejemplo y gran apoyo a lo largo de mi carrera.

A mis catedráticos de la facultad, por transmitirme sus conocimientos y experiencia, y por colaborar en mi formación profesional.

A mis amigos, por compartir buenos y malos momentos y por apoyarme a lo largo de mi vida. En especial a Astrid, Sally y Lourdes, por todos sus consejos, y por estar conmigo incondicionalmente. Y a todos aquellos que han estado conmigo apoyándome y animándome, los llevo en mi corazón.

A todas aquellas personas que colaboraron de una u otra forma en la realización de este trabajo y que han creído en mí.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
3. ANTECEDENTES	5
3.1 Disolución	5
3.2 Pruebas de disolución y perfiles de disolución	5
3.3 Estudios previos de disolución	6
3.4 Estudios de Bioequivalencia	8
3.4.1 Criterios científicos para los ensayos de Bioequivalencia (in vitro e in vivo)	8
3.5 Ensayos In Vitro	8
3.5.1 Sistema de clasificación biofarmacéutica	8
3.5.1.1 Solubilidad	10
3.5.1.2 Permeabilidad	10
3.5.1.3 Disolución	10
3.5.1.3.1 Determinación de la clase de solubilidad de la sustancia de la droga	11
3.6 Información farmacológica	12
3.6.1 Uso clínico y Farmacología	12
3.6.2 Farmacocinética	12
3.7 Marcas Registradas en Guatemala del principio activo a estudiar	13
3.8 Perfiles de disolución y equivalencia in vitro	13
3.8.1 Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud	13
3.8.2 Modelo independiente de la región de confianza Multivariada	15
3.8.3 Modelos matemáticos de la cinética de liberación de la disolución	15
3.8.4 Modelo independiente de aproximaciones	16

4. JUSTIFICACIÓN	17
5. OBJETIVOS	18
5.1 Objetivo General	18
5.2 Objetivos Específicos	18
6. HIPÓTESIS	19
7. MATERIALES Y MÉTODOS	20
7.1 Universo de Trabajo y muestra	20
7.1.1 Universo de trabajo	20
7.1.2 Muestra	20
7.2 Materiales	20
7.2.1 Equipo	20
7.2.2 Reactivos	21
7.2.3 Cristalería	21
7.2.4 Otros materiales	21
7.3 Métodos	21
7.3.1 Procedimientos de análisis	21
7.3.1.1 Requisitos de la prueba in vitro	22
7.3.1.2 Método	22
7.3.2 Diseño de la investigación	24
7.3.2.1 Tipo de investigación	24
7.3.2.2 Diseño metodológico	24
7.3.3 Método de análisis e interpretación de resultados	25
8. RESULTADOS	26
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	30
10. CONCLUSIONES	34
11. RECOMENDACIONES	35
12. REFERENCIAS	36

13. ANEXOS	38
ANEXOS I	38
ANEXOS II: GRAFICAS	39
ANEXOS III: TABLAS DE RESULTADOS	41

1. RESUMEN

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 por medio del cual una sustancia sólida se disuelve.

La intercambiabilidad terapéutica de un producto farmacéutico es la capacidad que posee un medicamento de ejercer el mismo efecto farmacológico que otro medicamento con el mismo principio activo bajo las mismas condiciones y el mismo carácter de dosificación. El test *in vitro* es utilizado para determinar la velocidad de liberación de productos y es una prueba físico-química que evalúa la cantidad de principio activo disuelto en un medio específico y bajo condiciones específicas durante un período de tiempo determinado.

Un medicamento genérico debe ser equivalente al mismo producto fabricado por otra casa farmacéutica y al producto innovador u original; ya que estos poseen las mismas características.

La presente investigación trató sobre la intercambiabilidad terapéutica entre las formulaciones de captopril de producción guatemalteca con el producto original; se realizó de manera *in vitro* por medio de perfiles de disolución; y empleó el modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud, siendo este el más adecuado para comparar dos curvas cuando hay disponibles tres o cuatro tiempos de disolución.

Se realizaron pruebas de disolución a tres distintos productos de captopril, el producto innovador y a dos marcas genéricas de producción guatemalteca; utilizando el método USP XXXI con tres distintos tiempos de lectura 10, 20 y 30 minutos. Al comparar el producto innovador con el producto genérico A se concluyó que este no es intercambiable terapéuticamente ya que el valor de similitud obtenido es de 50.379 lo cual es un valor muy lejano a 100. En el caso del el producto genérico B se obtuvo un valor de 25.620 que evidentemente no es mayor a 50 como lo establece el modelo estadístico utilizado y por lo tanto no se puede considerar como intercambiable terapéuticamente.

Con ésto se logró concluir que ninguno de los dos productos genéricos analizados poseen intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador; sin embargo el producto genérico A posee una velocidad de disolución similar al producto innovador.

Debido a que existen diversos factores que pueden afectar en la similitud o diferencias de productos de igual forma farmacéutica y concentración de principio activo, por lo que es importante mencionar que muchos factores pudieron afectar los resultados obtenidos tales como la diferencia de formulación, empaque primario, tipo de excipientes y naturaleza de materia prima entre otros; por lo que se recomienda realizar mas estudios sobre la intercambiabilidad terapéutica de este principio activo.

Aunque no se demostró equivalencia terapéutica, no se puede decir que los productos de producción nacional no posean la calidad necesaria ya que el estudio solamente se basó en los perfiles de disolución, pero es una prueba que demuestra la necesidad de modificaciones en la formulación para que aumente la tasa de disolución y de esta forma aumente la biodisponibilidad del producto y así estos cumplan al realizar comparaciones de perfil de disolución con respecto al producto innovador.

2. INTRODUCCIÓN

La absorción de un fármaco desde su forma farmacéutica sólida después de su administración oral, depende de la liberación del principio activo, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y de la permeabilidad gastrointestinal (1).

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 por medio del cual una sustancia sólida se disuelve (2).

La intercambiabilidad terapéutica de un producto farmacéutico es la capacidad que posee un medicamento de ejercer el mismo efecto farmacológico que otro medicamento con el mismo principio activo bajo las mismas condiciones y el mismo carácter de dosificación.

Debido a la producción y demanda de productos genéricos en el país, se presenta la necesidad de comprobar que éstos proveen el mismo efecto que el producto innovador, ya que tienen un menor precio en el mercado por lo que el paciente prefiere consumirlos.

Para poder considerar que dos productos farmacéuticos son intercambiables entre sí y por lo tanto equivalentes, deben realizarse pruebas *in vitro*¹ e *in vivo* que puedan avalarlo. Esto se puede determinar por medio de las pruebas de disolución *in vitro* en combinación con lo establecido por el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB).

El sistema de clasificación biofarmacéutica es un marco científico establecido por la FDA² para clasificar los principios activos en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Al combinar estos factores con la disolución del producto se combinan los tres factores principales que rigen la tasa y el grado de absorción: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal (3).

El SCB clasifica los principios activos en cuatro clases (1 a 4). La clase 1 y la 3 ambas se refieren a medicamentos de alta solubilidad pero alta permeabilidad para la clase 1 y baja permeabilidad para la clase 3. Con estos parámetros es posible determinar si dos medicamentos son intercambiables terapéuticamente basándose en los resultados obtenidos del perfil de disolución. En términos biofarmacéuticos el Captopril se clasifica en la clase BCS I.

¹ Técnica para realizar determinado experimento en un ambiente controlado fuera un organismo vivo

² Food and Drug Administration, Administración de alimentos y medicamentos

Se utilizó el perfil de disolución para comprobar la intercambiabilidad terapéutica ya que en este ensayo las tabletas son disueltas *in vitro* y se mide el porcentaje disuelto a distintos tiempos, con los datos obtenidos fue posible establecer gráficas y comparaciones de la cantidad disuelta en función del tiempo.

El perfil de disolución del captopril se hizo en base a la metodología planteada para la evaluación *in vivo* e *in vitro* de formas farmacéuticas establecida en la USP XXXI (4).

El captopril es un fármaco antihipertensivo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (5,6).

En Guatemala, la entidad responsable de verificar este dato es el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Sin embargo dentro de esta no existe ninguna normativa interna a nivel nacional que establezca los parámetros a ser considerados para realizar un estudio de intercambiabilidad terapéutica; es por ello que el estudio se basó en las normas internacionales de la OMS³ para las pruebas *in vitro* de disolución.

Durante la realización de este estudio se pretendió demostrar que los productos de producción nacional poseen intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador al comparar sus perfiles de disolución. La cantidad y marca de productos genéricos fueron escogidas en base a la presentación del producto innovador lo que limita el estudio a 2 marcas genéricas de producción nacional.

³ Organización Mundial de la Salud

3. ANTECEDENTES

Los análisis de disolución fueron mencionados por primera vez en la farmacopea de los Estados Unidos USP⁴ (United States Pharmacopeia) XVII, y los análisis individuales fueron inicialmente cubiertos en detalle en la USP XVIII, esto para asegurarse de cierto modo una relación proporcional entre la formulación y la disponibilidad de los medicamentos (1).

En años anteriores el perfil de disolución era considerado únicamente para evaluar la calidad de la formulación farmacéutica, sin embargo en años recientes la FDA ha puesto mayor énfasis en la comparación de los perfiles de disolución para la aprobación de nuevos productos, basándose en la biodisponibilidad⁵ de los mismos (1).

3.1 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 (2).

La prueba de disolución es una prueba fisicoquímica que evalúa la cantidad de droga en un medio específico, bajo condiciones estandarizadas durante un periodo de tiempo determinado (2).

3.2 PRUEBAS DE DISOLUCIÓN Y PERFILES DE DISOLUCIÓN

El test *in vitro* es utilizado para determinar la velocidad de liberación de productos farmacéuticos; se utiliza en la industria farmacéutica y en las entidades reguladoras para asegurar la calidad de los productos (7,8).

Es una prueba fisico-química que evalúa la cantidad de principio activo disuelto en un medio específico y bajo condiciones específicas durante un período de tiempo determinado (7,8).

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).

⁴ United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)

⁵ Fracción inalterada de un fármaco que llega a la circulación sistémica, luego de su administración por cualquier vía.

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).

3.3 ESTUDIOS PREVIOS DE DISOLUCIÓN

No se encontraron estudios de perfil de disolución previos realizados en Guatemala al captopril; sin embargo existen estudios previos donde se comparan los factores de disolución de diferentes productos farmacéuticos, existiendo un estudio previo realizado al captopril en Brasil, además de estudios a otros principios activos entre los que se pueden mencionar:

- Aline k. Alves, Diana Quental, María E. Amaral, Manoel Odorico, Fernando Frota, Gilberto de Nucci (2006) realizaron un estudio de biodisponibilidad comparativa de dosis únicas de captopril en una marca genérica comparada con la marca original por medio de la comparación de los perfiles de disolución, este se realizó en la ciudad de Brasil. En este estudio se concluyó que la comparación de biodisponibilidad de formulaciones diferentes de un mismo principio activo en una misma concentración garantiza su intercambiabilidad. Si se parte del principio de que ambas formulaciones tienen los mismos niveles plasmáticos, se puede esperar que el efecto farmacológico sea también el mismo. Considerando esto y las reglamentaciones de la FDA, los dos productos pueden ser considerados bioequivalentes y por tanto equivalentes terapéuticos en la práctica médica (9).
- José Pablo Kreitz Guzmán (2006) realizó un trabajo similar, intentando demostrar la intercambiabilidad terapéutica entre una ranitidina genérica guatemalteca al compararla con la original; en este estudio concluyó que estas no son intercambiables terapéuticamente, es decir, que la ranitidina genérica guatemalteca no es equivalente terapéutico de la ranitidina innovadora. Esto se concluyó debido a las diferencias que presenta el comportamiento de las muestras analizadas; ya que la ranitidina genérica guatemalteca presenta un tiempo de disolución muy rápido, a diferencia de la ranitidina original (10).

- Iván Avser Alarcón Estébez (2005) evaluó los perfiles de disolución de la carbamacepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala. En este estudio el autor llegó a diversas conclusiones; como que las marcas de carbamacepina estudiadas cumplen con las especificaciones físico-químicas establecidas por la USP en vigencia. Determinó también que el producto B en estudio presentó una disolución más rápida a diferencia del producto de referencia, quien presenta una disolución mucho más lenta; comprobó que el producto A en estudio y el producto referencia cumplen con el test de disolución planteados por la farmacopea. Con todo esto logró determinar y concluir que el producto A en estudio y el producto de referencia son equivalentes químicos, con perfiles de disolución similares y por lo tanto son intercambiables, mientras que el producto B por su rápida disolución y diferencias presentadas, no puede ser considerado como intercambiable (11).
- Sara García (2000) en la ciudad de México realizó una comparación de los perfiles de disolución de tabletas de patente y genéricas de tolbutamida y metformina; estos medicamentos se utilizan para el control de la diabetes mellitus. Se analizaron medicamentos de patente, genéricos y elaborados para el sector salud 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. 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 formulaciones de estudio, y cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución in vitro y la biodisponibilidad, predecir el comportamiento in vivo (12).

Todos los productos analizados cumplieron satisfactoriamente con las pruebas de control de calidad. En el caso de tabletas de metformina se demostró que el producto genérico es equivalente al producto innovador en relación a las características de disolución. La tolbutamida se demostró que las tabletas son equivalentes en cuanto al perfil.

3.4 ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

3.4.1 Criterios Científicos para los Ensayos de Bioequivalencia (*in vivo e in vitro*) y las Bioexenciones

A. Antecedentes

En Enero de 1997 en Caracas, Venezuela se realizó una reunión sobre Biodisponibilidad-Bioequivalencia para analizar la implementación de los estudios de BE y los requerimientos en la Región de las Américas. Los expertos que participaron desarrollaron varias recomendaciones; entre ellas, la necesidad de que los países implementen gradualmente los estudios de BE para garantizar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos (3,13).

En Noviembre de 1997 la I Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica se realizó en Washington D.C. Las autoridades reguladoras de todos los Estados Miembros de la OPS⁶, representantes de la industria, la academia, los grupos de consumidores y los grupos de integración económica subregional en las Américas, recomendaron sostener reuniones periódicas para la discusión de temas relacionados con los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica. Los participantes también identificaron a la Bioequivalencia como la segunda prioridad dirigida al tema de implementación de la BE y establecieron un grupo de trabajo (GT/BE). Entre las principales responsabilidades del GT/BE estuvo el desarrollo de un conjunto de criterios para los ensayos de bioequivalencia-biodisponibilidad de medicamentos multifuentes (genéricos), la implementación de seminarios técnicos educativos sobre BE; y, la identificación de las vías para el seguimiento de la implementación de la BE en la Región (3,13).

3.5 ENSAYOS IN VITRO

3.5.1 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es un marco científico para clasificar a las sustancias medicamentosas (principio activo) basándose en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal (13,14). Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB toma en cuenta tres factores principales que rigen la tasa y el grado de la absorción de los medicamentos de

⁶ Organización Panamericana de la Salud

Liberación Inmediata (LI) las formas farmacéuticas orales sólidas: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal. Según el SCB, las sustancias medicamentosas se clasifican de la manera siguiente:

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. 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) (3).

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 LI 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 quizá no sea necesaria para los productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas de la Clase 1, 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 1) en formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata que presentan disolución *in vitro* rápida usando los métodos de ensayo recomendados por la USP. Los métodos recomendados para determinar la solubilidad, la permeabilidad y la disolución *in vitro* se discuten a continuación (3,14).

3.5.1.1 Solubilidad

El límite de la clase de solubilidad se basa en la dosis de mayor concentración de un producto LI 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 (3,13).

3.5.1.2 Permeabilidad

El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en el grado de absorción (fracción de dosis absorbida, BA 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. 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 (3,14).

3.5.1.3 Disolución

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, usando el Aparato I de la U.S. Pharmacopeia (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los medios siguientes: (1) 0.1 N HCl o Líquido Gástrico Simulado USP sin enzimas ; (2) una solución "buffer" de pH 4,5; y (3) una solución "buffer" de pH 6,8 o Líquido Intestinal Simulado USP sin enzimas (3,14).

En ciertas circunstancias, la calidad del producto (fabricado de acuerdo con las BPM), la Biodisponibilidad y Bioequivalencia pueden documentarse usando enfoques *in vitro* (por ejemplo, perfiles de disolución *in vitro*) (14).

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 (3).

Los ensayos de disolución también se usan para evaluar la calidad lote a lote, donde las pruebas de disolución, con procedimientos y criterios de aceptación definidos, se usen para permitir la liberación del lote (3).

Los ensayos de disolución se usan también para:

1. Proporcionar control de los procesos y garantía de la calidad.
2. Evaluar si se requiere que se realicen estudios de BE adicionales relacionados con los cambios menores después de la aprobación, donde la disolución puede funcionar como una señal de no bioequivalencia.
3. Evaluar la calidad lote a lote, donde las pruebas de disolución, con procedimientos y criterios de aceptación definidos, se usen para permitir la liberación del lote.
4. El perfil de pH para la solubilidad de la sustancia medicamentosa.
5. Los perfiles de disolución (puntos de datos múltiples, 0, 10, 15, 20 y 30 minutos) generados a diferentes velocidades de agitación (por ejemplo, 100 a 150 revoluciones por minuto (rpm) para el Aparato I de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (cesta), o 50 a 100 rpm para el Aparato II de la USP (paleta). Debería evaluarse un mínimo de 12 unidades de dosificación.
6. Los perfiles de disolución generados a todas las concentraciones en al menos tres medios de disolución (por ejemplo, soluciones "buffer" de pH 1,2, 4,5 y 6,8). Usando el Aparato I de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los medios siguientes: (1) 0,1 N HCl o Líquido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) una solución "buffer" de pH 4,5; y (3) una solución "buffer" de pH 6,8 o Líquido Intestinal Simulado USP sin enzimas. Puede usarse agua como un medio adicional. Si el fármaco es considerado como escasamente soluble, se recomiendan concentraciones apropiadas de agentes tensioactivos (3).

3.5.1.3.1 Determinación de la clase de la solubilidad de la sustancia de la droga

Un objetivo del acercamiento de BCS es determinar la solubilidad del equilibrio de una sustancia de la droga bajo condiciones fisiológicas del pH. El perfil del pH-solubilidad de la

sustancia de la droga de la prueba se debe determinar en $37 \pm 1^\circ\text{C}$ en medios acuosos con un pH en la gama de 1-7.5 (13).

La clase de la solubilidad debe ser determinada calculando el volumen de un medio acuoso suficiente disolver la fuerza de la dosis más alta en la gama del pH de 1-7.5. Una sustancia de la droga se debe clasificar como altamente soluble cuando la fuerza de la dosis más alta es soluble en <250 ml de medios acuosos sobre la gama del pH de 1-7.5 (13).

3.6 INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

A) Captopril

3.6.1 Uso Clínico y Farmacología

El captopril es un antihipertensivo que inhibe la enzima que convierte la angiotensina I, en angiotensina II, una potente sustancia vasoconstrictora endógena (4,5).

Es el único inhibidor de la angiotensina que contiene una mitad sulfhidrilo (5).

La actividad hipotensiva del captopril resulta de una acción inhibidora sobre el sistema renina-angiotensina y una acción estimulante sobre el sistema calicreína-cinina (5,6).

3.6.2 Farmacocinética

Por vía oral, el captopril se absorbe con rapidez y tiene biodisponibilidad de alrededor de 75%. Las concentraciones máximas plasmáticas ocurren en el transcurso de una hora; y el fármaco se elimina con rapidez (la vida media es de unas dos horas (5).

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la absorción del fármaco entre 30 y 40%. La máxima reducción de la presión sanguínea se obtiene entre 60 y 90 minutos después de la administración de la dosis (5).

Aproximadamente la mitad de la dosis de captopril absorbida se metaboliza rápidamente, principalmente a disulfuro de captopril-cisteína y al dímero de disulfuro de captopril. Tanto el captopril como sus metabolitos se excretan en la orina (5).

3.7 MARCAS REGISTRADAS EN GUATEMALA DEL PRINCIPIO ACTIVO A ESTUDIAR

(15,16)

En una consulta realizada para conocer la cantidad de marcas se determinó que existen registradas en Guatemala 13 marcas genéricas que poseen las mismas características que el producto innovador, para hacer un total de 14 marcas con las mismas condiciones.

De estas marcas únicamente dos son de producción local y poseen las mismas características que el producto innovador, por lo que estas incluidas en el estudio para ser comparadas con el producto innovador.

3.8 PERFILES DE DISOLUCIÓN Y EQUIVALENCIA *IN VITRO*

La prueba de disolución de un solo punto ha sido utilizada 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 (17).

En la presencia de cambios menores, la disolución de un solo punto puede ser adecuada para asegurar que no existen 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 es 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 (17).

3.8.1 Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud

Un modelo de acercamiento independiente utiliza el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996). El factor de diferencia (f1) calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas:

$$f1 = [(\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|) / (\sum_{t=1}^n R_t)] \times 100$$

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 (10,11,18).

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.

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

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 (19).

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

- i. Determinar los perfiles de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno), uno de referencia y otro de prueba.
- ii. 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.
- iii. 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 (1).

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. 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% (1).

3.8.2 Modelo independiente de la región de confianza multivariada

En casos donde las diferencias del coeficiente de variación (CV) entre los puntos del mismo lote son más del 15% CV, el procedimiento de modelo independiente es más 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 (10,11).

3.8.3 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 mas 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 (10,11).

3.8.4 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 (10,11).

4. JUSTIFICACIÓN

Al comprobar la intercambiabilidad terapéutica del producto innovador con los productos genéricos de producción guatemalteca se puede asegurar al consumidor que el producto que consume posee la calidad necesaria y requerida para lograr el efecto esperado.

Debido a la importancia que tiene la disolución de un producto de forma farmacéutica sólida es necesario establecer la seguridad, eficacia y equivalencia de los productos genéricos con el producto innovador, esto se logró determinar por medio de la comparación de los perfiles de disolución del producto innovador con los productos genéricos.

Al comparar los perfiles de disolución del captopril de forma *in vitro* se puede observar el comportamiento que el producto tendrá en el organismo por lo que es posible determinar si el producto genérico presentará el mismo efecto que el producto innovador, y de igual forma se puede observar si ambos presentan el comportamiento y efecto esperado.

La importancia del estudio se basa principalmente en comprobar y asegurar que los productos de fabricación nacional proveen al paciente la misma calidad que el producto innovador y de esta forma aseverar que se brinda el efecto terapéutico esperado.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar los perfiles de disolución de marcas genéricas de captopril contra el producto innovador para determinar si existe intercambiabilidad terapéutica entre estas. Considerando la calidad de los fármacos según especificaciones de disolución establecidas por la USP XXXI.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 5.2.1 Establecer una equivalencia terapéutica del captopril entre el producto innovador y los productos genéricos por medio de una prueba de disolución *in vitro*.
- 5.2.2 Comparar las concentraciones inicial y final del captopril entre el producto innovador y los productos en estudio.
- 5.2.3 Comprobar si los productos genéricos de captopril de producción nacional poseen intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador según lo establecido en el sistema de clasificación biofarmacéutica.
- 5.2.4 Demostrar que el producto captopril de producción nacional posee los requerimientos necesarios para poder estar al nivel del producto innovador.

6. HIPÓTESIS

Mediante la comparación de los perfiles y valores de disolución del producto innovador y producto genérico obtenidos a distintos tiempos de disolución, es posible aseverar que existe intercambiabilidad terapéutica entre los productos comparados, basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB).

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

7.1.1 Universo de Trabajo

Tabletas de captopril 25 mg. presentes en el mercado, de producción nacional.

Tres marcas comerciales (una referencia que es el producto innovador, y las dos marcas de producción guatemalteca que presentan la misma forma farmacéutica que el innovador).

7.1.2 Muestra

Por medio de una consulta realizada a CEGIMED (Centro Guatemalteco de información de medicamentos) acerca de la cantidad de productos genéricos de captopril que se encuentran registrados en Guatemala con la misma forma farmacéutica y las mismas características que el producto innovador, se seleccionó la cantidad de productos que se analizarán, las cuales se limitan a las marcas de producción nacional.

Se analizó conjuntamente con los productos genéricos el producto innovador de captopril.

Se analizaron tres lotes de cada marca analizar, analizando cada uno por triplicado.

Estos productos fueron adquiridos de manera aleatoria en las farmacias de Guatemala.

7.2 MATERIALES

7.2.1 Equipo

- Disolutor de 6 cubetas; aparato USP 1 (aparato con canastillas)
- Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible
- Balanza analítica
- Campana de extracción
- Termómetro

7.2.2 Reactivos

- Ácido clorhídrico 0.1 N
- Agua

7.2.3 Cristalería

- Pipetas volumétricas
- Beackers
- Tubos de ensayo
- Vasos de disolutor
- Balones aforados
- Embudos de vidrio

7.2.4 Otros materiales

- Bata blanca
- Papel aluminio
- Pizeta
- Guantes
- Papel filtro
- Cubetas de cuarzo para espectrofotómetro
- Pipeteador
- Magneto agitador

7.3 MÉTODOS

7.3.1 Procedimiento de análisis

Para este estudio se realizó una curva de calibración utilizando un estándar USP que será el estándar primario.

Se utilizaron distintas concentraciones para la realización de la curva de calibración.

7.3.1.1 Requisitos de la prueba *in vitro*

Según método <711> USP XXXI

NOTA: Desairear completamente el *Medio de disolución* para reducir al mínimo la exposición del captopril al aire y analizar las muestras de inmediato.

Prueba de disolución: la prueba de disolución se realizará con 12 unidades de dosificación del producto de prueba frente a 12 unidades del producto de referencia. Deberá seguirse el método de disolución oficial vigente de la USP.

Medio: ácido clorhídrico 0.1 N; 900 mL

Aparto 1: 50 rpm

Tiempos: 0,10, 20 y 30 minutos

Procedimiento: determinar la cantidad de captopril disuelta empleando la absorción en el UV a la longitud de onda de máxima absorbancia aproximadamente a 205 nm en las porciones filtrada de la solución en análisis, si fuera necesario diluidas con *Medio de disolución*, en comparación con una solución estándar de ER Captopril USP en el mismo *Medio*.

Tolerancias (Q) : no menos de 80% en 20 minutos.

Para cada unidad de dosificación individual debería especificarse el porcentaje de la cantidad declarada en la etiqueta que se disuelve en cada intervalo de prueba. Debería indicarse el porcentaje promedio disuelto, el intervalo de disolución (valores máximos y mínimos) y el coeficiente de variación (desviación estándar relativa).

7.3.1.2 MÉTODO

< 711 > DISOLUCIÓN

APARATO: Aparato 1 (Aparato con canastilla)

El aparato consistió de: un vaso, con o sin tapa de vidrio u otro material inerte y transparente; un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso se estaba parcialmente

sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado (4).

Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantuvo la temperatura en el interior del vaso a $37 \pm 0.5^\circ$ y garantizó que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante(4).

Aparato 1

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Se colocó el volumen indicado de *medio de disolución* ($\pm 1\%$) en el aparato indicado. Se ensambló el aparato, se equilibró el *medio de disolución* a $37 \pm 0.5^\circ$ y se removió el termómetro. Se colocó una unidad de dosificación en el aparato, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y se puso el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada en la monografía individual. Al cabo del tiempo especificado, o a cada tiempo especificado, se extrajo una muestra de una zona intermedia entre la superficie del *medio de disolución* y la parte superior de la canastilla que no se encontrara a menos de 1 cm de la pared del vaso (4).

[nota: Si se indica tomar más de una muestra, reemplazar las alícuotas extraídas para el análisis con volúmenes iguales de *medio de disolución* nuevo a 37°C , o si se demuestra que no es necesario reemplazar el medio, corregir el cambio de volumen en el cálculo.

Se mantuvo el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y se verificó la temperatura de la mezcla de prueba en momentos adecuados. Se realizó el análisis como se indica en el apartado 6.2.1.2 (la monografía individual). Se repitió la prueba con otras unidades de la forma farmacéutica (4).

Medio de disolución: emplear un medio de disolución adecuado. Emplear el solvente especificado en la monografía individual (6.3.1.2). El volumen especificado se refiere a mediciones a temperaturas entre 20° y 25° (4).

Tiempo: si se especifica un solo tiempo, la prueba se puede concluir en un período más corto, siempre y cuando se cumpla el requisito de cantidad mínima disuelta. Extraer las muestras solo en los tiempos indicados con una aproximación de $\pm 2\%$ (4).

7.3.2 Diseño de la investigación

7.3.2.1 Tipo de Investigación

El estudio realizado, es una investigación científica del tipo aplicada. Esta investigación puede ser clasificada como descriptiva correlacional debido a que se observaron cambios de un mismo medicamento, con determinado principio activo; exponiendo a este a diversas variaciones (como temperatura, movimiento). Al evaluar y analizar los resultados obtenidos se pretendió demostrar una equivalencia terapéutica determinando así la intercambiabilidad entre los productos genéricos y el producto innovador.

7.3.2.2 Diseño Metodológico

La selección de los productos analizados se realizó limitando el estudio a los productos de producción guatemalteca (local) que presentaron las mismas características y forma farmacéutica que el producto original; y se seleccionaron los puntos de muestreo o compra de estos de forma aleatorizada distribuida a tres distintos lotes de cada producto.

Cada prueba de disolución *in vitro* utilizó 12 tabletas del producto en análisis, se realizó estudios a tres distintos lotes de cada producto genérico y cada uno de los lotes se realizó la prueba por triplicado proporcionando al estudio un grado de repetición y mayor validez al estudio.

7.3.3 Método de análisis e interpretación de resultados

Cuando se analizaron los productos de prueba y referencia, se compararon 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 obtuvo una media de tres lotes diferentes, y así alcanzar un valor de $f_2 > 50$ para concluir que el producto ensayado es equivalente al producto en referencia.

8. RESULTADOS

Los resultados obtenidos durante la parte experimental se muestran en tablas para cada muestra y lote de los diferentes productos estudiados. Aquí se indican datos de los pesos de las tabletas obtenidos, concentración y porcentaje de principio activo, para cada uno de los distintos tiempos de muestreo; estos últimos derivados de los datos de absorbancia obtenidos en las lecturas espectrofotométricas a los tiempos de muestreo de 10, 20 y 30 minutos. Para todos los productos analizados la concentración del principio activo es de 25 mg de captopril.

Para el promedio de cada producto analizado se calculó la desviación estándar relativa (coeficiente de variación); este 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. Este coeficiente se calculo por producto y puede observarse en las tablas de resultados No.4, 8 y 12 de la sección de resultados.

Tabla No.1
PROMEDIO PRODUCTO INNOVADOR

	10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	Conc.	%	Conc.	%	Conc.	%
Lote 1	28.428	113.732	28.999	116.028	28.912	115.671
Lote 2	28.453	113.843	28.721	114.968	28.918	115.745
Lote 3	28.060	112.277	28.482	113.991	28.549	114.262
Media	28.3137	113.2840	28.7342	114.9954	28.7932	115.2260
Desviación estándar	0.2197	0.8743	0.2585	1.0187	0.2111	0.8355
Desviación estándar relativa (Coeficiente de Variación)	0.7760	0.7718	0.8996	0.8859	0.7331	0.7251
Coef. de Variación para el lote	0.7442666					

Tabla No.2
PROMEDIO PRODUCTO GENÉRICO A

	10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	Conc.	%	Conc.	%	Conc.	%
Lote 1	30.4	121.62	30.13	120.57	30.70	122.84
Lote 2	30.67	122.6433	31.70333	126.7667	31.69	126.72
Lote 3	31.58	126.34	31.67	126.74	31.04	124.20
Media	30.88	123.53	31.17	124.69	31.14	124.59
Desviación estándar	0.6183	2.4824	0.8998	3.5709	0.5016	1.9698
Desviación estándar relativa (Coeficiente de variación)	2.0019	2.0095	2.8869	2.8638	1.6104	1.5811
Coef. de variación para el lote	2.1514666					

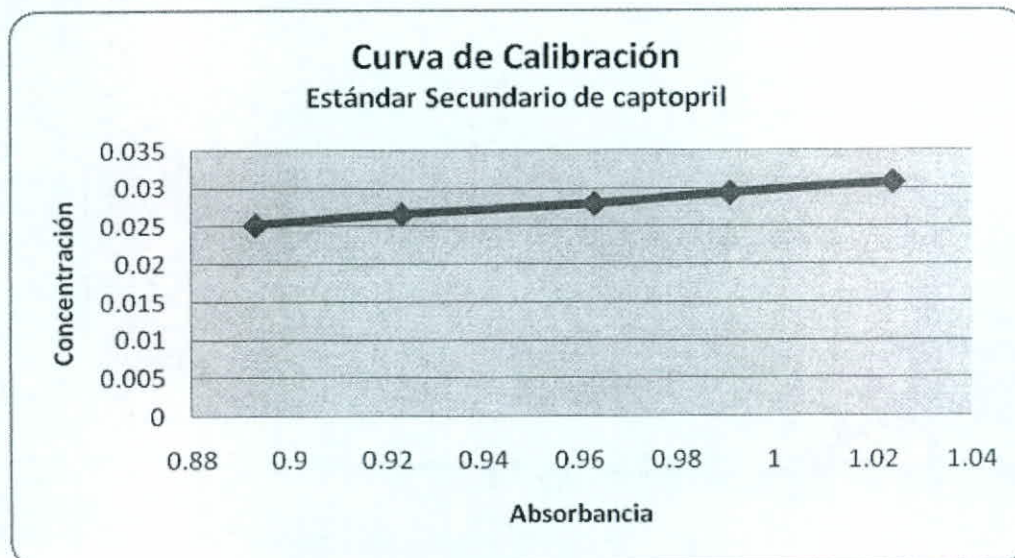
Tabla No.3
PROMEDIO PRODUCTO GENÉRICO B

	10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	Conc.	%	Conc.	%	Conc.	%
Lote 1	15.83	63.38	25.60	102.43	31.98	128.04
Lote 2	16.2266	65.0055	26.7205	107.0287	32.3512	129.5487
Lote 3	15.0676	60.3064	24.8254	99.3490	31.0736	124.3533
Media	15.7070	62.8983	25.7163	102.9358	31.8023	127.3138
Desviación estándar	0.5887	2.3867	0.9526	3.8648	0.6575	2.6726
Desviación estándar relativa (Coeficiente de variación)	3.7478	3.7946	3.7043	3.7546	2.0674	2.0992
Coef. de variación para e lote	3.216133					

Tabla No.4
COMPARACIÓN DE CONCENTRACIONES PROMEDIO
CAPTOPRIL ORIGINAL VRS. CAPTOPRIL PRODUCIDO EN GUATEMALA

	10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	Conc.	%	Conc.	%	Conc.	%
PROMEDIO INNOVADOR	28.31	113.28	28.73	115.00	28.79	115.23
PROMEDIO PROD. A	30.88	123.53	31.17	124.69	31.14	124.59
PROMEDIO PROD. B	15.71	62.90	25.72	102.94	31.80	127.31

Gráfica No.1



Grafica No.2

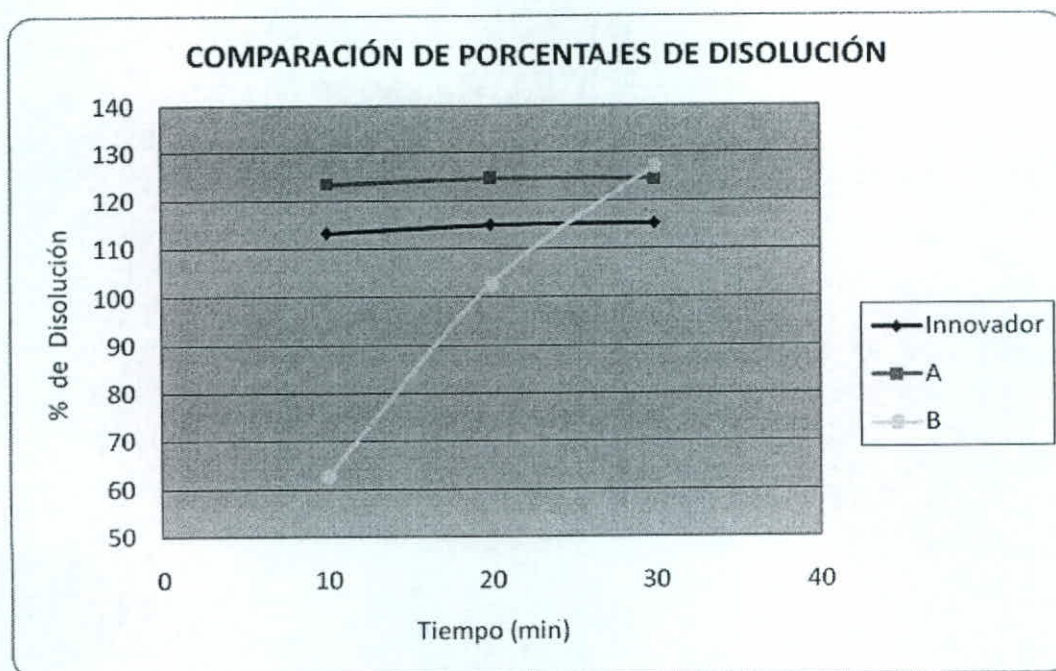


Tabla No.5
 MODELO DE ACERCAMIENTO INDEPENDIENTE A TRAVÉS DEL FACTOR DE SIMILITUD
 COMPARACIÓN DE CONCENTRACIONES PROMEDIO

	INNOVADOR	PRODUCTO A	PRODUCTO B
10 minutos	113.28	123.53	62.90
20 minutos	115.00	124.69	102.94
30 minutos	115.23	124.59	127.31

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

R_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco innovador:
 Captopril innovador

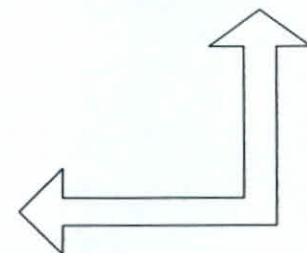
T_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco a ensayar:
 Captopril genérico

n = 3 tiempos de muestreo

• COMPARACIÓN DEL PRODUCTO INNOVADOR CON PRODUCTO A:

Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	SUMATORIA	1+1/n x SUMA	EXP -0.5	X 100	Logaritmo	f ₂ = 50 x Log
10.248172	105.0250293	289.69668	96.56556	0.101762757	10.17627579	1.007588868	50.3794434
9.697958	94.05038937						
9.360623	87.62126295						
	286.69668						

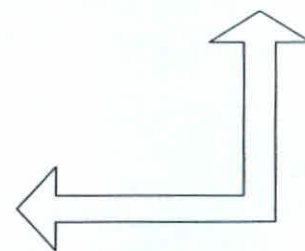
$$f_2 > 50$$



• COMPARACIÓN DEL PRODUCTO INNOVADOR CON PRODUCTO B:

Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	SUMATORIA	1+1/n x SUMA	EXP -0.5	X 100	Logaritmo	f ₂ = 50x Log
50.38575	2538.723803	2830.270055	944.4233517	0.032539932	3.253993204	0.512416641	25.62083208
12.059566	145.4331321						
12.087726	146.1131199						
	2830.270055						

$$f_2 < 50$$



9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo de este trabajo se basó en determinar la intercambiabilidad terapéutica del captopril del producto innovador contra los productos genéricos de producción guatemalteca, y es necesario hacer destacar que un estudio de intercambiabilidad terapéutica no determina la calidad de un producto, simplemente se demuestra existencia de intercambiabilidad entre dos productos o la cantidad de productos comparados.

El presente caso, se centró en el perfil de disolución sin tomar en cuenta la velocidad de absorción del principio activo.

Para el producto innovador se observa que este liberó rápidamente mayor cantidad del principio activo desde los primeros tiempos de muestreo. Como se puede apreciar en la tabla 1 desde el tiempo de muestreo a los 10 minutos muestra una concentración y liberación del principio activo promedio de más del 100% (113.28%); lo cual se mantiene en los subsiguientes tiempos de muestreo, a los 20 minutos la concentración promedio de principio activo fue de 114.99%, dato del que se puede deducir la capacidad de seguir liberando principio activo ya que a los 30 minutos siguió aumentando la cantidad liberada, alcanzando un porcentaje de principio activo liberado de 115.22%; los resultados obtenidos conllevan a aseverar que el producto innovador; como era de esperarse, cumple con el criterio establecido por la USP. (Gráfica No.4, anexos II)

Para el producto genérico A, se puede apreciar que al igual que el producto innovador muestra una liberación de más del 100% del principio activo que indica la etiqueta en el primer punto de muestreo, 10 minutos; alcanzando como promedio de producto una concentración de 123.53% como se observa en la tabla No.2, el cual es el promedio de los resultados obtenidos por cada lote de dicho producto. A los 20 minutos se observa un ligero incremento en el porcentaje de principio activo, alcanzando un promedio de 124.69%, en el último tiempo muestreado, 30 minutos; los resultados son variables, ya que para 54 de 108 tabletas analizadas el porcentaje liberado aumentó ligeramente pero para la otra mitad (54 tabletas) este disminuyó; siendo el promedio para el lote de 124.59% (Gráfica No.5, anexos II).

En el caso del producto genérico B, este muestra en sus tiempos tempranos de muestreo (10 minutos) una liberación del principio activo muy baja con un promedio de 62.89% de principio activo disuelto, resultado no comparable con los obtenidos con el producto innovador y el producto genérico A. Para el segundo tiempo de muestreo (20 minutos) el porcentaje de principio liberado aumentó significativamente, mostrando un

promedio de 102.93% para dicho producto; alcanzando y cumpliendo con lo establecido por la USP en el dicho tiempo de muestreo. Y posteriormente para el tiempo de muestreo de 30 minutos, se observa otro aumento apreciable de la cantidad del principio activo disuelta alcanzando un promedio de 127.31% (Grafica No.6, anexos II).

Como se puede observar en las tablas de resultados, los valores de concentración del principio activo disuelto para todos los productos, se encuentran en su mayoría por encima del 100%. Esto se debe a que en toda formulación farmacéutica, principalmente comprimidos, es necesario agregar excesos de los principios activos para que debido a la degradación y al efecto de metabolización primer paso no se vea afectada grandemente la cantidad de principio activo necesaria para que se alcance el efecto deseado en el sistema o sitio de acción.

En el caso específico del Captopril, es un producto que tiene una alta tasa de degradación siendo muy inestable en solución, es por ello que se observa que en los tres productos, incluyendo el producto innovador, existe un alto porcentaje de exceso de principio activo (hasta del 20%), para que se alcancen las concentraciones necesarias.

El producto innovador, es utilizado como el producto referencia, por lo que su comportamiento es tomado como un comportamiento ideal, esperando que los productos comparados con este comportaran de la misma forma o similarmente.

Como se aprecia en la gráfica No.4 anexos II, el Captopril tiene una velocidad de disolución alta, ya que desde el primer punto de muestreo la concentración de principio activo es elevada, esto debido a que su solubilidad es alta en agua, sin embargo su estabilidad no; siendo este catalogado como muy soluble en agua, pero la estabilidad en solución acuosa es muy limitada.

Los factores de degradación del principio activo afectan directamente el estudio realizado, ya que se advierte en la USP XXXI que el medio de disolución debe desairarse por completo para reducir al mínimo la exposición del Captopril al aire y que las muestras deben ser leídas inmediatamente; por lo que se presume que esto afectó en una mínima forma los resultados de disolución obtenidos. Durante la parte experimental se cuidó el hecho de exponer mínimamente las muestras al ambiente, pero esto no se logró realizar completamente.

El pequeño descenso que ocurre al tiempo de muestro de 30 minutos en los tres productos analizados (innovador y genéricos) se puede explicar debido a que el Captopril es un producto con alta solubilidad, alcanzando concentraciones máximas a 1 hora.

Las similitudes y diferencias presentadas por los productos genéricos con respecto a el producto innovador pueden deberse a diversas causas. En el caso del producto A, existe una gran similitud en el comportamiento del producto, evidenciando así diversos factores no comprobables en este estudio tales como la similitud de la formulación, la buena elección de excipientes en la fórmula, una fuerza de compresión similar.

En el caso del producto B, los factores que afectan su disolución pueden ser los mismos que se mencionaron anteriormente, pero cabe destacar que para este producto el comportamiento es notoriamente distinto al compararlo con el producto innovador, ya que este muestra un comportamiento de aumento gradual conforme el tiempo iniciando con porcentaje de liberación baja; esto puede deberse a factores de formulación, en donde los excipientes utilizados no permiten que el principio activo se libere con rapidez. Puede deberse también a una excesiva fuerza o dureza de compresión, por lo que es más difícil que la tableta se disuelva en el medio afectando directamente la disolución y la concentración del principio activo disuelto, necesitando así un mayor tiempo de disolución para que el principio activo alcance los valores deseados.

La formulación de cualquier producto farmacéutico requiere de las más estrictas normas de calidad durante todo el proceso; por lo que es necesario cuidar la naturaleza del principio activo ya que este será el que ejerza la acción farmacológica deseada, así mismo es necesario seleccionar detalladamente cada uno de los excipientes a utilizar, pues si no se selecciona el adecuado, este puede llegar a alterar y cambiar las características buscadas y necesarias para que el principio activo ejerza su acción o puede llegar a retardar el proceso.

Cada uno de los productos analizados posee por lógica distintos tipos de formulación; es decir, son idénticos en la concentración del principio activo pero difieren en la clase, tipo y cantidades de excipientes utilizados, por lo que estos factores pudieron causar variaciones durante la prueba de disolución; variaciones observadas y analizadas con anterioridad.

El modelo estadístico utilizado para la interpretación de los resultados fue el modelo de acercamiento independiente el cual usa el factor de similitud f_2 para comparar los perfiles de disolución. Este modelo establece que el CV^7 no debe ser mayor de 25% en tiempos tempranos de muestreo (10 minutos) y no mayor de 10% en los otros tiempos de muestreo (20 y 30 minutos). Esta condición se cumple en los tres productos estudiados.

El producto innovador posee un $CV_{\bar{x}}$ de 0.74; con lo que se deduce una dispersión casi nula en los datos obtenidos con este producto.

⁷ CV: Coeficiente de variación

Para el producto genérico A, $CV_{\bar{x}}$ del producto $CV_{\text{innovador}}$ de 2.15; observando una mayor dispersión y variabilidad en los resultados presentados.

Para el producto genérico B, $CV_{\bar{x}}$ de 3.21; en este caso se observa una mayor dispersión de datos y resultados.

El factor de similitud establece que, para que se consideren similares el valor de F2 debe estar cercano a 100, en el caso del producto genérico A se obtuvo un f2 de 50.3794; por lo que se puede concluir que aunque el producto A es similar en su comportamiento al producto innovador éste no puede ser considerado como equivalente o intercambiable, ya que el valor de f2 esta muy cercano al límite inferior, concluyendo así que el producto genérico A no es intercambiable con el producto innovador o de referencia.

Para el caso del producto genérico B, el valor obtenido para f2 fue de 25.6208. A primera y simple vista se puede observar que este valor no cumple con lo establecido por el modelo, siendo este menor que 50 y encontrándose muy lejano al valor de 100, concluyendo que el producto no es intercambiable con el producto innovador aunque logre alcanzar al final del tiempo de disolución valores altos de principio activo disuelto.

Debido a que el modelo establece que para poder utilizar datos medios (promedios), el CV no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos (10 minutos), y no más del 10% en los otros puntos temporales; esta condición se cumple en los datos de cada lote de cada uno de los productos analizados ya que para ninguno de estos el valor del CV sobrepasa estos valores.

Ambos productos en estudio cumplen con la tolerancia establecida por la USP XXXI, la cual indica que el porcentaje de liberación no debe ser menor al 80% a los 20 minutos, lo cual cumplen ambos productos, cumpliendo con este criterio.

Por todo lo anteriormente expuesto se puede concluir de manera general, que los productos genéricos de producción nacional no son intercambiables terapéuticamente con el producto innovador, basándose en los criterios de la USP XXXI y de lo establecido por el modelo estadístico utilizado para la interpretación de resultados.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 Según los resultados obtenidos de la prueba de disolución *in vitro* los productos genéricos no son intercambiables terapéuticamente con el producto innovador según los resultados obtenidos en las pruebas de disolución *in vitro* donde se compararon con el producto original.
- 10.3 La comparación de concentraciones iniciales entre el producto genérico A y el innovador resultaron similares; por lo que se suponen velocidades de disolución semejantes; pero debido al valor de factor de similitud obtenido, no puede considerarse como intercambiable terapéuticamente.
- 10.4 Al comparar el producto original con el genérico B resulta una gran diferencia entre los valores de concentraciones iniciales, por lo que se descarta igual velocidad de disolución entre estos.
- 10.5 Los perfiles de disolución obtenidos a partir de las muestras analizadas expresan un comportamiento distinto por lo que no se puede predecir intercambiabilidad terapéutica, además según el modelo estadístico utilizado para la evaluación de los resultados, ninguno de los productos genéricos analizados es intercambiable terapéuticamente con el producto original.
- 10.6 Al comparar las concentraciones inicial y final de los productos genéricos con el producto innovador se demostró que los productos genéricos tienen valores de concentración inicial distintos a los del producto innovador, y en el caso de las concentraciones finales los productos genéricos alcanzaron valores similares a los del producto innovador.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Cuidar minuciosamente las condiciones a las cuales se realiza la disolución y las lecturas espectrofotométricas para que en todos los casos estas sean las mismas y de esta forma se eviten desviaciones y sesgos en el estudio.
- 11.2 El presente análisis no determinó la calidad de los productos genéricos; por lo que no se esta asegurando que dichos productos no posean la calidad necesaria para ser comercializados, únicamente se basa en el factor de disolución de estos productos.
- 11.3 Para estudios de este tipo es recomendable utilizar metodologías y tiempos de muestreo validados.
- 11.4 Es importante cuantificar el medicamento en tiempo cero para saber con exactitud la cantidad del principio activo que se libera.

12. REFERENCIAS

- 1- FDA. Guidance for industry: "Disolution testing of immediate release solid oral dosage forms". 1997. E.E.U.U. CDER. 2-11 pp.
- 2- PAHO & FDA. Bioequivalencia/Biodisponibilidad (BE/BA); II Curso subregional.2002. San José, Costa Rica. PAHO & FDA.
- 3- Organización Panamericana de la Salud, Red panamericana para la armonización de la reglamentación Farmacéutica. IV Conferencia para la armonización de la reglamentación farmacéutica. Doc. Tec. Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (*in vivo e in vitro*), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. 2005. República Dominicana. 43 p. p.6, 12-16.
- 4- United States Pharmacopoeia & National Formulary USP/NF 31. 2008. United States Pharmacopoeia Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Toronto. Tomo II. Pag. 1772.
- 5- Hardman, Limbard, Gilman. Goodman y Gilman. LAS BASES DE LA FARMACOLOGIA TERAPEUTICA. 10 edición. Estados Unidos. 2002. Volumen I. P.830,831
- 6- Katzung, Bertram G. FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA. 8ª. Edición. México. Editorial Manual Moderno.2002. Pp. 201-209.
- 7- Vecina. F. Guidance for Dissolution Testing Of Oral Immediate Release Dosage Forms.Official Journal. E.E.U.U. 2002.
- 8- Le Hir, Alain. Farmacia Galénica. Traducido por Concepción Gavilán Guerrero. Barcelona, España. Masson S.A. 1995. p.30-34
- 9- Alves AS, Pierre D, Amaral de Moraes ME, Moraes M, Frota FA, Nucci G, 2005. Biodisponibilidadde comparativa de dosesunicas de formulacoes de Captopril. *Comparative biodisponibility of a single dose Captopril formulations*. Disponible en: <http://www.unifor.br/notitia/file/759.pdf>
- 10- Kreitz, JP. Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica y original por medio de la comparación de los perfiles de disolución. USAC. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Departamento de Química Farmacéutica.2006
- 11- Alarcón Estévez, I.Evaluación de los perfiles de disolución de carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala. UVG. Facultad de Ciencias y Humanidades. Departamento de Química Farmacéutica. 2005.

- 12- García Vásquez, SL. Comparación de perfiles de disolución de tabletas de patente y genéricas de tolbutamida y de productos comerciales de metformina. Fac. de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León. 2000.
- 13- FDA Guidance Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2000. Disponible en: <http://www.fda.gov/Cder/guidance/3618fnl.htm>
- 14- FDA/Center for Drug Evaluation and Research. OTCOM/DLIS. 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. 2001.
- 15- Ministerio de salud pública y asistencia social. 2007. Disponible en: <http://www.mspas.gob.gt/DGRVCS/DRCPPFA/Inicio.htm>
- 16- Consulta a CEGIMED 1508-2007
- 17- FDA. Guidance for Industry: "Waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System". 2000. E.E.U.U. CDER. 2-11 pp.
- 18- Carrión Recio D, González Delgado CA, Olivera Ruano L, Correa Fernández A. Introducción a la correlación *in vivo-in vitro*. Parte II. Centro Nacional de Toxicología Rev. Cubana Farm. 1999. No. 33(3):201-7
- 19- Parfitt, K Et al. The Complete Drug Reference. 32 Edition. Martindale Pharmaceutical Press. E.E.U.U. 1999. Pp. 223.
- 20- Política Nacional de Medicamentos. 2006. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/htm/site/Genericos/site2/clasificacion.asp>
- 21- Irving A. Lillian. Química Farmacéutica Medicinal de los Compuestos Orgánicos. Departamento de Farmacia Química. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2001. Pp. 8,9,13
- 22- Chan D Sch, Sato AK, Claybaugh JR. Degradation of Captopril in solutions compounded from tablets and standar powder. Am J Hosp Pharm. Numero 51: 1205-7.

13. ANEXOS

ANEXOS I

13.1 NOMENCLATURA DE LOS FÁRMACOS

13.1.1 Medicamento innovador, original o de patente:

Son fármacos registrados y comercializados por un laboratorio innovador que realizó, en su momento, los esfuerzos de investigación y desarrollo necesarios para el descubrimiento de una determinada molécula para su posterior utilización en el diagnóstico o tratamiento de enfermedades (2).

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 (21).

13.1.2 Medicamento líder:

Producto farmacéutico, original o genérico, que posee el mayor índice de venta en una región determinada (21).

13.1.3 Medicamento copia:

En esta categoría se pueden agrupar todas aquellas especialidades que salen al mercado después del innovador, conteniendo el mismo principio activo, pero sin la licencia del medicamento original. Cumplen los mismos criterios de calidad que los medicamentos originales y basan sus datos de seguridad y eficacia terapéutica en la documentación publicada que existe sobre dicho principio activo (20,21).

Posee un nombre registrado o de marca, que es elegido por el fabricante e inscrito en la Oficina de Marcas y Patentes del país. (®, ™)

13.1.4 Medicamento genérico:

Son los medicamentos con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa que otro de referencia. Sólo pueden comercializarse una vez que la patente del original ha caducado (21).

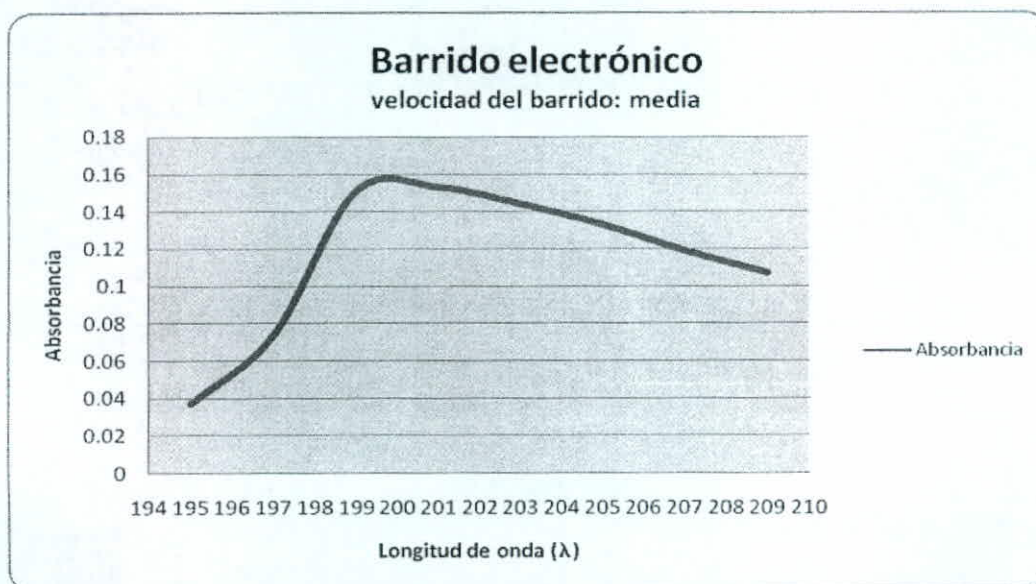
Posee un nombre oficial o Denominación Común Internacional (DCI), el cual es adoptado por los organismos oficiales, nacionales o internacionales, para denominar un fármaco determinado. Este nombre es elegido aprobado y divulgado por la Organización Mundial de la Salud (21).

13.1.5 Medicamento genérico intercambiable:

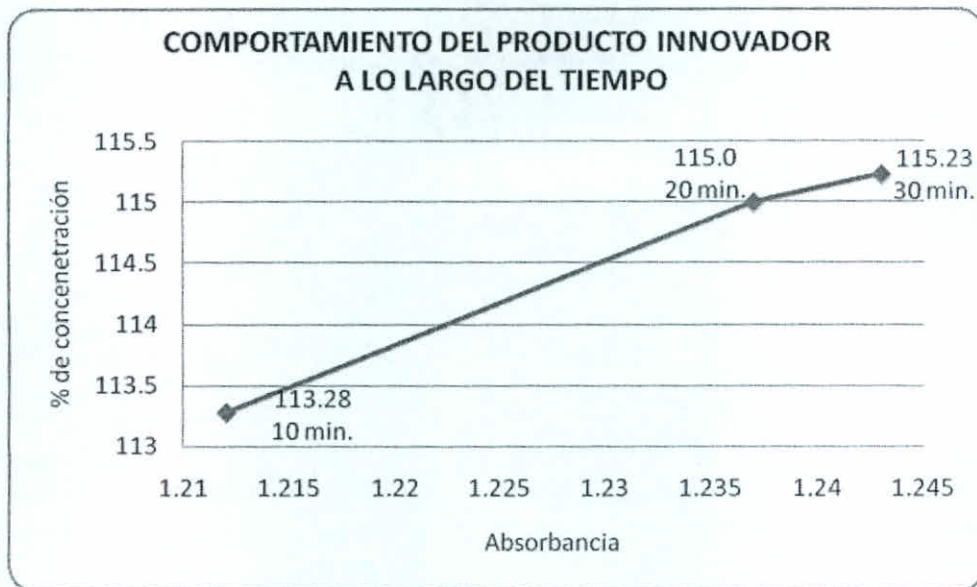
Producto farmacéutico que posee exactamente la misma actividad química, física, biológica y farmacológica que el medicamento original, y que por lo tanto, proporciona un mismo efecto. Puede reemplazar al medicamento original sin afectar sus niveles de concentración y sin causar nuevos efectos adversos. A diferencia del producto original, su costo es menor por no haber elaborado extensos estudios científicos para su descubrimiento (20).

ANEXOS II: GRÁFICAS

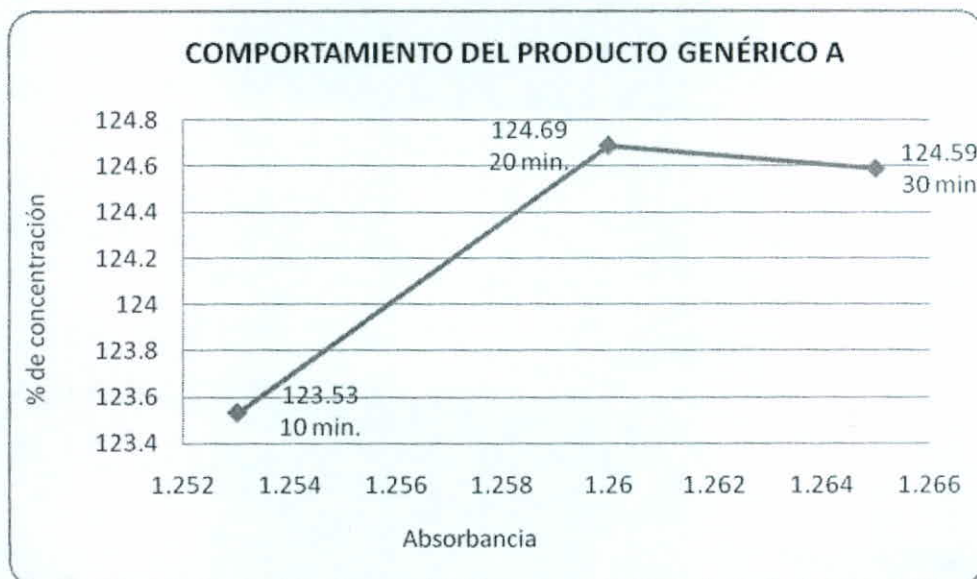
Gráfica No.3



Gráfica No.4



Gráfica No.5



Gráfica No.6

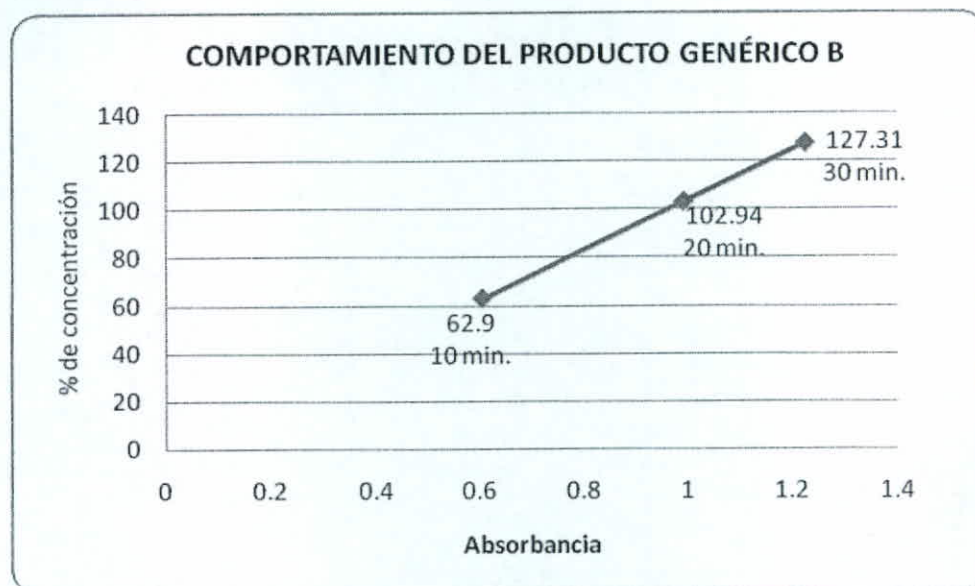
**ANEXOS III: TABLAS DE RESULTADOS****PRODUCTO INNOVADOR:**

Tabla No.6
Promedio Lote No.1

	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Rep.1	0.1025	1.207	28.076	112.330	1.241	28.727	114.950	1.252	28.834	115.361
Rep.2	0.1012	1.229	28.839	115.380	1.253	28.883	115.559	1.259	29.046	116.200
Rep.3	0.1013	1.229	28.369	113.486	1.277	29.387	117.573	1.269	28.856	115.451
PROMEDIO	0.1017	1.222	28.43	113.73	1.257	29.00	116.03	1.260	28.91	115.67

* Para observar los resultados completos véase tabla 15 a la 17.

Tabla No.7
Promedio Lote No.2

	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Rep.1	0.1012	1.229	28.839	115.380	1.253	28.883	115.559	1.259	29.046	116.200
Rep.2	0.1004	1.173	28.055	112.239	1.191	28.202	112.940	1.202	28.248	113.118
Rep.3	0.1018	1.200	28.465	113.911	1.215	29.079	116.403	1.226	29.460	117.918
PROMEDIO	0.1011	1.201	28.45	113.84	1.220	28.72	114.97	1.229	28.92	115.75

* Para observar los resultados completos véase tabla 18 a la 20.

Tabla No.8
Promedio Lote No.3

	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Rep.1	0.1016	1.201	27.694	110.818	1.220	28.124	112.549	1.225	27.971	111.936
Rep.2	0.1011	1.228	28.359	113.476	1.253	28.989	116.067	1.259	29.046	116.302
Rep.3	0.1012	1.213	28.129	112.537	1.229	28.334	113.357	1.241	28.631	114.549
PROMEDIO	0.1014	1.214	28.06	112.28	1.234	28.48	113.99	1.242	28.55	114.26

* Para observar los resultados completos véase tabla 21 a la 23.

PRODUCTO GENÉRICO A:

Tabla No.9
Promedio Lote No.1

	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Rep.1	0.1409	1.2673	31.01	124.05	1.269	30.5	122.00	1.264	31.07	124.28
Rep.2	0.1427	1.3648	30.87	123.5	1.344	29.83	119.43	1.377	31.25	125.04
Rep.3	0.1411	1.3053	29.32	117.3	1.334	30.06	120.28	1.336	29.79	119.19
PROMEDIO	0.1416	1.313	30.40	121.62	1.316	30.13	120.57	1.326	30.70	122.84

* Para observar los resultados completos véase tabla 24 a la 26.

Tabla No.10
Promedio Lote No.2

	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Rep.1	0.1423	1.2118	31.38	125.45	1.229	32.32	129.19	1.217	31.77	126.99
Rep.2	0.1421	1.2407	30.62	122.49	1.262	31.68	126.72	1.281	32.17	128.72
Rep.3	0.1413	1.2791	30.01	119.99	1.299	31.11	124.39	1.302	31.13	124.45
PROMEDIO	0.1419	1.244	30.67	122.64	1.263	31.70	126.77	1.2667	31.69	126.72

* Para observar los resultados completos véase tabla 27 a la 29.

Tabla No.11
Promedio Lote No.3

	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Rep.1	0.1419	1.2885	31.01	124.03	1.290	30.95	123.78	1.290	31.00	124.0
Rep.2	0.1413	1.2139	30.26	121.11	1.220	32.61	130.57	1.228	31.15	124.75
Rep.3	0.1422	1.1024	33.47	133.87	1.092	31.46	125.88	1.087	30.97	123.86
PROMEDIO	0.1418	1.202	31.58	126.34	1.201	31.67	126.74	1.202	31.04	124.20

* Para observar los resultados completos véase tabla 30 a la 32.

PRODUCTO GENÉRICO B:

Tabla No.12
Promedio Lote No.1

	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Rep.1	0.1527	0.6336	17.8394	71.5112	0.9523	24.6373	98.5543	1.1844	30.6755	122.7763
Rep.2	0.1527	0.5233	15.3503	61.4502	0.8894	25.3544	101.4589	1.1084	31.5617	126.3321
Rep.3	0.1520	0.5143	14.2902	57.1877	0.9024	26.8171	107.2759	1.1303	33.7093	135.0093
PROMEDIO	0.1525	0.557	15.83	63.38	0.915	25.60	102.43	1.141	31.98	128.04

* Para observar los resultados completos véase tabla 33 a la 35.

Tabla No.13
Promedio Lote No.2

	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Rep.1	0.1531	0.7004	17.5104	70.0963	1.0605	27.1041	108.4969	1.2580	32.0542	128.3129
Rep.2	0.1514	0.5415	15.7938	63.2242	0.9413	26.4750	106.0109	1.1579	33.1585	132.7253
Rep.3	0.1533	0.5955	15.3756	61.6959	1.0032	26.5823	106.5784	1.1991	31.8408	127.6078
PROMEDIO	0.1526	0.613	16.23	65.01	1.002	26.72	107.03	1.205	32.35	129.55

* Para observar los resultados completos véase tabla 36 a la 38.

Tabla No.14
Promedio Lote No.3

	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Rep.1	0.1538	0.5934	15.2905	61.1453	0.9763	24.9761	99.9119	1.2110	31.4610	125.8704
Rep.2	0.1533	0.6938	16.0262	64.1360	1.0776	24.9587	99.8819	1.3530	31.3667	125.5297
Rep.3	0.1523	0.6442	13.8862	55.6378	1.1238	24.5412	98.2531	1.4256	30.3931	121.6599
PROMEDIO	0.1532	0.644	15.07	60.31	1.059	24.83	99.35	1.330	31.07	124.35

* Para observar los resultados completos véase tabla 39 a la 41.

PRODUCTO INNOVADOR

Tabla No.15
Lote no.1, repetición 1

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.083	-	-	1.089	-	-	1.094	-	-
1	0.1009	1.189	27.67	112.46	1.203	27.84	113.15	1.195	27.53	111.89
2	0.1039	1.233	28.69	113.25	1.227	28.39	112.08	1.207	27.80	109.75
3	0.0972	1.166	27.13	114.48	1.228	28.42	119.90	1.154	26.58	112.16
4	0.1026	1.173	27.29	109.11	1.210	28.00	111.93	1.215	27.99	111.88
5	0.1048	1.226	28.53	111.64	1.224	28.32	110.85	1.207	27.80	108.81
6	0.1032	1.213	28.22	112.17	1.222	28.28	112.38	1.203	27.71	110.13
7	0.1025	1.148	26.71	106.88	1.301	30.11	120.46	1.346	31.00	124.06
8	0.105	1.279	29.76	116.25	1.309	30.29	118.32	1.339	30.84	120.48
9	0.099	1.220	28.39	117.60	1.280	29.62	122.71	1.365	31.44	130.26
10	0.1027	1.275	29.67	118.48	1.199	27.75	110.80	1.240	28.56	114.07
11	0.1030	1.156	26.90	107.11	1.180	27.31	108.73	1.208	27.83	110.80
12	0.1056	1.201	27.95	108.54	1.314	30.41	118.09	1.342	30.91	120.06
Promedio	0.1025	1.2066	28.08	112.33	1.241	28.73	114.95	1.252	28.83	115.36

Tabla No. 16
Lote no.1, repetición 2

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.074	-	-	1.093	-	-	1.092	-	-
1	0.1006	1.215	28.51	114.73	1.224	28.22	113.57	1.222	28.20	113.49
2	0.0985	1.216	28.53	117.28	1.231	28.38	116.66	1.225	28.27	116.20
3	0.0991	1.189	27.90	113.98	1.208	27.85	113.79	1.223	28.22	115.30
4	0.1003	1.203	28.23	113.94	1.228	28.31	114.29	1.223	28.22	113.92
5	0.0992	1.197	28.09	114.63	1.215	28.01	114.33	1.209	27.90	113.87
6	0.1035	1.227	28.79	112.62	1.249	28.80	112.65	1.248	28.80	112.66
7	0.1047	1.286	30.17	116.68	1.307	30.13	116.53	1.316	30.37	117.44
8	0.098	1.236	29.00	119.81	1.276	29.42	121.54	1.272	29.35	121.27
9	0.0999	1.220	28.63	116.01	1.256	28.96	117.36	1.286	29.68	120.27
10	0.101	1.226	28.77	115.31	1.256	28.96	116.08	1.259	29.05	116.46
11	0.1028	1.268	29.75	117.17	1.289	29.72	117.04	1.306	30.14	118.70
12	0.107	1.266	29.71	112.40	1.294	29.83	112.89	1.315	30.35	114.82
Promedio	0.1012	1.2291	28.84	115.38	1.253	28.88	115.56	1.259	29.05	116.20

Tabla No.17
Lote no.1, repetición 3

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.092	-	-	1.095	-	-	1.108	-	-
1	0.0997	1.244	28.71	116.67	1.263	29.07	118.13	1.260	28.66	116.47
2	0.1013	1.278	29.49	117.97	1.307	30.08	120.32	1.327	30.18	120.72
3	0.1010	1.260	29.08	116.65	1.292	29.73	119.29	1.297	29.50	118.34
4	0.0994	1.226	28.29	115.33	1.281	29.48	120.18	1.291	29.36	119.69
5	0.1032	1.266	29.22	114.71	1.343	30.91	121.35	1.323	30.09	118.14
6	0.0998	1.149	26.52	107.66	1.266	29.14	118.29	1.258	28.61	116.17
7	0.1009	1.182	27.28	109.54	1.253	28.84	115.80	1.241	28.22	113.35
8	0.1036	1.265	29.19	114.18	1.294	29.78	116.47	1.290	29.34	114.75
9	0.1068	1.265	29.19	110.76	1.289	29.66	112.55	1.273	28.95	109.85
10	0.0986	1.202	27.74	113.99	1.255	28.88	118.69	1.214	27.61	113.47
11	0.0992	1.193	27.53	112.45	1.236	28.44	116.19	1.221	27.77	113.43
12	0.1021	1.222	28.20	111.92	1.244	28.63	113.62	1.230	27.97	111.02
Promedio	0.1013	1.2293	28.37	113.49	1.277	29.39	117.57	1.269	28.86	115.45

Tabla No.18
Lote no.2, repetición 1

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.074	-	-	1.093	-	-	1.092	-	-
1	0.1006	1.215	28.51	114.73	1.224	28.22	113.57	1.222	28.20	113.49
2	0.0985	1.216	28.53	117.28	1.231	28.38	116.66	1.225	28.27	116.20
3	0.0991	1.189	27.90	113.98	1.208	27.85	113.79	1.223	28.22	115.30
4	0.1003	1.203	28.23	113.94	1.228	28.31	114.29	1.223	28.22	113.92
5	0.0992	1.197	28.09	114.63	1.215	28.01	114.33	1.209	27.90	113.87
6	0.1035	1.227	28.79	112.62	1.249	28.80	112.65	1.248	28.80	112.66
7	0.1047	1.286	30.17	116.68	1.307	30.13	116.53	1.316	30.37	117.44
8	0.098	1.236	29.00	119.81	1.276	29.42	121.54	1.272	29.35	121.27
9	0.0999	1.220	28.63	116.01	1.256	28.96	117.36	1.286	29.68	120.27
10	0.101	1.226	28.77	115.31	1.256	28.96	116.08	1.259	29.05	116.46
11	0.1028	1.268	29.75	117.17	1.289	29.72	117.04	1.306	30.14	118.70
12	0.107	1.266	29.71	112.40	1.294	29.83	112.89	1.315	30.35	114.82
Promedio	0.1012	1.229	28.84	115.38	1.253	28.88	115.56	1.259	29.05	116.20

Tabla No.19
Lote no.2, repetición 2

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.054	-	-	1.064	-	-	1.072	-	-
1	0.1005	1.142	27.30	109.10	1.146	27.14	108.45	1.153	27.10	108.30
2	0.1036	1.227	29.34	113.71	1.226	29.04	112.55	1.233	28.98	112.35
3	0.0996	1.179	28.19	113.65	1.182	27.99	112.87	1.191	28.00	112.88
4	0.1004	1.189	28.43	113.70	1.224	28.99	115.95	1.243	29.22	116.87
5	0.0995	1.176	28.12	113.48	1.182	27.99	112.98	1.192	28.02	113.09
6	0.1043	1.211	28.95	111.47	1.213	28.73	110.61	1.228	28.87	111.14
7	0.1032	1.162	27.78	108.10	1.163	27.54	107.18	1.178	27.69	107.75
8	0.0920	1.116	26.68	116.46	1.273	30.15	131.60	1.276	30.00	130.93
9	0.0976	1.121	26.80	110.27	1.122	26.57	109.34	1.129	26.54	109.20
10	0.0987	1.114	26.63	108.36	1.116	26.43	107.54	1.129	26.54	107.98
11	0.1032	1.268	30.32	117.97	1.266	29.98	116.67	1.270	29.85	116.17
12	0.1021	1.176	28.12	110.59	1.176	27.85	109.55	1.198	28.16	110.76
Promedio	0.1004	1.1734	28.06	112.24	1.191	28.20	112.94	1.202	28.25	113.12

Tabla No.20
Lote no.2, repetición 3

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.062	-	-	1.053	-	-	1.049	-	-
1	0.0998	1.21	28.71	117.11	1.224	29.29	119.48	1.221	29.33	119.64
2	0.0991	1.119	26.55	109.07	1.224	29.29	120.32	1.231	29.57	121.47
3	0.1004	1.221	28.97	117.47	1.231	29.46	119.44	1.236	29.69	120.39
4	0.1012	1.225	29.07	116.92	1.226	29.34	118.02	1.229	29.52	118.76
5	0.1021	1.227	29.12	116.08	1.222	29.24	116.60	1.233	29.62	118.09
6	0.1004	1.192	28.28	114.68	1.220	29.20	118.38	1.225	29.43	119.31
7	0.0992	1.186	28.14	115.48	1.198	28.67	117.65	1.209	29.04	119.18
8	0.1064	1.162	27.57	105.49	1.170	28.00	107.12	1.187	28.52	109.09
9	0.1043	1.232	29.23	114.10	1.240	29.68	115.82	1.268	30.46	118.88
10	0.1023	1.235	29.31	116.61	1.237	29.60	117.80	1.233	29.62	117.86
11	0.0982	1.157	27.45	113.81	1.169	27.98	115.97	1.198	28.78	119.30
12	0.1078	1.229	29.16	110.12	1.220	29.20	110.25	1.246	29.93	113.03
Promedio	0.1018	1.1996	28.46	113.91	1.215	29.08	116.40	1.226	29.46	117.92

Tabla No.21
Lote no.3, repetición 1

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.093	-	-	1.093	-	-	1.104	-	-
1	0.0996	1.031	23.77	96.97	1.112	25.64	104.59	1.119	25.54	104.20
2	0.0999	1.221	28.15	114.49	1.235	28.47	115.81	1.228	28.03	114.00
3	0.1012	1.186	27.34	109.78	1.192	27.48	110.34	1.223	27.92	112.08
4	0.1009	1.207	27.83	112.06	1.230	28.36	114.19	1.228	28.03	112.87
5	0.1002	1.187	27.37	110.97	1.192	27.48	111.44	1.209	27.60	111.90
6	0.104	1.231	28.38	110.88	1.241	28.61	111.78	1.247	28.46	111.20
7	0.1044	1.283	29.58	115.12	1.296	29.88	116.29	1.295	29.56	115.04
8	0.0984	1.240	28.59	118.05	1.247	28.75	118.71	1.252	28.58	118.00
9	0.0989	1.210	27.90	114.61	1.235	28.47	116.98	1.241	28.33	116.37
10	0.1015	1.219	28.11	112.50	1.226	28.27	113.15	1.219	27.83	111.38
11	0.1025	1.232	28.40	112.59	1.246	28.73	113.87	1.246	28.44	112.74
12	0.1074	1.167	26.91	101.79	1.186	27.34	103.44	1.198	27.35	103.45
Promedio	0.1016	1.201	27.69	110.82	1.220	28.12	112.55	1.225	27.97	111.94

Tabla No.22
Lote no.3, repetición 2

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.091	-	-	1.089	-	-	1.092	-	-
1	0.1051	1.231	28.43	109.42	1.224	28.32	108.99	1.222	28.20	108.52
2	0.0989	1.217	28.11	114.95	1.231	28.49	116.49	1.225	28.27	115.60
3	0.1000	1.221	28.20	114.06	1.208	27.95	113.05	1.223	28.22	114.14
4	0.1021	1.261	29.13	115.38	1.228	28.42	112.56	1.223	28.22	111.80
5	0.1068	1.257	29.03	109.95	1.215	28.12	106.47	1.209	27.90	105.65
6	0.0995	1.191	27.51	111.82	1.249	28.90	117.48	1.248	28.80	117.06
7	0.0997	1.198	27.67	112.25	1.307	30.24	122.69	1.316	30.37	123.19
8	0.1005	1.206	27.86	112.10	1.276	29.53	118.82	1.272	29.35	118.13
9	0.1031	1.270	29.33	115.07	1.256	29.06	114.01	1.286	29.68	116.41
10	0.1002	1.213	28.02	113.09	1.256	29.06	117.31	1.259	29.05	117.27
11	0.0982	1.271	29.36	120.91	1.289	29.83	122.85	1.306	30.14	124.12
12	0.0992	1.197	27.65	112.72	1.294	29.94	122.08	1.315	30.35	123.72
Promedio	0.1011	1.2278	28.36	113.48	1.253	28.99	116.07	1.259	29.05	116.30

Tabla No.23
Lote no.3, repetición 3

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.087	-	-	1.093	-	-	1.092	-	-
1	0.1011	1.265	29.33	117.40	1.286	29.65	118.70	1.290	29.77	119.18
2	0.0998	1.250	28.98	117.52	1.259	29.03	117.72	1.255	28.96	117.45
3	0.1025	1.219	28.26	111.59	1.229	28.34	111.89	1.226	28.29	111.72
4	0.1007	1.245	28.86	116.01	1.251	28.84	115.93	1.253	28.92	116.22
5	0.0984	1.195	27.70	113.95	1.201	27.69	113.89	1.208	27.88	114.66
6	0.0991	1.191	27.61	112.77	1.218	28.08	114.69	1.226	28.29	115.55
7	0.0998	1.136	26.34	106.80	1.145	26.40	107.06	1.150	26.54	107.63
8	0.1026	1.222	28.33	111.75	1.236	28.50	112.41	1.226	28.29	111.61
9	0.1056	1.273	29.51	113.11	1.281	29.53	113.20	1.293	29.84	114.36
10	0.1019	1.179	27.33	108.56	1.198	27.62	109.71	1.239	28.59	113.56
11	0.0997	1.229	28.49	115.66	1.256	28.96	117.56	1.321	30.48	123.75
12	0.103	1.156	26.80	105.31	1.187	27.37	107.54	1.201	27.72	108.91
Promedio	0.1012	1.2133	28.13	112.54	1.229	28.33	113.36	1.241	28.63	114.55

PRODUCTO A

Tabla No.24
Lote no.1, repetición 1

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.03	-	-	1.049	-	-	1.025	-	-
1	0.1374	1.241	30.36	124.54	1.229	29.52	121.10	1.215	29.87	122.52
2	0.1366	1.253	30.66	126.48	1.239	29.76	122.80	1.238	30.44	125.57
3	0.1434	1.245	30.46	119.71	1.246	29.93	117.64	1.252	30.78	120.97
4	0.142	1.265	30.95	122.83	1.237	29.72	117.94	1.247	30.66	121.67
5	0.1417	1.238	30.29	120.46	1.233	29.62	117.80	1.241	30.51	121.35
6	0.1421	1.234	30.19	119.74	1.231	29.57	117.28	1.233	30.31	120.22
7	0.1406	1.284	31.41	125.92	1.318	31.66	126.91	1.305	32.08	128.60
8	0.1467	1.337	32.71	125.66	1.347	32.36	124.31	1.340	32.94	126.56
9	0.1401	1.254	30.68	123.42	1.295	31.11	125.14	1.273	31.30	125.90
10	0.1419	1.281	31.34	124.47	1.302	31.28	124.22	1.302	32.01	127.13
11	0.1369	1.291	31.59	130.03	1.276	30.65	126.19	1.269	31.20	128.43
12	0.1413	1.285	31.44	125.39	1.280	30.75	122.64	1.248	30.68	122.38
Promedio	0.141	1.267	31.01	124.05	1.269	30.50	122.00	1.264	31.07	124.28

Tabla No.25
Lote no.1, repetición 2

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.114	-	-	1.135	-	-	1.11	-	-
1	0.145	1.382	31.26	123.04	1.389	30.84	121.38	1.407	31.94	125.72
2	0.1467	1.425	32.24	125.40	1.409	31.28	121.70	1.412	32.06	124.71
3	0.1473	1.393	31.51	122.09	1.106	24.56	95.14	1.411	32.03	124.11
4	0.1458	1.403	31.74	124.23	1.413	31.37	122.80	1.416	32.15	125.83
5	0.1411	1.363	30.83	124.71	1.391	30.88	124.91	1.387	31.49	127.36
6	0.1381	1.327	30.02	124.05	1.378	30.60	126.44	1.357	30.81	127.31
7	0.143	1.369	30.97	123.59	1.320	29.31	116.96	1.349	30.63	122.23
8	0.143	1.340	30.31	120.97	1.345	29.86	119.18	1.363	30.94	123.49
9	0.1402	1.306	29.54	120.26	1.346	29.88	121.65	1.349	30.63	124.67
10	0.1367	1.361	30.79	128.53	1.347	29.91	124.86	1.365	30.99	129.37
11	0.1443	1.379	31.19	123.37	1.348	29.93	118.37	1.35	30.65	121.21
12	0.1409	1.329	30.06	121.77	1.332	29.57	119.79	1.353	30.72	124.41
Promedio	0.1427	1.365	30.87	123.50	1.344	29.83	119.43	1.377	31.25	125.04

Tabla No.26
Lote no.1, repetición 3

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.122	-	-	1.118	-	-	1.13	-	-
1	0.1422	1.326	29.78	118.17	1.341	30.23	119.94	1.355	30.22	119.90
2	0.1466	1.330	29.87	114.97	1.368	30.84	118.68	1.329	29.64	114.07
3	0.1362	1.327	29.80	123.47	1.335	30.09	124.66	1.325	29.55	122.41
4	0.1434	1.336	30.01	118.07	1.359	30.63	120.53	1.338	29.84	117.41
5	0.1382	1.312	29.47	120.31	1.339	30.18	123.22	1.301	29.01	118.45
6	0.1434	1.358	30.50	120.01	1.372	30.93	121.68	1.360	30.33	119.34
7	0.1464	1.314	29.51	113.74	1.368	30.84	118.84	1.375	30.66	118.18
8	0.139	1.275	28.64	116.24	1.316	29.66	120.41	1.328	29.62	120.22
9	0.1413	1.302	29.24	116.77	1.317	29.69	118.54	1.324	29.53	117.90
10	0.1381	1.256	28.21	115.26	1.311	29.55	120.73	1.326	29.57	120.82
11	0.1398	1.261	28.32	114.31	1.287	29.01	117.08	1.321	29.46	118.90
12	0.1381	1.267	28.46	116.27	1.293	29.14	119.08	1.346	30.02	122.64
Promedio	0.1411	1.305	29.32	117.30	1.334	30.06	120.28	1.336	29.79	119.19

Tabla No.27
Lote no.2, repetición 1

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	0.973	-	-	0.958	-	-	0.965	-	-
1	0.1387	1.324	34.29	140.67	1.329	34.96	143.42	1.319	34.44	141.30
2	0.1419	1.298	33.62	134.80	1.356	35.67	143.03	1.337	34.91	140.00
3	0.1491	1.363	35.30	134.72	1.369	36.01	137.43	1.380	36.04	137.53
4	0.1417	1.339	34.68	139.25	1.369	36.01	144.60	1.330	34.73	139.47
5	0.1421	1.328	34.39	137.72	1.355	35.64	142.72	1.323	34.55	138.34
6	0.1471	1.349	34.94	135.14	1.410	37.09	143.47	1.366	35.67	137.98
7	0.1411	1.116	28.90	116.56	1.096	28.83	116.26	1.093	28.54	115.10
8	0.1425	1.082	28.02	111.90	1.092	28.72	114.70	1.087	28.39	113.34
9	0.140	1.076	27.87	113.26	1.098	28.88	117.39	1.081	28.23	114.73
10	0.1439	1.141	29.55	116.85	1.115	29.33	115.97	1.121	29.27	115.75
11	0.1405	1.091	28.26	114.43	1.107	29.12	117.93	1.110	28.99	117.39
12	0.1384	1.034	26.78	110.10	1.048	27.57	113.34	1.052	27.47	112.94
Promedio	0.1423	1.212	31.38	125.45	1.229	32.32	129.19	1.217	31.77	126.99

Tabla No.28
Lote no.2, repetición 2

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.021	-	-	1.004	-	-	1.003	-	-
1	0.1440	1.216	30.01	118.45	1.24	31.12	122.84	1.281	32.18	127.03
2	0.1468	1.298	32.04	124.03	1.307	32.81	127.00	1.309	32.89	127.33
3	0.1403	1.238	30.56	123.78	1.243	31.20	126.38	1.323	33.24	134.65
4	0.1427	1.253	30.93	123.17	1.273	31.95	127.25	1.263	31.73	126.38
5	0.1406	1.229	30.33	122.62	1.250	31.37	126.82	1.290	32.41	131.01
6	0.1418	1.274	31.44	126.03	1.271	31.90	127.86	1.280	32.16	128.90
7	0.1467	1.289	31.81	123.25	1.274	31.98	123.88	1.285	32.29	125.08
8	0.1408	1.215	29.99	121.05	1.258	31.58	127.45	1.250	31.41	126.77
9	0.1410	1.247	30.78	124.06	1.244	31.22	125.86	1.274	32.01	129.02
10	0.1409	1.218	30.06	121.26	1.264	31.73	127.97	1.263	31.73	128.00
11	0.1409	1.193	29.45	118.77	1.269	31.85	128.48	1.306	32.81	132.35
12	0.1385	1.218	30.06	123.36	1.251	31.40	128.85	1.243	31.23	128.15
Promedio	0.1421	1.241	30.62	122.49	1.262	31.68	126.72	1.281	32.17	128.72

Tabla No.29
Lote no.2, repetición 3

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	0.83	-	-	0.875	-	-	0.884	-	-
1	0.1388	1.129	34.28	140.45	1.106	31.85	130.51	1.009	28.76	117.85
2	0.1429	1.133	34.40	136.90	1.031	29.69	118.17	1.109	31.61	125.81
3	0.1446	1.095	33.25	130.75	1.065	30.67	120.63	1.150	32.78	128.93
4	0.1451	1.136	34.49	135.18	1.133	32.63	127.89	1.049	29.90	117.20
5	0.1402	0.995	30.21	122.54	1.106	31.85	129.21	1.009	28.76	116.67
6	0.1448	1.136	34.49	135.46	1.068	30.76	120.80	1.137	32.41	127.30
7	0.1412	1.041	31.61	127.30	1.135	32.69	131.65	1.051	29.96	120.67
8	0.1396	1.134	34.43	140.26	1.033	29.75	121.20	1.118	31.87	129.83
9	0.1435	1.162	35.28	139.82	1.068	30.76	121.90	1.163	33.15	131.39
10	0.1396	1.063	32.27	131.48	1.153	33.21	135.28	1.049	29.90	121.82
11	0.1412	1.054	32.00	128.89	1.146	33.00	132.93	1.049	29.90	120.44
12	0.1446	1.151	34.95	137.44	1.063	30.61	120.40	1.145	32.64	128.37
Promedio	0.1422	1.102	33.47	133.87	1.092	31.46	125.88	1.087	30.97	123.86

Tabla No.30
Lote no.3, repetición 1

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.047	-	-	1.05	-	-	1.049	-	-
1	0.1394	1.211	29.15	118.67	1.210	29.04	118.23	1.247	29.96	121.96
2	0.1459	1.272	30.62	119.09	1.297	31.13	121.08	1.260	30.27	117.74
3	0.1415	1.271	30.59	122.70	1.279	30.70	123.12	1.275	30.63	122.85
4	0.1424	1.244	29.94	119.33	1.244	29.86	118.99	1.277	30.68	122.26
5	0.1387	1.223	29.44	120.45	1.243	29.83	122.07	1.245	29.91	122.38
6	0.1389	1.247	30.01	122.63	1.260	30.24	123.56	1.266	30.41	124.26
7	0.1452	1.380	33.21	129.82	1.374	32.98	128.89	1.310	31.47	123.00
8	0.1427	1.305	31.41	124.92	1.296	31.10	123.70	1.362	32.72	130.13
9	0.141	1.322	31.82	128.07	1.296	31.10	125.20	1.336	32.09	129.18
10	0.1449	1.372	33.02	129.34	1.366	32.78	128.41	1.321	31.73	124.29
11	0.1424	1.330	32.01	127.58	1.328	31.87	127.03	1.342	32.24	128.49
12	0.1396	1.285	30.93	125.74	1.282	30.77	125.08	1.243	29.86	121.40
Promedio	0.1419	1.289	31.01	124.03	1.290	30.95	123.78	1.290	31.00	124.00

Tabla No.31
Lote no.3, repetición 2

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.011	-	-	0.943	-	-	0.993	-	-
1	0.142	1.286	32.05	127.58	1.291	34.50	137.31	1.319	33.47	133.22
2	0.1432	1.196	29.81	117.66	1.209	32.31	127.51	1.216	30.86	121.79
3	0.1401	1.229	30.63	123.58	1.209	32.31	130.33	1.225	31.09	125.41
4	0.1384	1.247	31.08	126.93	1.289	34.45	140.66	1.295	32.86	134.20
5	0.1295	1.174	29.26	127.71	1.231	32.90	143.57	1.210	30.71	134.01
6	0.1448	1.227	30.58	119.37	1.232	32.92	128.50	1.231	31.24	121.93
7	0.1413	1.231	30.68	122.73	1.213	32.42	129.65	1.147	29.11	116.43
8	0.1399	1.132	28.22	113.99	1.134	30.30	122.42	1.242	31.52	127.33
9	0.1423	1.163	28.99	115.13	1.172	31.32	124.39	1.230	31.21	123.97
10	0.1471	1.247	31.08	119.42	1.252	33.46	128.55	1.159	29.41	113.01
11	0.1458	1.218	30.36	117.68	1.273	34.02	131.87	1.237	31.39	121.69
12	0.1411	1.217	30.33	121.50	1.140	30.46	122.02	1.220	30.96	124.01
Promedio	0.1413	1.214	30.26	121.11	1.220	32.61	130.57	1.228	31.15	124.75

Tabla No.32
Lote no.3, repetición 3

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.011	-	-	0.943	-	-	0.993	-	-
1	0.1420	1.286	32.05	127.58	1.291	34.50	137.31	1.319	33.47	133.22
2	0.1432	1.196	29.81	117.66	1.209	32.31	127.51	1.216	30.86	121.79
3	0.1401	1.229	30.63	123.58	1.209	32.31	130.33	1.225	31.09	125.41
4	0.1384	1.247	31.08	126.93	1.289	34.45	140.66	1.295	32.86	134.20
5	0.1295	1.174	29.26	127.71	1.231	32.90	143.57	1.210	30.71	134.01
6	0.1448	1.227	30.58	119.37	1.232	32.92	128.50	1.231	31.24	121.93
7	0.1413	1.231	30.68	122.73	1.213	32.42	129.65	1.147	29.11	116.43
8	0.1399	1.132	28.22	113.99	1.134	30.30	122.42	1.242	31.52	127.33
9	0.1423	1.163	28.99	115.13	1.172	31.32	124.39	1.230	31.21	123.97
10	0.1471	1.247	31.08	119.42	1.252	33.46	128.55	1.159	29.41	113.01
11	0.1458	1.218	30.36	117.68	1.273	34.02	131.87	1.237	31.39	121.69
12	0.1411	1.217	30.33	121.50	1.140	30.46	122.02	1.220	30.96	124.01
Promedio	0.1413	1.214	30.26	121.11	1.220	32.61	130.57	1.228	31.15	124.75

PRODUCTO B

Tabla No.33
Lote no.1, repetición 1

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	0.895	-	-	0.974	-	-	0.973	-	-
1	0.1507	0.698	19.65	79.67	0.923	23.88	96.81	1.311	33.95	137.65
2	0.1517	0.717	20.19	81.30	1.096	28.36	114.20	1.293	33.49	134.86
3	0.1534	0.731	20.58	81.97	1.044	27.01	107.57	1.214	31.44	125.22
4	0.1584	0.584	16.44	63.42	0.889	23.00	88.71	1.228	31.80	122.67
5	0.1489	0.550	15.49	63.54	0.853	22.07	90.55	1.209	31.31	128.47
6	0.1505	1.305	36.74	149.16	1.002	25.92	105.24	1.173	30.38	123.32
7	0.1604	0.447	12.59	47.94	1.006	26.03	99.14	1.090	28.23	107.52
8	0.1521	0.605	17.03	68.42	0.949	24.55	98.62	1.212	31.39	126.08
9	0.1532	0.629	17.71	70.63	0.947	24.50	97.71	1.200	31.08	123.94
10	0.1516	0.417	11.74	47.32	0.983	25.43	102.49	1.115	28.88	116.37
11	0.1502	0.395	11.12	45.24	0.801	20.72	84.29	1.032	26.73	108.72
12	0.1517	0.525	14.78	59.53	0.934	24.17	97.32	1.136	29.42	118.49
Promedio	0.1527	0.634	17.84	71.51	0.952	24.64	98.55	1.184	30.68	122.78

Tabla No.34
Lote no.1, repetición 2

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	0.859	-	-	0.884	-	-	0.885	-	-
1	0.1586	0.485	14.23	54.78	0.936	26.68	102.73	1.074	30.58	117.74
2	0.1525	0.560	16.43	65.78	0.833	23.75	95.08	1.144	32.57	130.43
3	0.1558	0.639	18.75	73.47	0.955	27.22	106.69	1.227	34.94	136.93
4	0.1561	0.433	12.70	49.69	0.961	27.40	107.16	1.056	30.07	117.62
5	0.1483	0.587	17.22	70.90	1.020	29.08	119.72	1.127	32.09	132.13
6	0.1581	0.548	16.08	62.09	0.779	22.21	85.77	1.099	31.29	120.86
7	0.1466	0.550	16.14	67.20	0.811	23.12	96.29	1.090	31.04	129.27
8	0.1509	0.466	13.67	55.32	0.937	26.71	108.08	1.155	32.89	133.08
9	0.1551	0.551	16.16	63.64	0.869	24.77	97.52	1.060	30.18	118.83
10	0.1476	0.462	13.55	56.07	0.821	23.40	96.82	1.093	31.12	128.75
11	0.150	0.589	17.28	70.34	0.832	23.72	96.55	1.065	30.33	123.44
12	0.1522	0.409	12.00	48.14	0.919	26.20	105.10	1.111	31.64	126.92
Promedio	0.1527	0.523	15.35	61.45	0.889	25.35	101.46	1.108	31.56	126.33

Tabla No.35
Lote no.1, repetición 3

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	0.907	-	-	0.848	-	-	0.845	-	-
1	0.1462	0.48	13.34	55.47	0.896	26.63	110.74	1.147	34.21	142.27
2	0.1644	0.449	12.47	46.14	0.911	27.07	100.13	1.125	33.55	124.09
3	0.1513	0.455	12.64	50.81	0.838	24.90	100.08	1.026	30.60	122.97
4	0.1459	0.474	13.17	54.89	0.863	25.65	106.88	1.194	35.61	148.40
5	0.1569	0.465	12.92	50.07	0.904	26.86	104.11	1.060	31.61	122.51
6	0.1474	0.390	10.84	44.70	0.754	22.41	92.43	1.142	34.06	140.50
7	0.1496	0.423	11.75	47.77	0.906	26.92	109.43	1.130	33.70	136.98
8	0.1512	0.677	18.81	75.65	0.935	27.79	111.74	1.106	32.98	132.65
9	0.149	0.662	18.39	75.06	0.955	28.38	115.82	1.158	34.53	140.93
10	0.153	0.596	16.56	65.81	1.054	31.32	124.48	1.238	36.92	146.73
11	0.1571	0.670	18.62	72.05	1.026	30.49	118.01	1.230	36.68	141.98
12	0.1522	0.431	11.97	47.84	0.787	23.39	93.44	1.008	30.06	120.10
Promedio	0.1520	0.514	14.29	57.19	0.902	26.82	107.28	1.130	33.71	135.01

Tabla No.36
Lote no.2, repetición 1

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.008	-	-	0.986	-	-	0.989	-	-
1	0.1546	0.820	20.50	81.21	1.112	28.42	112.58	1.358	34.60	137.07
2	0.1503	0.726	18.15	73.96	1.109	28.34	115.49	1.318	33.58	136.84
3	0.1522	0.762	19.05	76.65	1.163	29.72	119.60	1.379	35.14	141.39
4	0.1521	0.783	19.58	78.82	1.116	28.52	114.85	1.343	34.22	137.79
5	0.1491	0.746	18.65	76.61	1.095	27.99	114.95	1.309	33.35	137.00
6	0.1537	0.790	19.75	78.70	1.130	28.88	115.08	1.301	33.15	132.09
7	0.1589	0.634	15.85	61.09	1.023	26.15	100.77	1.194	30.42	117.26
8	0.1472	0.685	17.13	71.25	1.053	26.91	111.97	1.215	30.96	128.80
9	0.1589	0.747	18.68	71.98	1.088	27.81	107.17	1.275	32.49	125.21
10	0.1527	0.543	13.58	54.45	0.934	23.87	95.74	1.110	28.28	113.43
11	0.1562	0.568	14.20	55.68	0.941	24.05	94.30	1.131	28.82	112.99
12	0.1514	0.601	15.03	60.78	0.962	24.59	99.46	1.163	29.63	119.87
Promedio	0.1531	0.700	17.51	70.10	1.061	27.10	108.50	1.258	32.05	128.31

Tabla No.37
Lote no.2, repetición 2

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	0.864	-	-	0.896	-	-	0.88	-	-
1	0.1520	0.552	16.10	64.15	1.039	29.22	116.43	1.216	34.82	138.74
2	0.1497	0.598	17.44	70.56	1.041	29.28	118.44	1.193	34.16	138.20
3	0.1568	0.540	15.75	60.83	0.927	26.07	100.70	1.106	31.67	122.32
4	0.1440	0.566	16.51	69.43	1.044	29.36	123.49	1.186	33.96	142.83
5	0.1560	0.548	15.98	62.05	0.946	26.61	103.29	1.174	33.62	130.51
6	0.1539	0.592	17.27	67.94	1.004	28.24	111.12	1.252	35.85	141.08
7	0.1528	0.375	10.94	43.35	0.809	22.75	90.18	1.028	29.44	116.67
8	0.1514	0.516	15.05	60.20	0.862	24.24	96.98	1.126	32.24	128.98
9	0.1525	0.665	19.40	77.02	0.909	25.57	101.52	1.157	33.13	131.57
10	0.1520	0.461	13.45	53.57	0.876	24.64	98.16	1.154	33.05	131.66
11	0.1461	0.525	15.31	63.47	0.903	25.40	105.27	1.135	32.50	134.73
12	0.1496	0.560	16.33	66.12	0.936	26.33	106.57	1.168	33.45	135.40
Promedio	0.1514	0.542	15.79	63.22	0.941	26.48	106.01	1.158	33.16	132.73

Tabla No.38
Lote no.2, repetición 3

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	0.976	-	-	0.951	-	-	0.949	-	-
1	0.1493	0.861	22.23	91.28	1.212	32.12	131.86	1.349	35.82	147.08
2	0.1491	0.699	18.05	74.20	1.082	28.67	117.88	1.295	34.39	141.38
3	0.1555	0.640	16.52	65.14	1.099	29.12	114.80	1.294	34.36	135.46
4	0.1499	0.682	17.61	72.01	1.236	32.75	133.94	1.370	36.38	148.77
5	0.1553	0.698	18.02	71.14	1.015	26.90	106.16	1.271	33.75	133.22
6	0.1504	0.650	16.78	68.40	1.082	28.67	116.86	1.283	34.07	138.86
7	0.1513	0.486	12.55	50.84	0.825	21.86	88.57	1.054	27.99	113.40
8	0.1540	0.471	12.16	48.41	0.918	24.33	96.83	1.131	30.03	119.55
9	0.1526	0.539	13.92	55.90	0.888	23.53	94.52	1.085	28.81	115.74
10	0.1668	0.507	13.09	48.11	0.905	23.98	88.13	1.095	29.08	106.86
11	0.1515	0.537	13.87	56.10	0.955	25.31	102.39	1.132	30.06	121.63
12	0.1533	0.376	9.71	38.82	0.821	21.76	86.99	1.030	27.35	109.37
Promedio	0.1533	0.596	15.38	61.70	1.003	26.58	106.58	1.199	31.84	127.61

Tabla No.39
Lote no.3, repetición 1

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	0.978	-	-	0.985	-	-	0.97	-	-
1	0.1541	0.609	15.69	62.66	1.003	25.66	102.46	1.248	32.42	129.46
2	0.1592	0.726	18.71	72.30	1.090	27.89	107.78	1.317	34.21	132.25
3	0.154	0.747	19.25	76.91	1.076	27.53	109.99	1.293	33.59	134.22
4	0.1564	0.680	17.52	68.94	1.116	28.55	112.33	1.316	34.19	134.51
5	0.1509	0.658	16.95	69.14	1.113	28.47	116.11	1.363	35.41	144.39
6	0.1524	0.599	15.43	62.32	0.979	25.05	101.13	1.218	31.64	127.76
7	0.1555	0.434	11.18	44.25	0.782	20.01	79.17	1.014	26.34	104.24
8	0.1527	0.453	11.67	47.04	0.824	21.08	84.95	1.065	27.67	111.49
9	0.1573	0.551	14.20	55.54	0.927	23.72	92.77	1.166	30.29	118.50
10	0.1491	0.594	15.31	63.17	0.963	24.64	101.68	1.188	30.86	127.37
11	0.1515	0.557	14.35	58.29	0.952	24.36	98.92	1.213	31.51	127.99
12	0.1529	0.513	13.22	53.20	0.890	22.77	91.63	1.131	29.38	118.25
Promedio	0.1538	0.593	15.29	61.15	0.976	24.98	99.91	1.211	31.46	125.87

Tabla No.40
Lote no.3, repetición 2

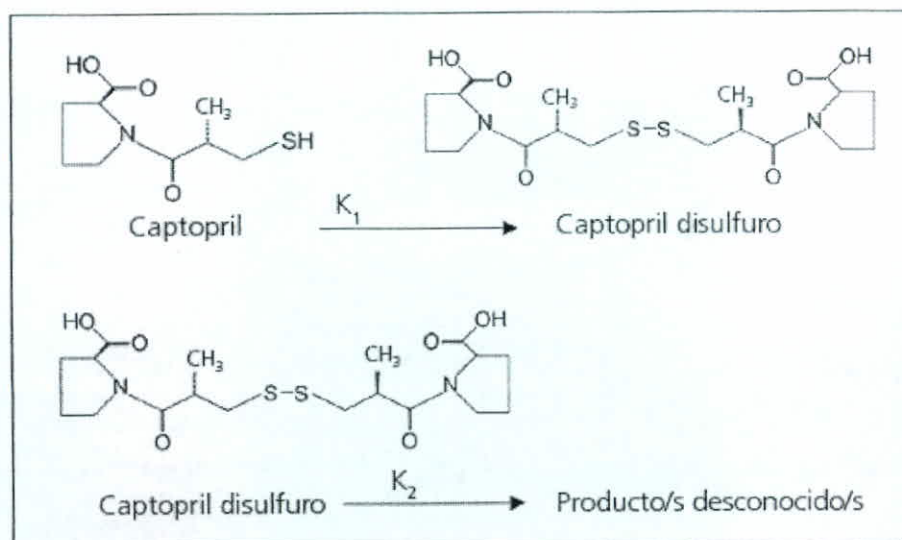
No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.091	-	-	1.088	-	-	1.087	-	-
1	0.1508	0.614	14.18	57.67	0.988	22.88	93.05	1.235	28.63	116.42
2	0.1557	0.577	13.33	52.49	0.893	20.68	81.46	1.121	25.99	102.35
3	0.1489	0.539	12.45	51.27	0.896	20.75	85.46	1.254	29.07	119.72
4	0.1548	0.630	14.55	57.64	1.004	23.25	92.12	1.232	28.56	113.14
5	0.1587	0.594	13.72	53.01	1.000	23.16	89.49	1.304	30.23	116.81
6	0.1522	0.583	13.47	54.25	0.957	22.17	89.30	1.214	28.14	113.39
7	0.1489	0.637	14.71	60.59	1.065	24.67	101.58	1.363	31.60	130.13
8	0.1536	0.889	20.53	81.98	1.321	30.60	122.15	1.570	36.40	145.31
9	0.1515	0.686	15.85	64.13	1.122	25.99	105.19	1.451	33.64	136.15
10	0.1514	0.983	22.71	91.96	1.354	31.36	127.02	1.565	36.28	146.95
11	0.1526	0.867	20.03	80.47	1.197	27.72	111.41	1.469	34.06	136.85
12	0.1605	0.727	16.79	64.16	1.134	26.27	100.35	1.458	33.80	129.14
Promedio	0.1533	0.694	16.03	64.14	1.078	24.96	99.88	1.353	31.37	125.53

Tabla No.41
Lote no.3, repetición 3

No.	Peso	10 minutos			20 minutos			30 minutos		
		Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%	Absorb.	Conc.	%
Conc. STD		0.028	mg/mL							
STD	-	1.169	-	-	1.154	-	-	1.182	-	-
1	0.1486	0.707	15.24	62.49	1.236	26.99	110.67	1.476	31.47	129.03
2	0.1516	0.619	13.34	53.63	1.090	23.80	95.67	1.408	30.02	120.65
3	0.154	0.686	14.79	58.51	1.241	27.10	107.22	1.488	31.72	125.52
4	0.1531	0.844	18.19	72.41	1.125	24.57	97.77	1.429	30.47	121.25
5	0.153	0.539	11.62	46.27	1.049	22.91	91.22	1.367	29.14	116.06
6	0.1597	0.539	11.62	44.33	1.045	22.82	87.06	1.361	29.02	110.71
7	0.1482	0.629	13.56	55.75	1.044	22.80	93.73	1.371	29.23	120.17
8	0.1477	0.625	13.47	55.58	1.133	24.74	102.06	1.400	29.85	123.13
9	0.1537	0.680	14.66	58.11	1.21	26.42	104.75	1.502	32.02	126.94
10	0.1484	0.711	15.33	62.93	1.145	25.00	102.66	1.478	31.51	129.38
11	0.1565	0.533	11.49	44.73	1.058	23.10	89.95	1.372	29.25	113.88
12	0.1534	0.618	13.32	52.92	1.11	24.24	96.28	1.455	31.02	123.21
Promedio	0.1523	0.644	13.89	55.64	1.124	24.54	98.25	1.426	30.39	121.66

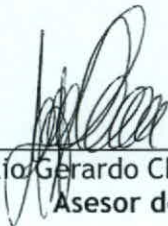
ECUACION DE DEGRADACIÓN DEL CAPTOPRIL (22)

La degradación que sufre el captopril en solución acuosa sigue una cinética desconocida, cuyas constantes son K_1 y K_2 . Su posible cinética de degradación se muestra en la figura 1.

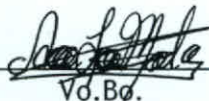




Ana Beatriz Velásquez Solís
Estudiante



Lic. Julio Gerardo Chinchilla Vitorazzi
Asesor de Tesis



Vó.Bo.
Licda. Lucrecia Martínez de Haase
Revisora de Tesis



Lic. Estuardo Serrano Vives
Director de Escuela
Química Farmacéutica



Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto
Decano