

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

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a woman holding a book, surrounded by various symbols including a castle, a lion, and architectural elements. The text "UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA" is inscribed around the perimeter of the seal.

**COMPARACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE LA
OFLOXACINA EN PRODUCTOS GENÉRICOS DE PRODUCCIÓN
GUATEMALTECA CON EL PRODUCTO INNOVADOR PARA
COMPROBAR LA INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA**

**SAÚL VIDAL SANTIZO GARCÍA
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

GUATEMALA, MARZO DE 2010

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

**COMPARACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE LA
OFLOXACINA EN PRODUCTOS GENÉRICOS DE
PRODUCCIÓN GUATEMALTECA CON EL PRODUCTO
INNOVADOR PARA COMPROBAR LA
INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA**

INFORME DE TESIS

PRESENTADO POR
SAÚL VIDAL SANTIZO GARCÍA

Para Optar al Título de
QUÍMICO FARMACÉUTICO

Guatemala, Marzo de 2010

JUNTA DIRECTIVA

Óscar 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
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. María Estuardo Guerra Valle	Vocal IV
Br. Berta Alejandra Morales Mérida	Vocal V

DEDICATORIA

A mi madre: Agradecimiento especial por su apoyo incondicional.

A mis hermanos: Raúl, Mynor, Lilian, Jorge, Rudy y Alberto.

A mis amigos y compañeros: Recordándolos con cariño, por los momentos compartidos, especialmente a Gaby, Miguel y Jorge.

AGRADECIMIENTO

A mis maestros y claustro de la Facultad de Farmacia: Por haber contribuido con mi formación profesional.

A la empresa farmacéutica Industrias Bioquímicas S.A.: Por permitir llevar a cabo en este lugar, la parte experimental.

Al Lic. Estuardo Serrano: Por la asesoría profesional de la presente investigación.

A la Licda. Mayra González, al Lic. Cristian Castillo y al técnico del laboratorio José Valenzuela: Por la asesoría instrumental.

1. RESUMEN

La disolución es un proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución o simplemente es el proceso por el medio del cual una sustancia sólida se disuelve (3).

La intercambiabilidad terapéutica entre dos medicamentos se define como la capacidad de un medicamento de ejercer un mismo efecto farmacológico, mediante las mismas condiciones que otro medicamento con el mismo principio activo e igual dosificación. El test *in vitro* es utilizado para determinar la velocidad de liberación de productos y es una prueba fisico-química que evalúa la cantidad de principio activo disuelto en un medio específico y bajo condiciones específicas durante un periodo de tiempo determinado (10).

La presente investigación trató sobre la intercambiabilidad terapéutica entre formulaciones de ofloxacina de 400 mg de producción guatemalteca con el producto innovador; se realizó de manera *in vitro* por medio de perfiles de disolución; y se 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 tiempo de disolución.

Las pruebas de disolución se realizaron a dos marcas genéricas de producción guatemalteca y a su respectivo producto innovador; al utilizar el método USP/NF 31 a tiempos de 15, 30, 45 y 60 minutos en un aparato Disolutor de 12 paletas. Al comparar el producto innovador con el producto genérico A se concluyó que este es intercambiable terapéuticamente ya que el valor de similitud obtenido es de 58.025% lo cual es un valor aceptable, ya que es mayor del 50% según las especificaciones USP. En el caso del producto genérico B se obtuvo un valor de 69.819% por lo que es evidentemente que es mayor a 50% y que es el producto genérico que más se acerca al 100%, por lo tanto es considerable como intercambiable terapéuticamente.

Por lo que se logró concluir que los dos productos genéricos de ofloxacina 400 mg de producción nacional presentaron resultados de factor de similitud entre el 50% y el 100%, por el cual, estos productos representan bioequivalencia *in vitro* respecto a la ofloxacina original. Lo que permite nombrarlos medicamentos genéricos intercambiable.

2. INTRODUCCIÓN

La calidad de un medicamento depende de varios aspectos y no únicamente de la presencia del principio activo en la forma farmacéutica, también depende de la forma de liberación, así como de la forma de absorción del principio activo en el organismo; siendo entonces muy importante la bioequivalencia que el medicamento tenga con respecto al medicamento original o de patente conociéndose como intercambiabilidad (9).

Guatemala es un país en vías de desarrollo, cuyos habitantes no cuentan con la capacidad económica de adquirir medicamentos originales o de patente, por lo que se ve en la necesidad de buscar formas más accesibles para superar sus problemas de salud, una de estas, es la compra de medicamentos fabricados en Guatemala, conocidos como medicamentos genéricos, los cuales cuentan con un bajo costo para así solventar esta necesidad.

En consecuencia que Guatemala no cuente con los recursos económicos para determinar la intercambiabilidad de forma *in vivo*, el procedimiento a utilizar es mediante un procedimiento *in vitro*, como lo es el perfil de disolución de un medicamento en el cual efectivamente se comparan la liberación del principio activo de las marcas genéricas con el medicamento original mediante varias lecturas a distintos lapsos de tiempo, determinando la intercambiabilidad del medicamento genérico con respecto al medicamento de patente por medio del cálculo del factor de diferencia (f_2) de cada marca guatemalteca con la marca original (1).

Este procedimiento es sumamente importante para medicamentos en los que la concentración y la liberación del principio activo influyen de gran forma en la efectividad del fármaco, tal es el caso de la Ofloxacina, medicamento antimicrobiano muy efectivo, cuando se necesita un tratamiento para las infecciones urinarias moderadas o leves, prostatitis, infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones de la piel, así como también cuando se necesita efectividad en el tratamiento de la gonorrea no complicada, en la cervicitis y uretritis causadas por cepas de *Chlamydia* sensibles. (2) Debido a esto, se encuentra distribuido por contrato abierto en el Ministerio de Salud, y es posible encontrarlo en todos los hospitales nacionales, siendo para la población en general un medicamento a menor costo.

Esta investigación pretende establecer la intercambiabilidad terapéutica de muestras de comprimidos de ofloxacina genéricas de dos laboratorios guatemaltecos con la ofloxacina original, al comparar sus perfiles de disolución, ya que con esto, se comprueba que las tabletas de ofloxacina de denominación genérica son seguras y confiables.

3. ANTECEDENTES

3.1 MEDICAMENTOS:

Medicamento es la sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a ser utilizadas en personas o animales, que tenga propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades, o para modificar funciones fisiológicas, es decir, el medicamento es el principio activo (o el conjunto de ellos) elaborado por la técnica farmacéutica para su uso medicinal (3).

3.1.1 TIPOS DE MEDICAMENTOS

3.1.1.1 MEDICAMENTOS DE PATENTE, INNOVADOR, DE REFERENCIA O LÍDER:

Los medicamentos de patente, son los que por lo general hacen el “debut” de un nuevo compuesto o presentación de un fármaco, que resulta de un proceso de investigación, ofreciendo una solución a un padecimiento determinado y es fabricado exclusivamente por el laboratorio farmacéutico que lo desarrollo (4).

3.1.1.2 MEDICAMENTO COPIA:

Producto farmacéutico elaborado luego de la creación del medicamento original, y que contiene los mismos ingredientes activos y excipientes que este. Posee un nombre registrado o de marca, que es elegido por el fabricante e inscrito en la Oficina de Marcas y Patentes de cada país (5).

3.1.1.3 MEDICAMENTO GENÉRICO:

Producto farmacéutico nombrado con el nombre de la molécula del principio activo que posee, que posee la misma forma farmacéutica y cantidad de principio activo que el medicamento original o de patente. (5)

3.1.1.4 MEDICAMENTO GENÉRICO INTERCAMBIABLE:

Medicamento equivalente a un medicamento de patente o líder por su dosificación, seguridad, potencia, calidad, efecto en el organismo y tiempo que dura en la sangre (6).

3.2 BIOEQUIVALENCIA:

Para productos farmacéuticos administrados oralmente, los estudios de biodisponibilidad se enfocan en determinar el proceso mediante el cual se libera un fármaco y se traslada al sitio de acción. Los datos de biodisponibilidad proveen un cálculo de la velocidad y cantidad que se absorbe del fármaco, así como su posterior distribución y eliminación. Por lo general se puede documentar la biodisponibilidad al medir las concentraciones séricas a lo largo de un tiempo determinado (7).

Los estudios para establecer la bioequivalencia entre dos productos son importantes para determinar la intercambiabilidad en las presentaciones de Innovador y Genérico Intercambiable. En los estudios de bioequivalencia, se compara el perfil de exposición sistémica de un fármaco en estudio (genérico) con el de un fármaco de referencia (innovador). Para que dos productos farmacéuticos sean bioequivalentes, el ingrediente activo o fracción activa del fármaco en estudio, deberá mostrar la misma velocidad y la misma medida de absorción que el fármaco de referencia (7).

3.3 CLASIFICACIÓN DE GENÉRICOS INTERCAMBIABLES:

Los medicamentos Genéricos Intercambiables son aquellas preparaciones farmacéuticas que poseen un principio activo que carece de patente y que pueden intercambiarse con el medicamento innovador sin originar problemas de eficacia o de tolerabilidad en el paciente (8).

Para demostrar que se comportan de la misma manera que el innovador, los medicamentos deben de cumplir con diferentes tipos de pruebas dependiendo de la naturaleza del medicamento y se dividen en tres clases generales:

Clase A - Líquidos orales, oftálmicos, inyectables, pomadas etc., los laboratorios que fabrican medicamentos de esta clase tienen que cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura, que es una serie de reglas para asegurar el manejo y desarrollo apropiado del producto (8).

Clase B - Las medicinas de esta clase solo tienen que cumplir la prueba de perfil de disolución, pues la estructura química del ingrediente activo se degrada muy rápido. (alopurinol, naproxeno, paracetamol, etc (8).

Clase C - Los medicamentos en esta clase, que son por lo general los sólidos orales, deben de cumplir con las pruebas de perfil de disolución y la de Bioequivalencia y biodisponibilidad (8).

3.4 PERFIL DE DISOLUCIÓN:

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida (tabletas, cápsulas, grageas) tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza de estos primeros dos pasos, la disolución artificial (*in vitro*) puede ser relevante a la predicción del rendimiento *in vivo* (9).

Con base en esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para las formas de dosificación oral sólidas, para asegurar la calidad y el

rendimiento continuados del producto. Se deberá considerar el conocimiento actual acerca de la solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética de un producto medicinal al definir las especificaciones de las pruebas de disolución para el proceso de aprobación del fármaco. También se deberá utilizar este conocimiento para asegurar la equivalencia continuada del producto, así como para asegurar la igualdad del producto bajo ciertos cambios de escala (9).

3.5 FACTOR DE SIMILITUD:

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.

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

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).

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 (10).

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 (10).

Cuando la velocidad de disolución es independiente de las condiciones de prueba, ésta queda definida por una única curva, que se somete a un proceso de convolución para obtener una curva simulada *in vivo*. Si la curva resulta

superponible con la curva plasmática obtenida en el estudio *in vivo*, entonces hay una correlación punto a punto que es lo que se define como nivel A de correlación. Para productos de liberación inmediata se han obtenido muy pocas correlaciones, ya que en muchos casos la disolución no es el paso limitante de la velocidad de absorción (10).

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

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

Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, calcular el factor de similitud (f_2) utilizando las ecuaciones.

Para que las curvas se consideren similares los valores de f_2 deben estar cercanos a 100. Generalmente, valores de f_2 mayores a 50 (50-100) aseguran la similitud o equivalencia de las dos curvas y así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia, presentando una intercambiabilidad terapéutica (11).

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. (11)

3.6 OFLOXACINA:

La ofloxacina es un antibiótico del grupo de las quinolonas de amplio espectro, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la enzima DNA girasa (3).

3.6.1 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El perfil farmacocinético de la ofloxacina es superior al de otras quinolonas, ya que posee una rápida absorción y una concentración pico en suero varias veces superior, dependiendo de las dosis y de la función hepática y renal (3,31).

Su biodisponibilidad es de 85-100% en voluntarios sanos. A dosis de 200 y 400 mg, la concentración sérica aumenta de 1.5-2.7 mcg/ml y de 9-5.6 mcg/ml respectivamente (31).

El fármaco se distribuye ampliamente en los tejidos del cuerpo y sus fluidos, después de la administración oral las mayores concentraciones se encuentran en: huesos, cartílagos, bilis, esputo, tejido pulmonar, piel, amigdalitis, saliva, secreción nasal, fluido pancreático, cérvix, ovarios, semen y tejido prostático (3,31).

Su absorción no parece ser afectada por la edad, la vida media en los ancianos es de 8 horas y de 6 horas en los jóvenes (31).

La eliminación se realiza sin cambios 48 horas después de haberse administrado y en pequeñas cantidades por las heces (3).

3.6.2 INDICACIONES

Infecciones del tracto respiratorio inferior. Bronquitis agudas, reagudización de bronquitis crónica, bronquiectasias y neumonía. Otras indicaciones son: uretritis y cervicitis gonocócicas y no gonocócicas, cervicitis aguda, cistitis crónica, pielonefritis, prostatitis, disentería-enteritis, foliculitis, forunculosis, enfermedades inflamatorias pélvicas y de la cavidad abdominal (3,21).

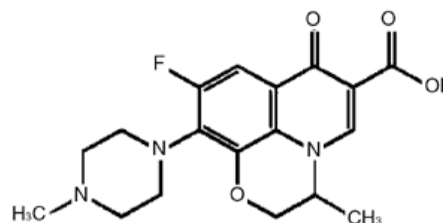


Figura No. 1 : Molécula de la Ofloxacina

3.6.3 DOSIFICACIÓN

La dosis media es de 100mg a 200mg cada 12 horas, lo que depende de la indicación. En casos particulares puede ser necesario aumentar la dosis, como por ejemplo, al tratar agentes infecciosos de menor sensibilidad, en infecciones severas como la del tracto respiratorio, o cuando la respuesta terapéutica es inadecuada (3).

3.6.4 REACCIONES ADVERSAS

En general los efectos colaterales son infrecuentes y leves durante el tratamiento con ofloxacina. Se han informado trastornos gástricos leves, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, aumento moderado y transitorio de las transaminasas hepáticas y creatininemia, agitación, insomnio, cefaleas, fotosensibilidad leve, reacciones alérgicas, dolores musculares y articulares, alteraciones neurológicas, alteraciones de la visión, vértigos (3,21).

3.7 ESTUDIOS PREVIOS DE DISOLUCIÓN

No se encontraron estudios de perfil de disolución previos realizados en Guatemala de la ofloxacina 400 mg; sin embargo existen estudios previos donde se comparan factores de disolución de otros productos farmacéuticos en Guatemala y otros países, entre los que se pueden mencionar:

Ana Beatriz Vásquez Solís (2008) Comparó el perfil de disolución del captopril en productos genéricos guatemaltecos con el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica, el cual logró concluir que ninguno de los dos productos genéricos analizados poseen intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador, ya que utilizó el modelo estadístico, y con esto no obtuvo un valor significativo para concluir satisfactoriamente la intercambiabilidad terapéutica del medicamento. (10

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 (9).

Iván Avser Alarcón Estévez (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 fisico-químicas establecidas por la USP en vigencia. Determinó también que el producto B en estudio presento una disolución más rápida que diferencia del producto 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. 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. El análisis de la tolbutamida demostró que las tabletas son equivalentes en cuanto al perfil (18).

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 logra determinar por medio de la comparación de los perfiles de disolución del producto innovador con los productos genéricos.

Al comparar los perfiles de disolución de la ofloxacina 400 mg 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 basó 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.

Realizar este tipo de estudios es de vital importancia para la industria guatemalteca ya que por medio de éstos, se determina si un producto está cumpliendo con el fin para el cual ha sido formulado, y garantizar a la población que este producto es de calidad y sobre todo de confiabilidad terapéutica y con la ventaja de tener un costo de adquisición menor al del innovador.

5. OBJETIVOS

4.1 GENERAL:

- Realizar el perfil de disolución de todas las marcas genéricas producidas en Guatemala de Ofloxacin 400 mg, calculando así el factor de similitud con la marca de patente comprobando la bioequivalencia.

4.2 ESPECÍFICOS:

- Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre las marcas genéricas de producción nacional y la marca de patente del fármaco.
- Determinar mediante el cálculo de los valores del factor de similitud (f_2) si las muestras de genéricos de ofloxacin tienen similares curvas de disolución o son bioequivalentes *in vitro* con respecto al producto original.
- Determinar si las tabletas de ofloxacin genérica 400 mg elaborado por industrias guatemaltecas cumplen con el porcentaje de disolución de acuerdo a especificaciones de la Farmacopea Americana (USP).

6. HIPÓTESIS

Al realizar el perfil de disolución de los comprimidos de Ofloxacin 400 mg genéricos de producción nacional se obtienen resultados de factores de similitud (f_2) entre el 50% y el 100%, en el cual, representa la bioequivalencia *in vitro* respecto a la ofloxacin original. Lo que permite nombrarlos medicamentos genéricos intercambiables.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

7.1.1 UNIVERSO DE TRABAJO

Tabletas de Ofloxacin de 400 mg presentes en el mercado y registrados en Guatemala.

Tres marcas comerciales (una marca innovadora o de referencia, y las dos marcas genéricas de producción guatemalteca que presentan la misma forma farmacéutica que la innovadora).

7.1.2 MUESTRA

Se analizaron muestras de tres lotes distintos de cada marca comercial tomando como muestra doce comprimidos por lote, según lo que indica el método de la USP/NF 31 con cuatro tiempos de lectura (1).

7.2 MATERIALES

7.2.1 EQUIPO

- Balanza analítica Metler Ohaus Adventurer.
- Aparato de Disolución Erweka DT-12
- Espectrofotómetro UV-Vis Spectronic Génesis 2.

7.2.2 REACTIVOS

- Estándar secundario de Ofloxacin
- Acido Clorhídrico 0.1 N

7.2.3 CRISTALERÍA

- Balones aforados de 50 y 100 mL.
- Pipeta volumétrica de 1 y 3 mL.
- Probeta de 1000 mL
- Frascos muestreadores de vidrio de 8 onzas.

7.2.4 OTROS MATERIALES

- Olla de 7 L de acero inoxidable
- Mechero Bunsen
- Termómetro
- Espátula de acero inoxidable.
- Cubeta de cuarzo para espectrofotómetro.
- Papel Filtro Whatman No.1
- Jeringas de 10 mL.

7.3 MÉTODO

7.3.1 PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS

7.3.1.1 PREPARACIÓN DEL ESTÁNDAR

Pesó aproximadamente 32.5 mg del estándar secundario de ofloxacina en un balón volumétrico de 50 mL, se disolvió y aforó con HCl 0.1 N. Se transfirió una alícuota de 1 mL de esta solución a un balón volumétrico de 50 mL, y se diluyó a volumen con HCl 0.1 N y se mezcló. [0.013 mg/mL].

7.3.1.2 CONDICIONES DE TRABAJO

- Medio de Disolución: Acido clorhídrico 0.1 N; 900 mL por vaso.
- Aparato: Disolutor de 12 vasos con Paletas.
- Velocidad: 50 rpm.
- Tiempo: 60 minutos; se muestreó cada 15 minutos.
- Longitud de Onda de Lectura: 295 nm.

7.3.1.3 PROCEDIMIENTO

- ✓ Se calibró y se precalentó el aparato Disolutor de 12 vasos a 37 °C.
- ✓ Se preparó el ácido clorhídrico como medio de disolución 0.1 N y se calentó a 37°C.
- ✓ Se agregó en cada vaso 900 mL del medio de disolución.
- ✓ Se Colocó al mismo tiempo un comprimido en cada uno de los 12 vasos del equipo, conteniendo el medio de disolución precalentado a 37 °C.
- ✓ Se inició el proceso de disolución y se tomó el tiempo con un cronómetro a los 15, 30, 45 y 60 minutos. En cada tiempo se tomó una muestra de aproximadamente 10 mL del contenido del vaso.
- ✓ Se preparó 12 recipientes de vidrio con papel filtro Whartman No. 1.
- ✓ Se Filtró una alícuota de cada uno de los recipientes a través de filtro Whartman No.1.
- ✓ Se determinó la cantidad de ofloxacina disuelta después de 15, 30, 45 y 60 minutos en cada vaso o recipiente.
- ✓ Finalmente se leyó las muestras y el estándar en el espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 295 nm.

7.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

7.4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN:

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

7.4.2 DISEÑO METODOLÓGICO

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

Se analizaron muestras de tres lotes distintos de cada marca genérica y tres lotes distintos de la marca de referencia o líder. Y para cada prueba de disolución *in vitro* se utilizó doce tabletas de ofloxacina de 400mg, así se proporcionó al estudio un grado de repetición y mayor validez al mismo. A continuación se presenta la forma de muestreo y análisis para el perfil de disolución:

Tabla No. 1: Forma de muestreo y análisis para el perfil de disolución de la Ofloxacina 400mg.

Marca Original o Líder	Se muestrearon 3 Lotes Diferentes para su análisis	Para cada prueba de disolución (cada lote) se utilizaron 12 tabletas	Se analizó cada 15 minutos por una hora la cantidad de principio activo disuelto
Marca Genérica A	Se muestrearon 3 Lotes Diferentes para su análisis	Para cada prueba de disolución (cada lote) se utilizaron 12 tabletas	Se analizó cada 15 minutos por una hora la cantidad de principio activo disuelto
Marca Genérica B	Se muestrearon 3 Lotes Diferentes para su análisis	Para cada prueba de disolución (cada lote) se utilizaron 12 tabletas	Se analizó cada 15 minutos por una hora la cantidad de principio activo disuelto

7.5 METODO DE ANÁLISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

En esta investigación científica se determinó el nivel de similitud de las marcas genéricas guatemaltecas en comparación con la marca de patente, esto mediante la determinación del porcentaje del principio activo disuelto cada 15 minutos en cada muestra por 1 hora y con esto calculó el factor de similitud existente entre cada marca de estudio y la marca de referencia u original, definido según la siguiente ecuación:

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

Donde n es el número de puntos de muestreo, R_t es el valor de disolución (%) en cada punto de muestreo (cada 15 minutos) para el producto de referencia y T_t es el valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para cada producto bajo estudio.

Los datos que se obtuvieron en esta investigación indican la similitud de los perfiles de disolución correspondiente a los tres lotes estudiados para cada marca, teniendo un criterio de aceptación en un rango de 50% a 100%, en donde los valores obtenidos para f_2 mayores a 50% (50% - 100%) aseguran igual o bioequivalencia entre las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba y referencia (11).

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 la absorbancia espectrofotométrica y de la concentración de principio activo liberado durante la disolución por medio del Disolutor de paletas o aparato USP II para cada tiempo de muestreo, a saber: a los 15, 30, 45 y 60 minutos. Para todos los productos analizados la concentración del principio activo es de 400 mg de ofloxacina.

Para el promedio de cada producto analizado se calculó la desviación estándar relativa (coeficiente de variación); este no debió ser más del 20 % en los puntos temporales más tempranos (p. ej., 15 minutos), y no debió ser más del 10% en los otros puntos temporales. Este coeficiente se calculó por producto y puede observarse en las tablas de resultados:

Tabla No. 2: Concentraciones de Ofloxacina liberada en la disolución para el Producto Innovador.

	15 Minutos	30 Minutos	45 Minutos	60 Minutos
Lote No. 1	90.44	96.90	97.25	97.20
Lote No. 2	90.89	92.67	91.92	93.52
Lote No. 3	91.29	92.45	92.86	93.68
Media	90.87	94.01	94.01	94.80
Varianza	0.18	6.29	8.09	4.33
Desv. Estándar	0.43	2.51	2.85	2.08
Coeficiente de Variación	0.47	2.67	3.03	2.19
Coeficiente de Variación para el Producto	2.09			

* Fuente Experimental

Tabla No. 3: Concentraciones de Ofloxacin liberada en la disoluci3n para el Producto Gen3rico A.

	15 Minutos	30 Minutos	45 Minutos	60 Minutos
Lote No. 1	95.18	96.54	98.33	98.5
Lote No. 2	94.66	97.12	97.54	97.98
Lote No. 3	92.42	95.32	96.60	97.59
Media	94.09	96.33	97.49	98.02
Varianza	2.15	0.84	0.75	0.21
Desv. Est3andar	1.47	0.99	0.87	0.46
Coefficiente de Variaci3n	1.56	0.95	0.89	0.47
Coefficiente de Variaci3n para el Producto	0.97			

* Fuente Experimental

Tabla N. 4: Concentraciones de Ofloxacin liberada en la disoluci3n para el Producto Gen3rico B.

	15 Minutos	30 Minutos	45 Minutos	60 Minutos
Lote No. 1	90.70	95.68	95.20	95.82
Lote No. 2	93.87	95.60	97.28	97.90
Lote No. 3	92.81	95.33	95.88	96.36
Media	92.46	95.54	96.12	96.69
Varianza	2.60	0.03	1.12	1.16
Desv. Est3andar	1.61	0.18	1.06	1.08
Coefficiente de Variaci3n	1.75	0.19	1.10	1.12
Coefficiente de Variaci3n para el Producto	1.04			

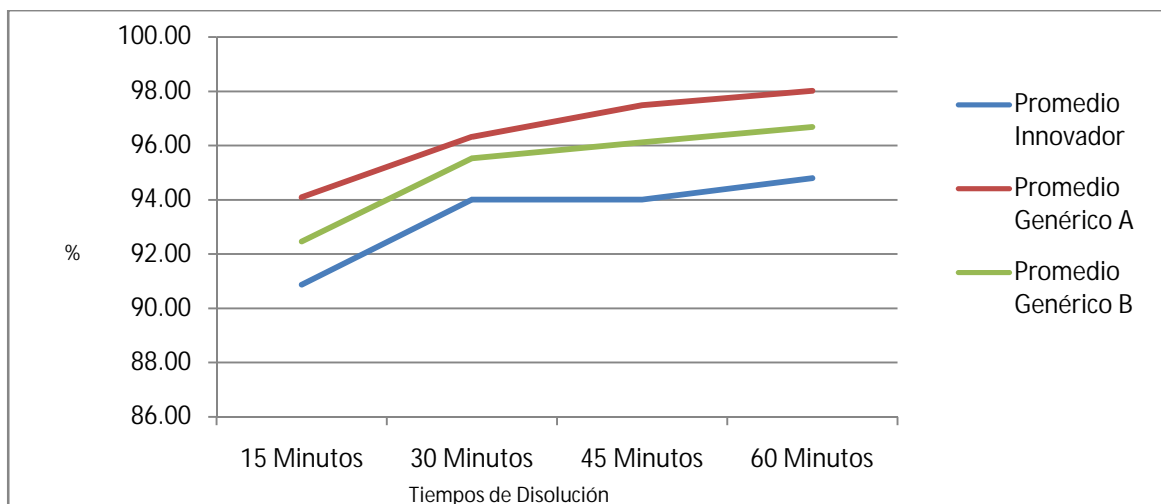
* Fuente Experimental

Tabla No. 5: Concentraciones Promedio de Ofloxacina Original Vrs. Ofloxacina de Producción Guatemalteca medida cada 15 minutos por cuatuplicado.

	15 Minutos	30 Minutos	45 Minutos	60 Minutos
Promedio Innovador	90.87	94.01	94.01	94.80
Promedio Genérico A	94.09	96.33	97.49	98.02
Promedio Genérico B	92.46	95.54	96.12	96.69

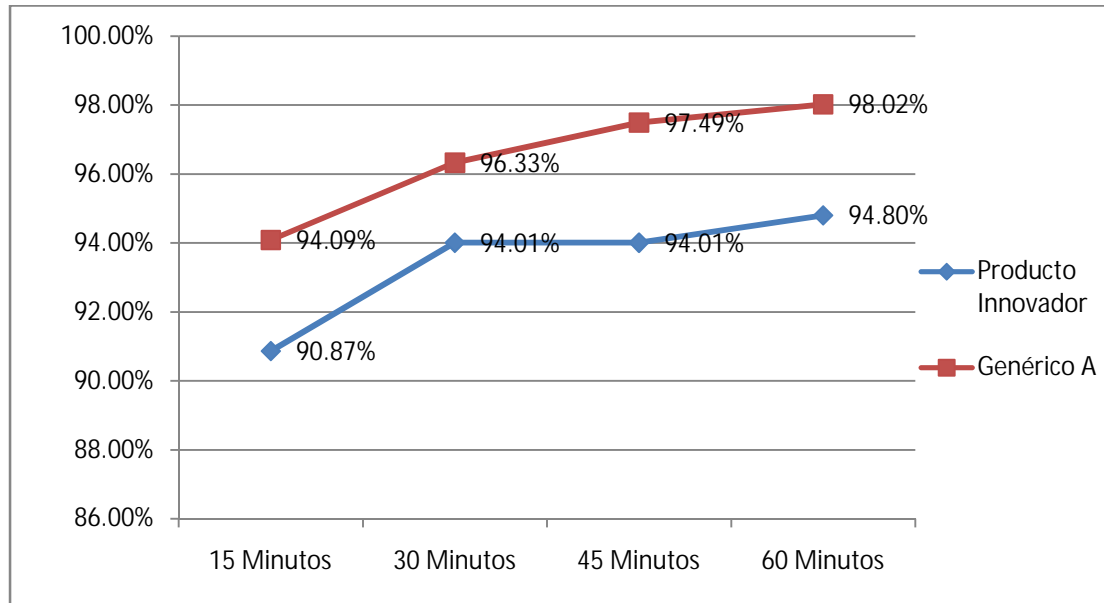
* Fuente Experimental

Gráfica No. 1: Porcentaje de Disolución de los Productos Analizados.



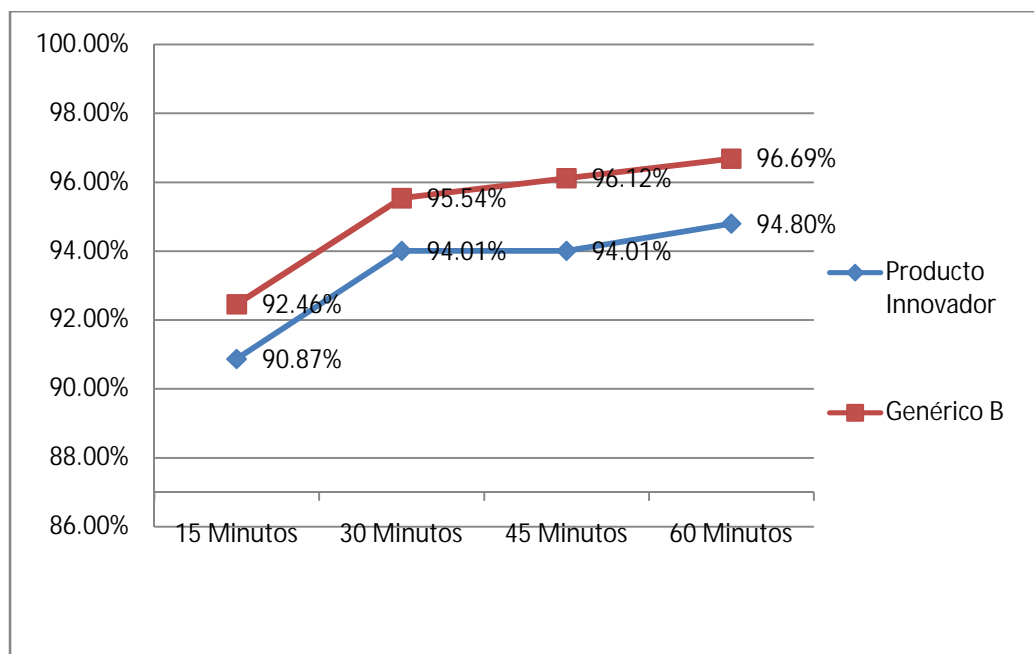
* Fuente Experimental

Gráfica No. 2: Porcentaje Promedio de Disolución del Producto Innovador Vrs. Producto Genérico A.



* Fuente: Experimental

Gráfica No. 3: Porcentaje Promedio de Disolución del Producto Innovador Vrs. Producto Genérico B.



* Fuente: Experimental

MODELO DE ACERCAMIENTO INDEPENDIENTE A TRAVÉS DEL FACTOR DE SIMILITUD

Tabla No. 6: Concentraciones Promedio Obtenidos en los Tres Productos Analizados.

	Innovador (%)	Producto A (%)	Producto B (%)
15 Min	90.87	94.09	92.46
30 Minutos	94.01	96.33	95.54
45 Minutos	94.01	97.49	96.12
60 Minutos	94.80	98.02	96.69

* Fuente Experimental

Fórmula utilizada para obtener el factor de similitud f_2 :

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

Rt = Promedio del porcentaje disuelto de Ofloxacin Innovador

Tt = Promedio del porcentaje disuelto de Ofloxacin Genérico

n = 4 tiempos de muestreo

Tabla No. 7: Comparación del Producto Innovador con el Producto Genérico A por medio del Factor de Similitud (f_2).

Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	Sumatoria	1+1/n x suma	Exp -0.5	x100	Logaritmo	f2= 50 x log
-3.21	10.3255111	38.202189	47.75273611	0.14471078	14.4710775	1.16050087	58.0250435
-2.32	5.39787778						
-3.48	12.1104						
-3.22	10.3684						

* Fuente Experimental

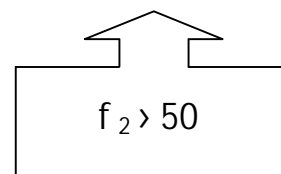
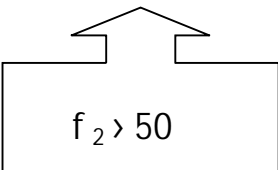


Tabla No. 8: Comparación del Producto Innovador con el Producto Genérico B por medio del Factor de Similitud (f_2).

Rt-Tt	$(Rt-Tt)^2$	Sumatoria	$1+1/n \times$ suma	Exp -0.5	x100	Logaritmo	$f_2 = 50 \times$ log
-1.59	2.517511111	12.892822	16.11602778	0.24909843	24.9098433	1.396371	69.8185498
-1.53	2.351111111						
-2.11	4.4521						
-1.89	3.5721						

* Fuente Experimental



 $f_2 > 50$

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo de este trabajo se basó en determinar la intercambiabilidad terapéutica de la ofloxacin del producto innovador contra dos productos genéricos de producción guatemalteca, y es necesario hacer énfasis 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 (8).

Observando los resultados del coeficiente de variación en las tablas No. 2, No. 3 y No. 4, se encuentra que para una serie de datos generados por las 12 muestras analizadas a un tiempo definido existe poca variación, lo que indica que el proceso de fabricación y formulación es homogéneo entre muestras de la misma empresa farmacéutica. Un coeficiente de variación arriba de un 5% se sugiere estadísticamente que el estudio no se efectuó por ser las muestras demasiadas heterogéneas y estas no serán representativas de la conducta de disolución del producto (10). Las tablas del No. 2 al 4 presentan las concentraciones que se cuantificaron de las alícuotas de las muestras tomadas a cada tiempo t , de esta tabla se calcula el porcentaje de disolución que se observa en la tabla No. 5

Se puede observar en las tablas que el coeficiente de variación de los tres productos farmacéuticos están en un rango aceptable, no mayor del 5% por lo que indica que el proceso de formulación es homogéneo y estos datos es la aprobación para la continuación del análisis para la comparación de las concentraciones promedio de la ofloxacin original con la ofloxacin genérica A y la ofloxacin genérica B.

En análisis de la tabla No. 5 es importante ubicarse en el valor del porcentaje de disolución al minuto 60, ya que la metodología descrita por la USP (*United States Pharmacopeia*) 31 indica que el valor mínimo de porcentaje de compuesto activo disuelto para las tabletas de Ofloxacin es de un mínimo del 75% en un tiempo que no mayor de 60 minutos; al observar los resultados, los tres productos cumplen con la especificación anterior, ya que todos presentan más del 90% del producto disuelto en una hora. Con estos valores se afirma que los productos no presentan riesgo a la salud en el aspecto de la uniformidad de dosis requerida del medicamento analizado. En la grafica No. 1 se puede

apreciar el comportamiento de la disolución de los tres productos. En el cual, el producto genérico A presenta el mayor porcentaje disuelto en los 4 tiempos, seguido el producto Genérico B, y por último el producto innovador el que presentó el menor porcentaje de principio activo pero en un rango muy aceptable de disolución.

En las tablas No.6, No.7 y No. 8 y la gráfica No. 1 muestran los resultados finales de esta investigación, dando a conocer el comportamiento de disolución que tiene el medicamento referencia contra los dos productos genéricos de producción guatemalteca. Aunque a simple vista pueden parecer dos líneas con tendencia similar respecto al producto innovador, solamente se pueden comparar el perfil de disolución de forma matemática y estadística para la determinar si realmente son semejantes y equivalentes.

El modelo de acercamiento dependiente utiliza el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. Es importante indicar la importancia del factor de similitud (f_2) para la medición del porcentaje (%) de disolución entre dos curvas, para considerar si los dos perfiles son similares cuando el valor de f_2 es mayor de 50.

Con lo anterior, al ingresar los datos obtenidos de los valores promedio de concentración, durante los 4 tiempos de muestreo, para la ofloxacina original y la ofloxacina genérica A, se obtuvo un valor f_2 de 58.03% por lo que se puede concluir que el producto A es similar por su comportamiento estadístico al producto innovador y se puede considerar como un producto equivalente o intercambiable, ya que el valor de f_2 es mayor de 50.

Para el caso del producto genérico B, el valor obtenido para f_2 fue de 69.82%. Se puede observar en el cuadro No. 8 que este producto presentó mayor similitud al producto innovador que el producto genérico A, siendo el genérico B el más cercano a 100, concluyendo que los dos productos genéricos son intercambiables respecto al producto innovador.

Debido a que el modelo establece que para poder utilizar datos promedios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos (15 minutos), y no más del 10% en los otros puntos temporales; esta condición

también cumple en los datos de cada lote de cada uno de los productos analizados, ya que para ninguno de estos, el valor del coeficiente de variación sobrepasa estos valores.

Por todo lo anterior expuesto se puede concluir de manera general, que las tabletas de ofloxacina genérica de producción nacional son intercambiables terapéuticamente con el producto innovador, basándose en los criterios de la USP/NF 31 y de lo establecido por el modelo estadístico utilizado para la interpretación de resultado.

10. CONCLUSIONES

1. La serie de datos generados por las muestras analizadas presentan un coeficiente de variación menor del 5%, lo que indica que el proceso de fabricación y formulación es homogéneo entre muestras de la misma empresa farmacéutica.
2. Los tres productos cumplen con la especificación del porcentaje de disolución, ya que todos presentan más del 90% del producto disuelto en una hora según la USP/NF 31.
3. Según con los datos del porcentaje de disolución para cada lote de tabletas de ofloxacina, los productos no presentan riesgo a la salud en el aspecto de la uniformidad de dosis requerida del medicamento.
4. El producto Genérico A con $f_2 = 58.03\%$ es similar al producto innovador y se puede considerar como un producto equivalente o intercambiable, ya que el valor de f_2 es mayor del 50%.
5. El producto genérico B, obtuvo un valor para f_2 del 69.82 % y presentó mayor similitud al producto innovador que el producto genérico A.
6. Las tabletas de ofloxacina genérica de producción nacional son intercambiables terapéuticamente con el producto innovador, basándose en los criterios de la USP/NF 31 y de lo establecido por el modelo estadístico.

11. RECOMENDACIONES

1. Cuidar minuciosamente las condiciones de la disolución, dilución 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.
2. Promulgar una ley que promueva el uso de los estudios de bioequivalencia para la aprobación de registro de productos farmacéuticos genéricos en el país, con esto se garantizaría que los medicamentos tengan el efecto que se requiere y cuenten con el aval que permita intercambiar productos genéricos o de marca sin riesgo a la salud.
3. El presente análisis no determina exactamente la calidad de los productos genéricos; por lo que no se está asegurando que dichos productos no posean la calidad necesaria para ser comercializados, únicamente se basa en el factor de disolución de estos productos.
4. En algunos productos es importante realizar el ensayo de cuantificación del principio activo, ya que a veces en la USP difiere del que se usa en la disolución para comparar la concentración del principio activo en tiempo cero.

12. REFERENCIAS

1. United States Pharmacopeia & National Formulary USP/NF 31. 2008. Toronto. Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Pp. 62, 2910-2919, 3188-3193.
2. AHFS. American Hospital Formulary Service. Drug information 2005. Ofloxacin 400 mg. pp. 856-860.
3. Flores, J. 1997. Farmacología Humana. Tercera Edición. España. Masson S. A. 1355 p.
4. Serie de Informes Técnicos Organización Mundial de la Salud. Productos farmacéuticos de fuentes múltiples genéricos: Directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable. Pp. 130-153.
5. Díez, M.V y Errecalde M. F. 1998. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. España. Volumen 22 (3): 68-72
6. Carrion R.D., et. al. 1999. Bioequivalencia. Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Revista Cubana Farmacéutica. 33(2):137-142
7. Genaro, A.R. 2003. Remington Farmacia, 20ª. Edición, Tomo 1. México. Médica Panamericana. Pp. 1155-1165, 1858, 1859.

8. Bolaños, R., et. al. 2004. Genéricos y Bioequivalencia. Acción Internacional para la Salud. Lima, Perú. 11(2):1-12
9. Kreitz, J. P. y Serrano Vives, E. 2006. Intercambiabilidad Terapéutica entre Ranitidina Genérica Guatemalteca y Original por medio de la comparación de Perfiles de Disolución. Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. 63 p. (Tesis)
10. Solís, A. 2008. Comparación del Perfil de Disolución del Captopril en Productos Genéricos de Producción Guatemalteca Contra el Producto Innovador para Comprobar la Intercambiabilidad Terapéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. 58 p. (Tesis)
11. Alarcón E. Avser I. 2005. Evaluación de los Perfiles de Disolución de Carbamazepina en Tabletas de Liberación Inmediata de Tres Productos Comercializados en Guatemala. Departamento de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias y Humanidades. Universidad Del Valle de Guatemala.
12. CDER(Centro de Evaluación e Investigación de Drogas),Guía para la Industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata.FDA(Center for Drug Evaluation and Research) 2001 (Internet) Disponible:
<http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>. Fecha de consulta: Marzo 6 de 2009.
13. Food and Drug Administration. Waiver in vivo BA and BE studies for immediate-released solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system 2002. Guidance for Industry. Rockeville, MD: FDA; 2002.

14. Vecina. F. 2002. Guidance For Dissolution Testing Of Oral Immediate Release Dosage Forms. Official Journal. E.E.U.U.
15. Amidon, G. L., H. Lennernas, V. P. Shah y J. R. Crison, 1995, "A Theoretical Basis For a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability" ["Una base teórica para la clasificación biofarmacéutica de un fármaco: la correlación de la disolución del producto in vitro y la biodisponibilidad in vivo"], *Pharmaceutical Research*, 12:413-420.
16. Polli JE. 1997; In vitro-in vivo relationship of several immediate release tablets containing a low permeability drug. *Adv Exp Med Biol*. 423:191-8.
17. García R; et al. Consideraciones sobre algunos métodos matemáticos empleados en la comparación de Perfiles de Disolución. Sintefarma 2002 (Internet).

Disponible http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol8_1_02/sint_4102.htm. Fecha de consulta: Marzo 6 de 2009.
18. García. 2000. Estudio comparativo de los rangos de disolución de tabletas a base de pseudoefedrina y loratadina de liberación controlada, distribuidos en Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
19. Sweetman, sean C. 2005. Martindale, The complete Drug Referente, 34th Edition. Pharmaceutical Press pp. 745-746.
20. Drug Information for the Health Care Professional. 2006 USP DI, 26th Edition. Vol. 1. THOMPSON MICROMEDEX. Pp 29-37.

21. Rodríguez Palomares, C. 2005. Farmacología Clínica. pp 589-593.
22. Establecimiento de Especificaciones de Disolución y Dispensación Biofarmacéutica. pp 1-42 (Internet)
Disponible www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/be/-fadmodulo2-2#42.
23. García Vásquez, S. L. y Hernández Benítez, M. A. 2000. Comparación de Perfiles de Disolución de tabletas de patente y genéricas de Tolbutamina y productos comerciales de metformina. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Ciencias Químicas.
24. Pereda, D.; 2000. Evaluación comparativa de la liberación in vitro de Metildopa de producción nacional contra Aldomet™. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (Internet) Disponible:
http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol35_1_01/far020101.htm. Fecha de consulta: Marzo 6 de 2009.
25. Jung H, Milán RC, Girard ME, León F, Montoya MA. 1997. Bioequivalence Study Of Carbamazepine Tablets: *In Vitro/In Vivo* Correlation. International Journal of Pharmacists; 152: Pp. 37-44.
26. Pérez S. Néstor. 2004. Taller sobre Intercambiabilidad Terapéutica. Primer Congreso de Ciencias Farmacéuticas de COHIFFA. Guatemala.
27. Malinowski HJ. 1995. *In vivo/in vitro* correlation: how to assess dissolution specifications for quality control-cases of non-correlation, alternative

- approaches. Report Pre-Conference Bio-International 94, Pre-Conference Satellite Symposium on in vivo-in vitro correlation; June 14; Munich: International Pharmaceutical Federation. Pp. 311-316.
28. Tand L, Stubbs C, Kanfer I. 1995. Level A in vitro/in vivo correlations: A quality control tool or bioequivalence predictor for extended-release solid oral dosage forms? *Drug Development Individual Pharmaceutics* 21(8): 889-904.
29. Quantification User's Guide. Spectronic Genesis 2 Ltd. USA. 1998.
30. Shein-Chung Chow y Jun Shao. 2002. *Statistics in drug research*. Ed. Marcel Dekker, Inc.
31. Goodman y Gilman. *Las Bases farmacológicas de la Terapéutica*. 9a. Edición. Editorial McGraw-Hill. México 1996. pp. 1015. Tomo 1.

13. ANEXOS

Tabla No. 9: Datos requeridos para calcular el porcentaje de Disolución del Lote No. 1 del Producto Innovador.

Innovador:	Lote # 1	
Abs Estándar= 1.212	Humedad del Estándar = 0.06857 %	Peso del Estándar= 33.3 mg

* Fuente: Experimental

Tabla No. 10: Porcentajes de Disolución del Lote No. 1 del producto Innovador.

Muestra No.	15 Minutos		30 Minutos		45 Minutos		60 Minutos	
	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%
1	1.149	93.98	1.153	94.31	1.205	98.56	1.172	95.86
2	1.060	86.70	1.193	97.58	1.206	98.64	1.195	97.74
3	1.065	87.11	1.206	98.64	1.178	96.35	1.174	96.02
4	1.034	84.57	1.181	96.60	1.181	96.60	1.189	97.25
5	1.144	93.57	1.225	100.20	1.206	98.64	1.210	98.97
6	1.033	84.49	1.195	97.74	1.226	100.28	1.187	97.09
7	1.115	91.20	1.191	97.42	1.215	99.38	1.216	99.46
8	1.162	95.04	1.177	96.27	1.158	94.72	1.172	95.86
9	1.119	91.53	1.180	96.52	1.170	95.70	1.194	97.66
10	1.142	93.41	1.156	94.55	1.176	96.19	1.190	97.33
11	1.150	94.06	1.171	95.78	1.187	97.09	1.174	96.02
12	1.096	89.64	1.188	97.17	1.160	94.88	1.188	97.17
	Promedio:	90.44		96.90		97.25		97.20

* Fuente: Experimental

Tabla No. 11: Datos requeridos para calcular el porcentaje de Disolución del Lote No. 2 del Producto Innovador.

Innovador:	Lote # 2		
Abs Estándar= 1.218	Humedad del Estándar = 0.06857 %	Peso del Estándar= 33.3 mg	

* Fuente: Experimental

Muestra No.	15 Minutos		30 Minutos		45 Minutos		60 Minutos	
	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%
1	1.121	91.24	1.141	92.87	1.131	92.05	1.163	94.66
2	1.135	92.38	1.137	92.54	1.152	93.76	1.142	92.95
3	1.114	90.67	1.161	94.49	1.084	88.23	1.143	93.03
4	1.143	93.03	1.086	88.39	1.164	94.74	1.163	94.66
5	1.089	88.63	1.083	88.15	1.135	92.38	1.131	92.05
6	1.114	90.67	1.236	100.60	1.127	91.73	1.109	90.26
7	1.129	91.89	1.157	94.17	1.146	93.27	1.089	88.63
8	1.105	89.94	1.119	91.08	1.162	94.57	1.156	94.09
9	1.098	89.37	1.144	93.11	1.119	91.08	1.160	94.41
10	1.110	90.34	1.103	89.77	1.062	86.44	1.162	94.57
11	1.136	92.46	1.158	94.25	1.137	92.54	1.191	96.94
12	1.107	90.10	1.138	92.62	1.133	92.21	1.180	96.04
	Promedio:	90.89		92.67		91.92		93.52

Tabla No. 12: Porcentajes de Disolución del Lote No. 2 del producto Innovador.

* Fuente: Experimental

Tabla No. 13: Datos requeridos para calcular el porcentaje de Disolución del Lote No. 3 del Producto Innovador.

Innovador:	Lote # 3		
Abs Estándar= 1.220		Humedad del Estándar = 0.06857 %	Peso del Estándar= 33.3 mg

* Fuente: Experimental

Muestra No.	15 Minutos		30 Minutos		45 Minutos		60 Minutos	
	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%
1	1.133	92.06	1.135	92.23	1.154	93.77	1.180	95.88
2	1.112	90.36	1.141	92.71	1.138	92.47	1.165	94.66
3	1.138	92.47	1.113	90.44	1.137	92.39	1.153	93.69
4	1.132	91.98	1.167	94.83	1.135	92.23	1.146	93.12
5	1.146	93.12	1.118	90.84	1.167	94.83	1.140	92.63
6	1.096	89.06	1.130	91.82	1.145	93.04	1.139	92.55
7	1.115	90.60	1.161	94.34	1.114	90.52	1.133	92.06
8	1.131	91.90	1.157	94.01	1.131	91.90	1.147	93.20
9	1.115	90.60	1.147	93.20	1.135	92.23	1.161	94.34
10	1.102	89.54	1.120	91.01	1.149	93.36	1.155	93.85
11	1.133	92.06	1.130	91.82	1.146	93.12	1.145	93.04
12	1.129	91.74	1.134	92.14	1.163	94.50	1.171	95.15
	Promedio:	91.29		92.45		92.86		93.68

Tabla No. 14: Porcentajes de Disolución del Lote No. 3 del producto Innovador.

* Fuente: Experimental

Tabla No. 15: Datos requeridos para calcular el porcentaje de Disolución del Lote No. 1 del Producto Genérico A.

Genérico A:	Lote # 1		
Abs Estándar= 1.171		Humedad del Estándar = 0.06857 %	Peso del Estándar= 32.7mg

* Fuente: Experimental

Tabla No. 16: Porcentajes de Disolución del Lote No. 1 del producto Genérico A.

No. Muestra	15 Minutos		30 Minuto		45 Minutos		60 Minutos	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%
1	1.126	93.61	1.129	93.85	1.149	95.52	1.155	96.02
2	1.155	96.02	1.187	98.68	1.201	99.84	1.201	99.84
3	1.148	95.43	1.186	98.59	1.190	98.93	1.193	99.18
4	1.162	96.60	1.159	96.35	1.181	98.18	1.188	98.76
5	1.139	94.69	1.143	95.02	1.161	96.52	1.162	96.60
6	1.163	96.68	1.183	98.34	1.190	98.93	1.200	99.76
7	1.148	95.43	1.174	97.60	1.186	98.59	1.183	98.34
8	1.149	95.52	1.167	97.01	1.190	98.93	1.190	98.93
9	1.141	94.85	1.168	97.10	1.195	99.34	1.195	99.34
10	1.116	92.77	1.126	93.61	1.166	96.93	1.166	96.93
11	1.135	94.35	1.186	98.59	1.198	99.59	1.197	99.51
12	1.155	96.02	1.127	93.69	1.187	98.68	1.189	98.84
	Promedio:	95.16		96.54		98.33		98.50

* Fuente: Experimental

Tabla No. 17: Datos requeridos para calcular el porcentaje de Disolución del Lote No. 2 del Genérico A.

Genérico A:	Lote # 2		
Abs Estándar= 1.162		Humedad del Estándar = 0.06857 %	Peso del Estándar= 32.7mg

* Fuente: Experimental

Tabla No. 18: Porcentajes de Disolución del Lote No. 2 del producto Genérico A.

Muestra No.	15 Minutos		30 Minutos		45 Minutos		60 Minutos	
	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%
1	1.112	93.16	1.164	96.76	1.180	98.09	1.198	99.59
2	1.124	94.16	1.165	96.85	1.163	96.68	1.177	97.85
3	1.145	95.92	1.179	98.01	1.192	99.09	1.188	98.76
4	1.142	95.67	1.167	97.01	1.174	97.60	1.197	99.51
5	1.163	97.43	1.195	99.34	1.207	100.34	1.221	101.50
6	1.116	93.49	1.143	95.02	1.159	96.35	1.174	97.60
7	1.160	97.18	1.199	99.67	1.214	100.92	1.224	101.75
8	1.117	93.58	1.171	97.35	1.136	94.44	1.090	90.61
9	1.116	93.49	1.163	96.68	1.163	96.68	1.172	97.43
10	1.141	95.59	1.157	96.18	1.174	97.60	1.197	99.51
11	1.093	91.57	1.142	94.94	1.148	95.43	1.151	95.68
12	1.130	94.67	1.174	97.60	1.170	97.26	1.155	96.02
	Promedio:	94.66		97.12		97.54		97.98

* Fuente: Experimental

Tabla No. 19: Datos requeridos para calcular el porcentaje de Disolución del Lote No. 3 del Producto Genérico A.

Genérico A:	Lote # 3		
Abs Estándar= 1.187		Humedad del Estándar = 0.06857 %	Peso del Estándar= 32.7mg

* Fuente: Experimental

Tabla No. 20: Porcentajes de Disolución del Lote No. 3 del Producto Genérico A.

Muestra No.	15 Minutos		30 Minutos		45 Minutos		60 Minutos	
	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%
1	1.155	94.72	1.172	96.12	1.181	96.85	1.208	98.99
2	1.124	92.18	1.16	95.13	1.164	95.46	1.186	97.18
3	1.151	94.39	1.179	96.69	1.178	96.61	1.178	96.53
4	1.110	91.03	1.148	94.15	1.138	93.33	1.188	97.35
5	1.145	93.90	1.12	91.85	1.160	95.13	1.182	96.85
6	1.158	94.97	1.196	98.08	1.207	98.99	1.221	100.05
7	1.118	91.69	1.179	96.69	1.201	98.49	1.207	98.90
8	1.117	91.61	1.16	95.13	1.173	96.20	1.167	95.63
9	1.086	89.06	1.113	91.28	1.137	93.25	1.151	94.31
10	1.102	90.38	1.162	95.30	1.192	97.76	1.192	97.67
11	1.144	93.82	1.182	96.94	1.203	98.66	1.207	98.90
12	1.113	91.28	1.177	96.53	1.201	98.49	1.205	98.74
	Promedio:	92.42		95.32		96.60		97.59

* Fuente: Experimental

Tabla No. 21: Datos requeridos para calcular el porcentaje de Disolución del Lote No. 1 del Producto Genérico B.

Genérico B:	Lote # 1		
Abs Estándar= 1.192		Humedad del Estándar = 0.06857 %	Peso del Estándar= 33.0 mg

* Fuente: Experimental

Tabla No. 22: Porcentajes de Disolución del Lote No. 1 del Producto Genérico B.

Muestra No.	15 Minutos		30 Minutos		45 Minutos		60 Minutos	
	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%
1	1.122	92.47	1.155	95.19	1.140	93.95	1.195	98.49
2	1.146	94.45	1.159	95.52	1.158	95.44	1.190	98.07
3	1.124	92.64	1.179	97.17	1.175	96.84	1.191	98.16
4	1.153	95.03	1.179	97.17	1.158	95.44	1.187	97.83
5	1.087	89.59	1.180	97.25	1.158	95.44	1.169	96.34
6	1.119	92.22	1.139	93.87	1.133	93.38	1.159	95.52
7	1.058	87.20	1.172	96.59	1.174	96.76	1.184	97.58
8	0.959	79.04	1.145	94.37	1.143	94.20	1.170	96.43
9	1.069	88.10	1.153	95.03	1.144	94.28	1.142	94.12
10	1.125	92.72	1.161	95.68	1.147	94.53	1.115	91.89
11	1.104	90.99	1.163	95.85	1.168	96.26	1.083	89.26
12	1.140	93.95	1.147	94.53	1.163	95.85	1.167	96.18
	Promedio:	90.70		95.68		95.20		95.82

* Fuente: Experimental

Tabla No. 23: Datos requeridos para calcular el porcentaje de Disolución del Lote No. 2 del Producto Genérico B.

Genérico B:	Lote # 2		
Abs Estándar= 1.192		Humedad del Estándar = 0.06857 %	Peso del Estándar= 33.0 mg

* Fuente: Experimental

Tabla No. 24: Porcentajes de Disolución del Lote No. 2 del Producto Genérico B.

Muestra No.	15 Minutos		30 Minutos		45 Minutos		60 Minutos	
	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%
1	1.132	93.29	1.189	97.99	1.192	98.24	1.227	101.12
2	1.165	96.01	1.172	96.59	1.178	97.09	1.180	97.25
3	1.142	94.12	1.144	94.28	1.170	96.43	1.165	96.01
4	1.132	93.29	1.143	94.20	1.155	95.19	1.174	96.76
5	1.140	93.95	1.138	93.79	1.167	96.18	1.184	97.58
6	1.141	94.04	1.161	95.68	1.178	97.09	1.189	97.99
7	1.131	93.21	1.159	95.52	1.160	95.60	1.197	98.65
8	1.137	93.71	1.110	91.48	1.184	97.58	1.182	97.42
9	1.144	94.28	1.166	96.10	1.200	98.90	1.182	97.42
10	1.114	91.81	1.180	97.25	1.192	98.24	1.197	98.65
11	1.128	92.96	1.203	99.15	1.197	98.65	1.180	97.25
12	1.162	95.77	1.154	95.11	1.191	98.16	1.197	98.65
	Promedio:	93.87		95.60		97.28		97.90

* Fuente: Experimental

Tabla No. 25: Datos requeridos para calcular el porcentaje de Disolución del Lote No. 3 del Producto Genérico B.

Genérico B:	Lote # 3		
Abs Estándar= 1.192		Humedad del Estándar = 0.06857 %	Peso del Estándar= 33.0 mg

* Fuente: Experimental

Tabla No. 26: Porcentajes de Disolución del Lote No. 3 del Producto Genérico B.

Muestra No.	15 Minutos		30 Minutos		45 Minutos		60 Minutos	
	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%	Absorbancia	%
1	1.109	91.40	1.179	97.17	1.179	97.17	1.166	96.10
2	1.148	94.61	1.147	94.53	1.180	97.25	1.194	98.40
3	1.139	93.87	1.142	94.12	1.177	97.00	1.192	98.24
4	1.149	94.70	1.193	98.32	1.226	101.04	1.183	97.50
5	1.134	93.46	1.146	94.45	1.153	95.03	1.141	94.04
6	1.155	95.19	1.181	97.33	1.163	95.85	1.163	95.85
7	1.145	94.37	1.182	97.42	1.167	96.18	1.153	95.03
8	1.147	94.53	1.183	97.50	1.159	95.52	1.127	92.88
9	1.096	90.33	1.110	91.48	1.129	93.05	1.165	96.01
10	1.092	90.00	1.138	93.79	1.151	94.86	1.169	96.34
11	1.095	90.25	1.133	93.38	1.126	92.80	1.176	96.92
12	1.105	91.07	1.147	94.53	1.150	94.78	1.202	99.06
	Promedio:	92.81		95.33		95.88		96.36

* Fuente: Experimental