

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

**COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN
DE TABLETAS DE CIPROFIBRATO 100mg
GENÉRICAS DE PRODUCCIÓN NACIONAL CON EL
MEDICAMENTO INNOVADOR**

ANA LUCÍA LLERENA CHANG

QUÍMICA FARMACÉUTICA

GUATEMALA, MAYO DE 2011

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

**COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE
DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE CIPROFIBRATO
100mg GENÉRICAS DE PRODUCCIÓN NACIONAL
CON EL MEDICAMENTO INNOVADOR**

INFORME DE TESIS

PRESENTADO POR

ANA LUCÍA LLERENA CHANG

PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA

GUATEMALA, MAYO DE 2011

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Lillina Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Lilian Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. José Roy Morales Coronado	Vocal IV
Br. Cecilia Liska de León	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A DIOS:

Por permitirme alcanzar una meta más en mi vida.

A MI MADRE:

Silvia Beatriz Chang de Llerena, mujer ejemplar, llena de paciencia y amor, siempre dispuesta a sacrificar lo que fuera por sus hijos, y que sin ella a mi lado no habría podido alcanzar todo lo que he alcanzado.

A MI PADRE:

Carlos Humberto Llerena Aceituno, por ser el mejor ejemplo de lo que significa trabajo duro y disciplina y por ser una de las más grandes inspiraciones de mi vida.

A MIS ABUELOS:

Elisa, Demetrio, Humberto (+), Amparo y Arturo (+) por todo su amor, alegría, ternura, sabiduría, dedicación y fortaleza.

A MI FAMILIA:

Por el apoyo y el amor incondicional que siempre me han brindado.

A MIS AMIGOS:

Por ser una parte fundamental en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

A Industrias Bioquímicas por facilitarme los medios para la realización de la investigación

A la Licenciada Julia Amparo García Bolaños, por su asesoría y apoyo en la realización de esta investigación.

A la Licenciada Lucrecia Martínez de Haase por su revisión y ayuda en esta investigación.

INDICE

	Página
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	3
4. Justificación	7
5. Objetivos	8
5.1 Objetivo General	8
5.2 Objetivos Específicos	8
6. Hipótesis	9
7. Materiales y Métodos	10
7.1 Universo de Trabajo y Muestra	10
7.2 Materiales	10
8. Resultados	16
9. Discusión de Resultados	18
10. Conclusiones	22
11. Recomendaciones	23
12. Referencias	24
13. Anexos	29
13.1 Curva de Calibración del Estándar	29
13.2 Promedio de Disolución	30
13.3 Cálculo de Comparación de los Perfiles de Disolución Mediante el Factor de Diferencia f_1	31
13.4 Cálculo de Comparación de los Perfiles de Disolución Mediante el Factor de Similitud f_2	33
13.5 Generalidades Farmacéuticas	34
13.6 Perfil de Disolución	38

13.7	Factor de Similitud	38
13.8	Legislación Farmacéutica	41
13.9	Monografía Ciprofibrato	41

1. RESUMEN

El perfil de disolución es una prueba de disolución *in vitro* para las formas de dosificación oral sólida utilizada como predicción del rendimiento de la solubilización de un fármaco. En el presente estudio se estableció una comparación entre los perfiles de disolución de tres marcas genéricas de ciprofibrato 100mg producidos en Guatemala y el producto original, a través del cálculo del factor de similitud. El factor de similitud determina si el modo en que se disuelve la tableta del medicamento genérico es similar al original, conociendo de esta forma si el producto nacional tiene el mismo comportamiento que éste.

De acuerdo al diseño experimental y el análisis propuesto, solo un medicamento genérico producido en Guatemala de los tres analizados, cumple con el rango de aceptación del factor de similitud al comparar su perfil de disolución con el de la marca original. Ninguno de los otros dos medicamentos analizados cumple con un factor de similitud entre el rango de 50% – 100%. Esto no garantiza a la población guatemalteca la eficacia de estos medicamentos para el tratamiento de las enfermedades para el cual está indicado.

De igual forma, se exhorta al Ministerio de Salud Pública y Asistencia social exigir a los laboratorios farmacéuticos nacionales la elaboración de perfiles de disolución de sus productos en presentación de comprimidos y cápsulas, para así poder autorizar su comercialización.

2. INTRODUCCIÓN

La calidad y efectividad de los medicamentos genéricos no depende únicamente de la presencia del principio activo en el producto medicinal, sino también depende de la forma en que este principio activo llegará al tejido diana para ejercer su acción. A través del estudio de la farmacodinámica de un medicamento, se determina la relación que existe entre la formulación y los efectos farmacológicos del medicamento, especialmente cuando estas formulaciones son sólidas de administración oral ⁽¹⁾.

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida después de su administración oral, depende de la liberación de la sustancia activa, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas específicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Con base en estas consideraciones generales, se utiliza la prueba de disolución artificial para asegurar la calidad y el rendimiento del fármaco en estudio ⁽¹⁾.

Este trabajo pretende comparar los perfiles de disolución de tres muestras de tabletas genéricas de producción nacional de ciprofibrato 100mg, con una muestra del medicamento innovador. El ensayo se realizará en un disolutor de doce vasos y la cuantificación será realizada en un espectrofotómetro Ultravioleta – Visible. Con los valores obtenidos se elaborará una curva de disolución para poder calcular y contrastar el factor de similitud (f_2) de cada marca genérica nacional y la marca de patente. De esta forma se podrá determinar el cumplimiento, o no, de las muestras con las especificaciones farmacocinéticas mínimas necesarias para obtener resultados terapéuticos adecuados.

3. ANTECEDENTES

Estudios en Latinoamérica

El artículo publicado por la Universidad Nacional de Colombia, titulado “Estudio de bioequivalencia *in vitro* de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano” realizado por Luisa Fernanda Ponce D’León y Adriana María Jaramillo, expone el desempeño farmacocinético del medicamento genérico, en comparación con el innovador, según los perfiles de disolución de estos ⁽²⁾.

En el centro de investigación y desarrollo de medicamentos en Cuba, se desarrolló la investigación Zantac 150 y Ranitidina de producción nacional: liberación *in vitro*, donde se realizaron los perfiles de disolución de 3 lotes de Zantac (GlaxoWellcome), medicamento líder del principio activo Ranitidina (DCI) y de 3 lotes de Ranitidina 150mg de producción nacional, donde concluyeron que los lotes estudiados cumplieron con los criterios de la Food and Drug Administration (FDA) para los estudios de bioequivalencia *in vitro* ⁽³⁾.

Durante el año 2000 en México, investigaciones similares fueron realizadas por M.C. Gracia Vásquez y la Dra. María Hernández. Por medio de perfiles de disolución analizaron tolbutamida y metformina, y compararon los medicamentos genéricos fabricados en México con los medicamentos de patente.⁽¹⁶⁾ En esta investigación se concluyó que la metformina genérica analizada no demostró ser un equivalente terapéutico del medicamento innovador ya que presentó diferencias de concentraciones en el perfil de disolución; mientras que la tolbutamina sí mostró ser un medicamento genérico equivalente al comparar su perfil de disolución con el medicamento de patente⁽⁴⁾.

Estudios en Guatemala

El estudio más reciente de disolución *in vitro*, lo realizó Noelia Solares, en la Facultad de Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, en donde comparó los perfiles de disolución de albendazol genérico de producción guatemalteca con el producto innovador

y se determinó que 2 de las 3 marcas genéricas analizadas no cumplían con los factores de diferencia y similitud ⁽⁵⁾.

En el 2009, Cristian Castillo realizó la tesis titulada “Perfil de disolución de comprimidos de Warfarina sódica de 5mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas”. En este estudio se comprobó que dos de las tres marcas de medicamentos genéricos guatemaltecos estudiados podían ser considerados medicamentos genéricos intercambiables al comparar sus perfiles de disolución con el del medicamento original ⁽⁶⁾.

Ana Beatriz Velázquez presentó en el 2008, la comparación del perfil de disolución del captopril en productos genéricos de producción guatemalteca, con el producto innovador. Según los resultados obtenidos, los productos genéricos no son intercambiables terapéuticamente con el producto innovador ⁽⁷⁾.

La tesis titulada “Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en capsulas, producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución” realizada en la Universidad de San Carlos de Guatemala, en el 2008 por Igor de Gandarias, comprueba la intercambiabilidad de los genéricos estudiados con la comparación de perfiles de disolución por medio de un enfoque dependiente de modelo utilizando el factor de similitud y de diferencia ⁽⁸⁾.

En el año 2007, Silvia Sajquim de la Facultad de Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala realizó la investigación de la intercambiabilidad terapéutica entre aciclovir tabletas elaborado por tres industrias nacionales y el elaborado por una industria internacional. Mediante el factor de similitud se obtuvo que los productos de dos industrias guatemaltecas se consideran equivalentes terapéuticos del medicamento innovador, por lo que son intercambiables ⁽⁹⁾.

En el año 2006, Cira Victoria Gaitán Cerezo y el Lic. Estuardo Serrano Vives realizaron la investigación de contribución al estudio de perfil de disolución de fenitoína sódica, en

cápsulas manufacturadas por laboratorios guatemaltecos. En esta investigación se utilizaron tres medicamentos que se comercializan a nivel nacional y un medicamento original de laboratorio multinacional como referencia. De los medicamentos analizados, se concluye que en base al factor de similitud obtenido, solo un medicamento cumple con la curva del perfil de disolución al resultar similar con el de referencia ⁽¹⁰⁾.

También en el año 2006, José Pablo Kreitz en conjunto con el Lic. Estuardo Serrano Vives hicieron el estudio titulado “Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución”, donde contrastan una muestra de ranitidina genérica elaborada por un laboratorio guatemalteco con ranitidina original, por medio de comparación de perfiles de disolución. En este estudio se intentó definir la equivalencia mediante su comportamiento *in vitro*, concluyendo que el medicamento genérico evaluado no es equivalente terapéutico del medicamento original, y se determinó que no existía intercambiabilidad terapéutica con su similar original ⁽¹¹⁾.

Existen varios estudios realizados en la Universidad del Valle de Guatemala como la tesis de graduación de la carrera de química farmacéutica: “Evaluación de la disponibilidad *in vitro* para celecoxib en preparados sólidos de administración oral” del 2003 por Hebe Cinthia María Barrientos Marroquín, en la que concluye que el producto genérico tiene biodisponibilidad igual que el de marca, según los perfiles de disolución ⁽⁹⁾.

Está la tesis titulada “Evaluación de los perfiles de disolución de carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala” por Ivan Alarcón Esterez en el 2005, en la cual se comparan los perfiles de disolución según los factores de similitud y diferencia para concluir que únicamente uno de los tres genéricos es equivalente al producto original ⁽¹²⁾.

Al igual que la tesis titulada “Estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos inyectables de diclofenaco sódico a doble ciego cruzado (*in vivo*)” por Mario Emilio Ochoa Arango en 1998, en el cual se realizó un estudio en 8 personas, con diclofenaco y complejo

B Inyectado IM para después tomar muestras de sangre y determinar el diclofenaco en sangre. En este estudio se concluyó que los productos de diclofenaco genéricos eran equivalentes al producto de marca ⁽¹³⁾.

4. JUSTIFICACIÓN

En los países en desarrollo cada vez más personas sufren enfermedades crónicas, un cambio preocupante con respecto a unos pocos decenios atrás cuando las enfermedades crónicas se asociaban a los países ricos y desarrollados.⁽¹²⁾ Según un informe publicado por la FAO/OMS sobre la alimentación, nutrición y prevención de enfermedades crónicas, esto se debe en gran parte al creciente desarrollo urbano provocado porque los habitantes de las zonas rurales abandonan el campo y se dirigen a las ciudades. Los habitantes de las ciudades son más propensos a seguir dietas muy energéticas, ricas en grasas saturadas y carbohidratos refinados. Este repentino cambio en la dieta, combinado con un modo de vida sedentario, está teniendo graves consecuencias para los grupos pobres de la población urbana ⁽¹⁴⁾.

La carga que suponen las enfermedades crónicas, entre ellas las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y la obesidad, aumenta rápidamente en todo el mundo. En 2001 las enfermedades crónicas representaron aproximadamente el 59% de los 56,5 millones de defunciones comunicadas en todo el mundo, y el 46% de la carga de morbilidad mundial ⁽¹²⁾. Conjuntamente, el tratamiento de este tipo de enfermedades representa una fuerte carga económica para quién la padece, pues generalmente los medicamentos que debe consumir son caros y los debe de utilizar para el resto de su vida.

Guatemala no es la excepción, pues actualmente la población guatemalteca ya empieza a sufrir enfermedades propias de países industrializados como lo son el caso de las enfermedades de desórdenes metabólicos lipídicos⁽¹⁵⁾. Además, en Guatemala aproximadamente el 51% de la población vive en condiciones de pobreza y de esta población el 15.2% se encuentra en condiciones de pobreza extrema ⁽¹⁶⁾. Ante esta situación, los medicamentos genéricos representan una alternativa viable para el tratamiento de los padecimientos de salud de la mayor parte de la población guatemalteca que sufre algún tipo de desorden metabólico lipídico y requiera del uso del medicamento ciprofibrato para su tratamiento. Medicamento que no solo sea accesible económicamente, sino que tenga el respaldo científico que garantice su seguridad y efectividad.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

- 5.1.1 Identificar tabletas de ciprofibrato genéricas producidas por laboratorios nacionales que sean similares al producto de referencia, a través del empleo de perfiles de disolución.

5.2 Objetivos Específicos

- 5.2.1 Determinar experimentalmente la similitud de las tabletas de 100mg de ciprofibrato genéricas, producidas por laboratorios nacionales, a través de la comparación de sus perfiles de disolución.
- 5.2.2 Comparar y analizar los resultados de pruebas de concentración y velocidad de disolución de las muestras en estudio con el producto de referencia.
- 5.2.3 Definir el comportamiento farmacocinético de las muestras de ciprofibrato genérico por medio de los perfiles de disolución.

6. HIPÓTESIS

Las tres marcas genéricas de tabletas de ciprofibrato de 100mg de producción nacional presentan perfiles de disolución similares al de la marca comercial de referencia.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Población y Muestra

7.1.1 Población

Tabletas de ciprofibrato de 100mg producidas en Guatemala

7.1.2 Muestra

Tres lotes de las tres marcas genéricas de ciprofibrato de 100mg producidas en Guatemala. (12 tabletas por lote)

7.2 Materiales

7.2.1 Recursos Humanos

Autora	Ana Lucía Llerena Chang
Asesora	Licda. Julia Amparo García Bolaños
Revisora	Licda. Lucrecia Martínez Cano

7.2.2 Recursos Institucionales

- Biblioteca Central de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Biblioteca de la Universidad del Valle de Guatemala.
- Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos (CEGIMED).
- División de Registro y Control de Medicamentos y Alimentos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines
- Laboratorio fisicoquímico de laboratorio privado nacional.

7.2.3 Recursos Materiales

7.2.3.1 Equipo

- Balanza Analítica Ohaus Adventurer
- Potenciómetro y medidor de pH Hanna HI9321
- Aparato de Disolución (Paletas) DT-12 marca Erweka
- Espectrofotómetro UV-Vis Spectronic Génesis 2

7.2.3.2 Reactivos

- Estándar primario de ciprofibrato USP RS
- Fosfato Tribásico de Sodio 12 hidratado
- Ácido Clorhídrico concentrado
- Hidróxido de Sodio concentrado
- Agua destilada

7.2.3.3 Cristalería

- Balones volumétricos de capacidad de 10mL y 100mL
- Probeta de capacidad de 1000mL
- Pipetas volumétricas de capacidad de 3mL

7.2.3.4 Materiales

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

7.2.4 Métodos

7.2.4.1 Procedimiento de Análisis

- Condiciones de disolución
Medio: Buffer de Fosfato Tribásico de Sodio, 12 hidratado pH6.8
Aparato 2 (Paletas): 75 rpm
Tiempo: 60 minutos; muestreo cada 15 minutos ⁽¹⁸⁾.
- Preparación del Buffer de Fosfato Tribásico de Sodio, 12 hidratado pH 6.8.
Para 6000ml se pesaron 264.04g de Fosfato tribásico de sodio 12 hidratado, agregar 38.25ml de ácido clorhídrico concentrado y se ajustó a pH de 6.8 +/- 0.5 con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio concentrado. Se llevó a volumen con agua destilada ⁽¹⁸⁾. La preparación del buffer se realizó en la olla de acero inoxidable de 7L de capacidad.
La solución buffer fue calentada con el mechero de Bunsen a 37°C, monitoreando la temperatura con un termómetro.
- Preparación del estándar
Se transfirieron aproximadamente 40mg de estándar primario de ciprofibrato a un balón volumétrico de 100mL, se adicionaron 50mL de Buffer pH6.8, se disolvió y aforó con el mismo solvente. Se transfirió una alícuota de 3mL de la solución a un balón volumétrico de 10mL y se aforó con el Buffer pH 6.8. (0.11 mg/mL) ⁽¹⁸⁾.
- Preparación de la muestra
Se colocó una tableta en cada uno de los seis recipientes del equipo conteniendo el medio precalentado a 37°C. Se determinó la cantidad de ciprofibrato en el medio de disolución después de 15, 30, 45 y 60 minutos, filtrando una alícuota de 10 mL de cada recipiente a través de papel filtro

Whatman No. 1 ⁽¹⁸⁾. Se utilizó una jeringa de 10 mL para tomar cada muestra.

No es necesaria la reposición del volumen extraído, solamente se debe de tomar en cuenta durante el procedimiento del cálculo final.

- **Procedimiento**

Las preparaciones de estándar y de las muestras se leyeron a una longitud de onda de aproximadamente 274 nm ⁽¹⁸⁾.

7.2.4.2 Diseño de Investigación

- **Muestreo**

Se analizaron muestras de los laboratorios farmacéuticos fabricantes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: a) Laboratorios que fabricaran y distribuyeran tabletas de ciprofibrato genérico en Guatemala, b) Las tabletas fabricadas y distribuidas debían de contener 100mg de ciprofibrato, c) Las tabletas debía de contar con registro sanitarios vigente emitido por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de la República de Guatemala (MSPAS).

De los 7 productos de ciprofibrato inscritos como productos farmacéuticos en la División de Registro y Control de Medicamentos y Alimentos del MSPAS y que se comercializan en Guatemala, solamente 3 cumplían con los criterios de inclusión ⁽¹⁹⁾. Por lo que de cada una de estas 3 marcas genéricas nacionales y del medicamento original, se analizaron 3 lotes distintos de cada marca y 12 tabletas de cada lote. Los análisis se hicieron por triplicado para obtener un grado de repetición válido ⁽²⁰⁾.

- **Diseño metodológico**

Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud para la comparación de perfiles de disolución. El modelo de acercamiento independiente utiliza el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula el porcentaje (%) de diferencia entre dos curvas, y el (f_2) el de la similitud;

$$f_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|]}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

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

En donde,

n = Número de puntos de muestreo

R_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo (cada 15 minutos) para el producto de referencia

T_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para cada producto bajo estudio ⁽²¹⁾.

Se determinaron los perfiles de disolución de los tres productos genéricos y del innovador, analizando 12 unidades de cada lote (36 unidades en total para cada marca). Se utilizaron los valores promedio de disolución de las curvas en el mismo intervalo de tiempo para calcular el factor de diferencia (f_1) y el de similitud (f_2).

El criterio de aceptación para el factor de diferencia (f_1) se establece en un rango de 0 – 15 en donde valores de f_1 debajo de 15 aseguran la similitud o

equivalencia de las curvas comparadas y el factor de similitud (f_2) se establece en un rango de 50% – 100%, en donde los valores obtenidos para f_2 mayores a 50% aseguran igualdad entre las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba y referencia ⁽¹⁾.

Este modelo independiente del producto analizado y el de referencia es el más adecuado para la comparación de dos curvas, cuando hay disponible tres o cuatro puntos en los tiempos de muestreo de disolución ⁽²²⁾.

Las medidas de los lotes analizados y el de referencia fueron tomadas bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos en los tiempos de disolución para los perfiles fueron los mismos (15, 30, 45 y 60 minutos).

8. RESULTADOS

Cuadro No. 1

Comparación de porcentajes de disolución

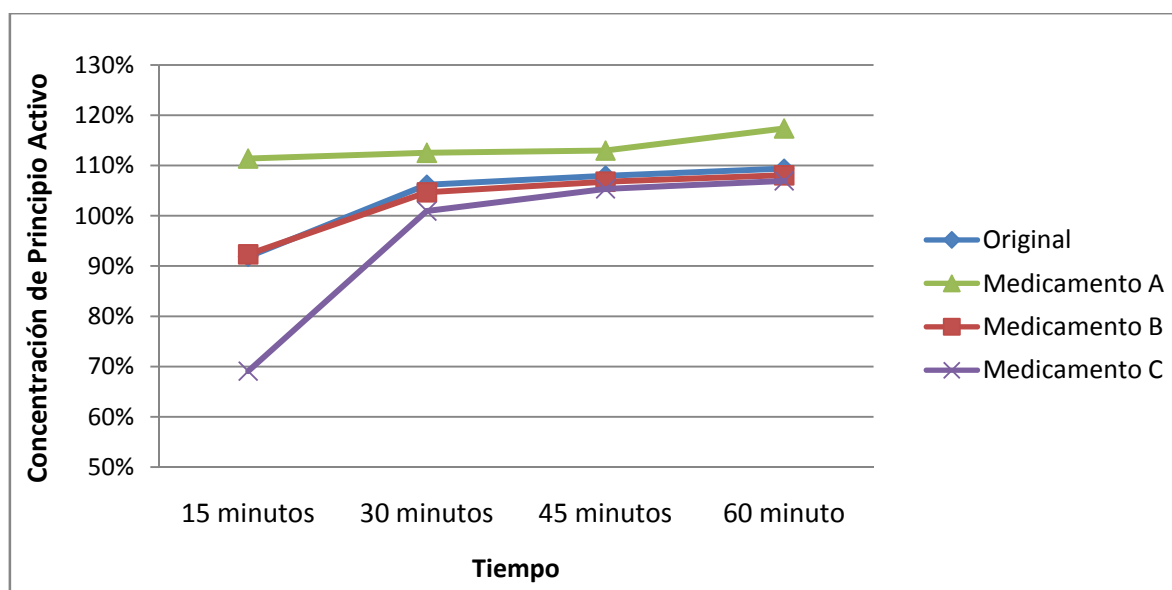
Los porcentajes de disolución corresponden al promedio de los tres lotes evaluados para cada producto.

Tiempo	Medicamento Original	Medicamento Genérico A	Medicamento Genérico B	Medicamento Genérico C
15 minutos	91.86%	111.39%	92.34%	69.10%
30 minutos	106.16%	112.53%	104.67%	100.94%
45 minutos	107.97%	112.98%	106.79%	105.35%
60 minuto	109.39%	117.37%	108.07%	106.94%

Fuente: Datos Experimentales

Gráfica No. 1

Perfiles de Disoluciones de los Medicamentos Genéricos Comparados con el Original



Fuente: Datos Experimentales

Cuadro No. 2**Factor de Diferencia f_1 y Factor de Similitud f_2**

Modelo estadístico utilizado para la comparación de los perfiles de disolución

Medicamento	Factor de Diferencia (0 – 15)	Factor de Similitud (50% – 100%)	Dictamen
Medicamento Genérico A	16.96	47.26 %	No cumple
Medicamento Genérico B	0.84	90.52 %	Cumple
Medicamento Genérico C	18.90	46.30 %	No Cumple

Fuente: Datos Experimentales

* Especificación para f_1 : Dos curvas se consideran similares entre más cercano a 0 se encuentre el valor de f_1 , se aceptan valores entre 0 y 15.

* Especificación para f_2 : Dos curvas se consideran similares entre más cercano se encuentre el valor de f_2 a 100%, aunque se ha considerado aceptado si el valor se encuentra dentro de un intervalo entre 50% y 100% ⁽¹⁾.

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La presente investigación se basó en la identificación de la similitud de todas las marcas genéricas de tabletas de ciprofibrato de 100mg fabricadas por laboratorios nacionales guatemaltecos y el producto original de referencia, a través del empleo de perfiles de disolución. Según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, en Guatemala existen tres laboratorios que fabrican tabletas de ciprofibrato de 100mg y que cuentan con Registro Sanitario vigente para ser comercializadas.

El medicamento original se utilizó como producto de referencia, por lo que su comportamiento es considerado ideal, ya que fue el primero en salir al mercado y ha pasado por todas las fases de desarrollo de un producto nuevo (investigación que incluye síntesis química, desarrollo pre-clínico, galénico y clínico). Actualmente se vende en Guatemala.

Se desarrolló el perfil de disolución para todas las marcas, determinando la concentración disuelta de cada marca en intervalos de 15 minutos por un lapso de 1 hora, utilizando 12 tabletas para cada uno de los 3 lotes de cada marca analizada, como lo indicado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la United States Pharmacopeia XXX (USP) para productos de referencia y productos en prueba. De esta forma se obtienen datos consistentes y representativos.

Tras cumplir la hora del proceso de disolución, se hizo una comparación entre los porcentajes de ciprofibrato disuelto en el tiempo (ver Cuadro No. 1) y se obtuvo el perfil de disolución de cada una de las muestras (ver Gráfica No. 1). Con esto se logra observar el alto grado de disolución que tiene el principio activo ya que al cabo de los primeros 15 minutos la tableta ya ha liberado más del 90% de su contenido como es el caso del Medicamento Original que llega a 92.86% de ciprofibrato disuelto, muy similar al 92.34% del Medicamento B. El Medicamento A presenta una disolución más rápida en los

primeros 15 minutos con un 111.39% de concentración y el Medicamento C presenta un comportamiento contrario, pues solo alcanzó el 69.10%.

Luego del minuto 30 se alcanza la disolución total del medicamento, en donde se observa una concentración constante en los minutos posteriores y se produce una línea casi recta en la gráfica del perfil de disolución de cada muestra.

Los distintos perfiles de disolución obtenidos en los productos analizados indicaron las posibles variaciones en la biodisponibilidad de los mismos, lo que puede ser un factor causante de fallos terapéuticos o incluso intoxicaciones en la práctica clínica, como se observa en los productos genéricos A y C.

Los factores de formulación y fabricación de un medicamento influyen directamente en la disolución del principio activo del mismo, tomando en cuenta principalmente las propiedades fisicoquímicas de los principios activos, los procedimientos y la composición y selección de excipientes. Pueden existir diversas variaciones en estos factores lo que se refleja en los resultados obtenidos.

El tamaño de partícula del principio activo es un factor fundamental a considerar para aumentar la velocidad de disolución del principio activo debido a que la reducción del tamaño aumenta la superficie y por lo tanto la disolución⁽³⁴⁾. Sin embargo, partículas muy pequeñas pueden presentar dificultad de humectación por su tendencia a la aglomeración y al desarrollo de cargas electrostáticas, influenciando los procesos de mezcla, aglutinación, transporte y flujo de los polvos a través de la tolva y el alimentador de la tableteadora, así como su conducta dentro de las matrices⁽³⁴⁾. Todas las operaciones unitarias dentro del procedimiento de fabricación, tales como el tiempo de mezclado, la granulación y la fuerza de compresión, pueden influir en la disolución del medicamento.

De acuerdo a la composición de la fórmula, un aumento en la concentración de los excipientes puede aumentar la velocidad de disolución considerando que no debe sobrepasar las proporciones en que pueda original problemas posológicos⁽³⁴⁾.

A partir del perfil de disolución se logró determinar el factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) entre las curvas de las marcas genéricas y la marca de medicamento original (ver Cuadro No. 2). Los factores de diferencia fueron de 16.96, 0.84 y 18.90 para los Medicamentos A, B y C, respectivamente, demostrándose que los valores obtenidos para los medicamentos genéricos A y C se encuentran por encima de 15 que es el límite superior para este factor. En cuanto a los valores del factor de similitud se obtuvo 47.27% para el Medicamento A, 90.54% para el Medicamento B y del 46.30% del Medicamento C. Así se observa que los mismos productos, A y C, no cumplen la condición de cercanía de los perfiles ya que los valores obtenidos se encuentran por debajo de 50, considerandod que el rango aceptable es de 50-100, lo confirma los resultados antes expuesto. De los tres medicamentos genéricos analizados, únicamente el Medicamento B cumple con el criterio de aceptación de equivalencia de curvas de disolución, según el criterio de aceptación de considerar equivalentes dos curvas observando su factor de similitud y diferencia.

Los tres medicamentos genéricos analizados cumplen con el porcentaje de disolución requerido pero solo el Medicamento B puede considerarse similar al original, pues es el único cuyo comportamiento de disolución y liberación del principio activo es comparable con el del original. Se establece que el medicamento genérico B garantiza una eficiente absorción y efecto terapéutico debido a que ha liberado el principio activo de forma similar al innovador, por lo que puede seguir a las pruebas *in vivo*, debido a que el criterio final de bioequivalencia se realiza mediante un estudio clínico o de bioequivalencia *in vivo*.

En el caso del Medicamento A, el fármaco se disuelve mucho más rápidamente que el medicamento original y además, los porcentajes de concentración se encuentran por

arriba del 110% que acepta la USP XXX, que dice que la tableta de ciprofibrato no debe de contener menos del 90% ni más del 110% de contenido de ciprofibrato. En cuanto al Medicamento C a pesar de tener la cantidad de principio establecida en la etiqueta, este se disuelve más lentamente y por esto su factor de similitud está por debajo del 50%. Ninguno de estos dos medicamentos cumplió la prueba de disolución *in vitro*, por lo que debe evaluarse el análisis fisicoquímico de materias primas y la reformulación del producto.

La comparación de perfiles de disolución entre ciprofibrato genérico y ciprofibrato de marca no estableció la bioequivalencia de los productos genéricos, sin embargo permite establecer las bases para la planificación de un estudio clínico o de bioequivalencia *in vivo*, que permita garantizar a la población guatemalteca medicamentos genéricos seguros y eficaces.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 Se estableció experimentalmente que de las tres marcas genéricas guatemaltecas registradas de ciprofibrato 100mg, solo una cumple con el rango de aceptación del factor de similitud por medio del perfil de disolución entre las curvas de estas con respecto a la marca original.
- 10.2 Se identificó que el medicamento genérico B presenta un perfil de disolución similar al medicamento original de referencia.
- 10.3 El medicamento genérico B analizado indica que es un producto eficaz en su absorción, ya que asegura un tiempo de liberación similar al marcado por el producto original.
- 10.4 Los porcentajes de ciprofibrato disuelto de las genéricas A y C analizados no cumplen con los factores de Diferencia y Similitud, en un caso se disuelven muy rápidamente y en el otro caso tardan más en disolverse que las tabletas de la marca original y presentan valores fuera del rango de aceptación (0-15 y 50-100).
- 10.5 El medicamento genérico B cumplió con los factores de Diferencia y Similitud, ya que presentó valores dentro del rango de aceptación (0-15 y 50-100).
- 10.6 La realización de únicamente el perfil de disolución de un medicamento, no confirma la calidad de todo el medicamento, pero sí garantiza que éste alcanzará el sitio blanco de absorción del principio activo en el organismo.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Se recomienda a todos los laboratorios farmacéuticos la realización de perfiles de disolución a todos sus productos en presentación de comprimidos y cápsulas, para asegurar la calidad de absorción de sus productos.
- 11.2 La evaluación sobre equivalencia *in vitro* debe ser un ensayo solicitado por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines a los laboratorios nacionales que manufacturen productos farmacéuticos para así poder autorizar su comercialización y garantizar su intercambiabilidad terapéutica.

12. REFERENCIAS

- 12.1 Guía para la Industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Estados Unidos. 2001. Consultada el 10 de julio de 2008. <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>
- 12.2 Ponce D'Leon, L.F., Jaramillo, A.M. "Estudio de bioequivalencia *in vitro* de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano." Universidad Nacional de Colombia. 2004.
- 12.3 Martínez Miranda, Lissett. et al. Zantac 150 y Ranitidina de producción nacional: liberación *in vitro*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Cuba, 2004.
- 12.4 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.
- 12.5 Castillo Vargas, Cristian Alejandro. "Perfil de disolución de comprimidos de Warfarina sódica de 5mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas". 2009. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- 12.6 Solares Muralles, Noelia Susana. "Comparación de los perfiles de disolución de albendazol genérico de producción guatemalteca y el producto innovador". 2010. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Velásquez, Ana Beatriz. "Comparación del perfil de disolución del Captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. 2008. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

- 12.7 De Gandarias Lopez, Igor. "Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en capsulas, producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución". 2008. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- 12.8 Sajquim Mendez, Silvia. "Equivalencia terapéutica entre aciclovir genérico y el innovador por medio de perfiles de disolución. 2007. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- 12.9 Gaitan, C. V. y Serrano Vives, E. 2006. Contribución al estudio de Perfil de disolución de Fenitoína Sódica, en cápsulas manufacturadas por laboratorios nacionales. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- 12.10 Kreitz Guzmán, J.P. "Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución." Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2006.
- 12.11 Barrientos Marroquin, H.C.M. "Evaluación de la disponibilidad *in vitro* para celocoxib en preparados sólidos de administración oral." Universidad del Valle de Guatemala. 2003.
- 12.12 Alarcón Esterez, I. "Evaluación de los perfiles de disolución de Carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala." Universidad del Valle de Guatemala. 2005.
- 12.13 Ochoa Arango, M.E. "Estudio de Biodisponibilidad y bioequivalencia de productos inyectables de diclofenaco sódico a doble ciego cruzado (*in vivo*)." Universidad del Valle de Guatemala. 1998.

- 12.14 FAO/OMS. Régimen alimentario, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos en Régimen Alimentario, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas. Ginebra:Suiza, 2002.
- 12.15 MSPAS. Memoria Anual de Informática y Vigilancia Epidemiológica 2005. Centro Nacional de Epidemiología. MSPAS. Guatemala, 2006.
- 12.16 INE (Instituto Nacional de Estadística). Encuesta Nacional de Condiciones de Vida. ENCOVI. Guatemala, 2006.
- 12.17 Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América y Formulario Nacional (USP 30 – NF 25), Versión en Español. México 2007.
- 12.18 Registro de Productos Farmacéuticos de la División de Registro y Control de Medicamentos y Alimentos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala, 2007.
- 12.19 FDA, Center of Drug Evaluation and Research CDER. Guía para la Industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Rockville, USA. 1997.
- 12.20 Parfitt, K. et al. The Complete Drug Reference. 32ava edición. Ed. Marindale Phamaceutical Press. USA, 1999.
- 12.21 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”. 1era edición. CDER. Estados Unidos, 2000. 2-11 pp.
- 12.22 IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana. 2005.
- 12.23 Cid Carcomo, E. Introducción a la Farmacocinética. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos Washinton, D.C. Santiago: Chile. 1982.
- 12.24 OPS & FDA. 2002. Bioequivalencia/Biodisponibilidad (BE/BA); II Curso Subregional. San José, Costa Rica.
- 12.25 Quant+ User’s Guide. Spectronic Genesis 2 Ltd. USA. 1998.

- 12.26 Organismo Legislativo. Congreso de la Republica de Guatemala. Decreto 90-97. Código de Salud y su Reforma.
- 12.27 Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 10ª. Edición. Edit. McGraw Hill. 1996. Págs. 1006pp.
- 12.28 Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. PLM. 54 Edición. Thomson PLM. México. 2008.
- 12.29 Anderson, Philip O. et al. Handbook of Clinical Drug Data. 10ma. Edición. McGraw-Hill. 2002. 368 – 378 pp.
- 12.30 Katzung, Bertram G. Farmacología Básica y Clínica. 9na Edición. Editorial Manual Moderno. México. 2005.
- 12.31 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.
- 12.32 Fuentes, I. Rubio, K., Hernández, L. 2006. Estudios de perfiles de disolución, calorimetría diferencial y tamaño de partícula para determinar la calidad de materias primas. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. Distrito Federal, México. 57 p.
- 12.33 Garcia R; et al. Consideraciones sobre algunos métodos matemáticos empleados en la comparación de Perfiles de Disolución. Sintefarma 2002. Consultada el 10 de julio de 2008. http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol8_1_02/sint4102.htm
- 12.34 Giarcovich, S. ALIFAR. Implementación de Estudios de Bioequivalencia en las Américas. Estudio Diagnostico. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RPARF). 2003.
- 12.35 Vecina. F. 2002. Guidance For Dissolution Testing Of Oral Immediate Release Dosage Forms. Official Journal. E.E.U.U.
- 12.36 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.

- 12.37 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.

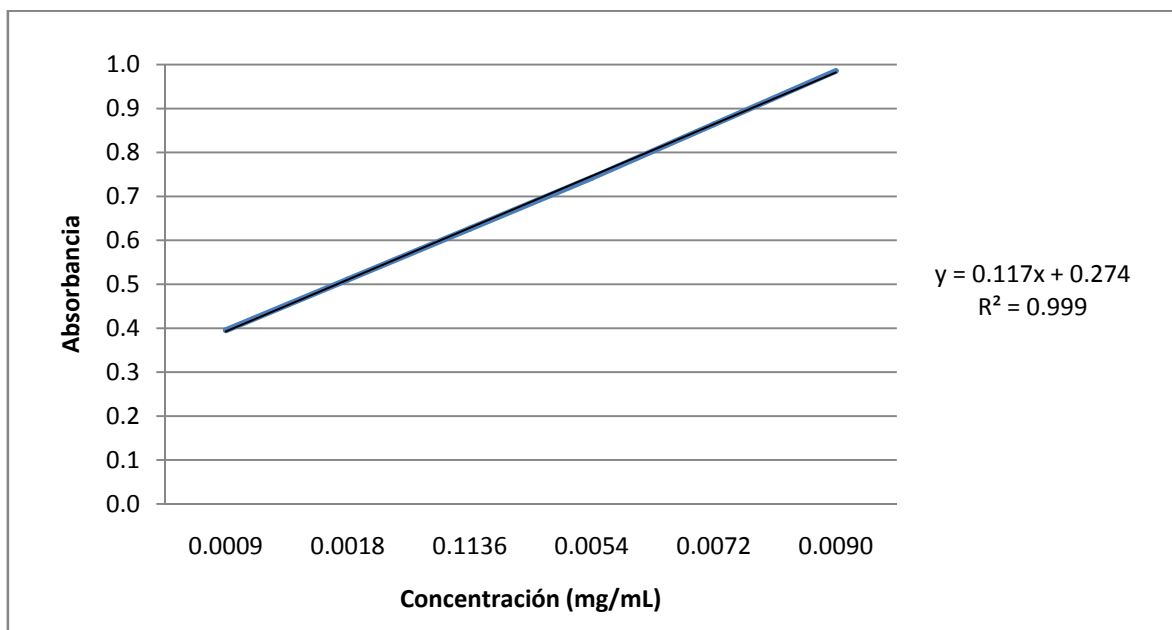
13. ANEXOS

13.1 Curva de Calibración del Estándar Primario de Ciprofibrato USP RS

Dilución	Concentración mg/mL	Absorbancia 0.395nm
1/10	0.0009	0.3950
1/5	0.0018	0.5107
2/5	0.1136	0.6264
3/5	0.0054	0.7421
4/5	0.0072	0.8637
1	0.0090	0.9853

Fuente: Datos Experimentales

13.1.1.1 Gráfica de la Curva de Calibración



Fuente: Datos Experimentales

13.2 Promedios de Disolución

13.2.1 Medicamento Original

Lote	Tiempo 15	Tiempo 30	Tiempo 45	Tiempo 60
1	87.46%	103.70%	105.76%	109.04%
2	93.33%	106.88%	108.72%	108.88%
3	94.81%	107.89%	109.41%	110.25%
Promedio	91.87%	106.16%	107.96%	109.39%
S	0.04	0.02	0.02	0.01

Fuente: Datos Experimentales

13.2.2 Medicamento Genérico A

Lote	Tiempo 15	Tiempo 30	Tiempo 45	Tiempo 60
1	112.35%	112.93%	113.55%	116.23%
2	109.88%	112.33%	112.59%	113.24%
3	111.94%	112.32%	112.80%	122.63%
Promedio	111.39%	112.53%	112.98%	117.37%
S	0.0132	0.0035	0.0050	0.0480

Fuente: Datos Experimentales

13.2.3 Medicamento Genérico B

Lote	Tiempo 15	Tiempo 30	Tiempo 45	Tiempo 60
1	91.08%	102.00%	107.79%	107.79%
2	92.00%	107.21%	107.44%	109.31%
3	93.94%	104.81%	105.14%	106.85%
Promedio	92.34%	104.67%	106.79%	107.98%
S	0.0146	0.0261	0.0144	0.0124

Fuente: Datos Experimentales

13.2.4 Medicamento Genérico C

Lote	Tiempo 15	Tiempo 30	Tiempo 45	Tiempo 60
1	70.07%	103.41%	107.06%	107.81%
2	71.39%	101.07%	106.26%	108.97%
3	65.84%	98.33%	102.74%	104.04%
Promedio	69.10%	100.94%	105.35%	106.94%
S	0.0290	0.0254	0.0230	0.0258

Fuente: Datos Experimentales

13.3 Cálculo de la Comparación de los Perfiles de Disolución Mediante el Factores de Diferencia F1

$$f_1 = \{ \Sigma n[R_t - T_t] / \Sigma n R_t \} \times 100$$

13.3.1 Medicamento Genérico A

(R _t - T _t)	Σ(R _t - T _t)	ΣR _t	Σn[R _t - T _t]/ΣnR _t	x 100
19.53	38.89	415.38	0.1696	16.96
6.37				
5.01				
7.98				

$$f_1 = 16.96$$

$$f_1 > 15 \quad (0-15)$$

Fuente: Datos Experimentales

13.3.2 Medicamento Genérico B

(Rt - Tt)	$\Sigma(Rt - Tt)$	ΣRt	$\Sigma n[Rt - Tt]/\Sigma nRt$	x 100
-0.48	3.51	415.38	0.0084	0.84
1.49				
1.18				
1.32				

$$f_1 = 0.84$$

$$f_1 < 15 \quad (0-15)$$

Fuente: Datos Experimentales

13.3.3 Medicamento Genérico C

(Rt - Tt)	$\Sigma(Rt - Tt)$	ΣRt	$\Sigma n[Rt - Tt]/\Sigma nRt$	x 100
22.76	33.05	415.38	0.1890	18.90
5.22				
2.62				
2.45				

$$f_1 = 18.90$$

$$f_1 > 15 \quad (0-15)$$

Fuente: Datos Experimentales

13.4 Cálculo de la Comparación de los Perfiles de Disolución Mediante el Factor de Similitud F2

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

13.4.1 Medicamento Genérico A

PROMEDIO ORIGINAL	PROMEDIO MEDICAMENTO A	Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	∑(Rt - Tt) ²	1+(1/n)*(Rt-Tt) ²
91.86	111.39	19.53	381.42	510.78	128.69
106.16	112.53	6.37	40.58		
107.97	112.98	5.01	25.10		
109.39	117.37	7.98	63.68		

$\left[1 + \frac{1}{n} \sum (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5}$	$\left[1 + \frac{1}{n} \sum (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 = A$	LOG A = B	50 * B = f2
0.09	8.81	0.95	47.26

$$f_2 = 47.26 \%$$

$$f_2 < 50$$

Fuente: Datos Experimentales

13.4.2 Medicamento Genérico B

PROMEDIO ORIGINAL	PROMEDIO MEDICAMENTO B	Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	∑(Rt - Tt) ²	1+(1/n)*(Rt-Tt) ²
91.86	92.34	0.48	0.23	5.58	2.39
106.16	104.67	-1.49	2.21		
107.97	106.79	-1.18	1.38		
109.39	108.07	-1.32	1.75		

$\left[1 + \frac{1}{n} \sum (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5}$	$\left[1 + \frac{1}{n} \sum (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 = A$	LOG A = B	50 * B = f2
0.65	64.63	1.81	90.52

$$f_2 = 90.54 \%$$

$$f_2 > 50$$

Fuente: Datos Experimentales

13.4.3 Medicamento Genérico C

PROMEDIO ORIGINAL	PROMEDIO MEDICAMENTO C	Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	Σ(Rt - Tt) ²	1+(1/n)*(Rt-Tt) ²
91.86	69.10	-22.76	518.15	558.27	140.57
106.16	100.94	-5.22	27.28		
107.97	105.35	-2.62	6.84		
109.39	106.94	-2.45	6.00		

$[1+(1/n)*(Rt - Tt)^2]^{-0.5}$	$[1+(1/n)*(Rt - Tt)^2]^{-0.5} * 100 = A$	LOG A = B	50 * B = f2
0.08	8.43	0.93	46.30

$$f_2 = 46.30 \%$$

$$f_2 < 50$$

Fuente: Datos Experimentales

13.4.4 Criterio de Aceptación

Valores de f_1 entre 0 y 15 y los valores de f_2 que tengan entre 50% y 100% hacen considerar similares las curvas.

13.5 Generalidades Farmacéuticas

- 13.5.1 Medicamento Innovador (original):** Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de un nuevo producto y/o un nuevo principio activo (fases preclínica y fases clínicas I, II y III). Este fármaco obtiene la patente de producto mediante un proceso de investigación que incluye síntesis química, desarrollo preclínico, galénico y clínico. La patente facilita la exclusividad de fabricación y comercialización de la sustancia durante al menos 20 años⁽²⁰⁾.
- 13.5.2 Medicamento Genérico (multifente o multiorigen):** es una especialidad farmacéutica que tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacotécnicas que un medicamento que es utilizado como referencia legal. El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia terapéutica con el medicamento original que le sirve de referencia, por lo tanto, ambos son intercambiables ya que poseen la misma eficacia terapéutica. El medicamento genérico no posee derechos de patente, ya que se comercializa libremente al caducar la patente del medicamento innovador⁽²⁴⁾.
- 13.5.3 Medicamentos Similares (copias):** Son los que contienen el mismo principio activo y la concentración, forma farmacéutica, vía de administración, indicación terapéutica y posología que el innovador, pero que no cuentan con estudios de bioequivalencia o intercambiabilidad⁽²⁴⁾.
- 13.5.4 Biodisponibilidad:** se define como la cantidad y la velocidad a la que el principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y llega al lugar de acción. Teniendo en cuenta que los parámetros medidos en sangre del medicamento son representativos de la biodisponibilidad del mismo⁽²⁴⁾.

- 13.5.5 Bioequivalencia:** Es la comparación entre la biodisponibilidad de una especialidad medicinal en estudio y la biodisponibilidad de la especialidad medicinal tomada como referencia. Se acepta que el producto en estudio es bioequivalente con el de referencia, cuando sus valores se encuentran dentro del intervalo de confianza del 90% ⁽²⁴⁾.
- 13.5.6 Equivalencia Farmacéutica:** Forma farmacéutica que contiene idénticas cantidades del mismo principio activo, pero que no contienen necesariamente el mismo ingrediente inactivo (excipiente) y que cumplen con los requisitos de las farmacopeas en cuanto a identidad, potencia, calidad y pureza ⁽²⁵⁾.
- 13.5.7 Equivalencia Terapéutica:** Dos especialidades medicamentosas que siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración y la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos ⁽²⁴⁾.
- 13.5.8 Alternativa Farmacéutica:** Forma farmacéutica que contiene idéntica porción activa de la molécula o su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad o forma farmacéutica y cumplen, en forma individual, con los requisitos de la farmacopea ⁽²⁵⁾.
- 13.5.9 Intercambiabilidad:** Un Producto farmacéutico intercambiable es uno que es terapéuticamente equivalente a un producto comparador (referencia) ⁽²⁵⁾.
- 13.5.10 Disolución:** Para que una droga sea absorbida, primero debe hallarse en solución. Las características físicas de la droga y la composición de la forma farmacéutica pueden tener un efecto en las velocidades de desintegración, degradación y disolución de la droga. Como consecuencia se pueden ver afectados la velocidad de absorción y los niveles de droga en sangre resultantes.

Un aspecto importante de la calidad del producto en el caso de las formas farmacéuticas orales sólidas comerciales, se relacionan con el ensayo de disolución. Lotes de estos productos deberían contar con estudios de biodisponibilidad. Este es un concepto importante del control regulatorio de la calidad del producto, e involucra las pruebas *in vitro* como el ensayo, la uniformidad del contenido, la dureza de la tableta y la disolución. Entre estos varios ensayos *in vitro*, el ensayo de disolución probablemente sea el más importante en términos de biodisponibilidad ⁽²⁵⁾.

13.5.11 Solubilidad: El límite de la clase de solubilidad se basa en la dosis de mayor concentración de un producto que es sujeto de la solicitud de bioexención. Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la dosis de mayor concentración es soluble en 250mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1-7.5. El volumen estimado de 250mL se deriva de los protocolos típicos de los estudios de bioequivalencia que prescriben la administración de un producto farmacéutico a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua.

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

determinación de balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa de referencia.

13.3 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* ⁽⁸⁾.

En base a 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 ⁽¹⁾. 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 ⁽²⁶⁾.

13.4 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 ⁽¹⁾.

$$f_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|]}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

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

Donde n 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⁽¹⁾.

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⁽²⁶⁾.

Debe notarse que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de f_2 ⁽¹⁹⁾.

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⁽¹³⁾.

A continuación hay un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud:

- Determinar el perfil de disolución de dos productos (12 unidades cada uno) de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).
- Usando los valores de disolución medios de ambas curvas en cada intervalo temporal, calcular el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) usando las ecuaciones que figuran arriba.
- Para que las curvas se consideren similares, los valores de f1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).

Este método independiente de modelo es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay tres a cuatro o más puntos temporales de disolución disponibles. También deberá considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general:

- Las mediciones de disolución de las tandas de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos (p.ej., 15, 30, 45, 60 minutos). La tanda de referencia utilizada deberá ser el producto fabricado más recientemente antes del cambio⁽¹⁾.
- Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos.

- Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente porcentual de variación en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 15 minutos) no deberá ser más del 20%, y en otros puntos temporales no deberá ser más del 10%.

13.5 Legislación Farmacéutica

En el código de salud, decreto 90-97, artículos 167-171, se especifican las características que debe tener un producto farmacéutico (genérico o no) para ser comercializado:

“Artículo 167. El registro de sanitario de referencia. Es el conjunto de especificaciones del producto a registrarse, que servirá de patrón para controlar el mismo cuando se este comercializando. El registro tendrá una duración de cinco años, siempre que mantenga las características de la muestra patrón y cumpla con las normas de calidad y seguridad.”⁽²⁷⁾

“Artículo 176. Producción y distribución. Las entidades que produzcan y distribuyan medicamentos, deberán garantizar que estos se elaboran de conformidad a las buenas practicas de manufactura, de laboratorio y de almacenamiento y asimismo los que se establezcan el reglamento respectivo.”⁽²⁷⁾

Dejando claro que un producto farmacéutico, para ser comercializado, necesita tener un registro sanitario y cumplir con las normas de calidad para que el producto no cause daños a la salud.

13.6 Monografía Ciprofibrato

13.6.1 Derivados del ácido fíbrico

Thorp y Waring (1962) informaron que el etilclorofenolxiisobutirato disminuyó las concentraciones de lípidos en ratas. En 1967, se aprobó la forma éster

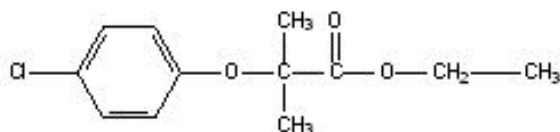
(Clofibrato) para uso en Estados Unidos y, durante varios años, fue el hipolipemiente más prescrito. Sin embargo, su uso declinó de manera notoria después que en 1978 se publicaron los resultados del estudio efectuado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el cual se encontró que, a pesar de una reducción de 9% de las concentraciones de colesterol, el tratamiento con clofibrato no dedujo los fenómenos cardiovasculares letales, aunque disminuyeron los infartos no letales (Committee of Principal Investigators, 1978). La mortalidad total fue mucho mayor en el grupo tratado con clofibrato. La mortalidad aumentada se debió a múltiples causas, incluso colelitiasis. La interpretación de estos resultados negativos quedó empañada por el fracaso para analizar los datos según el principio de intención de tratar. En un análisis posterior se demostró que el incremento manifiesto de la mortalidad de origen no cardíaco no persistió en los pacientes tratados con clofibrato después de suspender ese último (Heady y col., 1992). Después de la publicación del estudio de la OMS en 1978, casi se abandonó el uso de clofibrato aunque dicho fármaco, así como otros dos fibratos, gemfibrozil y fenofibrato, aún se encuentran disponibles en Estados Unidos.

En dos estudios subsiguientes, el Helsinki Heart Study y el Veterans Affairs HDL Intervention Trial, se han informado efectos favorables del tratamiento con gemfibrozilo sobre los sucesos cardíacos letales y no letales, sin un aumento de la morbilidad o la mortalidad (Frick y col., 1987; Rubins y col., 1999).

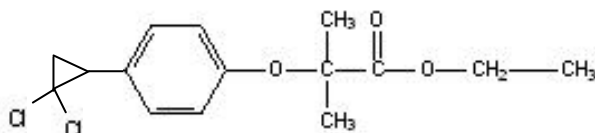
13.6.2 Propiedades Químicas

El clofibrato, el prototipo de los derivados del ácido fíbrico, es el éster de etil del *p*-clorofenoxiisobutirato. El gembifrozil es un ácido fenoxipentanoico no halogenado y, así, difiere de los fibratos halogenados. Se han creado

diversos análogos del ácido fibríco (p. ej., fenofibrato, bensafibrato y ciprofibrato) ⁽²⁵⁾.



Clofibrato



Ciprofibrato

13.6.3 Mecanismo de Acción

Pese a estudios extensos en seres humanos, aún no están claros los mecanismos por los cuales los fibratos disminuyen las concentraciones de lipoproteína, o aumentan las de HDL ⁽²⁸⁾. Estudios recientes sugieren que muchos de los efectos de estos compuestos sobre los lípidos sanguíneos están mediados por sus interacción con receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR), que regulan la transcripción de genes. Se han identificado tres isotipos de PPAR (α , β y γ). Los fibratos se unen al PPAR α , que se expresa de manera primaria en el hígado y el tejido adiposo pardo, y en menor grado en los riñones, el corazón y el músculo estriado. Los fibratos reducen los triglicéridos por medio de estimulación de la oxidación de ácidos grasos, aumento de la síntesis de LPL y decremento de la expresión de apoC-III (mediadas por PPAR α). Un aumento de la LPL incrementaría la depuración

de lipoproteínas con alto contenido de triglicéridos. Una reducción de la producción hepática de apoC-III, que sirve como un inhibidor del procesamiento lipolítico y de la depuración mediada por receptor, aumentaría la depuración de VLDL. Los incrementos del HDL-C mediados por fibrato se deben a estimulación por los PPAR α de la expresión de apoA-I y apoA-II, lo cual incrementa las concentraciones de HDL ⁽²⁸⁾.

Las cifras de LDL aumentan en muchos pacientes tratados con gemfibrozil, sobre todo en los que padecen hipertrigliceridemia. Aun así, dichas cifras no muestran cambio o disminuyen en otros, en particular en aquellos cuyas concentraciones de triglicéridos no están altas o que se encuentran tomando un fármaco de segunda generación, como fenofibrato, bezafibrato o ciprofibrato. La disminución de las cifras de LDL quizá se deban en parte a cambios del contenido de colesterol y triglicéridos de éster de colesterol; esos cambios pueden alterar la afinidad de la LDL por el receptor de LDL. También hay pruebas de que un aumento (mediado por PPAR α) de la producción hepática de SREBP-1 incrementa la expresión hepática de receptores de LDL ⁽²⁸⁾.

La mayor parte de los compuestos de ácido fibríco tiene efectos antiaterotrombóticos potenciales, incluso inhibición de la coagulación y aumento de la fibrinólisis. Estos efectos saludables también podrían alterar los resultados cardiovasculares por mecanismos no relacionados con cualquier actividad hipolipemiente ⁽²⁸⁾.

13.6.4 Efectos sobre las concentraciones de lipoproteínas

Los efectos del ácido fibríco sobre las cifras de lipoproteínas difieren mucho según sea el perfil inicial de esta última, la presencia o ausencia de una

hiperlipoproteinemia genética, las influencias ambientales relacionadas y el fármaco utilizado.

Los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia) figuran entre los que tienen capacidad de respuesta más sensible a los fibratos. Las concentraciones altas de triglicéridos y colesterol muestran disminución notoria, y los xantomas tuberoeruptivos y palmares pueden mostrar regresión completa. La angina y la claudicación intermitente también disminuyen ⁽²⁸⁾.

En personas con hipertrigliceridemia leve (p. ej., triglicéridos > 400 mg/dl), el tratamiento con fibrato reduce las concentraciones de triglicéridos hasta 50%, y aumenta las de HDL-C alrededor de 15%; las cifras de LDL-C quizá no muestren cambio, o aumenten. Los fármacos de segunda generación, como fenofibrato, bezafibrato y ciprofibrato, disminuyen las concentraciones de VLSL hasta un grado similar al producido mediante el gemfibrozil, pero también tienen más probabilidad de reducirse las LDL de 15 a 20% ⁽²⁸⁾.

Los fibratos por lo general son los mejores medicamentos para tratar hipertrigliceridemia grave y el síndrome de quilomicronemia. En tanto el tratamiento primario consta de eliminación del alcohol y de tanta grasa de la dieta como sea posible, los fibratos ayudan tanto al aumentar la depuración de triglicéridos como al disminuir la síntesis hepática de estos últimos. En sujetos con síndrome de quilomicronemia, el tratamiento de sostén con fibratos y una dieta con bajo contenido de grasa conservan las cifras de triglicéridos bastante por debajo de 1000 mg/dl; así, evitan episodios de pancreatitis ⁽²⁸⁾.

13.6.5 Absorción, biotransformación y excreción

Todos los fibratos se absorben con rapidez y eficacia (> 90%) cuando se administran con una comida, pero con menos eficacia cuando se toman con el estómago vacío. El enlace éster se hidroliza con rapidez y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el transcurso de una a cuatro horas. Más del 95% de estos medicamentos en el plasma está unido a proteína, de manera casi exclusiva al albúmina. La vida media de los fibratos varía mucho, entre 1.1 horas y hasta 20 horas. Los fármacos están ampliamente distribuidos en todo el organismo, y las concentraciones en hígado, riñones e intestino exceden las plasmáticas. Los fibratos se excretan de modo predominante como conjugados glucorónido; 69 a 90% de una dosis por vía oral se excreta en la orina; aparecen cantidades menores en las heces. La excreción de estos medicamentos está alterada en sujetos con insuficiencia renal ⁽²⁸⁾.

13.6.6 Efectos adversos

Trastornos cutáneos: Se han reportado reacciones cutáneas, principalmente alérgicas: erupciones, urticaria y prurito y, muy rara vez, fotosensibilidad. Como con otros medicamentos de esta clase, se ha reportado una baja incidencia de alopecia.

Trastornos musculares: Como con otros medicamentos de esta clase, se han reportado mialgia y miopatía, incluyendo miositis, y casos de rabdomiólisis. En la mayoría de los casos la toxicidad muscular es reversible al suspender el tratamiento (*ver Advertencias*).

Trastornos neurológicos: Reportes ocasionales de cefalea o vértigo. Sólo rara vez se ha reportado mareo o somnolencia en asociación con ciprofibrato.

Como con otros medicamentos de esta clase, se ha reportado una baja incidencia de impotencia.

Trastornos gastrointestinales: Se han dado reportes ocasionales de síntomas gastrointestinales, incluyendo náusea, vómito, diarrea, dispepsia y dolor abdominal.

En general, estos efectos secundarios fueron de naturaleza leve a moderada y ocurrieron tempranamente, haciéndose menos frecuentes a medida que el tratamiento progresaba.

Trastornos hepato biliares: Como con otros fibratos, ocasionalmente se han observado pruebas de función hepática anormales. Se han reportado muy raros casos de colestasis o de citólisis. Se han observado casos excepcionales de evolución crónica. No se dispone de datos para evaluar los efectos secundarios asociados con el uso a largo plazo y, más específicamente, con respecto al riesgo de litiasis biliar.

Trastornos pulmonares: Se han reportado casos aislados de neumonitis o de fibrosis pulmonar.

Trastornos generales: Sólo muy rara vez se ha reportado fatiga en asociación con ciprofibrato⁽²⁹⁾.

13.6.7 Interacciones farmacológicas

Combinación contraindicada con otros fibratos: Como con otros fibratos, el riesgo de rabdomiólisis y mioglobinuria puede aumentar si el ciprofibrato se usa en combinación con otros fibratos.

Combinaciones no recomendadas

- **Inhibidores de la HMG CoA reductasa:** Como con otros fibratos, el riesgo de rabdomiólisis y mioglobinuria puede aumentar si ciprofibrato se usa en combinación con inhibidores de la HMG CoA reductasa.

- **Combinaciones que requieren cautela: terapia anticoagulante oral:** Ciprofibrato se une elevadamente a las proteínas y, por tanto, es probable que desplace a otros medicamentos de sus sitios de unión con las proteínas plasmáticas.

Se ha demostrado que ciprofibrato potencializa el efecto de warfarina, lo que indica que la terapia anticoagulante oral concomitante debe administrarse en dosis reducidas y ajustarse de acuerdo con el cociente normalizado internacional INR.

Combinaciones que deben tenerse en cuenta

- **Hipoglucemiantes orales:** Aunque el ciprofibrato podría potencializar el efecto de los hipoglucemiantes orales, los datos disponibles no sugieren que tal interacción cause problemas clínicos significativos.
- **Estrógenos:** Los estrógenos pueden elevar los niveles lipídicos. Aunque podría sugerirse una interacción farmacodinámica, no se dispone en la actualidad de datos clínicos.
- **Embarazo y lactancia:** No existe evidencia sobre efectos teratogénicos de ciprofibrato, pero en dosis elevadas se han observado signos de toxicidad en pruebas teratogénicas en animales. El ciprofibrato se excreta en la leche de ratas lactando.

Puesto que no existen datos acerca de su uso durante el embarazo humano o durante la lactancia, ciprofibrato está contraindicado en el embarazo y la lactancia ⁽²⁹⁾.

13.6.8 Contraindicaciones y Advertencias

Insuficiencia renal: En casos de insuficiencia renal moderada se recomienda reducir la dosis a 100 mg de ciprofibrato día de por medio. Los pacientes deben vigilarse cuidadosamente. Ciprofibrato no debe usarse en casos de insuficiencia renal severa ⁽³⁰⁾.

Insuficiencia hepática severa. Embarazo o lactancia. Asociación con otro fibrato. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula. Para la formulación en tabletas: debido a la presencia de lactosa, este medicamento está contraindicado en pacientes con deficiencia de lactasa, galactosemia o síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa.

Advertencias especiales: Mialgia/miopatía: los pacientes deben ser advertidos de reportar de inmediato dolor muscular inexplicable, sensibilidad dolorosa a la presión o debilidad. En pacientes que reporten estos síntomas deben determinarse inmediatamente los niveles de creatina fosfocinasa (CPK) y la terapia debe discontinuarse si se diagnostica miopatía o si se encuentran niveles de CPK claramente elevados. Los eventos relacionados con el sistema muscular parecen relacionarse con la dosis y, por tanto, la dosis diaria no debe exceder 100 mg. La insuficiencia renal o cualquier condición de hipoalbuminemia, tal como síndrome nefrótico, puede aumentar el riesgo de miopatía. Como con otros fibratos, el riesgo de rabdomiólisis y mioglobulinuria puede aumentar si ciprofibrato se usa en combinación con otros fibratos o con inhibidores de la HMG CoA reductasa (ver Contraindicaciones e Interacciones). Usese con cautela en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda practicar pruebas periódicas de función hepática. El tratamiento con ciprofibrato debe discontinuarse si persisten alteraciones significativas de las transaminasas o si se evidencia daño hepático colestático. El hipotiroidismo subyacente puede causar dislipidemia secundaria y, por tanto, debe diagnosticarse y corregirse antes de iniciar el tratamiento. Por otra parte, el hipotiroidismo puede ser un factor de riesgo de miopatía. Precauciones especiales de empleo asociación con terapia anticoagulante oral: la terapia anticoagulante oral concomitante debe administrarse en dosis reducidas y ajustarse de acuerdo con el cociente normalizado internacional INR (del inglés, International Normalized Ratio)

(ver Interacciones). Si después de varios meses de terapia no se han controlado satisfactoriamente las concentraciones de lípidos séricos, deben considerarse medidas terapéuticas adicionales o diferentes⁽³⁰⁾.

13.6.9 Aplicaciones terapéuticas, Indicaciones

Trastornos primarios graves del metabolismo de los lípidos. Dislipidemia mixta con predominio de los triglicéridos e hipertrigliceridemia, cuando no es posible rebajar adecuadamente la concentración de lípidos en el suero mediante la dieta u otras modificaciones del medio de vida. En el aumento secundario grave de triglicéridos que es imposible combatir con el tratamiento de la enfermedad primaria (como la diabetes mellitus y la gota) y si no se responde a la dieta u otras modificaciones del medio de vida.

13.6.10 Posología

Sólo para administración oral.

Adultos: La dosis recomendada es de 100 mg al día. No debe excederse esta dosis.

Ancianos: Lo mismo que para adultos, pero obsérvese advertencias.

Niños: No se recomienda puesto que en niños no se han establecido seguridad y eficacia⁽³⁰⁾.

13.6.11 Almacenamiento

Almacénese a una temperatura inferior a 30 °C, lejos del alcance de los niños.



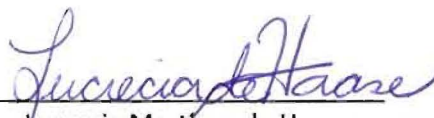
Ana Lucía Llerena Chang
Estudiante
Química Farmacéutica



Licda. Julia Amparo García Bolaños
Asesora de Tesis



Licda. Lucrecia Martínez de Haase
Revisora de Tesis



Licda. Lucrecia Martínez de Haase
Directora
Escuela Química Farmacéutica



Dr. Oscar Cobar Pinto
Decano
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia