

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

Evaluación fisicoquímica de la calidad de los comprimidos de Loratadina que se distribuyen en el Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM) y su afín en marca líder, en la ciudad capital.

Informe de tesis

Presentado por:

Cristian Alexander Romero Sandoval

Para optar el título de

Químico Farmacéutico

Guatemala, Julio de 2011.

# ÍNDICE

|   | Pag.  |
|---|-------|
| 1. Resumen .....                          | 3,4   |
| 2. Introducción .....                     | 5     |
| 3. Antecedentes                           |       |
| 3.1. Legal .....                          | 6,7   |
| 3.2. Farmacológicos .....                 | 8-10. |
| 3.3. Importancia de los comprimidos ..... | 10    |
| 3.4. Métodos de Análisis.....             | 11-19 |
| 3.5. Estudios Previos.....                | 19-21 |
| 4. Justificación .....                    | 22    |
| 5. Objetivos.....                         | 23    |
| 6. Hipótesis.....                         | 24    |
| 7. Materiales y Métodos                   |       |
| 7.1. Universo y Muestra .....             | 25    |
| 7.2. Recursos Humanos .....               | 25    |
| 7.3. Materiales y equipo.....             | 25-26 |
| 7.4. Métodos .....                        | 27-29 |
| 7.5. Diseño Estadístico .....             | 30,31 |
| 8. Resultados                             |       |
| 8.1. Ensayos físicos .....                | 32-34 |
| 8.2. Ensayos químicos .....               | 36-39 |
| 8.3. Disolución .....                     | 39-43 |
| 9. Discusión de resultados .....          | 44-48 |
| 10. Conclusiones .....                    | 49    |
| 11. Recomendaciones .....                 | 50    |
| 12. Referencias .....                     | 51-53 |
| 13. Anexos .....                          | 54-61 |

# 1. RESUMEN

El Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM) fue establecido el 1 de diciembre de 1998 como el decreto de ley 69-98 que da vida a la "LEY DE ACCESIBILIDAD DE MEDICAMENTOS".

La Loratadina de 10 mg es un antihistamínico no sedante de segunda generación, indicado para el alivio de los síntomas de congestión de las mucosas respiratorias superiores.

Esta investigación tuvo como objetivo evaluar la calidad fisicoquímica de los comprimidos de Loratadina de 10mg que se distribuyen en el PROAM de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXXII.

Se analizaron dos proveedores de Loratadina en tabletas de 10 mg, se muestrearon 3 lotes diferentes de cada uno en las ventas sociales de la ciudad capital; así como de la marca líder, que fueron adquiridos en farmacias privadas ubicadas en distintos puntos.

En los resultados obtenidos de los ensayos físicos, la marca líder cumplió con los ensayos organolépticos y las 2 marcas genéricas A y B si presentaron homogeneidad. La marca líder presenta uniformidad de pesos al igual que el genérico B, el genérico A, presentó una marcada dispersión.

Debido a que en la USP XXXII no existe un método de cuantificación por medio de espectrofotometría UV se procedió a la estandarización de un método para cuantificar tabletas de 10 mg de Loratadina. Para ello se elaboró una curva de calibración en dos espectrofotómetros UV distintos.

En los dos aparatos utilizados se obtuvieron curvas de calibración lineales y se determinó que la marca líder cumple con la especificación de la USP XXXII (90 – 110% de cantidad de Loratadina) en ambos instrumentos. El genérico A no cumple con la cantidad de Loratadina establecida por la USP XXXII, al igual que el genérico B, tanto la muestra del genérico A como del genérico B no tuvieron la concentración ideal de Loratadina en los lotes evaluados.

En la disolución se realizó una curva de calibración y se obtuvieron valores aceptables de la Marca Líder cumpliendo los 3 lotes con la cantidad requerida

(Q>85%). En cuanto al genérico A no cumplió con el factor S1 por lo que se realizó la evaluación con S2 en la cual los datos fueron aceptados, y en cuanto a los resultados del genérico B, cumplen con la especificación declarada haciendo que esta marca tenga un comportamiento similar a su afín en marca líder.

Según los resultados generales de esta investigación el genérico B es la marca más parecida a la marca líder evaluada, en comparación con el genérico A.

## 2. INTRODUCCIÓN

Garantizar la calidad de los medicamentos es una tarea diaria de los laboratorios farmacéuticos que son los encargados de promover la eficacia y seguridad de sus productos según su uso.

El Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM) asegura el acceso de toda la población a medicamentos de calidad y a precio accesible como un apoyo a la salud del país bajo la creación de una red de abastecimientos que cumplan con el objetivo de proveer medicamentos de calidad. Este programa es creado con carácter normativo centralizado y bajo parámetros de autosostenibilidad y transparencia (MSPAS, 2010).

La Loratadina es un medicamento utilizado actualmente para contrarrestar las alergias resultantes por diferentes agentes, anteriormente se utilizaba asociada con pseudoefedrina para tratar los resfriados pero esta ha sido discontinuada, motivo por el cual el presente estudio se enfoca a la evaluación fisicoquímica de las tabletas de Loratadina sin pseudoefedrina (Vicepresidencia de la Republica, 2009).

El presente estudio es un respaldo informativo acerca de la calidad fisicoquímica que poseen estas tabletas distribuidas por el Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM) a la población en general, que va desde la evaluación del empaque, sus características organolépticas, cuantificación de principio activo y disolución de tabletas.

Es importante mencionar que los medicamentos distribuidos por el PROAM son de precio más accesible para la población en general; por lo cual se compararon los resultados fisicoquímicos con el producto afín en marca líder para establecer su calidad a un bajo precio y cumplió con las especificaciones según la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXXII.

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1 MARCO LEGAL.**

El Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM) fue creado en 1997 para asegurar el acceso de toda la población a medicamentos de calidad y bajo precio, dando un apoyo sustantivo a la salud del país a través de la creación y fortalecimiento de una red de establecimientos que aseguren dichos objetivos (MSPAS, 2010).

Aunque el Programa se inicio en el año 1997 fue legalmente establecido el primero de diciembre de 1998 como el Decreto de ley 69-98 que da vida a la "LEY DE ACCESIBILIDAD DE MEDICAMENTOS", misma que crea el Programa de Accesibilidad de Medicamentos (Ver Artículo 1 del Decreto No. 69-98) (MSPAS, 2010).

Esta ley consigna que: El PROAM fue creado para promover el abastecimiento y abaratamiento de medicamentos de calidad y otros insumos para la recuperación de la salud, en farmacias estatales, farmacias municipales ya establecidas o que en el futuro se establezcan, y ventas sociales de medicamentos (MSPAS, 2010).

#### **3.2 NOMENCLATURA DE LOS FÁRMACOS**

##### **3.2.1 MEDICAMENTO ORIGINAL, INNOVADOR O DE PATENTE**

Producto farmacéutico que fue elaborado mediante una investigación exhaustiva, y que es protegido por una patente durante 20 años, para que el laboratorio farmacéutico que lo descubrió pueda venderlo de manera exclusiva y así resarcir sus gastos de investigación. Vencida esta patente, cualquier laboratorio fabricante puede venderla, ya sea como producto de marca o como genérico (Irving, 2002).

##### **3.2.2 MEDICAMENTO LÍDER**

Producto farmacéutico, original o genérico, que posee el mayor índice de venta en una región determinada (Irving, 2002).

### 3.2.3 **MEDICAMENTO COPIA**

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

### 3.2.4 **MEDICAMENTO GENÉRICO**

Producto farmacéutico químicamente igual al medicamento original y al copia; que posee un nombre oficial o Denominación Común Internacional (DCI), el cual es adoptado por los organismos oficiales, nacionales o internacionales, para denominar un fármaco determinado. Este nombre es elegido aprobado y divulgado por la Organización Mundial de la Salud. (Irving, 2002).

## 3.3 **ANTECEDENTES FARMACOLOGICOS**

### 3.3.1 **Indicaciones**

Loratadina es un antihistamínico no sedante de segunda generación, indicado para el alivio de los síntomas nasales y oculares de la congestión de las mucosas respiratorias superiores, como las observadas en el caso de rinitis alérgica y el resfriado común, estornudos, prurito y rinorrea. También para el alivio de los síntomas y señales de urticaria crónica, angioedema y otras afecciones dermatológicas alérgicas (Thomson y Medline plus, 2007. Harvey, Champe, Myceck, Gertner y Perper, 2006).

La Loratadina se usa para aliviar en forma temporal los síntomas de la fiebre del heno (alergia al polen, polvo u otras sustancias en el aire) y otras alergias (Thomson, Medline plus, 2007).

### 3.3.2 **Presentación:**

Oral: Tabletas de 10mg; tabletas efervescentes de 10 mg; Jarabe de 1mg/ml. (Katzung, 2007).

### 3.3.3 **Farmacocinética**

La Loratadina es activa por vía oral. Después de su administración, el comienzo de la acción antihistamínica tiene lugar hacia las 1-3 horas con un efecto máximo a los 1-12 horas y una duración del efecto que se extiende a más de 24 horas. La Loratadina se une a las proteínas del plasma en un 97% y se excreta en la leche materna (Vademecum, 2009).

Experimenta un metabolismo hepático intenso a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, originando metabolitos inactivos. La semivida de eliminación de la Loratadina y de sus metabolitos es de 8.4 horas y 28 horas, respectivamente. La eliminación tiene lugar por vía renal y fecal (Vademecum, 2009).

### 3.3.4 **Mecanismo de acción**

Al igual que otras antihistaminas H1, la Loratadina no evita la liberación de Histamina sino que compite con la Histamina en los receptores H1. Este antagonismo competitivo evita que la Histamina se fije a su receptor y bloquea los efectos de la misma sobre los receptores del tracto digestivo, útero, grandes vasos y músculos bronquiales. Los bloqueantes H1 tienen una serie de propiedades que comparten con anticolinérgicos, antiespasmódicos y bloqueantes gangliónicos y adrenérgicos.

Sin embargo, la Loratadina está prácticamente desprovista de efectos anticolinérgicos y los estudios in vitro han puesto de



manifiesto que este fármaco sólo tiene una débil afinidad hacia los receptores colinérgicos y alfa-adrenérgicos (Katzung, 2007).

### 3.3.5 Eficacia clínica

En grandes series de estudios comparativos con pacientes que presentan rinitis alérgica estacional, el tratamiento a corto plazo (2 a 3 semanas) con Loratadina (10 mg/día) demostró ser superior al placebo y presentó igual efectividad que otros fármacos utilizados en las alergias.

La efectividad clínica de este antihistamínico selectivo en el tratamiento del asma aún no se ha aclarado. Los resultados conflictivos, así como el reducido número de pacientes estudiados en estos ensayos hasta la fecha no han provisto de resultados concluyentes. Por lo tanto, señalan, estos datos no apoyarían el uso de loratadina en el asma (Haria, Fitton, y Peters. 2007).

### 3.3.6 Dosificación y Administración

La Loratadina se presenta en 2 formulaciones: tabletas de 10 mg y jarabe de 5 mg/ml. La dosis recomendada en adultos es de 10 mg/día, mientras que en niños de 2 a 12 años con peso menor de 30 kg están indicados 5 mg/día. Si bien resulta necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, no se requieren modificaciones de la misma en los que presentan insuficiencia renal o en los ancianos (Haria, Fitton y Peters, 2007).

### **3.3.7 Contraindicaciones**

La Loratadina está contraindicada en individuos que tengan hipersensibilidad al fármaco, asma, durante la lactancia y evitar su uso durante el embarazo. No se deben usar en los neonatos debido a la posibilidad de una estimulación paroxística del sistema nervioso central (Vademecum, 2009).

### **3.3.8 Efectos adversos**

Efectos menos frecuentes: nerviosismo, dificultad respiratoria, fatiga, hipercinesia, dolor abdominal, conjuntivitis, disfonía, malestar general, infecciones respiratorias altas (Vademecum, 2009)

Generales: cefalea, somnolencia, fatiga, boca seca (Carranza, 1984).

## **3.4 Importancia de los comprimidos**

La importancia de esta forma farmacéutica se justifica por sus ventajas, que son las siguientes:

- 3.4.1** Fácil empleo: Los comprimidos presentan un reducido volumen y su firmeza es suficiente para resistir las manipulaciones de acondicionamiento y de transporte.
- 3.4.2** Dosificación precisa por unidad posológica.
- 3.4.3** Medio seco y concentrado, que favorece una buena conservación.
- 3.4.4** Forma particularmente interesante para principios activos poco solubles.
- 3.4.5** Fabricación industrial a gran escala, y como consecuencia, precio de venta poco elevado.

**3.4.6** Los sabores desagradables de determinados principios activos resulta menos perceptibles que en medio líquido, pudiendo quedar completamente enmascarado mediante recubrimiento (Le hir, 1995).

### **3.5 Desventajas.**

**3.5.1** El comprimido es una forma compacta, por la que, si la disgregación no se realiza de forma rápida, puede ser perjudicial para la mucosa del tubo digestivo.

**3.5.2** La puesta en el órgano blanco es compleja: Si el modo de fabricación no está perfectamente estudiado, existe el riesgo de que el comprimido no se disgregue en el tubo digestivo.

**3.5.3** Los principios líquidos y las mezclas delicuescentes no pueden formularse como comprimidos, excepto si están en cantidades muy reducidas (Le hir, 1995).

### **3.6 Métodos de análisis**

Existen varios métodos instrumentales para cuantificar este principio activo, entre los cuales pueden mencionarse en orden de importancia:

#### **3.6.1 Prueba de identificación por cromatografía en capa delgada.**

- *Solución de prueba:* Transferir una cantidad de Tabletas, pesada con exactitud, que equivalga aproximadamente a 20 mg de loratadina, a un tubo de centrifuga. Agregar 5 ml de una mezcla de cloroformo y metanol (1:1) rotar durante 30 minutos y centrifugar.
- *Solución estándar:* Disolver una cantidad, pesada con exactitud, de aproximadamente 20 mg de ER loratadina USP en 5 ml de una mezcla de cloroformo y metanol (1:1) y mezclar.
- *Volumen de aplicación:* 5 microlitros.
- *Fase móvil:* Éter Etílico y Dietilamina (40:1) en una cámara con recubrimiento interno de papel (USP XXXII, 2009).

### 3.6.1.1 Cromatografía Plana

Entre los métodos de cromatografía plana figuran la *cromatografía de capa fina (TLC)*, la *Cromatografía en papel (CP)* y la *electrocromatografía*.

Cada uno de ellos utiliza una capa plana y relativamente fina de material que se sostiene por sí misma o se aplica como recubrimiento sobre la superficie de vidrio, plástico o metal. La fase móvil avanza a través de la fase estacionaria por capilaridad, ayudada en ocasiones por la acción de la gravedad o de un potencial eléctrico.

A la cromatografía plana se le denominó en una época cromatografía bidimensional, aunque esa denominación se ha llegado a significar hoy el acoplamiento de dos técnicas cromatográficas con diferentes mecanismos de separación.

Casi toda la cromatografía plana se basa actualmente en la técnica de capa fina, que es más rápida, tiene mejor resolución y resulta más sensible que su equivalente en papel. (Skoog, 2001).

### 3.6.1.2 Principios de cromatografía de capa fina

Las separaciones en capa fina típicas, se realizan en una placa de vidrio recubierta con una capa adhesiva delgada de partículas finamente divididas; esta capa constituye la fase estacionaria. Las fases móviles se asemejan también a las que se emplean en cromatografía de líquidos de alta resolución (Skoog, 2001).

### 3.6.1.3 Preparación de placas de capa fina

Una placa de capa fina se prepara esparciendo una suspensión acuosa del sólido finamente molido, sobre la superficie limpia de

una placa de vidrio o plástico, o de un portaobjetos de microscopio. Con frecuencia se incorpora un aglomerante a la suspensión acuosa para reforzar la adhesión de las partículas sólidas al vidrio y de unas con otras. Se deja entonces que la placa repose hasta que la capa se asiente y se adhiera firmemente a la superficie; para ciertos propósitos se puede calentar la placa en un horno durante varias horas. Algunas tiendas de materiales químicos ofrecen placas previamente recubiertas de diversos tipos (Skoog, 2001).

#### **3.6.1.4 Desarrollo de la placa**

Es el proceso en el cual una muestra es transportada a través de la fase estacionaria mediante una fase móvil. Es análogo a la elución en la cromatografía de líquidos. La forma más común de desarrollar una placa consiste en verter una gota de la muestra cerca de uno de los bordes de la placa (las dimensiones de la mayoría de las placas son 5 X 20 ò 20 X 20 cm) y marcar su posición con una lápiz. Una vez que el disolvente de la muestra se ha evaporado, la placa se coloca en un recipiente cerrado, saturado con los vapores del disolvente de desarrollo, el eluyente. Un extremo de la placa se sumerge en el eluyente, teniendo cuidado de evitar el contacto directo entre la muestra y el disolvente. Cuando el eluyente ya ha recorrido la mitad o dos tercios de la longitud de la placa, se retira esta del recipiente y se la deja secar. Entonces se determina las posiciones de los componentes por distintas formas (Helman, 1982).

- ❖ Específicamente para este estudio se realizaron los siguientes métodos instrumentales:

### 3.6.2 Espectroscopía de absorción molecular Ultravioleta y Visible.

La absorción de radiación ultravioleta y visible por parte de las moléculas ocurre en una o más bandas de absorción electrónicas, cada una de las cuales se compone de muchas líneas muy juntas pero discretas.

Cada línea surge de la transición de un electrón del estado fundamental a uno de los muchos estados de energía vibratoria y rotatoria relacionados con cada estado de energía electrónica excitada. Puesto que existen muchos de estos estados vibratorios y rotatorios, y además su energía difiere muy poco, el número de líneas contenidas en la banda característica es bastante grande y su desplazamiento entre sí es muy pequeño (Skoog, 2001).

La energía de un haz radiante disminuye en relación con la distancia que viaja a través de un medio absorbente. También disminuye en relación con la concentración de iones o moléculas absorbentes presentes en el medio. Estos dos factores determinan la proporción de la energía incidente total que es transmitida (Willard, Merrit y Dean, 1991).

La disminución de la energía radiante de radiación monocromática que pasa a través de un medio absorbente homogéneo, se establece cuantitativamente por la ley de Beer.

$A = abc = \text{Log}^{10} (I_0/I)$ , en donde:

A = Absorbancia: Logaritmo en base 10 del inverso de la transmitancia (T), entre los términos descriptivos usados anteriormente se incluye densidad óptica y extinción.

a= absortividad: Cociente de dividir la absorbancia (A) entre el producto de la concentración de la sustancia (c), y la longitud de la trayectoria de la energía luminosa (b).

b= Longitud de la trayectoria expresada en centímetros.

c= Concentración de la sustancia expresada en gramos por litro.

T = Transmitancia : Cociente de dividir la energía radiante transmitida por la sustancia presente en el medio entre la energía radiante incidente (Skoog, 2001. Farmacopea Mexicana, 2004. Willard, Merrit y Dea, 1991).

### **3.6.3. Disolución**

Se define como disolución al proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución, o simplemente es el proceso en el cual una sustancia sólida se disuelve en un medio.

La prueba de disolución es una prueba fisicoquímica que evalúa la cantidad de droga evaluada en un medio específico, bajo condiciones estandarizadas durante un periodo de tiempo determinado. (OPS&FDA, 2002).

Las variables más importantes a considerar para establecer las condiciones de disolución son: la selección del aparato de disolución, del volumen y medio de disolución y de la velocidad de agitación; la temperatura (37°C), la duración de la prueba, los perfiles de disolución,

las especificaciones y límites de aceptación y la selección y validación del método analítico ((OPS&FDA, 2002).

### **3.6.3.1 Disolución y equivalencia**

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

En la presencia de cambios menores, la disolución de un solo punto puede ser adecuada para asegurar que no existen cambios en la calidad y en las características del producto. Para mayores cambios, la comparación de perfiles de disolución bajo condiciones idénticas para el producto antes y después del cambio es recomendada. Los perfiles de disolución son considerados iguales en virtud de la totalidad de los perfiles y la similitud de cada punto muestreado en el tiempo de disolución. La comparación de los perfiles de disolución puede llevarse a cabo utilizando un modelo independiente o modelos dependientes (Vecina, 2002).

### **3.6.3.2 Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud.**

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

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



Donde  $n$  es el número de puntos en el tiempo,  $R_t$  son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo  $t$  y  $T_t$  son los valores de disolución del lote analizado al tiempo  $t$ . (19)

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud ( $f_2$ ). El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas.

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

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de  $f_2$  es  $<50$ . Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 10 minutos), y no deberá ser más del 10% en los otros puntos temporales.

Debe notarse que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de  $f_2$ . (Parfitt, 1999).

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

curva resulta superponible con la curva plasmática obtenida en el estudio *in vivo*, entonces hay una correlación punto a punto que es lo que se define como nivel A de correlación.

Para productos de liberación inmediata se han obtenido muy pocas correlaciones, ya que en muchos casos la disolución no es el paso limitante de la velocidad de absorción (Polli, 1997).

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

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

Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) utilizando las ecuaciones.

Para que las curvas se consideren similares los valores de f1 deben estar cercanos a 0 y los valores de f2 deben estar cercanos a 100. Generalmente, valores de f1 debajo de 15 (0-15) y valores de f2 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. (FDA, 1997).

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

- Las medidas de los lotes analizados y referencia se deben de tomar exactamente bajo las mismas condiciones. Los puntos en los tiempos de disolución para ambos perfiles

deben ser los mismos (ej. 15, 30, 45, 60 minutos). El lote utilizado como referencia debe ser de reciente fabricación.

- Solamente se considera una medición después de la disolución del 85% para ambos productos.
- Para aceptar los datos promedios de concentración, el coeficiente porcentual de variación en los tiempos tempranos (ej, 15 minutos) no deben ser mayores al 20% y los otros puntos no deben ser mayores del 10%. (FDA, 1997).

### **3.6.3.3. Diseño de equipos de disolución.**

Se reconocen dos categorías generales: los métodos con cubetas y los sistemas con compartimientos abiertos con flujo abierto.

El diseño del aparato afecta los resultados de la disolución a través de una cantidad de factores. Estos incluyen la geometría y la estructura del recipiente, el tipo y la intensidad de la agitación así como la composición y el volumen del medio de disolución.

Estos factores a su vez afectan la velocidad de erosión del preparado sólido intacto sobre las partículas, la dispersión de las partículas desintegradas, la homogeneidad del líquido de disolución y finalmente la reproducibilidad del sistema de una corrida a otra. (Remington, 2003).

#### **3.6.3.3.1 Métodos con cubetas (= vasos)**

Estos incluyen todos los sistemas con compartimientos cerrados con un mecanismo mezclador por convección forzada, en los cuales hay un volumen relativamente grande del medio de disolución (200 a 2.000 ml.) en una cubeta o vaso de precipitación y la agitación se lleva a cabo por medio de un mecanismo

agitador, de rotación o de oscilación. Los dos aparatos oficiales descritos en la USP pertenecen a esta categoría.

Específicamente, la metodología de disolución de tabletas de Loratadina, se encuentra detallada en el área de metodología de esta investigación.

### **3.7 Estudios Previos**

Respecto a la Loratadina no se encontraron investigaciones previas; sin embargo existen estudios acerca de evaluaciones de calidad realizadas a otros productos reportados en informes de tesis de estudiantes de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, así como también la existencia de un informe de tesis con relación a este por el tipo de institución involucrada.

- 3.7.1** Leiva, L. (2011). Determinó la intercambiabilidad terapéutica de ciprofloxacina genérica de 500 mg en tabletas recubiertas elaboradas en Guatemala a través de perfiles de disolución, en el cual concluyó que los medicamentos genéricos de ciprofloxacina de 500 mg utilizados son bioequivalentes terapéuticos con el medicamento innovador.
- 3.7.2** Fernandez, C. (2010). Realizó una determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala comparados con el medicamento innovador mediante perfil de disolución, concluyendo que ninguna de las marcas genéricas estudiadas es intercambiable terapéuticamente con el medicamento innovador, sin embargo demostró que todas las marcas cumple con la prueba de disolución descrita por la farmacopea de los Estados Unidos de America USP XXXII.
- 3.7.3** Sorales, S. (2010). Comparó entre los perfiles de disolución de albendazol genérico de tres marcas comerciales de producción

Guatemalteca y el producto innovador según la USP XXX, de acuerdo al modelo independiente, en el cual solo un producto genérico cumplió con los factores de diferencia y similitud.

- 3.7.4** Castillo, C. (2009). Llevo a cabo un perfil de disolución de comprimidos de warfarina sódica de 5 mg de todas las marcas genéricas Guatemaltecas comparado con la marca líder, en el cual determinó que dos de las tres marcas genéricas guatemaltecas cumplieron con el rango de aceptación del factor de similitud por medio del perfil de disolución con respecto a la marca original. (Castillo, 2009).
- 3.7.5** López, I. (2008). Evaluó la determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500 mg en capsulas producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia mediante perfiles de disolución en el cual se determino que la amoxicilina de los laboratorios nacionales es bioequivalente e intercambiable a la amoxicilina original (Lopez, 2008).
- 3.7.6** Guevara, A. (2008) identificó y cuantificó fluconazol como principio activo en productos genéricos que se expenden en farmacias sociales. En este estudio el 100% de las muestras analizadas cumplieron con la prueba de identificación del fluconazol, el 70.37% cumplieron con el ensayo de cuantificación y el 100% cumplieron con características organolépticas y variación de peso (Guevarra, 2008).
- 3.7.7** Sajquim, S. (2007). Estudió la equivalencia terapéutica entre aciclovir genérico y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución en el que se consideró equivalente terapéutico a 2 de las 3 marcas de aciclovir genérico de 200 mg. A la vez que las 3 marcas comerciales cumplieron con el porcentaje de disolución especificado por la farmacopea americana. (Sajquim, 2007).
- 3.7.8** Kreitz, J. (2006) Realizo un estudio con intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica Guatemalteca y original por medio de comparación de perfiles de disolución en la cual se determino que la

ranitidina genérica no es equivalente terapéutico de ranitidina original. (Kreitz, 2006).

- 3.7.9** Velásquez, C. (2005). Evaluó la calidad de los analgésicos tipo diclofenaco distribuidos en el Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM) en el cual se estudiaron dos proveedores y uno de ellos se consideró de mala calidad (Velasquez, 2005).
- 3.7.10** García, Z. (2000). Realizó un estudio comparativo de los rangos de disolución de tabletas a base de pseudoefedrina y loratadina de liberación controlada, distribuidos en Guatemala, en el cual ninguna marca de las tres analizadas libera el porcentaje de principio activo pseudoefedrina. (Garcia, 2000).

## 4. JUSTIFICACIÓN

Debido a que la Loratadina es un fármaco utilizado ampliamente por la población Guatemalteca para el tratamiento de alergias, su demanda es elevada en las ventas sociales del PROAM según entidades encargadas de su distribución, por lo que debe cumplir con las normas de aseguramiento de calidad establecidas mediante una evaluación fisicoquímica comparándolos con la marca líder de Loratadina, con el fin de garantizar su seguridad y eficacia a los pacientes que requieran de este medicamento.

En la Ciudad de Guatemala existe un alto porcentaje de personas que diariamente presentan síntomas característicos de un estado alérgico, entre los factores que los desencadenan se pueden mencionar a los ambientales (polvo, polen y gases en el ambiente), también existen los factores laborales (trabajo en el campo, alergias a sustancias químicas, estrés laboral). Estos factores producen una disminución de las defensas en las personas y provocan que el cuerpo secrete Histamina que es la sustancia encargada de desarrollar los síntomas de estornudos, secreción nasal, picazón en los ojos, nariz y garganta (Harvey, Champe, Myceck, Gertner y Perper, 2006).

Por ello es importante evaluar la calidad de este medicamento y garantizar a las personas sobre la eficacia de su uso a pesar de su bajo costo, como también informar sobre los efectos indeseables que se puedan presentar que en el caso de la Loratadina el efecto característico es la somnolencia y en menor porcentaje cefalea y fatiga, sin embargo existen marcas comerciales que presentan la característica de no provocar somnolencia lo cual genera una ventaja en la terapéutica (Harvey, Champe, Myceck, Gertner y Perper, 2006. Katzung, 2007).

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 GENERAL:

Evaluar la calidad fisicoquímica de los comprimidos de Loratadina de 10mg que se distribuyen en el PROAM y compararlo con su afín de marca líder de acuerdo a parámetros establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXXII.

### 5.2 ESPECÍFICOS:

- 5.2.1 Determinar si los comprimidos de Loratadina de PROAM y marca líder, cumplen con las especificaciones de calidad: aspecto, uniformidad de dosis.
- 5.2.2 Identificar y cuantificar la Loratadina como principio activo en los comprimidos de 10 mg, que se distribuyen en las ventas sociales de medicamentos PROAM.
- 5.2.3 Evaluar los comprimidos de Loratadina en cuanto a su comportamiento de disolución establecido por la farmacopea de los Estados Unidos USPXXXII.
- 5.2.4 Comprobar si los comprimidos de Loratadina de interés de PROAM y su afín en marca líder cumplen o no la normativa según USP XXXII, en cada aspecto y en general.



## **6. HIPÓTESIS**

Los comprimidos de Loratadina de 10mg distribuidos por el Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM), cumplen con las especificaciones de calidad establecidas por la USP XXXII para este producto.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1 Universo y muestra:

**7.1.1 Universo:** Comprimidos de Loratadina de 10 mg. como principio activo en su forma farmacéutica tipo tableta distribuidos y comercializados en Guatemala.

**7.1.2 Muestra:** Tabletas de Loratadina de 10 mg del Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM) de dos diferentes marcas, y tabletas de Loratadina de 10 mg de marca líder. Se tomara como muestra: 10 blíster con 10 tabletas siendo un total de 100 tabletas por marca de 3 lotes diferentes.

### 7.2 Recursos humanos:

**7.2.1. Autor:** Br. Cristian Alexander Romero Sandoval

**7.2.2 Asesora:** Licda. Julia Amparo García Bolaños

**7.2.3 Revisora:** Licda. Aylin Santizo Juárez

### 7.3 Materiales:

#### 7.3.1 Cristalería:

- Probeta de 25 ml.
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4 ml.
- Beacker de 50, 100 y 2000 ml.
- Vidrio de reloj.
- 20 Balones aforado de 50 ml.
- 5 balones aforados de 100 ml.
- Mortero
- Pistilo
- Espátula
- Frasco de vidrio ámbar con capacidad de 1 galón.

### 7.3.2 Equipo:

- **Disolutor de 6 u 8 cubetas: Aparato USP II (método de paleta)**
  - Marca: Pharma Alliance Group
  - Modelo: TDT – 08 L.
  
- **Espectrómetro UV /VIS**
  - Marca: Varian
  - Modelo: Cary, 50 Bio
  - Marca: Milton Roy
  - Modelo: Spectronic 601
  
- **Balanza analítica**
  - Marca: OHAUS
  - Campana de extracción.
  - Mesas de trabajo de Laboratorio.
  - Bata blanca
  - Guantes quirúrgicos
  
- **Reactivos:**
  - Estándar de referencia USP de loratadina
  - Ácido Clorhídrico 0.1 N
  - Metanol

## 7.4 Métodos

### 7.4.1 Ensayos físicos y químicos

- **Calidad**

Las normas generales y las especificaciones de calidad que se evaluaron con respecto a los comprimidos de loratadina son las siguientes:

- **Características Organolépticas y posológicas**

La apariencia visual fue necesaria para determinar una buena práctica de manufactura, así como también porque, con frecuencia, recibe una inspección cuidadosa por parte del paciente como del médico. (Carranza, 1984).

- **Apariencia**

Se examinó la repartición uniforme del color, presencia de moteados, espejos, seguido de un examen de la superficie auxiliado con lupa, para comprobar ausencia o frecuencia de, grietas, polvo suelto sobre la superficie. En el borde se de buscó la presencia de estrías verticales. (Carranza, 1984).

- **Color**

El comprimido presentó color blanco uniforme. (Carranza, 1984).

- **Control macroscópico**

Mediante examen visual, se verificó la homogeneidad de color en la superficie, lisa y brillante. (Vademecum, 2009).

- **Uniformidad de peso**

Como se esperaba los comprimidos tuvieron un peso individual razonablemente cercano uno con respecto al otro, en el mismo lote. Las desviaciones de peso, (es el caso más corriente) se originó en una falta de homogeneidad dimensional en el granulado. También se consideró el tamaño del granulado. Las dimensiones fueron congruentes con el tamaño de comprimido.

Tomando como referencia la USP XXXII se utilizó una muestra de 20 comprimidos. Se pesaron individualmente y se calculó el peso promedio. No más de dos (10%) difieren del peso promedio (Carranza, 1984).

- **Dimensiones del comprimido**

- Procedimiento: se midió con una regla tanto el diámetro con el borde de las tabletas así como las dimensiones del blíster. (Carranza, 1984)

## **7.4.2 ESTANDARIZACION DE METODO DE CUANTIFICACION**

### **7.4.2.1 Preparación del Estándar.**

Se pesaron 10 mg de estándar de Loratadina y se disolvieron en HCl 0.1 N en un balón de 25 ml, al no disolverse se agregó metanol. Se agitó hasta diluirse. Posteriormente se aforó a volumen en HCl 0.1 N y se tomó una alícuota de 2 ml y se aforó a 50 ml, para obtener una concentración de 0.016 mg/ml (estándar medio) recomendada para la estandarización. Luego a través de diluciones se obtuvieron 2 concentraciones por debajo del estándar medio (0.004 mg/ml y 0.008 mg/ml) y 2 concentraciones por encima (0.025mg/ml, 0.032 mg/ml).

Lecturas:

- Blanco
- Estándar.

Especificación: A longitud de onda = 280 nm

#### **7.4.2.2 Disolución**

Se utilizó el aparato 2 de la USP la cual usa una paleta metálica, por lo común recubierta por un material inerte, en lugar de la canasta. La paleta se forma de una hoja soldada a un vástago que puede ser conectado al motor de velocidad regulada.

Los comprimidos o las capsulas se dejaron caer libremente hasta el fondo de los 6 vasos y se giró la paleta con la velocidad especificada.

Medio: ácido clorhídrico 0.1 N; 900 ml.

Aparato 2: 50 rpm.

Tiempo: 60 minutos.

**Procedimiento:** Se determinó la cantidad disuelta de Loratadina a partir de la absorción UV a 280 nm, en porciones filtradas de la solución en análisis, diluidas apropiadamente, en comparaciones con una Solución estándar de concentración conocida de ER Loratadina USP en el mismo medio.

Tolerancias: No menos del 80% (Q) de la cantidad declarada de Loratadina se disolvió en 60 minutos. (Parfitt, 1999).

#### **7.4.3 Especificación para tabletas de Loratadina**

Las tabletas de Loratadina contienen no menos de 90 % y no más de 110% de la cantidad de Loratadina indicada en la etiqueta. (Parfitt, 1999).

## **7.5 DISEÑO ESTADÍSTICO**

### **7.5.1 Para los comprimidos de loratadina de 10 mg, se realizó el siguiente modelo estadístico:**

**7.5.1.1 Evaluación:** Especificaciones de calidad según normas USP XXXII. Bajo el régimen de cumple, no cumple (variables cualitativas).

- Organolépticas
- Uniformidad de dosis
- Disolución
- Identificación de principio activo
- Cuantificación de principio activo bajo el régimen de cumple, no cumple de los comprimidos de loratadina

#### **7.5.1.2 Obtención de muestra:**

Por conveniencia se sugirió por parte del departamento de estadística de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia un mínimo de 10 muestras de 3 lotes distintos de 3 marcas diferentes según proyectos anteriores por cada marca de loratadina la cual será evaluada en forma independiente.

Solamente se obtuvieron 2 marcas diferentes debido a que eran las únicas que estaban presentes en las farmacias al momento de la recolección.

### **7.5.2 Diseño de muestra PROAM:**

La adquisición de cada muestra de loratadina se realizará en días diferentes en los centros de venta del PROAM de la capital para tener una variación en el lote de cada muestra (blíster de 10 tabletas). La separación temporal de cada muestreo se estableció en 7 o 15 días para asegurar el movimiento del producto en la venta social.

### **7.5.3 Diseño de muestra marca líder:**

Se tomaron las muestras en blíster de 10 tabletas en 10 establecimientos diferentes seleccionados al azar.

### **7.5.4 Análisis de datos**

Por cada parámetro y cada marca:

Estadística descriptiva de las variables cualitativas y cuantitativas. Se clasificaron las variables según cumplan o no la norma utilizando tablas y gráficas de frecuencia.

De la misma manera que se realizaron para cada aspecto, con relación al cumplimiento o no de la norma, se reportó en función del resultado global si cumple o no cumple la especificación general.



## 8. RESULTADOS

### 8.1 Ensayos físicos

#### Aspecto

**Tabla 1. Características físicas Marca Líder**

| Lote | Aspecto visual  | Color  | Dimensiones:<br>Diámetro X<br>borde. (mm) | Blíster<br>L X A (cm) | Cumple/<br>No cumple |
|------|---|--------|---|-----------------------|----------------------|
| M1   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uniforme</li> <li>- Tabletas brillosas</li> <li>- Con ranura central en una de las caras.</li> <li>- Con impresión de marca.</li> <li>- Sin manchas.</li> <li>- Con recubrimiento</li> </ul> | Blanco | 7 X 2                                     | 8.9 X 6.9             | Cumple               |
| M2   |   |        |   |                       |                      |
| M3   |   |        |   |                       |                      |

M1: lote No.1 marca líder, M2: lote No. 2 marca líder, M3: lote No. 3 marca líder.  
L: largo, A: ancho

**Tabla 2. Características físicas Genérico A**

| Lote | Aspecto visual  | Color  | Dimensiones<br>diam X borde.<br>(mm) | Blíster<br>L X A (cm) | Cumple/<br>No cumple |
|------|---|--------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| P1   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uniforme</li> <li>- Con ranura central en una de las caras,</li> <li>- Sin manchas</li> <li>- Sin recubrimiento</li> </ul> | Blanco | 9 X 2.5                              | 8.1 X 3.5             | No cumple            |
| P2   |   |        | 9 X 3                                | 8.2 X 3.5             |                      |
| P3   |   |        | 9 X 3                                | 8.1 X 3.4             |                      |

P1: lote No. 1, P2: lote No 2, P3: lote No. 3  
L: largo, A: ancho.

**Tabla 3. Características físicas Genérico B**


| <b>Lote</b> | <b>Aspecto visual</b>                        | <b>Color</b> | <b>Dimensiones<br/>diam X borde.<br/>(mm)</b> | <b>Blíster<br/>L X A<br/>(cm)</b> | <b>Cumple/<br/>No cumple</b> |
|-------------|--|--------------|---|-----------------------------------|------------------------------|
| E1          | - Uniforme                                   | Blanco       | 6.5 X 2                                       | 10 X 4                            | No cumple                    |
| E2          | - Con ranura central<br>en una de las caras, |              | 7 X 2   | 10.4 X 4.6                        |                              |
| E3          | - Sin manchas<br>- Sin recubrimiento         |              | 6.5 X 2.5                                     | 10.4 X 4.5                        |                              |

E1: lote No. 1 genérico B, E2: lote No. 2 genérico B, E3: Lote No.3 genérico B  
L: largo, A: ancho.

### Uniformidad de dosis

**Tabla 4. Comparación de Uniformidad de Dosis en las 3 Marcas Evaluadas**

|                      | Marca Líder   |                  |                  | Genérico A       |                  |                  | Genérico B       |                  |                  |
|----------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                      | Peso en mg.   |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Tableta No.          | Lote M1       | Lote M2          | Lote M3          | Lote P1          | Lote P2          | Lote P3          | Lote E1          | Lote E2          | Lote E3          |
| 1                    | 121           | 124.2            | 121.7            | 180.5            | 165.2            | 191.8            | 109.2            | 108.7            | 108.1            |
| 2                    | 120.8         | 123.4            | 122.7            | 178.9            | 196.3            | 195.6            | 110.1            | 109.3            | 107              |
| 3                    | 120.9         | 122              | 122.2            | 176.7            | 178.2            | 192.2            | 112.5            | 108.4            | 110.2            |
| 4                    | 124.1         | 125.3            | 120.6            | 187.2            | 160.7            | 193.9            | 109.2            | 110.3            | 103.5            |
| 5                    | 124.8         | 122.5            | 127.2            | 172.6            | 174              | 191.9            | 110              | 112.1            | 110.8            |
| 6                    | 122           | 121.6            | 125.7            | 171.2            | 186.9            | 190.8            | 108              | 109.5            | 109.8            |
| 7                    | 124.7         | 119.8            | 123.1            | 179.3            | 174.1            | 186.5            | 109.1            | 107.7            | 109.4            |
| 8                    | 120.5         | 124.1            | 124.8            | 190              | 194.6            | 185.7            | 110.5            | 109.4            | 107.2            |
| 9                    | 123.6         | 125.8            | 121.3            | 185.6            | 201              | 192.5            | 109.2            | 109.9            | 110.4            |
| 10                   | 122.6         | 127              | 125.5            | 165.6            | 163.2            | 191.8            | 110.4            | 109              | 106.8            |
| 11                   | 122.8         | 123.7            | 123.3            | 185              | 176.1            | 188.4            | 109.2            | 110.4            | 107.9            |
| 12                   | 122.9         | 124.4            | 122.2            | 174.9            | 184.4            | 187.9            | 110.6            | 107.8            | 110.1            |
| 13                   | 120.9         | 123.6            | 120.8            | 185.8            | 191.1            | 190.1            | 109.8            | 108.7            | 109.2            |
| 14                   | 120.2         | 122.8            | 123.4            | 178.9            | 178.2            | 193.3            | 108.9            | 109.3            | 102.3            |
| 15                   | 121.2         | 124.6            | 122.8            | 176.5            | 180.5            | 192.6            | 109.7            | 109.9            | 105.5            |
| 16                   | 121.9         | 125.5            | 125.4            | 193.9            | 191.8            | 185.8            | 111.1            | 107.3            | 108.7            |
| 17                   | 122           | 123.7            | 123.2            | 180.5            | 180.4            | 187              | 108.6            | 108.2            | 106.5            |
| 18                   | 121.8         | 123.9            | 122.7            | 174.5            | 192.2            | 191.3            | 109.5            | 110.1            | 109.7            |
| 19                   | 121,7         | 127.4            | 127.7            | 164.7            | 179.3            | 192              | 110.7            | 110.7            | 110.8            |
| 20                   | 121.9         | 126.6            | 123.8            | 182.1            | 185.7            | 185.2            | 109.1            | 109              | 109.7            |
| <b>Promedio.</b>     | 122.1         | 124.1            | 123.5            | 179.2            | 181.7            | 190.3            | 109.77           | 109.28           | 108.18           |
| <b>Desv Est</b>      | 1.3865        | 1.87349          | 1.984            | 7.5524           | 11.0983          | 3.0534           | 1.0105           | 1.1504           | 2.3763           |
| <b>Prom-Desv inf</b> | 120.71        | 122.23           | 121.52           | 171.65           | 170.60           | 187.25           | 108.76           | 108.13           | 105.80           |
| <b>Prom+Desv inf</b> | 123.49        | 125.97           | 125.48           | 186.75           | 192.80           | 193.35           | 110.78           | 110.43           | 110.56           |
| <b>Resultado</b>     | <b>cumple</b> | <b>No Cumple</b> | <b>No Cumple</b> | <b>No Cumple</b> | <b>No cumple</b> | <b>No Cumple</b> | <b>No Cumple</b> | <b>No cumple</b> | <b>No Cumple</b> |

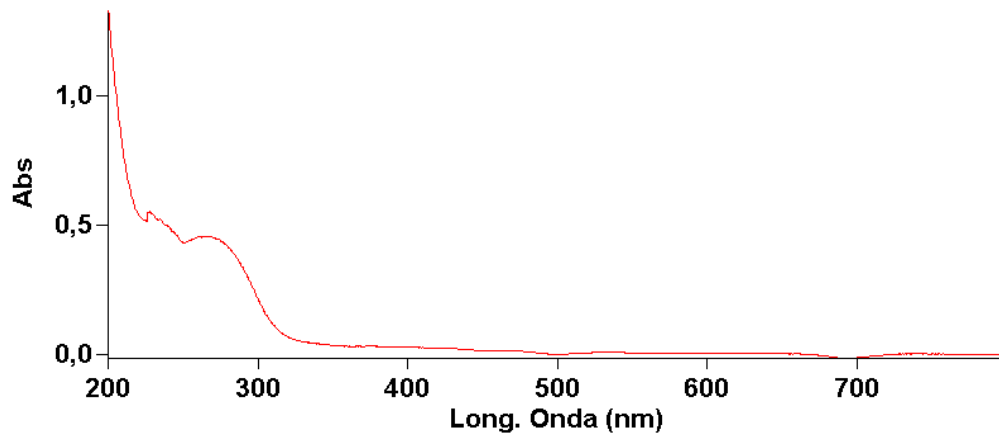
 Dato fuera del rango.

## 8.1.2 Ensayos Químicos

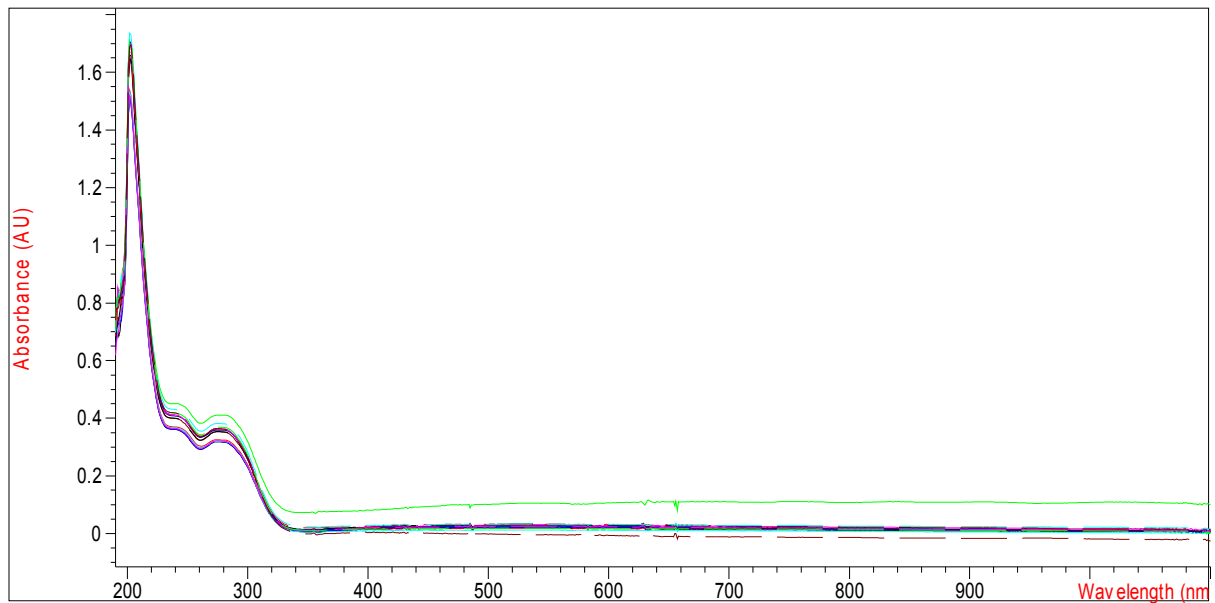
### 8.1.1 Identificación

El pico máximo de absorción para la metodología utilizada es de 280 nm para la loratadina y la grafica debe salir entre 0.4 a 1 de absorbancia en altura.

**Grafica 1, aparato 1.**



**Grafica 2, aparato 2.**



## 8.1.2 Cuantificación

### 8.1.2.1 Curva de calibración

Se preparó una solución madre disolviendo 10 ml en 25 ml, tomando una alícuota de 2 ml y aforando a 50ml para obtener una concentración de 0.4 mg/ml de la cual se tomaron 5 diluciones con concentraciones de: 0.004 mg/ml, 0.008 mg/ml, 0.016mg/ml (estándar medio) 0.024 mg/ml, y 0.032 mg/ml obteniendo los siguientes resultados:

### 8.1.2.2 Aparatos

**Tabla 5. Características de los espectrofotómetros utilizados para el análisis.**

|                                   | <b>Aparato 1</b> | <b>Aparato 2</b> |
|-----------------------------------|------------------|------------------|
| <b>Instrumento marca/modelo</b>   | Cary 50          | UAI              |
| <b>No. de Versión Instrumento</b> | 3,00             |                  |
| <b>Longitud de onda (nm)</b>      | 280,0            | 280,0            |
| <b>Modo Ordenadas</b>             | Abs              | Abs.             |
| <b>Replicados</b>                 | 5                | 5                |
| <b>Unidades</b>                   | mg/mL            | mg/mL            |

**Tabla 6. Curva de calibración de los espectrofotómetros utilizados**

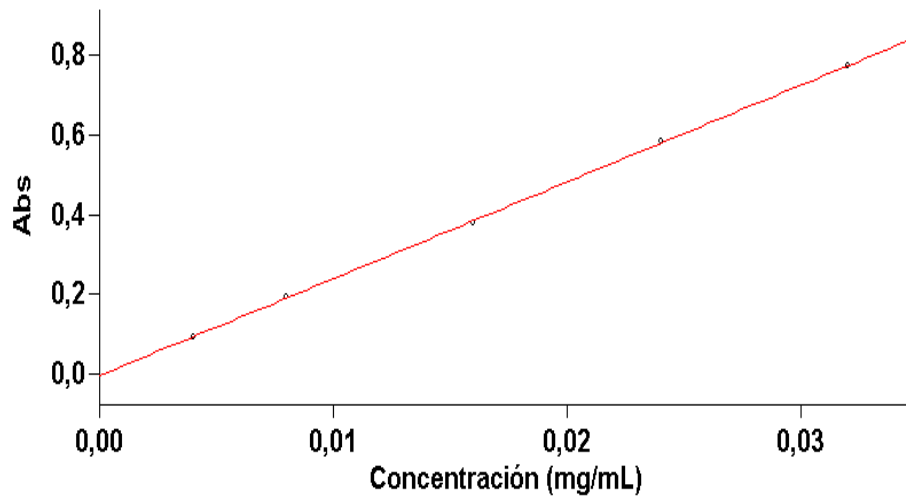
| <b>Dilución</b>  | <b>Concentración mg/mL</b> | <b>Instrumento 1 (abs)</b> | <b>Instrumento 2 (abs)</b> |
|------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>1/100 mL.</b> | 0.004                      | 0.0936                     | 0.08088                    |
| <b>1/50 mL.</b>  | 0.008                      | 0.1940                     | 0.17228                    |
| <b>2/50 mL.</b>  | 0.016                      | 0.3896                     | 0.35551                    |
| <b>3/50 mL.</b>  | 0.024                      | 0.5838                     | 0.53342                    |
| <b>4/50mL.</b>   | 0.032                      | 0.7740                     | 0.71681                    |

Ecuacion de curva de calibración aparato 1:

$$\text{Abs} = 24,31118 * \text{Conc} - 0,00323$$

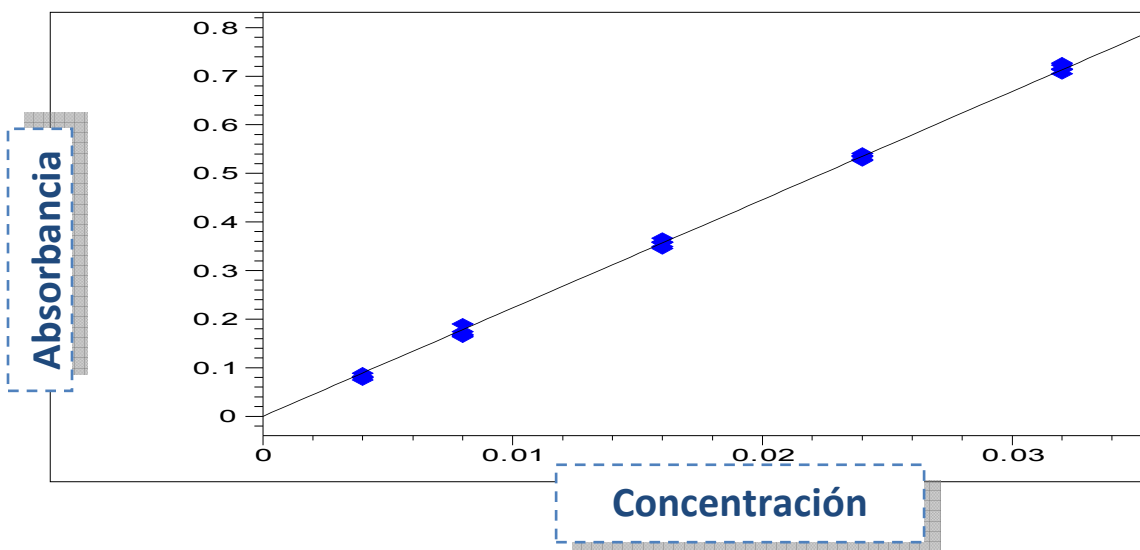
Coef. Correlación (r)

0,99985

**Grafica 3. Curva de calibración aparato 1****Ecuación de curva de calibración aparato 2**

$$C = k_1 * A$$

- Coefficient k1 4.4871E-2 mg/mL
- Std.Dev. of k1 1.7908E-4 mg/mL
- Std.Dev. of Calibration 3.9259E-4 mg/mL
- R 0.999809981

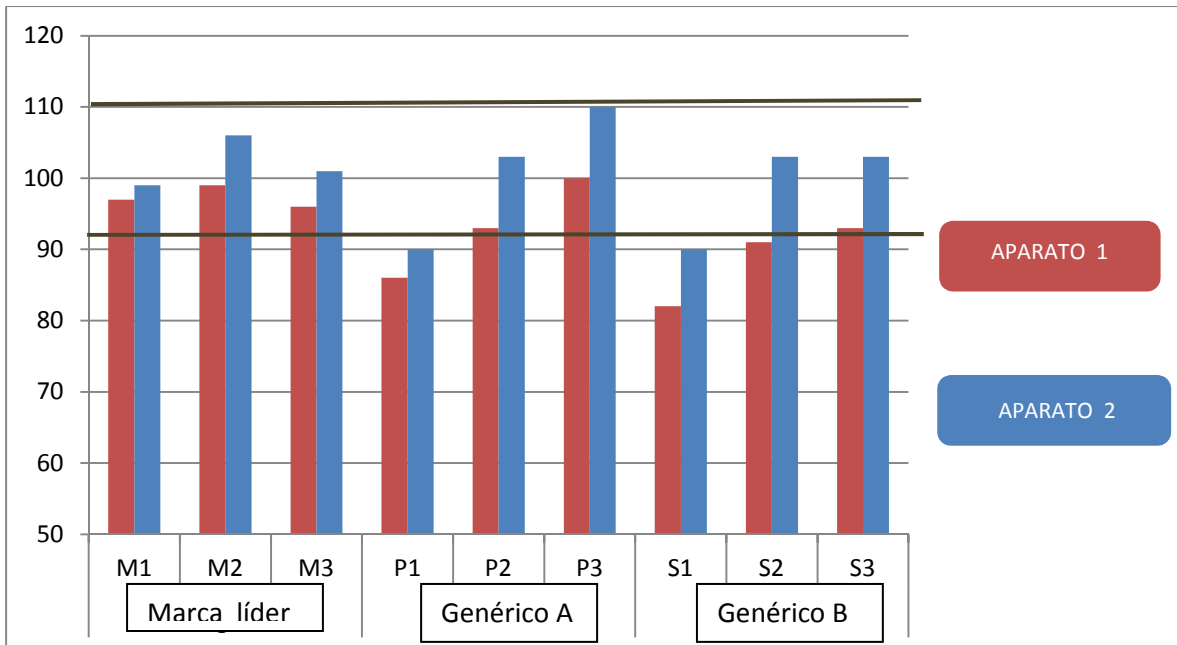
**Grafica 4. Curva de calibración aparato 2**

**Tabla 7. Resultado de cuantificación de las tres marcas evaluadas en ambos aparatos UV.**

| Lote  |    | Aparato 1                 |                              | Cumple/<br>No cumple     | Aparato 2                 |                              | Cumple/<br>No cumple |
|---|----|---------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------|
|   |    | Lectura de<br>absorbancia | Concentración<br>(90 – 110%) |                          | Lectura de<br>absorbancia | Concentración<br>(90 – 110%) |                      |
| MARCA<br>LIDER  | M1 | 0.3679                    | 97                           | Cumple                   | 0.3517                    | 99                           | Cumple               |
|   | M2 | 0.3771                    | 99                           | Cumple                   | 0.3761                    | 106                          | Cumple               |
|   | M3 | 0.3638                    | 96                           | Cumple                   | 0.3592                    | 101                          | Cumple               |
| GENERICO<br>A   | P1 | 0.3289                    | 86                           | No cumple                | 0.3216                    | 90                           | Cumple               |
|   | P2 | 0.3563                    | 93                           | Cumple                   | 0.3674                    | 103                          | Cumple               |
|   | P3 | 0.3796                    | 100                          | Cumple                   | 0.3911                    | 110                          | Cumple               |
| GENERICO<br>B   | E1 | 0.3135                    | 82                           | No cumple                | 0.3204                    | 90                           | Cumple               |
|   | E2 | 0.3464                    | 91                           | Cumple                   | 0.3671                    | 103                          | Cumple               |
|   | E3 | 0.3558                    | 93                           | Cumple                   | 0.3676                    | 103                          | Cumple               |
| Media   |    | 93                        |                              | Media                    |                           | 100.56                       |                      |
| Desviación Estándar                                     |    | 5.96                      |                              | Desviación Estándar      |                           | 6.73                         |                      |
| Nivel de confianza (95%)                                |    | 4.58                      |                              | Nivel de confianza (95%) |                           | 5.17                         |                      |
| Intervalo de confianza                                  |    | 88.42 – 97.58             |                              | Intervalo de confianza   |                           | 95.39 – 105.73               |                      |
| Coeficiente de correlación intraclass de los 2 aparatos |    |                           |                              |                          | 0.86                      |                              |                      |

### Grafica 5. Porcentajes de concentración

Rango permitido de aceptación según USP XXXII 90-110.



#### 8.1.3 disolución

Se creó una solución madre con una concentración de 0.11 mg/ml (estándar medio) de la cual se tomaron 3 diluciones para obtener concentraciones de 0.055mg/ml, 0.011mg/ml y 0.022mg/ml para determinar la curva de calibración de los 2 instrumentos utilizados, obteniendo los siguientes resultados en valor de  $Q = 80$ .

Para el ensayo S1 el valor aceptado es de  $Q+5 = 85$

Tabla 8. Curva de calibración ensayo de disolución

| Dilución   | Concentración mg/ml | Instrumento 1 (abs) | Instrumento 2 (abs) |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 5/100 ml.  | 0.055               | 0.1348              | 0.1402              |
| 10/100 ml. | 0.011               | 0.2689              | 0.2756              |
| 10/50 ml.  | 0.022               | 0.5320              | 0.54362             |

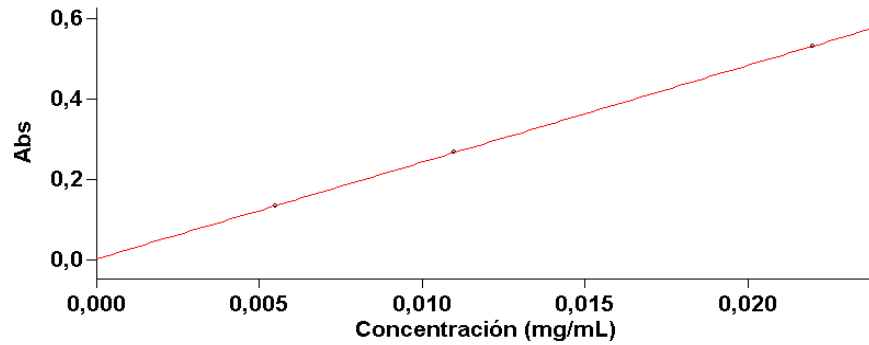


### Ecuación de curva de calibración instrumento 1

Ecuación Calib.             $Abs = 24,05397 * Conc + 0,00321$

Coef. Correlación        0,99998

**Grafica 6. Curva de calibración aparato 1.**



### Ecuación de curva de calibración instrumento 2

Calibration Curve     $C = k1 * A$

Coefficient k1        4.0280E-2

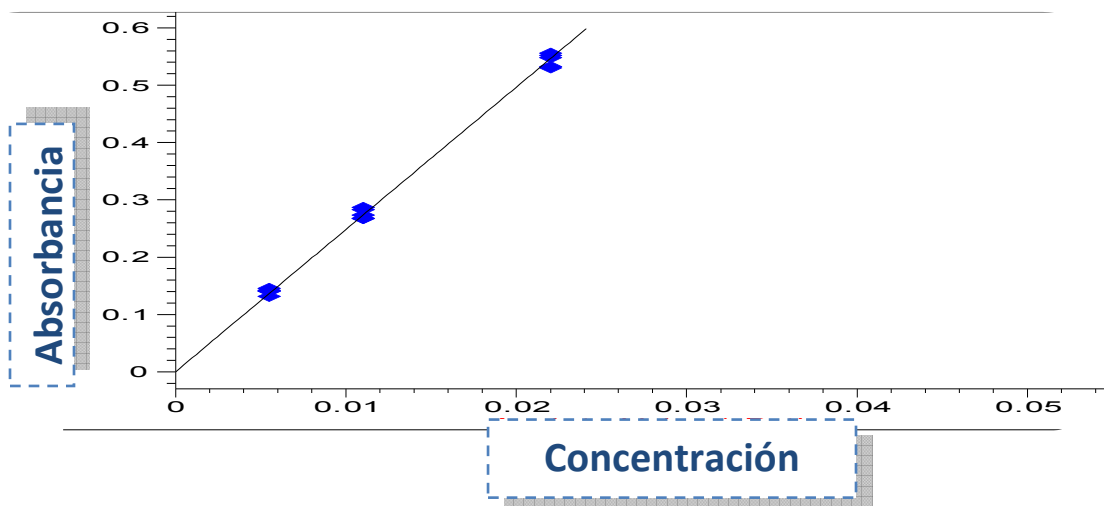
Std.Dev. of k1        2.5514E-4

Std.Dev. of Calibration    3.5688E-4

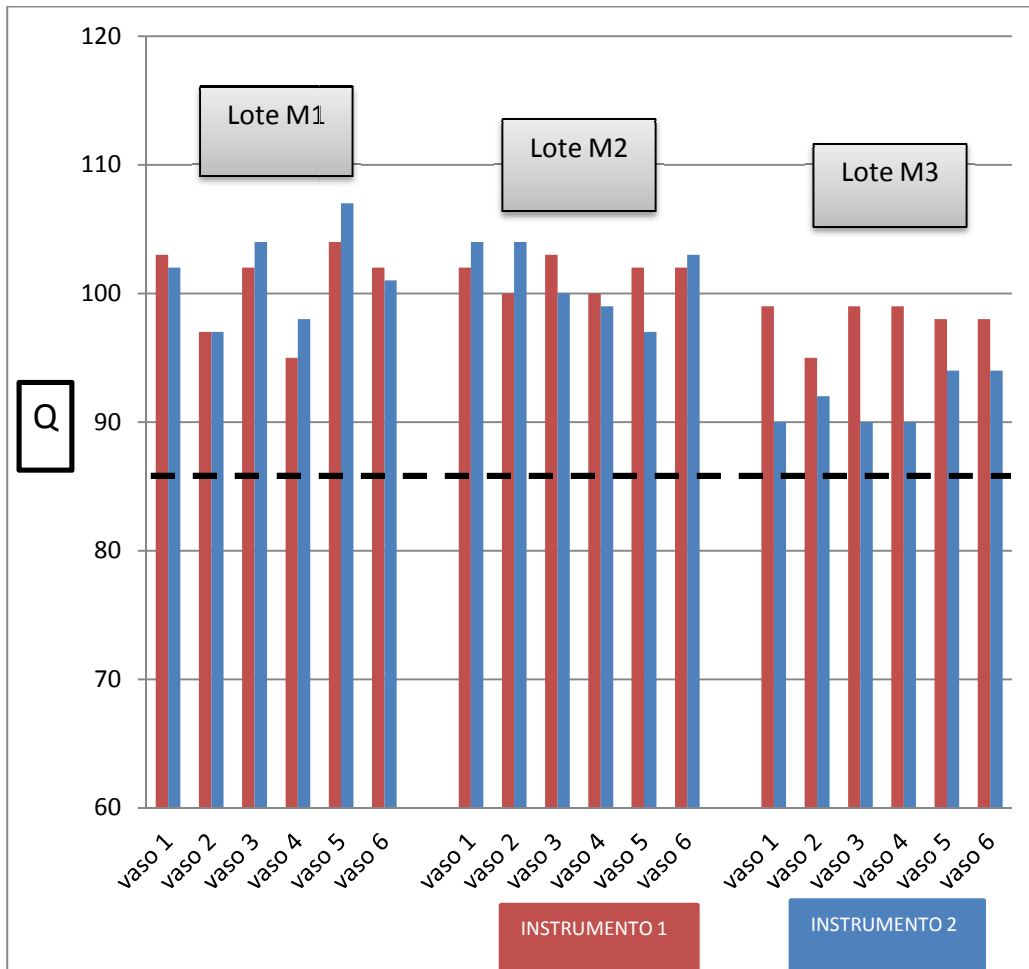
Correl. Coeff. ( $R^2$ )    0.99944

R                        0.9997

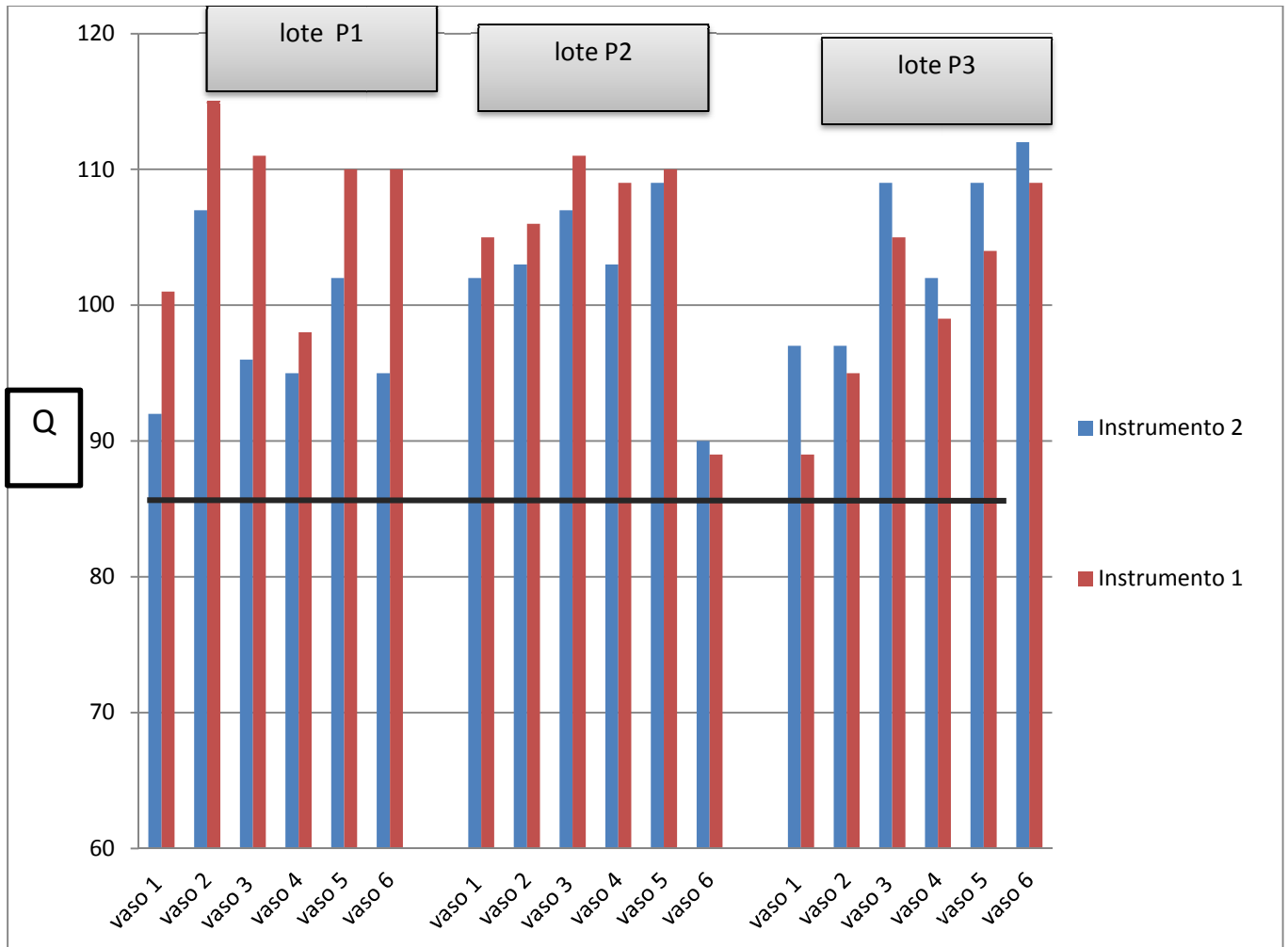
**Grafica 7. Curva de calibración aparato 2.**



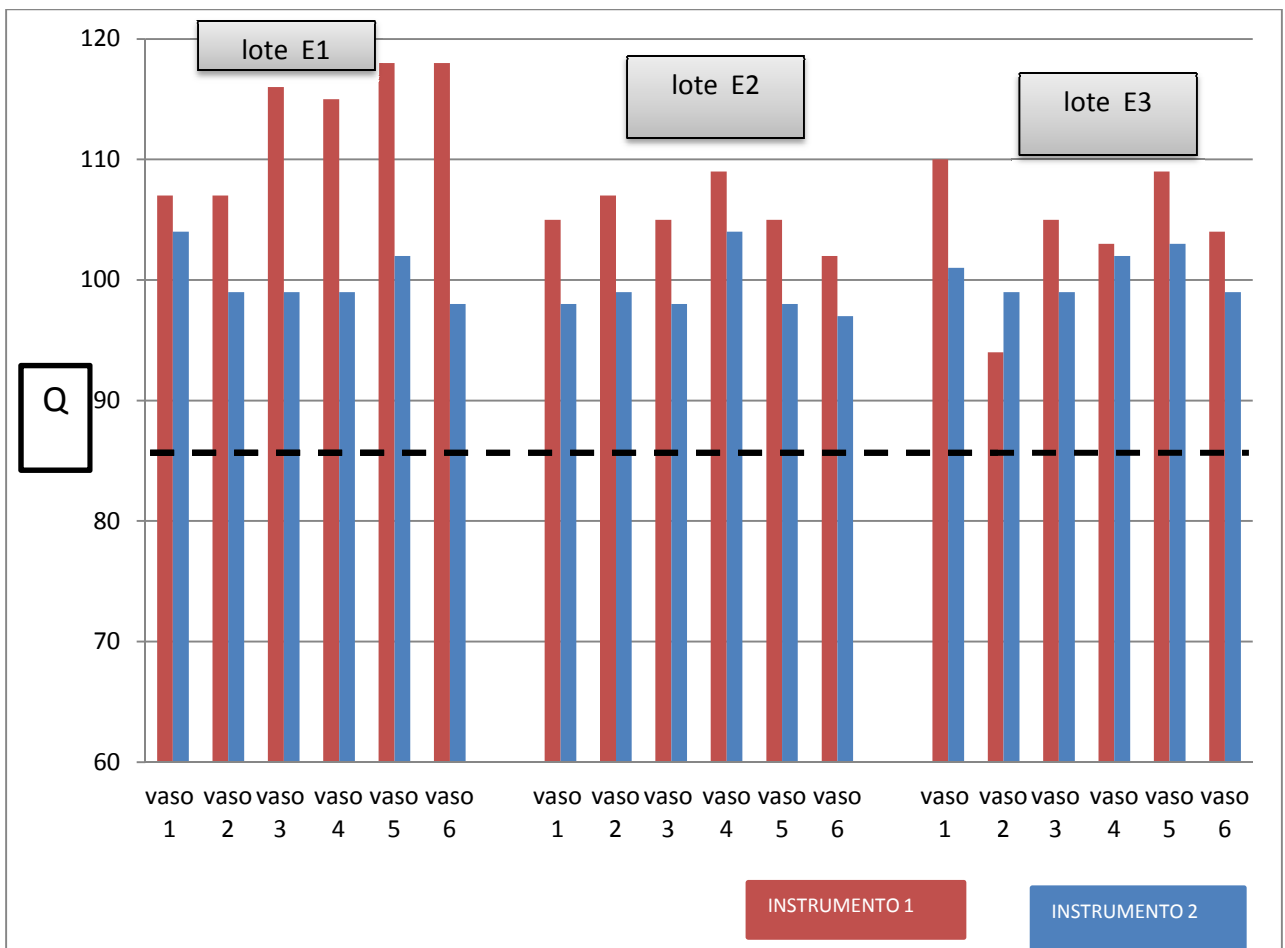
**Grafica 8. Disolución en Marca líder.**



En donde Q: es el medida de disolución aceptable para este método ( $Q > 85$ )<sup>12</sup>

**Grafica 9. Disolución en Genérico A.**

Grafica 10. Disolución en Genérico B.



## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Uno de los objetivos de este estudio era determinar si los comprimidos de loratadina del PROAM y la marca líder cumplen con las especificaciones de calidad: aspecto, uniformidad de dosis y disolución según los criterios delimitados en la USP XXXII. Para lograr esto se evaluó cada ensayo de forma independiente y luego como un contexto general con el objeto de cumplir con los objetivos propuestos.

La recolección de muestras fue a través de diversas farmacias del PROAM ubicadas en hospitales generales y en distintos puntos de la ciudad capital. Se tomaron en cuenta diferentes números de lote al recolectar tres lotes de 2 diferentes marcas de loratadina debido a que en el momento de su recolección eran las únicas disponibles. Una de las marcas es procedente de la india (Genérico A) y la otra es fabricada en el Departamento de Guatemala (Genérico B) esto con el fin de establecer criterios estadísticos necesarios para la incertidumbre de este estudio.

Para la marca líder se recolectaron 3 lotes diferentes en farmacias privadas de la capital. Todas las muestras se analizaron de la misma forma para evitar sesgos.

Como parte de la evaluación de los comprimidos de loratadina se realizaron los ensayos físicos dando los siguientes resultados para la marca líder: el aspecto de los comprimidos para los ensayos organolépticos de apariencia, poseen brillantez característica por la laca usada como recubrimiento, son homogéneas en la superficie lo cual puede apreciarse en la tabla 1.

Los genéricos evaluados presentaron homogeneidad pero no poseían recubrimiento siendo esto una variación de la formulación de los productos genéricos en comparación con la marca líder lo cual se percibe en la tabla 2 y 3 respectivamente.

El color de los comprimidos evaluados estaba distribuido uniformemente ya que la superficie de los mismos no poseía deformidades, ni grumos, por lo que se garantiza que la capa utilizada es la ideal.

La uniformidad de dosis establecida en un mínimo de 20 comprimidos de cada una de las marcas investigadas se delimita en la tabla 4, en la cual se demuestra que solamente un lote (M1) de marca líder cumple con las características de este ensayo. Esta variación puede deberse a las condiciones de metrología que afectaron el peso de los comprimidos (humedad, vibraciones y calibración no deseada de la balanza). A la vez se considera que el genérico B es el más parecido a la marca líder en cuanto a variación de pesos (grafica anexa 1,2,3).

La gráfica anexa 2 revela que el genérico A presenta una marcada dispersión en cuanto a sus pesos no cumpliendo con el rango aceptable (10%) lo que ocasiona desconfianza en cuanto a que las tabletas presenten la cantidad exacta del contenido de Loratadina que establece la etiqueta del producto.

En la identificación del principio activo de loratadina (grafica 1 y 2), la marca líder y los genéricos A y B mostraron los picos de absorbancia característicos a la longitud de onda de 280 nm, donde la loratadina tiene su mayor pico de absorbancia. Con respecto al aparato 1 solamente se presenta la grafica de identificación de la marca líder, debido a que el aparato no tiene la capacidad de graficar cada lectura en cada lote, en comparación con el aparato 2 en el que se obtuvo una grafica por lote, diferenciados por medio de colores.

En la USP XXXII no existe un método de cuantificación por medio de espectrofotometría UV por lo cual se procedió a la estandarización de un método para cuantificar tabletas de 10 mg de loratadina, para ello se elaboró una curva de calibración en dos espectrofotómetros UV distintos en marca y modelo (tabla 5) para tener mayor confiabilidad en los resultados de la curva, en la cual se creó una solución madre de un estándar con 99.1% de pureza y de esta se tomaron 5 diluciones de las cuales se crearon 5 balones para cada dilución y las lecturas de absorbancia se hicieron con cada muestra evaluada siendo un total de 25 balones

para tener 5 estándares diferentes con 5 lecturas para cada dilución, presentando únicamente el promedio de cada estándar (tabla 6), esto con el fin de obtener resultados más confiables y proporcionar validez al método seleccionado.

Los coeficientes de correlación ( $r$ ) para ambas curvas fueron 0.99985 para el aparato 1 y 0.9998 para el aparato 2, siendo estos cercanos al valor de 1, lo que indicó que las curvas de calibración son lineales, lo cual se aprecia en la grafica 3 y 4. Los valores se encuentran por encima del valor establecido para una estandarización ideal del método ( $r > 0.9996$ ) y permite asegurar la veracidad de los resultados reportados.

Las muestras de la marca líder y genérico A y B fueron tratadas del mismo modo que los estándares, y la concentración de 0.016 mg/ml fue la concentración de trabajo.

En la tabla 7 se muestran los resultados de cuantificación, observándose que la marca líder cumple con la especificación de la USP XXXII (90 – 110% de cantidad de loratadina) obteniéndose datos similares en ambos instrumentos (grafica 5).

El genérico A, con respecto a cantidad de loratadina aceptable (90-110%) no cumple con la especificación USP XXXII en un lote característico, de la misma manera el genérico B obtuvo un lote por debajo del rango aceptable. Al evaluar los resultados estadísticos, se observa que el genérico A presenta mayor similitud con respecto a la marca líder.

Este inconveniente puede generar un impacto no favorable al momento del consumo humano debido a que si las tabletas no contienen la cantidad requerida de loratadina, no se garantiza que se logre el efecto terapéutico deseado en el paciente alérgico, o a la vez se requerirían dosis más al no observar la disminución de los síntomas característicos.

Por otro lado, para la prueba de disolución tanto de la marca líder como de las dos marcas genéricas evaluadas, también se realizó una curva de calibración con 3 concentraciones estándar únicamente.

Nuevamente se obtuvieron valores de coeficiente de correlación 0.99998 y 0.9997 para los aparatos 1 y 2 respectivamente, siendo estos valores aceptables y confiables en el proceso de estandarización de método (tabla 8).

En la grafica 8 y tabla anexa 1 se muestran los resultados de disolución de la marca líder cumpliendo los 3 lotes con la cantidad requerida ( $Q > 85$ ), se observa precisión y reproducibilidad dentro del mismo lote, sin variación considerable entre los 2 instrumentos espectrofotométricos utilizados, lo que confirma que su proceso de fabricación cumple con los parámetros de calidad establecidos por la USP XXXII.

En cuanto al genérico A se obtuvo un dato por debajo del valor de Q siendo necesario utilizar la fase S2 de disolución (grafica 9 y tabla anexa 2), la cual indica que la cantidad de 12 unidades ( $S1 + S2$ ), no debe aceptarse un valor por debajo de Q-15 (tabla anexa 2). Al utilizar esta fase los datos obtenidos son aceptables, sin embargo estos sesgos observados en el ensayo permiten sospechar que no existe confiabilidad con respecto al genérico en mención, debido a que no se garantiza que la cantidad de loratadina se disuelve en el organismo en el tiempo determinado, pudiendo provocar en el paciente efectos adversos, inconformidad con la marca utilizada, prolongación del tratamiento, aumento de dosis, lo cual no es el fin deseado al momento de utilizar un producto farmacéutico.

En la grafica 10 y tabla anexa 3, se muestran los resultados del genérico B, cumpliendo con la especificación declarada según USP XXXII, y al compararlo con la marca líder, se observa similitud en los valores obtenidos de Q determinando que en el ensayo de disolución el genérico B es más parecido a la marca líder evaluada.

En base a los resultados obtenidos se puede determinar que el genérico B fabricado en Guatemala es la marca que más se asemeja a su equivalente en marca líder debido la similitud en los resultados de los diferentes ensayos realizados, sin embargo al no cumplir con el ensayo de cuantificación, no se puede garantizar que provoque un efecto benéfico a la población en general.



Al evaluar el Genérico A, fabricado en India, una marca que debe tener controles específicos y continuos para no generar un impacto negativo en el paciente en un futuro no lejano.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 Las marcas evaluadas de tabletas de loratadina cumplen con la especificación de calidad en cuanto a su aspecto, sin embargo, no lo hacen en el ensayo de uniformidad de dosis.
- 10.2 Se estableció la presencia de loratadina en las marcas evaluadas pues ambas cumplen con los parámetros de identificación declarados por la USP XXXII.
- 10.3 Los genéricos A y B no poseen la cantidad de loratadina especificada por la USP XXXII por lo que no puede asegurarse su efectividad terapéutica.
- 10.4 El genérico A no cumple con el ensayo de disolución descrito en la USP XXXII, por lo que no puede asegurarse su efectividad.
- 10.5 Al evaluar los resultados de los genéricos y compararlos con su marca líder, el Genérico B se asemeja en mayor proporción al producto líder.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Al utilizar dos espectrofotómetros UV de distinta marca y modelo se recomienda hacer el procedimiento bajo las mismas condiciones de limpieza, calibración, temperatura y humedad en ambos aparatos.
- 11.2 Realizar un estudio de equivalencia terapéutica para dar continuidad a este tipo de investigaciones, para incrementar la confiabilidad sobre la adquisición de este tipo de medicamentos.
- 11.3 Utilizar un tercer aparato de disolución para tener más variación y poder estandarizar de mejor manera el método de cuantificación, con resultados aun más confiables.

## 12. REFERENCIAS

- 12.1** Carranza, R. (1984). *Vademecum Académico de Medicamentos*, (3ª ed). España: MacGraw-Hill Interamericana.
- 12.2** Carrion, R. Gonzalez, Olivera, y Correa, A. (1999). *Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Parte II*. Cuba: Revista Cubana Farm.
- 12.3** Castillo, C. (2009). *Perfil de disolución de comprimidos de warfarina sódica de 5 mg de todas las marcas genéricas Guatemaltecas comparado con la marca líder*. Tesis de Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala – Ciudad, Guatemala.
- 12.4** Farmacopea de los Estados Unidos XXXII. (2009). United Pharmacopial Convention. USA.
- 12.5** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2004), (8ª ed). Mexico.
- 12.6** FDA. (1997). *Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. (1ª ed). USA: Pharmaceutical Research.
- 12.7** Fernández, C. (2010). *Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala comparado con el medicamento innovador mediante perfil de disolución*. Tesis de Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala – Ciudad, Guatemala.
- 12.8** García, Z. (2000). *Estudio Comparativo de los Rangos de Disolución de Tabletas a Base de Pseudoefedrina y Loratadina de Liberación Controlada, distribuidos en Guatemala*. Tesis de Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala - Ciudad, Guatemala.
- 12.9** Guevara, A. (2008). *Identificación y Cuantificación de Fluconazol como principio activo en productos genéricos que se expanden en farmacias sociales*. Tesis de Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala –Ciudad, Guatemala.
- 12.10** Haria M, Fitton A y Peters D. (2007). *Loratadina: Reseña de sus Propiedades Farmacológicas y su Uso Terapéutico en Trastornos Alérgicos*.

Recuperado junio 20, 2009, de <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/cor-l4web.htm>

- 12.11** Harvey, Champe, Mycek, Gertner y Perper (2006). *Farmacología*, (2ª ed). Mexico: MacGraw- Hill Interamericana.
- 12.12** Helman, J. (1982). *Farmacotecnia teórica y práctica*, (3ª ed). Mexico: Editorial continental S.A.
- 12.13** Irving, Lillian. 2002. *Química farmacéutica medicinal de los compuestos orgánicos*. Departamento de Farmacia Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia: Universidad de San Carlos de Guatemala.
- 12.14** Katzsung, B. (2007). *Farmacología Básica y Clínica*, (10ª ed). Mexico: Manual moderno.
- 12.15** Kreitz, J. (2006). *Intercambiabilidad terapéutica entre Ranitidina Generica Guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución*. Tesis de Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala – Ciudad, Guatemala.
- 12.16** Le hir, A. (1995). *Farmacia Galénica. Manuales de Farmacia*. Barcelona: Masson, S.A.
- 12.17** Leiva, L. (2011). *Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de ciprofloxacina genérica de 500 mg en tabletas recubiertas elaborada en Guatemala a través de perfiles de disolución*. Tesis de Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala – Ciudad, Guatemala.
- 12.18** Lopez, I. (2008). *Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500 mg en capsulas producidas por laboratorios nacionales comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución*. Tesis de Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala – Ciudad, Guatemala.
- 12.19** Medline Plus. (2007, Agosto 01). *Loratadina*. Recuperado junio 14, 2009, de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a697038-es.html>
- 12.20** Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS). (2010, Febrero 15). *Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM)*. Recuperado Junio 12, 2009, de <http://www.proam.gob.gt/>
- 12.21** OPS & FDA. (2002). *Bioequivalencia/Biodisponibilidad*. (II Curso). San Jose, Costa Rica.

- 12.22** Parfitt, K. (1999). *The Complete Drug Reference*. (32<sup>a</sup> ed). USA: Martindale: Pharmaceutical Press.
- 12.23** Polli JE. (1997). *In vitro-in vivo relationship of several immediate release tablets containing a low permeability drug*. USA: University of Maryland at Baltimore 21201.
- 12.24** Remington, A (2003). *Farmacía*. (20<sup>a</sup> ed). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- 12.25** Sajquim, S. (2007). *Equivalencia Terapéutica entre aciclovir genérico y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución*. Tesis de Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala –Ciudad, Guatemala.
- 12.26** Skoog, D. Holler, Stanley, R. y Crouch. (2001). *Principios de Análisis Instrumental*, (5<sup>a</sup> ed). España: Mac Graw Hill.
- 12.27** Solares, S. (2010). *Comparación entre los perfiles de disolución de Albendazol genérico de tres marcas comerciales de producción Guatemalteca y el producto innovador según la USP 30*. Tesis de Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala – Ciudad, Guatemala.
- 12.28** Thomson, H. (2007). *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, (37<sup>a</sup> ed). Panamá.
- 12.29** Vademécum. (2009, mayo 31). *Loratadina*. Recuperado Junio 20, 2009, de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/I028.htm>
- 12.30** Vecina, F. (2002). *Guidance For Dissolution Testing Of Oral Immediate Release Dosage Forms*. USA: Official Journal.
- 12.31** Velásquez, C. (2005). *Evaluación de la calidad de los analgésicos tipo Diclofenaco 50mg, tableta, distribuidos en Ventas Sociales de Medicamentos, del Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM), que funcionan en la Ciudad Capital*. Tesis de Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala –Ciudad, Guatemala.
- 12.32** Vicepresidencia de la Republica. (2009, Febrero 16). *Prohibición de Pseudoefedrina*. Recuperado Agosto 14, 2009, de [http://www.vicepresidencia.gob.gt/v2/content/gobierno-ratifica-prohibici%C3%B3n-de-pseudoefedrina?quicktabs\\_1=0](http://www.vicepresidencia.gob.gt/v2/content/gobierno-ratifica-prohibici%C3%B3n-de-pseudoefedrina?quicktabs_1=0)
- 12.33** Willard, H. Merrit, y Dean, S. (1991). *Métodos Instrumentales de Analisis*. USA: Editorial Iberoamericana.

## 12. ANEXOS

### **Espectroscopía de absorción molecular Ultravioleta y Visible.**

La absorción de radiación ultravioleta y visible por parte de las moléculas ocurre en una o más bandas de absorción electrónicas, cada una de las cuales se compone de muchas líneas muy juntas pero discretas. Cada línea surge de la transición de un electro del estado fundamental a uno de los muchos estados de energía vibratoria y rotatoria relacionados con cada estado de energía electrónica excitada. Puesto que existen muchos de estos estados vibratorios y rotatorios, y además su energía difiere muy poco, el número de líneas contenidas en la banda característica es bastante grande y su desplazamiento entre sí es muy pequeño. (Haria, Fitton y Peters, 2007).

### **Absorción por compuestos orgánicos**

La absorción de radiación por moléculas orgánicas en la región de longitud de onda entre 180 y 780 nm resulta de la interacción de los fotones y electrones que participan de manera directa en la formación de enlaces (así, se asocian a más de un átomo) o que se localizan en torno a átomos como los de oxígeno, azufre, nitrógeno y halógenos.

La longitud de onda a la que absorbe una molécula orgánica depende de la fortaleza de los enlaces de sus electrones. Los electrones compartidos en los enlaces simples carbono-carbono o carbono-hidrógeno están sujetos con tal firmeza que si excitación requiere energías que corresponden a la longitud de onda de la región ultravioleta al vacío inferior a 180nm. No se utilizan los espectros de enlace simple en esta región. Estas dificultades se presentan debido a que el cuarzo y los componentes atmosféricos absorben en esta región, de modo que son necesarios espectrofotómetros al vacío con elementos ópticos de fluoruro de litio. (Haria, Fitton y Peters, 2007).

## Fotómetros de absorción UV

Los fotómetros ultravioleta sirven, con frecuencia, como detectores en cromatografía líquida de alta eficacia. Para esta aplicación, la fuente que normalmente se utiliza es la lámpara de vapor de mercurio, y la línea de emisión a 254 nm se aísla mediante filtros.

También se dispone de fotómetros ultravioleta para el control en continuo de la concentración de uno o más componentes de una corriente de gas o de un líquido, en las plantas industriales. Los instrumentos son de doble haz espacial, y suelen utilizar una de las líneas de emisión del mercurio, que se ha aislado mediante un sistema de filtros.

Entre las aplicaciones características se incluyen la determinación de bajas concentraciones de fenol en aguas residuales, el control de cloro, mercurio e hidrocarburos aromáticas en gases y la determinación de la relación entre el sulfuro de hidrógeno y el dióxido de azufre en la atmósfera.

### Metanol

Cantidad a utilizar: 5 ml.

Unidades por venta (U.V): 2.5 L

Precio por UV: Q.354.57

$$\begin{array}{r}
 \text{Q. } \underline{354.57} \text{ X } \underline{1\text{L}} \quad \text{X } 45 \text{ ml} \quad = \quad \boxed{\text{Q. } 3.98} \\
 4 \text{ L} \quad 1000 \text{ ml} \quad \text{a utilizar}
 \end{array}$$



**HCl 0.1 N**

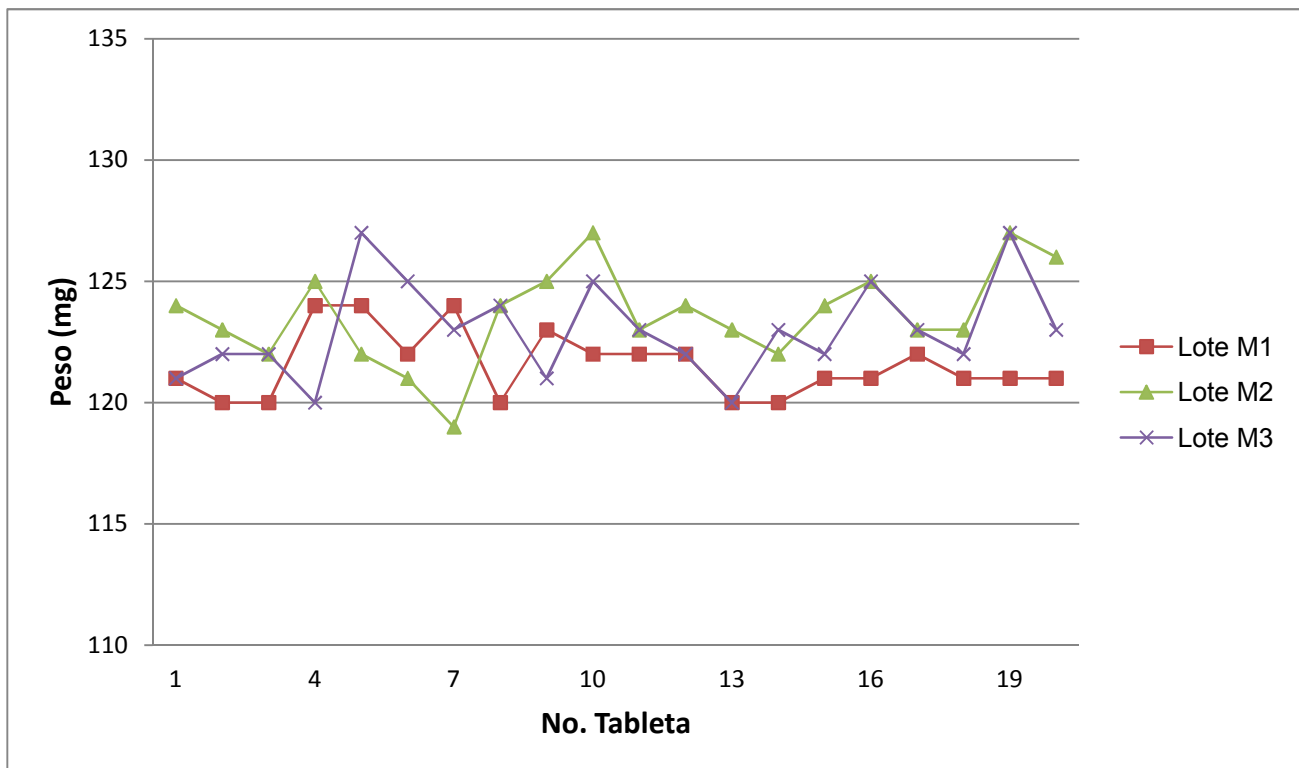
Cantidad a utilizar: 900 ml.

Unidades por venta (U.V) : 1 Amp.

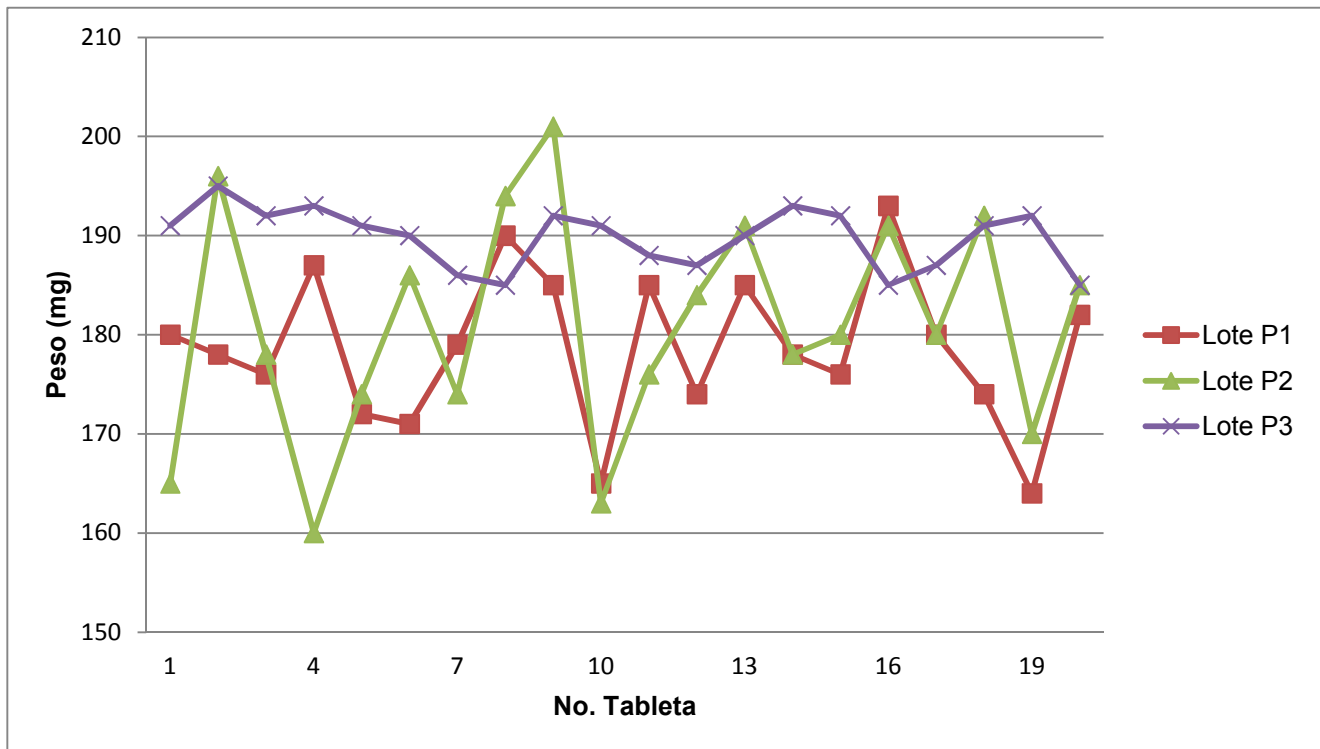
Precio por U.V : Q. 138.81

Q. 139.81 X 1 Amp. X 1 L. X 900ml X 5 Litros Q.629.0

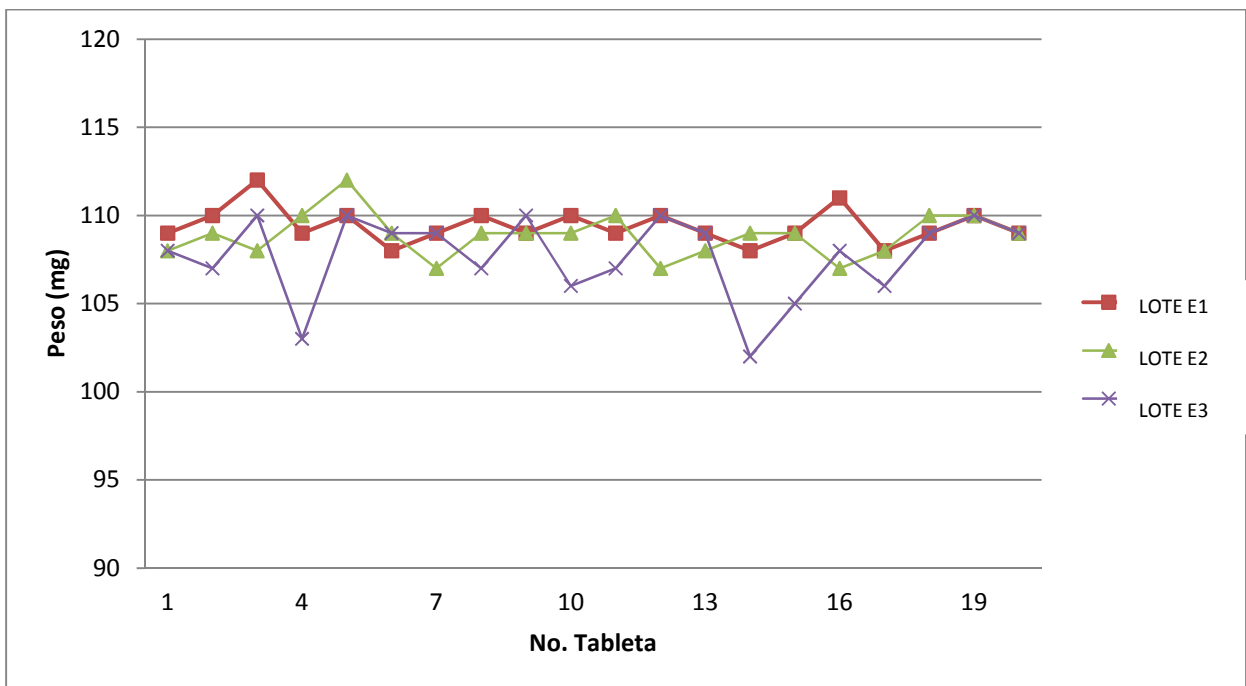
1 Amp.            1 L            1000ml            a utilizar

**Uniformidad de dosis****Grafica 1. Uniformidad de dosis Marca Líder**

**Grafica 2. Uniformidad de dosis Genérico A**



**Grafica 3. Uniformidad de dosis Genérico B**



**Tabla 1. Ensayo de disolución de la Marca líder, en tiempo de 60 minutos.**

| INSTRUMENTO 1   |                |                       | Cumple/<br>No cumple  | INSTRUMENTO 2              |                       | Cumple /<br>No cumple |
|---|----------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| VASO  | ABSORBANCIA    | RESULTADO<br>(Q > 80) |                       | ABSORBANCIA                | RESULTADO<br>(Q > 80) |                       |
|   | <b>LOTE M1</b> |                       |                       |                            |                       |                       |
| 1   | 0.2758         | 103                   | Cumple                | 0.28055                    | 102                   | Cumple                |
| 2   | 0.2601         | 97                    | Cumple                | 0.26821                    | 97                    | Cumple                |
| 3   | 0.2733         | 102                   | Cumple                | 0.28633                    | 104                   | Cumple                |
| 4   | 0.2546         | 95                    | Cumple                | 0.27051                    | 98                    | Cumple                |
| 5   | 0.2803         | 104                   | Cumple                | 0.29621                    | 107                   | Cumple                |
| 6   | 0.2748         | 102                   | Cumple                | 0.27947                    | 101                   | Cumple                |
| Media   |                | 100.5                 | Media                 |                            | 101.5                 |                       |
| <b>LOTE M2</b>  |                |                       |                       | <b>LOTE M2</b>             |                       |                       |
| 1   | 0.2744         | 102                   | Cumple                | 0.28777                    | 104                   | Cumple                |
| 2   | 0.2693         | 100                   | Cumple                | 0.28783                    | 104                   | Cumple                |
| 3   | 0.2777         | 103                   | Cumple                | 0.27501                    | 100                   | Cumple                |
| 4   | 0.2699         | 100                   | Cumple                | 0.27274                    | 99                    | Cumple                |
| 5   | 0.2735         | 102                   | Cumple                | 0.26797                    | 97                    | Cumple                |
| 6   | 0.2710         | 102                   | Cumple                | 0.28503                    | 103                   | Cumple                |
| Media   |                | 101.5                 | Media                 |                            | 101.1                 |                       |
| <b>LOTE M3</b>  |                |                       |                       | <b>LOTE M3</b>             |                       |                       |
| 1   | 0.2667         | 99                    | Cumple                | 0.24933                    | 90                    | Cumple                |
| 2   | 0.2556         | 95                    | Cumple                | 0.25461                    | 92                    | Cumple                |
| 3   | 0.2621         | 99                    | Cumple                | 0.24787                    | 90                    | Cumple                |
| 4   | 0.2655         | 99                    | Cumple                | 0.24944                    | 90                    | Cumple                |
| 5   | 0.2645         | 98                    | Cumple                | 0.25955                    | 94                    | Cumple                |
| 6   | 0.2632         | 98                    | Cumple                | 0.25885                    | 94                    | Cumple                |
| Media   |                | 98                    | Media                 |                            | 91.7                  |                       |
| <b>DICTAMEN GENERAL</b>                                   |                |                       | <b>Cumple</b>         | <b>DICTAMEN GENERAL</b>    |                       | <b>Cumple</b>         |
| Media   |                |                       | <b>100</b>            | Media                      |                       | <b>98.1</b>           |
| Desviación Estándar                                       |                |                       | 2.7                   | Desviación Estándar        |                       | 5.4                   |
| Nivel de confianza (95,0%)                                |                |                       | 1.34                  | Nivel de confianza (95,0%) |                       | 2.7                   |
| Intervalo de confianza                                    |                |                       | <b>98.66 – 101.34</b> | Intervalo de confianza     |                       | <b>95.4 – 100.8</b>   |
| Coeficiente de correlacion intraclase de los dos aparatos |                |                       |                       |                            | <b>0.524</b>          |                       |

**Tabla 2. Ensayo de disolución de Genérico A, en tiempo de 60 minutos.**

| VASO  | INSTRUMENTO 1          |                       | Cumple/<br>No cumple | INSTRUMENTO 2          |                       | Cumple /<br>No cumple |
|-------|------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
|       | ABSORBANCIA<br>LOTE P1 | RESULTADO<br>(Q > 80) |                      | ABSORBANCIA<br>LOTE P1 | RESULTADO<br>(Q > 80) |                       |
| 1     | 0.2488                 | 92                    | Cumple               | 0.27920                | 101                   | Cumple                |
| 2     | 0.2866                 | 107                   | Cumple               | 0.31751                | 115                   | Cumple                |
| 3     | 0.2573                 | 96                    | Cumple               | 0.30720                | 111                   | Cumple                |
| 4     | 0.2564                 | 95                    | Cumple               | 0.27042                | 98                    | Cumple                |
| 5     | 0.2758                 | 102                   | Cumple               | 0.30308                | 110                   | Cumple                |
| 6     | 0.2546                 | 95                    | Cumple               | 0.30371                | 110                   | Cumple                |
| Media |                        | 97.8                  |                      | Media                  | 107.5                 |                       |

| LOTE P2 ENSAYO S2   |        |       |              | LOTE P2                    |       |             |
|---|--------|-------|--------------|----------------------------|-------|-------------|
| 1   | 0.2739 | 102   | Cumple       | 0.28977                    | 105   | Cumple      |
|   | 0.2742 |       |              | 0.29313                    | 106   | Cumple      |
| 2   | 0.2708 | 102   | Cumple       | 0.30548                    | 111   | Cumple      |
|   | 0.2765 |       |              | 0.30077                    | 109   | Cumple      |
| 3   | 0.2877 | 107   | Cumple       | 0.30406                    | 110   | Cumple      |
|   | 0.2858 |       |              | 0.2461                     | 89    | Cumple      |
| 4   | 0.277  | 103   | Cumple       | Media                      | 105   |             |
|   | 0.2723 |       |              |                            |       |             |
| 5   | 0.2876 | 109   | Cumple       |                            |       |             |
|   | 0.2972 |       |              |                            |       |             |
| 6   | 0.2123 | 90    | Cumple       |                            |       |             |
|   | 0.2683 |       |              |                            |       |             |
| Media   |        | 102   |              |                            |       |             |
| LOTE P3   |        |       |              | LOTE P3                    |       |             |
| 1   | 0.2616 | 97    | Cumple       | 0.24409                    | 89    | Cumple      |
| 2   | 0.2620 | 97    | Cumple       | 0.36171                    | 95    | Cumple      |
| 3   | 0.2938 | 109   | Cumple       | 0.29012                    | 105   | Cumple      |
| 4   | 0.2749 | 102   | Cumple       | 0.27326                    | 99    | Cumple      |
| 5   | 0.2946 | 109   | Cumple       | 0.28643                    | 104   | Cumple      |
| 6   | 0.3009 | 112   | Cumple       | 0.29919                    | 109   | Cumple      |
| Media   |        | 104.3 |              | Media                      | 100.2 |             |
| DICTAMEN GENERAL  |        |       | Cumple       | DICTAMEN GENERAL           |       | Cumple      |
| Media   |        |       | 100.7        | Media                      |       | 104.2       |
| Desviación Estándar                                       |        |       | 7.9          | Desviación Estándar        |       | 7.6         |
| Nivel de confianza (95,0%)                                |        |       | 3.92         | Nivel de confianza (95,0%) |       | 3.78        |
| Intervalo de confianza                                    |        |       | 96.8 – 104.6 | Intervalo de confianza     |       | 100.4 – 108 |
| Coeficiente de correlación intraclass de los dos aparatos |        |       |              |                            |       | 0.626       |

**Tabla 3. Ensayo de disolución de Genérico B, en tiempo de 60 minutos.**

| INSTRUMENTO 1   |             |                       | Cumple/<br>No cumple | INSTRUMENTO 2                 |           | Cumple /<br>No cumple |
|---|-------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------|-----------|-----------------------|
| VASO  | ABSORBANCIA | RESULTADO<br>(Q > 80) |                      | ABSORBANCIA                   | RESULTADO |                       |
|   | LOTE E1     |                       |                      | LOTE E1                       | (Q > 80)  |                       |
| 1   | 0.2876      | 107                   | Cumple               | 0.2858                        | 104       | Cumple                |
| 2   | 0.2872      | 107                   | Cumple               | 0.27366                       | 99        | Cumple                |
| 3   | 0.3132      | 116                   | Cumple               | 0.27184                       | 99        | Cumple                |
| 4   | 0.3097      | 115                   | Cumple               | 0.27220                       | 99        | Cumple                |
| 5   | 0.3165      | 118                   | Cumple               | 0.28019                       | 102       | Cumple                |
| 6   | 0.3188      | 118                   | Cumple               | 0.27144                       | 98        | Cumple                |
| Media   |             | 113.5                 | Media                |                               | 100.2     |                       |
| <b>LOTE E2</b>  |             |                       |                      | <b>LOTE E2</b>                |           |                       |
| 1   | 0.2812      | 105                   | Cumple               | 0.26967                       | 98        | Cumple                |
| 2   | 0.2875      | 107                   | Cumple               | 0.27278                       | 99        | Cumple                |
| 3   | 0.2813      | 105                   | Cumple               | 0.27112                       | 98        | Cumple                |
| 4   | 0.2922      | 109                   | Cumple               | 0.28556                       | 104       | Cumple                |
| 5   | 0.2833      | 105                   | Cumple               | 0.27145                       | 98        | Cumple                |
| 6   | 0.2749      | 102                   | No cumple            | 0.26803                       | 97        | Cumple                |
| Media   |             | 105.5                 | Media                |                               | 99        |                       |
| <b>LOTE E3</b>  |             |                       |                      | <b>LOTE E3</b>                |           |                       |
| 1   | 0.2963      | 110                   | Cumple               | 0.27952                       | 101       | Cumple                |
| 2   | 0.2516      | 94                    | Cumple               | 0.27235                       | 99        | Cumple                |
| 3   | 0.2824      | 105                   | Cumple               | 0.27525                       | 99        | Cumple                |
| 4   | 0.2775      | 103                   | Cumple               | 0.28047                       | 102       | Cumple                |
| 5   | 0.2928      | 109                   | Cumple               | 0.28511                       | 103       | Cumple                |
| 6   | 0.2786      | 104                   | Cumple               | 0.27195                       | 99        | Cumple                |
| Media   |             | 104.2                 | Media                |                               | 100.5     |                       |
| <b>DICTAMEN GENERAL</b>   |             |                       | <b>Cumple</b>        | <b>DICTAMEN GENERAL</b>       |           | <b>cumple</b>         |
| <b>Media</b>  |             |                       | <b>107.7</b>         | <b>Media</b>                  |           | <b>99.9</b>           |
| Desviación Estándar   |             |                       | 6.08                 | Desviación Estándar           |           | 2.2                   |
| Nivel de confianza (95,0%)                                      |             |                       | 3.02                 | Nivel de confianza (95,0%)    |           | 1.09                  |
| <b>Intervalo de confianza</b>                                   |             |                       | <b>104.7 – 110.7</b> | <b>Intervalo de confianza</b> |           | <b>98.8 – 100.9</b>   |
| <b>Coficiente de correlación intraclase de los dos aparatos</b> |             |                       |                      |                               |           | <b>0.108</b>          |