


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

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem. It features a central shield with a cross, flanked by two figures. The shield is surrounded by a wreath and topped with a crown. The outer ring of the seal contains the Latin motto "SALUTEM ALTIORIS CONSPICUA CAROLINA" at the top and "ACADEMIA COACTEMALTENSIS INTERIORUM" at the bottom. The text of the thesis title is overlaid on the seal.

**PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE CEFADROXILO GENÉRICO DE 500 MILIGRAMOSG COMPARADO CON MEDICAMENTO INNOVADOR QUE SE EXPENDEN EN FARMACIAS SOLCIALES UBICADAS EN LA MESETA CENTRAL DEL DEPARTAMENTO DE HUEHUETENANGO.**

**INFORME DE TESIS**

PRESENTADO POR

CARLOS ALBERTO CASTILLO VÁSQUEZ  
PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

GUATEMALA, AGOSTO DE 2011

## **JUNTA DIRECTIVA**

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. José Roy Morales Coronado	Vocal IV
Br. Cecilia Liska de León	Vocal V

## **DEDICATORIA**

A mi DIOS TODOPODEROSO:

Al GRAN YO SOY, a mi PADRE CELESTIAL, que por su gran amor me permitió llegar al final de esta gran carrera profesional y poder entender el sentido de la vida ESPIRITUAL. A mi DIOS que me dio SABIDURIA, INTELIGENCIA y CONOCIMIENTO para alcanzar la meta de esta excelente profesión, muchas gracias por escogerme a mí, habiendo tantas personas en toda la república de Guatemala tuviste que ver a mi persona y conceder las peticiones de mis padres. Ahora entiendo que al final de esta excelente profesión y culminación de la misma es cuando más te necesité y recibí de tu ayuda sin importar nada.

A HERMOSO JESÚS:

La congregación de Villa Nueva, en especial a mi pastor Jorge Luis Álvarez por darme a conocer a plenitud las virtudes de aquel que me ama y siempre ha permanecido conmigo. A la congregación en general, por ser maravillosa y hermosa igual que mi DIOS EL GRAN YO SOY.

A MIS PADRES:

Alcides Arnoldo Castillo Herrera y Elizabeth Vásquez Gutiérrez, por ser pilar y soporte a lo largo de mi formación profesional, gracias por estar a mi lado siempre. Gracias por querer ser mis padres siempre sin importar nada.

A MIS HERMANOS:

Rosi Elizabeth, Arnoldo, Ada, Vinicio y Susi; gracias por su ayuda incondicional y agradezco por ser una familia unida siempre. Gracias por ser parte de la familia Castillo Vásquez. A mis cuñados, Cely, Dario y Rolando gracias por todo.

A MI FAMILIA:

María Antonieta Alegría, Ariel Alegría, y a Mario Ortiz Y Arcely Alegría De Ortiz; gracias por abrir las puertas de su corazón y brindar todo lo necesario para la culminación de esta profesión maravillosa.

# AGRADECIMIENTOS

## UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA:

Por abrirme las puertas de tan grande y prestigiosa Universidad.

## FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA:

Por su excelente formación académica y a todo el personal docente que conforma esta unidad académica, por desarrollar y formar profesionales con visión.

## DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS APLICADO:

En especial a Licenciada Hada Marieta Alvarado Beteta por permitir desarrollar este estudio de tesis en dichas instalaciones.

## DEPARTAMENTO DE FISICOQUÍMICA:

Por prestar sus instalaciones para la realización de este tema, en especial al Licenciado Rodolfo Orozco jefe del departamento. A UAI (Unidad de Análisis Instrumental) en especial a Dr. Francisco Sabino gracias por su apoyo en este estudio de tesis.

## A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS:

Jorge Reyes, Claudia Agvik, Silvia López, Jenifer Fernández, María Marta, Edwin Aroldo, Emerson Herrera, Wiliam Quiroa, Gian Carlo, Frida Vallejo, Mayra López  
Gracias por todo.

## ASESORA LICDA. JULIA AMPARO GARCÍA BOLAÑOS:

Por brindar sus conocimientos a tan importante estudio de equivalencia *in vitro* de medicamentos genéricos.

## LICENCIADO JULIO CHINCHILLA:

Revisor de este tema de estudio, por compartir sus conocimientos adquiridos sobre perfil de disolución de tabletas, el cual es de importancia para la finalidad de este estudio

## ÍNDICE

### CONTENIDO

#### PÁGINA

1. RESUMEN.....	1-2
2. INTRODUCCIÓN.....	3-4
3. ANTECEDENTES.....	5-26
4. JUSTIFICACIÓN.....	27
5. OBJETIVOS .....	28
6 HIPÓTESIS.....	29
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
7.1 UNIVERSO DE TRABAJO.....	30
7.2 MUESTRA .....	30
7.3 MEDIOS .....	30
7.3.1 RECURSOS HUMANOS .....	30
7.3.2 RECURSOS MATERIALES .....	30
7.3.2.1 REACTIVOS.....	30
7.3.2.2 CRISTALERÍA DE LABORATORIO.....	30-31
7.3.2.3 EQUIPO DE LABORATORIO .....	31
7.4 RECURSOS INSTITUCIONALES .....	31
7.5 RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS .....	31
7.6 MÉTODOS (PROCEDIMIENTO) .....	31
7.6.1 IDENTIFICACIÓN .....	31-32
7.6.2 DISOLUCIÓN .....	32-33
7.6.3 DISEÑO ESTADÍSTICO .....	33
8. RESULTADOS.....	34-35
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	36-39
10. CONCLUSIONES.....	40
11. RECOMENDACIONES.....	41
12 REFERENCIAS.....	42-45
13 ANEXOS.....	46-50

## 1. RESUMEN

El perfil de disolución del principio activo de los medicamentos establece con certeza la concentración que existe de este en un comprimido, para ello fue necesario realizar una curva de calibración en comparación con un Estándar USP de Cefadroxilo. El proceso de disolución de una sustancia, además de compararse con la cuantificación de un principio activo, tiene la ventaja, a través de perfiles de disolución proporcionar la cantidad exacta que se disuelve a un determinado tiempo establecido por la normativa USP XXXII. Estableciendo parámetros para un medicamento en especial y compararlo con uno de referencia, demostrando diferencias o similitudes en la calidad y en las características de los medicamentos.

El presente trabajo experimental demostró la eficacia terapéutica de Cefadroxilo genérico elaborado en laboratorios nacionales, además maquilados en la India versus Cefadroxilo Innovador, a través de cuantificar el principio activo de Cefadroxilo, y su equivalencia terapéutica *in vitro* comparándolo con perfiles de disolución.

Para sustentar este estudio se realizaron pruebas de disolución de tres productos genéricos versus medicamento Innovador, con tres tiempos de muestreo, a los 10, 20 y 30 minutos, 12 tabletas por ensayo, tres lotes diferentes de cada genérico y medicamento Innovador, los cuatro medicamentos se midieron por triplicado; al comparar el producto Innovador con el genérico A se concluyó que no son equivalentes *in vitro*, obteniéndose un factor de similitud de 33.29, el cual es un valor muy por debajo de 50 que es lo establecido, el factor de diferencia entre sus dos curvas es de 21.59 un valor muy lejano a los parámetros de esta prueba (entre 0 y 15) como lo establece la USP XXXII. Para el genérico B se estableció que es equivalente *in vitro* con el medicamento Innovador, su factor de similitud es de 75.51, y el factor de diferencia de 2.71.

Para el genérico C se obtuvo un factor de similitud de 72.18, y un porcentaje de diferencia en relación con el Innovador de 2.80, estableciéndose una mejor superposición de curvas entre ellos y equivalencia *in vitro*.

Con esto se logró concluir que el genérico A no es equivalente *in vitro*. El genérico B y el genérico C son equivalentes *in vitro* comparándolos con el medicamento Innovador.

El porcentaje de diferencia para el genérico C establece una mejor similitud e igualdad comparado con el producto Innovador, prediciendo una cercana superposición de disolución de principios activos.

## 2. INTRODUCCIÓN

Huehuetenango es considerado por su ubicación geográfica, un departamento con clima templado-frío, ya que, contiguo a él se ubica la región montañosa de la sierra de los Cuchumatanes, siendo ésta la que contribuye a dicho clima. Últimamente la deforestación de la región montañosa ha causado cambios climáticos, (además de los cambios climáticos a nivel mundial) lo cual afecta en su totalidad a dicha población, ocasionando un índice en enfermedades a nivel respiratorio. En relación a esto, se puede mencionar: adquisición de infecciones del tracto respiratorio causado por bacterias.

La mayoría de personas que habitan en el departamento de Huehuetenango que adquieren este tipo de infección, son de escasos recursos, por lo que recurren a la consulta externa del Hospital Regional de Huehuetenango y una minoría a médico particular.

Los profesionales detectan con buen diagnóstico puntual faringitis o amigdalitis, causado por bacterias, prescribiendo dentro de las alternativas farmacológicas el Cefadroxilo en su presentación tabletas de 500 miligramos. Por ello la importancia clínica y farmacológica de este estudio, con el cual se cuantificaron los medicamentos genéricos distribuidos en esta área por medio de espectrofotometría UV-VIS Cary Varian 50.

Por lo tanto, se realizó el estudio de perfil de disolución, el cual verifica y comprueba con el modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud y factor de diferencia, con tres tiempos de muestreo distintos (10, 20 y 30 minutos), la cantidad disuelta de principio activo, su solubilidad, su disgregación, desintegración, la uniformidad de disolución, para llegar a una conclusión: si se establece parámetros para un medicamento genérico, demostrando diferencias o similitudes en la calidad y en las características de los medicamentos analizados en relación con el medicamento Innovador.



En este estudio se utilizaron tabletas tipo caplets de productos genéricos de Cefadroxilo, el muestreo se realizó al azar con un número de muestras asignadas según características contrapuestas de medicamento Innovador, a tres marcas específicas que se expenden en farmacias sociales ubicadas en la meseta central del departamento de Huehuetenango versus medicamento Innovador. De cada una de las marcas se analizaron 12 tabletas por ensayo (12 tabletas de cada lote, de tres lotes diferentes, por 3 tiempos de muestreo analizado cada uno por triplicado, haciendo un total de 108 tabletas de cada genérico, y 108 tabletas del medicamento Innovador), el estudio incluyó análisis de perfil de disolución.

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 GENERALIDADES DEL CEFADROXILO

##### 3.1.1 CEFADROXILO

Anillo principal: Anillo betalactámico.

Anillo secundario: dihidrotiazina

Su actividad bacteriana depende: Facilidad de acceso a la diana, a través de la membrana externa. Resistencia a las betalactamasas (Goodman & Gilman, 2009, Volumen II, p. 112).

##### 3.1.2 QUÍMICA

- Nombre químico: Ácido (6R-(6alfa, 7B (Z) )) -7-((Amino-(4-hidroxifenil)acetil)amino)-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo(4.2.0)oct-2-eno-2-carboxílico, monohidratado.
- Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.
- Peso molecular: 363.39 g/mol.
- Peso Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.H<sub>2</sub>O: 381.4g/mol (Martindale, 2008, pp. 218-219 ).

##### 3.1.3 MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la síntesis de la pared bacteriana (impide la síntesis de peptidoglicano), compitiendo con las enzimas transpeptidasas y carboxipeptidasas, encargadas de la formación de los enlaces cruzados que forman la pared. Las transpeptidasas y carboxipeptidasas son llamadas PBPs. (Rémington, 2003, Tomo II p. 1817).

##### 3.1.4 INDICACIONES

Actinomicosis, erisipela, faringitis, amigdalitis, otitis media, infecciones cutáneas (Harrison, 2009, Volumen I, pp.851-862) y de tejidos blandos, urinarias, genitourinarias, óseas y en quemaduras (Masson, J. 1997, pp.1644-1646).

## 3.2 TABLETAS COMPRIMIDOS

Los medicamentos se administran con más frecuencia por vía oral, por medio de formas farmacéuticas sólidas como los comprimidos, requieren para su fabricación otros materiales además de los componentes activos. Los excipientes se incluyen en las formulaciones para hacer más sencillo el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad y facilitar la liberación del principio activo como tal en la corriente sanguínea. Estos componentes, supuestamente inertes, así como los métodos de producción y preparación no deben disminuir la eficacia terapéutica del componente activo (Rémington, 2003, Tomo I, p. 996).

### 3.2.1 DEFINICIÓN COMPRIMIDOS

Los comprimidos se forman por compresión; consisten de materiales en polvo cristalinos o granulares. Son preparaciones de consistencia sólida, cada uno de los cuales contiene una unidad de dosificación (dosis) de uno o más principios activos.

Al principio activo se le adiciona, o no, sustancias auxiliares como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, reguladores de flujo, colorantes, y aromatizantes autorizados. Los comprimidos generalmente se ingieren o degluten con agua (se mastican, se disuelven, o deben permanecer en la boca para liberar el principio activo) (Rémington, 2003, Tomo I, p.996).

### 3.2.2 CARACTERÍSTICAS

Los comprimidos se presentan generalmente en forma de discos circulares sólidos, de extremos planos o convexos y bordes biselados. Pueden llevar incisiones para su división, siglas o cualquier otro tipo de marcas. Pueden estar recubiertos (Rémington, 1998, Tomo II, p. 2417).

### 3.2.3 TIPOS DE COMPRIMIDOS

#### 3.2.3.1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON AZÚCAR

Son comprimidos compactados que contienen una cubierta de azúcar, que puede ser coloreada, enmascara el sabor u olor desagradable, y además protege los materiales sensibles a la oxidación (Rémington, 2003, Tomo I, p.996).

#### 3.2.3.2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR PELÍCULAS

Son comprimidos compactados que están recubiertos por una fina capa o película de un material soluble en agua. (Rémington, 2003, Tomo I, p.996).

#### 3.2.3.3 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA

Son comprimidos compactados recubiertos con sustancias que resisten la disolución en el jugo gástrico, pero se desintegran en el intestino (Rémington, 2003, Tomo I, p.996).

#### 3.2.3.4 COMPRIMIDOS POR COMPRESIÓN MÚLTIPLE

Son comprimidos en los que se realiza más de un ciclo de compresión (Rémington, 2003, Tomo I, p.996).

#### 3.2.3.5 COMPRIMIDOS EN CAPAS O ESTRATIFICADOS

Se preparan comprimiendo una granulación adicional para comprimidos sobre otra previamente comprimida. La operación puede repetirse para producir comprimidos múltiples de dos o tres capas (Rémington, 1998, Tomo II, p. 2471).

### 3.2.3.6 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA COMPACTADA

También se denominan con cubierta seca y son preparados con comprimidos previamente prensados en una máquina especial, aplicando otra capa de granulación alrededor de los comprimidos preformados. Estos comprimidos poseen ranuras, inscripciones, desintegración rápida, además enmascaran el sabor desde el núcleo del comprimido, estos detalles anteriormente mencionados son todas sus ventajas en relación a otros (Rémington, 1998, Tomo II, p. 2417).

## 3.3 MÉTODOS DE ANÁLISIS

### 3.3.1 ESPECTROFOTOMETRÍA VISIBLE Y ULTRAVIOLETA

La espectroscopía es el estudio de la interacción entre la radiación electromagnética y la materia; es un fenómeno de mecánica cuántica (Levine, I., Volumen II 2004, p. 909-1000). A partir del análisis de los espectros atómicos y moleculares se puede obtener información detallada acerca de la estructura y los enlaces (Chang, R. 2008, pp. 701-711).

La espectroscopía de absorción abarca las regiones de longitud de onda ultravioleta (200 a 380 nm), visible (380 a 780 nm). La región entre los 10 y 200 nm, conocida como UV lejano o UV de vacío (ya que requiere la total ausencia de aire debido a su interferencia) tiene una aplicación mínima en el análisis farmacéutico (Rémington, 2003, Tomo I, p. 723).

La espectroscopía de absorción mide la cantidad de luz absorbida en función de la longitud de onda. Esto proporciona información tanto cualitativa como cuantitativa de sustancias a estudiar o identificar (Skoog, Daniel, 2008 pp. 368-369).

Los métodos cuantitativos de absorción requieren dos medidas: una antes de que el haz pase a través del medio que contiene el analito ( $P_0$ ) y otra después ( $P$ ). Dos términos que se usan ampliamente en la espectrometría por absorción y que se relacionan con el cociente de  $P_0$  y  $P$ , son la transmitancia y la absorbancia (Skoog, D., 2008 pp. 336-337).

La transmitancia está relacionada con un haz de radiación paralela antes y después que ha pasado a través de una membrana que tiene un espesor de  $b$  cm y una concentración  $c$  de una especie absorbente.

Como consecuencia de las interacciones entre los fotones y los átomos o las moléculas absorbentes, la potencia del rayo se atenúa desde  $P_0$  a  $P$ .

La transmitancia  $T$  del medio es entonces la fracción de la radiación incidente transmitida por el medio:  $T = P/P_0$

La absorbancia  $A$  de un medio se define mediante la ecuación:

$$A = -\log_{10} T = \log P_0/P$$

La absorción de la radiación electromagnética por las moléculas o átomos, que es el fundamento de todos los métodos espectroscópicos, es un fenómeno reversible que puede representarse:



Donde  $X$  y  $X^{\circ}$  representan la partícula o molécula en estado fundamental y excitado, respectivamente (Skoog, D., 2008, pp. 338-343).

La magnitud de la radiación incidente ( $I^0$ ) que es absorbida al pasar por la materia depende del espesor de la misma (ley de Lambert) y de su concentración (ley de Beer). Esta dependencia es fundamental en el análisis cuantitativo, ya que permite calcular la concentración de una sustancia a partir de la medición de la radiación absorbida (seleccionando la longitud de onda óptima en la que el soluto absorbe fuertemente) por una disolución de la misma (Rémington, 2003, Tomo I, pp.728-776).

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.

$$A = \epsilon bc \quad \text{donde}$$

$\epsilon$  = Absortividad molar ( $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )

$b$  = Longitud de la trayectoria expresada en centímetros

$c$  = concentración de la sustancia expresada en moles por litro.

### 3.4 PRUEBAS DE DISOLUCIÓN

La disolución es el proceso por el cual un sólido con características de solubilidad relativamente buenas entran en solución. La velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de la solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida.

A fines de la década de 1960 las pruebas de disolución se convirtieron en un requerimiento obligatorio para diversos preparados. Sin embargo el papel de la disolución en la absorción de las drogas está lejos de ser comprendido perfectamente. A pesar del éxito informado de diversos estudios de correlación *in vitro/in vivo*, la disolución no es un predictor de la eficacia terapéutica, más bien es una herramienta cualitativa que puede proporcionar información valiosa.

La prueba de disolución nos predice acerca de la disponibilidad biológica de una droga así de cómo de la uniformidad entre un lote y otro. Hoy en día la disolución se considera una de las pruebas de control de calidad (Rémington, 2003, Tomo I, p. 760).

El mecanismo de disolución está ligado a la influencia de fuerzas no reactivas o químicas, una partícula sólida sumergida en un líquido es sometida a dos pasos consecutivos.

1) La solución del sólido en la interfase, con la formación de una capa delgada capa estática o película alrededor de la partícula.

2) La difusión desde esa capa en el límite con la masa del líquido.

El primer paso, la solución es casi instantáneo; el segundo, la difusión, es mucho más lento y por lo tanto es el paso limitante de la velocidad. Un tercer parámetro es el volumen del medio de disolución.

#### 3.4.1 CONDICIÓN DE SUMIDERO

El término condición de sumidero se originó en un hecho largamente conocido por los farmacólogos en cuanto a que la concentración de una droga a ambos lados de la capa epitelial de la pared intestinal se aproxima al equilibrio en un breve lapso y que el tracto gastrointestinal actúa como un sumidero natural; es decir, la droga es absorbida en forma instantánea en el momento en que se disuelve.

#### 3.4.2 LIBERACIÓN DE UNA DROGA A PARTIR DE LOS PREPARADOS

Deben considerarse diversos procesos fisicoquímicos, éstos incluyen las características de humidificación, la capacidad de penetración del medio de disolución en los preparados, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la desagregación.



### **La humidificación es el factor limitante en el proceso de disolución.**

Una vez que el preparado sólido se ha desintegrado en gránulos o agregados, las características de penetración desempeñan un papel primario en el proceso de desagregación.

Los lubricantes hidrofóbicos, como el talco y el estearato de magnesio, muy a menudo empleados en la preparación de comprimidos, retardan la velocidad de penetración y por lo tanto el proceso de desagregación.

#### 3.4.3 CORRELACIÓN ENTRE DESINTEGRACIÓN Y DISOLUCIÓN

La desintegración ha resultado ser un mal indicador de la biodisponibilidad de la molécula en el organismo, otros factores como la solubilidad, el tamaño de la partícula, y la estructura cristalina, entre otros, afectan la disolución de la sustancia, pero no tienen importancia en cuanto a la desintegración.

#### 3.4.5 FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

La solubilidad acuosa de la droga es el principal factor que determina la velocidad de disolución, la reducción del tamaño de partículas por medio de la micronización aumenta el área de superficie y por ende mejor la velocidad de disolución.

#### 3.4.6 FACTORES QUE SE RELACIONAN CON PREPARADOS SÓLIDOS

La velocidad de disolución se ve afectada cuando se mezcla con diversos aditivos en el proceso de preparados sólidos.

Diluyentes y desintegrantes como el almidón, el aumento de este aditivo del 5 al 20% en preparados comprimidos de ácido salicílico dio como resultado un aumento notable de la velocidad de disolución.

Más adelante Finholt sugirió que los cristales de las drogas hidrófobas adquieren una capa superficial de finas partículas de almidón que imparte una propiedad hidrófila, aumentando el área de superficie efectiva y por ende la velocidad de disolución.

El efecto de los fijadores y agentes de granulación. Ha demostrado que la granulación húmeda mejora la velocidad de disolución de las drogas escasamente solubles por medio de la adjudicación de propiedades hidrófilas a la superficie de los gránulos. Estudios sugieren que la gelatina (granulados con solución de gelatina) imparte características hidrófilas a la superficie hidrófoba de las drogas, mientras que el polietilenglicol forma un complejo con poca solubilidad y la carboximetilcelulosa de sodio es convertida en su forma ácida menos soluble con el bajo pH del jugo gástrico (Rémington, 2003, Tomo I, pp.767-775).

El efecto de los lubricantes sobre la disolución, sugieren que los lubricantes hidrófobos como el estearato de magnesio, el estearato de aluminio, el ácido esteárico y el talco reducen el área de la interfase droga-solvente efectiva por modificación de las características de superficie de los comprimidos lo cual da como resultado una disminución de su capacidad de humidificación, la prolongación de su tiempo de desintegración y la reducción entre el ingrediente activo y el solvente (Rémington, 2003, Tomo I, p. 767).

### 3.5 DISEÑO DE EQUIPOS DE DISOLUCIÓN

A medida que el concepto de disolución adquirió importancia durante las últimas décadas. Los métodos y técnicas usados en el procedimiento *in vitro* han evolucionado considerablemente. Los diversos equipos y técnicas de disolución por lo general se clasifican de acuerdo con su hidrodinámica asociada (Rémington, 2003, Tomo I, p.771).

Se utiliza el que se especifica en la monografía individual. Cuando la etiqueta declara que el medicamento tipo tableta tiene recubrimiento entérico, y la monografía incluye una prueba de disolución sin establecer particularmente que se debe aplicar a las tabletas con cubierta entérica se aplica la prueba tabletas de liberación retardada en liberación de fármacos.

Para realizar el ensayo de disolución, la Farmacopea Americana No. 32 (USP/NF 27) describe dos aparatos: de canasta (Aparato 1) y de paletas (Aparato 2).

#### APARATO 1.

El aparato consiste de: un vaso con tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente; un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado a cualquier dimensión conveniente o se ha colocado una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o la camisa de calentamiento mantiene la temperatura en el interior del vaso a  $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$  y garantiza que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad. Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente. Emplear un dispositivo para regular la velocidad con el objeto de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada en la monografía individual con aproximación de  $\pm 4\%$  (USP 32, 2009, Volumen I, pp.35-37; 263-269).

## APARATO 2.

Emplear aparato 1 usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas. La línea central vertical del aspa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del aspa está nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. La distancia entre el fondo interno del vaso y el aspa se mantiene en 25 +/- 2 mm durante la prueba. El aspa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad. En algunos casos se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes, siempre y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba.

Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña suelta, de algún material no reactivo, como por ejemplo un par de vueltas de alambre, para evitar que floten (USP 32, 2009, Volumen I, pp. 263-269; 382-386).

### 3.6 PERFIL DE DISOLUCIÓN Y EQUIVALENCIA *IN VITRO*

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

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

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 (Vecina. F., 2002, p.1-25).

### 3.6.1 MODELO DE ACERCAMIENTO INDEPENDIENTE A TRAVÉS DEL FACTOR DE SIMILITUD.

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

$$F1 = [(\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|) / (\sum_{t=1}^n Rt)] \times 100$$

Donde n es el número de puntos en el tiempo, Rt son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo t y Tt son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t.

Cuando se comparan los productos de prueba y de referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud (f2). 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.

$$F2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f2 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 (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 f2.

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 disponibilidad 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 ha obtenido muy pocas correlaciones, ya que en muchos casos la disolución no es el paso limitante de la velocidad de absorción (Poli JE., 1997, pp. 1-12).

A continuación se presenta un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud entre dos productos. Determinar los perfiles de disolución de cuatro productos (12 unidades de cada uno, de tres diferentes lotes cada uno, a tres diferentes tiempos, realizándose el estudio por triplicado), uno de referencia, el medicamento Innovador, y tres genéricos 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 p.2-15).

El método del modelo independiente es el más adecuado para comparar dos curvas cuando hay disponibles tres o cinco 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 de referencia se deben de tomar exactamente bajo las mismas condiciones. Los puntos en los tiempos de disolución ambos deben ser los mismos (ej. 10, 20 y 30 minutos).
- Solamente se considera una medición después de la disolución del 85% para ambos productos.
- Para aceptar los datos promedio de la concentración, el coeficiente porcentual de variación en los tiempos tempranos (ej. 10 minutos) no deben ser mayores al 20% y los otros puntos no deben ser mayores del 10%.

### 3.6.2 MODELO INDEPENDIENTE DE LA REGIÓN DE CONFIANZA MULTIVARIADA.

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

- Determinar los límites de similitud en términos de estadística de dispersión multivariados (MSD) basados en las diferencias entre la disolución entre lotes analizados como muestra y las de referencia.
- Estimar la MSD entre las medias de disolución del lote analizado y el de referencia.
- Estimar el intervalo de confianza real del 95% de las MSD del lote analizado y el de referencia.
- Comparar los límites superiores del intervalo de confianza con los límites de similitud. El lote analizado se considerará similar al de referencia, si el límite superior del intervalo de confianza es menor o igual al límite de similitud.

### 3.6.3 MODELOS MATEMÁTICOS DE LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE LA DISOLUCIÓN.

Varios modelos matemáticos se han descrito en la literatura para adecuar los perfiles de disolución. Estos modelos se aplican principalmente para comparar perfiles de disolución.

La serie de datos obtenidos por medio de los perfiles de disolución se utilizan para encontrar el mejor modelo de liberación del medicamento.



La FDA recomienda modelos con no más de tres parámetros, como el lineal, cuadrático, logística probabilístico. Otros sugieren ajustar los datos a los siguientes modelos de cinética de disolución: orden cero, Hixson-Crowel, Higuchi y la ecuación de Weibull (USP29/NF 24, 2006, p.3025-3046).

#### 3.6.4 MODELO DEPENDIENTE DE APROXIMACIONES.

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

- Seleccionar el modelo apropiado para los perfiles de disolución de los lotes a analizar y el de referencia. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros.
- Utilizando los datos generales de los perfiles para cada unidad, ajuste los datos con el modelo apropiado.
- La región de similitud se establece en base a la variación de los parámetros del modelo calculado de la prueba analizada con la de referencia.
- Calcular las MSD en los parámetros, entre parámetro de los lotes analizados y el de referencia.
- Comparar los límites de la región de confianza con la región de similitud. Si la región de confianza está entre los límites de la región de similitud, la prueba analizada es considerada a tener un perfil de disolución similar con el lote de referencia.

- Estimar el intervalo del 95% de confianza de la región de diferencia real entre los cuatro productos.

### 3.7 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE BIOFARMACÉUTICAS.

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

- Clase 1: Alta solubilidad – Alta permeabilidad
- Clase 2: Baja solubilidad – Alta permeabilidad
- Clase 3: Alta solubilidad – Baja permeabilidad
- Clase 4: Baja solubilidad – Baja permeabilidad

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

Lo anterior se confirma siempre que los ingredientes activos usados en la forma oral sólida no afecten significativamente la absorción de los ingredientes activos (Martindale, 2009, pp.200-230).

Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la mayor concentración es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7.5.

Se considera que la molécula es altamente permeable cuando se determina que la medida de absorción en el hombre es del 90% o más de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa. Se considera que un producto medicamentoso de liberación inmediata es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad declarada del medicamento se disuelve en 30 minutos.

### 3.8 ESTUDIOS REALIZADOS ANTERIORES

En la Universidad del Valle de Guatemala, no se encuentran estudios reportados sobre investigaciones de Cefalosporinas de primera generación, específicamente Cefadroxilo.

De acuerdo a la revisión bibliográfica efectuada, se determinó que relacionado al tema en Guatemala se han desarrollado los siguientes trabajos de investigación. Citando las siguientes en orden; de la más reciente a la más antigua respectivamente.

#### UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

- 2010, Noviembre. Fernández Theissen Claudia Ivone. Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de Doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala,

comparados con el medicamento innovador mediante perfiles de disolución. Concluye: Al comparar los resultados obtenidos se demostró que ninguno de los productos genéricos estudiados es intercambiable terapéuticamente con el medicamento innovador, ya que presentaron perfiles de disolución muy distintos, y ninguno de los medicamentos presentó un promedio similar al medicamento innovador (Fernández Theissen C.I., p.60).

- 2010, Octubre. Rustrián Borrayo Evelyn Ana Lucia. Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum Intercambiabilidad terapéutica de tabletas de Alopurinol de 300 mg elaboradas en laboratorios nacionales con el producto innovador a través de perfiles de disolución. Concluye: Se demostró que los factores de diferencia obtenidos para los productos A, B y C, se encuentran dentro de los límites establecidos (0-15). Con respecto al factor similitud únicamente el producto C cumplió con las especificaciones (50-100), por lo que el producto C se considera un genérico intercambiable (Rustrián Borrayo E.A.L., p.74).
- 2010, Julio. Solares Muralles Noelia Susana. Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol genérico de producción guatemalteca y el producto innovador. Concluye: De tres marcas comerciales producidas por industrias guatemaltecas con el producto innovador, se demostró que el factor de diferencia obtenido para el genérico A y B se encuentra por encima de 15 (0-15), por lo tanto no cumple la condición. Respecto al factor de similitud los genéricos A y B no cumplen, los valores obtenidos se encuentran por debajo del valor de 50 (50-100). El producto genérico C cumplió con los factores de diferencia y similitud (Solares Muralles, N.S., p.47).

- 2009, Febrero. Castillo Vargas Cristian Alejandro. Químico Farmacéutico. Tesis Ad-Gradum Perfil de disolución de comprimidos de Warfarina sódica de 5 mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder. concluye: que dos de las tres marcas nacionales cumplieron con el criterio de aceptación, lo cual indica que son productos eficaces en su absorción y tienen un tiempo de liberación similar al producto de patente; mientras que la tercera marca genérica no cumplió (Castillo Vargas C.A., p.50).
- 2008, Octubre. De Gandarias López, Igor. Químico Farmacéutico. Tesis Ad-Gradum Determinación de la intercambiabilidad de Amoxicilina Genérica de 500 mg en cápsulas producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia mediante el establecimiento de perfiles de Disolución. Concluye: de acuerdo al diseño experimental y análisis propuesto la Amoxicilina genérica producida por Laboratorios Nacionales presentó al igual que la Amoxicilina innovadora, una disolución mayor al 85% en 15 minutos, lo que asegura la biodisponibilidad, según la BCS. Además se comprobó la intercambiabilidad de ambos genéricos con la comparación de perfiles de disolución por medio de un enfoque dependiente de modelo utilizando el factor de similitud y diferencia esto garantiza a la población guatemalteca la eficacia de estos para su respectivo tratamiento (De Gandarias López, I., p.32).
- 2008, Mayo. Velásquez Solís, Ana Beatriz. Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum Comparación del Perfil de disolución del captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto Innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. Concluye: El genérico A no es intercambiable terapéuticamente ya que el valor de similitud obtenido es de 50.379 lo cual es un valor lejano a 100.

En el caso del producto B se obtuvo un valor de 25.620, por lo tanto no se considera intercambiable terapéuticamente. Con esto se logró concluir que ninguno de los dos productos genéricos analizados posee intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador (Velásquez Solís, A. B., p.50).

- 2007, Noviembre. Sajquim Méndez Silvia Yaneth. Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum Evaluación del perfil de disolución de Aciclovir tabletas de 200 mg elaborado por tres diferentes casas farmacéuticas nacionales en comparación con el medicamento innovador. Concluyó: que dos de los tres son equivalentes terapéuticos o intercambiables con el medicamento innovador, de acuerdo a la comparación del factor de similitud  $f_2$ ; y que los tres cumplen con el porcentaje de disolución para los 45 minutos en base a especificaciones de la USP XXIX (Sajquim Méndez S. Y., p.45).
- 2006, Octubre. Mansilla Cortez Walter Romeo. Químico Farmacéutico. Tesis Ad-Gradum Comparación de las cinéticas de disolución de genéricos de glibenclamida de producción nacional para determinar su similitud en biodisponibilidad con respecto a la presentación original. Concluyó: Los resultados fueron muy variados en cuanto a las características de disolución de las formulaciones. Se encontró que cuatro muestras no cumplen con los requisitos de disolución propuestos por la USP y solamente tres muestras cumplen con los requisitos de bioequivalencia especificados para los coeficientes  $f_1$  y  $f_2$ . (Mansilla Cortez, W.R., p.41).

- 2006, Agosto. Gaitán Cerezo Cira Victoria. Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum Contribución al estudio de perfil de disolución de fenitoína sódica en cápsulas de 100 mg manufacturadas por laboratorios nacionales. Concluyó: en base al factor de similitud obtenido, sólo un medicamento cumple con la curva de perfil de disolución con el de referencia. Y todos los lotes analizados de cada medicamento cumplieron con el porcentaje de disolución a los 30 minutos según las especificaciones de la USP (Gaitán Cerezo, C.V., p.23).
- 2006, Enero. Kreitz Guzmán, José Pablo. Químico Farmacéutico. Tesis Ad-Gradum Intercambiabilidad Terapéutica entre Ranitidina Genérica Guatemalteca y Original por medio de la comparación de Perfiles de Disolución. Concluye: Debido a que la ranitidina genérica guatemalteca no alcanzó el límite de similitud igual o mayor a 50 comparado con la ranitidina original, sino un valor de 39.40, se establece que el medicamento evaluado no es intercambiable terapéutico, por lo que no puede determinar su intercambiabilidad terapéutica con su análogo original (Kreitz Guzmán, J.P., p.42).
- 2002, Junio. Castillo Alfaro, Marilyn Velvet. Química Farmacéutica. Tesis Ad-gradum. Evaluación de la Disolución de Tabletas y Cápsulas que contienen como único principio activo 500 mg de Cefadroxilo, que se comercializan en Guatemala. Concluye: Se analizaron tabletas y cápsulas, de acuerdo con los resultados, el 80% de cápsulas y tabletas cumple con el ensayo de disolución en la fase S1. Y el 20% cumple con el ensayo de disolución S2 indicado por la farmacopea de Estados Unidos USP 24. (Castillo Alfaro, M., p.63).

## **4. JUSTIFICACIÓN**

La importancia de este estudio radica en que desde hace algunos años el Cefadroxilo de 500 miligramos en su presentación tabletas ha sido utilizado ampliamente a nivel hospitalario y por médicos particulares, para el tratamiento de afecciones bacterianas laríngeo-faríngeas, lo que produce un pronto efecto. Este tratamiento es costoso o barato, dependiendo si las personas consumen el producto Innovador o el genérico respectivamente, por lo que en general el paciente opta por adquirir el medicamento genérico de menor precio que se expenden en farmacias sociales ubicadas en la meseta central de Huehuetenango, a las cuales acude un alto porcentaje de población, especialmente personas de escasos recursos.

Es indispensable evaluar el contenido de Cefadroxilo tabletas de 500 miligramos para proveer a las personas que lo adquieren de la seguridad, calidad y eficacia, como requisitos mínimos de un medicamento acorde a la duración del tratamiento para obtener el efecto terapéutico deseado.

El análisis de tabletas de Cefadroxilo genérico es indispensable para poder verificar y comprobar una buena disolución con la finalidad de predecir su absorción, ya que la incidencia de infecciones por bacterias a nivel laríngeo-faríngeas es mayor cada día, y la resistencia bacteriana se va dando en aumento en todo tipo de personas. El problema radica en la falta de información sobre la calidad de los productos farmacéuticos, sobretodo, los genéricos generando a veces dosis inexactas en su organismo. Produciendo en el futuro una resistencia cada vez mayor y problemas respiratorios a nivel superior cada vez más difíciles de erradicar y tratar en las personas.



## **5. OBJETIVOS**

### 5.1 GENERAL

Evaluar el perfil de disolución del Cefadroxilo genérico en tabletas de 500 miligramos versus el medicamento Innovador que se expenden en Farmacias Sociales ubicadas en la meseta central del departamento de Huehuetenango.

### 5.2 ESPECÍFICOS

5.2.1 Establecer una equivalencia *in vitro* entre el Cefadroxilo Innovador y el Cefadroxilo genérico por medio de una prueba de disolución.

5.2.2 Comparar las concentraciones inicial y final entre el medicamento Innovador y los genéricos de estudio.

5.2.3 Demostrar que el Cefadroxilo genérico posee los requerimientos necesarios para poder estar a nivel del medicamento Innovador.

## **6. HIPÓTESIS**

El Cefadroxilo genérico de 500 miligramos en forma farmacéutica tipo tabletas, que se expenden en farmacias sociales ubicadas en la meseta central del departamento de Huehuetenango cumplen con el perfil de disolución, según la normativa USP 32 NF 27 para esta forma farmacéutica.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **7.1 UNIVERSO DE TRABAJO**

Cefadroxilo genérico, en forma farmacéutica tipo tabletas de 500 miligramos.

#### **7.1.1 MUESTRA**

Tres marcas específicas diferentes de tabletas de Cefadroxilo como principio activo de productos genéricos que se expenden en farmacias sociales ubicadas en la meseta central del departamento de Huehuetenango (municipio de Huehuetenango), muestreadas al azar con un número de muestras asignadas según características contrapuestas de medicamento Innovador (tres muestras genéricas de prueba, y uno de referencia el medicamento Innovador).

### **7.2 MEDIOS**

#### **7.2.1 RECURSOS HUMANOS**

- Autor: Perito Contador Carlos Alberto Castillo Vásquez
- Asesora: Licenciada Julia Amparo García Bolaños
- Revisor: Licenciado Julio Gerardo Chinchilla V.

#### **7.2.2 RECURSOS MATERIALES**

##### **7.2.2.1 REACTIVOS**

- Metanol
- Agua destilada y agua desmineralizada
- Estándar de referencia USP de Cefadroxilo USP

##### **7.2.2.2 CRISTALERÍA DE LABORATORIO**

- 25 Balones aforados Tipo A de 50 mL
- 2 Pizetas
- 5 Bulbos para pipetear
- Pipeta volumétrica de 2 mL
- 18 Beakers de 50 mL

- 6 Beakers de 1000 mL
- 6 Varillas de vidrio
- 6 Espátulas
- Rollo de papel Aluminio
- Papel limpia lentes
- Papel encerado
- Papel Wathman No.2

#### 7.2.2.3 EQUIPO DE LABORATORIO

- Balanza analítica
- Estufa
- Baño de ultrasonido
- Espectrofotómetro UV-VIS Cary Varian 50
- Disolutor DT-800 de 8 cubetas

#### 7.3 RECURSOS INSTITUCIONALES

- Departamento de Análisis Aplicado
- Laboratorio de Físicoquímica

#### 7.4 RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS

- Centro de Documentación Biblioteca CEDOBF Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia USAC.
- Departamento de Bioestadística
- Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos CEGIMED.

#### 7.5 MÉTODOS (PROCEDIMIENTO).

##### 7.5.1 IDENTIFICACIÓN

- Solución: USP 2 mg/mL
- Medio: Agua destilada
- Longitud de onda: 263 nm
- Tamaño de la celda: 1 centímetro

- Preparación del Estándar: Se Pesó una cantidad del estándar de referencia USP de Cefadroxilo, para obtener una concentración de 2 mg/mL.
- Preparación de la Muestra: Pesar no menos de 10 tabletas, calcular su contenido neto promedio, mezclar bien los contenidos, pesar una cantidad de polvo equivalente a 2 mg de Cefadroxilo por cada mL de solución, disuelto en el medio indicado, obtener una solución problema con la concentración indicada (USP 32, 2009, Volumen I, pp.35-37; 263-269).

#### 7.5.2 DISOLUCIÓN:

- Medio: Agua destilada; 900 mL
- Aparato 2: 50 rpm.
- Tiempo: 30 minutos
- Concentración: 0.022 mg/mL
- Criterio de Aceptación Q: 75%
  - Procedimiento: Se determinó la cantidad disuelta de Cefadroxilo a partir de la absorbancia UV a la longitud de onda máxima de absorción, aproximadamente a 263 nm, de las porciones filtradas de la solución de análisis, diluida adecuadamente con agua destilada, en comparación con una concentración de Estándar de Referencia de Cefadroxilo en el mismo medio (USP 32, 2009, Volumen I, P.382-390).
- Se midieron las concentraciones según las lecturas espectrofotométricas UV-VIS Cary Varian 50, midiendo las diluciones de las muestras correspondientes a los 10, 20 y 30 minutos a la longitud de onda determinada (por los tres tiempos de muestreo se analizaron 12 tabletas por lote, tres lotes diferentes de cada genérico, haciendo un total de 108 tabletas por medicamento), disueltas en el mismo medio de disolución, en comparación con la solución estándar.

- CRITERIO DE ACEPTACIÓN: **Ninguna unidad de dosificación se disuelve no menos del 80% en 30 minutos.**

### 7.5.3 DISEÑO ESTADÍSTICO

- Se seleccionó tres marcas de Cefadroxilo, asignadas según características contrapuestas de medicamento Innovador, como principio activo de productos genéricos en forma farmacéutica tipo caplets de 500 miligramos, que se expenden en farmacias sociales ubicadas en la meseta central del departamento de Huehuetenango.
- Se asignó una letra a cada marca genérica para identificarla.
- El Perfil de Disolución se basó en los factores de disolución comparando cada genérico versus medicamento Innovador y su criterio de clasificación.
- Análisis de Datos: Se realizó un estudio descriptivo, el promedio de la concentración de Cefadroxilo se comparó por la vinculación del comportamiento del medicamento en diferentes variables.
- Comparación de estándar versus cada marca individual. Todo esto se determinó por medio del análisis llamado prueba de homogeneidad de varianza (Sampieri Hernández, 2006, p.425-485). Nivel de significancia del 5% (Wayne W.D., 2002, p.295-399).

## 8. RESULTADOS

TABLA No. 1  
COMPARACIÓN DE CONCENTRACIONES PROMEDIO  
CEFADROXILO INNOVADOR VRS. CEFADROXILO GENÉRICO

	10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	Concentración	%	Concentración	%	Concentración	%
<b>Promedio Innovador</b>	460.19	92.15	483.72	96.79	508.85	101.75
<b>Promedio Genérico A</b>	318.18	64.14	386.68	77.65	429.71	86.14
<b>Promedio Genérico B</b>	441.85	88.53	501.20	100.23	504.72	100.93
<b>Promedio Genérico C</b>	431.09	86.41	478.16	95.69	502.24	100.44

Fuente: Datos Experimentales

(Concentración: Concentración disuelta en miligramos; %: Porcentaje disuelto).

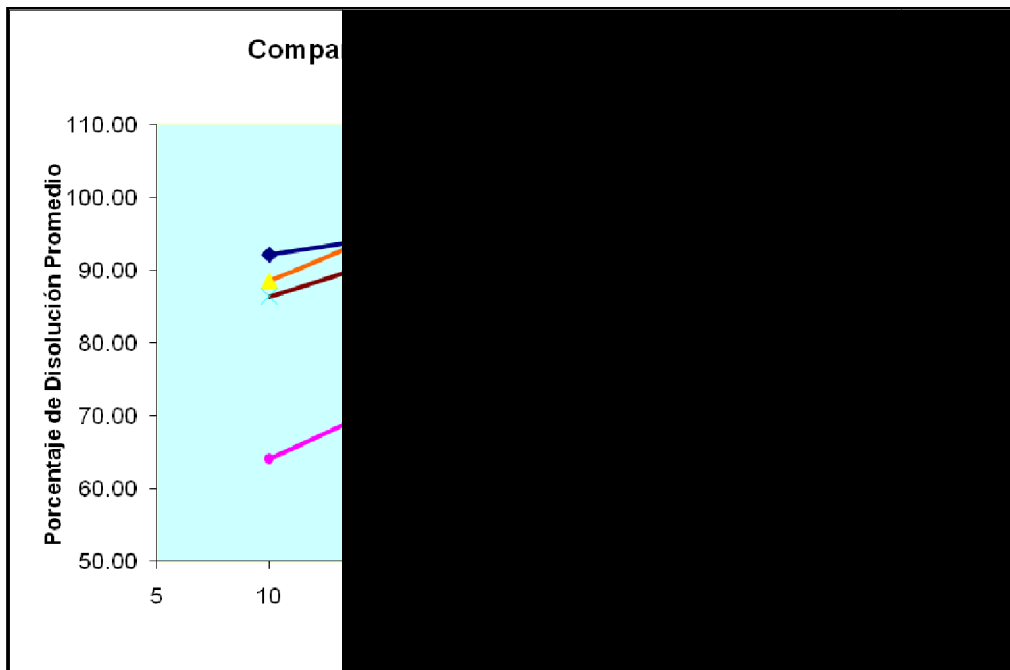
TABLA NO. 2  
COMPARACIÓN DE CONCENTRACIONES PROMEDIO  
A TRAVÉS DEL TIEMPO

TIEMPO	% INNOVADOR	% GENÉRICO A	% GENÉRICO B	% GENÉRICO C
10	92.15	64.14	88.53	86.41
20	96.79	77.65	100.23	95.69
30	101.75	86.14	100.93	100.44

Fuente: Datos experimentales.

(%: Porcentaje disuelto).

GRÁFICA NO.1  
CINÉTICA DE DISOLUCIÓN



Fuente: Datos experimentales

TABLA No. 3  
ANÁLISIS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

Principio Activo	Factor de Diferencia (f1= 0-15 )	Factor de Similitud (f2= 50-100)	Conclusión
Genérico A	21.59	33.29	No Cumple
Genérico B	2.71	75.51	Cumple
Genérico C	2.80	72.18	Cumple

Fuente: Datos experimentales



## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos de los genéricos analizados comparados cada uno con el medicamento Innovador, se observa que el principio activo del Innovador se libera en promedio a los 10 minutos un 92.15%, esto se puede interpretar de la siguiente manera; por ser un antibiótico no se puede liberar en un 100% en un período de tiempo corto, esto causaría una sobrecarga de concentración inicial, tiempo después ya en el pico máximo de su vida media no habrá suficiente concentración para mantener el efecto bactericida del mismo, a los 20 minutos aumentó en su liberación de principio activo un 4.64% equivalente al 96.79%, esto debido a que los excipientes le permiten al fármaco liberarse paulatinamente, y hace, que el principio activo inicie su efecto terapéutico moderado, a los 30 minutos se observa una liberación del 101.75% esto quiere decir que se ha liberado paulatinamente su principio activo por encima de 500 mg (ver tabla No.1 y anexos tabla No.4). Para utilizar el modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud, el coeficiente porcentual de variación no debe ser mayor al 20% en los tiempos tempranos (10 minutos) y para los otros puntos no debe ser mayor al 10% (20 y 30 minutos).

Para el producto genérico A se aprecia en que a los 10 minutos se liberó solamente el 64.14% promedio de principio activo, a los 20 minutos el 77.65% teniendo un incremento en relación del 13.51%, a los 30 minutos se alcanza una concentración máxima de 86.14%. Como se puede apreciar el principio activo tiene una liberación inicial lenta y, al final de los 30 minutos no se logra el 100% de disolución, con este porcentaje liberado no alcanza la concentración necesaria requerida; esto puede ser debido, en la utilización de específicos excipientes, los que crean una capa hidrófoba al principio activo, y por consiguiente afectando una buena liberación como lo realiza el Cefadroxilo Innovador (ver tabla No.1). El coeficiente de variación a los 10 minutos varió entre cada lote (9.60), debido a la no homogeneidad entre ellos, no así a los 20 minutos y 30 minutos que su coeficiente de variación disminuyó, no así la liberación de principio activo, debajo en comparación con el medicamento Innovador (ver anexos tabla No.5).

Para el genérico B con los datos reportados, se puede observar que la liberación del principio activo es similar a los 10 minutos en el lote No.1 al del medicamento Innovador, teniendo una tendencia gradual de disolución en 20 minutos y 30 minutos respectivamente alcanzándose un máximo de liberación de 99.22% del mismo. En el lote 2 se observa que a los 10 minutos se libera un 73.43% de principio activo, cantidad por debajo del medicamento Innovador, pero a los 20 minutos se aprecia una liberación de principio activo de más del 100%, quiere decir que los excipientes forman una capa hidrófila, ayudando a liberar en buen porcentaje al principio activo en el medio de disolución, y a los 30 minutos se mantiene la liberación gradual de principio activo en un 104.58%. En el lote 3 se observa una disolución parecida al Innovador, a los 10 y 20 minutos, y a los 30 minutos fue menor la concentración obtenida que el lote No.2, esto puede ser debido a que la concentración pudo haber disminuido por haber tomado muestras anteriormente, y el medio pudo haber estado más diluido. El coeficiente de variación a los 10 minutos para los tres lotes es bastante alto debido al lote No.2 que presenta diferencia significativa, para los 20 y 30 minutos el coeficiente de variación es bastante homogéneo y equitativo, evidenciando una buena disolución de principio activo (ver tabla No.6 en anexos).

En relación al genérico C la liberación del principio activo a los 10 minutos alcanza un promedio de 86.41% por los tres lotes, a los 20 minutos se libera un 95.69% y a los 30 minutos alcanza concentración máxima promedio de 100.44%, se ve claramente que su liberación de principio activo es muy similar en los tres tiempos de muestreo al Innovador, pero es mínima la diferencia entre uno y otro, se puede decir que, el primer tiempo de muestreo es el único que varía, teniendo una diferencia de liberación de principio activo menor del 5.74% (ver tabal No.1). El coeficiente de variación para los tres lotes a los 10 minutos es un poco alto, esto debido al lote No.2 que presenta una pequeña variación de concentración registrada, no así para el coeficiente de variación a los 20 ó 30 minutos, la concentración registrada entre cada lote su variación es mínimo (ver anexos tabla No.7).

Según lo establecido en la metodología por la Farmacopea de los Estados Unidos 32, las tabletas de Cefadroxilo de 500 miligramos deben presentar un valor mínimo de porcentaje de principio activo disuelto de 80% en un tiempo no mayor de 30 minutos. Según los resultados se puede establecer que todos los productos estudiados cumplen con la especificación de la prueba de disolución. Esto es importante para la comercialización de dicho producto (ver tabla No.2).

En la gráfica No.1 se establece la cinética de disolución de los 4 medicamentos estudiados, en la misma se compara la concentración liberada a los 10, 20 y 30 minutos, demuestra la divergencia del genérico A, y similitudes del Genérico B y C. Las similitudes que existe entre el medicamento Innovador y el genérico A son pocas, esto se logra visualizar en la gráfica de comparación de porcentaje disuelto del principio activo, que está por debajo del comportamiento del medicamento Innovador, esto se puede deber a una excesiva fuerza de compresión, o directamente ligado a los excipientes, retardando la disgregación del principio activo, ocasionando una película hidrófoba entre el principio activo y el excipiente, retardando enormemente su liberación y solubilidad y, por ende su efecto farmacológico deseado, ocasionando lecturas detectadas por el espectrofotómetro debajo del 100% comparándolo con el medicamento líder. El factor de diferencia entre sus curvas es mayor al 15%, (21.59%) visualizándose claramente, teniendo claro, que no son iguales, mucho menos idénticas (ver tabla No.3).

El genérico B, el comportamiento gaussiano que se observa, la liberación de principio activo es: no equitativa, no gradual; no teniendo una liberación uniforme en los tres tiempos de muestreo, afectando su actividad farmacológica y vida media (ver gráfica No.1).

El genérico C por su comportamiento de similitud, se comporta de una mejor manera, en comparación con el Innovador. Su similitud se debe también a una buena formulación, excipientes adecuados y acordes para que un antibiótico realice su efecto y acción farmacológica adecuadamente y mantenga su vida media (ver gráfica No.1 y tabla No.2).

Para comparar los perfiles de disolución de los tres genéricos se utilizó el modelo de acercamiento utilizando el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ). Los resultados obtenidos permitieron establecer que el genérico A no presenta una curva similar a la del medicamento Innovador, obteniéndose un  $f_1$  mayor a 15 y un  $f_2$  menor a 50 (ver tabla No.3 y anexos tabla No.8). Para el genérico B el  $f_1$  es menor al 15% y el  $f_2$  mayor al 50%, demostrando que este producto presentó un porcentaje de diferencia aceptable entre las dos gráficas, y su factor de similitud homogéneo. El genérico C presenta un factor de diferencia menor al 15% y un factor de similitud cercano al 100%, demostrando una gran similitud de curvas en relación al medicamento Innovador, y por ende equivalencia in vitro, lo mismo para el genérico B (ver tabla No.3 y anexos tabla No.9 y tabla No.10 respectivamente).

Estos resultados obtenidos evidencian la importancia que deben tener los genéricos comercializados en el mercado farmacéutico, para poder tener un control estricto a través de perfiles de disolución para garantizar la eficacia y calidad farmacológica de los mismos en el ser humano.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 El perfil de disolución obtenido para el genérico A expresa un comportamiento de disolución diferente por lo que no se puede predecir equivalencia *in vitro* en relación con el medicamento Innovador.
- 10.2 Los perfiles de disolución obtenidos para el genérico B y el genérico C demuestran un comportamiento semejante en relación con el medicamento Innovador, por lo que se puede predecir una equivalencia *in vitro*.
- 10.3 Según la Farmacopea de los Estados Unidos 32 los tres genéricos estudiados y el medicamento Innovador cumplen con la prueba de disolución, ya que a los 30 minutos de la prueba de disolución presentaron una concentración disuelta de principio activo mayor al 80%.
- 10.4 La comparación de principio activo del genérico A en los tres tiempos de muestreo presentó velocidades de disolución diferentes, disolviéndose en menor proporción y lentamente en relación con el medicamento Innovador.
- 10.5 La comparación de concentraciones de principio activo para el genérico B y genérico C en los tres tiempos de muestreo en relación con el medicamento Innovador presentaron velocidades de disolución similares, disolviéndose el genérico C en mayor similitud favoreciendo su cinética.
- 10.6 De acuerdo a los resultados obtenidos, el genérico A según las pruebas de disolución *in vitro* no puede ser utilizado como tal en comparación con el medicamento Innovador para su actividad bactericida.
- 10.7 Según los datos reportados en las pruebas de disolución para el genérico B y genérico C poseen los requerimientos necesarios para poder ser utilizados como equivalentes *in vitro* en comparación con el medicamento Innovador para su actividad farmacológica bactericida.

## **11. RECOMENDACIONES**

- 11.1 Establecer un estudio sobre la comparación de excipientes utilizados en la elaboración de medicamentos, los cuales son de vital importancia para el buen desarrollo del perfil de disolución de los mismos.
  
- 11.2 Realizar estudios posteriores de equivalencia *in vivo* con genéricos de Cefadroxilo a nivel serológico, pudiendo establecer parámetros de prueba en seres humanos, para poder catalogar cada genérico como medicamento bioequivalente en comparación con el medicamento Innovadorr.

## 12. REFERENCIAS

- 12.1 Castillo Alfaro, M. (2002). *Evaluación de la Disolución de Tabletas y Cápsulas que contienen como único Principio 500 mg de Cefadroxilo, que se Comercializan en Guatemala*. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- 12.2 Castillo Vargas, C.A. (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 Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- 12.3 Carrión Recio, D., Carlos Alberto González Delgado, C.A., Ruano, L.O. y Armando Correa Fernández, A., (1999). *Introducción a la Correlación in vivo- in vitro*. Parte II. *Centro Nacional de Toxicología Rev. Cubana Farm.* 33(3),201-207.
- 12.4 De Gandarias López, Igor. (2008). *Determinación de la Intercambiabilidad de Amoxicilina Genérica de 500 mg en Cápsulas Producidas por Laboratorios Nacionales, Comparado con el Producto de Referencia Mediante el Establecimiento de Perfiles de Disolución*. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- 12.5 Chang, R. (2008). *Fisicoquímica* (3ª ed.). (Trad. Rosa Zugazagoita). México: McGraw-Hill/Interamericana editores.
- 12.6 Chang, R. (2007). *Química* (9ª ed.). (Trad. Ericka Jasso). México: Mc Graw- Hill/ Interamericana editores.
- 12.7 FDA. (Food and Drug Administration) (1997). *Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid oral Dosage Form*. USA:CDER.

- 12.8 Fernández Theisen, C.I. (2010). *Determinación de la Intercambiabilidad Terapéutica de Cápsulas de Doxiciclina de los Principales Medicamentos Genéricos importados a Guatemala, Comparados con el Medicamento Innovador*. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- 12.9 Gaitán Cerezo, C.V. (2006). *Contribución al Estudio de Perfil de Disolución de Fenitoína Sódica, en Cápsulas Manufacturadas por Laboratorios Nacionales*. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- 12.10 Goodman & Gilman. (2009). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (11<sup>a</sup> ed.). (Trad. Dr. Jorge Orizaba Samperio). México: McGraw-Hill Interamericana.
- 12.11 Harrison. (2009). *Principios de Medicina Interna* (17<sup>a</sup> ed.). (Trad. Martha Araiza). España: McGraw-Hill Interamericana.
- 12.12 Kreitz Guzmán, J.P. (2006). *Intercambiabilidad Terapéutica entre Ranitidina Genérica Guatemalteca y Original por Medio de la Comparación de Perfiles de Disolución*. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- 12.13 Levine, I. (2004). *Fisicoquímica* (5<sup>a</sup> ed.) (Vols. 1-2). (Trad. Ángel González Ureña). España: McGraw-Hill/Interamericana.
- 12.14 Mansilla Cortez, W.R. (2006) *Comparación de las Cinéticas de Disolución de Genéricos de Glibenclamida de Producción Nacional para Determinar su Similitud en Biodisponibilidad con respecto a la Presentación Original*. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- 12.15 Martindale. (2008). *Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica*. (3<sup>a</sup> ed.). Barcelona, España: Pharma editores, S.L.



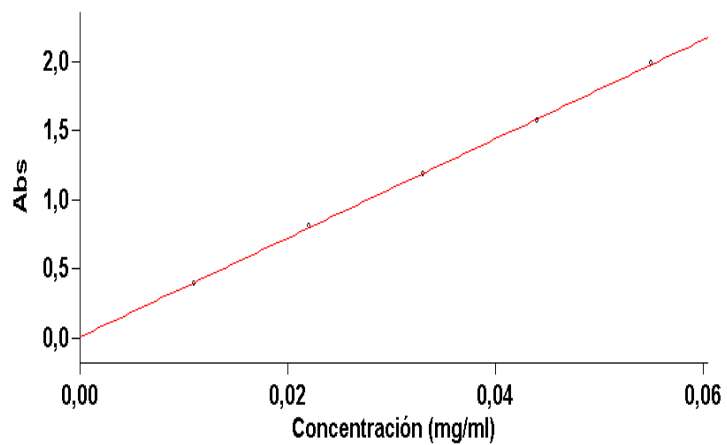
- 12.16 Masson, J. (1997). *Medicina Interna*. (tomo 1-2). Barcelona, España: Masson. Ronda General Mitre.
- 12.17 Poli J.E. (1997). *In vitro-in vivo relationship of several immediate release tablets containing a low. Permeability Drug. and Exp. Med. Biol.* 423:191-8.
- 12.18 Rémington. (2003). *Farmacia de Rémington* (20ª ed.) (tomo 1-2). (Trad. Dr. Sebastián Belluca). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
- 12.19 Remington. (1998). *Farmacia de Rémington* (19ª ed.) (tomo 1-2). (Trad. Dr. Sebastián Belluca). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
- 12.20 Rustrián Borrayo, E.A.L. (2010). *Intercambiabilidad Terapéutica de Tabletas de Alopurinol de 300 mg Elaboradas en Laboratorios Nacionales con el Producto Innovador a través de Perfiles de Disolución*. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- 12.21 Sajquim Méndez, S. Y. (2007). *Evaluación del Perfil de Disolución de Aciclovir Tabletas de 200 mg Elaborado por tres Diferentes Casas Farmacéuticas Nacionales en Comparación con el Medicamento Innovador*. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- 12.22 Sampieri Hernández, R., Fernandez-Collado C., Baptista Lucio, P. (2006). *Metodología de la Investigación* (4ª ed.). México: McGraw-Hill/Interamericana.
- 12.23 Scoog, D.A., Holler, F.J., y Nieman, T.A. (2008). *Principios de Análisis Instrumental* (6ta ed.). (Trad. María Bruna Anzures). México: Cengage Learning 45 editores, S:A de C.V.

- 12.24 Solares Muralles, N.S. (2010). *Comparación de los Perfiles de Disolución de Albendazol Genérico de Producción Guatemalteca y el Producto Innovador*. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- 12.25 USP 32th (2009). *The United States Pharmacopeia NF 27 The National Formulary* (Vol. 1-3). USA:United States Pharmacopeial Convention.
- 12.26 USP 29. (2006). *Farmacopea de los Estados Unidos de América* Formulario Nacional NF24. Convención de la Farmacopea.
- 12.27 Vecina, F. (2002). *Guidance For Disolution Testing of oral Inmerelase Dosage Forms*. Official Journal, Volumen II, P1-25.
- 12.28 Velásquez Solís; A.B. (2008). *Comparación del Perfil de Disolución del Captopril en Productos Genéricos de Producción Guatemalteca contra el Producto Innovador para comprobar la Intercambiabilidad Terapéutica*. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- 12.29 Wayne, W.D. (2002). *Base para el Análisis de las Ciencias de la Salud*. (4ª ed.). México: Editorial Limusa.

## 13. ANEXOS

GRÁFICA NO. 2

ESTÁNDAR SECUNDARIO DE CEFADROXILO



ESPECTROFOTÓMETRO CARY VARIAN 50

Ecuación Calibrada:  $Abs = 35.73146 * Conc + 0.01137$

Coefficiente de Correlación 0.99977

TABLA No. 4  
PROMEDIO PRODUCTO LÍDER PERFIL DE DISOLUCIÓN

	10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	Concentración	%	Concentración	%	Concentración	%
Lote 1	462.8	92.66	490.17	98.06	508.66	101.71
Lote 2	461.15	92.34	483.25	96.7	509.44	101.86
Lote 3	456.62	91.45	477.73	95.6	508.45	101.67
<b>Media</b>	<b>460.19</b>	<b>92.15</b>	<b>483.72</b>	<b>96.79</b>	<b>508.85</b>	<b>101.75</b>
Desviación Estándar	3.20	0.63	6.23	1.23	0.522	0.10
Desviación Estándar Relativa (Coeficiente de Variación)	0.68	0.68	1.29	1.27	0.10	0.10
Coeficiente de Variación para Lote			0.6873			

TABLA No. 5  
PROMEDIO PRODUCTO GENÉRICO A PERFIL DE DISOLUCIÓN

	10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	Concentración	%	Concentración	%	Concentración	%
Lote 1	308.23	62.19	379.06	76.15	425.04	85.22
Lote 2	293.09	59.20	373.59	75.07	421.70	84.56
Lote 3	353.23	71.04	407.38	81.74	442.39	88.64
<b>Media</b>	<b>318.18</b>	<b>64.14</b>	<b>386.68</b>	<b>77.65</b>	<b>429.71</b>	<b>86.14</b>
Desviación Estándar	31.28	6.16	18.14	3.58	11.107	2.19
Desviación Estándar Relativa (Coeficiente de Variación)	9.60	9.60	4.69	4.61	2.58	2.54
Coeficiente de Variación para lote			5.6043			

TABLA No. 6  
PROMEDIO PRODUCTO GENÉRICO B PERFIL DE DISOLUCIÓN

	10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	Concentración	%	Concentración	%	Concentración	%
Lote 1	476.70	95.40	489.22	97.88	495.99	99.22
Lote 2	365.25	73.43	512.89	102.53	523.21	104.58
Lote 3	483.59	96.77	501.48	100.29	494.96	99.00
<b>Media</b>	<b>441.85</b>	<b>88.53</b>	<b>501.20</b>	<b>100.23</b>	<b>504.72</b>	<b>100.93</b>
Desviación Estándar	66.42	13.10	11.48	2.33	16.02	3.16
Desviación Estándar Relativa (Coeficiente de Variación)	14.79	14.79	2.36	2.32	3.17	3.13
Coeficiente de Variación para Lote			6.7626			

TABLA No. 7  
PROMEDIO PRODUCTO GENÉRICO C PERFIL DE DISOLUCIÓN

	10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	Concentración	%	Concentración	%	Concentración	%
Lote 1	438.96	87.96	467.61	93.61	491.61	98.35
Lote 2	403.22	80.92	471.45	94.37	504.33	100.86
Lote 3	451.08	90.35	495.43	99.10	510.77	102.12
<b>Media</b>	<b>431.09</b>	<b>86.41</b>	<b>478.16</b>	<b>95.69</b>	<b>502.24</b>	<b>100.44</b>
Desviación Estándar	24.88	4.90	15.08	2.97	9.750	1.92
Desviación Estándar Relativa (Coeficiente de Variación)	5.67	5.67	3.15	3.11	1.94	1.91
Coeficiente de Variación para Lote			3.576707			

MODELO DE ACERCAMIENTO INDEPENDIENTE A TRAVÉS DEL FACTOR DE DIFERENCIA Y  
SIMILITUD

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

n= Número de puntos en el tiempo (3)

Rt= Valores de Disolución del lote de referencia.

Tt= Valores de Disolución del lote analizado (genéricos)

$$f2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2] - 0.5 \} \times 100$$

Rt= Promedio del porcentaje disuelto del producto Líder

Tt= Promedio del porcentaje disuelto del producto a ensayar

TABLA No. 8

COMPARACIÓN DEL PRODUCTO LÍDER CON EL GENÉRICO A

Rt-Tt	(Rt-Tt) <sup>2</sup>	Sumatoria	1+(1/n) X (Sumatoria)	Exp -0.5	* 100	Logaritmo	f2=50*Log
28.01	784.5601	1394.5718	465.8572667	0.0463312	4.63312015	0.66587356	33.2936781
19.14	366.3396						
15.61	243.6721						

**F2 < 50**

TABLA No. 9

COMPARACIÓN DEL PRODUCTO LÍDER CON EL GENÉRICO B

Rt-Tt	(Rt-Tt) <sup>2</sup>	Sumatoria	1+(1/n) X (Sumatoria)	Exp -0.5	* 100	Logaritmo	f2=50*Log
3.62	13.1044	25.6104	9.5368	0.3281627	32.3816267	1.51029866	75.5149331
3.44	11.8336						
0.82	0.6724						

**F2 > 50**

TABLA No. 10  
COMPARACIÓN DEL PRODUCTO LÍDER CON EL GENÉRICO C

<i>Rt-Tt</i>	<i>(Rt-Tt<sup>2</sup>)</i>	<i>Sumatoria</i>	<i>1+(1/n) X</i> <i>(Sumatoria)</i>	<i>Exp -0.5</i>	<i>* 100</i>	<i>Logaritmo</i>	<i>f2 = 50*Log</i>
5.74	32.9476	35.8737	12.9579	0.27780029	27.7800286	1.44373269	72.1866344
1.1	1.21						
1.31	1.7161						

**F2 > 50**

TABLA No.11  
CURVA DE CALIBRACIÓN

Dilución *	Concentración (mg/mL)	Absorbancia (nm)
1/50	0.011	0.3980
2/50	0.022	0.8109
3/50	0.033	1.1882
4/50	0.044	1.5737
5/50	0.055	1.9818

\*Las soluciones para la curva de calibración se prepararon a partir de una solución madre cuya concentración es de 54.8658 mg/100mL equivalente a 0.548658 mg/mL a partir de un estándar secundario de Cefadroxilo. La solución madre se preparó pesando 0.0548658g en 100 mL.