

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

Ensayo y perfil de disolución de tabletas de Loperamida de 2 mg de marcas comerciales fabricadas por laboratorios nacionales, que se expenden en farmacias comerciales de la ciudad capital.

**Informe de tesis
presentado por**

Arquimides Jokaël Díaz Marcos

**Para optar al título de
Químico Farmacéutico**

Guatemala, Octubre de 2013.

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

Ensayo y perfil de disolución de tabletas de Loperamida de 2 mg de marcas comerciales fabricadas por laboratorios nacionales, que se expenden en farmacias comerciales de la ciudad capital.

**Arquimides Jokael Diaz Marcos
Químico Farmacéutico**

Guatemala, Octubre de 2013.

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Manuel 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. Rodrigo José Vargas Rosales	Vocal III
Br. Fayver Manuel de León Mayorga	Vocal IV
Br. Maily Graciela Córdova Audón	Vocal V

DEDICATORIA

- Dios: Por su generosidad y por ser el mejor amigo.
- A mi madre: Elvia Marina Marcos Duque, por ser ese ser incansable como muchas mujeres guatemaltecas entregadas en cuerpo y alma al amor, por ser siempre el ejemplo de trabajo y honradez; por que siempre estuvo allí y siempre confió en mi, gracias madre bella.
- A mi hermana: Elvia Guísela Diaz Marcos, por crecer y ser parte de mi vida, gracias por tu apoyo.
- A mi esposa: Mónica Esmeralda Pinzón González por ser mi amor, creer en mi, llegar a mi vida y llenarla de amor y ternura, gracias por tu amor, te amo.
- A mi hija: Alondra Eva Marina Diaz Pinzón por tus besos por tu amor y por ser lo mejor que me ha pasado en la vida, te amo.
- A mi hijo: Miguel Ángel, por enseñarme otras formas de amar y por darme tu amistad y cariño, gracias por existir.
- A mis amigos: A mis compañeros por darme su apoyo, su amistad y por los buenos y alegres momentos que vivimos, gracias. En especial a mis amistades Amarilis Sesam, Adrián Ríos, Jorge Morales, Miriam Millares Sikavizza, Alejandro Farfán, Marilyn Valdez, Leslie Reina, Leonor Montenegro, Karin Pineda, Karen Castellanos, Ana Gabriela Torrez, Evelin Sandoval, Lissette González Osorio, Claudia Agvik, Claudia Castillo. Y por los que ya no estan con nosotros, Juan Carlos Escovar Rivera (JUCER), Herman Rene de Cecco.

AGRADECIMIENTOS

A

Lic. Julio Chinchilla,
Licda. Julia Amparo García,
Por guiarme y dirigir en cada paso, por creer en mí, y su apoyo para la realización de este trabajo.

Lic. Héctor Eduardo López,
Por creer en mí, por su confianza, amistad y por el apoyo incondicional para la realización de este trabajo.

Licda. Esmeralda Villagrán,
Licda. Domitila Martínez,
Dr. Elfego Rolando López,
Licda. Ibe Arlet Arriola Diaz,
Por su amistad y su valiosos consejos

A mis catedráticos de la facultad, por su sapiencia y entrega en nuestra formación.

A todas las personas que colaboraron para la realización de este trabajo investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDOS.

Títulos	Página.
1. Resumen.....	1
2. Introducción	3
3. Antecedentes.....	5
3.1 Generalidades.....	5
3.1.1 Tabletas, excipientes.....	5
3.2 Control de calidad de las tabletas.....	13
3.2.1 Ensayos químicos.....	13
3.2.1.1 Valoración en cromatografía líquida... 13	13
3.2.1.2 Disolución.....	18
3.2.1.3 Perfil de disolución.....	21
3.2.1.4 Fisiología de la diarrea.....	23
4. Investigadores anteriores.....	25
5. Justificación	27
6. Objetivos.....	29
7. Hipótesis.....	30
8. Materiales y métodos	31
8.1 Universo de trabajo.....	31
8.2 Muestra.....	31
8.3 Recursos materiales.....	32
8.3.1 Equipo de laboratorio.....	32
8.3.2 Materiales.....	32
8.3.3 Reactivos.....	33
9. Metodología	34
10. Resultados	39
11. Discusión.....	41
12. Conclusiones.....	43
13. Recomendaciones.....	44
14. Referencias.....	45

15. Anexos	49
15.1 Aparato I.....	49
15.2 Aparato II.....	50
15.3 Tipos de diarrea y tratamiento.....	51
15.4 Cálculos de Ensayo de valoración.....	57
15.5 Tiempos de disolución marca líder.....	58
15.6 Tiempos de disolución marca A.....	59
15.7 Tiempos de disolución marca B.....	60
15.8 Tiempos de disolución marca C.....	61
15.9 Tabla de resultado por marca.....	62
15.10 Tabla de gráficas de resultados por marca.....	65

1. RESUMEN

El perfil de disolución es un método *in vitro* que se realiza para la determinación de la intercambiabilidad entre un medicamento original o de patente y un medicamento con el mismo principio activo fabricado por otras casas farmacéuticas.

El presente trabajo describe el análisis de los perfiles de disolución de tabletas de Loperamida 2 mg de una marca líder conocida en Guatemala versus marcas nacionales comerciales. Debido al amplio uso de este tipo de medicamentos necesaria dicha investigación con la finalidad de verificar si los comprimidos de Loperamida de 2 mg de marca nacional que se expenden en las farmacias de la ciudad capital producidos por industrias nacionales cumplen con las especificaciones del ensayo y las pruebas de perfil de disolución asignadas por la Farmacopea Estadounidense USP XXXIV, la cual proporciona los parámetros de calidad físico químicos que debe tener el medicamento para su uso y consumo en humanos.

Para ello se evaluó el ensayo de las tabletas de Loperamida de 2 mg de las marcas fabricadas por laboratorios nacionales (Marca nacional A 97.67%, Marca nacional B 91.08 %, Marca nacional C 99.25 %, Marca líder 99.42 %), para verificar si cumplen con el mínimo acordado en las especificaciones asignadas (90 -110% USP) como requisito para calificar a las pruebas de disolución, seguido de analizar los tiempos de disolución de las tabletas de fabricación nacional contra el producto líder de marca, calculando el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2), para su análisis respectivo del perfil de disolución.

Para realizar esta investigación se analizaron tres lotes de cada una de las cuatro marcas nacionales y tres lotes de la marca líder. Los ensayos de disolución se realizaron bajo condiciones idénticas, usando los mismos tiempos de muestreo 10, 20, 30 minutos para todos los análisis, así como también el mismo equipo, tal

como es requerido para la evaluación de perfiles de disolución según la Farmacopea Estadounidense USP XXXIV.

Se concluyó que dos de las tres marcas nacionales, marca nacional A y marca nacional C, cumplen con el criterio de aceptación ($f_1 = 0 - 15$ y $f_2 = 50 - 100$) para un perfil de disolución, con un factor de diferencia (f_1) de cuatro para la marca nacional A y tres para la marca nacional C, con un factor de similitud (f_2) de 72 para la marca nacional A y 73 para la marca nacional C, respectivamente. Lo cual indica que son productos eficaces en su absorción, que aseguran un tiempo de liberación similar al marcado por el producto líder; mientras que una marca nacional B tuvo un factor diferencial (f_1) de 24 y un factor de similitud (f_2) de 31, no cumple con el criterio de aceptación ($f_1 = 0 - 15$ y $f_2 = 50 - 100$).

Los resultados obtenidos anteriormente en la concentración del medicamento Marca nacional B, que corresponde a 91.08 % no garantiza la bioequivalencia.

2. INTRODUCCIÓN

La diarrea se define en sentido amplio como la expulsión de heces no formadas o anormalmente líquidas, con una mayor frecuencia de defecación. Esta es una de las enfermedades más comunes que padecen los guatemaltecos convirtiéndola en la segunda causa de mortandad en niños y en adultos como un padecimiento recurrente. Por la frecuencia de esta enfermedad los antidiarreicos son productos farmacéuticos de consumo frecuente, de fácil acceso y de venta libre, siendo uno de los más conocidos los comprimidos de Loperamida de 2 mg en sus distintas formas farmacéuticas.

La Loperamida es un derivado sintético de la petidina que inhibe la motilidad intestinal y también puede reducir las secreciones gastrointestinales. Se administra por vía oral como un antidiarreico, como adyuvante en el tratamiento de las diarreas agudas y crónicas.

Debido al amplio uso de este tipo de productos es necesaria la mejora constante de los productos farmacéuticos en Guatemala por parte de las industrias farmacéuticas nacionales, ya que es imprescindible cumplir con las conformidades de ley del mercado nacional e internacional, además de beneficiar al consumidor con productos de calidad, seguridad y eficacia terapéutica.

El propósito de esta investigación es de verificar si los comprimidos de Loperamida de 2 mg de marca nacional y que se expenden en las farmacias de la ciudad capital cumplen con las especificaciones de ensayo y las pruebas de perfil de disolución asignadas por la Farmacopea Estadounidense USP XXXIV, la cual proporciona los parámetros de calidad físico químicos que debe tener el medicamento para su uso y consumo en humanos.

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida (tabletas, cápsulas, grageas) tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto, la disolución o solubilización del fármaco bajo

condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza de estos primeros dos pasos, la disolución artificial (*in vitro*) puede ser relevante a la predicción del rendimiento *in vivo*.

En base a la OMS y la Farmacopea USP XXXIV, se utilizan las pruebas de los perfiles de disolución *in vitro* para las formas de dosificación oral sólidas, para medir y comparar el desempeño de la formulación entre dos o más productos farmacéuticos equivalentes. Se deberá considerar el conocimiento actual acerca de la solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética del producto a definir las especificaciones de las pruebas del perfil de disolución.

3. ANTECEDENTES

3.1 Generalidades

3.1.1 Tabletas:

Las tabletas pueden definirse como formas sólidas de dosificación farmacéutica preparadas por compresión o moldeo. Se han usado extensamente desde la última parte del siglo XIX. Todavía siguen siendo la forma más usada de todos los preparados medicinales por vía bucal. Las ventajas para el fabricante en la preparación de tabletas son: sencillez y economía en la fabricación, estabilidad y comodidad en su preparación y envío. Las ventajas para el consumidor son el proporcionar exactitud de dosificación, fácilmente portátiles y suavidad en el gusto.

Hay diferentes tipos de comprimidos: estos se forman por compresión y no contienen cubiertas especiales se utilizan materiales en polvo, cristalinos o granulares solos o en combinaciones de aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y en muchos casos, colorantes. (Michael E. Aulton. (2004))

- **Comprimidos recubiertos con azúcar (CRA):**
Son comprimidos compactados que contienen una cubierta de azúcar. Estos pueden ser coloreados, recubre aquellas drogas que poseen sabor u olor desagradable además protege los materiales sensibles a la oxidación.
- **Comprimidos recubiertos por películas (CRP):**
Son comprimidos compactados que están

recubiertos por una fina capa o película de un material soluble en agua. Son numerosas las sustancias poliméricas que tienen la propiedad de formar películas. Esta tiene la misma función que la anterior de proteger y enmascarar sabor los materiales.

- **Comprimidos con cubierta entérica (CCE):** Son comprimidos compactados recubiertos con sustancias que resisten la disolución en el jugo gástrico, pero se desintegran en el intestino. Estas cubiertas entéricas pueden utilizarse en los comprimidos que contienen drogas que son inactivadas o destruidas en el estómago o que irritan la mucosa, también como un medio para retardar la liberación de la droga.
- **Comprimidos por compresiones múltiples (CCM):** Son comprimidos en los que se realiza más de un ciclo de compresión.
(Michael E. Aulton. (2004))
- **Comprimidos de liberación controlada:** Los comprimidos por compresión pueden ser formulados de modo que liberen la droga lentamente durante un periodo prolongado. Por eso, estas formas farmacéuticas se han denominado formas farmacéuticas de liberación prolongada o liberación sostenida. Estos comprimidos así como algunas cápsulas,

pueden ser categorizados en tres tipos: Los que responden a alguna condición fisiológica para liberar la droga, como los de cubierta entérica. Aquellos que liberan la droga en forma controlada, relativamente estable. Los que combinan mecanismos para liberar pulsos de droga, como los comprimidos de acción repetida.

- **Comprimidos para disolver:** Los comprimidos por compresión utilizados en la preparación de soluciones o para impartirles características dadas a las soluciones deben rotularse para indicar que no han sido elaborados para ser ingeridos. Ejemplos de este tipo son los comprimidos de halozone para solución y los comprimidos de permanganato de potasio para solución.
- **Comprimidos efervescentes:** Además de la droga, contiene bicarbonato de sodio y un ácido orgánico, como el tartárico o el cítrico. En presencia de agua estos aditivos reaccionan liberando dióxido de carbono, que actúan como un desintegrante y produce efervescencia.

Excepto por las pequeñas cantidades de lubricante presentes, los comprimidos efervescentes son solubles.

(Michael E. Aulton. (2004))

- **Supositorios por compresión:** En ocasiones los supositorios vaginales, como los comprimidos de Metronidazol, se preparan por compresión. Por lo general los comprimidos para este uso contienen lactosa como diluyente. En este caso, como para cualquier comprimido que se administra por vía no oral, debe indicarse en el rótulo su forma correcta de empleo.
- **Comprimidos bucales y sublinguales:** Son pequeños, aplanados y ovales. Los destinados a la administración oral, una vez en la boca se disuelven o se deshacen lentamente, por esa razón han sido formulados y comprimidos con una presión suficiente, como para que el comprimido sea duro. Los comprimidos de progesterona pueden administrarse de este modo.
- **Comprimidos de dispensación (CD):** Estos comprimidos proporcionan una cantidad conveniente de la droga potente que se puede incorporar con facilidad en los polvos y en los líquidos, evitando así la necesidad de pesar cantidades pequeñas. Estos comprimidos han sido convenientes para los compuestos extemporáneos y nunca deben venderse como formas farmacéuticas. (Michael E. Aulton. (2004))

- **Excipientes:** Los fármacos no se administran casi nunca solos, sino en formas farmacéuticas que generalmente consisten en un fármaco junto a un número variable de otras sustancias llamadas excipientes, estas facilitan la preparación, la aceptación por los pacientes y el funcionamiento de la forma farmacéutica como sistema de administración del fármaco. Entre los excipientes hay agentes desintegradores, diluyentes, colorantes, estabilizadores, emulsionadores, saborizantes, colorantes, estabilizadores químicos.
- **Diluyentes:** Los diluyentes son sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez, etc. Uno de los diluyentes más utilizados es la lactosa, por su rapidez de disolución en agua y agradable sabor, pero sus propiedades de deslizamiento o flujo son desfavorables. Otros excipientes de uso frecuente como diluyentes son el almidón y la celulosa microcristalina. (Michael E. Aulton. (2004))
- **Aglutinantes:** Estas sustancias unen las partículas entre sí acción cohesiva, cuando la mera presión no basta para mantenerlas

agrupadas en gránulos. Además, aumentan la resistencia a la rotura de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución. Aunque pueden utilizarse en seco, en general se agregan a la formulación en solución o dispersión para garantizar una distribución más homogénea. De entre los aglutinantes más utilizados cabe destacar la goma arábiga y la gelatina como aglutinantes naturales, y de los sintéticos, la polivinilpirrolidona y ciertos derivados de la celulosa.

- **Lubricantes y deslizantes:** A veces se los denomina, de manera global, agentes antifricción, pues una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir y la superficie de las matrices y los punzones. También actúan como reguladores de flujo de la mezcla en la cámara de compresión, lo que constituye propiamente su efecto deslizante. La acción lubricante radica en la disminución de la fricción entre las partículas durante la compresión, mejorando así la transmisión de la fuerza de compresión en la masa de polvo o granulado. El lubricante más usado es el estearato de magnesio. (Michael E. Aulton. (2004))

- **Disgregantes:** Los disgregantes se utilizan para acelerar la disgregación (desintegración) del principio activo en el agua y los jugos digestivos, facilitando así su disolución y absorción. Esta función la pueden ejercer en virtud de su solubilidad, mayor que la del principio activo, por ejemplo, cuando éste es poco hidrosoluble. También cabe que actúen por su capacidad de hinchamiento o esponjamiento, favoreciendo la penetración de los líquidos en el comprimido y la separación disgregación de los gránulos. Por último, cuando los comprimidos son efervescentes, el mecanismo de acción consiste en fomentar la liberación de gases previamente incorporados al contacto del comprimido con el agua, lo que conduce a su disgregación. Disgregantes de uso frecuente son el almidón de maíz o de patata (papa), la croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón. Además de los excipientes anteriores existen otro tipo de sustancias necesarias para fabricar comprimidos como lo son:
Humectantes, sustancias tampón, colorantes, aromatizantes, absorbentes y adsorbentes.
(Michael E. Aulton. (2004))

Bioexención:

Es un término que se aplica a un proceso de aprobación reglamentaria cuando el expediente (dossier) se aprueba basándose en una evidencia de equivalencia diferente a la

prueba *in vivo*. Para formas farmacéuticas sólidas orales, la evidencia de equivalencia se determina basándose en una comparación del perfil de disolución *in vitro* entre el producto multifuente y el producto líder. USP XXXIV (2011)

Bioxención basada en el sistema de Clasificación

Biofarmacéutica (BCS).

Esta basado en la solubilidad acuosa y en la permeabilidad intestinal del principio activo. Cuando las propiedades de los principios activos se evalúan en conjunto con la disolución de la forma farmacéutica, el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) tiene en cuenta tres factores importantes que rigen la velocidad y grado de absorción del fármaco a partir de la forma farmacéutica de liberación inmediata. De acuerdo a la solubilidad y permeabilidad de la forma farmacéutica, el fármaco se ubica en una de las cuatro clases siguientes:

Clase 1: alta solubilidad, alta permeabilidad.

Clase 2: baja solubilidad, alta permeabilidad.

Clase 3: alta solubilidad, baja permeabilidad.

Clase 4: baja solubilidad, baja permeabilidad.

USP XXXIV (2011)

El uso del sistema de clasificación biofarmacéutica se ha convertido en un medio para documentar la Bioequivalencia sin efectuar un estudio *in vivo*. USP XXXIV (2011)

3.2 CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS:

3.2.1 ENSAYOS QUÍMICOS:

3.2.1.1 VALORACIÓN EN CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA (CL):

La cromatografía de líquidos (CL) es una técnica de separación cromatográfica basada en la diferente distribución de las especies entre dos fases no miscibles, en la que la fase móvil es un líquido que atraviesa por percolación una fase estacionaria contenida en una columna. La cromatografía de líquidos se basa principalmente en mecanismos de adsorción, de distribución de masas, de intercambio iónico, de exclusión por tamaño molecular o de interacción estereoquímica. USP XXXIV (2011)

APARATO:

Está constituido generalmente por un sistema de bombeo, un inyector, una columna cromatográfica (puede utilizarse un controlador de la temperatura de la columna), un detector y un sistema de recogida de datos (o un integrador o registrador). La fase móvil suministrada a través de uno o varios depósitos circula a través de la columna, a un flujo constante, y a continuación a través del detector.

USP XXXIV (2011)

SISTEMAS DE BOMBEO:

En la CL se requieren sistemas de bombeo para suministrar la fase móvil a un caudal constante. Conviene que las fluctuaciones de presión sean mínimas, por ejemplo haciendo pasar el disolvente a presión a través de un dispositivo que amortigüe las pulsaciones. Los tubos y conexiones deben ser capaces de resistir las presiones desarrolladas por el sistema de bombeo. Las bombas para la CL pueden estar provistas de un equipo para purgar el sistema de las burbujas de aire atrapadas. Los sistemas dirigidos por microprocesadores son capaces de suministrar exactamente una fase móvil de composición constante (elución isocrática) o variable (elución en gradiente), de acuerdo con un programa definido. En el caso de la elución en gradiente, existen sistemas de bombeo que suministran el o los disolventes de diversos depósitos, pudiendo conseguir la mezcla de los disolventes de baja presión o alta presión, de la bomba. USP XXXIV (2011)

Inyectores:

La disolución de la muestra se introduce en la fase móvil que fluye en la cabeza de la columna, o cerca de ella, utilizando un sistema de inyección que puede trabajar a alta presión. Se utilizan dispositivos de bucle fijo y volumen variable que funcionan manualmente o por un

inyector de muestras automático. El relleno parcial de los bucles de forma manual puede conducir a una menor precisión del volumen de inyección.

Fases estacionarias:

En la CL se utilizan muchos tipos de fases estacionarias, principalmente:

— Sílice, alúmina o grafito poroso, utilizado en cromatografía en fase normal, en la que la separación se basa en las diferencias de adsorción y de distribución de masas.

—Resinas o polímeros con grupos ácidos o básicos, utilizados en cromatografía de intercambio iónico, en la que la separación se basa en la competición entre los iones que son separados y los que permanecen en la fase móvil.

— Sílice o polímeros porosos, utilizados en cromatografía de exclusión por tamaños, en la que la separación se basa en las diferencias entre los volúmenes de las moléculas, lo que corresponde a una exclusión estérica.

— Una variedad de soportes químicamente modificados preparados a partir de polímeros, sílice o grafito poroso, utilizada en CL en fase

inversa, en la que la separación se basa principalmente en el reparto de las moléculas entre la fase móvil y la fase estacionaria.

USP XXXIV (2011)

— Fases estacionarias químicamente modificadas especiales, por ejemplo derivados de la celulosa o la amilosa, proteínas o péptidos, ciclodextrinas, etc., para la separación de enantiómeros (cromatografía quiral). La mayoría de las separaciones se basan en mecanismos de reparto que utilizan sílice químicamente modificada como fase estacionaria y disolventes polares como fase móvil. La superficie del soporte, por ejemplo los grupos silanol de la sílice, se hacen reaccionar con diversos reactivos de silano para producir derivados de sililo unidos covalentemente que abarcan un número variable de sitios activos sobre la superficie del soporte. La naturaleza de la fase unida es un parámetro importante para determinar las propiedades de separación del sistema cromatográfico. USP XXXIV (2011)

Fases móviles:

Para la cromatografía en fase normal, se emplean disolventes menos polares. La presencia de agua en la fase móvil debe ser estrictamente controlada para obtener resultados reproducibles. En la CL en fase inversa, se

emplean fases móviles acuosas, con o sin modificadores orgánicos.

Los componentes de la fase móvil se filtran generalmente para eliminar partículas mayores que 0.45 μm . Las fases móviles de múltiples componentes se preparan midiendo los volúmenes requeridos de los componentes individuales, seguido por mezclado. Alternativamente, los disolventes pueden ser suministrados por bombas individuales controladas por válvulas dosificadoras efectuándose el mezclado de acuerdo con las proporciones deseadas. Los disolventes se desgasifican normalmente antes del bombeo por paso de una corriente de helio, tratamiento con ultrasonido o utilización de módulos de membrana/vacío integrados para evitar la creación de burbujas de gas en la cubeta del detector. USP XXXIV (2011)

3.2.1.2 DISOLUCIÓN:

Este ensayo se emplea para determinar el comportamiento de la disolución de los principios activos contenidos en una forma farmacéutica sólida de uso oral, estableciendo un criterio de evaluación de las propiedades físicas y biofarmacéuticas del producto. Los métodos descritos se aplican en las monografías que establecen un límite de principio activo disuelto bajo el título Disolución.

A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, este ensayo no se aplica a comprimidos cuyo rótulo indica que deben masticarse antes de ingerirse. Cuando se declara que un producto posee cubierta entérica y la monografía correspondiente incluye un ensayo de disolución o de disgregación que no es específico para productos con cubierta entérica, se aplica el ensayo en productos de liberación retardada y de liberación rápida de principios activos, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente. USP XXXIV (2011)

Aparato 1:

Consta de un vaso transparente provisto de una tapa, construido de vidrio u otro material inerte, un eje metálico y un canastillo cilíndrico. El vaso debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua que permita mantener la temperatura dentro del vaso a 37.0 ± 0.5 °C durante el ensayo. Ninguna parte del aparato, ni el área donde está instalado, debe producir

movimiento significativo, agitación o vibración más allá de la debida al elemento de agitación. El vaso es cilíndrico con fondo semiesférico con una altura de 185 ± 25 mm, un diámetro interior de 102 ± 4 mm y una capacidad nominal de un litro. El vaso puede tener una tapa para retardar la evaporación. El eje se coloca de manera que su vertical no se separe más de 2 mm en cualquier punto, del eje vertical del vaso y rote sin desviaciones significativas. El aparato posee además, un dispositivo que permite seleccionar la velocidad de rotación de los ejes de acuerdo a lo especificado en la monografía correspondiente y mantenerla dentro de $\pm 4\%$. USP XXXIV (2011)

El eje y el canastillo deben ser de acero inoxidable, tipo 316 o equivalente, según las especificaciones que se muestra en anexos, Figura 1.

A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente se debe emplear tela metálica de malla N° 40. Puede emplearse un canastillo con una cubierta de oro de $2.5 \mu\text{m}$ de espesor. Está cubierta le otorga resistencia a la corrosión especialmente cuando se emplean medios de disolución de pH ácido. El comprimido o la cápsula se colocan en un canastillo seco al comienzo de cada ensayo. Cuando la unidad de dosificación tiende a flotar se le puede enrollar unas pocas vueltas de un alambre inerte, para evitar que esto ocurra. En estos casos se debe evitar que el alambre sea colocado en forma

ajustada lo que podría interferir con los resultados. Se pueden emplear otros dispositivos para evitar la flotación, siempre y cuando hayan sido debidamente validados. A menos que en la monografía correspondiente se especifique otro valor, la distancia entre el fondo del vaso y el canastillo se debe mantener a 25 ± 2 mm durante el ensayo. USP XXXIV (2011)

Aparato 2:

Se trata básicamente del mismo aparato descrito en Aparato 1, pero en este caso el elemento de agitación es una paleta que se ajusta a las especificaciones dadas en la figura que se muestra en la sección de anexos Figura 2. La paleta se coloca de tal modo que su eje vertical no se separe más de 2 mm, en cualquier punto, del eje vertical del vaso y rote sin desviarse significativamente. A menos que en la monografía correspondiente se especifique otro valor, la distancia entre el borde inferior de la paleta y el fondo del vaso se debe mantener a 25 ± 2 mm un material inerte apropiado. El comprimido o la cápsula se colocan en el vaso, de modo que se deposite en el fondo, antes de que comience la rotación de la paleta. Cuando la unidad de dosificación tiende a flotar se le puede enrollar unas pocas vueltas de un alambre inerte, para evitar que esto ocurra. En estos casos se debe evitar que el alambre sea colocado en forma ajustada lo que podría interferir con los resultados. Se pueden emplear otros dispositivos para evitar la flotación, siempre y cuando hayan sido debidamente validados.

Medio:

El medio de disolución es preferentemente agua desgasificada. Pueden emplearse, según las características de solubilidad del principio activo o de la formulación, soluciones reguladoras de pH 4 a 8 o ácido clorhídrico 0.001 a 0.1 N. El volumen empleado es 900 mL pudiendo variar entre 500 y 900 mL. Si el medio es una solución reguladora, ajustar el pH a ± 0.05 unidades del pH especificado en la misma. Los gases disueltos pueden producir burbujas que pueden modificar los resultados del ensayo. En esos casos los mismos deben eliminarse antes del ensayo. Para ello puede emplearse el siguiente método: calentar el medio a 45 °C aproximadamente, agitando suavemente, filtrar inmediatamente aplicando vacío agitando vigorosamente y continuar la agitación aplicando vacío aproximadamente durante 5 minutos. Pueden emplearse otras técnicas de desgasificación validadas.

3.2.1.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN:

El perfil de disolución es definido como el método in vitro aceptado para la determinación de la intercambiabilidad entre un medicamento de patente y un medicamento genérico. USP XXXIV (2011)

Factor de diferencia:

Es un modelo de acercamiento independiente el factor de diferencia (f1), que calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas:

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

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. Para que las curvas se consideren similares los valores de f_1 debe estar cercanos a 0 entre un rango entre 0-15. USP XXXIV (2011)

Factor de similitud:

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

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

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

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 (Ej. 10 minutos) no deberá ser más del 10% en los otros puntos temporales. USP XXXIV (2011)

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.

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.

USP XXXIV (2011)

3.2.1.4 FISIOLÓGÍA DE LA DIARREA:

Definición de Diarrea:

La diarrea se define en sentido amplio como la expulsión de heces no formadas o anormalmente líquidas, con una mayor frecuencia de defecación. Para un adulto que consuma una dieta que priva en el hemisferio occidental, una cantidad de heces superior a 200 g/día puede considerarse, en general, como diarreica. Como la duración de la diarrea tiene gran importancia para el diagnóstico, se puede definir como diarrea aguda la que dura menos de dos semanas,

como diarrea persistente si dura de dos a cuatro semanas, y como diarrea crónica lo que dura más de cuatro semanas.

Existen dos cuadros frecuentes en los cuales se evacúa una cantidad total de heces mayor de 200 g/día y que es necesario distinguir de la diarrea, ya que los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de ambos son diferentes. Uno es la seudodiarrea, o eliminación frecuente de pequeñas cantidades de heces, que suele acompañarse de tenesmo rectal y que se observa en el síndrome del cólon irritable o en algunos trastornos anorrectales, como las proctitis. El otro es la incontinencia fecal, o evacuación involuntaria del contenido del recto, causada predominantemente por trastornos neuromusculares o algún problema estructural de la región anorrectal. La diarrea y el tenesmo, en particular si son intensos, pueden producir o agravar la incontinencia. La seudodiarrea y la incontinencia fecal se observan con la misma frecuencia o mayor aún que la diarrea crónica, y siempre debe tenerse en cuenta su posible presencia en los pacientes que se quejan de "diarrea".

En general, la anamnesis y la exploración física minuciosas permiten distinguir dichos cuadros, de la verdadera diarrea.

Dennis L. Kasper Harrison (16Ed)

4. Antecedentes de Investigaciones anteriores:

- 4.1 En el año 2011, Luis Roberto Leiva Anderson, en su tesis Ad gradum titulada: “Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de ciprofloxacina genérica de 500 mg en tableta recubierta elaborada en Guatemala a través de perfiles de disolución.” Concluyó que los medicamentos genéricos de ciprofloxacina en presentación de tableta recubierta simple de 500mg elaborados en la industria nacional son bioequivalentes terapéuticos con el medicamento innovador, además cumplieron con el criterio Q de la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 32 al obtenerse concentraciones mayores de 80% en 30 minutos.
- 4.2 En el año 2010, Saúl Vidal Santizo García en su tesis Ad gradum titulada: Comparación del perfil de disolución de la Ofloxacina en productos genéricos de producción guatemalteca con el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica.” Concluyó que Los tres productos cumplen con la especificación del porcentaje de disolución, ya que todos presentan más del 90% del producto disuelto en una hora según la USP/NF.
- 4.3 En el año 2009, Cristian Alejandro Castillo Vargas en su tesis Ad gradum titulada: “Perfil de disolución de comprimidos de warfarina sódica de 5mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder.” Concluyó que dos de las tres las marcas genéricas guatemaltecas de warfarina sódica de 5mg registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines cumplen con el rango de aceptación del factor de similitud por medio del perfil de disolución entre las curvas de estas con respecto a la marca original sin embargo hacer únicamente el perfil de disolución de un

medicamento no confirma la calidad de todo el medicamento, pero el cumplimiento de éste si garantiza que el principio activo alcanzará el sitio blanco de absorción en el organismo por lo que se confirma la intercambiabilidad del genérico.

- 4.4 En el año 2008, Ana Beatriz Velásquez Solis en su tesis Ad gradum titulada: “Comparación del perfil de disolución de captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica”. Concluyó que los productos genéricos no son intercambiables terapéuticamente con el producto innovador según los resultados obtenidos en las pruebas de disolución *in vitro* donde se compararon con el producto original.
- 4.5 En el año 2006, José Pablo Kreitz Guzmán en su tesis Ad gradum titulada: Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución.” Concluyó que la ranitidina genérica guatemalteca evaluada no es equivalente terapéutico de la ranitidina original, sin embargo, los perfiles de disolución obtenidos a partir de las muestras analizadas muestran un comportamiento diferente, el cual evita predecir una intercambiabilidad terapéutica entre ambos.
- 4.6 En el año 2006, Cira Victoria Gaitan Cerezo en su tesis Ad gradum titulada: Contribución al estudio de perfil de disolución de Fenitoina sódica, en cápsulas manufacturadas por laboratorios nacionales.” Concluyó que una de las marcas si compara su perfil de disolución mediante su factor de similitud al producto de referencia, sin embargo, las muestras cumplen con el criterio de ensayo y disolución del principio activo.

5. JUSTIFICACIÓN

Guatemala es un país en vías de desarrollo, pero lamentablemente la mayoría de habitantes no cuentan con la capacidad económica de adquirir medicamentos originales o fabricados bajo patente, es por eso que se ven en la necesidad de buscar formas más accesibles para adquirir los medicamentos para recuperar salud. Una de éstas es la compra de medicamentos de marca nacionales que son más económicos que los de marca líder fabricados en Guatemala. Una de las enfermedades más comunes que los guatemaltecos padecen en temporadas de invierno, de regiones húmedas es la diarrea, en el país es la segunda causa de mortandad en niños y en adultos como un padecimiento recurrente.

Por la frecuencia de esta enfermedad los antidiarreicos son productos farmacéuticos de consumo frecuente, de fácil acceso y de venta libre, muchas veces es difícil distinguir entre los efectos secundarios del fármaco y los problemas asociados a la diarrea. Sin embargo es importante que el medicamento tenga un rendimiento satisfactorio en función de una pronta acción, concentración apropiada. Debido a que el clorhidrato de Loperamida es uno de los medicamentos populares de mayor uso en Guatemala y que es normalmente muy bien tolerada siendo mínimas las reacciones adversas, que generalmente son por una sobredosis (íleo paralítico), es una excelente opción para investigar las marcas nacionales con respecto a la marca líder con la finalidad de establecer la bioequivalencia de estas con el estándar.

Se realizará la prueba de ensayo de la tableta, este es un parámetro importante y determinante para la verificación de la concentración de

la cantidad de principio activo con respecto a las especificaciones. En cuanto a la efectividad del medicamento es el perfil de disolución en donde efectivamente se compara la liberación del principio activo de los productos de marcas nacionales con el medicamento de marca líder mediante varias lecturas a distintos lapsos de tiempo, determinando la intercambiabilidad del genérico con respecto al medicamento de marca líder por medio del cálculo del factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2).

Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de las tabletas, para los fármacos que tiene buena absorción en el tracto gastro intestinal (los ácidos) deben de disolverse rápidamente. Los objetivos de disolución son que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que éstos sean clínicamente efectivos.

6. OBJETIVOS

6.1 GENERAL

Verificar que las tabletas de Loperamida de 2 mg de marcas comerciales fabricadas por laboratorios nacionales, distribuidas en las farmacias de la ciudad capital de Guatemala, cumplan con las especificaciones del ensayo y perfil de disolución asignada por la Farmacopea Estadounidense USP XXXIV para esta forma farmacéutica.

6.2. ESPECÍFICOS:

6.2.1 Verificar que las tabletas de Loperamida de 2 mg de marcas fabricadas por 4 laboratorios nacionales, cumplan con los parámetros mínimos de aceptación del ensayo de valoración, de acuerdo con las especificaciones asignadas por la Farmacopea Estadounidense USP XXXIV. Comparadas con la marca líder.

6.2.2 Demostrar que las tabletas de Loperamida 2 mg de marcas fabricadas por 4 laboratorios nacionales, cumplen con los parámetros de aceptación establecidos por la Farmacopea Estadounidense USP XXXIV, en las prueba del factor de diferencia (f1).

6.2.3 Analizar los tiempos de disolución de las tabletas de Loperamida de 2 mg de fabricación nacional versus el producto líder, y determinar si cumplen con los parámetros del factor de similitud (f2).

7. HIPÓTESIS

Las tabletas de Loperamida de 2 mg de marcas comerciales fabricadas por laboratorios nacionales, cumplen con el ensayo y el perfil de disolución de acuerdo con la Farmacopea Estadounidense USP XXXIV.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

Constituido por tabletas de Loperamida de 2 mg de marcas comerciales fabricadas por laboratorios nacionales distribuidas en las farmacias de la ciudad capital de Guatemala.

8.2 Muestra:

Se seleccionaron 5 marcas comerciales de tabletas de Clorhidrato de Loperamida de 2 mg, registradas en la lista de la base de datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS-, una de ellas como marca líder y las restantes como marcas a estudiar que cumplan con los siguientes criterios:

Forma farmacéutica comprimidos o tabletas con una concentración de 2 mg. Que en su caja de empaque esté presente el registro sanitario de Marca, el país de origen del laboratorio que la manufacturo sea guatemalteco y que la recolección de las muestras sea en la red de farmacias comerciales de la ciudad capital.

Constituido a conveniencia por 3 lotes diferentes de cada marca de comprimidos de Loperamida de 2 mg. Las muestras se tomarán de la red de farmacias más populares de la ciudad capital de Guatemala.

8.3 RECURSOS MATERIALES

8.3.1 EQUIPO DE LABORATORIO

- Cromatógrafo
- Estufa eléctrica
- Campana de flujo laminar
- Balanza analítica
- Mortero y pistilo
- Bulbos para pipetas Pasteur y serológicas
- Espátulas
- Probetas
- Pizetas
- Pipetas volumétricas de 1, 5,10 mL
- Balones aforados de 10,250,1000, 2000 mL
- Vasos de precipitar de 500 mL
- Etiquetas de identificación
- Papel filtro
- Capilares
- Papel pH
- Termómetro

8.3.2 MATERIALES

- Guantes de látex
- Cofia
- Mascarilla
- Bata de laboratorio
- Lentes de protección
- Tabletas de Clorhidrato de Loperamida 2 mg.

8.3.3 REACTIVOS

- Estándar de referencia (ER) de Clorhidrato de Loperamida.
- Alcohol isopropílico.
- Ácido fosfórico.
- Ácido clorhídrico 0.01N, 0.01N.
- Clorhidrato de trietilamina.
- Acetonitrilo.
- Agua USP.

9. METODOLOGÍA

- **Análisis Químico:**

Valoración: Solución amortiguadora: Transferir 3 g de clorhidrato de trietilamina y 1 mL de ácido fosfórico a un matraz de 1 litro, agregar 550 mL de agua y mezclar.

Fase móvil: Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de Acetonitrilo y solución amortiguadora (45:55). Hacer ajuste si fuera necesario.

Preparación estándar: Disolver en metanol una cantidad de estándar de referencia de clorhidrato de Loperamida pesada con exactitud para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 2 mg por mL. Diluir cuantitativamente con agua hasta obtener una solución con una concentración conocida de 0.2 mg por mL. Transferir 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 250 mL, agregar 5 mL de solución de ácido fosfórico al 5% y 25 mL de metanol, diluir a volumen con agua y mezclar.

Preparación de valoración: Pesar y reducir a polvo fino no menos de 20 tabletas. Transferir a un matraz volumétrico de 2000 mL una porción del polvo pesada con exactitud que equivalga aproximadamente a 16 mg de clorhidrato de Loperamida. Agregar 40 mL de solución de ácido fosfórico al 5% y 200 mL de metanol, diluir a volumen con agua y mezclar. USP XXXIV (2011)

Sistema cromatográfico: Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 214 nm y una columna de 4 mm X 8 cm rellena con material L7 de 5 µm. La velocidad de flujo es de aproximadamente 2 mL por minuto. Inyectar en el cromatógrafo la preparación estándar y registrar el cromatograma según se indica en el procedimiento: el factor de asimetría no es mayor de 2, y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2%.

Procedimiento: Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales aproximadamente 20 µL de la preparación estándar y medir las respuestas correspondiente a los picos principales. Calcular la cantidad en mg, de clorhidrato de Loperamida en la porción de tabletas tomada, por la fórmula:

2000 C (ru/rs)

En donde C es la concentración, en mg por mL, de estándar de referencia de Clorhidrato de Loperamida en la preparación estándar, y *ru* y *rs* son las respuestas de los picos obtenidos a partir de la preparación de valoración y de la preparación estándar respectivamente.

Perfil de Disolución: Procedimiento para muestra combinada.

Medio:	Ácido clorhídrico 0.01 N, 900 mL
Aparato 2:	50 rpm.
Tiempo:	30 minutos.
Tiempos de toma de muestra:	10, 20, 30 minutos.

Determinar la cantidad disuelta de cloruro de Loperamida mediante el método siguiente: Fase móvil y sistema cromatográfico proceder según se indica en valoración.

Procedimiento: inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales aproximadamente 50 μ L de una porción filtrada de la solución en análisis registrada el cromatograma y medir la respuesta correspondiente al pico principal. Calcular una solución estándar cromatográfica de manera similar con una concentración conocida de estándar de referencia de clorhidrato de Loperamida en el mismo medio.

Tolerancias, no menos del 80 % (Q) de la cantidad declarada de cloruro de Loperamida se disuelve en 30 minutos.

Preparación de la muestra: Según procedimiento de tratamiento de muestras para la evaluación fisicoquímica según monografías USP- NF, Se tomarán

3 muestras representativas de lotes diferentes de comprimidos de Loperamida 2 mg de marcas comerciales fabricadas por laboratorios nacionales, se analizarán las muestras según el ensayo y la disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXXIV.

Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f_1) y de similitud (f_2).

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

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. El lote utilizado como referencia debe ser de reciente fabricación.

Esto mediante la determinación del porcentaje del principio activo disuelto cada 10 minutos en cada muestra por 30 minutos y luego calculando el factor de diferencia y de similitud existente entre cada marca de estudio y la marca de referencia u original, definido según la siguientes ecuaciones:

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

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

Donde n es el número de puntos de muestreo, Rt es el valor de disolución (%) en cada punto de muestreo (cada 10 minutos) para el producto de referencia y Tt es el valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para cada producto bajo estudio. El dato obtenido indicó la similitud de los perfiles de disolución correspondiente a los tres lotes estudiados para cada marca, teniendo un criterio de aceptación en un rango de 50% a 100%, en donde los valores obtenidos para f2 mayores a 50% (50% - 100%) aseguran igual o bioequivalencia entre las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba y referencia.

Diseño de muestreo: Se hará al azar dentro de las cadenas de farmacias más conocidas de la capital, una muestra de lote diferente de c/marca por farmacia.

Análisis de resultados: El análisis de los resultados de los tiempos de disolución obtenidos y las concentraciones calculadas de las muestras de las tabletas de Loperamida de 2 mg. Serán analizados de acuerdo a la regresión y los valores de f1 y f2.

10. RESULTADOS

Tabla No. 1

RESULTADOS DEL ENSAYO, FACTOR DE DIFERENCIA Y FACTOR DE SIMILITUD MARCA LÍDER VS MARCAS NACIONALES.

Marcas	Ensayo de valoración en % (90 -110% USP)	Resultado f 1 (f1= 0 - 15)	Resultado f 2 (f2 = 50 - 100)	Interpretación
Marca nacional A	97.67%	4	72	Cumple
Marca nacional B	91.08%	24	31	No Cumple
Marca nacional C	99.25%	3	73	Cumple
Marca líder	99.42%	-----	-----	-----

Datos experimentales (Anexos III)

Solo tres de cuatro marcas fueron evaluadas debido a que la casa fabricante solo produce un lote por año, por lo que no tiene significancia estadística por falta de datos. Los resultados del ensayo de valoración son satisfactorios para todas las marcas porque cumplen con los parámetros de aceptación 90-110 % de la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXXIV.

Después de finalizar el tiempo del proceso de disolución se obtuvo la curva de disolución de cada muestra y con ésta se calculó el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) (Tabla No. 1 resultados). Para que las curvas se consideren similares los valores de f1 debe estar cercanos a 0 entre un rango entre 0-15 y para los valores que se encuentran dentro del rango de 50 a 100, que determina la similitud de curvas de disolución según el criterio de aceptación para considerar similares.

Gráfica No.1

PERFIL DE DISOLUCIÓN MARCA LÍDER VS MARCAS NACIONALES

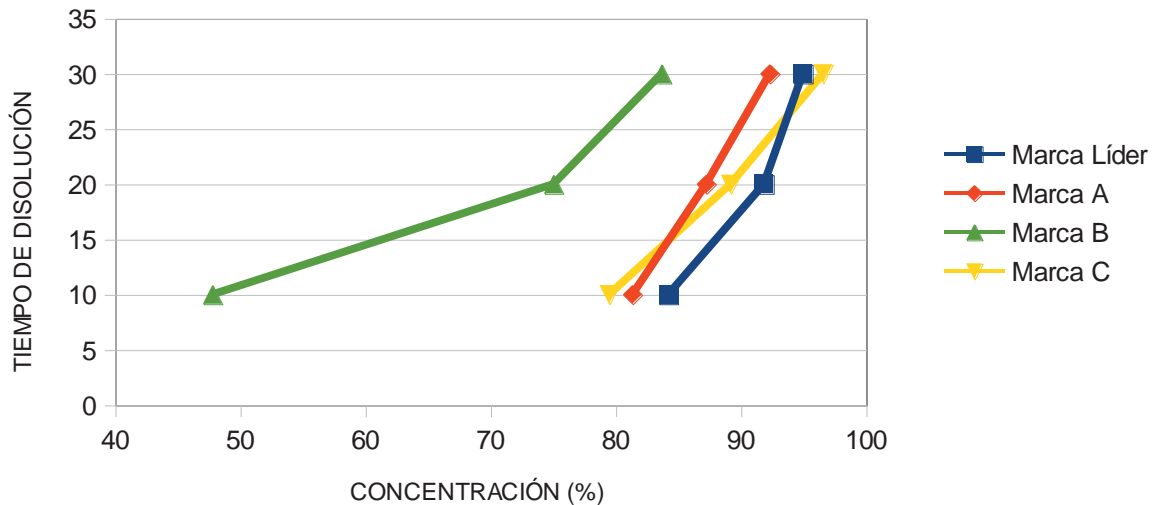


Tabla No. 2

RESULTADOS DE DISOLUCIONES MARCA LÍDER.

Tiempo (minutos)	RtA	RtB	RtC	Promedio RT	DV
10	85	86	82	84	2.31
20	92	94	89	92	1.76
30	96	96	93	95	1.8

Datos experimentales (Anexo III)

Dónde:

RtA = Promedio del porcentaje disuelto del fármaco de la marca líder muestra A.

RtB = Promedio del porcentaje disuelto del fármaco de la marca líder muestra B.

RtC = Promedio del porcentaje disuelto del fármaco de la marca líder muestra C.

RT = Promedio de los porcentajes disueltos del fármaco de la marca líder muestras A, B, C.

DV = Desviación estándar

11. DISCUSIÓN

Esta investigación se basó en la determinación del ensayo y la bioequivalencia terapéutica de todas las marcas nacionales de Loperamida de 2 mg que se dispensa en las farmacias de la ciudad de Guatemala que son fabricadas por laboratorios guatemaltecos. Solo tres de cuatro marcas fueron evaluadas ya que la última muestra la casa fabricante solo produce un lote por año, lo cual no aporta suficientes datos a la investigación, por lo que no sería estadísticamente significativo.

Tras verificar el ensayo de valoración como mínimo requerimiento para realizar la prueba del perfil de disolución todas las marcas evaluadas cumplieron (Tabla No.1) con los parámetros de aceptación 90 -110 %. Después de finalizar el tiempo del proceso de disolución se obtuvo la curva de disolución de cada muestra y con ésta se calculó el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) (Tabla No. 1 resultados) obteniendo un resultado de factor de diferencia (f1) de 4 y factor de similitud (f2) 72 para la marca nacional A. Para la marca nacional C los resultados del factor de diferencia 3 y el factor de similitud de (f2) 73. Para que las curvas se consideren similares los valores de f1 debe estar cercanos a 0 entre un rango entre 0 -15 y para el f2, los valores que se encuentran dentro del rango de 50 a 100, que determina la similitud de curvas de disolución según el criterio de aceptación para considerarse similares.

La marca genérica B mostró un resultado de factor de diferencia (f1) 24 y un factor de similitud (f2) de 31 (Tabla No. 1 resultados), por lo que el valor se encuentra fuera del rango de aceptación antes mencionada, estos resultados demuestran que la marca Nacional B no tiene un comportamiento similar al comportamiento de la marca líder, pues este se absorberá en puntos diferentes del tracto gastrointestinal, afectando así la farmacodinamia del medicamento en el organismo.

Con los resultados obtenidos, es permitido afirmar que las marcas A y C son medicamentos intercambiables pues los valores de f_1 y f_2 de éstas, están dentro del rango de aceptación y muestran que tienen el mismo comportamiento dentro del organismo que los comprimidos de Loperamida de 2 mg de la marca líder, así como también un tiempo de liberación del principio activo muy similar, estando así dirigidos al mismo sitio blanco de absorción. Caso contrario ocurrió con la marca nacional B que no cumple, a pesar de cumplir el ensayo de valoración según la concentración de principio activos establecida en la etiqueta (ver Tabla No1 resultados y anexo III), éste no se disuelve con la rapidez de la marca líder y por eso tanto el valor de factor de diferencia y el del factor de similitud está por debajo de lo recomendado para cumplir con la intercambiabilidad.

Los factores de diferencia y similitud de dos de las tres marcas nacionales cumplen con los rangos de aceptación, pero se encuentran cercanos a los límites inferiores de los rangos de aceptación, requieren un mejor estudio de formulación en el uso de excipientes en estos productos para así aumentar de esta forma la equivalencia de los medicamentos de marca nacional, garantizando de la intercambiabilidad de estos medicamentos.

12. CONCLUSIONES

- 12.1 El 100% de las muestras analizadas (3 marcas nacionales) cumplen con los parámetros de aceptación del ensayo de valoración. Siendo de 97.67 % para la marca A, 91.08% para la marca B y 99.25% para la marca C respectivamente.
- 12.2 La marca D se descarta del estudio ya que la cantidad de lotes por año es mínima por lo que no tiene significancia estadística.
- 12.3 Las marcas nacionales A con un valor de factor de diferencia (f1) 4 y la marca C con un valor de factor de diferencia 3 cumplen con el rango de aceptación del factor de diferencia (0 -15). La marca B con un valor de factor de similitud (f2) de 24, no cumple con el rango de aceptación.
- 12.4 Las marcas nacionales A con un valor de factor de similitud (f2) 72 y la marca C con un valor de factor de similitud (f2) de 73, cumplen con el rango de aceptación del factor de similitud (50 a 100), estos valores determinan la similitud de curvas de disolución para considerarse similares. La marca B con un valor de factor de similitud (f2) de 31, no cumple con el rango de aceptación.
- 12.5 El perfil de disolución sí garantiza que el principio activo alcanzará el sitio blanco de absorción puesto que son intercambiables con el de marca líder o de patente. En el caso del presente estudio las marcas A y C son eficaces e intercambiables.

13. RECOMENDACIONES

- 13.1 Se recomienda que los laboratorios farmacéuticos nacionales incluyan el estudio del perfil de disolución para sus medicamentos en desarrollo y como referencia para mejorar la eficacia de los medicamentos que ya fabrican, así como aplican la normativa de otros países como México,
- 13.2 Se recomienda al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, incluir el perfil de disolución a los laboratorios farmacéuticos que fabriquen medicamentos con estrecho margen terapéutico, medicamentos empleados en enfermedades graves, medicamentos cuya forma farmacéutica es de liberación modificada, medicamentos con pobre absorción <70%, efecto marcado de primer paso, metabolismo hepático >70% para que cumpla los estudios *in vitro* necesarios para asegurar la intercambiabilidad de los medicamentos y evitar riesgos a los pacientes.

14. REFERENCIAS

- BP, Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) August (2000). *Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System U.S.*
- Castillo V, 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) Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, y Kurt J. Isselbacher, Eds. (2004). *Harrison (16Ed). Principios de Medicina Interna Edición en Español. Sección 6. Alteraciones de la función gastrointestinal.* Barcelona: @aperrado.
- Dilip M. Parikh, Ed. (1997), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology (volume 81). Teoría de la granulación capítulo 2, página 7.* EEUU, New York. Marcel Dekker, INC.
- Gaitan Cerezo, C. V. (2006), *Contribución al estudio de perfil de disolución de Fenitoina sódica, en cápsulas manufacturadas por laboratorios nacionales.* (Tesis) Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
- Michael E. Aulton. (2004). *Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (2da. Ed.). España: Elsevier España, S.A. Prof. Dr. RER. NAT. Habil. Rudolf Voingt, Dr. RER. NAT. Manfred Bornschein. (1982). *Tratado de tecnología farmacéutica.* (3era Ed.). España: Editorial Acribia.

Leon Shargel, Isadore Kanfer, (2005), *Generic Drug Product Development (volume 143) solid oral dosage forms. Analytical Methods Development and Methods Validation for Solid oral Dosage Forms. Capitulo 3 pagina 32.* EEUU, New York. Marcel Dekker, INC.

Leiva Anderson, L. R. (2011), *Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de ciprofloxacina genérica de 500 mg en tableta recubierta elaborada en Guatemala a través de perfiles de disolución.* (Tesis) Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

USP XXXIV (2011), *Farmacopea de los Estados Unidos de América volumen 3 en español, monografía oficial de Loperamida, pagina 3,657.* The United States Pharmacopeial Convention.

HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS BY HPLC (2005) *This is Volume 6 of SEPARATION SCIENCE AND TECHNOLOGY A reference series edited by Satinder Ahuja.* Edited by Satinder Ahuja Ahuja Consulting Calabash, North Carolina

R. Lobenberg y G. L. Amidon (2000), *Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards,* Eur. J. Pharm. Biopharm.

Santizo García, S. V. (2010), *Comparación del perfil de disolución de la Ofloxacina en productos genéricos de producción guatemalteca con el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica.* (Tesis) Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Subdepartamento de Seguridad Departamento de Control Nacional Instituto de Salud Pública de Chile (2007) *Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales Sección de Biofarmacia.*

Kreitz Guzmán, J.P. (2006), *Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución.* (Tesis) Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Jennifer Dressman, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt, Germany Johannes Krämer, Phast GmbH, Homburg/Saar, Germany (2005). *Pharmaceutical Dissolution Testing*_Published in 2005 by Taylor & Francis Group 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300 Boca Raton. United States of América_

Velásquez Solis, A. B. (2008), *Comparación del perfil de disolución de captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica.* (Tesis) Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, Listado de Registros vigentes al 17/10/2013, recuperado de <http://www.medicamentos.com.gt/index.php/consultas/registros-vigentes>

About The Medicines Compendium, General chapters referenced in MC monographs may include anticipated (planned or proposed) and official USP-NF general 2012 chapters. From <https://www.uspc.org/sites/default/files/documents/generalchapterpdfs/c621%20usp36.pdf>

U.S. Food and Drug Administration, The Biopharmaceutics Classification System (BCS) 2013 Guidance. From <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm128219.htm>

Biofarmacia y Farmacocinetica (2010), Semestre Primavera, Universidad de Chile, Material Docente Comparación de perfiles de disolución, recuperado de https://www.u-cursos.cl/faciqyf/2010/2/FBQI4201/1/material_docente/

International Pharmaceutical Federation (FIP), FIP is the global federation representing three million pharmacists and pharmaceutical scientists worldwide. Biowaiver monographs. From https://www.fip.org/www/index.php?page=bcs_monographs

U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation. From. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM368107.pdf>

European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, London, 24 July 2008 Doc. Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1. From http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf

TSRL, INC. Oral Drug Delivery Technologies 2013.Loperamide Biopharmaceutics Classification System (BCS) from <http://166.78.14.201/tsrlinc.com/services/bcs/search.cfm>

TSRL, INC. Oral Drug Delivery Technologies,2013.LoperamideBiopharmaceutics Classification System (BCS) How does the BCS Classification aid your Drug Development Program?. From <http://www.tsrlinc.com/resources/services/>

Biblioteca Central de la Universidad de San Carlos de Guatemala, perfiles de disolución tesario Facultad de Ciencias Quimicas y farmacia. Rescatado de <http://biblos.usac.edu.gt/query.asptitulo=perfil+de+disolucion&authors=&encabezamiento=&all=&material=&orderBy=titulodisp5D&skin=&buscable=S>

U.S. Food and Drug Administration, Guidances (Drugs) Search the Drugs and Vaccines, Blood & Biologics Guidances Section. From <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

15. ANEXOS

15.1 Aparato I

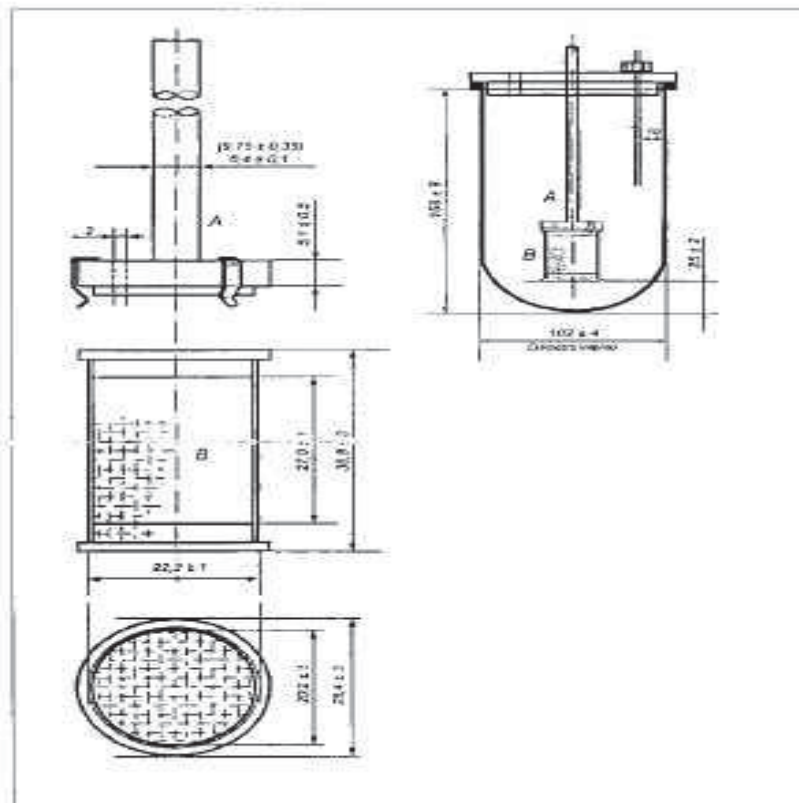


Figura 1. Aparato I (las dimensiones son en mm).

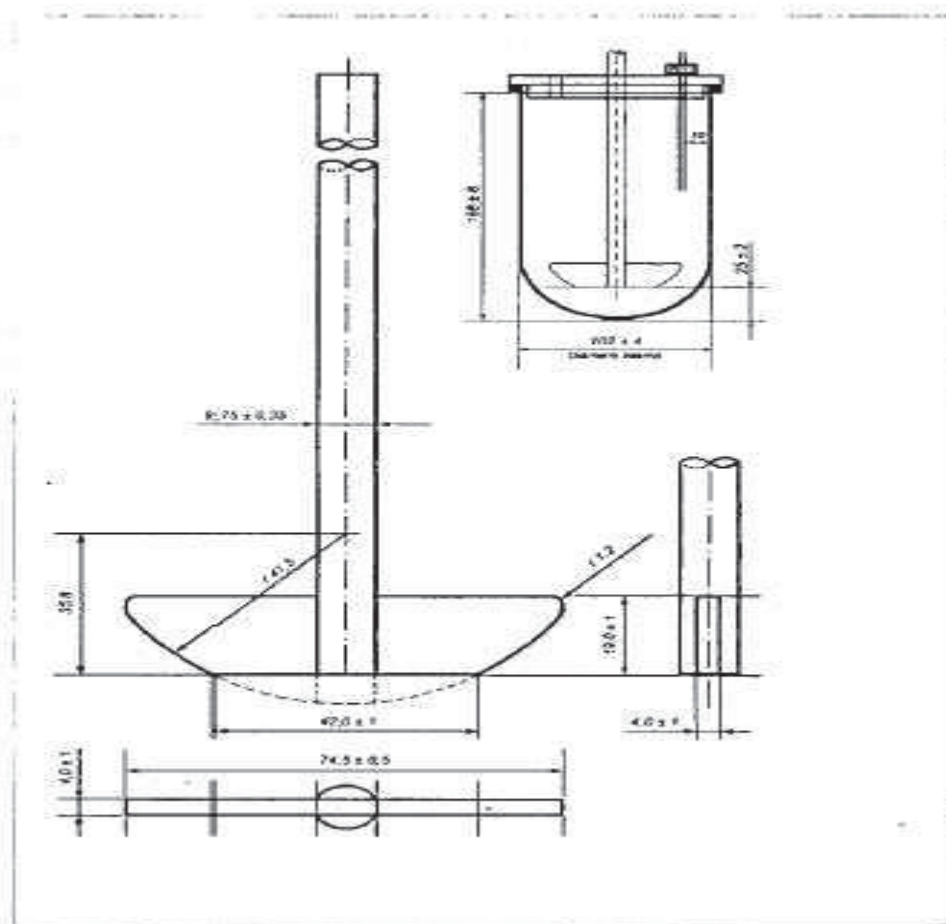
ANEXO**15.2 Aparato II**

Figura 2. Aparato 2 (las dimensiones son en mm).

Fuente: USP XXXIV (2011)

15.3 Tipos de diarrea y tratamiento

Diarrea aguda:

Más de 90% de los casos de diarrea aguda se deben a agentes infecciosos, estos casos se manifiestan a menudo por vómito, fiebre y dolores abdominales.

La proporción de 10% restante se debe a medicamentos, ingestión de sustancias tóxicas, isquemia y otros trastornos.

Agentes infecciosos:

La mayor parte de las diarreas infecciosas se transmite por vía fecal-oral, a través de contactos personales directos o, con mayor frecuencia, al ingerir alimentos o agua contaminados con los microorganismos patógenos que están en las heces de humanos o de animales. En las personas inmunocomprometidas, la flora fecal saprófita, que abarca a más de 500 especies taxonómicas distintas, rara vez produce diarrea, y en realidad puede desempeñar un papel protector, impidiendo la proliferación de agentes patógenos ingeridos. La lesión o infección aguda aparece cuando el agente patógeno ingerido supera a las defensas inmunitarias y no inmunitarias (ácido gástrico, enzimas digestivas, secreción de moco, peristaltismo y flora saprófita supresora) de las mucosas digestivas del hospedador. Gracias a los vínculos conocidos que muestran los datos clínicos con agentes enteropatógenos específicos, se cuenta a veces con algunas pistas diagnósticas.

Tratamiento:

En todas las diarreas agudas la reposición de líquidos y electrolitos tiene importancia esencial. En los casos leves puede ser suficiente el aporte exclusivo de líquidos. Si la diarrea es intensa, y para evitar la deshidratación, que es la principal causa de muerte, habrá que administrar inmediatamente soluciones con azúcar y electrolitos (bebidas deportivas, o un preparado similar) por vía oral. En los pacientes con deshidratación intensa, en particular en lactantes y ancianos, se necesita la rehidratación por vía intravenosa.

En la diarrea de grado moderado, sin fiebre ni sangre en las heces, la Loperamida, inhibe la secreción y la motilidad intestinal, aliviando los síntomas. No obstante, es mejor no usar este tipo de fármacos en los pacientes con disentería febril, porque pueden agravar o prolongar la duración de la diarrea. El subsalicilato de bismuto puede aliviar el vómito y la diarrea, pero no debe administrarse a los pacientes inmunodeprimidos, ante el riesgo de encefalopatía por bismuto.

El uso prudente de los antibióticos está indicado en casos escogidos de diarrea aguda, y pueden disminuir su intensidad y duración.

Hay muchos médicos que tratan empíricamente a los pacientes con disentería febril moderada o grave con una Quinolona, como la Ciprofloxacina de 500 mg cada 12 horas durante tres a cinco días. También se puede pensar en el

tratamiento empírico con Metronidazol de 250 mg cada 6 horas durante siete días, cuando se sospecha Giardiasis. La elección de los antibióticos y las pautas de dosificación dependen de cada microorganismo específico y de los cuadros patológicos que se diagnostican.

Diarrea crónica:

Cuando la diarrea dura más de cuatro semanas es preciso estudiarla para descartar algún trastorno subyacente grave. A diferencia de la diarrea aguda, la mayoría de las múltiples causas de la diarrea crónica no son infecciosas. La clasificación de la diarrea crónica por su mecanismo fisiopatológico permite asumir un criterio racional para el tratamiento.

Tratamiento:

El tratamiento de la diarrea crónica varía según la causa en cada caso concreto y puede ser curativo, supresor o empírico. Si se puede erradicar la causa, el tratamiento tiene efectos curativos, como ocurre al extirpar un cáncer coló rectal, al administrar antibióticos en la enfermedad de Whipple o al interrumpir el consumo de un fármaco nocivo. En muchos procesos crónicos, la diarrea se puede controlar al suprimir los mecanismos subyacentes. Así ocurre al eliminar la lactosa de la dieta cuando hay una deficiencia de lactasa; o al suprimir los alimentos con gluten en el esprúe celíaco; al utilizar los glucocorticoides u otros antiinflamatorios en la enfermedad inflamatoria intestinal, los agentes adsorbtivos, como la Colestiramina, en la mala absorción de los ácidos biliares en el íleon, los inhibidores de la bomba de protones, como el

Omeprazol, en la hipersecreción gástrica de los gastrinomas; los análogos de la Somatostatina, como el Octreótido, en los carcinoides malignos; los inhibidores de las prostaglandinas, como la Indometacina, en el carcinoma medular del tiroides; y las enzimas pancreáticas sustitutivas, en la insuficiencia exócrina del páncreas. Cuando la causa o el mecanismo exacto de una diarrea elude todas las pesquisas diagnósticas, aún se puede aliviar la diarrea con un tratamiento empírico. Los opiáceos de acción leve, como el Difenoxilato o la Loperamida, suelen resultar útiles en las diarreas acuosas de poca o moderada intensidad, pero si su gravedad es mayor pueden ser más eficaces la codeína o la tintura de opio.

Ahora bien, estos agentes antiperistálticos deben evitarse en la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que podrían desencadenar megacolon tóxico. La clonidina, un agonista 2-adrenérgico, puede suprimir la diarrea de origen diabético. La reposición de líquidos y electrolitos es una medida terapéutica importante en todos los pacientes con diarrea crónica. Asimismo, en ocasiones es necesario reponer las vitaminas liposolubles en los pacientes con esteatorrea crónica.

Antidiarreicos:

Antidiarreicos se utilizan como agentes auxiliares en el tratamiento sintomático de la diarrea, aunque el objetivo principal en el tratamiento de la diarrea aguda es la corrección de fluido y la pérdida de electrolitos con la terapia de rehidratación, lo que es especialmente importante en los bebés y los niños pequeños y son antidiarreicos generalmente no se recomienda para este grupo de edad. Su uso también

está limitado en la diarrea crónica ya que el tratamiento dirigido a la enfermedad subyacente a menudo aliviar la diarrea. Entre estos medicamentos están los medicamentos que reducen la motilidad intestinal, como los análogos de opioides difenoxilato y Loperamida, y adsorbentes tales como atapulgita y caolín.

Farmacología de la Loperamida:

La Loperamida es un derivado sintético de la petidina que inhibe la motilidad intestinal y también puede reducir las secreciones gastrointestinales. Se administra por vía oral como un antidiarreico como adyuvante en el tratamiento de las diarreas agudas y crónicas y también se puede usar en la gestión de colostomías o ileostomías para reducir el volumen de descarga.

Mecanismo de acción:

La Loperamida interfiere con la perístasis mediante la acción directa sobre los músculos circulares e intestinales reduciendo su motilidad, y también actúa reduciendo la secreción de fluidos y de electrolitos y aumentando la absorción de agua. Al aumentar el tiempo de tránsito y reducir la pérdida de líquidos, la Loperamida aumenta la consistencia de las heces y reduce el volumen fecal. Aunque en la Loperamida está químicamente emparentada con los opiodes, no tiene efectos analgésicos ni siquiera a dosis elevadas. No se observado tolerancia a los efectos anti diarreicos de la Loperamida.

Farmacocinética:

Después de una dosis oral la Loperamida se absorbe en un 40% por el tracto digestivo. Las concentraciones máximas se alcanzan a las 2 horas de la administración de una solución oral y a las 4.5 horas de la administración de una cápsula. No se conoce la distribución de la Loperamida ni tampoco si atraviesa la placenta o si se excreta en un la leche materna. Aproximadamente el 97% se une a las proteínas del plasma. El 30% de la dosis se el elimina las heces sin alterar. La eliminación urinaria asciende a menos del 2%.

Tabla No.1

Administración oral: Tratamiento de la Diarrea aguda.

Edad.	Dosis inicial.	Dosis mantenimiento.	Dosis máxima por día.
Adultos y adolescentes	4 mg	6 a 8 mg	16 mg
Niños de 4 a 8 años	-----	1 mg tres o cuatro veces al día, por 3 días.	-----
Niños mayores de 9 a 12 años	-----	2 mg cuatro veces al día durante un máximo de 5 días.	.
Niños de 9 a 11 años (< 30 Kg.)	2 mg tres veces.	0.1 mg/Kg. administrada después de cada deposición líquida.	No sobrepasarse los 6 mg/día
Niños de 6 a 8 años (20-30 Kg.)	2 mg dos veces.	0.1 mg por kilo administrados después de cada deposición líquida	No sobrepasarse los 4 mg/día
Niños de 2 a 5 años (13-20 Kg.)	1 mg tres veces	0.1 mg por kilo administrados después de cada deposición líquida	No sobrepasarse los 3 mg /día.

Tabla elaborada por el investigador, con datos recopilados de Dennis L. Kasper, *Harrison (16Ed). Principios de Medicina Interna Edición en Español.*

Si no se ha observado una mejora después del tratamiento con 16 mg al día durante al menos 10 días, el uso ulterior es poco probable que sea de beneficio.

Tabla No. 2

Tratamiento de la diarrea crónica.

Edad.	Dosis inicial.	Dosis de mantenimiento.	Dosis máxima por día.
Adultos y adolescentes	4 a 8 mg al día en dosis divididas.	4-8 mg/día por días en una dosis única o en dosis repetidas.	16 mg al día no debe ser excedido.
Niños de más de 6 años	0.08-0.24 mg/Kg./día administradas en dos o tres veces.	0.08-0.24 mg/Kg./día administradas en dos o tres veces.	No sobrepasarse de 2 mg y dosis al día de 4 a 6 mg dependiendo del peso del niño.

Tabla elaborada por el investigador, con datos recopilados de Dennis L. Kasper, *Harrison (16Ed). Principios de Medicina Interna Edición en Español.*

15.4 Cálculos de Ensayo de valoración

Tabla No. 1

Lote	Valoración marca nacional A	Concentración en
	%	mg
M1	98.50%	1.97
M2	96.50%	1.93
M3	98.00%	1.96
Media	97.67	1.95
Lote	Valoración marca nacional B	Concentración en
	%	mg
M1	95.50%	1.91

M2	84.25%	1.68
M3	93.50%	1.87
Media	91.08	1.82
Lote	Valoración de marca C	Concentración en
	%	mg
M1	99.00%	1.98
M2	99.25%	1.98
M3	99.50%	1.99
Media	99.25	1.98
Lote	Valoración de marca líder	Concentración en
	%	mg
M1	99.50%	1.99
M2	99.25%	1.98
M3	99.50%	1.99
Media	99.42	1.98

Datos experimentales

15.5 Tiempos de disolución marca líder

Tiempos de disolución marca líder lote 1

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	80	82	89	86	87	85	89	81	84	87	86	79	85	3.4
20	94	89	92	93	92	93	95	92	92	93	91	89	92	1.78
30	97	96	96	96	96	97	99	94	95	95	94	92	96	1.78

Datos experimentales

Tiempos de disolución marca líder lote 2

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	82	88	84	84	86	89	88	89	86	84	85	88	86	2.31
20	92	94	93	91	95	96	96	97	94	93	94	93	94	1.76
30	95	96	96	96	98	98	97	98	95	92	94	95	96	1.8

Datos experimentales

Tiempos de disolución marca líder lote 3

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	71	80	80	87	80	85	83	81	81	84	84	87	82	4.29
20	86	89	87	90	95	83	92	92	88	90	89	92	89	3.2
30	90	93	92	96	95	91	95	95	93	95	93	93	93	1.83

Datos experimentales

15.6 Tiempos de disolución marca A**Tiempos de disolución marca nacional A Lote 1**

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	86	85	89	88	88	86	85	86	89	86	85	86	87	1.51
20	89	91	94	94	90	93	91	95	94	92	93	87	92	2.39
30	96	97	94	99	93	98	98	105	103	99	100	96	98	3.43

Datos experimental

Tiempos de disolución marca nacional A Lote 2

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	72	81	77	83	80	80	80	85	82	77	81	80	80	3.33

20	83	84	86	88	97	95	83	86	79	81	82	86	86	5.37
30	88	91	90	93	97	96	89	91	86	88	89	86	90	3.52

Datos experimentales

Tiempos de disolución marca nacional A Lote 3

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	76	73	76	79	86	77	74	76	86	77	74	77	78	4.25
20	73	79	84	84	92	83	87	88	81	81	84	91	84	5.25
30	85	81	88	90	91	89	89	90	87	89	93	89	88	3.06

Datos experimentales

15.7 Tiempos de disolución marca B

Tiempos de disolución marca nacional B Lote 1

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	43	50	45	55	45	55	45	55	50	45	50	45	49	4.52
20	78	70	80	75	70	75	70	70	70	80	75	70	74	4.1
30	80	85	80	79	80	80	79	80	82	80	80	80	80	1.62

Datos experimentales

Tiempos de disolución marca nacional B Lote 2

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	50	55	50	45	49	50	55	49	45	45	49	50	49	3.34
20	80	75	78	77	75	80	75	80	88	78	78	80	79	3.55
30	89	88	89	80	88	80	89	80	85	88	89	88	86	3.82

Datos experimentales

Tiempos de disolución marca nacional B Lote 3

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	45	45	50	40	45	45	50	50	45	40	45	45	45	3.34
20	75	70	75	72	75	70	70	75	75	70	72	75	73	2.37
30	85	85	85	82	88	82	85	85	85	85	85	82	85	1.73

Datos experimentales

15.8 Tiempos de disolución marca C

Tiempos de disolución marca nacional C Lote 1

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	82	80	78	75	75	80	80	85	75	80	80	75	79	3.22
20	90	89	88	89	90	92	90	88	85	85	88	90	89	2.06
30	99	95	95	90	99	98	95	95	95	95	98	95	96	2.49

Datos experimentales

Tiempos de disolución marca nacional C Lote 2

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	79	80	80	85	80	79	79	80	85	80	79	79	80	2.19
20	89	85	88	85	90	88	85	91	85	88	85	91	88	2.43
30	99	95	99	95	98	99	95	95	99	98	98	95	97	1.88

Datos experimentales

Tiempos de disolución marca nacional C Lote 3

Tiempo minutos	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	PROMEDIO	DV
10	79	78	75	79	80	80	79	80	82	79	80	80	79	1.66
20	89	90	89	90	90	95	94	93	92	95	90	89	91	2.35

30	99	98	95	99	95	95	98	99	98	95	95	96	97	1.8
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

Datos experimentales

15.9 Tablas de resultados por marca

Tabla No. 1

RESULTADOS DE DISOLUCIONES MARCA NACIONAL A

Tiempo	Tm1	Tm2	Tm3	Promedio TtA	DV
10	87	80	78	81	4.73
20	92	86	84	87	4.16
30	98	90	88	92	5.29

Datos experimentales

Dónde:

Tm1=Porcentaje acumulado disuelto del lote de prueba en el tiempo t, muestra 1

Tm2=Porcentaje acumulado disuelto del lote de prueba en el tiempo t, muestra 2

Tm3=Porcentaje acumulado disuelto del lote de prueba en el tiempo t, muestra 3.

TtA = Promedio del porcentaje disuelto del fármaco de la marca nacional A.

Tabla No. 2

PERFIL DE DISOLUCIÓN MARCA LÍDER VS MARCA NACIONAL A

Numero de tiempos de muestreo: 3

Tiempo (minutes)	Rt	TtA	(Rt-TtA)	(Rt-TtA) ²
10	84	81	2.86	8.19
20	92	87	4.61	21.26
30	95	92	3	7
Sumatoria (Rt-TtA)	10.11			
Sumatoria (Rt-TtA) ²	36.41			
Sumatoria Rt	270.97			
Factor de similitud (f2)	72			
Factor diferencial (f1)	4			

Datos experimentales

Dónde:

Rt = Porcentaje acumulado disuelto del producto de referencia en el tiempo t

TtA= Porcentaje acumulado disuelto del producto Marca nacional A en el tiempo t

f2= Factor de similitud

f1= Factor diferencia

Tabla No. 3

RESULTADOS DE DISOLUCIONES MARCA NACIONAL B

Tiempo	Tm1	Tm2	Tm3	Promedio TtB	DV
10	49	49	45	48	2.31
20	74	79	73	75	3.21
30	83	86	82	84	2.08

Datos experimentales

Dónde:

Tm1=Porcentaje acumulado disuelto del lote de prueba en el tiempo t, muestra 1

Tm2=Porcentaje acumulado disuelto del lote de prueba en el tiempo t, muestra 2

Tm3=Porcentaje acumulado disuelto del lote de prueba en el tiempo t, muestra 3.

TtB = Promedio del porcentaje disuelto del fármaco de la marca nacional B.

Tabla No.4

PERFIL DE DISOLUCIÓN MARCA LÍDER VS MARCA NACIONAL B

Numero de tiempos de muestreo: 3

Tiempo (minutos)	Rt	TtB	(Rt-TtB)	(Rt-TtB) ²
10	84	48	36.42	1326.17
20	92	75	17	282
30	95	84	11	121
Sumatoria (Rt-TtB)	64.22			
Sumatoria(Rt-tB) ²	1729.60			
Sumatoria Rt	270.97			
Factor de similitud f2	31			
Factor diferencial f1	24			

Datos experimentales

Dónde:

Rt = Porcentaje acumulado disuelto del producto de referencia en el tiempo t

TtB = Porcentaje acumulado disuelto del producto Marca nacional B en el tiempo t

f2= Factor de similitud

f1= Factor diferencia

Tabla No. 5

RESULTADOS DE DISOLUCIONES MARCA NACIONAL C

Tiempo	Tt1	Tt2	Tt3	Promedio TtC	DV
10	79	80	79	79	0.58
20	89	88	91	89	1.53
30	96	97	97	97	0.58

Datos experimentales

PERFIL DE DISOLUCIÓN MARCA LÍDER VS MARCA NACIONAL C

Tabla No. 6

Numero de tiempos de muestreo: 3

Tiempo (minutos)	Rt	TtC	(Rt-TtC)	(Rt-TtC) ²
10	84	79	4.72	22.30
20	92	89	3	7
30	95	97	2	3
Sumatoria (Rt-TtC)	9.00			
Sumatoria (Rt-TtC) ²	32.01			
Sumatoria Rt	270.97			
Factor de similitud f2	73			
Factor diferencial f1	3			

Datos experimentales

Dónde:

Rt = Porcentaje acumulado disuelto del producto de referencia en el tiempo t

TtC = Porcentaje acumulado disuelto del producto Marca nacional C en el tiempo t

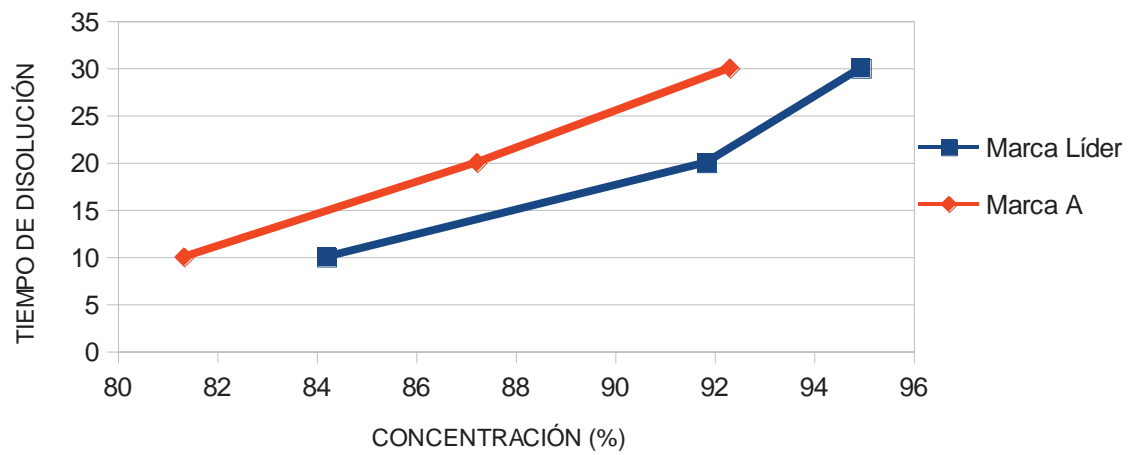
f2= Factor de similitud

f1= Factor diferencia

15.10 gráficas de resultados por marcas

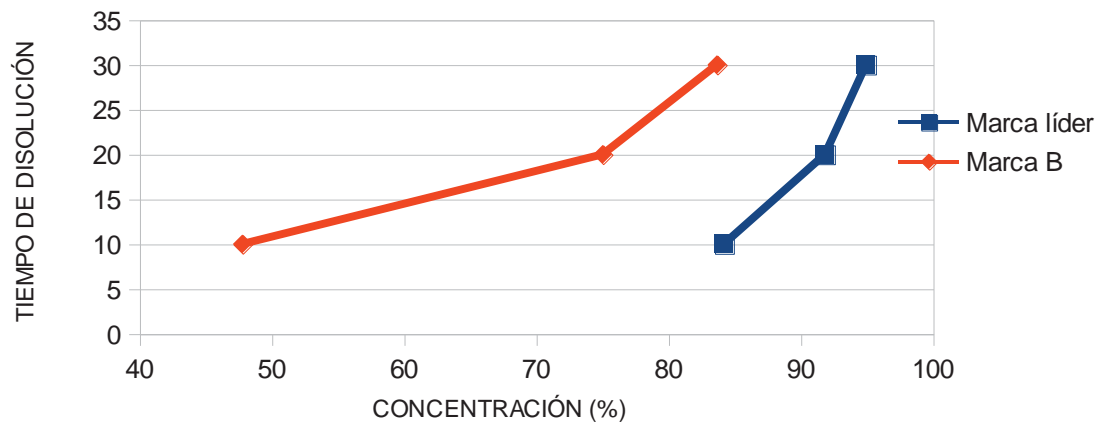
Gráfica No. 1

PERFIL DE DISOLUCIÓN MARCA LÍDER VS MARCA NACIONAL 1



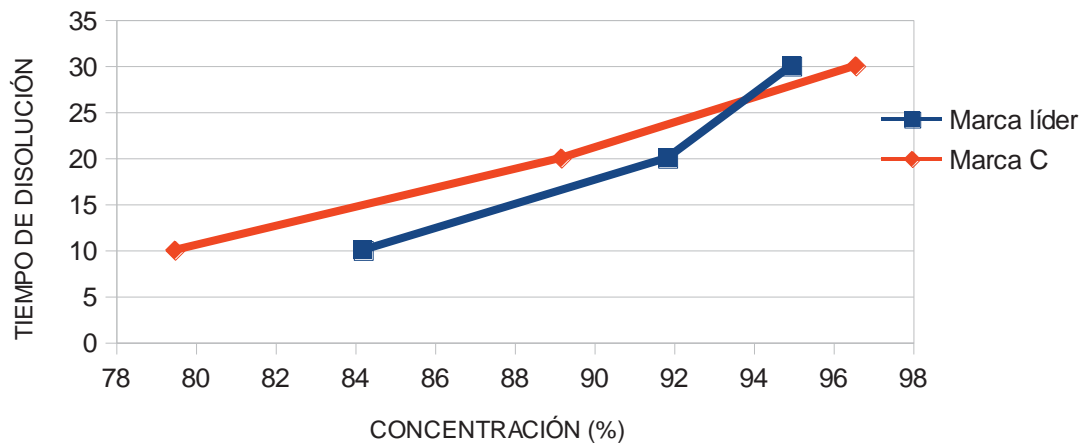
Gráfica No.2

PERFIL DE DISOLUCIÓN MARCA LÍDER VS MARCA NACIONAL 2



Gráfica No. 3

PERFIL DE DISOLUCIÓN MARCA LÍDER VS MARCA NACIONAL 3





Arquimides Jokael Díaz Marcos

Autor



Lic. Julio Gerardo Chinchilla V

Asesor



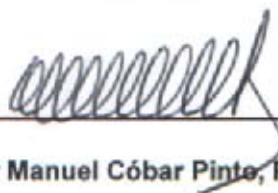
Licda. Julia Amparo García Bolaños

Revisora



Licda. Lucrecia de Haase

Directora



Oscar Manuel Cobar Pinto, Ph.D.

Decano