

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure, likely a saint or religious figure, standing on a pedestal. The figure is surrounded by various symbols, including a cross and other heraldic elements. The seal is set against a light blue background with a green base. The text "UNIVERSITAS CAROLINENSIS" is visible around the perimeter of the seal.

Determinación de Equivalencia Terapéutica *In Vitro* de Tabletas de Enalapril
Maleato 20mg de Fabricación y Comercialización Nacional.

INFORME DE TESIS

MARÍA JOSÉ MENDOZA PRILLWITZ

Química Farmacéutica

Guatemala, enero de 2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure, likely a saint or religious figure, standing on a pedestal. The figure is surrounded by various symbols, including a cross and other heraldic elements. The seal is set against a light blue background with a green base. The text "UNIVERSITAS CAROLINENSIS CONSPICUA" is visible around the top edge of the seal, and "GUATEMALA" is visible at the bottom.

Determinación de Equivalencia Terapéutica *In Vitro* de Tabletas de Enalapril
Maleato 20mg de Fabricación y Comercialización Nacional.

INFORME DE TESIS

Presentado por:

MARÍA JOSÉ MENDOZA PRILLWITZ

Para optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, enero de 2019

JUNTA DIRECTIVA

M.A. Pablo Erneste Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Byron Enrique Pérez Díaz	Vocal IV
Br. Pamela Carolina Ortega Jiménez	Vocal V

DEDICATORIA

A Dios, por darme la sabiduría, entendimiento y fortaleza para alcanzar una meta más en mi vida.

A mis Padres, por su apoyo incondicional, esfuerzos y consejos, y por siempre creer en mí.

A mis Hermanos, por su apoyo incondicional y por estar siempre conmigo cuando los necesito, me siento tan orgullosa de todos y agradezco tenerlos en mi vida.

A mis Sobrinos, Eduardo e Isabella, por darle luz a mi vida y por todas las alegrías que me dan.

A mi Familia, por el apoyo que me han brindado.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, por ser mi casa de estudios para mi formación profesional.

A la Facultad de Ciencias Químicas y farmacia, por haber me brindado todos los conocimientos y formado profesionalmente.

A la MSc. María Nereida Marroquín Tintí, por su apoyo, conocimiento, asesoría y guiarme a lo largo de este trabajo de investigación.

A la M.A. Raquel Azucena Pérez Obregón, por su apoyo y tiempo en la revisión para esta investigación.

ÍNDICE

1.	Resumen	1
2.	Introducción	3
3.	Antecedentes	5
	3.1 Perfiles de Disolución	5
	3.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	6
	3.3 Cómo Establecer las Especificaciones de Disolución	6
	3.4 Enfoques para establecer las especificaciones de disolución para productos genéricos	7
	3.5 Enfoque Independiente de Modelo Utilizando un Factor de Similitud	7
	3.6 Trabajos Relacionados en Guatemala	8
	3.7 Trabajos Internacionales Relacionados	11
4.	Justificación	15
5.	Objetivos	16
	5.1 Objetivo General	16
	5.2 Objetivos Específicos	16
6.	Hipótesis	17
7.	Materiales y métodos	18
	7.1 Universo de Trabajo y Muestra	18
	7.2 Recursos Humanos	18
	7.3 Recursos Materiales	18
	7.4 Método	20
8.	Resultados	30
9.	Discusión	35
10.	Conclusiones	40
11.	Recomendaciones	42
12.	Referencias	43
13.	Anexos	47
	13.1 Conceptos Generales	48
	13.2 Monografía de Enalapril Maleato	51

13.3 Condiciones para las Pruebas de Disolución	55
13.4 Uniformidad de Contenido	58
13.5 Resultados Completos	60

1. RESUMEN

La equivalencia terapéutica tiene como objetivo demostrar que los medicamentos genéricos aportan la misma cantidad de principio activo en comparación con el medicamento innovador. Además, demostrar su bioequivalencia con el medicamento innovador para asegurar su intercambio. Y que a su vez cumplan las características de seguridad, eficacia, eficiencia y calidad para garantizar el tratamiento acertado de las patologías de los pacientes.

La importancia de realizar la equivalencia terapéutica a medicamentos antihipertensivos es demostrar que tienen un perfil de tolerabilidad adecuado y así demostrar que son eficaces en la disminución de las cifras de presión arterial y, consecuentemente, en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Por otro lado, los medicamentos genéricos son una alternativa viable por tener precios muchos más bajos que los medicamentos originales.

La equivalencia terapéutica de dos medicamentos, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de su principio activo se podrá demostrar por estudios *In Vitro* (en un laboratorio) conocidos como perfiles de disolución siempre que la BCS lo permita.

El objetivo del presente trabajo fue determinar mediante perfiles de disolución, la equivalencia terapéutica *In Vitro* entre tabletas de enalapril maleato de 20 mg de fabricación y comercialización a nivel nacional versus medicamento innovador, que según la clasificación Biofarmacéutica (BCS), es una alternativa viable debido a la correlación *In Vitro* – *In Vivo* que existe cuando el medicamento posee una alta solubilidad y baja permeabilidad es decir clase III. Y comprobar que los medicamentos genéricos e innovador tengan la cantidad declarada del principio activo.

Se cuentan ocho medicamentos genéricos comercializados y fabricados en Guatemala que pertenecen a cinco laboratorios guatemaltecos, de los cuales para la parte experimental se trabajó con un medicamento innovador de enalapril maleato de 20 mg y tres medicamentos genéricos con el mismo principio activo, concentración y forma farmacéutica que el medicamento innovador. De cada medicamento genérico se utilizaron tres lotes diferentes y 12 tabletas por cada lote. Los ensayos de disolución fueron basados en la Farmacopea de los Estados Unidos; USP 35, utilizando los siguientes medios de disolución solución pH 1.2, solución amortiguadora pH 4.5 y solución amortiguadora pH 6.8.

El diseño estadístico se basó en el modelo de acercamiento independiente, que determina un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución, indicando si existe o no equivalencia terapéutica.

De los tres medicamentos genéricos estudiados, se concluyen que dos de ellos, el B y C, son equivalentes terapéuticos con el medicamento innovador, mientras que el medicamento A se determinó que los valores obtenidos no cumplen la condición de cercanía de los perfiles ya que los valores obtenidos se encuentran por debajo del factor de similitud.

Aunque solamente los medicamentos B y C cumplen con el criterio estadístico para la comparación de perfiles, los tres genéricos cumplen con el porcentaje de disolución especificado en la USP 35, en donde no menos de 80% de la cantidad declarada se disuelve en 30 minutos.

Por lo tanto, se recomienda que sea obligatorio realizar estudios para determinar la equivalencia terapéutica entre los medicamentos genéricos disponibles en el mercado y el medicamento original, y así observar que posean un perfil de disolución que se asemeje al innovador y así demostrar que un medicamento genérico tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento innovador de referencia, existiendo entonces la posibilidad del uso alternativo de uno u otro.

2. INTRODUCCIÓN

La población guatemalteca de escasos recursos económicos no tiene acceso a medicamentos innovadores debido al precio elevado de los mismos o a la inexistencia de estos en el mercado guatemalteco. Ante esta situación los medicamentos genéricos constituyen una alternativa viable para las personas que padecen de alguna enfermedad y necesitan tomar algún medicamento.

La introducción de medicamentos genéricos está acompañada de problemas de calidad, falsificaciones, adulteraciones, productos con bajas concentraciones o pobres disoluciones del principio activo, que podrían afectar la efectividad del tratamiento. Para poder aclarar esta diferencia entre medicamentos innovadores y genéricos, es necesario demostrar la equivalencia terapéutica para asegurar la eficacia del genérico. En Guatemala los medicamentos genéricos salen a la venta sin contar con pruebas de perfiles de disolución y estas a la vez son importantes ya se puede evaluar la posible interferencia de los excipientes sobre la liberación del principio activo y son un indicador de la biodisponibilidad, y no es un requisito legal por parte del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, para poder comercializar el producto.

El enalapril maleato es un medicamento ampliamente utilizado por la población guatemalteca para tratar la presión arterial alta, por lo que si el medicamento no cumple con la calidad esperada el efecto para la salud del paciente es riesgosa, provocando hasta la muerte. La finalidad del presente trabajo es determinar la equivalencia terapéutica *In vitro* de tabletas de enalapril maleato 20 mg de fabricación y comercialización nacional versus el medicamento innovador.

El enalapril maleato según el sistema de clasificación biofarmacéutica es un medicamento representativo de la clase III; alta solubilidad y baja permeabilidad, aplica para bioexención, es decir, que se puede demostrar la equivalencia

terapéutica mediante estudios *In Vitro*; por lo que mediante perfiles de disolución del medicamento innovador y los medicamentos genéricos, es posible determinar si el genérico tiene el mismo comportamiento que el innovador (Menjívar, 2015).

3. ANTECEDENTES

3.1 Perfiles de Disolución

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *In Vitro* puede ser relevante a la predicción del rendimiento *In Vivo*. En base a estas consideraciones generales, se utilizan las pruebas de disolución *In Vitro* para las formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos y cápsulas, para evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote, guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y asegurar la calidad y el rendimiento del producto después de ciertos cambios, como en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación (U.S. Food and Drug Administration, 2016).

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

En determinadas circunstancias, se puede documentar la bioequivalencia y la biodisponibilidad de calidad del producto utilizando enfoques *In Vitro*. Para productos farmacéuticos altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, administrados oralmente, la documentación de bioequivalencia utilizando un enfoque *In Vitro* (estudios de perfiles de disolución) es apropiado con base en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB).

3.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

El SCB 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 posológicas orales sólidas de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal. (FDA2, 2010).

Cuando se cumplen determinados criterios, el SCB puede ser usado como una herramienta para justificar la demostración de equivalencia mediante estudios *In Vitro* (Bioexcepciones).

El SCB clasifica los principios activos en cuatro grupos de acuerdo con sus propiedades de solubilidad y permeabilidad:

Tabla No. 2.1: Sistema de clasificación Biofarmacéutica

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Fuente: FDA 2, 2010

3.3 Cómo Establecer las Especificaciones de Disolución

Los perfiles de disolución de las formas de dosificación sólidas se utilizan habitualmente para el control de calidad de los medicamentos disponibles en el mercado para proporcionar la información de liberación de fármaco *In Vitro* y predecir la liberación del fármaco *In Vivo*.

Se establecen las especificaciones de disolución *In Vitro* para asegurar la constancia de lote en lote y para indicar posibles problemas con la

biodisponibilidad *In Vivo*. En el caso de un producto medicinal genérico, por lo general las especificaciones de disolución son las mismas del fármaco de referencia. (FDA 1, 2016).

3.4 Enfoques para establecer las especificaciones de disolución para productos genéricos.

En este caso, se deberá determinar los perfiles de disolución de por lo menos 12 unidades de dosificación individuales de cada lote.

Se deberá seleccionar una distribución conveniente de puntos de muestreo para definir los perfiles adecuadamente. El coeficiente de variación (CV) de los perfiles de disolución media de una sola tanda deberá ser menos del 10%.

Si más del 85 por ciento de la sustancia activa se disuelve en 15 minutos en todos los lotes probados, los perfiles de disolución se consideran similares sin la necesidad de calcular el factor de similitud, debido a que la biodisponibilidad depende del vaciado gástrico (FDA 1, 2016).

3.5 Enfoque Independiente de Modelo Utilizando un Factor de Similitud.

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f1) y un factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)] / \sum_{t=1}^n R_t\} \times 100$$

Donde n es el número de puntos temporales, R_t es el valor de disolución de la tanda de referencia (anterior al cambio) en el tiempo t, y T_t es el valor de disolución de la tanda de prueba (posterior al cambio) en el tiempo t.

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas.

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

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

Las mediciones de disolución de las tandas de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones.

Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos.

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

Los valores de disolución medios de R_t pueden derivarse o de la última tanda anterior al cambio (de referencia) o las últimas dos tandas o más fabricadas consecutivamente antes del cambio.

De igual forma, si el producto se disuelve más del 85% en menos de 15 minutos, no es necesario calcular el valor de f_2 (FDA 1, 2016).

3.6 Trabajos Relacionados en Guatemala:

En el año 2006, Walter Romeo Mansilla, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, realizó una 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, concluyendo que de las siete muestras analizadas se encontró que tres muestras no cumplen con los requisitos de disolución y de las cuatro restantes, tres cumplen con los requisitos de bioequivalencia.

También en el año 2006, José Pablo Kreitz, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, realizó la intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución, se establece que el medicamento genérico evaluado no es equivalente terapéutico, por lo que no puede determinar su intercambiabilidad terapéutica con su análogo original.

Silvia Yaneth Sajquim, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, llevo a cabo en el año 2007, la equivalencia terapéutica entre aciclovir genérico y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución, el cual concluyó que dos de los tres son equivalentes terapéuticos o intercambiables con el medicamento innovador.

En el año 2008, Ana Beatriz Velásquez, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, realizó la comparación del perfil de disolución del captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica, en el cual ninguno de los dos productos genéricos analizados posee intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador.

Esta la tesis titulada comparación del perfil de disolución de la ofloxacina en productos genéricos de producción guatemalteca con el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica, elaborada por Saúl Vidal Santizo, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, en el año 2010, en la cual se concluyó que los dos productos genéricos representan bioequivalencia in vitro respecto a la ofloxacina original.

Asimismo, en el año 2010, Noelia Susana Solares, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, realizó la comparación de los perfiles de disolución de albendazol genérico de producción guatemalteca y el producto innovador, de los tres productos genéricos solo uno es similar al producto innovador.

Igualmente, Evelyn Ana Lucía Rustrián, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, llevo a cabo la intercambiabilidad terapéutica de tabletas de alopurinol de 300 mg elaboradas en laboratorios nacionales compradas con el producto innovador a través de perfiles de disolución, en el año 2010, en la que se concluyó que solo uno de los tres productos genéricos analizados es intercambiable con el producto innovador.

La tesis titulada comparación de los perfiles de disolución de tabletas de ciprofibrato 100 mg genéricas de producción nacional con el medicamento innovador, realizada en el año 2011 por Ana Lucía Llerena, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, en la cual solo un medicamento genérico producido en Guatemala de los tres analizados, cumple con el rango de aceptación al comprar su perfil de disolución con el de la marca original.

En el año 2011, María Fernanda Fuentes, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, realizó la comparación de los perfiles de disolución de clorhidrato de metformina tabletas de 850 mg entre genéricos de producción guatemalteca distribuidos por farmacias comerciales y el producto innovador, en el que concluye que dos de los tres productos analizados se consideran equivalentes terapéuticos del medicamento de referencia, al presentar valores cercanos y dentro del rango de aceptación de los factores de diferencia y de similitud.

Estela Carolina Ochaeta, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, en el año 2014, realizó la determinación de la

intercambiabilidad terapéutica de Clorhidrato de Propranolol genérico 40 mg tabletas, producido por laboratorios nacionales, por medio de la comparación de perfiles de disolución, concluye que ambos medicamentos genéricos cumplen con los criterios de aceptación del factor de diferencia y el factor de similitud, se comprueba que el principio activo tiene el mismo desempeño farmacocinético en el medicamento genérico y en el original, entonces se pueden considerar intercambiables y la evidencia de eficacia clínica y seguridad del original se aplica a estos medicamentos genéricos.

El estudio más reciente de disolución *In Vitro* lo realizó, María Eugenia Vásquez en el 2016, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, titulada Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de acetaminofén o paracetamol genérico 500 mg tableta de producción guatemalteca que se expende en farmacias comerciales versus el medicamento innovador a través de perfiles de disolución, se concluye que los dos productos genéricos analizados son intercambiables terapéuticamente con el innovador, sin embargo, éstos se encuentran muy cercanos al límite inferior de aceptación respecto al factor de similitud y de diferencia.

3.7 Trabajos Internacionales Relacionados

En Bolivia, en la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz-Bolivia, se llevó a cabo la investigación titulada Biodisponibilidad y bioequivalencia *In Vitro* en cápsulas de amoxicilina de 500 mg comercializados en Bolivia. Los perfiles de disolución de los cuatro lotes elegidos se comparan a través del método estadístico modelo independiente con factor de similitud. Se concluyó que los 4 son bioequivalentes e intercambiables entre sí (Daza, 2013).

Así mismo en el año 2013, en la Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia, se llevó a cabo el estudio comparativo de la liberación *In Vitro* de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata

comercializados en Colombia. Se analizaron mediante el método de modelo independiente para comparar los perfiles de disolución de los productos a través del cálculo de los factores de diferencia y de similitud además para la comparación de los productos se aplicó un método basado en análisis multivariado para un diseño de medidas repetidas. Los resultados mostraron que existen diferencias estadísticamente significativas entre los productos, razón por la cual en este estudio no se demostró la equivalencia de los productos B y C con relación al producto A, con base en pruebas de disolución *In Vitro* (Guzmán, 2013).

María Esther Bayona Caballero y Luis Fernando Barrieto Jara se realizaron en el año 2017 la Equivalencia de perfiles de disolución de tabletas de Levofloxacin 500 mg multifuente e innovador comercializadas en Perú, Se analizaron los perfiles de disolución según los modelos orden cero, orden uno, raíz cubica, Higuchi y Weibull. Se concluyó que los perfiles de disolución de Levofloxacin 500 mg, multifuente e innovador, comercializadas en Perú, utilizando el método de disolución farmacopeico USP son similares, y por tanto pueden ser intercambiables (Bayona, Barrieto, 2017).

En el año 2007, en el departamento de Farmacia y departamento de Farmacología Humana y Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Ciencias Veterinarias y Farmacéuticas de Brno, de República Checa, se realizó la comparación de la tasa de liberación de felodipina *In Vitro* del producto original versus genérico con liberación controlada del medicamento. El objetivo de este estudio fue comparar la similitud de dos productos con liberación controlada de felodipino, el producto genérico Presid® y la marca original Plendil®, que están disponibles comercialmente en la República Checa, basados en pruebas de disolución *in vitro*. En el cual se llevó a la conclusión que no se tiene una liberación controlada de felodipino, en el producto genérico (Vetchý, 2007).

En la Departamento de Farmacia y Farmacia Industrial, y Departamento de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Ibadan, Ibadan,

Nigeria en el año 2003, se realizó el Análisis comparativo de ocho marcas de tabletas de sulfadoxina-pirimetamina en el cual las ocho marcas de las tabletas pasaron los estándares de la Farmacopea Británica para la uniformidad del peso, la desintegración y la resistencia al aplastamiento. Tres de las ocho marcas no pasaron la prueba de friabilidad. Una de las marcas no cumplió con el ensayo estándar de contenido de ingredientes activos, mientras que otra no cumplió con las especificaciones de USP para la prueba de disolución de tabletas de sulfadoxina-pirimetamina. Solo tres marcas de las ocho marcas de tabletas de sulfadoxina-pirimetamina que se analizaron pasaron todas las especificaciones de calidad de BP y fueron física y químicamente equivalentes. (Odeniyi, Adegoke, Adereti, Odeku, Itiola, 2003).

En el año 2013 en el Laboratorio de Control de Calidad de Alimentos y Medicamentos, Autoridad de Control y Administración de Alimentos, Medicamentos y Salud, Etiopía, Addis Abeba, se llevó a cabo la Evaluación y Comparación de perfiles de disolución *In Vitro* para diferentes marcas de cápsulas de amoxicilina en el cual se puede concluir que la mayoría de las marcas genéricas de cápsulas de amoxicilina (62.5%) no son intercambiables con la marca innovadora (Kassaye, Genete, 2013).

Se realizó un Análisis comparativo de bioequivalencia *In Vitro* de algunas tabletas genéricas de atorvastatina, un compuesto BCS de clase II en el departamento de Farmacia, Universidad de Asia y el Pacífico, en el año 2011, el cual tenía como objetivo evaluar la bioequivalencia de diez comprimidos genéricos de atorvastatina de diferentes fabricantes utilizando la disolución *In Vitro* y los estudios de permeabilidad de la membrana y los datos indicaron que solo se pueden usar indistintamente 4 marcas (Oishi, Nimmi, Islam, 2011).

En Guatemala según el registro sanitario vigente de Productos Farmacéuticos del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, se cuenta con un total de 100

registros de tabletas de enalapril maleato, de los cuales hay 49 registros vigentes, y de estos, 29 pertenecen a tabletas de enalapril maleato 20 mg; se cuentan con 18 registros vigentes de país internacionales, en donde tres son medicamentos innovadores y 15 medicamentos genéricos, y también están 11 registros vigentes de Guatemala, tomando en cuenta que hay tres medicamentos innovadores y ocho medicamentos genéricos. Estos ocho medicamentos genéricos pertenecen a cinco laboratorios guatemaltecos que fabrican y comercializan este medicamento. Y el medicamento innovador el cual pertenece a Merck Sharp & Dohme Farmacéutica Ltda. (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2017).

4. JUSTIFICACIÓN

La población guatemalteca de escasos recursos económicos no tiene acceso a medicamentos innovadores debido al precio elevado de los mismos y a inexistencia de estos en el mercado guatemalteco. Por lo que se ha considerado de gran importancia el consumo de medicamentos genéricos de calidad, eficiencia, seguridad y precios accesibles para lograr que los medicamentos sean fáciles de adquirir por la población, ya que contienen el mismo principio activo y la misma calidad de los medicamentos originales. Los medicamentos genéricos tienen precios accesibles para la mayoría de la población y son de gran apoyo a los pacientes con padecimientos crónicos cuyo tratamiento es generalmente largo y de alto costo.

Sin embargo, la introducción de medicamentos genéricos está acompañada de problemas de calidad, falsificaciones, adulteraciones, productos con bajas concentraciones o pobres disoluciones del principio activo, que podían afectar la efectividad del tratamiento. No obstante, la eficacia y utilidad de estos productos no ha sido comprobada con pruebas de equivalencia terapéutica, ya que dichos análisis no son requeridos para la obtención del registro sanitario, indispensable para la comercialización.

Por tales razones, surge la necesidad de realizar pruebas que permitan asegurar la equivalencia terapéutica de tabletas de enalapril maleato 20 mg de fabricación y comercialización nacional con el producto innovador, ya que este es uno de los medicamentos más utilizados para disminuir la presión sanguínea alta. Ensayos de equivalencia terapéutica *In Vitro*, comparando los parámetros de identidad, uniformidad de contenido y perfiles de disolución, de acuerdo a especificaciones establecidas en la normatividad, vigentes en el país.

Puesto que el enalapril maleato según el SCB es un medicamento representativo de la clase III; se puede realizar perfiles de disolución, para demostrar la equivalencia terapéutica mediante estudios *In Vitro*.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Determinar mediante perfiles de disolución, la equivalencia terapéutica entre tabletas de enalapril maleato de 20 mg de fabricación y comercialización a nivel nacional versus medicamento innovador.

5.2 Objetivos Específicos

Comprobar si los medicamentos genéricos de enalapril maleato de 20 mg tienen uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación.

Determinar si los medicamentos genéricos de enalapril maleato de 20 mg de fabricación y comercialización a nivel nacional cumplen con el porcentaje de disolución de acuerdo a especificaciones de la Farmacopea Americana (USP).

Calcular y determinar por medio de los valores del factor de similitud y factor de diferencia si los genéricos tienen similitud en las curvas de disolución o si son equivalentes terapéuticos *In Vitro* con respecto al medicamento innovador.

Establecer si existe equivalencia terapéutica entre los medicamentos genéricos comercializados a nivel nacional con el innovador.

6. HIPÓTESIS

Las tabletas de enalapril maleato 20 mg genéricas de fabricación y comercialización guatemalteca, analizadas por medio de comparación de perfiles de disolución, son equivalentes del enalapril maleato innovador con la misma presentación y dosis, por lo que se determina su intercambiabilidad terapéutica.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Universo de trabajo y muestra

Tabletas de enalapril maleato 20mg genéricas de fabricación y comercialización nacional.

Tres lotes de tabletas de enalapril maleato 20 mg genéricas de tres diferentes laboratorios que fabrican y comercializan en Guatemala, se eligieron al azar y a conveniencia, y un lote del medicamento innovador. De cada lote del medicamento genérico se analizaron tres lotes distintos, para cada prueba de disolución la muestra consiste en doce unidades de tabletas de cada lote de fabricación en estudio.

7.2 Recursos humanos

María José Mendoza Prillwitz	Autor
Msc. María Nereida Marroquín Tintí	Asesora
M.A. Raquel Azucena Pérez Obregón	Revisora

7.3 Recursos materiales

➤ Equipos:

- Disolutor Sotax DT2.
- Ultrasonido Branson 2510.
- Cronómetro VWR.
- Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC) Hitachi Elite Lachrom
- Balanza analítica Mettler Toledo ms204s.
- Equipo de filtración.
- Plancha de calentamiento con agitador magnético ThermoScientific.
- Medidor de pH INOLAB 7310.
- Unidad desgasificadora.
- Equipo de seguridad personal (bata, guantes, lentes y mascarilla).

➤ Reactivos:

- Estándar de enalapril maleato Sigma-Aldrich LRAA9066.
- Solución Amortiguadora pH 2.2 (Fosfato Monobásico de sodio - Agua).
- Ácido Fosfórico.
- Agua destilada.
- Acetonitrilo HPLC.
- Solución Amortiguadora de Fosfato pH 6.8 (Fosfato monobásico de potasio – Hidróxido de sodio – agua).
- Solución Amortiguadora de pH 1.2 (Ácido clorhídrico – Ácido clorhídrico - agua).
- Solución Amortiguadora pH 4.5: (Acetato de sodio trihidrato – Ácido acético 2N – agua)

➤ Cristalerías:

- Balones Volumétricos 100 mL.
- Pipetas volumétricas 1, 10 mL.
- Beakers 250 ml, 5000mL.
- Agitadores magnéticos.
- Agitadores de vidrio.
- Mortero y pistilo.
- Probetas 1000 mL.
- Erlenmeyer 1000mL.

➤ Otros:

- Filtros Whatman No. 1
- Filtros HV de nylon 0.45 μm .
- Septas.
- Viales y tapones.
- Frascos de vidrios.
- Jeringas de 5 mL.

- Espátula de acero inoxidable.
- Embudo.
- Papel parafinado.
- Papel absorbente.

7.4 MÉTODO:

➤ **Prueba de cuantificación de enalapril maleato por HPLC.**

Reactivos:

- Solución Amortiguadora pH 2.2: Pesar 1.38 g de fosfato monobásico de sodio y transferir a un balón volumétrico de 1000 mL, disolver con agua y ajustar a pH 2.2 con ácido fosfórico y llevar a volumen con agua y mezclar.
- Fase móvil: mezclar 750mL de la solución amortiguadora pH 2.2, 250 mL de acetonitrilo HPLC. Filtrar por medio de filtros HV de nylon de 0.45 µm de tamaño de poro. Desgasificar.

Sistema Cromatográfico:

- Aparato: cromatógrafo Líquido de alta resolución (HPLC).
- Columna: L-7 (RP-8 Select B)(75*4.6mm,5µm).
- Longitud de onda: 215 nm
- Flujo de fase móvil: 2.0 mL/minuto.
- Temperatura horno: 50°C
- Volumen inyección:50 µL
- Fase móvil: solución amortiguadora pH 2.2: acetonitrilo HPLC (750:250mL)
- Tiempo de retención: corresponde con el tiempo de retención del estándar.

Preparación de la solución patrón:

Se pesó con exactitud 20 mg de patrón de enalapril maleato y se transfirió a un balón volumétrico de 100 mL, disolver y se llevó a volumen con solución amortiguadora pH 2.2.

Concentración final aproximada: 0.2 mg/mL de enalapril maleato.

Preparación de la solución muestra:

Se pesó y trituró no menos de 20 tabletas. Se pesó el equivalente a 20 mg de enalapril maleato y se transfirió a un balón volumétrico de 100 mL, se disolvió con 50 mL de solución amortiguadora pH 2.2, se sonificó por 20 minutos en baño de ultrasonido, se llevó a volumen con solución amortiguadora y mezclar. Se filtró la solución a través de filtros Whatman No. 1.

Concentración final aproximada: 0.2 mg/mL de enalapril maleato.

Procedimiento:

Se inyectó la solución patrón de 5 a 6 veces, la desviación estándar no debe ser mayor de 2% del promedio de los datos obtenidos. Se inyectó la solución patrón y por duplicado la solución muestra.

Interpretación de resultados:

Las tabletas de enalapril maleato contienen no menos de 90% y no más de 110% de la cantidad declarada de $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$.

➤ **Prueba de Uniformidad de contenido de enalapril maleato por HPLC.**

Reactivos:

- Solución Amortiguadora pH 2.2: Pesar 1.38 g de fosfato monobásico de sodio y transferir a un balón volumétrico de 1000 mL, disolver con agua y ajustar a pH 2.2 con ácido fosfórico y llevar a volumen con agua y mezclar.
- Fase móvil: mezclar 750mL de la solución amortiguadora pH 2.2, 250 mL de acetonitrilo HPLC. Filtrar por medio de filtros HV de nylon de 0.45 µm de tamaño de poro. Desgasificar.

Sistema Cromatográfico:

- Aparato: cromatógrafo Líquido de alta resolución (HPLC).
- Columna: L-7 (RP-8 Select B)(75*4.6mm,5µm).
- Longitud de onda: 215 nm
- Flujo de fase móvil: 2.0 mL/minuto.
- Temperatura horno: 50°C
- Volumen inyección:50 µL
- Fase móvil: solución amortiguadora pH 2.2: acetonitrilo HPLC (750:250mL)
- Tiempo de retención: corresponde con el tiempo de retención del estándar.

Preparación de la solución patrón:

Se pesó con exactitud 20 mg de patrón de enalapril maleato y se transfirió a un balón volumétrico de 100 mL, se disolvió y se llevó a volumen con solución amortiguadora pH 2.2.

Concentración final aproximada: 0.2 mg/ml de enalapril maleato.

Preparación de la solución muestra:

Se pesaron 10 tabletas. Se transfirió 1 tableta a un balón volumétrico de 100 mL, y se disolvió con 50 mL de solución amortiguadora pH 2.2, se sonificó por 20 minutos en baño de ultrasonido, se llevó a volumen con

solución amortiguadora y mezclar. Se filtró la solución a través de filtros Whatman No. 1.

Concentración final aproximada: 0.2 mg/mL de enalapril maleato.

Procedimiento:

Se Inyectó la solución patrón de 5 a 6 veces, la desviación estándar no debe ser mayor de 2%. Se inyectó la solución patrón y por duplicado la solución muestra.

Interpretación de resultados:

Tabla No. 1 Criterios de aceptación

Criterios de aceptación	
AV ≤ L1 =	15.0 %
L2	25.0 % Si se usan 30 unidades

Fuente: USP35, 2012.

➤ **Método de disolución de enalapril maleato por cromatografía líquida de alta resolución.**

La prueba de disolución se llevó a cabo según el ensayo físico 711 de la Farmacopea de los Estados Unidos de América XXXV.

Reactivos:

- **Solución amortiguadora pH 2.2:** pesar 1.38g de fosfato monobásico de sodio y transferir a un balón volumétrico de 1000 ml, disolver con agua y ajustar a pH 2.2 con ácido fosfórico y llevar a volumen con agua y mezclar.
- **Fase Móvil:** Mezclar 750 mL de la solución amortiguadora pH 2.2, 250 mL de acetonitrilo HPLC. Filtrar por medio de filtros HV de nylon de 0.45 µm de tamaño de poro. Desgasificar.
- **Medio de disolución (Solución Amortiguadora de fosfato pH 6.8):** pesar 6.805 g de fosfato monobásico de potasio y 0.90 g de hidróxido de sodio en lentejas y transferir a un balón volumétrico de 1000 mL, disolver en 800 mL de agua. Ajustar a pH de 6.8 con hidróxido de sodio, y llevar a volumen con agua y mezclar.
- **Medio de disolución (Solución ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2):** se midió 8.3 ml de ácido clorhídrico 37% y se transfirió a un balón volumétrico de 1000 mL de agua. Ajustar a pH de 1.2 con ácido clorhídrico.
- **Medio de disolución (Solución Amortiguadora de acetato pH 4.5):** pesar 2.99 g de acetato de sodio trihidrato y transferir a un balón volumétrico de 1000 mL, disolver en agua. Ajustar a pH de 4.5 con hidróxido de sodio o ácido acético.

Condiciones de disolución:

- Aparato: No. 2 paletas.
- Velocidad: 50 rpm.

- Medio: Solución Amortiguadora de fosfatos pH 6.8 (900mL).
- Tiempo: 30 minutos.
- Cantidad: 1 tableta/ vaso

Sistema Cromatográfico:

- Aparato: Cromatógrafo Líquido de alta Resolución (HPLC).
- Columna: L-7 (RP-8 Select B)(75 x 4.6 mm, 5 µm).
- Longitud de onda: 215 nm.
- Flujo de fase móvil: 2.0 mL/ minuto
- Temperatura horno: 50°C
- Volumen de inyección: 50 µL.
- Fase móvil: Solución Amortiguadora pH 2.2: Acetonitrilo HPLC (750:250mL).
- Tiempo de retención: Corresponde al tiempo de retención del estándar.

Preparación de la solución patrón:

Se pesó con exactitud 22 mg de patrón de enalapril maleato y se transfirió a un balón volumétrico de 100 mL, se disolvió y llevo a volumen con el medio de disolución. Se transfirió 1 mL a un balón volumétrico de 10 mL, y se llevó a volumen con medio de disolución, mezclar (Se realizó para cada medio de disolución).

Concentración Final aproximada: 0.022 mg/mL de enalapril maleato.

Preparación de la solución muestra:

Se agregó una tableta en cada vaso que contenía 900 mL de medio de disolución. Transcurrido el tiempo de disolución se filtró porciones adecuadas de cada vaso de disolución (Se realizó para cada medio de disolución).

Concentración final aproximada: 0.0222 mg/mL de enalapril maleato.

Procedimiento:

Se inyectó la solución patrón de 5 a 6 veces, la desviación estándar no debe ser mayor a 2%. Se inyectó la solución patrón y por duplicado la solución muestra.

Interpretación de Resultados:

No menos del 80% (Q) de la cantidad etiquetada de enalapril maleato se disuelve en 30 minutos.

Tabla No. 2 Criterios de aceptación.

Nivel	No. De muestras	Criterios
S1	6	Cada tableta no tiene menos de 85% (Q+5%)
S2	6	El promedio de 12 tabletas (S1 + S2) es igual o mayor que Q(80%) y ninguna tiene menos de 65% (Q – 15%)
S3	12	El promedio de 24 tabletas (S1 + S2 + S3) es igual o mayor que Q(80%) y no más de 2 tabletas tienen menos de 65% (Q – 15%) y ninguna es menor que 55% (Q – 25%)

Fuente: USP35, 2012

Cálculos para la Identificación, Uniformidad de contenido y Disolución de Enalapril Maleato:

El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de la solución de la muestra corresponde con el pico principal en el cromatograma de la preparación de la solución patrón.

Calcular el contenido de enalapril maleato en mg por tabletas mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{mg de enalapril maleato}}{\text{tableta}} = \frac{A_m}{A_p} \times C_p \times P_x \times \frac{P_p}{P_m} \times Dil$$

Am: Área obtenida de la solución muestra.

Ap: Área obtenida de la solución patrón.

Cp: Concentración del patrón mg/mL de enalapril maleato.

Pp: Peso promedio obtenido de 20 tabletas.

Pm: Peso tomado de muestra.

Dil: Diluciones de la muestra.

P: Pureza del patrón (%/100).

Perfil de Disolución:

Para realizar un perfil de disolución es necesario realizar la prueba para la disolución descrita anteriormente, en varios puntos, dentro del tiempo estipulado, con el fin de formar una curva que describa el aumento de concentración del medicamento en el medio y la forma en cómo éste se disuelve; se tomaron cuatro distintas muestras a lo largo de la prueba, las cuales se realizaron a los 5, 15, 30, 45 minutos. (Brito, 2015; Stavchansky, 2008; Dahan, A., Miller, J., Amidon, G., 2009; Verbeek, R., Kanfer, I., Lobenberg, R., et.al., 2017).

➤ **Diseño de la investigación:**

Tipo de investigación:

La investigación científica es de tipo experimental, ya que las muestras fueron expuestas a diversas variaciones (como temperatura y movimiento), así como la disolución en sí. Al evaluar y analizar los resultados obtenidos de cada producto genérico se compararon con el producto innovador con el cual se pretendió

demostrar una equivalencia, determinando así la equivalencia terapéutica.

Diseño metodológico:

El muestreo estadístico se realizó con una selección al azar y a conveniencia del medicamento; enalapril maleato tabletas de 20mg, de fabricación y comercialización nacional, del cual se pretendió comprobar su equivalencia terapéutica. Se utilizaron tres lotes del medicamento genérico de tres diferentes laboratorios que fabrican y comercializan en Guatemala, y un lote del medicamento innovador. De cada lote del medicamento genérico se analizaron tres lotes distintos, para cada prueba de disolución se requirió 12 tabletas de cada uno de los diferentes lotes que se seleccionaron del producto genérico, para poder obtener reproductibilidad y repetibilidad en los datos que se obtuvieron y así dar mayor validez al estudio.

Método de análisis e interpretación de resultados:

Los perfiles de disolución de los diferentes lotes del medicamento genérico e innovador, se realizaron la comparación por medio del factor de similitud (f2) y el factor de diferencia (f1), determinando el porcentaje del principio activo disuelto en 5, 15, 30, 45 minutos en cada muestra.

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)] / \sum_{t=1}^n R_t\} \times 100$$
$$f_2 = 50 \times \log \{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100\}$$

n = número de puntos de muestreo

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

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

Tabla No. 3 Criterios de aceptación

Factor	Rango	Especificación
f1	0 – 15 %	< 15% similitud entre las dos curvas.
f2	50 – 100 %	> 50% igualdad entre las dos curvas.

Diseño Estadístico:

Las muestras de la prueba de cuantificación y uniformidad de contenido se utilizaron por conveniencia tres lotes de enalapril maleato 20mg de medicamentos genéricos de fabricación y comercialización nacional y de diferentes laboratorios farmacéuticos y un lote del medicamento innovador. De cada lote del medicamento genérico se analizaron tres lotes distintos. Se le asignó a cada marca una letra para identificarlas. Se recolectaron 60 tabletas de cada marca seleccionada por conveniencia.

Se evaluó los criterios de exactitud, precisión, repetibilidad, reproducibilidad y linealidad. Exactitud definida por el porcentaje de recuperación (90 - 110%), y la correlación de la concentración teórica versus la concentración detectada. Repetibilidad y reproducibilidad (Precisión) se evaluarán con los criterios de la desviación estándar y coeficiente de variación ($CV \leq 2\%$), la linealidad se evaluó mediante el análisis de los estándares. El coeficiente de correlación debe ser cercano a 1, el valor de P debe ser menor o igual al 0.05 para que la regresión lineal sea estadísticamente significativa.

Se realizara un estudio descriptivo, del promedio de la concentración de enalapril maleato, desviación estándar, coeficiente de variación el cual se establece debe ser no mayor al 10 %, cumplimiento o no de lo establecido por la Farmacopea y el análisis de frecuencia de cuántas cumplen o no con la farmacopea, los rangos para concentración de enalapril maleato en esta forma farmacéutica se encuentran en la Farmacopea de los Estados Unidos, duodécima edición, estos valores son de 90 - 110 por ciento de concentración de principio activo indicado en la etiqueta.

8. RESULTADOS

Cuadro 1 Promedios de los porcentajes de enalapril maleato en la prueba de cuantificación de principio activo; contenidos en tabletas de 20 mg, en medicamento innovador y medicamentos genéricos, y el porcentaje de diferencia entre los medicamentos genéricos y el innovador.

	% Enalapril Maleato	mg/tab	% Diferencia en ensayo.	Desviación estándar	Intervalo de confianza
Innovador	99.90	19.98	N/A	0.42	99.53 – 100.27
Genérico A	107.14	21.43	7.24	1.11	106.44 – 107.84
Genérico B	98.89	19.78	1.01	0.68	98.23 – 99.55
Genérico C	101.71	20.34	1.81	0.57	100.95 – 102.47

Fuente: Datos experimentales.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se verifica que el medicamento innovador cumple con el porcentaje de enalapril maleato especificado en la USP 35 (90.00% - 110%). La diferencia existente en el porcentaje de cuantificación presentada, los medicamentos genéricos B y C cumple con el criterio que establece la FDA, ya que es menor del 5.00 %.

Cuadro 2 Promedio de los porcentajes de la determinación cuantitativa del contenido individual de enalapril maleato, contenidos en tabletas de 20 mg, de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos.

	Innovador	Genérico A			Genérico B			Genérico C		
Lote	1	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Media (X)	98,48	104,86	106,27	109,35	99,41	98,37	101,25	101,96	103,68	103,16
AV	2,6	6,7	6,8	8,6	2,5	4,1	2,3	2,2	3,1	2,2
Dev. STD (s)	1,1	2	1,5	0,9	1	1,7	1	0,9	1	0,8
%RSD	1,1	1,9	1,4	0,9	1	1,7	0,9	0,9	1	0,8

Fuente: Datos experimentales.

*AV: valor de aceptación.

* Desv. STD: desviación estándar.

* % RSD: desviación estándar relativa.

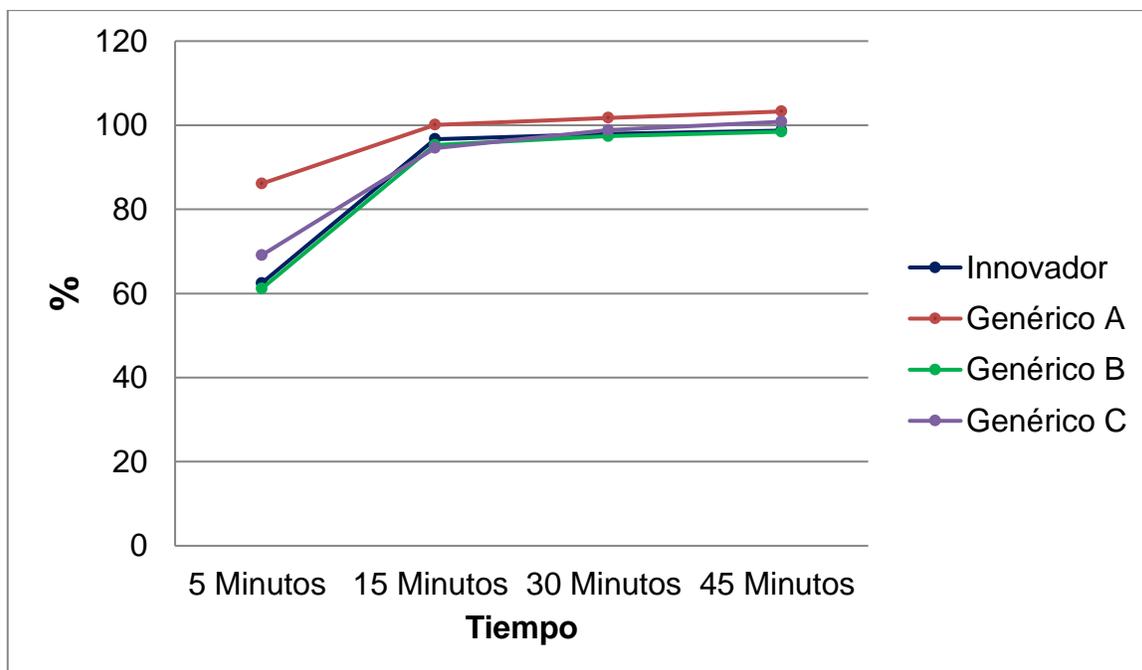
Los resultados presentados demuestran que los medicamentos genéricos e innovador cumplen con la prueba; ya que el AV de todos es menor a 15.0%.

Cuadro 3 Promedio de los porcentajes de enalapril maleato disueltos en cuatro diferentes tiempos en medio pH 6.8, contenidos en tabletas de 20 mg, en medicamento innovador y medicamentos genéricos.

	5 minutos	Desviación Estándar	15 minutos	Desviación Estándar	30 minutos	Desviación Estándar	45 minutos	Desviación Estándar
Innovador	62,46	0.91	96,67	0.90	97,95	0.61	98,72	0.62
Genérico A	86,11	0.98	100,10	0.35	101,76	0.42	103,27	0.38
Genérico B	61,15	1.22	95,27	0.61	97,41	0.44	98,45	0.44
Genérico C	69,09	0.18	94,57	0.97	98,83	0.32	100,83	1.03

Fuente: Datos experimentales.

Gráfica 1 Concentración Porcentual obtenidas por el perfil de disolución del Medicamento Innovador versus Los Medicamentos Genéricos A, B Y C, pH 6.8.



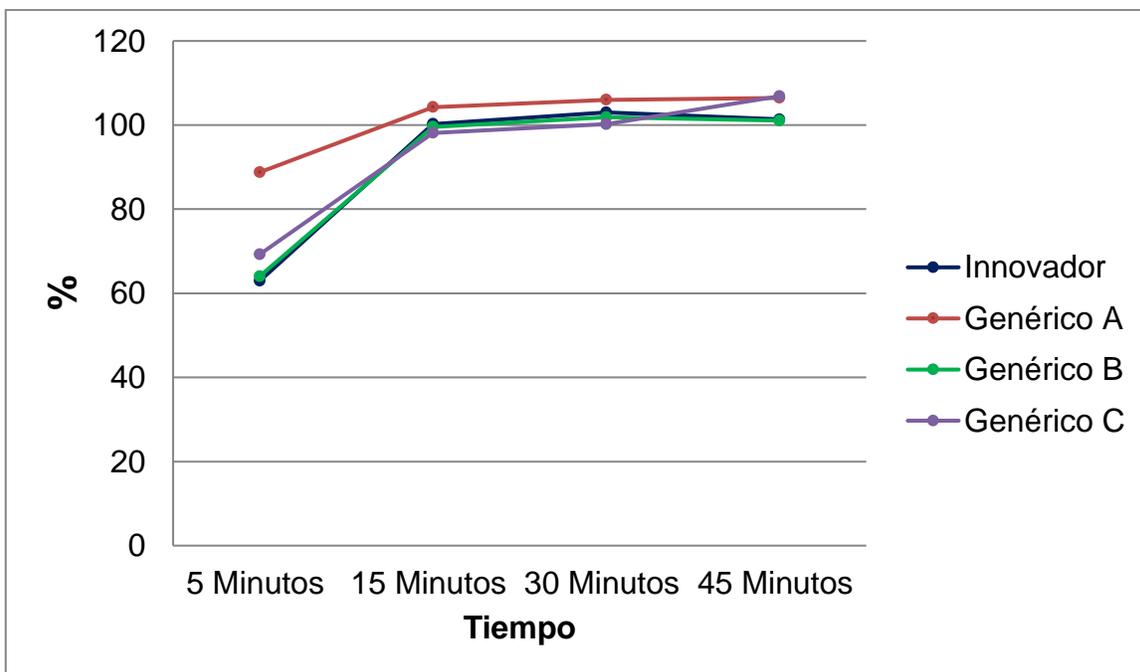
Fuente: Datos experimentales.

Cuadro 4 Promedio de los porcentajes de enalapril maleato disueltos en cuatro diferentes tiempos en medio pH 1.2, contenidos en tabletas de 20 mg, en medicamento innovador y medicamentos genéricos.

	5 minutos	Desviación Estándar	15 minutos	Desviación Estándar	30 minutos	Desviación Estándar	45 minutos	Desviación Estándar
Innovador	62.95	0.77	100.25	0.87	103.01	0.98	101.34	0.95
Genérico A	88.78	0.64	104.27	1.23	106.01	1.52	106.45	1.01
Genérico B	64.05	1.27	99.58	1.74	101.87	2.66	101.06	1.63
Genérico C	69.26	0.48	98.13	1.90	100.21	5.53	106.86	1.48

Fuente: Datos experimentales.

Gráfica 2 Concentración Porcentual obtenidas por el perfil de disolución del Medicamento Innovador versus Los Medicamentos Genéricos A, B Y C, pH 1.2.



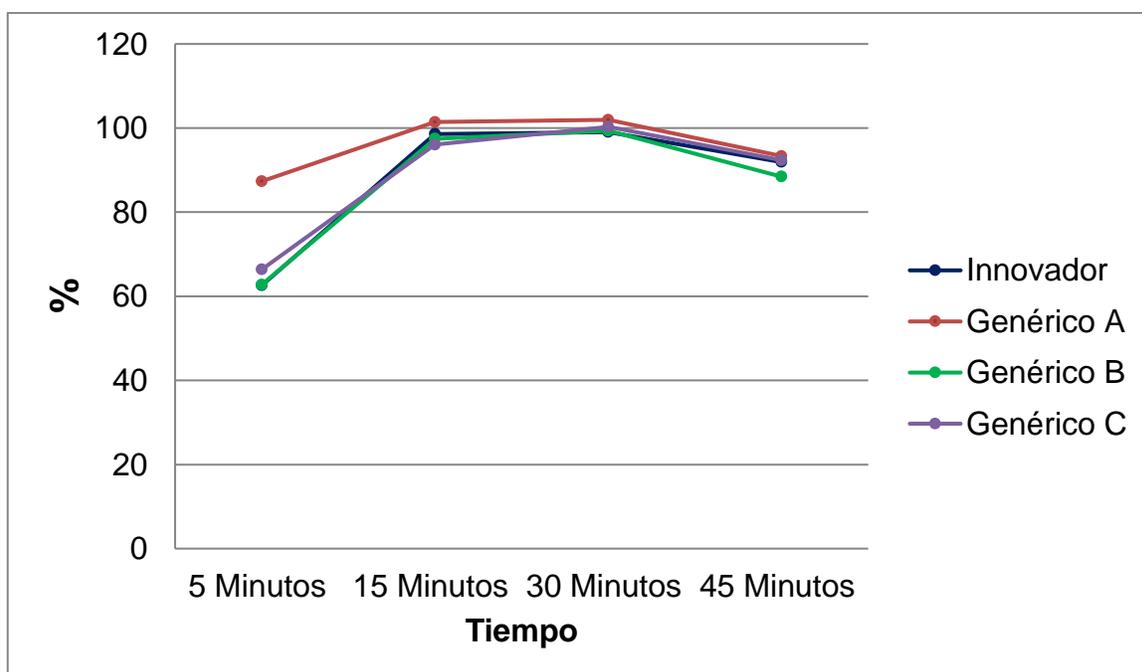
Fuente: Datos experimentales.

Cuadro 5 Promedio de los porcentajes de enalapril maleato disueltos en cuatro diferentes tiempos en medio pH 4.5, contenidos en tabletas de 20 mg, en medicamento innovador y medicamentos genéricos.

	5 minutos	Desviación Estándar	15 minutos	Desviación Estándar	30 minutos	Desviación Estándar	45 minutos	Desviación Estándar
Innovador	62.57	0.43	98.60	1.17	99.03	0.72	91.93	4.71
Genérico A	87.34	0.66	101.44	1.23	101.96	1.23	93.32	0.87
Genérico B	62.78	1.22	97.46	1.53	99.37	1.46	88.44	1.47
Genérico C	66.38	0.65	96.05	0.75	100.29	1.37	92.34	1.07

Fuente: Datos experimentales.

Gráfica 3 Concentración Porcentual obtenidas por el perfil de disolución del Medicamento Innovador versus Los Medicamentos Genéricos A, B Y C, pH 4.5.



Fuente: Datos experimentales.

Cuadro 6 Valores de factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2), los cuales relacionan los porcentajes disueltos tanto del medicamento de innovador como de los medicamentos genéricos.

Medicamento Genérico	F1 pH 1.2	F2 pH 1.2	F1 pH 4.5	F2 pH 4.5	F1 pH 6.8	F2 pH 6.8
A	10.33	43.58	9.07	44.96	9.96	45.41
B	0.27	93.87	1.16	83.89	0.99	92.42
C	1.88	66.61	0.83	79.36	2.11	71.04

Fuente: Datos experimentales.

9. DISCUSIÓN

Los estudios de equivalencia terapéutica tienen como objetivo demostrar que el medicamento genérico es equivalente e intercambiable, eficaz y seguro con el medicamento innovador. Y este tipo de estudio nos garantiza la seguridad, calidad, y eficacia del medicamento a un costo menor.

El presente estudio se realizó con el objetivo de establecer mediante perfiles de disolución *In Vitro*, si tabletas genéricas de enalapril maleato que contienen 20 mg de fabricación y comercialización guatemalteca son equivalente terapéuticas en relación a su producto de referencia. Ya que el enalapril maleato pertenece a la clase III según la clasificación BCS; alta solubilidad y baja permeabilidad, se puede llevar a cabo dicho estudio para verificar la intercambiabilidad terapéutica porque este es aplicable a productos farmacéuticos orales de liberación inmediata, absorbidos a través del tracto intestinal, por lo tanto se considera a los productos con principios activos de la clase III, como candidatos a la exención de estudios de equivalencia terapéutica, ya que se parte como principal fundamento el hecho de que la etapa limitante en la velocidad de absorción para este tipo de fármacos, es la permeabilidad a través de la membrana intestinal y no la disolución.

Se seleccionaron tabletas de 20 mg de enalapril maleato de fabricación y comercialización guatemalteca. Se tomaron tres medicamentos genéricos, a los cuales se le asignó la letra A, B y C para poder identificarlos a lo largo del estudio, y un lote de referencia al cual se le menciona en el estudio como innovador. De cada uno de los medicamentos genéricos a evaluar se adquirieron tres lotes de fabricación.

Antes de realizar las pruebas de disolución *In Vitro*, a los tres lotes de los medicamentos genéricos A, B, C y al lote del medicamento innovador se les realizó la verificación de los análisis fisicoquímicos correspondientes con el fin de verificar el cumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas según la

monografía de la USP 35 para las tabletas de enalapril maleato; cuantificación de principio activo; con este se buscó determinar la cantidad media del principio activo presente en el lote analizado. Debido a que el resultado representa el contenido promedio en el lote, se realizó el ensayo de uniformidad de unidades de dosificación, de manera de analizar el contenido en cada una de las unidades que verdaderamente se le administra al paciente y esto para verificar que cualquier diferencia que pudiera encontrarse en su desempeño *In Vitro* no se debiera a un problema de contenido.

En el cuadro 1 se puede observar que el lote del medicamento innovador y los tres lotes de los medicamentos A, B Y C cumplen las especificaciones de calidad para la cuantificación del principio activo; 90 - 110%, intervalo establecido por la USP 35 para tabletas de enalapril maleato.

En el cuadro 1 se observa el porcentaje de diferencia entre la cuantificación del principio activo entre el medicamento innovador y medicamentos genéricos. La diferencia existente en el porcentaje de cuantificación presentada, los medicamentos genéricos B y C cumple con el criterio que establece la FDA, ya que es menor del 5.00 %, caso contrario del medicamento A con un valor de 7.24%. Por lo que el medicamento puede ocasionar reacciones adversas o tóxicas; éstas, a su vez, pueden producir daños a los pacientes, además de malgastar recursos limitados (Menjivar, 2015).

Se observa en el Cuadro 2, los resultados de uniformidad de unidades de dosificación obtenidos para los tres lotes de cada medicamento genérico e innovador, los cuales cumple con la especificación, AV es menor del 15% en todos. Y se obtuvo como resultado que todas las dosis ensayadas para cada producto, se encuentra en el rango de 90 - 110%, con respecto a lo etiquetado como principio activo en las tabletas y con un desvío no mayor al 6%, lo cual cumple con los límites establecidos por la USP 35. Por lo tanto, se puede decir que cada unidad en los lotes cumple con el contenido de fármaco dentro del

intervalo alrededor de la cantidad declarada, indicando que tanto las tabletas del medicamento innovador, como las tabletas de los medicamentos genéricos, poseen una excelente exactitud en cuanto a la cantidad el principio activo (Menjívar, 2015).

Se determinaron los perfiles de disolución del medicamento innovador y para los tres medicamentos genéricos en tres diferentes medio de disolución pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8. En todos se trabajó con 12 tabletas. Para dicho ensayo se emplearon las condiciones especificadas por la USP 35 para tabletas de enalapril maleato. Como se observa en el cuadro 3, 4, 5 todos los medicamentos cumplen con el porcentaje de disolución especificado en la USP 35, en donde no menos de 80% de la cantidad declarada se disuelve en 30 minutos, esto se debe ya que el enalapril maleato es altamente soluble, lo cual se comprueba al observar que a los primeros 5 minutos las tabletas liberaron más del 60% del principio activo, esto determina el comportamiento de la disolución del principio activo contenido en la forma farmacéutica sólida, estableciendo un criterio de evaluación de las propiedades físicas y biofarmacéuticas del producto.

El perfil de disolución se construye analizando la liberación en múltiples tiempos a lo largo del ensayo, de modo que al final se define una curva que representa la forma en que ocurre la disolución durante todo el proceso, con el fin de demostrar que presentan el mismo perfil de concentración-tiempo a lo largo del estudio luego que empieza la disolución y así tendrá la misma velocidad y extensión de absorción.

Los resultados obtenidos para el promedio de los perfiles de disolución de cada medicamento, se observan en el cuadro 3, 4, 5, en el cual vemos el comportamiento en los 5, 15, 30, y 45 minutos. La comparación estadística de los perfiles se realizó mediante el modelo de acercamiento independiente utilizando el factor de diferencia f_1 y el factor de similitud f_2 (Cuadro 6); análisis en el cual se

dice que dos perfiles de disolución se consideran similares si los valores de f_1 están entre 0 y 15 y si los valores de f_2 están entre 50 y 100 (FDA 1, 2016).

Al comparar el innovador con el medicamento A, B, C, en los diferentes medios de disolución se puede observar que estos presentan un factor de diferencia f_1 aceptable dado que presentan un porcentaje menor de 15%, demostrando que este producto tiene un porcentaje de diferencia aceptable entre las dos curvas a cada punto en el tiempo y la medida de error relativo entre las dos curvas fue menor.

Desde el punto de vista del factor de similitud f_2 , que es una prueba más potente; ya que la similitud de los perfiles de disolución *In Vitro* entre el medicamento innovador y los medicamentos genéricos puede ser utilizada para documentar equivalencia entre ambos (Matiz, 2014). Los medicamentos genéricos B, C presentan valores mayores a 50 en los tres medios de disolución. Y valores de f_1 menores a 15. Indicando que son equivalentes al perfil del medicamento innovador, ver cuadro 6. No obstante, no se observa el mismo comportamiento para el medicamento genérico A cuyo valor de f_2 fue menor a 50, indicando que el medicamento A no es similar y por lo tanto la existencia de diferencias entre los mismos. Esto se debe a factores propios de la formulación o de la forma farmacéutica en sí, y a los procesos de manufactura por cuales fueron generados, o a los excipientes de la formulación, ya que estos intervienen directamente a la liberación del principio activo. Así como la procedencia, cantidad, calidad y tipo de materia prima.

Según los resultados del cuadro 13.5.3 en anexos, se observó que el coeficiente de variación en el caso del medicamento innovador y medicamentos genéricos no varió entre los resultados, de cada lote, lo que indica que el proceso de fabricación y formulación es homogéneo entre lotes, por lo tanto, presentaron un coeficiente de variación menor al 10% en el tiempo de 30 minutos, tiempo necesario para realizar la prueba de acuerdo a la metodología de la USP 35.

Cabe resaltar que existe una relación directa entre la valoración del ingrediente farmacéuticamente activo, su porcentaje disuelto en 30 minutos y el perfil de disolución para cada uno de los medicamentos ensayados, hecho que se hace más notorio en las marcas A, C, dado a que la marca A fue la que presentó el mayor contenido de principio activo, así como el mayor AV en las pruebas de uniformidad de unidades de dosificación y el más alto porcentaje de fármaco disuelto al minuto 30, caso totalmente opuesto para la marca B que mostró valores más bajos en la valoración del principio activo y el mejor perfil de disolución.

Se observó que todos los medicamentos genéricos y el medicamento innovador se disuelven más del 85% a los 15 minutos en los tres medios de disolución, por lo que se puede considerar su clasificación como muy rápida disolución y que los perfiles de disolución se consideran similares.

Por lo anterior discutido se demuestra que, de los medicamentos genéricos evaluados, el medicamento B y C cumplen con los requisitos para que puedan ser equivalentes terapéuticos con el innovador. Por lo tanto, pueden ser recomendados para el tratamiento de la hipertensión y algunos tipos de insuficiencia cardíaca crónica a un menor costo que el innovador. Y se recomienda realizar estos estudios a las demás marcas de enalapril maleato de 20 mg ya que por lo observado aunque cumplan con la cantidad de principio activo declarado, no cumple con los perfiles de disolución, comparando el estudio de Menjivar Ortiz que se llevó a cabo en el 2015, El estudio mostró que el medicamento de prueba cumple con las pruebas de control de calidad pero no cumple con los perfiles de disolución por lo tanto se concluyó que el medicamento de prueba no es equivalente terapéutico del medicamento de referencia.

10. CONCLUSIONES

Los resultados individuales para la cuantificación de principio activo y uniformidad de contenido de las tabletas analizadas para los 3 lotes de cada uno de los medicamentos genéricos estudiados A, B, C y el lote del medicamento innovador, cumplieron satisfactoriamente por lo que se puede decir que se garantiza la cantidad de principio activo y una dosis constante del principio activo entre las tabletas individuales de cada lote de los medicamentos estudiados.

Con respecto a la prueba de disolución, los 3 lotes de los medicamentos genéricos evaluados A, B y C respectivamente y el medicamento innovador cumplen con el porcentaje de disolución en el cual no menos del 80% de la cantidad declarada debe disolverse en 30 minutos.

La comparación efectuada entre los perfiles de disolución mediante un modelo estadístico independiente, presentando un factor de similitud mayor a 50, indica que el lote del medicamento innovador analizado muestra similitud significativa con respecto a los tres lotes del medicamento genérico B y los tres lotes del medicamento genérico C, por lo que se puede demostrar la equivalencia terapéutica entre genéricos B y C y el innovador.

En base a los resultados obtenidos de los 3 lotes evaluados para el factor de diferencia el medicamento genérico A, presenta diferencia significativa con relación al lote del medicamento innovador.

Debido a que todos los medicamentos genéricos y el medicamento innovador se disuelve en más del 85% a los 15 minutos en los tres medios de disolución, se pueden considerar medicamentos similares.

Con la evidencia de las pruebas de disolución *In Vitro* y el BCS obtenidas a lo largo de este estudio, se puede concluir que los tres lotes analizados tanto del

medicamento genérico B como del C, pueden ser considerados intercambiables terapéuticos con respecto al lote del medicamento innovador analizado.

11.RECOMENDACIONES

Que el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, pida que se realicen perfiles de disolución *In Vitro*, a los medicamentos genéricos nuevos de clasificación BCS I y III, y en la renovación del registro sanitario, con el fin de garantizar la efectividad del tratamiento y así evitar incertidumbre o inseguridad en la comunidad provocando confusiones diagnósticas y poca adherencia al tratamiento. De esta forma se hace necesario estudiar parámetros y la calidad biofarmacéutica de comprimidos genéricos, y conocer si las marcas fabricadas y comercializadas en el país son equivalentes terapéuticos.

Realizar estudio *In Vivo*, ya que estos tienen como objetivo demostrar que la farmacocinética de un producto es similar a la de otro, mediante el área bajo la curva, la concentración máxima o el tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima, y así demostrar que un fármaco no es inferior al de referencia en un margen preestablecido para la variable principal, ya que en los estudios de equivalencia no se pretende nunca establecer la igualdad sino la equivalencia, por lo que se considera que existe una diferencia entre los medicamentos, aunque se considera que es pequeña y sin relevancia clínica.

Llevar a cabo estudios de equivalencia terapéutica a todos los medicamentos genéricos disponibles en el mercado guatemalteco con el fin de determinar cuál es más parecido al medicamento innovador.

Realizar monitoreos constantes y aleatorios en el mercado guatemalteco para verificar que los medicamentos genéricos cumplan con las especificaciones establecidas.

12. REFERENCIAS

- Bayona Caballero, M.E, Barrieto Jara, L.F. (2017), Equivalencia de perfiles de disolución de tabletas de Levofloxacino 500 mg multifuente e innovador comercializadas en Perú. (Tesis de Graduación). Universidad Nacional de Trujillo, Perú, Perú.
- Brito Ferrer, Y. (2015). Clasificación Biofarmacéutica Provisional de los Ingredientes Farmacéuticos Activos de los Sólidos Orales de Liberación Inmediata del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba. (Tesis de Graduación). Universidad Central Marta Abreu de Las Villas, Cuba.
- Dahan, A., Miller, J., Amidon, G. (2009). Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs. *The AAPS Journal*, 11(4), 740 – 746.
- Daza Calderón, M.L. (2013). Biodisponibilidad y bioequivalencia in vitro en cápsulas de amoxicilina de 500 mg comercializados en Bolivia. (Tesis de Graduación). Universidad Mayor de San Andrés, La Paz-Bolivia, Bolivia.
- Fuentes Ureta, M.F. (2011). Comparación de los Perfiles de Disolución de Clorhidrato de Metformina Tabletas de 850mg entre Genéricos de Producción Guatemalteca Distribuidos por Farmacias Comerciales y el Producto Innovador. (Tesis de Graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.
- Guzmán Pérez, M. (2013). Estudio comparativo de la liberación *In Vitro* de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata comercializados en Colombia. (Tesis de Graduación). Universidad Nacional de Colombia, Colombia, Colombia.
- Instituto Químico Biológico. (2010). Enalapril. Recuperado de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e006.htm>

- Kassaye, L., Genete, G. (2013). Evaluación y Comparación de perfiles de disolución *in vitro* para diferentes marcas de cápsulas de amoxicilina. Recuperado en <https://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/93524>
- Kreitz Guzmán, J.P. (2006). Intercambiabilidad Terapéutica entre Ranitidina genérica Guatemalteca y Original por medio de la Comparación de Perfiles de Disolución. (Tesis de Graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.
- Llerena Chang, A.L. (2011). Comparación de los Perfiles de Disolución de Tabletas de Ciprofibrato 100mg Genéricas de Producción Nacional con el Medicamento Innovador. (Tesis de Graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.
- 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 Graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.
- Matiz Melo, G.E., Cavallo, E.R. (2014). Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de captopril y losartán del mercado colombiano. Recuperado de <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/rt/printerFriendly/54209/53490>
- Menjivar Ortiz, G.C., Solano de Navarrete, Z.Y. (2015). Estudio de Equivalencia Terapéutica *In Vitro* de Tabletas de Enalapril Maleato 20 mg de Producción Nacional. (Tesis de Graduación). Universidad de el Salvador.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2017). Registros Vigentes. Recuperado de <http://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/consultas/registros-vigentes>
- Ministerio de salud/Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2014). Directiva sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.

Recuperado de http://www.digemid.minsa.gob.pe/P32_2014-10-27_Directiva_Equivalencia.htm

Ochaeta Palma, E.C. (2014). Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de Clorhidrato de Propranolol genérico 40 mg tabletas, producido por laboratorios nacionales, por medio de la comparación de perfiles de disolución. (Tesis de Graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Odeniyi, M., Adegoke, O., Adereti, R., Odeku, O., Itiola, O. (2003). Análisis comparativo de ocho marcas de tabletas de sulfadoxina-pirimetamina. Recuperado de <https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/14581>

Oishi, T.S., Nimmi, I., Islam, A. (2011). Análisis comparativo de bioequivalencia in vitro de algunas tabletas genéricas de atorvastatina, un compuesto BCS de clase II. Recuperado de <https://www.bps-bd.org/journal/volume14/11.pdf>

Rustrián Borrayo, E.A. (2010). Intercambiabilidad Terapéutica de Tablet de Alopurinol de 300 mg elaborados en Laboratorios Nacionales comparadas con el producto Innovador a través de Perfiles de Disolución. (Tesis de Graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Sajquin Méndez, S.Y. (2007). Equivalencia Terapéutica Entre Aciclovir Genérico y el Innovador por Medio de Comparación de Perfiles de Disolución. (Tesis de Graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Santizo García, S.V. (2010). Comparación del Perfil de Disolución de la Ofloxacin en Productos Genéricos de Producción Guatemalteca con el Producto Innovador para Comprobar la Intercambiabilidad Terapéutica. (Tesis de Graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Solares Muralles, N.S. (2010). Comparación de los Perfiles de Disolución de Albendazol Genérico de Producción Guatemalteca y el Producto Innovador.

(Tesis de Graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Stavchansky, S. (2008). Scientific Perspectives on Extending the Provision for Waivers of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Drug Products Containing High Solubility-Low Permeability Drugs (BCS-Class 3). *The AAPS Journal*, 10(2), 300 – 305.

U.S. Food and Drug Administration 1. (2016). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Recuperado de <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>

U.S. Food and Drug Administration 2. (2010). Guía para la Industria: Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas. Recuperado de <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>

USP 35. (2012). Farmacopea de los Estados Unidos de América. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.

Vásquez Sosa, M.E. (2016). Determinación de la Intercambiabilidad Terapéutica de Acetaminofén o Paracetamol Genérico 500mg Tableta de Producción Guatemalteca que se expende en Farmacias Comerciales versus el Medicamento Innovador a través de Perfiles de Disolución. (Tesis de Graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

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 Graduación). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.

Vetchý, M. (2007). Comparación de la tasa de liberación de felodipina *In Vitro* del producto original versus genérico con liberación controlada del medicamento. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485960>

Verbeeck, R., Kanfer, I., Lobenberg, R., Abrahamsson, B., Cristofolletti, R., Groot, D., Langguth, P., Polli, J., Parr, A., Shah, V., Mehta, M., Dressman, J. (2017). Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Enalapril. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 106, 1933-1943.

Vidal Vademécum Spain. (2010). Enalapril Maleato. Recuperado de <http://www.vademecum.es/principios-activos-enalapril-c09aa02>

13. ANEXOS

13.1 Conceptos Generales

Bioexención

Excepción de realizar estudios in vivo para demostrar equivalencia terapéutica (Ministerio de salud/Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2014).

Desintegración

Se trata de la fragmentación de la forma farmacéutica en partes más pequeñas o hasta gránulos al hacer contacto con un medio disolvente, generalmente el jugo gástrico o también puede ser en un medio externo al organismo como es el caso de lo ocurrido con las tabletas efervescentes en medio acuoso (Minsa/Digemid, 2014).

Disolución

Es el proceso por medio del cual una sustancia sólida, se dispersa en el disolvente para dar una solución. (Minsa/Digemid, 2014).

Especialidad farmacéutica

Medicamento preparado en un laboratorio y autorizado oficialmente para ser despachado con un nombre comercial o Denominación Común Internacional (Minsa/Digemid, 2014).

Equivalente farmacéutico

Medicamentos que contienen cantidades idénticas de idénticos principios activos, por ejemplo, la misma sal o éster del principio activo, en las mismas formas farmacéuticas, que cumple con los mismos estándares y administradores por misma vía. La equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica, ya que la diferencia de

excipientes y/o procesos de fabricación, puede llevar a diferencias en la acción del producto (Minsa/Digemid, 2014).

Equivalente terapéutico

Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto (Minsa/Digemid, 2014).

Excipientes

Materia que se agrega a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación, estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad (Minsa/Digemid, 2014).

Lote

Cantidad fija de un producto uniforme, fabricado con un proceso particular de manufactura (Minsa/Digemid, 2014).

Medicamento genérico

Son todos los medicamentos diferentes al innovador. Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes que hayan demostrado equivalencia *In Vivo* o *In Vitro*, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables (Minsa/Digemid, 2014).

Medicamento innovador

Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases de desarrollo de un nuevo producto (Minsa/Digemid, 2014).

Monografía

Es la información técnica y científica de un producto (Minsa/Digemid, 2014).

Permeabilidad

Es un parámetro que representa la capacidad de paso de fármaco a través de la membrana (Minsa/Digemid, 2014).

Principio activo

Toda materia, cualquiera que sea su origen, a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento (Minsa/Digemid, 2014).

Solubilidad

Es la cantidad de soluto que puede disolverse, a una temperatura y presión dadas, en una cantidad determinada de disolventes (Minsa/Digemid, 2014).

Uniformidad de contenido

Es el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación (USP 35, 2012).

13.2 Monografía De Enalapril Maleato

El enalapril maleato es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a disminución de la actividad vasopresora y secreción reducida de aldosterona, utilizado en el tratamiento de la hipertensión y algunos tipos de insuficiencia cardíaca crónica (Vidal Vademécum Spain, 2010; Instituto Químico Biológico, 2010).

Estructura química:

El enalapril maleato es químicamente descrito como (S)- 1-[N-[1-(etoxicarbonil)3- fenilpropil]-L-alanil]-L-proline, (Z)-2-butenedioate.

Su fórmula es $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

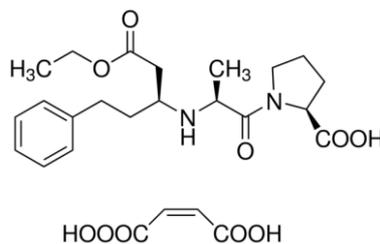


Figura No. 10.1: Estructura química de enalapril maleato.

Farmacodinámica:

La renina es una enzima liberada de las células del aparato yuxtaglomerular del riñón en respuesta a cualquier mecanismo que disminuya la perfusión renal. La renina actúa sobre el angiotensinógeno para catalizar el decapeptido angiotensina I. A continuación, este decapeptido se desdobra mediante la ECA para dar como resultado el octapéptido angiotensina II.

El enalapril después de ser hidrolizado a enalaprilato, inhibe a la ECA. La ECA es una dipeptidildipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a angiotensina II. La inhibición efectiva de la actividad de la ECA suele ocurrir dos a cuatro horas después de la administración de una dosis de enalapril por vía oral. Generalmente, la actividad antihipertensiva se inicia al cabo de la primera hora, y la disminución máxima de presión ocurre cuatro a seis horas

después de la administración. La duración del efecto es dependiente de la dosis, pero a las dosificaciones recomendadas los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se han mantenido 24 horas por lo menos (IQB, 2010).

Farmacocinética y metabolismo:

Después de la administración oral del enalapril se observa unas concentraciones séricas máximas al cabo de 1 hora. A partir de los datos de la excreción urinaria, se deduce que el enalapril se absorbe en un 60% aproximadamente.

La absorción del enalapril maleato no es afectada por la presencia de alimento en el tracto digestivo.

Una vez absorbido, el enalapril se hidroliza a enalaprilato, el verdadero inhibidor de la ECA. Las concentraciones máximas de enalaprilato se alcanzan unas 4 horas después de una dosis oral de enalapril.

La excreción del enalapril es sobre todo renal. Aproximadamente el 94% de la dosis administrada es recuperada de la orina o las heces como enalaprilato o enalapril. En la orina se detectan enalaprilato y enalapril, sin que se hayan observado otros metabolitos diferentes.

La semi-vida de eliminación efectiva, determinada a partir de datos cinéticos después de dosis orales múltiples es de unas 11 horas (IQB, 2010).

Administración:

El enalapril se debe administrar únicamente por vía oral. Dado que su absorción no se ve afectada por la comida, el enalapril puede administrarse antes, durante y después de las comidas (Vidal Vademécum Spain, 2010).

Indicaciones y Posología:

Tratamiento de todos los grados de hipertensión esencial y en la hipertensión renovascular. Puede emplearse como tratamiento inicial solo o concomitante con otros agentes antihipertensivos, especialmente diuréticos.

El enalapril está indicado también en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

- Hipertensión arterial esencial:
Administración oral.
Adultos: dosis inicial 5 mg, una vez al día. Dosis de mantenimiento es de 20mg una vez al día.
Edad mayor a 65 años: dosis inicial es de 2.5 mg.
- Hipertensión Renovascular:
Administración oral.
Adultos: dosis inicial de 2.5-5mg hasta llegar a un comprimido de 20 mg una vez al día.
- Insuficiencia cardíaca congestiva:
Administración oral.
Adultos: dosis inicial de 2.5-5 mg debe de tener supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la tensión arterial. Y la dosis de mantenimiento 10-20 mg una vez al día en dosis únicas o divididas (IQB, 2010).

Contraindicaciones y precauciones:

Casos de estenosis renal bilateral, estenosis de arteria renal de riñón único, insuficiencia renal grave y en hipotensión arterial sistémica. Su administración en pacientes con renina muy elevada puede producir una importante respuesta hipotensora con oliguria y azoemia.

No debe emplearse en asociación con diuréticos ahorradores de potasio por el riesgo de provocar hipercaliemia.

Debe emplearse con precaución en pacientes con daño hepático o renal. En mujeres embarazadas se ha observado que el uso de enalapril durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede conducir a oligohidramnios, retardo del crecimiento, hipoplasia pulmonar, todo ello, relacionado con hipertensión fetal. Puede existir muerte fetal o neonatal (Vidal Vademécum Spain, 2010; IQB, 2010).

Efectos adversos:

Cefalea, depresión, visión borrosa, mareos, hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), síncope, dolor torácico, trastornos del ritmo cardiaco, angina de pecho, taquicardia, tos, disnea, náuseas, diarrea, dolor abdominal,. Alteración del gusto, erupción cutánea, hipersensibilidad/ edema angioneurótico (edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe), astenia, fatiga, hiperpotasemia, aumento en la creatinina sérica (IQB, 2010).

Interacciones farmacológicas:

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio como la amilorida, el triamtereno y la espironolactona, pueden aumentar considerablemente el potasio sérico, en particular en pacientes con deterioro de la función renal. La administración de enalapril junto con un diurético tiacídico puede evitar una pérdida excesiva de potasio y prevenir así una hipopotasemia inducida por los diuréticos.

Enalapril no deberá administrarse simultáneamente con fármacos AINEs, debido a la posibilidad de provocar daño renal principalmente en ancianos.

En pacientes que están en tratamiento con inhibidores de la ECA y diuréticos deberán vigilarse los electrolitos y el potasio sérico.

Los fármacos antiácidos reducen la biodisponibilidad del enalapril.

La administración simultánea de inhibidores de la ECA y litio o digoxina eleva la concentración de estos últimos y pueden aumentar la hipersensibilidad al alopurinol (Vidal Vademécum Spain, 2010; IQB, 2010).

13.3 Condiciones para las Pruebas de Disolución.

El método de canasta (Aparato 1)

El aparato consiste de: un vaso, con sin 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 de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a $37 \pm 0.5^{\circ}$ y garantizan 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.

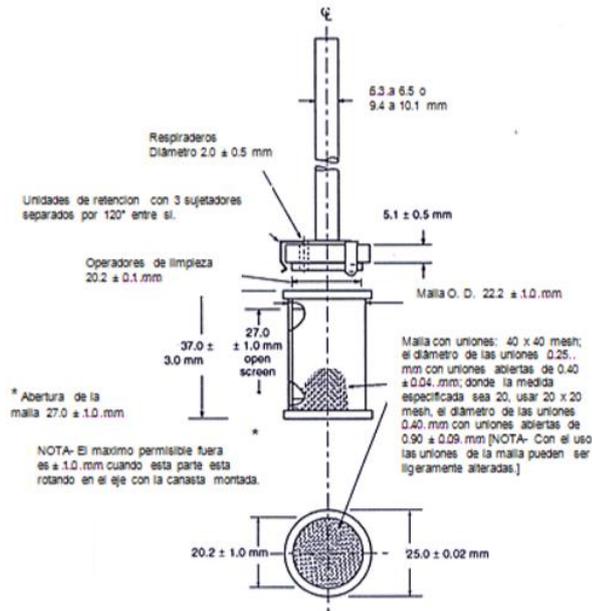
El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico; con las siguientes dimensiones y capacidades para 1 litro de capacidad, la altura es de 160 mm a 210 mm y el diámetro interno es de 98 mm a 106 mm. Las paredes del vaso cilíndrico tienen un reborde en el extremo superior.

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 que pudieran afectar los resultados.

Los componentes son de acero inoxidable tipo 316 o de otro material inerte. Se puede emplear una canastilla con un baño de oro de aproximadamente 0.0001 pulgadas de espesor. La unidad de dosificación se coloca en una canastilla

seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba (USP 35, 2012).

Figura No. 2 Aparato de Canasta.



Fuente: USP35,2012.

El método de paleta (Aparato 2)

Emplear el aparato 1 usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje.

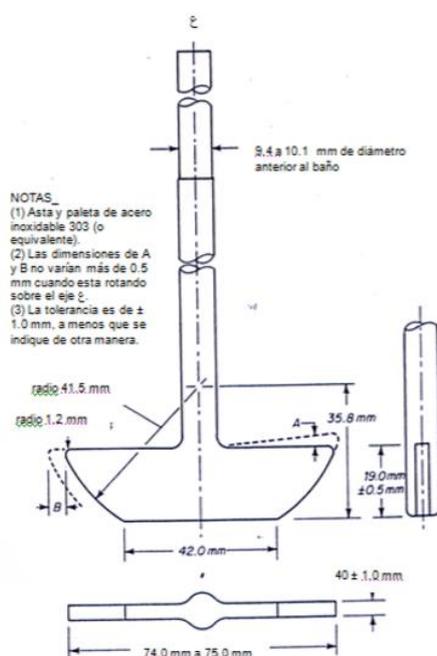
Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rotar suavemente.

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 borde inferior del aspa se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba. El aspa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad.

Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa (USP 35, 2012).

Figura No.3 Aparato de paletas



Fuente: USP35, 2012

Los métodos de canasta y paleta son sencillos, robustos, están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de productos medicinales. Por este motivo, debería utilizarse los métodos de disolución *In Vitro* descritos en la Farmacopea Estadounidense (USP), Aparato 1 y Aparato 2, salvo que se pruebe que no son satisfactorios (USP 35, 2012).

En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento *In Vivo* del producto. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas de la sustancia medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría

estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral(FDA 1, 2016).

13.4 Uniformidad de Contenido

Para garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Las unidades de dosificación se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad.

El termino uniformidad de unidades de dosificación se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación.

La prueba de uniformidad de contenido para preparaciones que se presentan en unidades de dosificación se basa en la valoración individual del contenido de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados (USP 35, 2012).

Seleccionar no menos de 30 unidades y proceder según se indica a continuación:

Formas farmacéuticas sólidas:

Valorar 10 unidades individualmente usando un método analítico adecuado. Calcular el valor de aceptación.

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

- \bar{X} : Media de los contenidos individuales expresados como el porcentaje de la cantidad declarada.
- n: Tamaño de la muestra
- k: constante de aceptabilidad
- Si n = 10, entonces k = 2.4
- Si n = 30, entonces k = 2.0

- S: desviación estándar de la muestra
- RSD: desviación estándar relativa
- T: Contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. A menos que se indique de otro modo T es 100.0% o T es el contenido deseado aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.
- M: valor de referencia. (USP 35, 2012).

Tabla No. 2.6: Valores de referencia.

T ≤ 101.5	Si $98.5\% \leq X \leq 101.5\%$, $M = X$ (AV = ks) entonces	
	Si $X < 98.5\%$, entonces	$M = 98.5\%$ (AV = $98.5 - X + ks$)
	Si $X > 101.5\%$, entonces	$M = 101.5\%$ (AV = $X - 101.5 + ks$)

T > 101.5	Si $98.5\% \leq X \leq T$, $M = X$ (AV = ks) entonces	
	Si $X < 98.5\%$, entonces	$M = 98.5\%$ (AV = $98.5 - X + ks$)
	Si $X > T$, entonces	$M = T\%$ (AV = $X - T + ks$)

Fuente: USP35, 2012.

Tabla No. 2.6.1: Criterios de aceptación.

Criterio de aceptación		
L1	Máximo valor de aceptación permitido.	L1 = 15
L2	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación analizada a partir del valor calculado de M.	L2 = 25

Fuente: USP35, 2012.

13.5 Resultados Completos.

➤ Cuantificación

Estándar de trabajo enalapril maleato.

Estándar 01	Concentración	Área
Inyección 1	0.21	22784857
Inyección 2	0.21	22777098
Inyección 3	0.21	22757691
Inyección 4	0.21	22783108
Inyección 5	0.21	22775703
Inyección 6	0.21	22779453
Promedio	0.21	22776318
STD DEV.	0	9765.23
% RSD	0.04	0.04

Fuente: Datos experimentales.

Estándar02	Concentración	Área
Inyección 1	0.209	22640220
Inyección 2	0.209	22654788
Inyección 3	0.209	22661409
Promedio	0.209	22652139
STD DEV.	0.000	10840.03
% RSD	0.00	0.05

Fuente: Datos experimentales.

Estándar 03	Concentración	Área
Inyección 1	0.206	22331593
Inyección 2	0.206	22345264
Inyección 3	0.206	22351136
Promedio	0.206	22342664
STD DEV.	0.000	10027.51
% RSD	0.05	0.04

Fuente: Datos experimentales.

El RSD de los tres estándares es de 0.04%, es menor del 2% por lo tanto puede ser utilizado para el cálculo de la cuantificación. Se utilizó el estándar 02.

Cuantificación porcentual de enalapril maleato para el medicamento Innovador.

Innovador	Concentración	Área	mg/tab
Mx1	100.21	21904737	20.04
Mx1	100.31	21925499	20.06
Mx2	99.50	21748933	19.90
Mx2	99.59	21768363	19.92
Promedio	99.90	21836883	19.98
STD DEV.	0.42	91080.83	0.08
%RSD	0.42	0.42	0.42

Fuente: Datos experimentales.

Cuantificación porcentual de enalapril maleato para el medicamento genérico A.

Genérico A1	Concentración	Área	mg/tab
Mx1	106.95	23551970	21.39
Mx1	106.78	23513416	21.36
Mx2	105.53	23238286	21.11
Mx2	105.53	23238275	21.11
Promedio	106.19	23385487	21.24
STD DEV.	0.77	170706.30	0.15
%RSD	0.73	0.73	0.73

Fuente: Datos experimentales.

Genérico A2	Concentración	Área	mg/tab
Mx1	105.76	23143196	21.15
Mx1	105.74	23138420	21.15
Mx2	107.93	23618980	21.59
Mx2	107.97	23626579	21.59
Promedio	106.85	23381794	21.37
STD DEV.	1.27	278290.50	0.25
%RSD	1.19	1.19	1.19

Fuente: Datos experimentales.

Genérico A3	Concentración	Área	mg/tab
Mx1	108.70	24107033	21.74

Mx1	108.69	24105517	21.74
Mx2	108.11	23976568	21.62
Mx2	108.04	23961432	21.61
Promedio	108.38	24037638	21.68
STD DEV.	0.36	79498.69	0.07
%RSD	0.33	0.33	0.33

Fuente: Datos experimentales.

Cuantificación porcentual de enalapril maleato para el medicamento genérico B.

Genérico B1	Concentración	Área	mg/tab
Mx1	98.81	21842096	19.76
Mx1	98.78	21836559	19.76
Mx2	99.45	21983325	19.89
Mx2	99.38	21968771	19.88
Promedio	99.10	21907688	19.82
STD DEV.	0.36	79191.19	0.07
%RSD	0.36	0.36	0.36

Fuente: Datos experimentales.

Genérico B2	Concentración	Área	mg/tab
Mx1	98.48	21795759	19.70
Mx1	98.50	21800086	19.70
Mx2	97.81	21647452	19.56
Mx2	97.72	21628385	19.55
Promedio	98.13	21717921	19.63
STD DEV.	0.42	92722.56	0.08
%RSD	0.43	0.43	0.43

Fuente: Datos experimentales.

Genérico B3	Concentración	Área	mg/tab
Mx1	100.70	22725077	20.14
Mx1	100.74	22733379	20.15
Mx2	98.22	22164989	19.64
Mx2	98.15	22150454	19.63
Promedio	99.45	22443475	19.89
STD DEV.	1.46	330030.19	0.29
%RSD	1.47	1.47	1.47

Fuente: Datos experimentales.

Cuantificación porcentual de enalapril maleato para el medicamento genérico C.

Genérico C1	Concentración	Área	mg/tab
Mx1	102.55	22310718	20.51
Mx1	102.47	22293188	20.49
Mx2	102.04	22199597	20.41
Mx2	102.06	22204369	20.41
Promedio	102.28	22251968	20.46
STD DEV.	0.27	58192.32	0.05
%RSD	0.26	0.26	0.26

Fuente: Datos experimentales.

Genérico C2	Concentración	Área	mg/tab
Mx1	100.70	21929211	20.14
Mx1	100.66	21919154	20.13
Mx2	102.79	22383407	20.56
Mx2	102.77	22378707	20.55
Promedio	101.73	22152620	20.35
STD DEV.	1.21	263815.55	0.24
%RSD	1.19	1.19	1.19

Fuente: Datos experimentales.

Genérico C3	Concentración	Área	mg/tab
Mx1	102.04	22219447	20.41
Mx1	102.15	22243519	20.43
Mx2	100.19	21815175	20.04
Mx2	100.15	21805969	20.03
Promedio	101.13	22021028	20.23
STD DEV.	1.12	243240.74	0.22
%RSD	1.10	1.10	1.10

Fuente: Datos experimentales.

➤ **Uniformidad de Contenido**

Estándar de trabajo enalapril maleato.

Estándar 01	Concentración	Área
Inyección 1	0,21	22620125
Inyección 2	0,21	22612077
Inyección 3	0,21	22624178
Inyección 4	0,21	22610260
Inyección 5	0,21	22589165
Inyección 6	0,21	22605840
Promedio	0,21	22610274
STD DEV.	0	12319,62
% RSD	0,04	0,05

Fuente: Datos experimentales.

Estándar 02	Concentración	Área
Inyección 1	0,211	22686531
Inyección 2	0,211	22696175
Inyección 3	0,211	22700176
Promedio	0,211	22694294
STD DEV.	0	7014,280
% RSD	0,04	0,03

Fuente: Datos experimentales.

Estándar 03	Concentración	Área
Inyección 1	0,211	22692413
Inyección 2	0,211	22684495
Inyección 3	0,211	22699676
Promedio	0,211	22692195
STD DEV.	0	7592,85
% RSD	0,04	0,03

Fuente: Datos experimentales.

El RSD de los tres estándares es de 0.04%, es menor del 2% por lo tanto puede ser utilizado para el cálculo de la Uniformidad de Contenido. Se utilizó el estándar 01.

Uniformidad de Contenido porcentual de enalapril maleato para el medicamento Innovador.

Innovador	Área	% Practico	mg/tab
1	21514042	99,59	19,92
2	21459947	98,94	19,79
3	20773028	98,45	19,69
4	21024078	98,34	19,67
5	20970819	99,39	19,88
6	20554082	95,66	19,13
7	21264482	98,72	19,74
8	21728427	99,01	19,80
9	21235171	98,30	19,66
10	21400071	98,38	19,68
Promedio		98,48	19,7
Criterios de Aceptación			
Definición (Limite inferior)		AV ≤ L1	
Definición (Limite superior)		90%	
T		110%	
K		103	
S		2,4	
RSD %		1,1	
L1		15,00%	
AV (Valor de Aceptación)		2,6	

Fuente: Datos experimentales.

Uniformidad de Contenido porcentual de enalapril maleato para el medicamento Genérico A.

A1	Área	% Practico	mg/tab
1	22624936	105,01	21,00
2	21562860	100,90	20,18
3	22512026	104,23	20,85
4	23156977	106,81	21,36
5	23227934	107,14	21,43
6	22258547	103,63	20,73
7	22059770	103,09	20,62
8	22591088	105,64	21,13
9	23121364	107,31	21,46
10	22566835	104,87	20,97
Promedio		104,86	20,97
Criterios de Aceptación			
Definición (Limite inferior)		AV ≤ L1	
Definición (Limite superior)		90%	
T		103	
K		2,4	
S		2,0	
RSD %		1,9	
L1		15,00%	
AV (Valor de Aceptación)		6,7	

Fuente: Datos experimentales.

A2	Área	% Practico	mg/tab
1	23237386	107,59	21,52
2	22147779	102,99	20,60
3	23048412	106,38	21,28
4	22508231	105,52	21,10
5	23245979	107,96	21,59
6	22849389	106,38	21,28
7	22766280	105,67	21,13
8	23223312	107,99	21,60
9	22741878	106,21	21,24
10	22934064	106,05	21,21
Promedio		106,27	21,25
Criterios de Aceptación			
Definición (Limite inferior)		AV ≤ L1	

Definición (Limite inferior)	90%
Definición (Limite superior)	110%
T	103
K	2,4
S	1,5
RSD %	1,4
L1	15,00%
AV (Valor de Aceptación)	6,8

Fuente: Datos experimentales.

A3	Área	% Practico	mg/tab
1	23478443	108,49	21,70
2	23848919	110,75	22,15
3	23670051	108,90	21,78
4	23399440	109,62	21,92
5	23625565	108,70	21,74
6	23385139	108,13	21,63
7	23298296	109,70	21,94
8	23842819	110,24	22,05
9	24095010	110,52	22,10
10	23166042	108,46	21,69
Promedio		109,35	21,87

Criterios de Aceptación	AV ≤ L1
Definición (Limite inferior)	90%
Definición (Limite superior)	110%
T	103
K	2,4
S	0,9
RSD %	0,9
L1	15,00%
AV (Valor de Aceptación)	8,6

Fuente: Datos experimentales.

Uniformidad de Contenido porcentual de enalapril maleato para el medicamento Genérico B.

B1	Área	% Practico	mg/tab
1	21383740	98,87	19,77
2	21957153	100,26	20,05
3	20927373	99,64	19,93
4	21733520	98,63	19,73
5	21579114	98,01	19,60
6	21445799	100,15	20,03
7	21033692	97,96	19,59
8	21538577	99,23	19,85
9	20978655	100,35	20,07
10	21332630	101,00	20,20
Promedio		99,41	19,88
Criterios de Aceptación			
Definición (Limite inferior)		AV ≤ L1	
Definición (Limite superior)		90%	
T		103	
K		2,4	
S		1,0	
RSD %		1,0	
L1		15,00%	
AV (Valor de Aceptación)		2,5	

Fuente: Datos experimentales.

B2	Área	% Practico	mg/tab
1	21075452	97,80	19,56
2	21479340	99,05	19,81
3	20594590	98,06	19,61
4	21080166	96,77	19,35
5	21166603	99,58	19,92
6	21309367	100,71	20,14
7	21386289	97,13	19,43
8	20897662	95,50	19,10
9	21488002	100,44	20,09
10	21184820	98,67	19,73
Promedio		98,37	19,67
Criterios de Aceptación			
Definición (Limite inferior)		AV ≤ L1	

Definición (Limite inferior)	90%
Definición (Limite superior)	110%
T	103
K	2,4
S	1,7
RSD %	1,7
L1	15,00%
AV (Valor de Aceptación)	4,1

Fuente: Datos experimentales.

B3	Área	% Practico	mg/tab
1	22589604	100,68	20,14
2	22210074	101,22	20,24
3	21334480	101,54	20,31
4	20877524	100,98	20,20
5	22188895	101,86	20,37
6	21543465	102,73	20,55
7	22240347	99,74	19,95
8	21517191	102,31	20,46
9	21364654	101,49	20,30
10	21982524	99,91	19,98
Promedio		101,25	20,25

Criterios de Aceptación	AV ≤ L1
Definición (Limite inferior)	90%
Definición (Limite superior)	110%
T	103
K	2,4
S	1,0
RSD %	0,9
L1	15,00%
AV (Valor de Aceptación)	2,3

Fuente: Datos experimentales.

Uniformidad de Contenido porcentual de enalapril maleato para el medicamento Genérico C.

C1	Área	% Practico	mg/tab
1	22140222	102,07	20,41
2	21700864	102,73	20,55
3	22277474	102,78	20,56
4	21480151	100,54	20,11
5	22605282	103,18	20,64
6	22247881	102,28	20,46
7	21322931	100,70	20,14
8	21920940	102,52	20,50
9	22110078	101,08	20,22
10	21607815	101,67	20,33
Promedio		101,96	20,39
Criterios de Aceptación			
Definición (Limite inferior)		AV ≤ L1	
Definición (Limite superior)		90%	
T		103	
K		2,4	
S		0,9	
RSD %		0,9	
L1		15,00%	
AV (Valor de Aceptación)		2,2	

Fuente: Datos experimentales.

C2	Área	% Practico	mg/tab
1	21943661	104,28	20,86
2	22141171	104,12	20,82
3	22690664	104,10	20,82
4	22407319	103,49	20,70
5	22559590	104,44	20,89
6	22820528	105,07	21,01
7	22515330	103,62	20,72
8	22028410	103,55	20,71
9	21795581	101,47	20,29
10	22211542	102,63	20,53
Promedio		103,68	20,74
Criterios de Aceptación			
Definición (Limite inferior)		AV ≤ L1	

Definición (Limite inferior)	90%
Definición (Limite superior)	110%
T	103
K	2,4
S	1,0
RSD %	1,0
L1	15,00%
AV (Valor de Aceptación)	3,1

Fuente: Datos experimentales.

C3	Área	% Practico	mg/tab
1	22461578	103,03	20,61
2	22473902	102,80	20,56
3	22025014	104,33	20,87
4	22368859	102,77	20,55
5	21951133	101,94	20,39
6	21821891	103,12	20,62
7	22157396	102,12	20,42
8	22039806	104,06	20,81
9	22461578	103,03	20,61
10	22025014	104,33	20,87
Promedio		103,16	20,63

Criterios de Aceptación	AV ≤ L1
Definición (Limite inferior)	90%
Definición (Limite superior)	110%
T	103
K	2,4
S	0,8
RSD %	0,8
L1	15,00%
AV (Valor de Aceptación)	2,2

Fuente: Datos experimentales.

➤ **Perfiles de Disolución**

Estándar de trabajo enalapril maleato.

Estándar 01	Concentración	Área
Inyección 1	0.21	2865227
Inyección 2	0.21	2874165
Inyección 3	0.21	2870131
Inyección 4	0.21	2874064
Inyección 5	0.21	2876425
Inyección 6	0.21	2876624
Promedio	0.21	2872773
STD DEV.	0	4375
% RSD	0.04	0.15

Fuente: Datos experimentales.

Estándar02	Concentración	Área
Inyección 1	0.209	2888314
Inyección 2	0.209	2893491
Inyección 3	0.209	2891322
Promedio	0.209	2891042
STD DEV.	0.000	2600
% RSD	0.04	0,09

Fuente: Datos experimentales.

Estándar 03	Concentración	Área
Inyección 1	0.206	2866959
Inyección 2	0.206	2867268
Inyección 3	0.206	2866191
Promedio	0.206	2866806
STD DEV.	0.000	555
% RSD	0.05	0,02

Fuente: Datos experimentales.

El RSD de los tres estándares es de 0.04%, es menor del 2% por lo tanto puede ser utilizado para el cálculo de los perfiles de disolución. Se utilizó el estándar 01.

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Innovador.

INNOVADOR												
	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	1711695	199,1	62,06	2656185	199,1	96,31	2681954	199,1	97,24	2746507	199,1	99,58
Vaso 2	1778965	200,7	63,99	2713857	200,7	97,61	2740682	200,7	98,58	2760688	200,7	99,30
Vaso 3	1752364	203,3	62,22	2720934	203,3	96,62	2748856	203,3	97,61	2771412	203,3	98,41
Vaso 4	1702563	199,9	61,48	2661560	199,9	96,12	2732933	199,9	98,69	2733021	199,9	98,70
Vaso 5	1773130	200,4	63,87	2698950	200,4	97,22	2737183	200,4	98,60	2746069	200,4	98,92
Vaso 6	1752024	201,6	62,74	2686289	201,6	96,19	2723636	201,6	97,53	2752534	201,6	98,56
Vaso 7	1752362	199,5	63,41	2681618	199,5	97,04	2691862	199,5	97,41	2706589	199,5	97,94
Vaso 8	1723024	201,2	61,82	2694221	201,2	96,67	2734502	201,2	98,11	2756317	201,2	98,90
Vaso 9	1756398	203	62,46	2716952	203	96,62	2754094	203	97,94	2783440	203	98,98
Vaso 10	1725634	199	62,60	2718839	199	98,63	2727123	199	98,93	2742715	199	99,50
Vaso 11	1723654	201,7	61,69	2655443	201,7	95,04	2722149	201,7	97,43	2723365	201,7	97,47
Vaso 12	1712035	202,1	61,15	2687978	202,1	96,01	2724913	202,1	97,33	2753291	202,1	98,35
PROMEDIO	1738654	201,0	62,46	2691069	201,0	96,67	2726657	201	97,95	2747996	201,0	98,72
STD DEV	25333,75	1,44	0,91	24126,50	1,44	0,90	21096,69	1,44	0,61	20588,70	1,44	0,62
% RSD	1,46	0,72	1,46	0,90	0,72	0,93	0,77	0,72	0,62	0,75	0,72	0,63

Fuente: Datos experimentales

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Genérico A.

A1												
	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	2394568	160,8	85,74	2871664	160,8	102,82	2884678	160,8	103,29	2891011	160,8	103,52
Vaso 2	2395431	160,8	85,77	2775634	160,8	99,39	2885694	160,8	103,33	2945632	160,8	105,47
Vaso 3	2401316	161,1	85,82	2747425	161,1	98,19	2829442	161,1	101,12	2855260	161,1	102,05
Vaso 4	2338061	160,4	83,93	2770996	160,4	99,47	2833891	160,4	101,72	2912469	160,4	104,54
Vaso 5	2467651	160,8	88,36	2733616	160,8	97,88	2809226	160,8	100,59	2886242	160,8	103,35
Vaso 6	2345612	158,9	84,99	2786598	158,9	100,97	2834934	158,9	102,72	2849733	158,9	103,26
Vaso 7	2356894	160,4	84,60	2803749	160,4	100,64	2889653	160,4	103,73	2948679	160,4	105,84
Vaso 8	2437905	160,5	87,46	2775698	160,5	99,57	2857735	160,5	102,52	2856423	160,5	102,47
Vaso 9	2390213	159,9	86,07	2808037	159,9	101,11	2840100	159,9	102,27	2851981	159,9	102,69
Vaso 10	2452899	160,2	88,16	2746051	160,2	98,69	2801589	160,2	100,69	2805718	160,2	100,84
Vaso 11	2388485	160,6	85,63	2770478	160,6	99,32	2805718	160,6	100,59	2880423	160,6	103,27
Vaso 12	2396587	159	86,78	2795689	159	101,24	2879689	159	104,28	2895547	159	104,85
PROMEDIO	2397135	160,3	86,11	2782136	160,3	99,94	2846029	160,3	102,24	2881593	160,3	103,51
STD DEV	40065,89	0,70	1,36	36383,99	0,70	1,44	32718,08	0,70	1,29	41381,98	0,70	1,46
% RSD	1,67	0,44	1,58	1,31	0,44	1,44	1,15	0,44	1,26	1,44	0,44	1,41

Fuente: Datos experimentales.

A2

	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	2445632	159,7	88,03	2842307	159,7	102,31	2836594	159,7	102,10	2885018	159,7	103,84
Vaso 2	2415879	159,4	87,12	2787105	159,4	100,51	2827903	159,4	101,98	2863180	159,4	103,25
Vaso 3	2413656	160,3	86,55	2775698	160,3	99,54	2825630	160,3	101,33	2836511	160,3	101,72
Vaso 4	2438700	158,5	88,44	2733466	158,5	99,13	2789742	158,5	101,18	2814679	158,5	102,08
Vaso 5	2435698	162,5	86,16	2774236	162,5	98,14	2835694	162,5	100,31	2865963	162,5	101,38
Vaso 6	2460727	160,2	88,30	2768092	160,2	99,33	2825412	160,2	101,38	2854078	160,2	102,41
Vaso 7	2415698	159,1	87,28	2765332	159,1	99,91	2818927	159,1	101,85	2835694	159,1	102,45
Vaso 8	2438920	159,5	87,90	2757958	159,5	99,40	2836320	159,5	102,22	2866507	159,5	103,31
Vaso 9	2445058	160,5	87,57	2761719	160,5	98,91	2812365	160,5	100,73	2856495	160,5	102,31
Vaso 10	2323126	160,1	83,41	2807377	160,1	100,80	2821036	160,1	101,29	2847487	160,1	102,24
Vaso 11	2400298	159,5	86,51	2795682	159,5	100,76	2826699	159,5	101,87	2920183	159,5	105,24
Vaso 12	2458963	160,9	87,85	2785694	160,9	99,52	2835694	160,9	101,31	2900899	160,9	103,64
PROMEDIO	2424363	160,0	87,09	2779556	160,0	99,85	2824335	160,0	101,46	2862225	160,0	102,82
STD DEV	36971,55	1,02	1,37	27555,33	1,02	1,10	13325,37	1,02	0,57	29154,28	1,02	1,08
% RSD	1,53	0,64	1,57	0,99	0,64	1,10	0,47	0,64	0,56	1,02	0,64	1,05

Fuente: Datos experimentales.

A3

	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	2445698	158	85,98	2835694	158	99,69	2896532	158	101,83	2972478	158	104,50
Vaso 2	2478569	160,9	85,56	2923654	160,9	100,93	2903612	160,9	100,23	2997201	160,9	103,47
Vaso 3	2456987	161,6	84,45	2903214	161,6	99,79	3004846	161,6	103,28	3012563	161,6	103,55
Vaso 4	2469875	158,7	86,44	2885621	158,7	100,99	2912001	158,7	101,92	2956324	158,7	103,47
Vaso 5	2475698	160,5	85,68	2903214	160,5	100,47	2912308	160,5	100,79	2998563	160,5	103,77
Vaso 6	2445698	158,9	85,49	2895631	158,9	101,22	2969635	158,9	103,80	2978564	158,9	104,12
Vaso 7	2489653	162,2	85,26	2903265	162,2	99,42	2902253	162,2	99,39	2996532	162,2	102,61
Vaso 8	2436598	162,5	83,29	2936510	162,5	100,37	2966970	162,5	101,41	2998563	162,5	102,49
Vaso 9	2456981	161,1	84,71	2929888	161,1	101,02	2981370	161,1	102,79	3001263	161,1	103,48
Vaso 10	2445698	162,6	83,54	2926531	162,6	99,97	2946354	162,6	100,65	2975984	162,6	101,66
Vaso 11	2413656	158,5	84,58	2903265	158,5	101,74	2903657	158,5	101,75	2983021	158,5	104,54
Vaso 12	2496533	160,2	86,56	2894810	160,2	100,37	2919097	160,2	101,21	2996314	160,2	103,89
PROMEDIO	2459304	160,5	85,13	2903441	160,5	100,50	2934886	160,5	101,59	2988948	160,5	103,46
STD DEV	23787,21	1,63	1,04	26590,46	1,63	0,70	37167,42	1,63	1,27	15726,99	1,63	0,84
% RSD	0,97	1,01	1,23	0,92	1,01	0,70	1,27	1,01	1,25	0,53	1,01	0,82

Fuente: Datos experimentales.

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Genérico B.

B1												
	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	1678599	112,6	59,06	2694781	112,6	94,81	2714563	112,6	95,50	2756321	112,6	96,97
Vaso 2	1685201	111,5	59,87	2635696	111,5	93,64	2698563	111,5	95,88	2715463	111,5	96,48
Vaso 3	1695233	109,6	61,27	2589634	109,6	93,60	2698541	109,6	97,54	2712543	109,6	98,05
Vaso 4	1672976	108,9	60,86	2658641	108,9	96,72	2678596	108,9	97,44	2689632	108,9	97,84
Vaso 5	1669655	108,8	60,79	2680428	108,8	97,60	2756324	108,8	100,36	2778965	108,8	101,19
Vaso 6	1689523	111,4	60,08	2683325	111,4	95,42	2701254	111,4	96,06	2714563	111,4	96,53
Vaso 7	1678956	110,9	59,98	2656616	110,9	94,90	2698532	110,9	96,40	2715632	110,9	97,01
Vaso 8	1698523	111,7	60,24	2649033	111,7	93,95	2665412	111,7	94,53	2698452	111,7	95,70
Vaso 9	1702365	107,9	62,50	2665986	107,9	97,88	2689541	107,9	98,75	2701256	107,9	99,18
Vaso 10	1669856	109,7	60,30	2658327	109,7	96,00	2689541	109,7	97,13	2712300	109,7	97,95
Vaso 11	1698532	113,4	59,34	2775578	113,4	96,96	2798523	113,4	97,76	2803691	113,4	97,94
Vaso 12	1702365	106,9	63,09	2655248	106,9	98,40	2698745	106,9	100,01	2715263	106,9	100,62
PROMEDIO	1686815	110,3	60,62	2666941	110,3	95,82	2707345	110,3	97,28	2726173	110,3	97,96
STD DEV	12582,92	1,96	1,20	43367,41	1,96	1,69	36089,13	1,96	1,77	34755,47	1,96	1,66
% RSD	0,75	1,78	1,97	1,63	1,78	1,76	1,33	1,78	1,82	1,27	1,78	1,69

Fuente: Datos experimentales.

B2

	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	1659874	111,4	58,96	2701236	111,4	95,96	2741201	111,4	97,37	2796541	111,4	99,34
Vaso 2	1652300	109,9	59,50	2665321	109,9	95,97	2710236	109,9	97,59	2758963	109,9	99,34
Vaso 3	1669874	110,4	59,86	2653213	110,4	95,10	2736541	110,4	98,09	2756321	110,4	98,80
Vaso 4	1632012	112,7	57,30	2663210	112,7	93,51	2778546	112,7	97,56	2798456	112,7	98,26
Vaso 5	1698523	108,6	61,89	2623452	108,6	95,59	2689321	108,6	97,99	2698563	108,6	98,33
Vaso 6	1702143	108,9	61,85	2623102	108,9	95,32	2698452	108,9	98,06	2701230	108,9	98,16
Vaso 7	1632010	110,2	58,60	2632012	110,2	94,51	2725631	110,2	97,88	2753641	110,2	98,88
Vaso 8	1701236	111,2	60,54	2651200	111,2	94,35	2756365	111,2	98,09	2769845	111,2	98,57
Vaso 9	1712354	107,3	63,15	2610321	107,3	96,27	2669853	107,3	98,46	2695433	107,3	99,41
Vaso 10	1709923	112,3	60,25	2689654	112,3	94,78	2714563	112,3	95,66	2741256	112,3	96,60
Vaso 11	1684444	110,4	60,38	2685339	110,4	96,25	2745632	110,4	98,42	2756329	110,4	98,80
Vaso 12	1678596	108,6	61,17	2659333	108,6	96,90	2736589	108,6	99,72	2710236	108,6	98,76
PROMEDIO	1677774	110,16	60,29	2654783	110,2	95,38	2725244	110,2	97,91	2744735	110,2	98,60
STD DEV	28714,24	1,61	1,61	28613,91	1,61	0,97	30379,65	1,61	0,93	36191,71	1,61	0,76
% RSD	1,71	1,46	2,66	1,08	1,46	1,02	1,11	1,46	0,95	1,32	1,46	0,77

Fuente: Datos experimentales.

B3

	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	1623598	101,2	61,49	2536547	101,2	96,07	2589631	101,2	98,08	2623569	101,2	99,37
Vaso 2	1603266	105,8	58,08	2645236	105,8	95,83	2663598	105,8	96,50	2725632	105,8	98,74
Vaso 3	1694397	106,7	60,87	2659873	106,7	95,55	2689541	106,7	96,62	2736541	106,7	98,30
Vaso 4	1685963	106,9	60,45	2623143	106,9	94,05	2659874	106,9	95,37	2736541	106,9	98,12
Vaso 5	1745632	105,6	63,36	2563241	105,6	93,04	2635469	105,6	95,66	2701456	105,6	98,05
Vaso 6	1906402	114,2	63,99	2789654	114,2	93,63	2869536	114,2	96,31	2956322	114,2	99,22
Vaso 7	1785652	105	65,18	2563321	105	93,57	2654126	105	96,89	2698458	105	98,50
Vaso 8	1852365	112,1	63,34	2709632	112,1	92,65	2849530	112,1	97,43	2869579	112,1	98,12
Vaso 9	1785236	107	63,95	2632103	107	94,29	2689547	107	96,34	2756324	107	98,74
Vaso 10	1637846	102,4	61,31	2589634	102,4	96,93	2635489	102,4	98,65	2665897	102,4	99,79
Vaso 11	1796523	109,5	62,89	2659873	109,5	93,11	2778965	109,5	97,27	2802599	109,5	98,10
Vaso 12	1778965	104	65,56	2624594	104	96,73	2698547	104	99,46	2725694	104	100,46
PROMEDIO	1741320	106,7	62,54	2633071	106,7	94,62	2701154	106,7	97,05	2749884	106,7	98,79
STD DEV	93832,79	3,75	2,16	69466,02	3,75	1,52	86911,02	3,75	1,20	90097,16	3,75	0,77
% RSD	5,39	3,51	3,45	2,64	3,51	1,61	3,22	3,51	1,24	3,28	3,51	0,78

Estándar de trabajo enalapril maleato.

Estándar 01	Concentración	Área
Inyección 1	0.203	2367338
Inyección 2	0.203	2381628
Inyección 3	0.203	2369332
Inyección 4	0.203	2365879
Inyección 5	0.203	2384737
Inyección 6	0.203	2377311
Promedio	0.203	2374370
STD DEV.	0.000	7947.09
% RSD	0.000	0.33

Fuente: Datos experimentales.

Estándar02	Concentración	Área
Inyección 1	0.206	2406755
Inyección 2	0.207	2420250
Inyección 3	0.207	2419171
Promedio	0.206	2415395
STD DEV.	0.001	7493.53
% RSD	0.31	0.31

Fuente: Datos experimentales.

Estándar 03	Concentración	Área
Inyección 1	0.207	2427025
Inyección 2	0.207	2427040
Inyección 3	0.208	2431907
Promedio	0.207	2428657
STD DEV.	0.000	2814.30
% RSD	0.12	0.12

Fuente: Datos experimentales.

El RSD de los tres estándares es menor del 2% por lo tanto puede ser utilizado para el cálculo de los perfiles de disolución. Se utilizó el estándar 01.

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Genérico C.

C1												
	5 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado	15 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado	30 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado	45 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado
Vaso 1	1652398	256,2	70,36	2196354	256,2	93,53	2335952	256,2	99,47	2382422	256,2	101,45
Vaso 2	1602347	254,4	68,71	2203265	254,4	94,48	2296842	254,4	98,50	2365987	254,4	101,46
Vaso 3	1623548	251,3	70,48	2215639	251,3	96,19	2293654	251,3	99,57	2354621	251,3	102,22
Vaso 4	1578965	247,6	69,57	2203264	247,6	97,08	2256398	247,6	99,42	2356987	247,6	103,85
Vaso 5	1563247	249,5	68,35	2203265	249,5	96,34	2256398	249,5	98,66	2302308	249,5	100,67
Vaso 6	1578963	250,7	68,71	2203265	250,7	95,88	2316547	250,7	100,81	2383629	250,7	103,73
Vaso 7	1565874	248,4	68,77	2214681	248,4	97,27	2265243	248,4	99,49	2316977	248,4	101,76
Vaso 8	1584236	247,1	69,95	2210365	247,1	97,59	2225855	247,1	98,27	2301471	247,1	101,61
Vaso 9	1578569	253,2	68,02	2200125	253,2	94,80	2263642	253,2	97,53	2328628	253,2	100,33
Vaso 10	1569874	248,6	68,89	2223659	248,6	97,58	2263915	248,6	99,35	2294016	248,6	100,67
Vaso 11	1598742	254,2	68,61	2171063	254,2	93,18	2289653	254,2	98,27	2429522	254,2	104,27
Vaso 12	1623587	250,9	70,60	2170427	250,9	94,37	2320069	250,9	100,88	2351577	250,9	102,25
PROMEDIO	1593362,5	251,01	69,25	2201281	251,01	95,69	2282014	251,01	99,19	2347345	251,01	102,02
STD DEV	27552,56	2,95	0,90	16168,03	2,95	1,58	32159,11	2,95	1,00	40520,03	2,95	1,31
% RSD	1,73	1,17	1,29	0,73	1,17	1,65	1,41	1,17	1,01	1,73	1,17	1,28

Fuente: Datos experimentales.

C2

	5 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado	15 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado	30 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado	45 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado
Vaso 1	1596324	247,1	70,71	2163774	247,1	95,84	2229421	247,1	98,75	2246224	247,1	99,49
Vaso 2	1589623	248,5	70,01	2165473	248,5	95,38	2289564	248,5	100,84	2333275	248,5	102,77
Vaso 3	1563247	248,4	68,88	2103569	248,4	92,69	2245698	248,4	98,95	2289563	248,4	100,88
Vaso 4	1578964	255,9	67,53	2230143	255,9	95,38	2301458	255,9	98,43	2345698	255,9	100,33
Vaso 5	1603256	248,5	70,61	2151090	248,5	94,74	2265987	248,5	99,80	2271936	248,5	100,06
Vaso 6	1564789	249,7	68,59	2103256	249,7	92,19	2245698	249,7	98,43	2289564	249,7	100,36
Vaso 7	1578965	255,2	67,72	2188333	255,2	93,85	2289657	255,2	98,20	2321357	255,2	99,56
Vaso 8	1563247	254,8	67,15	2113654	254,8	90,79	2256987	254,8	96,95	2308318	254,8	99,15
Vaso 9	1596324	253,1	69,03	2213966	253,1	95,74	2297846	253,1	99,37	2320431	253,1	100,34
Vaso 10	1603258	253,7	69,17	2156324	253,7	93,03	2289654	253,7	98,78	2301245	253,7	99,28
Vaso 11	1578962	255,5	67,64	2167085	255,5	92,83	2296354	255,5	98,37	2316547	255,5	99,23
Vaso 12	1602357	251,4	69,76	2177702	251,4	94,81	2256181	251,4	98,22	2308991	251,4	100,52
PROMEDIO	1584943	251,82	68,90	2161197	251,82	93,94	2272042	251,82	98,76	2304429	251,82	100,16
STD DEV	15695,64	3,25	1,22	40080,45	3,25	1,62	24806,82	3,25	0,96	27230,24	3,25	1,00
% RSD	0,99	1,29	1,77	1,85	1,29	1,73	1,09	1,29	0,97	1,18	1,29	1,00

Fuente: Datos experimentales.

C3

	5 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado	15 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado	30 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado	45 Minutos	Peso Tableta	% Recuperado
Vaso 1	1596324	252,1	68,83	2145896	252,1	92,53	2256478	252,1	97,30	2314526	252,1	99,80
Vaso 2	1603214	253,8	68,66	2164502	253,8	93,15	2269879	253,8	97,22	2301258	253,8	98,56
Vaso 3	1612365	244,8	71,60	2140434	244,8	95,04	2191840	244,8	97,33	2236541	244,8	99,31
Vaso 4	1609632	254	68,89	2156327	254	92,72	2245879	254	96,11	2310247	254	98,87
Vaso 5	1574320	246,1	69,54	2103265	246,1	92,90	2269874	246,1	100,26	2310247	246,1	102,04
Vaso 6	1545698	247,7	67,83	2198786	247,7	96,49	2235873	247,7	98,12	2305434	247,7	101,17
Vaso 7	1596324	256,6	67,62	2243266	256,6	95,03	2316547	256,6	98,13	2356478	256,6	99,83
Vaso 8	1613224	252,3	69,50	2212758	252,3	95,33	2281972	252,3	98,32	2302377	252,3	99,20
Vaso 9	1598620	246,6	70,47	2103254	246,6	92,71	2265894	246,6	99,88	2312658	246,6	101,94
Vaso 10	1589632	244,5	70,67	2081742	244,5	92,55	2245639	244,5	99,84	2269853	244,5	100,91
Vaso 11	1578963	254,9	67,33	2205117	254,9	94,04	2301247	254,9	98,14	2316524	254,9	98,79
Vaso 12	1563210	247,8	68,57	2203214	247,8	96,65	2325601	247,8	102,02	2352651	247,8	103,20
PROMEDIO	1590127	250,1	69,13	2163213	250,1	94,10	2267227	250,1	98,55	2307400	250,1	100,30
STD DEV	20893,35	4,28	1,29	50613,38	4,28	1,55	36846,33	4,28	1,64	31811,64	4,28	1,52
% RSD	1,31	1,71	1,87	2,34	1,71	1,65	1,63	1,71	1,67	1,38	1,71	1,51

Fuente: Datos experimentales.

Estándar de trabajo enalapril maleato.

Estándar 01	Concentración	Área
Inyección 1	0.02242	11396243
Inyección 2	0.02242	11422207
Inyección 3	0.02242	11414668
Inyección 4	0.02242	11398278
Promedio	0.02242	11407849
STD DEV.	0.000	12635.32
% RSD	0.000	0.11

Fuente: Datos experimentales.

El RSD es de 0.11%, es menor del 2% por lo tanto puede ser utilizado para el cálculo de los perfiles de disolución.

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Innovador, pH 1.2.

Innovador												
	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	6967753	199.2	62.15	11361873	199.2	101.35	11441056	199.2	102.06	11255719	199.2	100.40
Vaso 2	6966706	199.0	62.21	11343361	199.0	101.29	11441740	199.0	102.16	11246956	199.0	100.43
Vaso 3	6968091	200.8	61.66	11258238	200.8	99.62	11446176	200.8	101.29	11262210	200.8	99.66
Vaso 4	6966862	199.5	62.05	11258039	199.5	100.27	11449536	199.5	101.98	11303750	199.5	100.68
Vaso 5	7095486	200.2	62.98	11347389	200.2	100.71	11718221	200.2	104.01	11524150	200.2	102.28
Vaso 6	7096844	200.3	62.96	11347389	200.3	100.66	11718206	200.3	103.95	11518974	200.3	102.19
Vaso 7	7095890	199.8	63.11	11354400	199.8	100.98	11713663	199.8	104.17	11524242	199.8	102.49
Vaso 8	7091951	199.6	63.13	11350601	199.6	101.05	11713326	199.6	104.27	11529801	199.6	102.64
Vaso 9	7286549	203.5	63.62	11327914	203.5	98.91	11777948	203.5	102.84	11560315	203.5	100.94
Vaso 10	7290611	202.8	63.88	11352040	202.8	99.46	11781267	202.8	103.22	11563728	202.8	101.32
Vaso 11	7295069	203.0	63.85	11356109	203.0	99.40	11780671	203.0	103.12	11596675	203.0	101.51
Vaso 12	7293108	203.3	63.74	11356781	203.3	99.26	11790754	203.3	103.05	11622897	203.3	101.59
PROMEDIO	7117910	200.9	62.95	11334511	200.9	100.25	11647714	201	103.01	11459118	200.9	101.34
STD DEV	139192.73	1.73	0.77	36670.40	1.73	0.87	152719.22	1.73	0.98	145625.47	1.73	0.95
% RSD	1.96	0.86	1.22	0.32	0.86	0.87	1.31	0.86	0.95	1.27	0.86	0.93

Fuente: Datos experimentales.

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Genérico A, pH 1.2.

Genérico A												
	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	10022196	161.2	88.80	11602679	161.2	102.80	12095725	161.2	107.17	11963679	161.2	106.00
Vaso 2	10017820	162.3	88.16	11613319	162.3	102.20	12106286	162.3	106.53	11958948	162.3	105.24
Vaso 3	10025054	160.9	88.99	11609270	160.9	103.05	12121911	160.9	107.60	11951339	160.9	106.09
Vaso 4	10022184	160.4	89.24	11595907	160.4	103.25	12113680	160.4	107.86	11958184	160.4	106.48
Vaso 5	9999904	162.5	87.89	11915649	162.5	104.73	12081555	162.5	106.19	12003267	162.5	105.50
Vaso 6	10034482	160.2	89.46	11930848	160.2	106.37	12090782	160.2	107.79	11999246	160.2	106.98
Vaso 7	10021380	161.8	88.46	11936325	161.8	105.36	12080730	161.8	106.64	11998331	161.8	105.91
Vaso 8	10015923	163.2	87.65	11937078	163.2	104.47	12068531	163.2	105.62	12001764	163.2	105.03
Vaso 9	10074076	160.9	89.42	11828725	160.9	105.00	11767303	160.9	104.45	12116358	160.9	107.55
Vaso 10	10071987	162.5	88.52	11835745	162.5	104.02	11772126	162.5	103.47	12143310	162.5	106.73
Vaso 11	10075934	161.1	89.33	11832720	161.1	104.90	11770310	161.1	104.35	12169641	161.1	107.89
Vaso 12	10079640	160.9	89.47	11846490	160.9	105.15	11766646	160.9	104.45	12170352	160.9	108.03
PROMEDIO	10038382	161.5	88.78	11790396	161.5	104.27	11986299	161	106.01	12036202	161.5	106.45
STD DEV	28492.05	0.95	0.64	142674.45	0.95	1.23	161071.75	0.95	1.52	87014.24	0.95	1.01
% RSD	0.28	0.59	0.72	1.21	0.59	1.18	1.34	0.59	1.43	0.72	0.59	0.95

Fuente: Datos experimentales.

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Genérico B, pH 1.2.

Genérico B												
	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	7331259	106.5	64.32	11261749	106.5	98.80	11286202	106.5	99.02	11542132	106.5	101.26
Vaso 2	7327798	105.2	65.08	11265962	105.2	100.06	11282608	105.2	100.21	11536778	105.2	102.47
Vaso 3	7333789	105.3	65.07	11259963	105.3	99.91	11296120	105.3	100.23	11532070	105.3	102.33
Vaso 4	7329459	106.8	64.12	11263823	106.8	98.54	11338703	106.8	99.20	11526272	106.8	100.84
Vaso 5	7355424	107.2	64.11	11299321	107.2	98.49	11580780	107.2	100.94	11512695	107.2	100.35
Vaso 6	7367414	105.8	65.06	11298570	105.8	99.78	11576464	105.8	102.24	11549104	105.8	101.99
Vaso 7	7362402	106.5	64.59	11305434	106.5	99.19	11568252	106.5	101.49	11536272	106.5	101.21
Vaso 8	7363233	107.5	64.00	11311883	107.5	98.32	11597957	107.5	100.81	11522627	107.5	100.15
Vaso 9	7033245	105.6	62.23	11200947	105.6	99.11	11659263	105.6	103.16	11171519	105.6	98.85
Vaso 10	7030962	101.2	64.92	11201701	101.2	103.42	11651465	101.2	107.58	11184100	101.2	103.26
Vaso 11	7032422	102.4	64.17	11206074	102.4	102.25	11659310	102.4	106.39	11220836	102.4	102.39
Vaso 12	7023497	107.8	60.88	11199381	107.8	97.07	11670149	107.8	101.15	11262614	107.8	97.62
PROMEDIO	7240909	105.7	64.05	11256234	105.7	99.58	11513939	106	101.87	11424752	105.7	101.06
STD DEV	156367.40	2.00	1.27	43840.22	2.00	1.74	161662.87	2.00	2.66	160475.37	2.00	1.63
% RSD	2.16	1.89	1.98	0.39	1.89	1.75	1.40	1.89	2.62	1.40	1.89	1.61

Fuente: Datos experimentales.

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Genérico C, pH 1.2.

Genérico C												
	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	7833826	256.2	68.62	11271938	256.2	98.73	10394469	256.2	91.05	12171792	256.2	106.62
Vaso 2	7826973	251.3	69.90	11270880	251.3	100.65	10397927	251.3	92.85	12170407	251.3	108.68
Vaso 3	7825215	251.4	69.85	11265594	251.4	100.56	10399534	251.4	92.83	12174075	251.4	108.67
Vaso 4	7825561	252.3	69.61	11258506	252.3	100.14	10429662	252.3	94.89	12172826	252.3	108.27
Vaso 5	7791173	255.9	68.33	11153806	255.9	97.81	11858391	255.9	103.99	12149767	255.9	106.55
Vaso 6	7793888	253.4	69.02	11154976	253.4	98.79	11854639	253.4	104.99	12148312	253.4	107.59
Vaso 7	7817494	253.1	69.31	11151770	253.1	98.88	11851665	253.1	105.08	12159750	253.1	107.82
Vaso 8	7818450	253.7	69.16	11134437	253.7	98.49	11846288	253.7	104.79	12161718	253.7	107.58
Vaso 9	7828617	254	69.17	10862795	254	95.98	11655250	254	102.98	11873391	254	104.90
Vaso 10	7852050	254.8	69.16	10867644	254.8	95.72	11717463	254.8	103.20	11909405	254.8	104.89
Vaso 11	7851232	252.3	69.83	10879703	252.3	96.77	11680502	252.3	103.90	11941481	252.3	106.22
Vaso 12	7914087	256.6	69.21	10870454	256.6	95.07	11664938	256.6	102.02	11957566	256.6	104.58
PROMEDIO	7831547	253.8	69.26	11095209	253.8	98.13	11312561	254	100.21	12082541	253.8	106.86
STD DEV	31835.70	1.81	0.48	173806.01	1.81	1.90	674252.81	1.81	5.53	121553.54	1.81	1.48
% RSD	0.41	0.71	0.70	1.57	0.71	1.93	5.96	0.71	5.52	1.01	0.71	1.38

Fuente: Datos experimentales.

Estándar de trabajo enalapril maleato.

Estándar 01	Concentración	Área
Inyección 1	0.02242	11861639
Inyección 2	0.02242	11864151
Inyección 3	0.02242	11869939
Inyección 4	0.02242	11872879
Inyección 5	0.02242	11868672
Inyección 6	0.02242	11868903
Promedio	0.02242	11867697
STD DEV.	0.000	4087.99
% RSD	0.000	0.03

Fuente: Datos experimentales.

El RSD del estándar es menor del 2% por lo tanto puede ser utilizado para el cálculo de los perfiles de disolución.

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Innovador, pH 4.5.

Innovador												
	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	7250133	199.3	62.16	11518676	199.3	98.76	11485595	199.3	98.48	11314300	199.3	97.01
Vaso 2	7254999	199.5	62.14	11551990	199.5	98.95	11494686	199.5	98.46	11317026	199.5	96.94
Vaso 3	7252294	199.5	62.12	11588698	199.5	99.26	11495934	199.5	98.47	11306258	199.5	96.84
Vaso 4	7250122	200.3	61.85	11663538	200.3	99.51	11501805	200.3	98.13	11303584	200.3	96.43
Vaso 5	7372019	199.5	63.15	11479929	199.5	100.58	11704477	199.5	100.25	11511285	199.5	98.60
Vaso 6	7378376	201.7	62.51	11489866	201.7	97.34	11720380	201.7	99.30	10385695	201.7	87.99
Vaso 7	7383869	200.4	62.96	11504135	200.4	98.10	11728252	200.4	100.01	10275021	200.4	87.62
Vaso 8	7407572	201.3	62.88	11535754	201.3	97.93	11752721	201.3	99.77	10281957	201.3	87.28
Vaso 9	7426844	203.3	62.43	11531461	203.3	96.93	11718183	203.3	98.50	10358878	203.3	87.07
Vaso 10	7433450	201.2	63.13	11801943	201.2	100.24	11725004	201.2	99.58	10553535	201.2	89.63
Vaso 11	7438638	202.5	62.77	11659453	202.5	98.39	11727676	202.5	98.97	10566171	202.5	89.16
Vaso 12	7471119	203.6	62.71	11585636	203.6	97.24	11729596	203.6	98.45	10547978	203.6	88.53
PROMEDIO	7359953	201.0	62.57	11575923	201.0	98.60	11648692	201	99.03	10810141	201.0	91.93
STD DEV	84465.73	1.52	0.43	93035.10	1.52	1.17	114442.80	1.52	0.72	489485.03	1.52	4.71
% RSD	1.15	0.76	0.69	0.80	0.76	1.18	0.98	0.76	0.73	4.53	0.76	5.12

Fuente: Datos experimentales.

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Genérico A, pH 4.5.

Genérico A												
	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	10194741	159.9	87.10	12026234	159.9	102.75	11833133	159.9	101.10	11034556	159.9	94.28
Vaso 2	10298886	160.4	87.72	12129413	160.4	103.31	11826311	160.4	100.73	11076876	160.4	94.34
Vaso 3	10296328	161.1	87.31	12035791	161.1	102.06	11836324	161.1	100.37	11109916	161.1	94.21
Vaso 4	10276137	160.8	87.31	12026065	160.8	102.17	11831839	160.8	100.52	11081368	160.8	94.15
Vaso 5	10231349	162.5	86.02	11910442	162.5	100.13	12037068	162.5	101.20	10979416	162.5	92.30
Vaso 6	10237925	160.5	87.14	11915418	160.5	101.42	12028518	160.5	102.38	10950794	160.5	93.21
Vaso 7	10248459	159.5	87.78	11913218	159.5	102.04	12031777	159.5	103.05	10941131	159.5	93.71
Vaso 8	10272477	160.9	87.22	11904181	160.9	101.07	12028256	160.9	102.13	10897561	160.9	92.53
Vaso 9	10282188	162.5	86.44	11756556	162.5	98.84	12076332	162.5	101.53	10930096	162.5	91.89
Vaso 10	10299306	158.9	88.55	11874951	158.9	102.10	12103565	158.9	104.06	10899111	158.9	93.71
Vaso 11	10307528	160.5	87.74	11839607	160.5	100.78	12119338	160.5	103.16	10935671	160.5	93.08
Vaso 12	10342081	160.9	87.81	11855310	160.9	100.66	12166749	160.9	103.30	10886733	160.9	92.44
PROMEDIO	10273950	160.7	87.34	11932266	160.7	101.44	11993268	161	101.96	10976936	160.7	93.32
STD DEV	40052.40	1.05	0.66	103480.90	1.05	1.23	126178.47	1.05	1.23	78774.61	1.05	0.87
% RSD	0.39	0.66	0.76	0.87	0.66	1.21	1.05	0.66	1.21	0.72	0.66	0.93

Fuente: Datos experimentales.

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Genérico B, pH 4.5.

Genérico B												
	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	7268293	110.5	63.27	11499006	110.5	100.09	11574557	110.5	100.75	10390564	110.5	90.44
Vaso 2	7268641	112.5	62.14	11501977	112.5	98.34	11604717	112.5	99.22	10512729	112.5	89.88
Vaso 3	7276668	114.8	60.97	11533452	114.8	96.63	11628405	114.8	97.43	10505242	114.8	88.02
Vaso 4	7280651	115.4	60.68	11569453	115.4	96.43	11668241	115.4	97.25	10475985	115.4	87.32
Vaso 5	7414537	112.3	63.51	11403715	112.3	97.67	11702792	112.3	100.23	10557855	112.3	90.43
Vaso 6	7410188	113.7	62.69	11402025	113.7	96.46	11716645	113.7	99.12	10543893	113.7	89.20
Vaso 7	7416253	115.4	61.81	11408466	115.4	95.09	11716803	115.4	97.66	10515900	115.4	87.65
Vaso 8	7418907	112.6	63.37	11415113	112.6	97.51	11703280	112.6	99.97	10506237	112.6	89.75
Vaso 9	7463173	114.2	62.86	11415117	114.2	96.14	11738803	114.2	98.87	10236214	114.2	86.21
Vaso 10	7458448	112.1	64.00	11430295	112.1	98.07	11726600	112.1	100.62	10244445	112.1	87.90
Vaso 11	7459856	113.7	63.11	11454419	113.7	96.90	11732761	113.7	99.25	10214096	113.7	86.41
Vaso 12	7460040	110.5	64.94	11504308	110.5	100.14	11726385	110.5	102.07	10120163	110.5	88.09
PROMEDIO	7382971	113.1	62.78	11461446	113.1	97.46	11686666	113	99.37	10401944	113.1	88.44
STD DEV	83180.22	1.68	1.22	57780.57	1.68	1.53	55083.64	1.68	1.46	154871.18	1.68	1.47
% RSD	1.13	1.49	1.94	0.50	1.49	1.57	0.47	1.49	1.47	1.49	1.49	1.67

Fuente: Datos experimentales.

Perfil de Disolución de enalapril maleato para el medicamento Genérico C, pH 4.5.

Genérico C												
	5 Minutos	Peso	%	15 Minutos	Peso	%	30 Minutos	Peso	%	45 Minutos	Peso	%
		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado		Tableta	Recuperado
Vaso 1	7838489	249.6	67.64	11246568	249.6	97.05	11608767	249.6	100.17	10712963	249.6	92.44
Vaso 2	7852477	251.3	67.30	11253440	251.3	96.45	11618479	251.3	99.58	10709056	251.3	91.78
Vaso 3	7849724	255.9	66.07	11253879	255.9	94.72	11604594	255.9	97.67	10703239	255.9	90.08
Vaso 4	7851060	253.7	66.65	11246476	253.7	95.48	11614048	253.7	98.60	10657554	253.7	90.48
Vaso 5	7710791	252.3	65.82	11201279	252.3	95.62	11914070	252.3	101.71	10843636	252.3	92.57
Vaso 6	7711628	254.3	65.31	11213287	254.3	94.97	11917588	254.3	100.94	10917783	254.3	92.47
Vaso 7	7723480	250.6	66.38	11233618	250.6	96.55	11925875	250.6	102.50	10882187	250.6	93.53
Vaso 8	7724938	252.7	65.84	11253996	252.7	95.92	11933061	252.7	101.71	10876089	252.7	92.70
Vaso 9	7861189	256.6	65.98	11423414	256.6	95.88	11854098	256.6	99.50	11030529	256.6	92.59
Vaso 10	7854943	253.7	66.68	11408962	253.7	96.86	11851761	253.7	100.62	11004951	253.7	93.43
Vaso 11	7857627	255.5	66.24	11423682	255.5	96.30	11850283	255.5	99.89	11019150	255.5	92.89
Vaso 12	7857945	254	66.63	11422528	254	96.86	11860690	254	100.57	10986000	254	93.16
PROMEDIO	7807858	253.4	66.38	11298427	253.4	96.05	11796110	253	100.29	10861928	253.4	92.34
STD DEV	66927.87	2.14	0.65	91047.99	2.14	0.75	139579.25	2.14	1.37	136705.12	2.14	1.07
% RSD	0.86	0.85	0.98	0.81	0.85	0.79	1.18	0.85	1.36	1.26	0.85	1.16

Fuente: Datos experimentales.

➤ **Cálculos del Factor de Diferencia y Similitud del Medicamento Genérico pH 6.8.**

Cálculos del Factor de Diferencia del Medicamento Genérico A.

Factor de Diferencia Medicamento Genérico A					
Rt	Tt	Rt-Tt	Σ(Rt-Tt)	Σ(Rt)	Σ(Rt-Tt)/ Σ(Rt) *100
62.46	86.11	-23.65	-35.44	355.8	9.960652052
96.67	100.10	-3.43			
97.95	101.76	-3.81			
98.72	103.27	-4.55			

Fuente: Datos experimentales.

Cálculos del Factor de Similitud del Medicamento Genérico A.

Factor de Similitud Medicamento Genérico A									
Rt	Tt	(Rt-Tt)²	Σ((Rt-Tt)²)	1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²)	(1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²))^{-0.5}	(1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²))^{-0.5*100}	Log Σ((Rt-Tt)²)^{-0.5*100}	50* (1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²))^{-0.5*100}	Log
62.46	86.11	559.3225	606.306	152.5765	0.080957329	8.095732987	0.908256175	45.41280879	
96.67	100.10	11.7649							
97.95	101.76	14.5161							
98.72	103.27	20.7025							

Cálculos del Factor de Diferencia del Medicamento Genérico B.

Factor de Diferencia Medicamento Genérico B					
Rt	Tt	Rt-Tt	$\sum(Rt-Tt)$	$\sum(Rt)$	$\sum(Rt-Tt)/ \sum(Rt) *100$
62.46	61.15	1.31	3.52	355.8	0.989319842
96.67	95.27	1.4			
97.95	97.41	0.54			
98.72	98.45	0.27			

Fuente: Datos experimentales.

Cálculos del Factor de Similitud del Medicamento Genérico B.

Factor de Similitud Medicamento Genérico B									
Rt	Tt	$(Rt-Tt)^2$	$\sum((Rt-Tt)^2)$	$1+(1/n)* \sum((Rt-Tt)^2)$	$(1+(1/n)* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5}$	$(1+(1/n)* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log $(1+(1/n)* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	50* $(1+(1/n)* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log
62.46	61.15	1.7161	4.0406	2.01015	0.705319298	70.53192985	1.848385767	92.41928835	
96.67	95.27	1.96							
97.95	97.41	0.2916							
98.72	98.45	0.0729							

Cálculos del Factor de Diferencia del Medicamento Genérico C.

Factor de Diferencia Medicamento Genérico C					
Rt	Tt	Rt-Tt	$\sum(Rt-Tt)$	$\sum(Rt)$	$\sum(Rt-Tt)/ \sum(Rt) *100$
62.46	69.09	-6.63	-7.52	355.8	2.113546936
96.67	94.57	2.1			
97.95	98.83	-0.88			
98.72	100.83	-2.11			

Fuente: Datos experimentales.

Cálculos del Factor de Similitud del Medicamento Genérico C.

Factor de Similitud Medicamento Genérico C									
Rt	Tt	$(Rt-Tt)^2$	$\sum((Rt-Tt)^2)$	$1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2)$	$(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5}$	$(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log $(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	50* $(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log
62.46	69.09	43.9569	53.5934	14.39835	0.263538237	26.35382373	1.420843637	71.04218184	
96.67	94.57	4.41							
97.95	98.83	0.7744							
98.72	100.83	4.4521							

➤ **Cálculos del Factor de Diferencia y Similitud del Medicamento Genérico pH 1.2.**

Cálculos del Factor de Diferencia del Medicamento Genérico A.

Factor de Diferencia Medicamento Genérico A					
Rt	Tt	Rt-Tt	Σ(Rt-Tt)	Σ(Rt)	Σ(Rt-Tt)/ Σ(Rt) *100
62.95	88.78	-25.83	-37.96	367.55	10.32784655
100.25	104.27	-4.02			
103.01	106.01	-3			
101.34	106.45	-5.11			

Fuente: Datos experimentales.

Cálculos del Factor de Similitud del Medicamento Genérico A.

Factor de Similitud Medicamento Genérico A									
Rt	Tt	(Rt-Tt)²	Σ((Rt-Tt)²)	1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²)	(1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²))^{-0.5}	(1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²))^{-0.5*100}	Log Σ((Rt-Tt)²)^{-0.5*100}	50*	Log
								(1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²))^{-0.5*100}	
62.95	88.78	667.1889	718.4614	180.61535	0.07440852	7.440852087	0.871622671	43.58113355	
100.25	104.27	16.1604							
103.01	106.01	9							
101.34	106.45	26.1121							

Cálculos del Factor de Diferencia del Medicamento Genérico B.

Factor de Diferencia Medicamento Genérico B					
Rt	Tt	Rt-Tt	$\Sigma(Rt-Tt)$	$\Sigma(Rt)$	$\Sigma(Rt-Tt)/ \Sigma(Rt) *100$
62.95	64.05	-1.1	0.99	367.55	0.269351108
100.25	99.58	0.67			
103.01	101.87	1.14			
101.34	101.06	0.28			

Fuente: Datos experimentales.

Cálculos del Factor de Similitud del Medicamento Genérico B.

Factor de Similitud Medicamento Genérico B									
Rt	Tt	$(Rt-Tt)^2$	$\Sigma((Rt-Tt)^2)$	$1+(1/n)* \Sigma((Rt-Tt)^2)$	$(1+(1/n)* \Sigma((Rt-Tt)^2))^{0.5}$	$(1+(1/n)* \Sigma((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log $(1+(1/n)* \Sigma((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	$50* (1+(1/n)* \Sigma((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log
62.95	64.05	1.21	3.0369	1.759225	0.753944376	75.3944376	1.877339306	93.8669653	
100.25	99.58	0.4489							
103.01	101.87	1.2996							
101.34	101.06	0.0784							

Cálculos del Factor de Diferencia del Medicamento Genérico C.

Factor de Diferencia Medicamento Genérico C					
Rt	Tt	Rt-Tt	$\sum(Rt-Tt)$	$\sum(Rt)$	$\sum(Rt-Tt)/ \sum(Rt) *100$
62.95	69.26	-6.31	-6.91	367.55	1.880016324
100.25	98.13	2.12			
103.01	100.21	2.8			
101.34	106.86	-5.52			

Fuente: Datos experimentales.

Cálculos del Factor de Similitud del Medicamento Genérico C.

Factor de Similitud Medicamento Genérico C									
Rt	Tt	$(Rt-Tt)^2$	$\sum((Rt-Tt)^2)$	$1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2)$	$(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5}$	$(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log $(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	50* $(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log
62.95	69.26	39.8161	82.6209	21.655225	0.214891209	21.48912092	1.33221865	66.61093249	
100.25	98.13	4.4944							
103.01	100.21	7.84							
101.34	106.86	30.4704							

➤ **Cálculos del Factor de Diferencia y Similitud del Medicamento Genérico pH 4.5.**

Cálculos del Factor de Diferencia del Medicamento Genérico A.

Factor de Diferencia Medicamento Genérico A					
Rt	Tt	Rt-Tt	Σ(Rt-Tt)	Σ(Rt)	Σ(Rt-Tt)/ Σ(Rt) *100
62.57	87.34	-24.77	-31.93	352.13	9.06767387
98.60	101.44	-2.84			
99.03	101.96	-2.93			
91.93	93.32	-1.39			

Fuente: Datos experimentales.

Cálculos del Factor de Similitud del Medicamento Genérico A.

Factor de Similitud Medicamento Genérico A									
Rt	Tt	(Rt-Tt)²	Σ((Rt-Tt)²)	1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²)	(1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²))^{-0.5}	(1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²))^{-0.5*100}	Log Σ((Rt-Tt)²)^{-0.5*100}	50* (1+(1/n)* Σ((Rt-Tt)²))^{-0.5*100}	Log
62.57	87.34	613.5529	632.1355	159.033875	0.079296711	7.929671193	0.899255179	44.96275897	
98.60	101.44	8.0656							
99.03	101.96	8.5849							
91.93	93.32	1.9321							

Cálculos del Factor de Diferencia del Medicamento Genérico B.

Factor de Diferencia Medicamento Genérico B					
Rt	Tt	Rt-Tt	$\sum(Rt-Tt)$	$\sum(Rt)$	$\sum(Rt-Tt)/ \sum(Rt) *100$
62.57	62.78	-0.21	4.08	352.13	1.158662994
98.60	97.46	1.14			
99.03	99.37	-0.34			
91.93	88.44	3.49			

Fuente: Datos experimentales.

Cálculos del Factor de Similitud del Medicamento Genérico B.

Factor de Similitud Medicamento Genérico B									
Rt	Tt	$(Rt-Tt)^2$	$\sum((Rt-Tt)^2)$	$1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2)$	$(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5}$	$(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log $(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	50* $(1+(1/n)^* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log
62.57	62.78	0.0441	13.6394	4.40985	0.476198574	47.61985749	1.677788091	83.88940457	
98.60	97.46	1.2996							
99.03	99.37	0.1156							
91.93	88.44	12.1801							

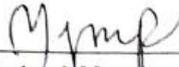
Cálculos del Factor de Diferencia del Medicamento Genérico C.

Factor de Diferencia Medicamento Genérico C					
Rt	Tt	Rt-Tt	$\sum(Rt-Tt)$	$\sum(Rt)$	$\sum(Rt-Tt)/ \sum(Rt) *100$
62.57	66.38	-3.81	-2.93	352.13	0.832079061
98.60	96.05	2.55			
99.03	100.29	-1.26			
91.93	92.34	-0.41			

Fuente: Datos experimentales.

Cálculos del Factor de Similitud del Medicamento Genérico C.

Factor de Similitud Medicamento Genérico C									
Rt	Tt	$(Rt-Tt)^2$	$\sum((Rt-Tt)^2)$	$1+(1/n)* \sum((Rt-Tt)^2)$	$(1+(1/n)* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5}$	$(1+(1/n)* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log $(1+(1/n)* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	50* $(1+(1/n)* \sum((Rt-Tt)^2))^{0.5*100}$	Log
62.57	66.38	14.5161	22.7743	6.693575	0.386519076	38.65190763	1.587170933	79.35854665	
98.60	96.05	6.5025							
99.03	100.29	1.5876							
91.93	92.34	0.1681							



Br. Maria José Mendoza Prillwitz
Tesisista



M.Sc. Maria Nereida Marroquín Tintí
Asesora



M.A. Raquel Azucena Pérez Obregón
Revisora



M.A. Alma Lucrecia Martínez de Haase
Directora de Escuela



M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto
Decano