

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**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.**

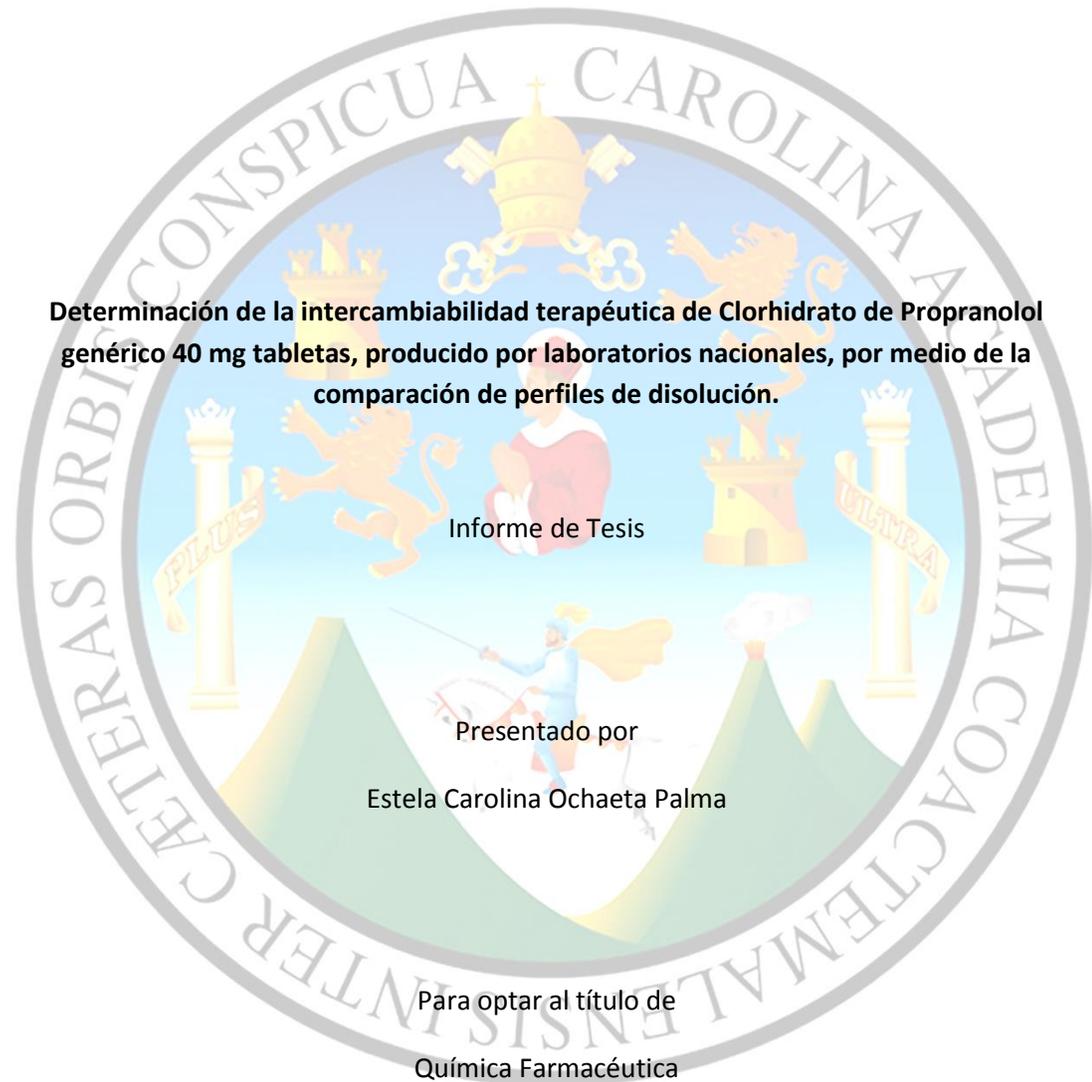
Estela Carolina Ochaeta Palma

Química Farmacéutica

Guatemala, septiembre de 2014.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



Guatemala, septiembre de 2014.

## **JUNTA DIRECTIVA**

Oscar Manuel Cobar Pinto, Ph. D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Rodrigo José Vargas Rosales	Vocal III
Br. Lourdes Virginia Nuñez Portales	Vocal IV
Br. Julio Alberto Ramos Paz	Vocal V

## **DEDICATORIA**

**A Dios**, por haberme brindado todo lo necesario para alcanzar este logro y permitirme compartirlo con mi familia y amigos.

**A mis Padres**, por su inmenso amor, por su apoyo incondicional, por siempre motivarme a seguir adelante, por creer en mí y por todo el esfuerzo realizado para que yo pudiese alcanzar esta meta.

**A mis Hermanos**, mis amigos de toda la vida, por su amor, apoyo y ejemplo.

**A mi Familia**, por su amor y por siempre estar pendientes de mí durante toda la carrera.

**A mis Amigos**, por hacer de esta etapa de mi vida algo inolvidable.

## **AGRADECIMIENTOS**

***A la Universidad de San Carlos de Guatemala***, por permitirme formar parte de esta casa de estudios y haberme formado como profesional.

***A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia***, por los conocimientos y experiencias brindadas durante mi carrera.

***Al Área de Físicoquímico de Medicamentos del Laboratorio Nacional de Salud***, por facilitarme los medios para la realización de la fase experimental de esta investigación y los analistas por el apoyo durante la realización de la misma.

***A la familia Ochaeta Constanza***, por abrirme las puertas de su hogar, especialmente a mis primos por hacerme sentir como en casa.

***A la licenciada Julita***, por ser parte de mi formación profesional y por su asesoría en la realización de esta investigación.

***Al licenciado Julio Chinchilla***, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo.

## ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	INTRODUCCIÓN .....	3
III.	ANTECEDENTES .....	4
	A. MEDICAMENTOS GENÉRICOS.....	4
	B. REGISTRO DE PRODUCTOS NO INNOVADORES .....	6
	C. MÉTODOS APROPIADOS DE PRUEBAS PARA EVALUAR LA EQUIVALENCIA .....	7
	D. EQUIVALENCIA <i>IN VITRO</i> .....	7
	E. BIOEXENCIÓN.....	8
	F. ESTUDIOS PREVIOS DE DISOLUCIÓN EN LATINOAMÉRICA .....	10
	G. ESTUDIOS PREVIOS DE DISOLUCIÓN EN GUATEMALA.....	11
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	15
V.	OBJETIVOS .....	16
	A. GENERAL .....	16
	B. ESPECÍFICOS .....	16
VI.	HIPÓTESIS.....	17
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS .....	18
	A. UNIVERSO Y MUESTRA.....	18
	B. MATERIALES.....	18
	1. Equipo .....	18
	2. Reactivos .....	18
	3. Cristalería .....	18
	4. Otros .....	19
	C. MÉTODOS.....	19
	1. Procedimiento.....	19
	2. Diseño de la investigación.....	21
	3. Método de análisis e interpretación de resultados .....	22
VIII.	RESULTADOS .....	23
IX.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	27
X.	CONCLUSIONES .....	30

XI.	RECOMENDACIONES.....	31
XII.	REFERENCIAS.....	32
XIII.	ANEXOS .....	36
A.	TERMINOLOGÍA.....	36
B.	EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE BIOFARMACEÚTICAS .....	40
C.	INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA.....	42
D.	ABSORBANCIAS DETECTADAS POR EL ESTÁNDAR. ....	44
E.	ABSORBANCIAS DETECTADAS POR EL MEDICAMENTO INNOVADOR. ....	45
F.	ABSORBANCIAS DETECTADAS POR EL MEDICAMENTO GENÉRICO A. ....	46
G.	ABSORBANCIAS DETECTADAS POR EL MEDICAMENTO GENÉRICO B. ....	47
H.	CÁLCULO DEL FACTOR DE DIFERENCIA ( $f_1$ ) DEL MEDICAMENTO GENÉRICO A.....	48
I.	CÁLCULO DE FACTOR DE SIMILITUD ( $f_2$ ) DEL MEDICAMENTO GENÉRICO A.....	48
J.	CÁLCULO DEL FACTOR DE DIFERENCIA ( $f_1$ ) DEL MEDICAMENTO GENÉRICO B.....	49
K.	CÁLCULO DE FACTOR DE SIMILITUD ( $f_2$ ) DEL MEDICAMENTO GENÉRICO B. ....	49

## I. RESUMEN

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) el acceso a los medicamentos es actualmente considerado un derecho de salud fundamental para el ser humano, ya que estos desempeñan un papel crucial en muchos aspectos de la atención de salud; sin embargo, millones de pacientes en el mundo, así como en nuestro país, no tienen acceso a ellos debido a su elevado precio. Por lo que, como alternativa se tienen los medicamentos genéricos, cuyo costo es considerablemente menor.

Un estudio de bioexención es la alternativa al estudio de bioequivalencia *in vivo* por medio de la demostración de equivalencia terapéutica *in vitro* para un grupo de fármacos que cumplen los requisitos señalados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (Iturriaga, Saavedra, Ávila , & Quiñones, 2011). La prueba consiste en el estudio comparativo de los perfiles de disolución entre el producto genérico e innovador.

El clorhidrato de propranolol pertenece a la clase 1 del sistema de clasificación Biofarmacéutica, es decir que, posee una alta solubilidad y una alta permeabilidad, y por lo tanto se justifica la realización de estudios de bioequivalencia *in vitro*. Por lo que el objetivo de este estudio fue establecer, por este medio, si dos formas farmacéuticas genéricas de producción nacional, de administración oral y liberación inmediata, eran equivalentes en relación con el producto de referencia. Para ello se utilizaron tres lotes diferentes para el medicamento innovador y genérico A, y dos lotes diferentes para el genérico B, y se realizaron cuatro puntos de muestreo, para posteriormente realizar la curva de disolución de cada producto y comparar los medicamentos genéricos con el producto innovador.

El diseño estadístico se basó en el modelo de acercamiento independiente a través del factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2), para comparar el comportamiento de las curvas de disolución de los medicamentos en estudio y medicamento patentado.

El medicamento genérico A y B presentan un coeficiente de similitud de 66.46 y 53.23 respectivamente; y un factor de diferencia de 0.25 para el genérico A y 5.21 para el genérico B. Ya que ambos medicamentos genéricos cumplen con los criterios de aceptación del factor de diferencia (no mayor a 15) y el factor de similitud (no menor a 50), 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.

Debido a la importancia de garantizar la eficacia de los medicamentos genéricos, ya que son los más ampliamente utilizados por la población guatemalteca, se recomienda que las autoridades incluyan esta prueba como requisito para la obtención del registro sanitario del producto, o bien sea opcional, y si cumple los con las especificaciones, pueda agregarse en el etiquetado; para que de esta forma sea considerado una mejor opción.

## II. INTRODUCCIÓN

En Guatemala un alto porcentaje de la población es de escasos recursos, debido a esto el acceso a productos de marca es limitado, por lo que gran parte de los guatemaltecos utilizan como alternativa los medicamentos genéricos, por ser más accesibles.

En los últimos años, los ensayos de disolución se han convertido en una prueba sumamente importante para caracterizar la calidad de los productos farmacéuticos orales. Estos ensayos fueron al inicio exclusivamente una prueba de control de calidad pero actualmente se consideran como una prueba de equivalencia para ciertas categorías de productos farmacéuticos administrados por vía oral. Así, en ciertas circunstancias, la bioequivalencia entre un producto genérico y un producto innovador puede documentarse usando enfoques *in vitro*, tales como los perfiles de disolución (Medina Arángo, 2009).

En términos biofarmacéuticos el clorhidrato de propranolol pertenece a la clase 1 (ver anexo B), lo que indica que posee alta solubilidad y alta permeabilidad, por lo tanto, según los organismos regulatorios internacionales, la bioequivalencia de productos genéricos con el innovador puede realizarse únicamente por el método *in vitro*, ya que esta clase de medicamento posee exención de los estudio *in vivo*, debido a las características fisicoquímicas antes mencionadas (Food and Drugs Administration, 2010).

Este trabajo de investigación permitió comparar los perfiles de disolución de dos marcas genéricas de tabletas de clorhidrato de propranolol 40 mg de producción nacional con el medicamento innovador. El estudio se realizó analizando tres diferentes lotes del producto innovador y genérico A, y dos lotes del genérico B debido a que son los únicos vigentes en el mercado; utilizando doce tabletas para cada perfil de disolución. Con los datos obtenidos se realizó una curva de disolución para el medicamento innovador y los medicamentos genéricos nacionales, y se calculó el factor de similitud y el factor de diferencia para estos últimos. De esta forma se determinó que los medicamentos genéricos estudiados son bioequivalentes al innovador y por ende intercambiables terapéuticamente.

### III. ANTECEDENTES

#### A. MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un medicamento genérico es: “un producto farmacéutico, usualmente destinado a ser intercambiable con un producto innovador, que es fabricado sin una licencia de la compañía innovadora y comercializado después de la fecha de expiración de la patente u otros derechos exclusivos” (World Health Organization, s/f).

Según la OMS, los medicamentos genéricos pueden comercializarse bajo una denominación común o un nombre aprobado en lugar del nombre de propiedad o marca. En este sentido, la denominación común internacional (DCI) identifica las sustancias farmacéuticas o ingredientes activos farmacéuticos. Cada DCI es un nombre único reconocido mundialmente y de propiedad pública (Bocanegra, s/f).

Según la Unión Europea (UE) “Todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas” (García Arieta, Hernández García, & Avendaño Sola, 2010).

Aunque el concepto de medicamento genérico es muy similar para todas las agencias reguladoras del mundo, existen algunas pequeñas diferencias que generan confusión. Países como Suiza y Australia tienen requisitos semejantes a los de la UE. Sin embargo, en los Estados Unidos y Canadá un medicamento genérico no solo debe contener el mismo principio activo, sino la misma sal, éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejos o derivados del mismo. Además, en Estados Unidos, debe ser la misma forma farmacéutica; salvo en casos excepcionales donde el innovador sólo se encuentra en forma de cápsulas y el genérico puede solicitarse en forma de comprimidos o viceversa (García Arieta, Hernández García, & Avendaño Sóla, 2010).

Dado que medicamentos innovadores son fruto de enormes inversiones en Investigación y Desarrollo, ningún laboratorio realizaría las inversiones necesarias si no tuviese garantías de poderlas explotar en exclusiva por un periodo de tiempo suficientemente largo. Por lo que para promover estas inversiones existen las patentes. El registro proporciona al titular de la patente el derecho a impedir que cualquier persona haga, utilice, venda o importe la invención durante 20 años. Al transcurrir este tiempo el invento se comparte para que otros puedan aprovecharlo gratuitamente.

Por otro lado, una patente no tiene porqué ser un nuevo principio activo. También se pueden inventar nuevas rutas de síntesis químicas de un principio activo, nuevas formulaciones de un medicamento, nuevos procesos de fabricación, nuevas indicaciones de uso, etc. Cada una de estas invenciones también puede patentarse por el mismo periodo de 20 años, pero a diferencia de una patente de producto aplicada a un principio activo, ninguna de estas patentes puede garantizar que ningún otro laboratorio obtenga un medicamento similar con el mismo principio activo sin infringir este tipo de patentes; por otra ruta de síntesis no patentada previamente, con otra formulación, etcétera (Vallet, 2010).

En el mundo farmacéutico, dado que la demostración de la utilidad (eficacia y seguridad) de una nueva invención es tan costosa, tan arriesgada (solo suelen llegar al mercado uno de cada cincuenta productos patentados, quedando los demás por el camino) y tan larga (normalmente se requieren 10 – 15 años entre la patente de la invención de una nueva molécula y su salida al mercado en forma de medicamento), se conceden Certificados Complementarios de Protección (CCP), que proporcionan extensiones a los derechos a mantener un monopolio a los nuevos medicamentos, estos pueden alargar la protección de una patente hasta un máximo de 5 años más, para un total de 25 años.

En conclusión, un medicamento genérico puede comercializarse solamente una vez que la patente y el Certificado Complementario de Protección (CCP) que protegen al producto original han expirado.

## **B. REGISTRO DE PRODUCTOS NO INNOVADORES**

El registro de un producto no innovador en América Latina es heterogéneo, tiene básicamente tres enfoques diferentes: el de los Estados Unidos de América y Canadá, el de Brasil y México, y el del resto de los países de habla hispana.

Estados Unidos y Canadá siempre requieren de una demostración de equivalencia terapéutica para permitir a las autoridades sanitarias declarar la intercambiabilidad entre el producto no innovador (el producto genérico) y el producto de referencia (generalmente el producto innovador).

En el enfoque mostrado por México y Brasil, ambos países tienen reglamentos para el registro de los productos genéricos desde 1999, con exigencia de pruebas de Bioequivalencia para la intercambiabilidad.

Finalmente, el resto de los países de habla hispana representa un tercer enfoque. No tienen reglamentaciones del registro de los productos genéricos como tal. Registran los productos no innovadores sin requerir la declaración de la intercambiabilidad y,

generalmente, estos productos se llaman productos similares. Sin embargo, en algunos países, una inferencia de equivalencia terapéutica (mediante metodología *in vitro* o *in vivo*) se requiere también como una condición (tanto para el registro como para la comercialización), a algunos productos no innovadores, seleccionados según el criterio de alto riesgo sanitario y de gradual implementación. (Organización Panamericana de la Salud, 2011).

### **C. MÉTODOS APROPIADOS DE PRUEBAS PARA EVALUAR LA EQUIVALENCIA**

El documento de la Organización Mundial de la Salud -OMS- indica que para considerar que un producto farmacéutico multifuente (genérico) es intercambiable, será necesario demostrar de manera directa o indirecta, que dicho producto es terapéuticamente equivalente al producto de comparación. Los métodos apropiados para evaluar la equivalencia son:

1. Los estudios farmacocinéticos comparativos en humanos.
2. Los estudios farmacodinámicos comparativos en humanos.
3. Los ensayos clínicos comparativos.
4. Las pruebas *in vitro* comparativas.

Las mediciones farmacocinéticas y métodos *in vitro*, son actualmente los métodos usados con mayor frecuencia para determinar la equivalencia de productos farmacéuticos administrados por vía oral para la exposición sistémica (Organización Panamericana de la Salud, 2011).

### **D. EQUIVALENCIA *IN VITRO***

El empleo de estudios de Liberación-Disolución *in vitro*, se sustenta en el hecho de que después de la administración de un medicamento por vía oral, desde una forma farmacéutica sólida, la absorción del principio activo depende de los procesos de liberación, de disolución y de la permeabilidad a través de la barrera gastrointestinal

(Food and Drugs Administration, 2000). Debido a la naturaleza crítica de los dos primeros procesos, y a que normalmente transcurren en forma paralela en el organismo, algunos autores los engloban en un solo concepto que denominan liberación-disolución (Instituto de Salud Pública de Chile, 2007).

La clásica prueba de disolución *in vitro* que aparece en las Farmacopeas, se ha utilizado para evaluar la calidad lote a lote de un producto farmacéutico, para guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y para asegurar la calidad y el rendimiento continuo del producto después de ciertas modificaciones, tales como cambios en la formulación, cambios en el proceso de fabricación, cambios en el sitio de fabricación y aumento de escala del proceso de fabricación. No se debe confundir esta prueba con los estudios cinéticos de liberación-disolución (perfil de disolución), cuya finalidad, en casos muy específicos, es establecer la condición de “Equivalentes Terapéuticos” entre un producto en estudio y uno de referencia, sin tener que realizar estudios de bioequivalencia *in vivo*, es decir, para optar a una bioexención (Instituto de Salud Pública de Chile, 2007).

No hace falta la demostración de Biodisponibilidad (BA por sus siglas en inglés) o Bioequivalencia (BE por sus siglas en inglés) *in vivo* para los productos medicamentosos que contienen sustancias medicamentosas de la Clase 1, siempre que los ingredientes activos usados en la forma posológica no afecten significativamente la absorción de los ingredientes activos (Food and Drugs Administration, 2010).

## **E. BIOEXENCIÓN**

Además de las pruebas de control de calidad rutinarias, se han utilizado las pruebas de disolución comparativa para la exención de los requisitos de bioequivalencia (bioexenciones).

La aprobación de productos similares empleando estudios comparativos de liberación-disolución *in vitro*, deberían basarse en la generación de perfiles cinéticos de disolución,

en lugar del clásico Test de Disolución de Farmacopea (generalmente de uno o dos puntos), salvo excepciones bien establecidas y apropiadamente documentadas.

Medicamentos que pueden optar por la bioexención mediante estudios *in vitro* para establecer equivalencia terapéutica.

1. Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y de disolución rápida (> 85% liberados en 30 min) que contengan ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) que pertenecen a la Clase I, siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del fármaco.
2. Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y disolución muy rápida (> 85% liberados en 15 min) que contengan IFAs que pertenecen a la Clase III, siempre que contengan los mismos excipientes en cantidades muy similares.
3. Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata que contengan IFAs que Clase II (ácidos débiles) siempre que el IFA tenga un ratio dosis: solubilidad de 250 mL o menos a pH 6.8 y el producto multifuente se disuelve rápidamente (85% o más en pH 6.8 en 30 minutos. o menos) y si el perfil de disolución es similar al producto de referencia a pH 1.2, 4.5 y 6.8.
4. Nuevas dosificaciones de medicamentos con IFA destinados a ser absorbidos para su distribución sistémica, siempre que sean elaborados por el mismo laboratorio fabricante, en las mismas instalaciones de manufactura, con los mismos procedimientos y además que cumplan con las siguientes condiciones:
  - a. Tener farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica.
  - b. Tener similar composición cualitativa de las diferentes dosificaciones.
  - c. Tener similar proporción entre IFA y excipientes para las diferentes dosificaciones, o en el caso de contenidos muy bajos de IFA, la proporción entre los excipientes sea la misma.

- d. Haber realizado un estudio para establecer equivalencia terapéutica para al menos una de las dosificaciones del producto (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la dosificación menor por razones de seguridad, en este caso se debe asegurar que con las dosis mayores no hay problemas de solubilidad).

Se exceptúan las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico de liberación prolongada, las que deben ser evaluadas caso a caso (Placencia Medina, 2010).

## **F. ESTUDIOS PREVIOS DE DISOLUCIÓN EN LATINOAMÉRICA**

### **1. Argentina**

- a) En el 2005 María Volonte, María Escales y Carolina Gorriti, realizaron un estudio para determinar la equivalencia terapéutica de comprimidos de Clorhidrato de propranolol, concluyendo que no todas las especialidades medicinales conteniendo clorhidrato de propranolol 40 mg, en su forma farmacéutica comprimidos, a la fecha de estudio, son equivalentes farmacéuticos (Volonte, Escales, & Gorriti, 2005).
- b) En 1995 Marcela Gonzales, Patricia Retaco, María Pizzorco y María Volonte, realizaron un estudio comparativo de la disolución de comprimidos de Clorhidrato de propranolol, concluyendo que no todos los productos analizados son equivalentes (Gonzales, Retaco, Pizzorco, & Volonte, 1995).

### **2. Colombia**

- a) En 1995 Héctor Galván, Noralba Sierra, Miguel Garay y Néstor Ramírez, realizaron un estudio comparativo de la cinética de disolución de clorhidrato de propranolol en forma de tabletas de 40mg para cuatro marcas comerciales del mercado nacional, concluyendo que hay diferencias significativas entre los tiempos de

disolución del principio activo para las formas farmacéuticas estudiadas (Galván, Sierra, Garay, & Ramírez, 1995).

## **G. ESTUDIOS PREVIOS DE DISOLUCIÓN EN GUATEMALA**

Existen estudios previos de otros principios activos utilizando perfiles de disolución de diferentes productos farmacéuticos fabricados en Guatemala, comparados con el medicamento innovador.

1. En 2011 María Fernanda Fuentes Ureta, realizó una comparación entre los perfiles de disolución de Clorhidrato de metformina tabletas 850mg genérico de marcas comerciales de producción guatemalteca y el medicamento original. Concluyendo que dos de las tres marcas evaluadas se consideran equivalentes terapéuticos del medicamento de referencia (Ureta Fuentes, 2011).
2. En 2011 Ana Lucía Llerena Chang, realizó una comparación entre los perfiles de disolución de tabletas de Ciprofibrato 100mg genérico de 3 marcas comerciales de producción guatemalteca y el producto innovador. Concluyendo que únicamente un medicamento genérico cumple con el factor de similitud respecto a la marca original (Llerena Chang, 2011).
3. En el 2011 Luis Roberto Leiva Anderson, realizó un estudio sobre la intercambiabilidad terapéutica de Ciprofloxacina genérica 500mg tableta recubierta elaborada en Guatemala. Concluyendo que los 4 medicamentos genéricos son intercambiables con el innovador (Leiva, 2011).
4. En el año 2010 Claudia Ivonne Fernández Theissen, realizó un estudio sobre la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de Doxiciclina de los 3 principales medicamentos genéricos importados a Guatemala con el innovador. Concluyendo que los medicamentos genéricos estudiados no son intercambiables con el innovador (Fernández, 2010).

5. En el año 2010 Noelia Susana Solares Muralles, realizó una comparación entre los perfiles de disolución de Albendazol genérico de 3 marcas comerciales de producción guatemalteca y el producto innovador según la USP 30. De acuerdo al modelo independiente (F1 y F2) sólo el producto genérico C cumplió con los factores de diferencia y similitud (Solares Muralles, 2010).
6. En el año 2009, Cristian Alejandro Castillo Vargas, realizó el análisis de todas las marcas genéricas de comprimidos de Warfarina Sódica de 5 mg producidas en Guatemala versus el medicamento de patente. Se concluyó que 2 de las 3 marcas nacionales cumplieron con el criterio de aceptación, mientras que la tercera marca genérica no cumplió. Esto indica que son productos eficaces en su absorción y tiene un tiempo de liberación similar al producto de patente (Castilla Vargas, 2009).
7. En el año 2008, Ana Beatriz Velásquez Solís, realizó un estudio sobre la intercambiabilidad terapéutica entre las formulaciones de Captopril de producción guatemalteca con el producto original; in vitro por medio de perfiles de disolución. Se concluyó que ninguno de los 2 productos genéricos analizados poseen intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador; sin embargo el producto genérico A posee una velocidad de disolución similar al producto innovador (Velásquez Solis, 2008).
8. En el año 2008, Igor de Gandarias López, realizó la determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en cápsulas producidas por laboratorios nacionales comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución, se comprobó la intercambiabilidad de ambos genéricos con la comparación de perfiles de disolución por medio de un enfoque dependiente de modelo utilizando el factor de similitud y de diferencia (De Gandarias López, 2008).

9. En el año 2007, Silvia Yaneth Sajquim Méndez, realizó la equivalencia terapéutica entre Aciclovir genérico y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución, obtuvo que los 3 genéricos cumplen con el porcentaje de disolución obtenido a los 45 minutos en base a las especificaciones de Farmacopea de los Estados Unidos XXIX, (USP) comparado con el innovador (Sajquim Méndez, 2007).
10. En el año 2006, Walter Romeo Mansilla Cortez, realizó la comparación de 7 formulaciones genéricas de Glibenclamida que se producen en Guatemala comparándolos con la formulación original por medio de ensayos de disolución *in vitro* según la USP 27. Cuatro muestras no cumplieron con los requisitos de disolución propuestos por la USP y solamente tres muestras cumplieron con los requisitos de bioequivalencia especificados para los coeficientes F1 y F2. Se concluyó que los productos de farmacéuticas comerciales poseen una mejor disolución que sus homólogos de distribución en salud pública (Mansilla Cortez, 2006).
11. En el año 2006, Cira Victoria Gaitán Cerezo, realizó un estudio con el objetivo de evaluar el perfil de disolución de Fenitoína sódica en cápsulas de 100 mg entre el medicamento original y 3 productos genéricos manufacturados por laboratorios nacionales y determinar si cumplían con las especificaciones de disolución según la USP 27 para perfiles de disolución. Según el factor de similitud obtenido, solo un medicamento cumple con la curva del perfil de disolución al resultar similar con el de referencia (Gaitan Cerezo, 2006).
12. En el año 2006, José Pablo Kreltz Guzmán, realizó un estudio para determinar la Intercambiabilidad terapéutica entre Ranitidina genérica guatemalteca y la original por medio de comparación de perfiles de disolución, obtuvo que la ranitidina genérica guatemalteca no alcanzó el límite de similitud igual o mayor a 50 comparado con la ranitidina original. Se estableció que el medicamento genérico evaluado no es equivalente terapéutico, por lo que no se puede determinar su intercambiabilidad terapéutica con su análogo original (Kreltz Guzmán, 2006).

13. En el año 2005, Avser Alarcón E., llevó a cabo la evaluación del perfil de disolución de Carbamazepina en tabletas de liberación inmediata a tres productos comerciales de Guatemala obteniendo que el factor de similitud para uno de los productos no muestra diferencia significativa, por lo que es equivalente terapéutico (Alarcon E., 2005).
  
14. En el año 2003, Hebe Barrientos M., llevó a cabo la evaluación in vitro de Celecoxib en preparaciones sólidas de administración oral de industrias nacionales contra el innovador obteniendo que cumplen con los criterios de disolución en el tiempo determinado (Barrientos M., 2003).

## IV. JUSTIFICACIÓN

América Latina está sufriendo una transición epidemiológica al adquirir estilos de vida urbano-industriales que están típicamente asociados con un aumento de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares (CARMELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities, 2008). Actualmente, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en Centro América y por consiguiente en nuestro país (Organización Panamericana de la Salud, 2007). Por lo anterior, se considera importante el análisis del Clorhidrato de Propranolol ya que está indicado principalmente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (Katzung, 2009). Debido a que el tratamiento de estas patologías es largo o crónico, significa un gasto significativo para el paciente, por lo que los fármacos genéricos representan una opción más económica.

Debido a que las leyes de nuestro país no exigen que los medicamentos genéricos cumplan con estudios de bioequivalencia que demuestren la intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador, no se puede asegurar que los guatemaltecos que utilizan medicamentos genéricos estén recibiendo un efecto terapéutico por parte de estos fármacos; y tomando en cuenta la popularidad que tienen éstos actualmente en el mercado guatemalteco es necesario realizar estudios comparativos para poder determinar su eficacia.

Por las razones antes mencionadas se considera importante la realización del presente estudio, ya que se compararan por medio ensayos de disolución (de cuervas de disolución, concentración contra tiempo) el comportamiento de los medicamentos genéricos y el medicamento innovador. Por medio del coeficiente de similitud y el coeficiente de diferencia se determinará si los medicamentos genéricos en estudio se comportan de manera similar y no difieren significativamente del medicamento innovador; y de esta manera considerarlos bioequivalentes, y por lo tanto intercambiables terapéuticamente. Por lo que resultados podrán servir para determinar si la liberación del principio activo de los medicamentos genéricos guatemaltecos es similar al innovador, en cuanto a su disolución, y con esto brindar un respaldo científico que garantice su efectividad.

## **V. OBJETIVOS**

### **A. GENERAL**

Determinar si las tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg genéricas elaboradas en la industria nacional son equivalentes terapéuticos del medicamento innovador.

### **B. ESPECÍFICOS**

1. Realizar el perfil de disolución de las tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg del medicamento innovador y los medicamentos genéricos de producción nacional.
2. Determinar el cumplimiento del porcentaje de disolución de Clorhidrato de Propranolol de las tabletas producidas en la industria nacional.

## **VI. HIPÓTESIS**

Las tabletas genéricas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg producidas por laboratorios nacionales son equivalentes terapéuticos del medicamento innovador, con la misma dosis y forma farmacéutica.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### A. UNIVERSO Y MUESTRA.

El universo de estudio lo constituyeron todas las tabletas que contenían 40 mg de Clorhidrato de Propranolol como principio activo, de productos genéricos producidos en Guatemala y que contaban con Registro Sanitario Vigente.

Se evaluaron tres lotes diferentes del medicamento innovador y el medicamento genérico A, y dos lotes diferentes del medicamento genérico B, debido a que son los únicos vigentes disponibles en el mercado.

### B. MATERIALES.

#### 1. Equipo

- a) Aparato de Disolución Hanson Research SR&PLUS con Aparato 1 (Canastilla).
- b) Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Perkin Elmer Lambda 25
- c) Balanza Analítica Mettler
- d) Termómetro
- e) Cronómetro

#### 2. Reactivos

- a) Estándar de Clorhidrato de Propranolol
- b) Ácido clorhídrico concentrado
- c) Agua desmineralizada

#### 3. Cristalería

- a) Beakers
- b) Balones volumétricos
- c) Probetas

- d) Embudos de vidrio
- e) Tubos de ensayo
- f) Pipetas volumétricas
- g) Varillas de agitación
- h) Vidrios de reloj

#### **4. Otros**

- a) Papel filtro
- b) Papel aluminio
- c) Papel absorbente
- d) Pipeteador
- e) Pizeta
- f) Jeringas de plástico
- g) Espátula de acero inoxidable
- h) Gradilla
- i) Cánulas
- j) Bata
- k) Guantes
- l) Lentes de seguridad

### **C. MÉTODOS.**

#### **1. Procedimiento**

La prueba de disolución se llevó a cabo según el ensayo físico 711 de la Farmacopea de los Estados Unidos de América XXXVII, bajo las siguientes condiciones: Aparato 1 a 100 rpm utilizando 1000 mL de ácido clorhídrico diluido (1:100) como medio de disolución, durante 40 minutos.

La tolerancia de la prueba indica que no menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de propranolol disuelta en 30 minutos.

**a) Preparación de reactivos**

Para preparar 6.5 litros del medio, ácido clorhídrico diluido, se tomaron 65 mL de ácido clorhídrico concentrado (37%) y se llevó con agua destilada a un volumen de 6500mL.

**b) Preparación del estándar**

Se pesaron 20 mg de estándar de clorhidrato de propranolol en un matraz volumétrico de 50 mL, se llevó a volumen con ácido clorhídrico 1:100. De esta solución se pipetearon 5mL a un balón de 50 mL, aforando con el mismo solvente (para una concentración final de 0.04 mg/mL).

**c) Barrido electrónico del estándar**

Se realizó un barrido electrónico en un rango de 200 a 400 nm (UV-VIS), y se corroboró la longitud de onda de mayor absorción del Clorhidrato de Propranolol que especifica la monografía, siendo esta 289nm.

**d) Procedimiento de disolución**

- i. Se midieron 1000mL de medio y fueron agregados en cada uno de los vasos del disolutor. Se colocó cada tableta en su respectiva canastilla y se esperó a que la temperatura del medio de todos los vasos estuviese a  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Luego se bajaron las canastillas e inmediatamente se puso a trabajar el equipo (100 rpm por 40min).
- ii. Cada 10 minutos se retiró una muestra de una zona equidistante entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla.

- iii. Se determinó la absorbancia de la solución de prueba a una longitud de 289nm, siendo éstas corregidas por un estándar de referencia.

## **2. Diseño de la investigación**

### **a) Diseño estadístico**

Es un estudio de tipo aplicado, el cual se clasifica como cuantitativo correlacional, basado en una comparación de medias para poder determinar si son equiparables los medicamentos en estudio.

### **b) Diseño metodológico**

La selección de los productos analizados en el estudio se limitó a los productos genéricos de Clorhidrato de Propranolol fabricados en Guatemala con Registro Sanitario de Medicamentos Vigente, que presentaron las mismas características, dosis y forma farmacéutica que el producto innovador. Los puntos de muestreo o compra de estos medicamentos se realizaron de forma aleatorizada.

Cada prueba de disolución in vitro se realizó con 12 tabletas del producto en análisis, evaluando tres distintos lotes del medicamento innovador y genérico A, y dos lotes del genérico B, ya que son los únicos vigentes disponibles en el mercado. La curva de disolución se realizó a partir de cuatro puntos de muestreo (10, 20, 30 y 40 minutos).

### 3. Método de análisis e interpretación de resultados

Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud para la comparación de perfiles de disolución. El modelo de acercamiento independiente utiliza el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f1) calcula el porcentaje (%) de diferencia entre dos curvas, y el (f2) el de la similitud;

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

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

En donde,

n = Número de puntos de muestreo

R<sub>t</sub> = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo (cada 10 minutos) para el producto de referencia

T<sub>t</sub> = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para cada producto bajo estudio.

El criterio de aceptación para el factor de diferencia (f1) se establece en un rango de 0 – 15 en donde valores de f1 debajo de 15 aseguran la similitud o equivalencia de las curvas comparadas y el factor de similitud (f2) se establece en un rango de 50% – 100%, en donde los valores obtenidos para f2 mayores a 50% aseguran igualdad entre las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba y referencia

## VIII. RESULTADOS

Tabla No. 1 Concentraciones obtenidas por el perfil de disolución del producto innovador.

PRODUCTO INNOVADOR								
PUNTOS DE MUESTREO	10 MINUTOS		20 MINUTOS		30 MINUTOS		40 MINUTOS	
LOTE	Concentración (mg)	Porcentaje (%)						
1	38.12	95.30	48.11	120.28	48.67	121.70	49.54	123.85
2	38.13	95.32	42.24	105.61	42.62	106.55	43.30	108.24
3	36.48	91.20	40.34	100.85	40.72	101.80	40.94	102.36
PROMEDIO	37.58	93.94	43.56	108.91	44.00	110.01	44.59	111.48
DESVIACIÓN ESTÁNDAR "S"	0.95		4.05		4.15		4.44	
COEFICIENTE DE VARIACIÓN "CV" (%)	2.52		9.30		9.44		9.96	

Fuente: Datos experimentales.

Tabla No. 2 Concentraciones obtenidas por el perfil de disolución del producto genérico A.

PRODUCTO GENÉRICO A								
PUNTOS DE MUESTREO	10 MINUTOS		20 MINUTOS		30 MINUTOS		40 MINUTOS	
LOTE	Concentración (mg)	Porcentaje (%)						
1	41.05	102.62	41.94	104.86	43.35	108.37	43.69	109.21
2	41.55	103.87	45.30	113.26	46.12	115.31	45.90	114.76
3	39.90	99.75	40.59	101.47	40.48	101.19	40.61	101.52
<b>PROMEDIO</b>	40.83	102.08	42.61	106.53	43.32	108.29	43.40	108.50
<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR "S"</b>	0.84		2.43		2.82		2.66	
<b>COEFICIENTE DE VARIACIÓN "CV" (%)</b>	2.07		5.70		6.52		6.12	

Fuente: Datos experimentales.

Tabla No. 3 Concentraciones obtenidas por el perfil de disolución del producto genérico B.

PRODUCTO GENÉRICO B								
PUNTOS DE MUESTREO	10 MINUTOS		20 MINUTOS		30 MINUTOS		40 MINUTOS	
LOTE	Concentración (mg)	Porcentaje (%)						
1	39.38	98.44	39.70	99.26	40.31	100.78	40.27	100.67
2	40.39	100.97	40.45	101.14	40.17	100.43	41.11	102.77
PROMEDIO	39.88	99.70	40.08	100.20	40.24	100.61	40.69	101.72
DESVIACIÓN ESTÁNDAR "S"	0.71		0.53		0.10		0.59	
COEFICIENTE DE VARIACIÓN "CV" (%)	1.79		1.33		0.25		1.46	

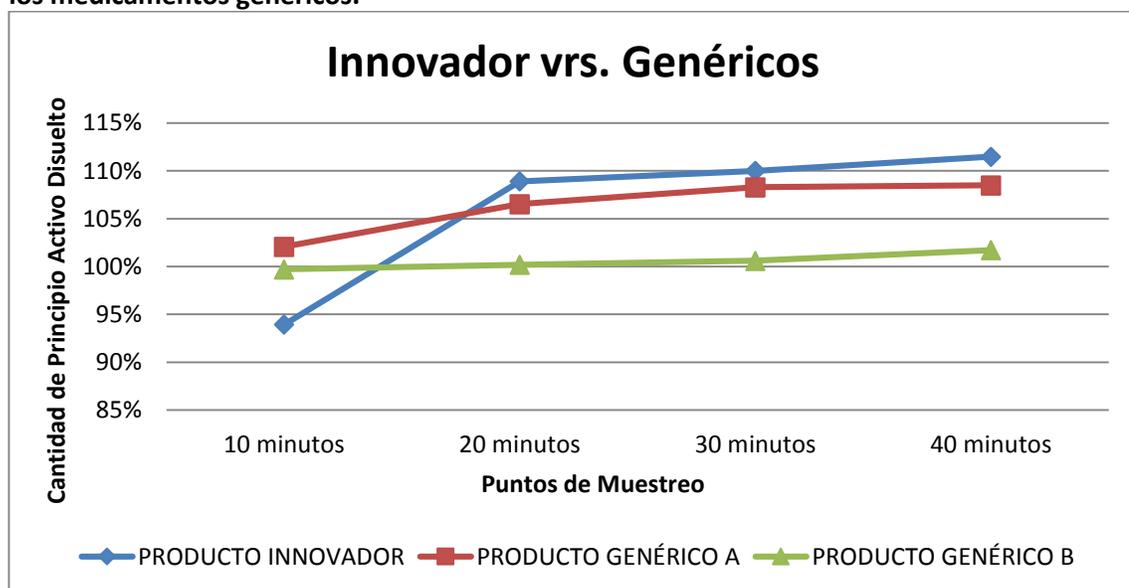
Fuente: Datos experimentales.

**Tabla No. 4 Comparación de los porcentajes de disolución del medicamento Innovador y los medicamentos genéricos.**

PUNTO DE MUESTREO	PRODUCTO INNOVADOR (%)	PRODUCTO GENÉRICO A (%)	PRODUCTO GENÉRICO B (%)
10 minutos	93.94	102.08	99.70
20 minutos	108.91	106.53	100.20
30 minutos	110.01	108.29	100.61
40 minutos	111.48	108.50	101.72

Fuente: Datos experimentales.

**Gráfica No. 1 Comparación de los porcentajes de disolución del medicamento Innovador y los medicamentos genéricos.**



Fuente: Datos experimentales.

**Tabla No. 5 Factor de Diferencia (f1) y Factor de Similitud (f2) de los productos genéricos.**

	f1 (Factor de diferencia)	Criterio de aceptación para f1	Dictamen	f2 (Factor de similitud)	Criterio de aceptación para f2	Dictamen
Producto Genérico A	0.25	No mayor de 15	Cumple	66.46	No menor de 50	Cumple
Producto Genérico B	5.21		Cumple	53.23		Cumple

Fuente: Datos experimentales.

## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es posible afirmar que un producto farmacéutico genérico de clase uno (alta solubilidad y alta permeabilidad) es intercambiable, si se demuestra por medio de pruebas *in vitro* comparativas que dicho producto es equivalente al producto innovador.

El empleo de estudios de liberación-disolución *in vitro*, se sustenta en el hecho de que después de la administración de un medicamento sólido por vía oral, la absorción del principio activo depende de los procesos de liberación y disolución del mismo.

La presente investigación se basó en la determinación de la bioequivalencia terapéutica de las tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40mg genéricas producidas por laboratorios nacionales y que cuentan con registro vigente (dos según los registros del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social) y el producto innovador, por medio de perfiles de disolución.

El producto innovador se utiliza como referencia, ya que su comportamiento es considerado ideal, debido a que, por ser el primero en salir al mercado debió evaluarse y comprobarse su eficacia y seguridad.

Para la realización de dichos perfiles, se utilizaron tres lotes diferentes para el medicamento innovador y genérico A, y dos lotes diferentes para el genérico B debido a que son los únicos vigentes disponibles en el mercado. Esto no afecta la interpretación de los resultados, ya que la normativa internacional permite la realización de este tipo de estudios con al menos dos lotes del producto que está siendo evaluado.

Las curvas de disolución se realizaron por medio de cuatro puntos de muestreo (10, 20, 30 y 40 minutos), pese a que la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXVII) indica que la prueba de disolución es de 30 minutos, se agregó un punto más de muestreo, ya que esto permite aumentar el nivel de confianza del estudio (ver anexo D, E y F).

En las tablas No. 1, 2 y 3 se recopilan los resultados obtenidos durante el proceso de disolución del medicamento innovador, el medicamento genérico A y el medicamento genérico B, respectivamente. Se puede observar que el coeficiente de variación en el punto más cercano de muestreo (10 minutos) es menor al 20% y el de los puntos subsiguientes no es mayor a 10%, por lo que se permite el uso de datos medios para este análisis, es decir, que de los datos obtenidos por las doce tabletas de cada lote se utilizan las medias para realizar la curva de disolución y de esta manera comparar cada medicamento genérico con el innovador. También en estas tablas puede observarse que, los cinco lotes de producción nacional evaluados cumplen con las especificaciones de disolución establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXVII), ya que a los 30 minutos todos los lotes presentaron una disolución mayor a 75%.

En la Tabla No. 4 y Gráfica No.1 se muestran los valores de disolución medios de Clorhidrato de Propranolol de las curvas de disolución en cada intervalo de tiempo. Usando estos valores se evaluó por medio del modelo de acercamiento independiente la similitud en dilución porcentual entre la curva de disolución del producto innovador y los medicamentos genéricos; y a su vez se calculó la diferencia porcentual entre las dos curvas en cada punto temporal, que es una medida del error relativo entre las dos curvas (ver anexo G y H).

La Tabla No. 5 muestra el resultado obtenido por cada medicamento genérico. El medicamento genérico A presentó un factor de diferencia de 0.25 y un factor de similitud de 66.46, mientras que el medicamento genérico B mostró un factor de diferencia y un factor de similitud de 5.21 y 53.23, respectivamente. Si bien ambos factores son de mucha utilidad para determinar la equivalencia de los medicamentos genéricos con el medicamento innovador; en principios activos que se disuelven rápidamente (por lo menos 85% en 15 minutos), como el caso del Clorhidrato de Propranolol (ver tablas No. 1, 2 y 3); el factor de diferencia ( $f_1$ ) es más importante, porque debido a la elevada solubilidad del principio activo todos los medicamentos tienden a iniciar la curva de forma muy similar.

Para que las curvas se consideren similares, los valores de  $f_1$  deberán estar cerca de 0 (entre 0-15), y los valores de  $f_2$  deberán estar cerca de 100 (entre 50-100).

En base a los resultados obtenidos, se determina que las curvas de disolución de los dos medicamentos genéricos de producción nacional son similares a las del producto innovador, por lo que se pueden considerar intercambiables terapéuticamente.

Dado que los estudios de perfiles de disolución permiten demostrar la intercambiabilidad terapéutica de un medicamento genérico, es importante la realización de los mismos para garantizar la eficacia y calidad de productos que se encuentran al alcance de los guatemaltecos.

## X. CONCLUSIONES

- A. Ambos genéricos evaluados demostraron mediante el factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2) que poseen una curva de disolución similar al medicamento innovador, por lo que se afirma su intercambiabilidad terapéutica.
  
- B. Los dos medicamentos genéricos de producción nacional evaluados cumplen con las especificaciones de disolución establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos XXXVII.

## **XI. RECOMENDACIONES**

- A. Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social establezca claramente como denominar a los medicamentos genéricos no intercambiables y los medicamentos genéricos intercambiables.
  
- B. Que el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines incluya obligatoria u opcionalmente la prueba de perfiles de disolución para la obtención del registro sanitario, y si fuera la segunda opción, incluir en la etiqueta que el producto es bioequivalente, para que se conozca como la mejor opción (en relación con los productos que no realizan esta prueba), haciéndolo competitivo ante el mercado nacional e internacional.
  
- C. Realizar el perfil de disolución de otro principio activo de amplio uso en la población guatemalteca, para de esta forma ir dando a conocer y aumentar la realización de este tipo de pruebas para asegurar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos.

## XII. REFERENCIAS

- IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica. (2005). *Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (in vivo e in vitro) las bioexenciones y las estrategias para su implementación*. República Dominicana.
- Alarcon E., A. I. (2005). *Evaluación de los perfiles de disolución de Carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala*. Guatemala.
- Aliaga , R., & Pozo, T. (2010). *Estudio de Equivalencia In vitro de Ciclosporina en cápsulas de gelatina blanda empleadas en el HNERM*. Perú.
- Arias, T. (1999). *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud.
- Barrientos M., H. (2003). *Evaluación de la disponibilidad in vitro de Colecosib en preparados sólidos de administración oral*. Guatemala.
- Bocanegra, K. (s/f). *Patentes y medicamentos genéricos en Brasil Generalidades, evolución y actualidad (2001-2010)*. Brasil.
- Bustos Martinez, M., Cabeza Sepúlveda, C., Castro Iturra, J., & Camilo Poblete, P. (2010). *Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer bioequivalencia terapéutica de propranolol*.
- CARMELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities. (Enero de 2008). *The American Journal of Medicine*, 121(1).
- Castillo Vargas, C. A. (2009). *Perfil de disolución de comprimidos de Warfarina sódica de 5mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder*. Guatemala.
- De Gandarias López, I. (2008). *Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en cápsulas producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución*. Guatemala.
- Fernández, C. (2010). *Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de Doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala, comparados con el medicamento innovador mediante perfiles de disolución*.

- Food and Drugs Administration. (2000). *Guidance for industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms based on Biopharmaceutics Classification System*. USA.
- Food and Drugs Administration. (24 de 2 de 2010). Recuperado el 11 de 3 de 2013, de 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.: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm>
- Gaitan Cerezo, C. V. (2006). *Contribución al estudio del perfil de disolución de fenitoína sódica, en cápsulas manufacturadas por laboratorios nacionales*. Guatemala.
- Galván, H., Sierra, N., Garay, M., & Ramírez, N. (1995). Estudio comparativo de la cinética de disolución de clorhidrato de propranolol en forma de tabletas de 40mg para cuatro marcas comerciales del mercado nacional. *Revista Colombiana de Ciencias Farmacéuticas*, 45-50.
- García Arieta, A., Hernández García, C., & Avendaño Sóla, C. (2010). Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. *IT del Sistema Nacional de Salud*, 71-82.
- Gonzales, M., Retaco, P., Pizzorco, P., & Volonte, M. (1995). *Estudio comparativo de la disolución de comprimidos de Clorhidrato de propranolol*.
- Goodman, & Gilman. (2011). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México D.F.: McGrawHill.
- Infomed, R. d. (s.f.). *Glosario de términos farmacológicos*. Recuperado el 8 de Marzo de 2013, de <http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/>
- Instituto de Salud Pública de Chile . (2007). *Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales*. Chile.
- Iturriaga, V., Saavedra, I., Ávila , L., & Quiñones, L. (2011). Estudios de bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos. *CUADERNOS MEDICO SOCIALES (SANTIAGO DE CHILE)*, 6679.
- Katzung, B. (2009). *Farmacología básica y clínica*. China: Editorial McGraw Hill.

- Kreltz Guzmán, J. P. (2006). *Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución*. Guatemala.
- Leiva, L. (2011). *Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de Ciprofloxacina genérica de 500mg en tableta recubierta elaborada en Guatemala a través de perfiles de disolución*.
- 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 licenciatura en Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Mansilla Cortez, W. R. (2006). *Comparación de la cinética de disolución de genéricos de Glibenclamida de producción nacional para determinar su similitud en biodisponibilidad con respecto a la presentación original*. Guatemala.
- Medina Arángo, Á. P. (2009). Bioexenciones y Estudios de Bioequivalencia in vitro. *Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica*, 9-15.
- Organización Panamericana de la Salud. (2007). *Salud en las Américas*.
- Organización Panamericana de la Salud. (2011). *Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos*. Washington D.C.
- Organización Panamericana de la Salud. (2011). *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos*. Washington D.C.
- Placencia Medina, M. D. (2010). *La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: estudio*. Tesis Doctoral en Farmacia y Bioquímica, UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, Perú.
- Sajquim Méndez, S. Y. (2007). *Bioequivalencia terapéutica entre Aciclovir genérico y el innovador por medio de la comparación de perfiles de disolución*. Guatemala.
- Solares Muralles, N. S. (2010). *Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol genérico de producción guatemalteca y el producto innovador*. Guatemala.
- Ureta Fuentes, 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 Licenciatura Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

- Vallet. (10 de 11 de 2010). Recuperado el 20 de 08 de 2013, de <http://medicamentos.doctissimo.es/farmacos/medicamentos-genericos/las-patentes-de-los-medicamentos-genericos.html>
- Velásquez Solis, 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*. Guatemala.
- Volonte, M., Escales, M., & Gorriti, C. (2005). *Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo Clorhidrato de Propranolol*.
- World Health Organization. (s/f). *World Health Organization*. Recuperado el 20 de 8 de 2013, de <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/index.html>

### XIII. ANEXOS

#### A. TERMINOLOGÍA

1. **Medicamento Original:** especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de un nuevo producto y/o un nuevo principio activo (fases preclínica y fases clínicas I, II y III). Este fármaco obtiene la patente de producto mediante un proceso de investigación que incluye síntesis química, desarrollo preclínico, galénico y clínico. La patente facilita la exclusividad de fabricación y comercialización de la sustancia durante al menos 20 años (Llerena Chang, 2011).

*Food and Drug Administration –FDA-* : Es el medicamento que ha sido desarrollado por investigación: Pre clínica a clínicos: Fase I, Fase II, y Estudios de Fase III cuyo objetivo es evaluar la eficacia comparada y se realiza en pacientes de diversos países y centros de investigación multicéntricos, en un número de 5000 a 10000. Por los resultados de las investigaciones y determinado la eficacia y seguridad del medicamento innovador, se solicita el registro, en la FDA, donde se entrega las evidencias del estudio. El principio activo (PA) del medicamento es patentado por la compañía farmacéutica, de acuerdo con las normativas vigentes en la materia, en el país de origen. Esto último le confiere a la compañía la exclusividad de comercialización del producto, por un plazo variable (15 a 20 años) (Placencia Medina, 2010).

2. **Medicamento Genérico o Multifuente:** es el producto farmacéutico cuyo nombre corresponde con la denominación común internacional del principio activo, recomendado por la Organización Mundial de la Salud –OMS- y no es identificado con el nombre de marca (Infomed). Medicamento que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento innovador ha sido demostrada por estudios de biodisponibilidad (Placencia Medina, 2010).

*OMS*: Es un producto de origen multifuentes, que aparece en el mercado una vez vencida la patente y está constituido por principios activos de demostrada eficacia y seguridad, estos deben ser bioequivalentes e intercambiables.

*FDA*: Son aquellos que se comercializan con su nombre genérico o denominación común internacional (DCI). Para su registro se le exigen pruebas de certificación de la calidad: Cinética de disolución comparativa del Medicamento Genérico Vs. Innovador (In Vitro), y la bioequivalencia estudio comparativo del medicamento innovador Vs. Genérico el fundamento es no encontrar diferencias significativas entre la farmacocinética y seguridad de ambos medicamentos. Los parámetros que se determinan son: la concentración máxima (Cmax) y Área Bajo la Curva (AUC) (Placencia Medina, 2010).

### 3. **Medicamento similar**

*OMS*: Es un producto no innovador que corresponde a la definición de producto de origen "multifuentes" o producto similar que ha demostrado Bioequivalencia y puede ser declarado Intercambiable (Placencia Medina, 2010).

### 4. **Medicamento de Referencia o Comparador**

*OMS*: Producto para el cual la eficacia y seguridad han sido establecidas. Cuando el producto innovador no se encuentre disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de referencia o el que determine la autoridad sanitaria para cada caso (Placencia Medina, 2010).

5. **Producto farmacéutico intercambiable**: es aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica (Placencia Medina, 2010).

6. **Equivalente Farmacéutico**: los productos farmacéuticos se consideran equivalentes farmacéuticos si contienen el mismo principio activo, son la misma forma farmacéutica, la misma vía de administración y son idénticos en la potencia o concentración; pero pueden diferir en características tales como la forma, la

configuración de las ranuras, los mecanismos de liberación, el envasado, los excipientes (incluyendo colores, sabores, agentes conservadores), el tiempo de expiración, y, dentro de ciertos límites, el etiquetado ( IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica, 2005).

**7. Equivalente Terapéutico**

*OMS*: Productos equivalentes desde el punto de vista farmacológico, cuyos efectos son esencialmente iguales, tanto en lo relativo a la seguridad como a la eficacia, cuando se administran en la misma dosis molar, según se puede determinar en estudios adecuados (estudios de bioequivalencia, de farmacodinámica, clínicos o *in vitro*) (Placencia Medina, 2010).

**8. Alternativa Farmacéutica:** los productos farmacéuticos se consideran alternativas farmacéuticas si contienen la misma fracción terapéutica, pero son diferentes sales, ésteres, o complejos de esa fracción, o son diferentes formas farmacéuticas o concentraciones ( IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica, 2005).

*OMS*: Productos que contienen la misma cantidad de los mismos principios activos, en la misma forma farmacéutica, que cumplen la misma norma o normas equivalentes y cuya vía de administración es la misma (Placencia Medina, 2010).

**9. Biodisponibilidad:** medida de la cantidad de fármaco o principio activo contenido en una forma farmacéutica de dosificación o producto medicamentoso que llega a la circulación sistémica y de la velocidad a la cual ocurre este proceso. La biodisponibilidad se puede expresar en relación a la administración intravenosa del principio activo (biodisponibilidad absoluta o sistémica) o a la administración, por vía oral, de un producto de referencia (biodisponibilidad relativa o comparativa) (Arias, 1999).

*FDA*: Como la capacidad y velocidad (tiempo insumido) con que un principio activo alcanza la biofase. La biodisponibilidad es la propiedad de una forma farmacéutica que determina cuánto y cómo llega la droga contenida en ella hasta la circulación sistémica (Placencia Medina, 2010).

10. **Bioequivalencia:** relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad (tasa y grado de disponibilidad) por lo cual, después de administrados en la misma dosis molar son similares a tal grado que sus efectos serían esencialmente los mismos. Por lo tanto, si hay bioequivalencia, dos productos farmacéuticos deben considerarse equivalentes terapéuticos (Arias, 1999).

FDA: Es la comparación de las biodisponibilidades de una especialidad medicinal tomada como referencia y una especialidad genérica en estudio. Se comparan los parámetros farmacocinéticos obtenidos con cada especialidad. El producto genérico es bioequivalente con el comparador cuando sus valores del área bajo la curva, se encuentran dentro del Intervalo de confianza del 90% (80%-125%) (Placencia Medina, 2010).

11. **Liberación:** Proceso mediante el cual un principio activo presente en una forma de dosificación llega a estar disponible para su absorción. En el caso de las formas farmacéuticas sólidas o en las que el medicamento no está de antemano disuelto (suspensiones), el proceso de liberación comprende la desintegración de las primeras. La liberación implica la disolución del principio activo en los fluidos corporales. El principio activo debe estar en condiciones aptas para su absorción, por ejemplo, en forma libre, o sea, no asociado a ninguna macromolécula (Arias, 1999).

12. **Disolución:** fragmentación de una forma farmacéutica o una sustancia en moléculas o iones dispersos homogéneamente en un líquido, generalmente agua o una solución acuosa (Arias, 1999).

13. **Prueba de Disolución:** determinación de carácter farmacopéico de la velocidad de disolución de un medicamento empleando ciertos aparatos (de cesta o canasta, de paleta, etc.) y determinadas condiciones de temperatura, velocidad de agitación, naturaleza del disolvente, etc. La prueba requiere generalmente una sola medición y sus resultados se expresan en unidades de tiempo requerido para que una fracción específica del medicamento presente se disuelva (Arias, 1999).

14. **Perfil de Disolución:** curva que caracteriza al proceso de disolución cuando se representa gráficamente el tiempo contra la cantidad o concentración del medicamento disuelto. Existen diversas maneras de caracterizar este proceso, incluyendo la determinación de la cinética de los procesos involucrados en la disolución del medicamento (Arias, 1999).

15. **Bioexención:** proceso regulador de aprobación de la intercambiabilidad de un producto farmacéutico (forma sólida de administración oral) por su producto innovador o líder en el mercado, cuando las evidencias de bioequivalencia se fundamentan en una prueba *in vitro* y no en una *in vivo* (Bustos Martinez, Cabeza Sepúlveda, Castro Iturra, & Camilo Poblete, 2010).

*Organización Panamericana de la Salud -OPS-:* proceso regulatorio de aprobación de un producto, donde la aplicación se aprueba a partir de la evidencia de equivalencia que no surge de estudios de bioequivalencia *in vivo* (Organización Panamericana de la Salud, 2011).

## **B. EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE BIOFARMACEÚTICAS**

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

**Clase 1:** Alta solubilidad - Alta permeabilidad

**Clase 2:** Baja solubilidad - Alta permeabilidad

**Clase 3:** Alta solubilidad - Baja permeabilidad

**Clase 4:** Baja solubilidad - Baja permeabilidad

Además, se clasifican las formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata por su disolución rápida o lenta. Dentro de este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, se puede usar el BCS como herramienta de desarrollo del fármaco para ayudar a los patrocinadores a justificar sus solicitudes de bioexenciones.

Es posible que las diferencias observadas *in vivo* entre la velocidad y el alcance de la absorción de un fármaco en dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes se deban a diferencias en la disolución del fármaco *in vivo*. Sin embargo, cuando la disolución *in vivo* de una forma posológica oral sólida de liberación inmediata (IR por sus siglas en inglés) es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el fármaco tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco dependan de la disolución y/o el tiempo de tránsito gastrointestinal del fármaco. Bajo tales circunstancias, es posible que no haga falta la demostración de biodisponibilidad o bioequivalencia *in vivo* para los productos medicamentosos que contienen sustancias medicamentosas de la Clase 1, siempre que los ingredientes activos usados en la forma posológica no afecten significativamente la absorción de los ingredientes activos. El método del BCS esbozado en esta guía puede usarse para justificar bioexenciones para sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables (Clase 1) en formas posológicas orales sólidas de IR que exhiben una disolución *in vitro* rápida usando los métodos de prueba recomendados. A continuación se presentan los métodos recomendados para determinar solubilidad, permeabilidad y disolución *in vitro*.

### **C. Solubilidad**

El límite de la clase de solubilidad se basa en la mayor concentración posológica del producto de IR objeto de una solicitud de bioexención. Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la mayor concentración posológica es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7,5. El cálculo de volumen de 250 mL se deriva de protocolos de estudios de bioequivalencia típicos que

prescriben la administración de un producto medicamentoso a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua.

#### **D. Permeabilidad**

El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en la medida de absorción (fracción de dosis absorbida, no biodisponibilidad sistémica) de una sustancia medicamentosa en el hombre y directamente en mediciones de la velocidad de transferencia de masa por la membrana intestinal humana. Como alternativa, se puede usar sistemas no humanos capaces de predecir la medida de absorción del fármaco en el hombre (p. ej., métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*). Ante la ausencia de evidencia que sugiera inestabilidad en el sistema gastrointestinal, se considera que la sustancia medicamentosa es altamente permeable cuando se determina que la medida de absorción en el hombre es del 90% o más de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa.

#### **E. Disolución**

En esta guía, se considera que un producto medicamentoso de IR es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad marcada de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 30 minutos, usando el Aparato I de la Farmacopea estadounidense (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: (1) 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) tampón de pH 4,5; y (3) tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas (Food and Drugs Administration, 2010).

### **C. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA**

#### **1. Usos terapéuticos**

Para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho, la dosis oral del propranolol suele ser de 40 a 80 mg al día. Luego se puede aumentar poco a poca la dosis hasta obtener la respuesta óptima.

También se utiliza contra arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares, contracciones ventriculares prematuras, taquiarritmias inducidas por digitálicos, infarto del miocardio, feocromocitoma, temblor esencial y para la profilaxia de la migraña.

## **2. Absorción, destino y eliminación**

El propranolol es muy lipófilo y se absorbe casi por completo después de la administración oral. Sin embargo, gran parte del fármaco es metabolizado en el hígado durante su primer paso por la circulación porta; sólo alrededor del 25% llega a la circulación general. Además se advierte una variación considerable de una persona a otra en la depuración presistémica del propranolol por parte del hígado, lo que contribuye a la enorme variabilidad en su concentración plasmática (unas 20 veces) después de la administración oral del fármaco, y es uno de los factores por los que la dosis para obtener eficacia clínica varía tanto. Una desventaja clínica del medicamento es que con el paso del tiempo es necesario incrementar muchas veces sus dosis. El grado de extracción hepática del propranolol disminuye con forme se aumenta su dosis. La biodisponibilidad de dicho fármaco puede aumentar con la ingestión simultánea de alimentos y durante la administración del fármaco por largo tiempo.

El propranolol tiene un gran volumen de distribución (4L/Kg) y penetra con facilidad en el sistema nervioso central (SNC). Cerca del 90% del fármaco en la circulación está unido a proteínas plasmáticas. Se metaboliza de manera extensa y muchos de sus metabolitos aparecen en la orina. Un producto del metabolismo por el hígado es el 4-hidroxiopropranolol, que posee actividad antagonista adrenérgica  $\beta$  moderada.

La depuración del propranolol puede variar con la corriente sanguínea hepática y la presencia de hepatopatías, y también cambia a veces durante la administración de otros medicamentos que alteran el metabolismo del hígado (Goodman & Gilman, 2011).

## D. ABSORBANCIAS DETECTADAS POR EL ESTÁNDAR.

Estándar								
	Innovador			Genérico A			Genérico B	
	Lote No 1	Lote No. 2	Lote No. 3	Lote No.1	Lote No. 2	Lote No. 3	Lote No.1	Lote No. 2
	0.77996	0.78060	0.77996	0.76921	0.77017	0.77259	0.77931	0.77933
	0.78030	0.78077	0.78032	0.76961	0.77023	0.77398	0.78015	0.78087
	0.78072	0.77838	0.78072	0.76918	0.77024	0.77477	0.78008	0.78029
	0.78061	0.78110	0.78061	0.76991	0.77069	0.77494	0.77999	0.78093
	0.78043	0.77897	0.77853	0.76979	0.77088	0.77427	0.78020	0.78119
	0.77853	0.77875	0.77838	0.76964	0.77085	0.77440	0.78049	0.78202
<b>Promedio</b>	<b>0.78009</b>	<b>0.77976</b>	<b>0.77975</b>	<b>0.76956</b>	<b>0.77051</b>	<b>0.77416</b>	<b>0.78004</b>	<b>0.78077</b>
<b>Desviación</b>	<b>0.00081</b>	<b>0.00119</b>	<b>0.00104</b>	<b>0.00030</b>	<b>0.00033</b>	<b>0.00084</b>	<b>0.00039</b>	<b>0.00090</b>
Promedio Total		0.77986889			0.77140833			0.78040417
Pureza		0.97670000			0.97670000			0.97670000
<b>Absorbancia al 100% de la concentración</b>		<b>0.79847332</b>			<b>0.78981093</b>			<b>0.79902136</b>

Fuente: Datos experimentales.

**E. ABSORBANCIAS DETECTADAS POR EL MEDICAMENTO INNOVADOR.**

	Lote No. 1				Lote No. 2				Lote No. 3			
	10 minutos	20 minutos	30 minutos	40 minutos	10 minutos	20 minutos	30 minutos	40 minutos	10 minutos	20 minutos	30 minutos	40 minutos
<b>Vaso 1</b>	0.65258	0.92972	0.96196	0.95970	0.79850	0.84719	0.86058	0.86975	0.58215	0.80547	0.81242	0.80522
<b>Vaso 2</b>	0.65502	0.93003	0.96268	0.96500	0.71290	0.84516	0.83783	0.85254	0.79407	0.81627	0.82581	0.80566
<b>Vaso 3</b>	0.80621	0.94310	0.98634	0.98973	0.67397	0.84097	0.86113	0.86226	0.76028	0.80334	0.82368	0.80725
<b>Vaso 4</b>	0.79522	0.99187	0.99764	1.03070	0.78490	0.83077	0.84970	0.86242	0.79645	0.79905	0.79962	0.82091
<b>Vaso 5</b>	0.79652	0.95971	0.95165	0.98100	0.83650	0.84764	0.80667	0.86451	0.80384	0.80158	0.80164	0.82826
<b>Vaso 6</b>	0.80952	0.98230	0.97199	0.97029	0.64680	0.84431	0.85703	0.87115	0.63060	0.80436	0.80891	0.83398
<b>Vaso 7</b>	0.78070	0.98553	0.96761	0.97025	0.83460	0.84773	0.85807	0.86691	0.63206	0.80579	0.81009	0.83521
<b>Vaso 8</b>	0.81018	0.96041	0.95364	0.98262	0.83542	0.83273	0.84942	0.86324	0.80423	0.80059	0.80713	0.82935
<b>Vaso 9</b>	0.79458	0.98803	0.99596	1.03120	0.78463	0.84196	0.86222	0.86354	0.79848	0.80002	0.80192	0.82125
<b>Vaso 10</b>	0.80770	0.94564	0.99832	0.99208	0.71413	0.84577	0.83870	0.85431	0.76172	0.80510	0.82444	0.80820
<b>Vaso 11</b>	0.76801	0.97815	0.94851	1.02970	0.79761	0.84675	0.86090	0.87044	0.79347	0.81557	0.82533	0.80668
<b>Vaso 12</b>	0.65502	0.93003	0.96268	0.96500	0.71305	0.84808	0.86698	0.87043	0.58127	0.80570	0.81359	0.80553
<b>Promedio</b>	<b>0.76094</b>	<b>0.96038</b>	<b>0.97158</b>	<b>0.98894</b>	<b>0.76108</b>	<b>0.84326</b>	<b>0.85077</b>	<b>0.86429</b>	<b>0.72822</b>	<b>0.80524</b>	<b>0.81288</b>	<b>0.81729</b>
<b>Porcentaje</b>	95.30	120.28	121.68	123.85	95.32	105.61	106.55	108.24	91.20	100.85	101.80	102.36

Fuente: Datos experimentales.

**F. ABSORBANCIAS DETECTADAS POR EL MEDICAMENTO GENÉRICO A.**

	Lote No. 1				Lote No. 2				Lote No. 3			
	10 minutos	20 minutos	30 minutos	40 minutos	10 minutos	20 minutos	30 minutos	40 minutos	10 minutos	20 minutos	30 minutos	40 minutos
<b>Vaso 1</b>	0.79265	0.83153	0.85544	0.87085	0.83622	0.90574	0.93208	0.95175	0.75395	0.87784	0.78760	0.79106
<b>Vaso 2</b>	0.82154	0.82687	0.85568	0.86213	0.82462	0.89392	0.90284	0.90205	0.78806	0.78870	0.80714	0.80971
<b>Vaso 3</b>	0.82176	0.82766	0.84898	0.86145	0.81332	0.88669	0.90553	0.89326	0.78797	0.80631	0.83897	0.77441
<b>Vaso 4</b>	0.82012	0.82650	0.84574	0.86987	0.84147	0.92333	0.93777	0.91677	0.78314	0.77579	0.78907	0.84224
<b>Vaso 5</b>	0.81334	0.82322	0.86463	0.84620	0.79084	0.86079	0.87344	0.86290	0.81980	0.79072	0.77832	0.80260
<b>Vaso 6</b>	0.81563	0.82745	0.86366	0.86341	0.80820	0.89499	0.90997	0.90953	0.79707	0.78789	0.79231	0.79090
<b>Vaso 7</b>	0.80439	0.82989	0.86462	0.86214	0.80900	0.89628	0.91290	0.90929	0.80254	0.78951	0.79317	0.79067
<b>Vaso 8</b>	0.81460	0.82409	0.86518	0.84727	0.79024	0.86086	0.87462	0.86445	0.81798	0.79056	0.78048	0.80111
<b>Vaso 9</b>	0.81456	0.83165	0.84604	0.86992	0.84209	0.92402	0.93908	0.91642	0.78505	0.77644	0.79001	0.84358
<b>Vaso 10</b>	0.79173	0.82703	0.84898	0.86298	0.82457	0.88794	0.90568	0.89285	0.77583	0.80551	0.83713	0.77505
<b>Vaso 11</b>	0.82199	0.82742	0.85630	0.86297	0.82658	0.89317	0.90180	0.90225	0.78885	0.78970	0.80762	0.81046
<b>Vaso 12</b>	0.79336	0.83457	0.85612	0.87185	0.83700	0.90647	0.93334	0.95465	0.75402	0.83810	0.78888	0.79039
<b>Promedio</b>	<b>0.81047</b>	<b>0.82816</b>	<b>0.85595</b>	<b>0.86259</b>	<b>0.82035</b>	<b>0.89452</b>	<b>0.91075</b>	<b>0.90635</b>	<b>0.78786</b>	<b>0.80142</b>	<b>0.79923</b>	<b>0.80185</b>
<b>Porcentaje</b>	102.62	104.86	108.37	109.21	103.87	113.26	115.31	114.75	99.75	101.47	101.19	101.52

Fuente: Datos experimentales.

## G. ABSORBANCIAS DETECTADAS POR EL MEDICAMENTO GENÉRICO B.

	Lote No. 1				Lote No. 2			
	10 minutos	20 minutos	30 minutos	40 minutos	10 minutos	20 minutos	30 minutos	40 minutos
<b>Vaso 1</b>	0.75262	0.77174	0.78456	0.77928	0.79824	0.80485	0.80686	0.81782
<b>Vaso 2</b>	0.80988	0.80766	0.82258	0.82145	0.79346	0.80233	0.79918	0.81084
<b>Vaso 3</b>	0.79046	0.78904	0.80277	0.80013	0.77612	0.78812	0.78905	0.79263
<b>Vaso 4</b>	0.79071	0.78193	0.79408	0.82616	0.83118	0.82952	0.78973	0.84677
<b>Vaso 5</b>	0.81171	0.79332	0.79979	0.79089	0.83913	0.83697	0.79163	0.85384
<b>Vaso 6</b>	0.78311	0.81136	0.82588	0.80549	0.78750	0.78455	0.84154	0.80033
<b>Vaso 7</b>	0.78415	0.81164	0.82587	0.80682	0.78960	0.78610	0.83718	0.80200
<b>Vaso 8</b>	0.79014	0.79520	0.80127	0.79068	0.84028	0.83683	0.78818	0.85362
<b>Vaso 9</b>	0.81222	0.78369	0.79364	0.82663	0.83258	0.82992	0.79087	0.84705
<b>Vaso 10</b>	0.74895	0.78999	0.80457	0.80115	0.80045	0.78999	0.78726	0.79399
<b>Vaso 11</b>	0.81083	0.80925	0.82364	0.82226	0.79416	0.80359	0.79997	0.81743
<b>Vaso 12</b>	0.75403	0.77213	0.78468	0.78198	0.79819	0.80444	0.80788	0.81743
<b>Promedio</b>	<b>0.78657</b>	<b>0.79308</b>	<b>0.80528</b>	<b>0.80441</b>	<b>0.80674</b>	<b>0.80810</b>	<b>0.80244</b>	<b>0.82115</b>
<b>Porcentaje</b>	98.44	99.26	100.78	100.67	100.97	101.14	100.43	102.77

Fuente: Datos Experimentales.

#### H. CÁLCULO DEL FACTOR DE DIFERENCIA (f1) DEL MEDICAMENTO GENÉRICO A.

FACTOR DE DIFERENCIA GENERICO A (f1)					
Rt	Tt	Rt-Tt	$\Sigma(Rt-Tt)$	$\Sigma(Rt)$	$\Sigma(Rt-Tt)/\Sigma(Rt)*100$
93.94	102.08	-8.13885356	-1.0504465	424.35	0.247544919
108.91	106.53	2.38325803			
110.01	108.29	1.71842873			
111.48	108.50	2.98672031			

Fuente: Datos Experimentales.

#### I. CÁLCULO DE FACTOR DE SIMILITUD (f2) DEL MEDICAMENTO GENÉRICO A.

FACTOR DE SIMILITUD GENERICO A (f2)									
Rt	Tt	Rt-Tt	$(Rt-Tt)^2$	$\Sigma((Rt-Tt)^2)$	$1+(1/n)*\Sigma((Rt-Tt)^2)$	$(1+(1/n)*\Sigma((Rt-Tt)^2))^{-0.5}$	$(1+(1/n)*\Sigma((Rt-Tt)^2))^{-0.5}*100$	$\text{Log}(1+(1/n)*\Sigma((Rt-Tt)^2))^{-0.5}*100$	$50*\text{Log}(1+(1/n)*\Sigma((Rt-Tt)^2))^{-0.5}*100$
93.94	102.08	-8.13885356	66.2409373	83.794352	21.9485879	0.21345027	21.34502696	1.329296708	66.46483539
108.91	106.53	2.38325803	5.67991883						
110.01	108.29	1.71842873	2.95299731						
111.48	108.50	2.98672031	8.9204982						

Fuente: Datos Experimentales

**J. CÁLCULO DEL FACTOR DE DIFERENCIA (f1) DEL MEDICAMENTO GENÉRICO B.**

FACTOR DE DIFERENCIA GENERICO B (f1)					
Rt	Tt	Rt-Tt	$\Sigma(Rt-Tt)$	$\Sigma(Rt)$	$\Sigma(Rt-Tt)/\Sigma(Rt)*100$
93.94	99.70	-5.76443374	22.1184016	424.35	5.212353034
108.91	100.20	8.71436772			
110.01	100.61	9.40562008			
111.48	101.72	9.76284757			

Fuente: Datos Experimentales.

**K. CÁLCULO DE FACTOR DE SIMILITUD (f2) DEL MEDICAMENTO GENÉRICO B.**

FACTOR DE SIMILITUD GENERICO B (f2)									
Rt	Tt	Rt-Tt	$(Rt-Tt)^2$	$\Sigma((Rt-Tt)^2)$	$1+(1/n)*\Sigma((Rt-Tt)^2)$	$(1+(1/n)*\Sigma((Rt-Tt)^2))^{-0.5}$	$(1+(1/n)*\Sigma((Rt-Tt)^2))^{-0.5}*100$	$\text{Log}(1+(1/n)*\Sigma((Rt-Tt)^2))^{-0.5}*100$	$50*\text{Log}(1+(1/n)*\Sigma((Rt-Tt)^2))^{-0.5}*100$
93.94	99.70	-5.76443374	33.2286963	292.94778	74.23694571	0.116061974	11.60619738	1.064689952	53.23449761
108.91	100.20	8.71436772	75.9402047						
110.01	100.61	9.40562008	88.4656891						
111.48	101.72	9.76284757	95.3131927						

Fuente: Datos Experimentales



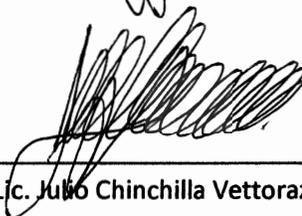
---

Br. Estela Carolina Ochaeta Palma  
Autora



---

Licda. Julia Amparo García Bolaños  
Asesora



---

Lic. Julio Chinchilla Vettorazzi  
Revisor



---

Licda. Alma Lucrecia Martínez de Haase  
Directora



---

Ph. D. Oscar Manuel Cobar Pinto  
Decano