

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

The seal of the Universidad de San Carlos de Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a blue background. Inside the shield, there is a figure of a person in a red tunic and a pink hat, holding a staff. To the left of the figure is a yellow castle with red towers. To the right is a yellow lion rampant. Above the figure is a yellow sun with rays. The shield is surrounded by a blue border with the Latin text "ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADITIA COACTEMALENSIS INTER CETERA".

ESTUDIO EXPLORATORIO COMPARATIVO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE
TABLETAS DE SITAGLIPTINA 100 mg PRODUCIDAS POR UN LABORATORIO
GUATEMALTECO, USANDO COMO REFERENCIA EL PRODUCTO INNOVADOR

Stephanie Melissa Cruz Guerra

Química Farmacéutica

Guatemala, Abril del 2019

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

The seal of the Universidad de San Carlos de Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a blue background, depicting a figure in a red and white robe holding a staff. Above the figure is a golden crown. The shield is flanked by two golden lions. The outer ring of the seal contains the Latin text "CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CETERAS ORBIS CONSPICUA" in a serif font.

ESTUDIO EXPLORATORIO COMPARATIVO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE
TABLETAS DE SITAGLIPTINA 100 mg PRODUCIDAS POR UN LABORATORIO
GUATEMALTECO, USANDO COMO REFERENCIA EL PRODUCTO INNOVADOR

INFORME DE TESIS

Presentado por
Stephanie Melissa Cruz Guerra

Para optar al título de
Química Farmacéutica

Guatemala, Abril del 2019

JUNTA DIRECTIVA

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto

Decano

Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva

Secretaría

Dr. Juan Francisco Pérez Sabino

Vocal I

Dr. Roberto Enrique Flores Arzú

Vocal II

Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera

Vocal III

Br. Byron Enrique Pérez Díaz

Vocal IV

Br. Pamela Carolina Ortega Jiménez

Vocal V

ACTO QUE DEDICO

- A Dios:** Por darme el don de la vida y todas sus bendiciones que me permiten alcanzar esta importante meta en mi vida.
- A mi mamá:** Lucky Guerra, por todo su esfuerzo, dedicación, confianza y amor. Por hacer todo lo posible para que llegara hasta este momento, por enseñarme a luchar por mis sueños y por ser un ejemplo de dedicación.
- A mis hermanos:** Julio y Claudia por ser mi compañía, mi apoyo y mi fuerza para seguir adelante. Pero más que nada por estar ahí siempre.
- A mi abuelita (Q.E.P.D):** Mamá Mary, por ser el pilar de mi familia, un ejemplo de mujer y por todo su amor.
- A mis catedráticos:** Por compartir sus conocimientos y experiencias como profesionales, por todo su apoyo para forjarme como profesional.
- A mis amigos:** Alejandra, Laura, Pancho, Javier, Fredy, Mafer, Sammy, y demás amigos, por todos las experiencias y momentos vividos a lo largo de todo este trayecto, por los buenos y no tan buenos momentos, por su ayuda, apoyo y compañerismo, pero más que nada por su amistad.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, institución que me brindó la educación necesaria para formarme como profesional capacitada, además de brindarme los medios que contribuyeron con mi crecimiento intelectual y moral; y a todas las personas que fueron partícipes de este proceso, que hoy se ve reflejado en la culminación de mi paso por la universidad.

A mi familia, por ser la base de mi formación, por aportar grandes cosas en mi vida, y ayudarme a enfrentar la gran tarea de encarar a la sociedad. Les agradezco por todo.

A mi asesora y revisora, Licda. Julia Amparo García y Licda. Aylin Santizo, por brindarme además de su apoyo incondicional, su amistad, su tiempo y su conocimiento, en la realización de mi trabajo de tesis.

A mi trabajo por permitirme realizar mi investigación en sus instalaciones.

A mis compañeros de trabajo Julio, Mauricio, Fidel, Marcos y Sergio, por su ayuda, apoyo y conocimiento durante todo este proceso.

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	3
III. ANTECEDENTES	5
A. Diabetes mellitus	5
1. Generalidades:	5
2. Fisiopatología Diabetes mellitus tipo 2 (DM2):	7
3. Agentes antidiabéticos orales:	8
B. Sitagliptina	11
1. Propiedades químicas:	11
2. Farmacocinética:	12
C. Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)	12
1. Biodisponibilidad (BD):	12
2. Bioequivalencia (BE):	13
3. Estudios de Bioequivalencia in vitro	14
D. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	15
1. Fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad (Clase I)	17
E. Disolución	17
1. Perfiles de Disolución	18
F. Otros estudios de Bioequivalencia in vitro	20
IV. JUSTIFICACIÓN	22
V. OBJETIVOS	23
A. Objetivo General	23
B. Objetivos Específicos	23
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	24
A. Universo y Muestra	24
B. Recursos Humanos	24
C. Materiales	24
D. Métodos	26

1. Condiciones de Disolución	26
2. Condiciones Cromatográficas	26
3. Preparación de Reactivos	26
4. Procedimiento	27
5. Cálculos de Resultados.....	28
6. Análisis Estadístico.....	28
VII. RESULTADOS.....	30
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	34
IX. CONCLUSIONES.....	38
X. RECOMENDACIONES.....	39
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
XII. ANEXOS.....	42
A. Promedios de los perfiles de disolución para el producto innovador	42
B. Promedios de los perfiles de disolución para el producto genérico	43
C. Calculo para la comparación de los perfiles de disolución para determinar el factor de diferencia (f1).....	45
D. Calculo para la comparación de los perfiles de disolución para determinar el factor de similitud (f2).....	46

I. RESUMEN

Guatemala siendo un país que presenta altos índices de pobreza extrema, el uso de medicamentos genéricos para el tratamiento de enfermedades se incrementa cada año, así como la diabetes mellitus al estar presente en 579 por cada 100,000 habitantes, es necesario que el medicamento Sitagliptina Fosfato 100mg, se encuentre accesible para la población. Por lo cual es necesaria la determinación de la intercambiabilidad terapéutica de estos productos, para garantizar su uso seguro y eficaz.

Los perfiles de disolución son las pruebas fisicoquímicas que permiten la evaluación de las características de liberación de un fármaco en un medio de disolución apropiado, en el que se permite garantizar el uso seguro y eficaz de los medicamentos genéricos.

Para el desarrollo de la fase experimental de este estudio se trabajó con un medicamento genérico de producción guatemalteca, con el mismo principio activo, misma concentración y forma farmacéutica que el medicamento innovador. Para cada lote se utilizaron 12 tabletas recubiertas de liberación inmediata, utilizando un lote del fármaco genérico y un lote del fármaco innovador.

Se realizó la comparación de los perfiles de disolución, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica descrito por la FDA (Food and Drug Administration), el cuál por la alta permeabilidad y alta solubilidad de la Sitagliptina Fosfato lo clasifica como Clase I, por lo tanto indica que este principio activo presentará una correlación in vivo-in vitro. Las pruebas de disolución fueron realizadas según los parámetros dados por la FDA.

El medicamento genérico Sitagliptina fosfato 100 mg de liberación inmediata, presentó perfiles de disolución a pH 4.5 y 7.0, un factor de similitud de 53.45 y 50.55, respectivamente, y valores de factor de diferencia de 14.31 y 11.91, respectivamente. Por lo contrario en el medio de disolución a pH 1.2 donde el factor de diferencia es de 21.00, el cual no se encuentra en límites aceptables según la FDA. Lo cual indica que los perfiles de disolución para la Sitagliptina fosfato 100 mg de liberación inmediata, son diferentes debido

a que presentan valores de f_1 sobre los rangos permitidos, por lo tanto no son bioequivalentes in vitro.

Se recomienda llevar a cabo estudios de perfil de disolución de otras marcas producidas a nivel nacional y otros principios activos, así como de medicamentos combinados con Sitagliptina.

II. INTRODUCCIÓN

Guatemala es un país en vías de desarrollo, lo que afecta la capacidad económica de los habitantes para adquirir los medicamentos originales o bajo patente, esto conlleva a la necesidad de buscar formas más accesibles de resolver los problemas de salud.

Una forma más accesible para contribuir al sector de la salud son los medicamentos genéricos, que han tomado una gran importancia debido a su costo.

Luego de evidenciarse que las formulaciones de medicamentos genéricos tienen problemas de biodisponibilidad, llegando hasta posibles problemas clínicos, por falta de eficacia o seguridad; es necesario realizar análisis que aseguran que el medicamento genérico presente características similares al medicamento innovador, y de esta manera se pueda comprobar, que a pesar que no se le realizaron estudios clínicos, es un medicamento eficaz y seguro (Ruiz, 2017).

Los estudios de bioequivalencia cada vez son más frecuentes en países de alta vigilancia y cada vez son más frecuentes en países en desarrollo como lo es Guatemala. Estos estudios de bioequivalencia “in vivo” presentan como desventaja su alto costo y el tiempo que demanda realizarlo. En 1995, se planteó el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), con el propósito de utilizar la prueba de disolución “in vitro” para sustituir estudios de bioequivalencia “in vivo”, lo que facilita el desarrollo y regulación de medicamentos genéricos de administración oral de liberación inmediata.

En Guatemala los estudios de perfil de disolución aún se encuentran en desarrollo por las farmacéuticas, por lo que no se han alcanzado grandes avances, y actualmente solo existen algunos productos que contienen análisis de perfiles de disolución, esto también debido a que aún no se han generado un reglamento que los convierta en obligatorios para la comercialización de los medicamentos genéricos.

La diabetes mellitus es una enfermedad que es considerada una de las diez principales causas de discapacidad en los adultos, un tratamiento mal gestionado y/o ejecutado a largo plazo conduce a complicaciones devastadoras como la ceguera y amputaciones de miembros inferiores, causando daños también en los riñones, corazón y ocasionando la muerte prematura (Ruiz, 2017).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 5% de las muertes en Guatemala se atribuyen a la diabetes, debido a que el costo de la atención de este padecimiento se encuentra entre 0.4 y el 2.3% del PIB (Producto Interno Bruto). Además señala que la diabetes tipo 2 representa el 90% de todos los casos mundiales. La sitagliptina es un medicamento que pertenece al grupo de los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DDP-4), el cual mejora el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Desde el punto de vista biofarmacéutico, tiene alta solubilidad y alta permeabilidad, por lo que es clasificado según la SCB como una droga de clase I. De acuerdo a este criterio, es aceptado realizar esta prueba, por lo que existe una correlación entre pruebas in vitro e in vivo que permite considerarlas equivalentes (FDA, Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, 2000).

En el mercado guatemalteco se encuentra el medicamento innovador, así como también medicamentos genéricos fabricados por la industria guatemalteca. Por los motivos antes descritos es importante realizar el estudio de bioequivalencia in vitro de medicamentos genéricos que se comercializan en nuestro país; principalmente de enfermedades crónicas como la diabetes para evaluar su eficacia, seguridad y calidad.

Se realiza un estudio exploratorio con un lote de cada medicamento, como prueba de inspección que nos indique el comportamiento de los perfiles de disolución para ambos productos, y así poder decidir si se realizan las pruebas con dos lotes más para tener una muestra representativa, ya que el análisis representa un alto costo.

III. ANTECEDENTES

A. Diabetes mellitus

1. Generalidades:

La diabetes mellitus es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas, causando disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas (Ruiz, 2017) (Rojas, E., Molina, R. & Rodriguez, C., 2012).

Su carácter es serio y de mucha importancia en salud pública siendo considerada a nivel mundial como una de las cuatro Enfermedades No Transmisibles (ENT) para intervenir con urgencia. Así mismo es considerada una enfermedad costosa, tanto para las personas que lo padecen como para los sistemas sanitarios. Los gastos principales que se realizan corresponden a los fármacos empleados en el tratamiento, hospitalización y atención ambulatoria.

Actualmente, la clasificación publicada por “Standars of Medical Care in Diabetes 2017” es la más usada. Esta incluye diversos tipos de diabetes y otras categorías de intolerancia a la glucosa, abarcando 4 categorías generales:

- a. Diabetes mellitus tipo 1 (DM1): Enfermedad autoinmune que se caracteriza por la destrucción de los islotes pancreáticos de las células β productoras de insulina, provocando la deficiencia absoluta de insulina, y tendencia a la cetoacidosis diabética (DKA) y es potencialmente mortal. La insulina es una hormona anabólica esencial que ejerce múltiples efectos sobre el metabolismo de la glucosa, lípidos, proteínas y minerales (Rojas, E., Molina, R. & Rodriguez, C., 2012) (Lucier, J. & Weinstock, R., 2018).

La DM1 se ha clasificado en dos tipos: diabetes inmunomediada y diabetes idiopática, sin evidencias de autoinmunidad (Hayes, 2008).

Es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. Debido al alto porcentaje de destrucción de células β , las personas con DM1 requieren terapia de reemplazo de insulina de por vida.

- b. Diabetes mellitus tipo 2 (DM2): Se asocia a obesidad o incremento en la grasa visceral. Muy raramente ocurre cetoacidosis de manera espontánea. El defecto va desde una resistencia predominante a la insulina, acompañada con una deficiencia relativa de la hormona, hasta un progresivo defecto en su secreción.
- c. Diabetes gestacional (DMG): Es la que aparece o se reconoce por primera vez durante el embarazo, esta se agrupa específicamente la intolerancia a la glucosa detectada en la gestación. Esta definición es independiente de que pudiera existir previamente, de las semanas de gestación en el momento del diagnóstico, de que se requiera insulina para su control o de que persista después del embarazo. La hiperglucemia previa a las veinticuatro semanas del embarazo, se considera diabetes preexistente no diagnosticada (Cabero, L. & González, N., s.f.) (Rojas, E., Molina, R. & Rodríguez, C., 2012).
- d. Otros tipos específicos de diabetes: Este grupo incluye una amplia variedad de condiciones poco frecuentes como: Síndrome de diabetes monogénica (MODY), enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), diabetes inducida por medicamentos (uso de glucocorticoides, tratamiento de VIH/SIDA, después de un trasplante de órganos) (Ruiz, 2017).

2. Fisiopatología Diabetes mellitus tipo 2 (DM2):

En la DM2 existen dos defectos fisiopatológicos que precipitan la aparición de la enfermedad:

- a. Déficit en la secreción de insulina por el páncreas.
- b. Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos.

Esta condición es más común cuando los pacientes presentan obesidad, debido a que esta es una consecuencia de la ingesta continua y desregulada de alimento rico en contenido energético que no es aprovechado como consecuencia de una baja actividad metabólica y/o sedentarismo, por lo tanto, se almacena y acumula en tejido graso. Durante esta situación, el páncreas tiene una hiperactividad por la concentración alta y constante de glucosa en sangre, con una secreción de insulina elevada para conservar la glucemia en niveles normales (Cervantes, R. & Presno, J., 2013).

En la DM2 la insulina tiene una extraordinaria influencia sobre el balance metabólico de la glucosa, los lípidos y los aminoácidos a distintos niveles como el hígado, tejido adiposo y músculo.

- a. En el metabolismo de los glúcidos, la captación de la glucosa por el hígado es independiente de la concentración de insulina, pero ésta es capaz de frenar la salida de la glucosa hepática. La insulina estimula en el hígado la síntesis de ácidos grasos libres para la transformación posterior en triglicéridos que serán transferidos en lipoproteínas de muy baja densidad al tejido adiposo. Se necesitan cantidades adecuadas de insulina para inhibir la captación de los ácidos grasos libres por el hígado y la conversión de éstos en cuerpos cetónicos en la propia célula hepática (Borobia, 2007).

- b. En el metabolismo de los lípidos, la insulina activa la enzima lipoproteinlipasa que aumenta la captación de los ácidos grasos y la síntesis intracelular de triglicéridos ya que también estimula la captación de glucosa y producción de glicerol. También la insulina es capaz de promover la oxidación de glucosa en el adipocito, como contrapartida, inhibe de forma importante las vías lipolíticas en el tejido adiposo (Borobia, 2007).
- c. En el metabolismo de las proteínas, aumenta la captación de aminoácidos y la síntesis proteica inhibiendo la proteólisis, aumenta la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada, la captación y oxidación de glucosa y la síntesis de glucógeno. También estimula en el hígado la síntesis proteica desde los aminoácidos e inhibe la proteólisis y la conversión en glucosa de precursores como la alanina y el lactato (Borobia, 2007).

3. Agentes antidiabéticos orales:

El tratamiento de Diabetes mellitus tipo 2 cuenta con los siguientes grupos de fármacos:

- a. Sulfonilureas: Son ácidos débiles, se unen ampliamente a proteínas (>90%), metabolizadas en el hígado y excretadas a través del riñón o por las heces. Estas actúan aumentando la liberación de insulina a través de un canal de potasio ATP dependiente, y pueden disminuir la resistencia periférica a la insulina. Los receptores de las sulfonilureas están relacionados a un canal de potasio ATP sensible, la inhibición del flujo de potasio condiciona la despolarización de la membrana de la célula beta, como consecuencia, los canales de calcio voltaje dependientes en la membrana de la célula beta, pueden abrirse para permitir la entrada de iones de calcio, lo que produce a su vez activación de cinasas, como la cinasa de miosina de cadena ligera, causando exocitosis de gránulos secretores conteniendo insulina.

Se dividen en primera generación (tolbutamida, tolazamida y clorpropamida), que rara vez se utiliza en diabetes tipo 2, ya que se caracterizan por unirse iónicamente a proteínas en el plasma, lo cual incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas, y segunda generación (glibenclamida, glipizida y glimepirida), que son sulfonilureas hipoglucemiantes más potentes los cuales no se unen iónicamente a proteínas, y es menos probable que interaccionen con otros fármacos. Entre el 50% y 80% de pacientes elegidos de manera apropiada responden a esta clase de fármacos (Santa Cruz, N. & Zacarías, R., 2002) (Ruiz, 2017).

- b. Biguanidas: Esta clase de medicamentos actúa aumentando la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMP (APK), luego de ser activada estimula la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa y el metabolismo no oxidativo, reduciendo la lipogénesis y la gluconeogénesis. El resultado neto es el aumento del uso de la glucosa en el músculo, disminución de la gluconeogénesis hepática y aumento de la sensibilidad a la insulina con reducción en la glucemia. Las drogas de esta clase son: buformina, fenformina y metformina. La metformina es el único medicamento de la clase de biguanidas disponible hoy en día en el mercado, esta es eliminada únicamente por riñón, tiene una vida media corta de 2-4 horas, con menos afinidad hacia las membranas biológicas, no tiene efecto sobre la fosforilación oxidativa. La metformina es la más utilizada por tener menor riesgo de asociarse a acidosis láctica, el cual es el efecto colateral más serio.
- c. Inhibidores de la alfa glucosidasa: La enzima α -glucosidasa se encuentra en las microvellosidades intestinales, son responsables de la degradación de los oligosacáridos de la dieta a monosacáridos (glucosa, galactosa, sacarosa). Entre los inhibidores de la alfa glucosidasa están la acarbosa, miglitol y vogliobosa, los 2 primeros se encuentran disponibles en el mercado. Estos medicamentos retrasan la digestión de carbohidratos,

cambiando la absorción a las porciones más distales del intestino delgado y colón. Retrasan la entrada de glucosa a la circulación sistémica permitiendo ampliar el tiempo de la célula beta para aumentar la secreción de insulina en respuesta al pico de glucosa plasmática.

- d. Meglitinidas: Son secretagogos orales de insulina que actúan mediante el cierre de los canales de potasio en las células beta del páncreas. Estos fármacos restauran la primera fase de secreción de insulina disminuyendo la hiperglicemia postprandial, sin pico hiperglicémico entre las comidas. Se conocen dos análogos: repaglinida y nateglinida. La repaglinida alcanza sus concentraciones máximas en 1 hora, el uso múltiple preprandial y su principal efecto secundario es la hipoglucemia. Nateglinida favorece una secreción más rápida pero menos sostenida de insulina que otros antidiabéticos orales disponibles, su principal función es la reducción de las elevaciones posprandiales de la glucemia en diabetes tipo 2.
- e. Tiazolidinedionas: También llamadas glitazonas o sensibilizadores de insulina, son los primeros antidiabéticos orales. Estos se unen al receptor activador de la proliferación del peroxisoma γ (PPAR γ) y afectan los factores de transcripción que influyen en la expresión de genes responsables para la producción de proteínas determinantes en el metabolismo de carbohidratos y lipoproteínas. Esto lleva a un aumento en los transportadores de glucosa GLUT-1 y GLUT4. Se encuentran disponibles hoy en día dos tiazolidinedionas para el tratamiento de diabetes tipo 2: rosiglitazona y pioglitazona.
- f. Inhibidores de DPP4: Los inhibidores de DPP4 incrementan el área bajo la curva de GLP-1 y GIP cuando son secretadas por los alimentos proporcionando inhibición casi completa o sostenida de DPP4. La DPP4 es una serina proteasa que tiene distribución amplia en todo el cuerpo. Sus sustratos son péptidos con prolina o alanina en la segunda posición que se encuentran en la estructura química de GLP-1 y GIP, logrando

desactivarlos. Entre los inhibidores de la enzima DPP-4 hay dos tipos de agentes, todos de administración oral: a) agentes “péptido-miméticos”, que mimetizan el dipéptido N-terminal de los sustratos de la enzima; b) inhibidores no peptidomiméticos. Entre los miembros del primer grupo figuran la vildagliptina y la saxagliptina; entre los del segundo, la sitagliptina (Girolamo, G., Tamez, A. & Tamez, H., 2008).

B. Sitagliptina

La sitagliptina fosfato monohidrato es un fármaco hipoglucemiante oral que pertenece a una clase terapéutica Inhibidores de DPP4. Esta fue aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA) en 2006 solo o en combinación. Se encuentra disponible comercialmente en tabletas revestidas que contienen 25, 50 y 100 mg de base de sitagliptina.

1. Propiedades químicas:

Nombre: Monohidrato de Sitagliptina Fosfato

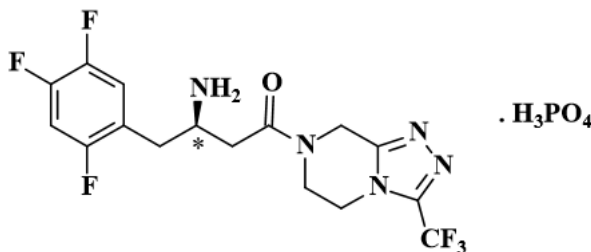
Formula molecular: $C_{16}H_{15}F_6N_5O$

Peso molecular: 407,32 g / mol

Solubilidad: 179.2 mg/L a 25°C

(PubChem, 2005)

Figura No. 1 Estructura química de sitagliptina fosfato



Fuente: (Dalawai, M., Sanasi, P. & Sharma, H., 2015)

2. Farmacocinética:

a. Absorción y biodisponibilidad oral:

La sitagliptina se absorbe con rapidez y facilidad. No muestra depuración presistémica importante. La biodisponibilidad oral de la sitagliptina es de alrededor del 87%. El tiempo para alcanzar la concentración máxima (Tmax) es de una a cuatro horas, tiempo que no se modifica con la comida (PubChem, 2005).

b. Distribución:

La sitagliptina muestra una ligadura proteica cercana al 38%. El volumen de distribución de la sitagliptina en estado estacionario, tras una dosis intravenosa de 100 mg, se acerca a 198 litros (Girolamo, Tamez y Tamez, 2008).

C. Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)

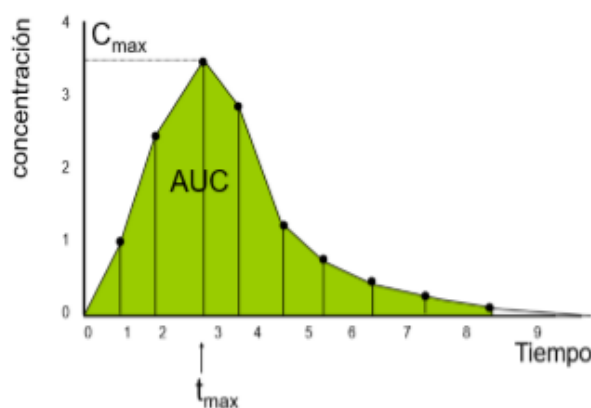
1. Biodisponibilidad (BD):

La biodisponibilidad de un fármaco se define como la tasa y el grado en que el ingrediente activo de un producto farmacológico ingresa a la circulación y está disponible en el sitio de acción, y la velocidad a la cual se produce este ingreso (Formentini, 2012).

Teniéndose en cuenta que la concentración del fármaco en su sitio de acción no se puede medir y dado que existe una relación entre la concentración sanguínea y la concentración en el sitio de acción, la BD se determina mediante la curva de concentración plasmática /tiempo o la excreción urinaria. Los parámetros farmacocinéticos utilizados para su caracterización son:

- a. Área bajo la curva (AUC): se usa para estimar la cantidad de fármaco ingresado a la circulación general.
 - b. Concentración máxima (C_{max}): es un indicador tanto de la cantidad de fármaco ingresado a la circulación general como de la velocidad de ingreso.
 - c. Tiempo al cual se alcanza la concentración máxima (t_{max}): es un indicador relativo de la velocidad de ingreso del fármaco la circulación general.
- (Formentini, 2012)

Figura No. 2 Determinación de la Biodisponibilidad de un Fármaco



Fuente: (Ruiz, 2017)

2. Bioequivalencia (BE):

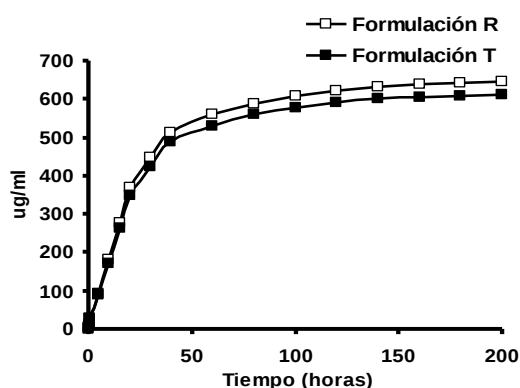
Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la bioequivalencia es la ausencia de diferencia significativa en la biodisponibilidad entre dos o más preparados farmacéuticos con la misma forma de dosificación.

La razón de ser de los estudios de bioequivalencia con medicamentos genéricos es demostrar la receptibilidad y la intercambiabilidad entre fármacos innovadores y genéricos (FDA, 2000).

3. Estudios de Bioequivalencia in vitro

Los estudios in vitro también se conocen como perfiles de disolución, estos son realizados en tabletas, cápsulas y comprimidos mediante procedimientos estandarizados. La forma farmacéutica se coloca en un disolvente cuyo pH, osmolaridad, temperatura y agitación son similares al medio en el cual deberá disolverse como por ejemplo el medio estomacal o intestinal (FDA, 2000). A lo largo del tiempo se cuantifica la concentración del principio activo disuelto en el medio y se construyen las curvas de disolución para el medicamento genérico y para el medicamento innovador en función del tiempo realizado bajo las condiciones de temperatura controlada (37 °C), pH controlado (1.2, 4.5 y 6.8), como lo ejemplifica la figura No. 5, resultado dicho estudio una excepción al estudio in vivo para fármacos según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (United States Pharmacopeia XL / National Formulary, 2018) (OMS, s.f.).

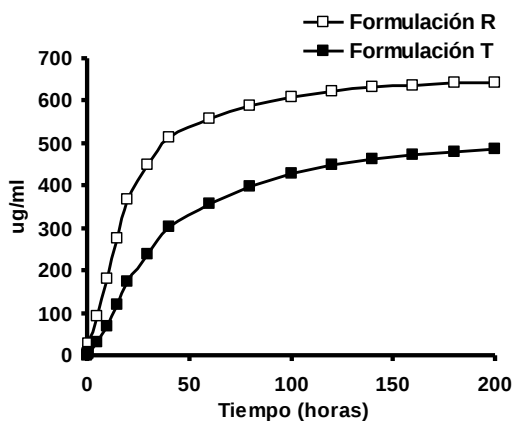
Figura No. 5 Ejemplo de estudios de perfiles de disolución equivalentes



Fuente: (Formentini, 2012)

En la figura No. 5 se puede observar las diferencias entre los perfiles de disolución de las formulaciones T (fármaco genérico) y R (fármaco innovador) son mínimas y se hallan comprendidas dentro de límites estrechos preestablecidos, por lo se consideran bioequivalentes.

Figura No. 6 Ejemplo de estudios de perfiles de disolución no equivalentes



Fuente: (Formentini, 2012)

En la figura No. 6 se puede observar las diferencias entre los perfiles de disolución de las formulaciones T (fármaco genérico) y R (fármaco innovador), la formulación T muestra una disolución incompleta respecto a R, por lo tanto no son bioequivalentes.

D. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Clasificación propuesta por Gordon Amidon et al. en 1995, se fundamenta en el análisis del proceso de absorción del fármaco (Pérez, 2013). Ésta los clasifica en 4 clases de acuerdo a la solubilidad en agua y la permeabilidad intestinal del fármaco. Permite clasificar el ingrediente farmacéutico activo en cuatro categorías.

Tabla No. 1: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

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

Basándose en conjunto la solubilidad acuosa, la permeabilidad gastrointestinal y la disolución del fármaco en el medio gastrointestinal son los tres factores más importantes que modulan la velocidad y cantidad absorbida del principio activo.

- a. La solubilidad de un fármaco se considera alta cuando la concentración más alta es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso a pH de 1 a 7.5 según la FDA y a pH de 1 a 6.8 según la OMS, ambos a 37°C (FDA, 2000) (Baena, Y. & Ponce, L., 2008).
- b. Un fármaco se considera de alta permeabilidad, si la cantidad absorbida es igual o mayor del 85% de la dosis administrada, según la OMS y 90% según la FDA. Esto se basa en estudios de balance de masa o en comparación con la administración intravenosa del producto de referencia (biodisponibilidad absoluta) (FDA, 2000).
- c. Un medicamento es considerado de muy rápida disolución cuando el 85% o más de la cantidad declarada se disuelven en 15 minutos, y de rápida disolución cuando el 85% o más de la cantidad declarada se disuelve en 30 minutos, en un volumen de 500 mL o menos (FDA), 900 mL o menos (OMS) de los siguientes buffers: solución ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2, buffer acetato pH 4.5 y buffer fosfato pH 6.8 (FDA, 2000).

De acuerdo con estas propiedades, la sitagliptina fosfato pertenece a la clase I, debido a que presenta alta solubilidad y alta permeabilidad, en donde según el enfoque del SCB,

se ofrece oportunidad para la exención de los estudios de bioequivalencia *in vivo* para la categoría I de formas farmacéuticas de liberación inmediata (FDA, 2010).

Los estudios *in vitro* están constituidos por estudios comparativos de perfiles de disolución, en donde se determina la cantidad o porcentaje del principio activo disuelta en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas (FDA, 2010).

1. Fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad (Clase I)

Son fármacos con alta solubilidad y permeabilidad, presentan rápida disolución y biodisponibilidad *in vivo*, tienen un comportamiento como una solución oral. La disolución del fármaco es la etapa de limitación de la velocidad y si presenta disolución muy rápida, la velocidad del vaciado gástrico se convierte en la etapa determinante de la velocidad.

E. Disolución

La prueba de disolución es una prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene tanto el en una forma farmacéutica sólida de administración oral, para disolverse bajo un medio determinado, que simule las condiciones fisiológicas, bajo condiciones experimentales controladas (Gracia, 2002).

La disolución por tanto es un paso clave y depende de las propiedades del medio (intensidad de la agitación, temperatura, composición del medio de disolución, pH, viscosidad, presencia de absorbentes o tensoactivos), de las propiedades del fármaco (solubilidad, naturaleza química, polimorfismo, tamaño de partícula, grado de porosidad, formación de complejos, grado de hidratación y solvatación), factores farmacotécnicos (formulación, proceso de fabricación) y de factores fisiológicos (patrones de motilidad del tracto gastrointestinal, diferencias de permeabilidad, composición de jugos gástrico e intestinal, presencia de alimentos, área superficial (Pérez, 2013).

En general el proceso de disolución de un fármaco contenido en un medicamento presenta una cinética de primer orden, es decir, está en función de la cantidad de principio activo sólido presente. A partir de la ecuación para describir los procesos de primer orden pueden calcularse parámetros como la constante de velocidad de disolución, tiempo medio de disolución, éste último permite una evaluación comparativa de las distintas formulaciones (Gracia, 2002).

1. Perfiles de Disolución

Es una prueba fisicoquímica que comprende la determinación múltiple de la liberación de principio activo tomando alícuotas durante el proceso de disolución. Es una curva característica que representa la concentración de fármaco disuelto contra el tiempo.

Un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. Una comparación de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el medicamento genérico, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamiento semejante en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable (FEUM, 2008).

Se han propuesto varios métodos para la evaluación comparativa de los perfiles de disolución. Estos son clasificados en análisis de varianza (ANOVA, método modelo independiente y modelo dependiente. Estos determinan fuentes de variación, debido a los ensayos repetidos.

Para la comparación de los perfiles de disolución existen parámetros de modelo independiente, como: el tiempo medio de disolución (TMD), eficiencia de

disolución (%ED), la vida media de disolución, factor f1 (factor de diferencia) y f2 (factor de similitud).

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, FDA y European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) se considera que el cálculo del factor de similitud f2, el cual relaciona los porcentajes disueltos tanto del medicamento de referencia como del de prueba, es el método modelo independiente más adecuado para la comparación de los perfiles de disolución. Además de esto los puntos de muestreo deben ser los mismos, y que solamente una medición debe ser considerada después del 85% de disolución para ambos productos. Así la FDA y EMA sugieren que un valor de f2 comprendido entre 50 y 100 indica que los perfiles de disolución son similares.

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:

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

donde n es el número de puntos temporales o puntos de muestreo, R_t es el valor de disolución (%) del lote de referencia (anterior al cambio) en el tiempo t, y T_t es el valor de disolución (%) del lote de prueba (posterior al cambio) en el tiempo t.

El factor de similitud (f2) 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.

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

Para que las curvas se consideren similares, los valores de f1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o

equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio) (U.S. Food and Drug Administration, 2010).

F. Otros estudios de Bioequivalencia in vitro

En nuestro país, entre el 2003 al 2018, en la universidad de San Carlos de Guatemala, se han realizado aproximadamente 24 estudios de bioequivalencia in vitro de formulaciones genéricas de diversos medicamentos, en estos se demuestra que al menos 18 medicamentos genéricos cumplen con los requisitos de los perfiles de disolución. A continuación, un resumen de algunos de estos estudios.

En el año 2016, María Eugenia Vásquez Sosa, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, realizó la investigación “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”, en dicha investigación demuestra que 2 productos de prueba son intercambiables terapéuticamente con el producto innovador dado que los valores de f_2 y f_1 están dentro del rango de aceptación.

En el año 2014, Estela Carolina Ochaeta, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, llevó a cabo el estudio “Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de Clorhidrato de propanolol genérico 40 mg Tabletas, producido por laboratorios nacionales, por medio de la comparación de perfiles de disolución”. Se concluye que ambos genéricos evaluados demostraron mediante el factor de diferencia y de similitud que poseen una curva de disolución similar al innovador, lo que demuestra su intercambiabilidad terapéutica.

En el año 2014, Miguel Ángel Villatoro, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, realizó la investigación “Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de secnidazol 500mg tableta que se expende en las farmacias de PROAM/IGSS versus el medicamento innovador a través de perfiles de disolución”, en dicha investigación demuestra que el producto de prueba no es equivalente terapéutico intercambiable con el producto innovador.

En el año 2011, Maria Fernanda Fuentes, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, evaluó los perfiles de disolución de clorhidrato de metformina tabletas de 850mg entre genéricos de producción guatemalteca y el producto innovador, quien 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.

Así mismo existen otros estudios realizados en Guatemala por la Universidad del Valle de Guatemala como tesis de graduación de la carrera de Química Farmacéutica:

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.

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.

IV. JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los países latinoamericanos cuentan con una legislación que exige estudios de bioequivalencia o están en proceso de desarrollo. En Guatemala no existe legislación que solicite obligatoriamente estos estudios para la comercialización de medicamentos genéricos. Las investigaciones realizadas en el país se basan en la reglamentación establecida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en la Guía para la Industria de la FDA y en la Normativa Oficial Mexicana, que establecen las normas actualizadas y procedimientos para demostrar la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos.

La diabetes en Guatemala con el paso de los años ha incrementado según las estadísticas que muestra el Ministerio de Salud y Asistencia Social (MSPAS). Ante esta situación los medicamentos genéricos constituyen una alternativa viable, por su menor precio al ser comparados con los innovadores; no obstante, la eficacia y utilidad de estos productos no ha sido comprobada con pruebas de bioequivalencia, surge la necesidad de realizar pruebas que permitan asegurar la equivalencia terapéutica. Por tanto, la determinación de la equivalencia terapéutica, a través de perfiles de disolución, entre el medicamento sitagliptina fosfato de 100 mg tableta, producido por un laboratorio guatemalteco, y el medicamento innovador, se justifica el uso de los primeros a nivel nacional, beneficiando así económicamente a la población guatemalteca al disminuir los costos de adquisición.

Debido a la importancia de fabricar medicamentos de buena calidad a un menor costo, para poder solventar la necesidad de la población, y siendo la diabetes una enfermedad con alta incidencia en Guatemala, se realizó un estudio de bioequivalencia, a través del perfil de disolución de un medicamento genérico comparándolo contra el innovador, según lo establece la organización mundial de la salud (OMS), la FDA, el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) así como las pruebas específicas que establece la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP XL).

V. OBJETIVOS

A. Objetivo General

1. Determinar la intercambiabilidad terapéutica, según las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Food and Drugs Administration (FDA), de Sitagliptina fosfato entre un medicamento genérico producido por un laboratorio nacional y el producto innovador, a través del empleo de ensayos de perfil de disolución.

B. Objetivos Específicos

1. Determinar los porcentajes de disolución de los medicamentos de Sitagliptina Fosfato 100 mg genérico y medicamento innovador.
2. Realizar la comparación de los perfiles de disolución para Sitagliptina Fosfato en tabletas de 100mg entre un producto genérico de producción guatemalteca y el producto innovador.
3. Establecer mediante el análisis estadístico correspondiente, el factor de similitud y el factor de diferencia entre Sitagliptina Fosfato 100mg genérico y el producto innovador.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo y Muestra

Estudio de un lote del medicamento genérico de Sitagliptina Fosfato de 100mg, fabricadas por una industria guatemalteca, comparado con un lote del medicamento innovador. La muestra consiste en doce tabletas de cada lote de fabricación en estudio.

B. Recursos Humanos

1. Tesista: Br. Stephanie Melissa Cruz Guerra
2. Asesora: Licda. Julia Amparo García Bolaños
3. Revisor: Licda. Aylin Evelyn Santizo Juárez

C. Materiales

1. Equipos

- a. Balanza analítica
- b. Balanza semianalítica
- c. Baño ultrasonido
- d. Estufa de agitación
- e. Disolutor (aparato II)
- f. Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC)
- g. Potenciómetro
- h. Cronómetro

2. Cristalería

- a. Probeta 1000 mL
- b. Balones aforados
- c. Beacker

- d. Pipetas volumétricas
- e. Varillas de agitación
- f. Vasos de disolutor
- g. Viales para HPLC
- h. Pizeta
- i. Kita sato

3. Reactivos

- a. Estándar de sitagliptina fosfato
- b. Agua desmineralizada
- c. Hidróxido de sodio
- d. Fosfato monobásico de potasio
- e. Agua HPLC
- f. Metanol HPLC
- g. Acetonitrilo HPLC
- h. Ácido fosfórico

4. Otros materiales

- a. Bata blanca
- b. Guantes
- c. Lentes de seguridad
- d. Mascarilla
- e. Cubeta
- f. Picheles
- g. Espátula de acero inoxidable
- h. Filtros PVDV 0.45mm
- i. Cánulas
- j. Jeringas

D. Métodos

De acuerdo a los requisitos de disolución especificados por la FDA para Sitagliptina Fosfato, indican las siguientes condiciones para la prueba de disolución (FDA, 2010):

1. Condiciones de Disolución

- a. Medio de disolución: 900 mL de Buffer pH 1.2, Buffer pH 4.5 y Buffer pH 7.0
- b. Aparato: II
- c. Revoluciones: 100RPM
- d. Tiempo: 5, 10, 15, 20 y 30 minutos
- e. Temperatura: 37 ± 0.5 °C

La tolerancia de la prueba indica que no menos de 75% (Q+5%) de la cantidad declarada de Sitagliptina Fosfato, se disuelve en 30 minutos.

2. Condiciones Cromatográficas

- a. Equipo: HPLC
- b. Columna: C18 (250mm x 4.6mm)
- c. Longitud de onda: 261 nm
- d. Fase móvil: Buffer de fosfato pH 8.0: Metanol: Acetonitrilo (45:30:25)
- e. Volumen de inyección: 40µL
- f. Temperatura: 30°C
- g. Flujo: 1.0 mL/min

3. Preparación de Reactivos

- a. Medio de disolución HCl 0.1N pH 1.2: Medir 8.3 mL de ácido clorhídrico en 500 mL de agua desmineralizada, agitar y aforar a 1000 mL con agua desmineralizada.

- b. Medio de disolución de acetatos pH 4.5: Pesar 2.99 g de acetato de sodio, agregar a 1000 mL de agua desmineralizada, posteriormente medir 1.6 mL de ácido acético glacial y adicionar a la mezcla. Agitar y verificar pH. Ajustar pH con ácido acético glacial.
- c. Buffer de fosfatos: Pesar 6.805g de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) y 1.89g de hidróxido de sodio (NaOH), disolver en 1L de agua para HPLC. Ajustar a pH 8 con ácido fosfórico al 10%.
- d. Solución estándar de Sitagliptina fosfato: Pesar aproximadamente 25.0 mg de estándar de Sitagliptina fosfato base y transferirlo a un balón aforado de 100 mL, disolver con 60 mL de fase móvil, sonicar durante 15 minutos, y aforar con fase móvil y mezclar. Tomar una alícuota de 2 mL y transferir a un balón aforado de 50 mL, aforar con fase móvil y mezclar. Filtrar 5 mL de la solución anterior con filtros PVDF de 0.45 μm .
- e. Solución muestra de Sitagliptina fosfato: Tomar una muestra de 10 mL en los tiempos de 5, 10, 15, 20 y 30 minutos. Sin reponer los 10 mL de medio en las mismas condiciones. Tomar una alícuota de 5mL de la muestra tomada y transferir a un balón de 50 mL, agregar 30 mL de fase móvil y sonicar durante 5 minutos. Aforar con fase móvil y mezclar. Filtrar la solución por filtros PVDF de 0.45 μm .

4. Procedimiento

Se adicionó 900 mL de cada uno de los medios de disolución en los vasos del disolutor, la temperatura se equilibró, en todos los vasos, a 37 ± 0.5 °C. Se colocó una tableta de sitagliptina fosfato en cada vaso y realizó la prueba de disolución con las

condiciones establecidas según el inciso condiciones de disolución 6.4.1. Se transfirió 5 mL de la muestra a balón aforado de 50 mL, el muestreo se repitió a los tiempos 10, 15, 20 y 30 minutos, se aforó con fase móvil y mezcló. Determinar el porcentaje de disolución en cada tiempo según el inciso condiciones cromatográficas (FDA, 2010) (United States Pharmacopeia XL / National Formulary, 2018).

5. Cálculos de Resultados

La cantidad de Sitagliptina Fosfato ($C_{16}H_{15}F_6N_5O$) en mg se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$mg_{Sitagliptina} = \frac{mg_{Std}}{100mL} \times \frac{2mL}{50mL} \times \frac{407.32mg_{sb}}{523.33mg_{sf}} \times \frac{\%_{std}}{100\%} \times \frac{Area_{Mx}}{Area_{std}} \times \frac{900mL}{100mg} \times \frac{50mL}{5mL}$$

En donde:

AreaMx: Área obtenida en la solución estándar.

Areastd: Área obtenida en la solución muestra.

407.32mg_{sb}: Peso molecular de sitagliptina base.

523.33mg_{sf}: Peso molecular sitagliptina fosfato

(United States Pharmacopeia XL / National Formulary, 2018)

6. Análisis Estadístico

a. Tipo de investigación

La investigación se clasificó como descriptiva correlacional, ya que relacionó el comportamiento del medicamento en exposición a diversos cambios, como el tiempo y la concentración, así como la disolución en sí. El modelo estadístico utilizado para la interpretación de resultados fue el modelo de acercamiento independiente del factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2), para relacionar la semejanza entre ambos perfiles de disolución (United States Pharmacopeia XL / National Formulary, 2018).

b. Interpretación de Resultados

Esta investigación determina el factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2) del producto genérico guatemalteco de Sitagliptina 100mg, en comparación con el producto innovador. Esto mediante la determinación del porcentaje del principio activo disuelto a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos en cada muestra (FDA, 2010).

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

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

En donde:

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.

Dos curvas pueden ser consideradas similares siempre que el valor de f1 esté cercano a 0, aunque puede encontrarse en el intervalo de 0-15, y el valor de f2 esté cercano a 100, en un intervalo entre 50 y 100 (United States Pharmacopeia XL / National Formulary, 2018).

VII. RESULTADOS

Tabla No. 1 Comparación de porcentajes de disolución del fármaco innovador contra el fármaco genérico en un medio de disolución a pH 1.2

Tiempo de muestreo	Concentración fármaco innovador (mg)	Concentración fármaco genérico (mg)
5 minutos	78.14	96.05
10 minutos	80.66	96.27
15 minutos	78.42	95.29
20 minutos	78.64	94.08
30 minutos	76.61	93.23

Fuente: Datos experimentales*

Tabla No. 2 Comparación de porcentajes de disolución del fármaco innovador contra el fármaco genérico en un medio de disolución a pH 4.5

Tiempo de muestreo	Concentración fármaco innovador (mg)	Concentración fármaco genérico (mg)
5 minutos	76.82	95.77
10 minutos	81.06	95.71
15 minutos	105.77	95.13
20 minutos	74.03	94.09
30 minutos	77.47	93.47

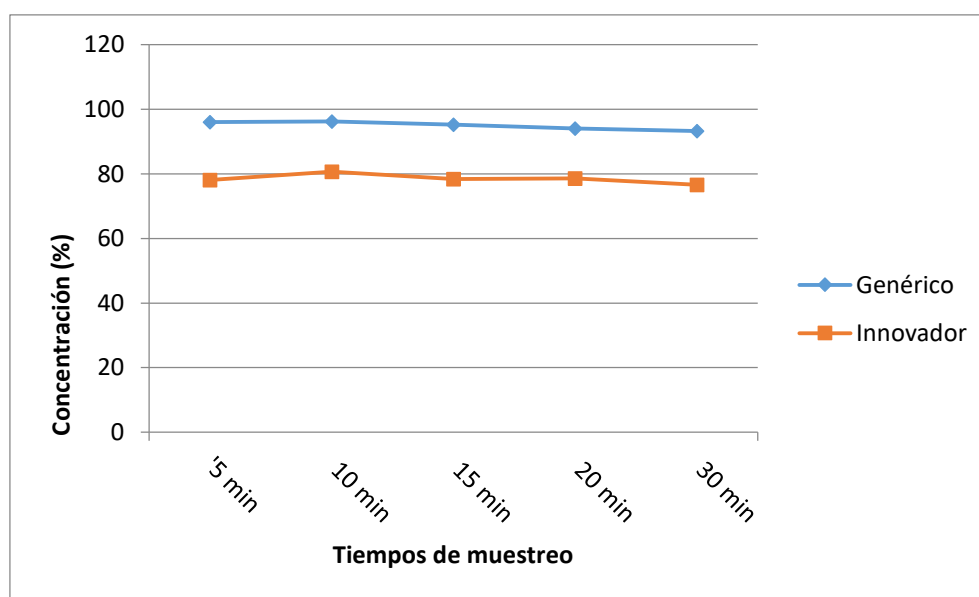
Fuente: Datos experimentales*

Tabla No. 3 Comparación de porcentajes de disolución del fármaco innovador contra el fármaco genérico en un medio de disolución a pH 7.0

Tiempo de muestreo	Concentración fármaco innovador (mg)	Concentración fármaco genérico (mg)
5 minutos	75.73	97.41
10 minutos	83.04	91.21
15 minutos	79.79	85.61
20 minutos	78.36	84.72
30 minutos	76.59	81.41

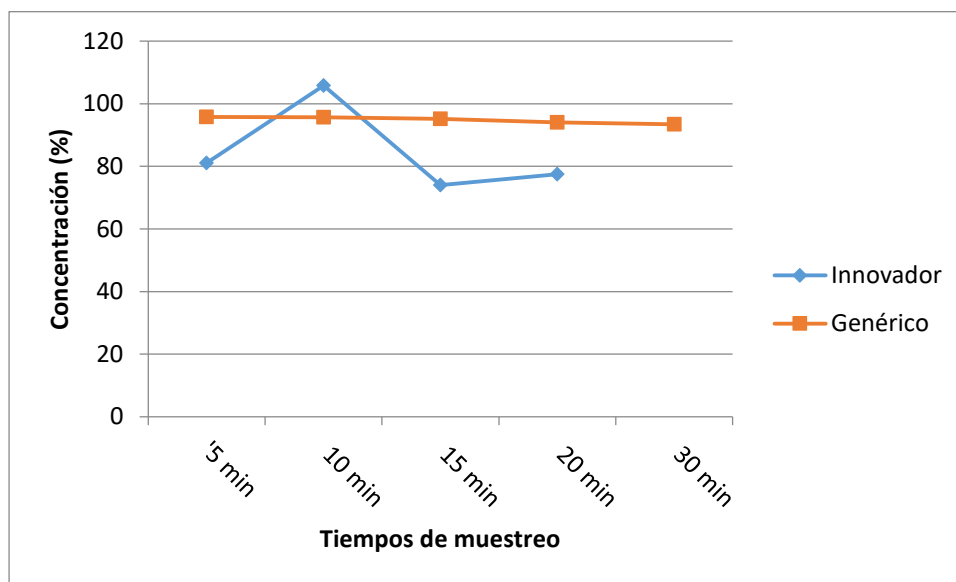
Fuente: Datos experimentales*

Gráfica No. 1 Comparación de los perfiles de disolución del fármaco innovador contra el fármaco genérico a pH 1.2



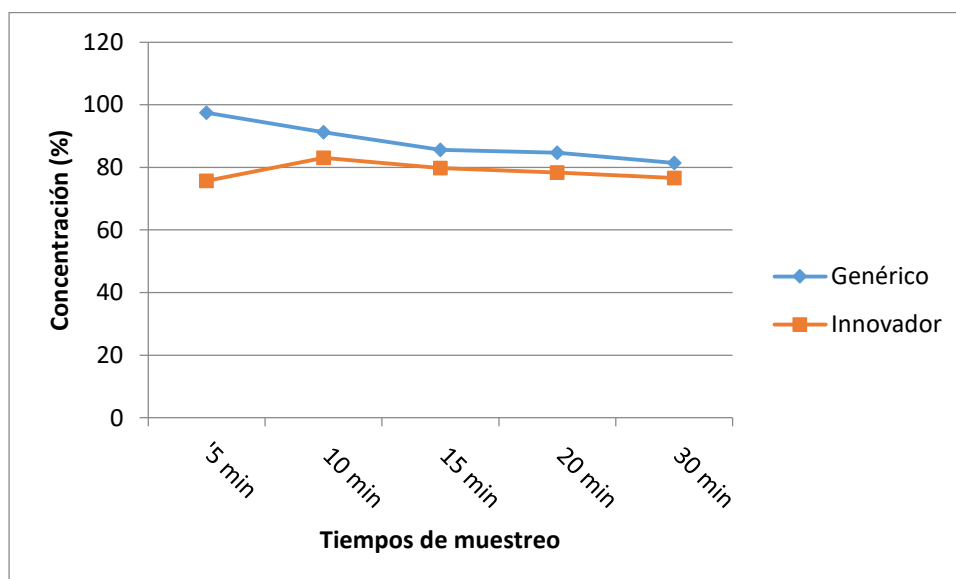
Fuente: Datos experimentales*

Gráfica No. 2 Comparación de los perfiles de disolución del fármaco innovador contra el fármaco genérico a pH 4.5



Fuente: Datos experimentales*

Gráfica No. 3 Comparación de los perfiles de disolución del fármaco innovador contra el fármaco genérico a pH 7.0



Fuente: Datos experimentales*

Tabla No. 4 Factores de similitud (f2) y Factores de diferencia (f1) para Sitagliptina fosfato 100mg producido por un laboratorio guatemalteco en un buffer pH 1.2

Parámetro	Especificación	Resultado	Dictamen
F1	0 – 15	21.00	No cumple
F2	50 – 100	54.64	Cumple

Fuente: Datos experimentales*

Tabla No. 5 Factores de similitud (f2) y Factores de diferencia (f1) para Sitagliptina fosfato 100mg producido por un laboratorio guatemalteco en un buffer pH 4.5

Parámetro	Especificación	Resultado	Dictamen
F1	0 – 15	14.21	Cumple
F2	50 – 100	53.45	Cumple

Fuente: Datos experimentales*

Tabla No. 6 Factores de similitud (f2) y Factores de diferencia (f1) para Sitagliptina fosfato 100mg producido por un laboratorio guatemalteco en un buffer pH 7.0

Parámetro	Especificación	Resultado	Dictamen
F1	0 – 15	11.91	Cumple
F2	50 – 100	50.55	Cumple

Fuente: Datos experimentales*

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Posteriormente de la administración oral de un medicamento, la absorción del principio activo depende principalmente de su liberación, disolución en condiciones fisiológicas y permeabilidad a través de las membranas gastrointestinales (Diéz, 1999). La disolución de los principios activos es un factor crucial para la disponibilidad del medicamento, siendo esto la velocidad y medida en la que se absorberá el principio activo y ejerce su función en el sitio de acción para que realice el efecto terapéutico deseado (Genaro, 2003).

En el presente estudio se determinaron los perfiles de disolución in vitro del fármaco innovador Sitagliptina fosfato 100 mg tableta recubierta de liberación inmediata, con un producto genérico de producción guatemalteca, con la misma forma farmacéutica y dosis, esto se puede realizar debido a que la Sitagliptina pertenece a la clase I (alta solubilidad, alta permeabilidad), según la clasificación BCS (PubChem, 2005). Lo que nos permite evaluar el factor de similitud, que orienta a la equivalencia terapéutica del medicamento genérico comparado con el medicamento innovador. Además, estos estudios son utilizados para predecir el comportamiento del medicamento en estudio, prescindiendo de los estudios in vivo, siempre y cuando sea un medicamento aceptado para el estudio (FDA, 2001).

El medicamento innovador es utilizado como referencia, ya que al ser el primero en salir al mercado, cumple todas las fases de desarrollo como producto nuevo.

Para esto, se trataron ambos productos de la misma manera, evitando sesgos en los resultados. En la Tabla No. 1, 2 y 3; se muestran los resultados obtenidos en cada tiempo de muestreo en los medios de disolución a pH 1.2, 4.5 y 7.0, respectivamente, según cada perfil de disolución. Se observa la alta solubilidad de la Sitagliptina, una razón por la cual pertenece a la clase I, en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS), ya que en los tres medios de disolución ha liberado más del 75% de dicho principio activo, cumpliendo el requisito dado por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XL) (no menos de Q+5%, donde Q es

70%, en 30 minutos). Esto es de suma importancia debido a que la disolución del principio activo es indispensable para la biodisponibilidad del medicamento.

Los resultados obtenidos muestran que para ambos productos los porcentajes de disolución se mantienen por arriba del 75% en todos los tiempos de muestreo, sin embargo, el producto genérico presenta una disminución de concentración en el minuto 30, pero esto se puede deber a los excipientes utilizados en la formulación, ya que estos influyen directamente en la disolución del principio activo, y aunque se desconocen los excipientes usados en la elaboración de Sitagliptina Fosfato 100 mg tableta recubierta, la diferencia entre los recubrimientos puede ser un factor que determine este resultado, así como factores tecnológicos aplicados en la fabricación, los procedimientos de fabricación, tamaño del gránulo y la fuerza de compresión. Existen también factores externos a la fabricación, como lo son las condiciones de almacenamiento de cada producto durante el tiempo que lleva de vida. El producto innovador presentó un tiempo de vida útil de nueve meses, mientras el producto genérico contaba con dos años; esto influye debido a que se desconoce el embalaje y almacenaje que tuvo cada uno de estos, y puede verse afectado si las condiciones de temperatura y humedad superan las condiciones en las que estos fueron evaluados.

El comportamiento descrito en el párrafo anterior en cuanto a la disolución permite el uso de la comparación de perfiles de disolución “in vitro” debido a sus propiedades de solubilidad, los criterios de similitud demuestran la equivalencia terapéutica del fármaco genérico al límite inferior aceptado.

Las Gráficas No. 1, 2 y 3; demuestran el comportamiento del fármaco innovador y genérico mediante los perfiles de la disolución “in vitro”, en los medios de disolución a pH 1.2, 4.5 y 7.0 respectivamente, según lo establece la FDA. Este tipo de estudio es usado primordialmente ya que predice el comportamiento de un medicamento en los estudios in vivo (FDA, 2001). Así mismo, se aceptan los promedios de las concentraciones ya que el coeficiente de variación en todos los puntos de muestreo es menor al 10%, por lo cual de

acuerdo a las especificaciones dadas por la FDA es permitido el uso de los datos medios (United States Pharmacopeia XL / National Formulary, 2018).

Pese a que las gráficas de ambos productos se muestran similares, se puede comparar mediante el modelo estadístico del factor de similitud y factor de diferencia, los cuales demuestran la intercambiabilidad terapéutica. La comparación estadística de los perfiles de disolución se muestra en las Tablas No. 4, 5 y 6, en donde se establecen los factores de similitud y diferencia, para el producto genérico de Sitagliptina fosfato 100 mg. Dos perfiles de disolución se consideran similares si los valores de f_2 se encuentran entre 50 y 100 y se consideran diferentes si los valores de f_1 se encuentran fuera del rango entre 0 a 15. Tomando en cuenta lo anterior y de acuerdo a los valores de f_1 y f_2 obtenidos en dichas tablas, se puede decir que el medicamento genérico presenta un comportamiento similar al producto innovador en los buffer a pH 4.5, obteniendo un factor de similitud (f_2) de 53.45 y un factor de diferencia (f_1) de 14.21. Así mismo, también se presenta un comportamiento similar al producto innovador en el buffer a pH 7.0, con un factor de similitud (f_2) de 50.55 y un factor de diferencia (f_1) de 11.91.

Estos resultados indican la intercambiabilidad terapéutica, de acuerdo a la FDA, que indica que debe presentar un f_1 menor de 15 un f_2 mayor a 50, lo que asegura la equivalencia terapéutica del producto genérico, con respecto al innovador (FDA, 2001). Se recomienda realizar las pruebas con dos lotes más, debido a que los resultados obtenidos se encuentran en los límites inferiores aceptados.

Contrario a lo que ocurre en el buffer a pH 1.2, donde el factor similitud es de 54.64, que a pesar que se encuentra entre los límites de aceptación, el factor de diferencia fue de 21.00 el cual se encuentra fuera de los límites de aceptación. Debido a que la mayor parte de los fármacos son ácidos o bases débiles, el pH del medio constituye un factor determinante en la solubilidad del principio activo. Esto nos demuestra que el medicamento genérico no es terapéuticamente equivalente al medicamento innovador.

Así, en base a los datos obtenidos puede recomendarse un estudio de la formulación, la tecnología farmacéutica utilizada en la fabricación del producto Sitagliptina fosfato 100 mg producido por un laboratorio guatemalteco para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, para obtener un producto que presente factores de similitud por arriba de 50, en donde lo ideal es obtener resultados más cercanos a 100, y factores de diferencia por debajo de 15, en donde lo ideal es obtener resultados más cercanos a 0, en todos los medios de disolución a evaluar.

De esta manera, la metodología llevada a cabo a través de perfiles de disolución para estudios in vitro fue adecuada para la comparación del medicamento genérico con el innovador y se evidencia la importancia de estos estudios en todos los productos genéricos comercializados para garantizar la eficacia de los mismos.

Guatemala no cuenta con una normativa nacional que nos indique la metodología, parámetros o condiciones que permitan realizar este tipo de estudios, por lo cual se utilizan normativas internacionales como la FDA y OMS para obtener la información necesaria para ejecutar dichos estudios. Esto nos lleva a realizar estudios exploratorios, que brindaran la información necesaria para saber si es conveniente realizar el perfil de disolución con dos lotes más, que nos darían una muestra representativa de los productos.

De igual manera, al realizar estos estudios con normativas internacionales, nos permiten, siempre y cuando las farmacéuticas cuenten con toda su documentación de validaciones de procesos, utilizar estos resultados para los registros de los medicamentos en los países que acepten estas normativas.

IX. CONCLUSIONES

1. Por los resultados obtenidos en el estudio, la Sitagliptina fosfato genérica, en tabletas recubiertas de 100mg., elaboradas por una industria guatemalteca, no es equivalente terapéuticamente al fármaco innovador.
2. Los factores tecnológicos, el tiempo de fabricación y las condiciones de almacenamiento son factores que influyen en la liberación del principio activo en el medicamento innovador y medicamento genérico.
3. Ambos productos de Sitagliptina fosfato de 100 mg, cumplen con el criterio Q del ensayo de la disolución, al obtenerse concentraciones mayores de 75%, en un periodo de 30 minutos.
4. El fármaco genérico cumple con los factores de diferencia y similitud, en los medios de disolución a pH 4.5 y pH 7.0, ya que presentaron valores dentro de los límites de aceptación.
5. El fármaco genérico no cumple con el factor de diferencia en el medio de disolución a pH 1.2, pero sí cumple con el factor de similitud.

X. RECOMENDACIONES

1. Fomentar la realización de estudios de comparación de perfiles de disolución, de manera aleatoria, para la verificación de los medicamentos genéricos distribuidos en el mercado.
2. Realizar un estudio de perfiles de disolución, en donde se evalúen todas las marcas disponibles en el mercado guatemalteco, para determinar cuáles productos genéricos se encuentran en los valores aceptados según la FDA.
3. Realizar una solicitud al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, para que los laboratorios nacionales realicen este tipo de investigaciones para asegurar la intercambiabilidad terapéutica entre los productos genéricos y los innovadores correspondientes que se encuentren disponibles en el mercado.
4. Realizar todos los controles fisicoquímicos para garantizar la calidad del producto genérico e innovador.
5. Ejecutar el perfil de disolución con dos lotes más del producto genérico para obtener una muestra representativa del producto.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baena, Y. & Ponce, L. (2008). Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Rev. Colombiana de Ciencias Químicas y Farmacia*, 18-32.
- Borobia, C. (2007). *Valoración médica y jurídica de la incapacidad laboral*. Madrid: La ley.
- Cabero, L. & González, N. (s.f.). Diabetes y Embarazo. *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*, 125-162.
- Castillo, J. (28 de 08 de 2018). *Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)*. Obtenido de Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo: https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiopatologia_de_la_Diabetes_Mellitus_Tipo_2_J_Castillo.pdf
- Cervantes, R. & Presno, J. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 98-106.
- Dalawai, M., Sanasi, P. & Sharma, H. (2015). Development and validation of stability indicating assay method by HPLC for the analysis of sitagliptin phosphatate in bulk drug substances. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 781-787.
- FDA. (2000). Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. *CDER (Center for Drug Evaluation and Research)*, 4-16.
- FDA. (01 de Julio de 2010). *Food and Drug Administration*. Obtenido de Food and Drug Administration: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_getallData.cfm
- Formentini, E. (2012). *Bioequivalencia y Biodisponibilidad*. Obtenido de Universidad Nacional del Litoral : www.fcv.unl.edu.ar/archivos/posgrado/.../LibrodefarmacologiaPKyanalisisPK.doc
- García, A., Hernández, C. & Avendano, C. (2010). *Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos*. Sistema Nacional de Salud. Volumen 34, N° 3. Obtenido de <http://www.aemps.es/actividad/publicaciones/docs/GarciaArietaRevTerapVol34N32010.pdf>
- Genaro, A. (2003) *Remington Farmacia* 20° Ed. México. Médica Panamericana.
- Girolamo, G., Tamez, A. & Tamez, H. (2008). Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. *Revista de Medicina Interna de México*, 142-147.

- Gracia, S. (2002). *Comparación de Perfiles de Disolución de Tabletas de Patente y Genéricas de Tolbutamida y de Productos Comerciales de Metformina*. México: Universidad Autónoma de Nuevo León.
- Hayes, J. (2008). Diabetes Mellitus tipo 1 . *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 90-96.
- Herrera, N. (2004) *Genéricos y Bioequivalencia; Balance y Perspectivas en América Latina*. Acción Internacional para la Salud. Lima: Perú.
- Lucier, J. & Weinstock, R. (14 de Mayo de 2018). *Centro Nacional de Información Biotecnológica*. Obtenido de Centro Nacional de Información Biotecnológica: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>
- Norma oficial Mexicana NOM-003-SSA1-1998, *Medicamentos Genéricos intercambiables*. Obtenido de: <http://info4.juridicas.unam.mx/ijure/nrm/1/242/default.htm?s=iste>
- OMS. (s.f.). *Productos farmacéuticos de fuentes múltiples (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable*. Ginebra.
- Pérez, M. (2013). *Estudio de bioequivalencia in vitro de dos formas farmacéuticas perorales multifuente de liberación inmediata con metformina como principio activo*. Colombia: Universidad Nacional de Colombia.
- PubChem. (24 de Junio de 2005). *PubChem*. Obtenido de PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sitagliptin#section=Top>
- Ponce, F. & Jaramillo, A. (2004) *Estudio de bioequivalencia in vitro de cuatro productos de a moxicilina del mercado colombiano*. Universidad Nacional de Colombia.
- Rojas, E., Molina, R. & Rodriguez, C. (2012). Definición, Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus . *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 7-12.
- Ruiz, K. (2017). *Estudio de Bioequivalencia "in vitro" de tres productos genéricos (tabletas) de liberación inmediata que contienen Metformina Clorhidrato 850 mg con el medicamento innovador comercializados en Perú* . Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- Santa Cruz, N. & Zacarías, R. (2002). Tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*, 33-41.
- USP. (2018). *United States Pharmacopeia XL / National Formulary*. Toronto: Web Com Limited.

XII. ANEXOS

A. Promedios de los perfiles de disolución para el producto innovador

Fármaco en buffer pH 1.2	Tiempos de muestreo									
	5 minutos		10 minutos		15 minutos		20 minutos		30 minutos	
	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%
Innovador	78.137	78.137	80.663	80.663	78.415	78.415	78.64	78.64	76.609	76.609
Desviación Estándar (S)	1.781		1.638		2.605		3.585		1.328	
Coefficiente de Variación (CV)	2.28		2.03		3.32		4.56		1.73	

Fuente: Datos experimentales

Fármaco en buffer pH 4.5	Tiempos de muestreo									
	5 minutos		10 minutos		15 minutos		20 minutos		30 minutos	
	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%
Innovador	76.823	76.823	81.058	81.058	105.773	105.773	74.03	74.03	77.47	77.47
Desviación Estándar (S)	5.484		3.787		2.094		2.682		2.693	
Coefficiente de Variación (CV)	7.14		4.67		1.98		3.62		3.99	

Fuente: Datos experimentales

Fármaco en buffer pH 7.0	Tiempos de muestreo									
	5 minutos		10 minutos		15 minutos		20 minutos		30 minutos	
	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%
Innovador	75.727	75.727	83.042	83.042	79.792	79.792	78.36	78.36	76.589	76.589
Desviación Estándar (S)	2.811		2.759		2.621		3.711		2.078	
Coefficiente de Variación (CV)	3.71		3.32		3.29		4.74		71	

Fuente: Datos experimentales

B. Promedios de los perfiles de disolución para el producto genérico

Fármaco en buffer pH 1.2	Tiempos de muestreo									
	5 minutos		10 minutos		15 minutos		20 minutos		30 minutos	
	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%
Genérico	96.053	96.053	96.272	96.272	95.285	95.285	94.078	94.078	93.231	93.231
Desviación Estándar (S)	2.365		1.403		1.246		1.048		1.149	
Coefficiente de Variación (CV)	2.46		1.46		1.31		1.11		1.23	

Fuente: Datos experimentales

Fármaco en buffer pH 4.5	Tiempos de muestreo									
	5 minutos		10 minutos		15 minutos		20 minutos		30 minutos	
	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%
Genérico	95.766	95.766	95.706	95.706	95.127	95.127	94.091	94.091	93.474	93.474
Desviación Estándar (S)	2.044		1.359		1.339		1.322		1.428	
Coefficiente de Variación (CV)	2.13		1.42		1.41		1.41		1.53	

Fuente: Datos experimentales

Fármaco en buffer pH 7.0	Tiempos de muestreo									
	5 minutos		10 minutos		15 minutos		20 minutos		30 minutos	
	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%	C (mg)	%
Genérico	97.413	97.413	91.207	91.207	85.613	85.613	84.723	84.723	81.411	81.411
Desviación Estándar (S)	3.632		3.65		2.286		2.336		1.122	
Coefficiente de Variación (CV)	3.97		4		2.67		2.76		1.38	

Fuente: Datos experimentales

C. Cálculo para la comparación de los perfiles de disolución para determinar el factor de diferencia (f1)

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

Factor de diferencia para buffer 1.2				
Rt-Tt	$\Sigma n(Rt-Tt)$	ΣnRt	$\Sigma n(Rt-Tt)/\Sigma nRt$	x100
-17.916	-82.455	392.464	-0.210095703	21.0095703
-15.609				
-16.87				
-15.438				
-16.622				

Fuente: Datos experimentales.

Factor de diferencia para buffer 4.5				
Rt-Tt	$\Sigma n(Rt-Tt)$	ΣnRt	$\Sigma n(Rt-Tt)/\Sigma nRt$	x100
-18.943	-59.01	415.154	-0.14214003	14.2140025
-14.648				
10.646				
-20.061				
-16.004				

Fuente: Datos experimentales.

Factor de diferencia para buffer 7.0				
Rt-Tt	$\Sigma n(Rt-Tt)$	ΣnRt	$\Sigma n(Rt-Tt)/\Sigma nRt$	x100
-21.686	-46.857	393.51	-0.11907448	11.9074483
-8.165				
-5.821				
-6.363				
-4.822				

Fuente: Datos experimentales.

D. Cálculo para la comparación de los perfiles de disolución para determinar el factor de similitud (f2)

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

Factor de similitud para buffer a pH 1.2					
R_t-T_t	(R_t-T_t)²	Σ_n(R_t-T_t)²	(1/n)	(1/n)*(R_t-T_t)²	1+(1/n)*(R_t-T_t)²
-17.916	320.983056	1363.84357	0.2	64.1966112	65.1966112
-15.609	243.640881				
-16.87	284.5969				
-15.438	238.331844				
-16.622	276.290884				

Fuente: Datos experimentales

[1+(1/n)]*[Σ_n(R_t-T_t)²] - 0.5	[1+(1/n)]*[Σ_n(R_t-T_t)²]x 100	Log {[1+(1/n)]*[Σ_n(R_t-T_t)²]x 100}
0.12384757	12.38475697	1.092887489

Fuente: Datos experimentales

50*Log {[1+(1/n)]*[Σ_n(R_t-T_t)²]x 100}
54.64437444

Fuente: Datos experimentales

Factor de similitud para buffer a pH 4.5					
Rt-Tt	(Rt-Tt)²	$\Sigma n(Rt-Tt)^2$	(1/n)	$(1/n) \cdot (Rt-Tt)^2$	$1 + (1/n) \cdot (Rt-Tt)^2$
-18.943	358.837249	1345.31021	0.2	71.7674498	72.7674498
-14.648	214.563904				
10.646	113.337316				
-20.061	402.443721				
-16.004	256.128016				

Fuente: Datos experimentales

$[1 + (1/n)] \cdot [\Sigma n(Rt-Tt)^2]$	$[1 + (1/n)] \cdot [\Sigma n(Rt-Tt)^2] \cdot x$	$\text{Log} \{ [1 + (1/n)] \cdot [\Sigma n(Rt-Tt)^2] \cdot x$
-0.5	100	100
0.117228018	11.72280181	1.069031423

Fuente: Datos experimentales

$50 \cdot \text{Log} \{ [1 + (1/n)] \cdot [\Sigma n(Rt-Tt)^2] \cdot x$
100
53.45157113

Fuente: Datos experimentales

Factor de similitud para buffer a pH 7.0					
Rt-Tt	(Rt-Tt)²	$\Sigma n(Rt-Tt)^2$	(1/n)	$(1/n) \cdot (Rt-Tt)^2$	$1 + (1/n) \cdot (Rt-Tt)^2$
-21.686	470.282596	634.573315	0.2	94.0565192	95.0565192
-8.165	66.667225				
-5.821	33.884041				
-6.363	40.487769				
-4.822	23.251684				

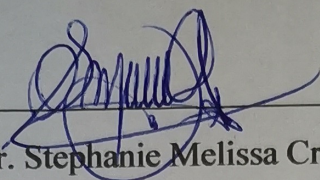
Fuente: Datos experimentales

$[1 + (1/n)] \cdot [\Sigma n(Rt-Tt)^2]$	$[1 + (1/n)] \cdot [\Sigma n(Rt-Tt)^2] \times 100$	$\text{Log} \{ [1 + (1/n)] \cdot [\Sigma n(Rt-Tt)^2] \times 100 \}$
-0.5	100	100
0.102567329	10.25673291	1.011009046

Fuente: Datos experimentales

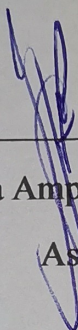
$50 \cdot \text{Log} \{ [1 + (1/n)] \cdot [\Sigma n(Rt-Tt)^2] \times 100 \}$
50.55045232

Fuente: Datos experimentales



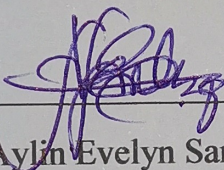
Br. Stephanie Melissa Cruz Guerra

Autora



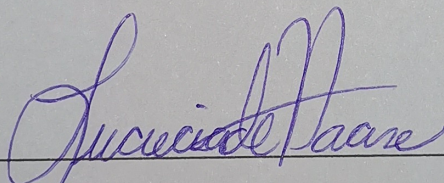
Licda. Julia Amparo García Bolaños

Asesora



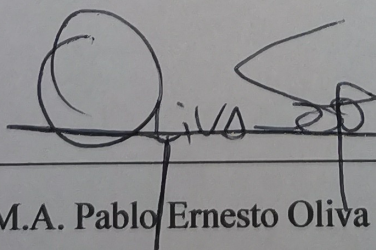
Licda. Aylín Evelyn Santizo Juárez

Revisor



M.A. Alma Lucrecia Martínez Cano de Haase

Directora de Escuela de Química Farmacéutica



M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto

Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia