



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES DE
ZARAGOZA**

COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS
COMERCIALES DE OMEPRAZOL EN CÁPSULAS CON GRÁNULOS
DE CAPA ENTÉRICA DE 20 mg

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA

PRESENTA

LILIANA ELIZABETH GARCÍA VALENCIA



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado Asignado

Presidente	Q.F.B. Ramón Rodríguez Hernández
Vocal	Dra. Inés Fuentes Noriega
Secretario	M. en C. Beatriz Espinosa Franco
Suplente	Dr. Ramón Soto Vázquez
Suplente	Q.F.B. Irma Alejandre Razo

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorios 112 y 113 del Edificio E, Facultad de Química UNAM

Director de tesis:

Dra. Inés Fuentes Noriega

Sustentante:

Liliana Elizabeth García Valencia

Dedicado a

A ti Dios, por que sin ti nada hubiera sido posible, gracias por el amor incondicional y por todas las bendiciones que me haz dado, eres mi mayor apoyo, mi fortaleza, te amo.

A mi familia: mis papás, hermanas y a ti Carlitos, los amo y son el mayor tesoro que Dios me ha dado, ustedes han sido fundamentales para que pueda concluir esta etapa de mi vida, gracias por todo el amor, tiempo, esfuerzo, lagrimas, alegrías y oraciones. También gracias a la familia de Carlos, por todo el apoyo y amor, risas y pláticas, en realidad yo me considero también parte de la familia.

A mi maestro Ramón Rodríguez (RR), Jorge Rivas, J.M., a la maestra Inés y Margarita, he aprendido mucho de ustedes, es invaluable el tiempo que me han dedicado, gracias por ayudarme a desarrollarme tanto profesionalmente como personalmente, en verdad espero que puedan seguir transmitiendo todos esos conocimientos a muchas generaciones mas.

A mis amigos de la Facultad: Eliuth, Isma, Rox, Lalo, Yolatl, saben que los quiero mucho y por ustedes fue soportable esas noches sin dormir, los exámenes de micro, todos los tiempos difíciles y esos buenos tiempos de los primeros semestres, gracias por todo el apoyo, comprensión y amor brindado.

A la Universidad Autónoma de México, mi casa, en verdad estoy convencida que es la mejor que existe y no podría terminar de enumerar todo lo que me ha dado.

A mis compañeros de laboratorio, Edith, Dolores, Enrique, Roberto, Kenneth, por fin ha llegado el día esperado (se que tu lo entiendes mejor que nadie Edith), los quiero y he aprendido tanto de ustedes.

En fin a todos los que han contribuido a que sea posible, gracias por todo su apoyo.

Grace, she takes the blame
She covers the shame
Removes the stain
It could be her name
When she goes to work you can hear the strings
Grace finds beauty in everything

(U2, Grace)

Índice

INTRODUCCIÓN	1
I. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA	2
A. Monografía del omeprazol	2
1. Propiedades fisicoquímicas	2
2. Farmacología	3
a. Farmacodinamia	3
b. Farmacocinética	4
c. Toxicología	5
3. Usos terapéuticos y dosis	6
4. Efectos secundarios y adversos	7
5. Interacciones	7
B. Disolución	8
1. Historia	8
2. Definición	8
3. Descripción del disolutor y del aparato	9
4. Factores que afectan la velocidad de disolución	11
a. Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del fármaco	11
b. Factores relacionados a la forma farmacéutica	11
c. Factores relacionados a los parámetros de la prueba de disolución	12
5. Perfiles de disolución	13
6. Factor de similitud	13
7. Intercambiabilidad	14
C. Cromatografía de líquidos de alta resolución	16
1. Definición	16
2. Fundamentos CLAR fase reversa	17
3. Partes	17
a. Columna	17
b. Detector	18
c. Sistema de bombeo	20
d. Sistema de datos	20
e. Fase móvil	20
D. Validación de métodos analíticos	21
1. Parámetros a validar	21
a. Sistema	21
b. Método	21
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
III. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	24
IV. MATERIAL Y MÉTODO	25
A. Material y equipo	25
B. Metodología	27
1. Pruebas de control de calidad	27

a. Valoración	27
b. Uniformidad de dosis	28
2. Preparación de medio de disolución	29
3. Validación del método analítico	30
a. Sistema	30
b. Método	31
4. Perfiles de disolución	34
V. RESULTADOS	35
A. Pruebas de control de calidad	35
1. Valoración	35
2. Uniformidad de dosis	35
B. Parámetros de validación	36
C. Perfiles de disolución	39
1. Factor de similitud (f2) y de diferencialidad (f1)	40
D. Cálculos de disolución	42
VI. DISCUSIÓN	44
VII. CONCLUSIONES	48
VIII. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES	49
IX. ANEXOS	50
A. Anexo 1. Cromatogramas	50
B. Anexo 2. Validación del método	52
C. Anexo 3 Preliminar (uso de sinker)	64
D. Anexo 4. Perfiles de disolución	67
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

Índice de figuras

Figura 1. Estructura química del omeprazol	2
Figura 2. Mecanismo de inhibición de la ATPasa H ⁺ /K ⁺ propuesto para el OMZ y ciclo metabólico	4
Figura 3. Aparato 2, paletas	10
Figura 4. Sistema de desgasificación del medio de disolución	29
Figura 5. Comparación de perfil de disolución de GI vs. Losec A-20	40
Figura 6. Comparación de perfil de disolución de Agrixal vs. Losec A-20	41
Figura 7. Ajuste de los datos del perfil de disolución de Losec A-20 a un modelo de primer orden	42
Figura 8. Ajuste de los datos del perfil de disolución de GI a un modelo de primer orden	43
Figura 9. Ajuste de los datos del perfil de disolución de Agrixal a un modelo de primer orden	43
Figura 10. Cromatograma de blanco (medio de disolución)	50
Figura 11. Cromatograma de muestra de omeprazol (30 µg/mL)	50
Figura 12. Cromatograma de fase móvil	50
Figura 13. Cromatograma de GI (10 µg/mL) durante la estabilidad, bajo condiciones de 37 °C 90 minutos.	50
Figura 14. Especificidad de Losec A-20	60
Figura 15. Especificidad de GI	60
Figura 16. Especificidad de Agrixal	61
Figura 17. Estabilidad de Losec A-20	62
Figura 18. Estabilidad de GI	62
Figura 19. Estabilidad de Agrixal	62
Figura 20. Prueba de disolución con el uso de sinker	64
Figura 21. Prueba de disolución sin sinker	64
Figura 22. Perfil de disolución de Agrixal (preliminar)	66

Índice de tablas

Tabla 1. Características de los detectores de CLAR	19
Tabla 2. Preparación de la curva de calibración	30
Tabla 3. Método de estándar adicionado.	33
Tabla 4. Resultados de la valoración	35
Tabla 5. Resultados de la uniformidad de dosis	35
Tabla 6. Valores obtenidos en los parámetros de validación y su prueba estadística	36
Tabla 7. Estabilidad de los medicamentos a temperatura ambiente	38
Tabla 8. Estabilidad de los medicamentos a 37 °C	38
Tabla 9. Resultados de perfiles de disolución	39
Tabla 10. Resultados de f2 y f1 para GI	40
Tabla 11. Resultados de f2 y f1 para genérico de marca (Agrixal)	41

Tabla 12. Coeficiente de correlación de diferentes modelos cinéticos	42
Tabla 13. Datos de cinética de disolución de los tres medicamentos	42
Tabla 14. Datos de linealidad y repetibilidad del sistema	51
Tabla 15. Análisis de varianza de datos del sistema, curva 1	51
Tabla 16. Análisis de varianza de datos del sistema, curva 2	51
Tabla 17. Influencia del filtro	52
Tabla 18. Datos de linealidad de Losec A-20	52
Tabla 19. Análisis de varianza de datos de curva promedio para linealidad de Losec A-20	53
Tabla 20. Datos de linealidad de GI	53
Tabla 21. Análisis de varianza de datos de curva promedio para linealidad de GI	54
Tabla 22. Datos de linealidad de Agrixal	54
Tabla 23. Análisis de varianza de datos de curva promedio para linealidad de Agrixal	54
Tabla 24. Datos de repetibilidad de Losec A-20	55
Tabla 25. Datos de repetibilidad de GI	55
Tabla 26. Datos de repetibilidad de Agrixal	55
Tabla 27. Análisis de X^2 para determinar la repetibilidad	55
Tabla 28. Datos de reproducibilidad de Losec A-20	56
Tabla 29. Análisis de varianza de datos de reproducibilidad de Losec A-20	56
Tabla 30. Datos de reproducibilidad de GI	56
Tabla 31. Análisis de varianza de datos de reproducibilidad de GI	57
Tabla 32. Datos de reproducibilidad de Agrixal	57
Tabla 33. Análisis de varianza de datos de reproducibilidad de Agrixal	57
Tabla 34. Datos de exactitud de Losec A-20	58
Tabla 35. Prueba de t de student para exactitud de Losec A-20	58
Tabla 36. Datos de exactitud de GI	58
Tabla 37. Prueba de t de student para exactitud de GI	59
Tabla 38. Datos de exactitud de Agrixal	59
Tabla 39. Prueba de t de student para exactitud de Agrixal	59
Tabla 40. Estabilidad de los medicamentos a 37 °C	61
Tabla 41. Estabilidad de los medicamentos a temperatura ambiente	61
Tabla 42. Datos de cinética de degradación de los medicamentos	63
Tabla 43. Prueba de t de student para los datos de estabilidad	63
Tabla 44. Área de 2 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Agrixal	65
Tabla 45. Concentración de 2 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Agrixal	65
Tabla 46. Obtención de μg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal	65
Tabla 47. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal	66

Tabla 48. Obtención de porcentaje de omeprazol disuelto en el i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal	66
Tabla 49. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Losec a-20	67
Tabla 50. Concentración de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Losec a-20	67
Tabla 51. Obtención de μg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo	67
Tabla 52. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo	68
Tabla 53. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Losec A-20	68
Tabla 54. Concentración de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Losec A-20	68
Tabla 55. Obtención de μg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de Losec A-20	69
Tabla 56. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo de Losec A-20	69
Tabla 57. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de GI	69
Tabla 58. Concentración de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de GI	70
Tabla 59. Obtención de μg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo	70
Tabla 60. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo	70
Tabla 61. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de GI	70
Tabla 62. Concentración de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de GI	71
Tabla 63. Obtención de μg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de GI	71
Tabla 64. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo de GI	71
Tabla 65. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Agrixal	72
Tabla 66. Concentración de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Agrixal	72
Tabla 67. Obtención de μg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal	72
Tabla 68. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal	73
Tabla 69. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Agrixal	73
Tabla 70. Concentración de 6 unidades analizadas	73

durante el perfil de disolución de Agrixal	
Tabla 71. Obtención de μg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal	74
Tabla 72. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo	74
Tabla 73. Obtención de porcentaje de omeprazol disuelto en el i-ésimo tiempo de muestreo de Losec A-20	75
Tabla 74. Obtención de porcentaje de omeprazol disuelto en el i-ésimo tiempo de muestreo de GI	75
Tabla 75. Obtención de porcentaje omeprazol disuelto en el i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal	76

Introducción

En México el mercado de los productos farmacéuticos genéricos se ha ido incrementando notablemente en los últimos años, es sabido que el precio de los mismos en comparación con el producto innovador es menor, sin embargo es necesaria una regulación de los mismos, para garantizar su calidad y eficacia, lo cual se demuestra mediante pruebas de intercambiabilidad.

De acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998, todos los medicamentos sólidos orales, con algunas excepciones, deben someterse a pruebas de perfil de disolución y/o pruebas de bioequivalencia, esta norma hace mención que un medicamento genérico intercambiable, es una especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables y que ha comprobado que sus perfiles de disolución y su biodisponibilidad, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se identifica con su denominación genérica.

Al igual, la FDA (Food and Drug Administration) menciona que el perfil de disolución es una prueba que puede emplearse para asegurar la realización o no de estudios de bioequivalencia, es decir la disolución puede ser una señal de bioinequivalencia (16).

Sin embargo, debido a la actual situación en México, de comercializar medicamentos sin que exista una planta farmacéutica en el país, lo cual fue expresado en la reforma al artículo 168, en un decreto presidencial en el presente año, es fundamental y necesario que los medicamentos que sean importados, cumplan con pruebas de estabilidad, perfiles de disolución y/o bioequivalencia en el país, para garantizar la calidad y eficacia de los mismos.

El presente trabajo tiene como objetivo analizar los perfiles de disolución de medicamentos comerciales de omeprazol en México, en la formulación de cápsulas con gránulos de capa entérica de 20 miligramos (mg), se analizará un medicamento genérico de marca y un medicamento genérico intercambiable, para demostrar la intercambiabilidad o no de los mismos. Para realizar la comparación de los perfiles de disolución, es necesario realizar la validación del método y otras pruebas de control de calidad mencionadas en la NOM-177-SSA-1998.

Los resultados obtenidos indican que el método cumple con los parámetros indicados para la validación de métodos para perfiles de disolución mencionados en la NOM-177-SSA-1998 y fue posible aplicar la prueba de f_2 y f_1 para la comparación de los mismos.

Fundamentación del tema

A. Monografía de omeprazol

1. Propiedades fisicoquímicas (45)

Fórmula molecular: $C_{17}H_{19}N_3O_3S$

Peso molecular: 345,42g/mol

Nombres químicos:

- 5- metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfonil]-1H-benzimidazol.
- (RS)-5-metoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridilmetilsulfinil) benzimidazol.

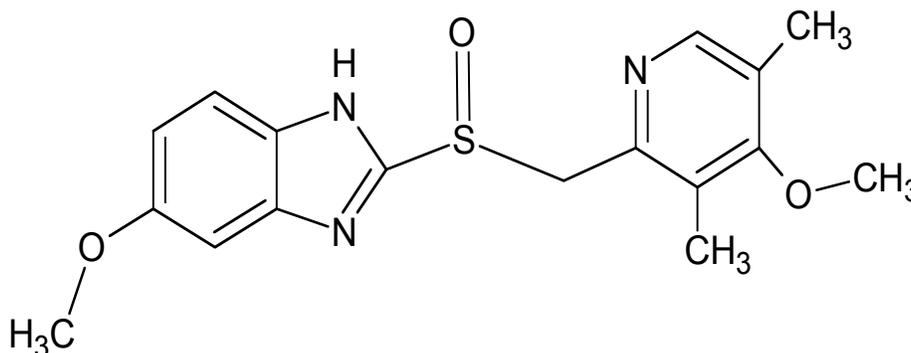


Figura 1. Estructura química del omeprazol

- Descripción: polvo blanco o casi blanco, presenta polimorfismo. Los cristales en acetonitrilo tienen un punto de fusión de 156 °C (45).
- Es una base débil lipofílica, su pK_{a1} es de 4,2 y su pK_{a2} es de 9,0 (10).
- Solubilidad: Muy poco soluble en agua, experimentalmente es de 82,3 mg/L (18) y de acuerdo a la ecuación de Yalkowsky es de 0,062 mg/mL, es bastante soluble en metanol, etanol, en cloruro de metileno y en soluciones alcalinas (29).
- Coeficiente de partición, LogP (octanol/H₂O) es de $2,17 \pm 1,02$ (36).
- Debe conservarse en envases herméticos a una temperatura entre 2 y 8 °C, protegido de la luz. La estabilidad del omeprazol en solución es dependiente del pH (31), se degrada rápidamente en medios ácidos, los productos de degradación son sulfonamida y ácido sulfénico, a pH neutro el omeprazol es inestable, sin embargo a soluciones con pH 11, es donde el omeprazol es más estable (10, 23).

2. Farmacología

a. Farmacodinamia

El omeprazol (OMZ) es un bezimidazol sustituido, que constituye el primer elemento de una serie de fármacos antiulcerosos que provoca la inhibición de la enzima hidrógeno/potasio adenosina trifosfatasa o ATPasa H^+/K^+ o bomba de protones (32), estos fármacos son los más efectivos en la terapia antiulcerosa, lo cual ha sido demostrado comparando a la ranitidina (antagonista de receptor H_2 de histamina) contra el omeprazol, donde se concluyó que el OMZ sanaba y prevenía las úlceras de una forma mas eficiente que la ranitidina (7, 33).

Es importante señalar que el omeprazol actúa específicamente en las células productoras de ácido del estómago, siendo esta la causa de su mayor inocuidad (1), debido a que los receptores H_2 , se encuentran en diferentes partes del organismo y por lo tanto, los antagonistas de los mismos son menos selectivos que un inhibidor de la bomba de protones (47).

La bomba de protones es una enzima que utiliza la energía liberada por el metabolismo del ATP para extraer protones (H^+) a través de la membrana, intercambiándolos por iones potasio (32).

La acción de la bomba de protones se produce en la fase final común de los procesos secretores gástricos, por lo que se infiere que el omeprazol puede reducir la acidez intragástrica, independientemente de la naturaleza del estímulo primario (28).

El mecanismo de acción del OMZ (Figura 2), es debido a que a un pH aproximadamente de siete, el omeprazol no presenta carga eléctrica y es altamente liposoluble, por lo que puede atravesar las membranas celulares con facilidad. Cuando alcanza la célula parietal, atraviesa la membrana celular por difusión pasiva; en los canalículos secretores de estas células en fase activa, el fármaco está expuesto a un pH menor de dos, a partir del cual el OMZ se ioniza por un proceso de protonación (por lo que el OMZ es un profármaco, que requiere la activación en un ambiente ácido), es decir se origina una molécula activa estable llamada sulfenamida, la cual reacciona formando una unión covalente con los grupos sulfhidrilo (tiol) de los radicales de la cisteína, que se encuentran en la superficie extracelular de la subunidad α de la ATPasa H^+/K^+ , inhibiendo la actividad de esta de forma irreversible (2, 35).

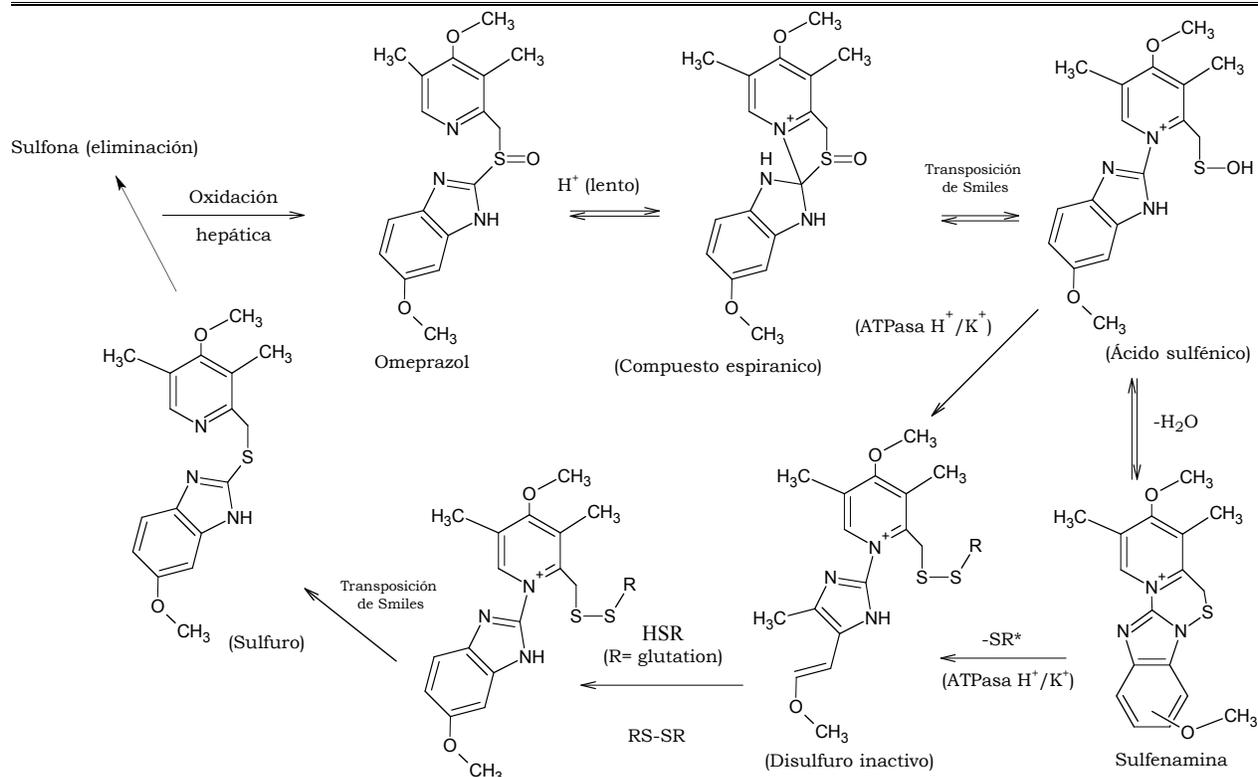


Figura 2. Mecanismo de inhibición de la ATPasa H⁺/K⁺ propuesto para el OMZ y ciclo metabólico (2).

La sulfenammina tiene una carga positiva que le impide atravesar la membrana de la célula parietal, por lo que se presenta una acumulación del OMZ en el canalículo, esta acumulación es esencial para el efecto del omeprazol, pues permite conseguir un efecto prolongado a pesar de su corta vida media (32).

La especificidad de acción del OMZ se debe a su bioactivación en el lugar de acción producida por el pH ácido. Por lo tanto los anillos de piridina, benzimidazol, así como la cadena -CH₂-SO- son esenciales para la actividad de este compuesto (2).

El posterior inicio de la actividad secretora, inhibida por el omeprazol, requiere la síntesis de la enzima inhibida cuya vida media aproximada es de 18 horas (32).

b. Farmacocinética

La absorción del OMZ se lleva a cabo de forma variable en el intestino delgado, después de un lapso de 3 a 6 horas, sin embargo se absorbe de forma variable (30). Es recomendable tomarlo de 30-60 minutos antes de los alimentos. La absorción de omeprazol es dosis-dependiente y afecta la secreción ácida tanto basal como estimulada, independientemente del tipo de estímulo (18).

El omeprazol tiene un átomo de azufre tricoordinado en una estructura piramidal, por lo que puede existir en la forma (S)- y (R)- omeprazol. En México y en algunos países el OMZ es empleado como una mezcla racémica, mientras que en otros solo el isomero (S) se encuentra en el mercado, debido a que ambos enantiómeros tienen una actividad inhibitoria similar, pero el isomero (R)- omeprazol es hidroxilado estereoselectivamente por la enzima CYP2C19, provocando que la concentración plasmática del isomero (S) aumente (10).

El omeprazol se metaboliza casi por completo en el hígado, principalmente a través de la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450, para formar hidroxioimeprazol y en menor grado a través de la isoenzima CYP3A4, para formar omeprazol- sulfona. Los metabolitos son inactivos y se excretan principalmente por orina y en menor cantidad por bilis (4, 7, 27, 30, 39, 42).

La biodisponibilidad del OMZ después de la administración oral, es de aproximadamente del 30 al 40 % (5, 18, 35). Sin embargo la biodisponibilidad aumenta en pacientes con disfunción hepática y en algunos grupos étnicos como los chinos; mientras que en pacientes geriátricos y en pacientes con disfunción renal, la biodisponibilidad no se ve afectada (4, 7, 24).

Después de administrar OMZ por vía intravenosa, la vida media de eliminación es de aproximadamente 30 a 60 minutos (18), con una depuración total de 0,3 a 0,6 L/min aproximadamente; su volumen aparente de distribución en sujetos sanos es de 0,3 L/Kg. Un 18 % a un 19 % de la dosis administrada se excreta en heces y se une en un 95 % a las proteínas plasmáticas (5, 7, 18).

Su modelo de distribución, administrándolo por vía intravenosa es bicompartimental, con una vida media plasmática que declina rápidamente en la fase de distribución, en el intervalo de 2,1 a 4,3 minutos. Estos datos indican que el OMZ sufre una limitada distribución en los tejidos, compatible con su localización mayoritaria en el líquido extracelular que constituye su compartimiento central (7, 32).

c. Toxicología

Los primeros estudios toxicológicos identificaron tumores de tipo carcinoide en la mucosa gástrica de ratas a las que se administraron dosis muy elevadas de omeprazol durante periodos prolongados, siendo posible que se produzcan efectos análogos en el hombre si el OMZ se administra como terapia de mantenimiento en las enfermedades que causan hipersecreción gástrica continuada (32). Está establecido que el omeprazol, al igual que los antagonistas de los receptores H₂, inhiben la secreción ácida gástrica por lo que el uso de estos medicamentos está asociado a un incremento reversible de la cantidad de bacterias, de gastrina y de los niveles de nitrosamina en el estómago. Estos cambios conducen, a un mayor riesgo de aparición de infecciones gastrointestinales y de cáncer gástrico. Se ha sugerido que el

aumento de la concentración de estos compuestos puede simplemente reflejar una reducción del volumen de secreción gástrica (30).

3. Usos terapéuticos y dosis

El omeprazol se administra por vía oral en forma de comprimidos o cápsulas que contienen gránulos de revestimiento entérico, que deben tomarse enteros y no triturarse ni masticarse, para prevenir la degradación ácida (32). Sin embargo diferencias en la calidad del recubrimiento de los gránulos, son un factor limitante del producto en el desarrollo in vivo (11).

Es empleado en procesos en los que es útil inhibir la secreción de ácido gástrico, como los síndromes por aspiración, dispepsia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la úlcera péptica y el síndrome de Zollinger- Ellison (18, 19).

El omeprazol puede administrarse por vía oral como base o como sal de magnesio, o por vía intravenosa como sal de sodio. Para aliviar la dispepsia relacionada con la acidez, se administra habitualmente a una dosis de 10 o 20 mg/día (miligramos/día) por vía oral durante dos a cuatro semanas (30).

La dosis habitual para el tratamiento del reflujo gastroesofágico es de 20 mg por vía oral una vez al día durante cuatro semanas, seguido de otras cuatro a ocho semanas si no se obtiene curación completa. Tras la curación de la esofagitis, la dosis de mantenimiento es de 20 mg una vez al día y para el reflujo ácido de 10 mg/día. En niños mayores de 2 años se han administrado dosis entre 0,7 y 1,4 mg/kg/día durante 4 a 12 semanas (30).

En el tratamiento de la úlcera péptica se administra una dosis única diaria de 20 mg por vía oral o 40 mg en casos graves, el tratamiento se prolonga durante 4 semanas para la úlcera duodenal y durante ocho semanas para la úlcera gástrica y si es necesario se administra una dosis de 10 a 20 mg una vez al día como mantenimiento (30).

En el tratamiento de la úlcera inducida por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), se utilizan dosis de 20 mg/día y como profilaxis en pacientes con antecedentes de lesiones gastroduodenales que requiere tratamiento continuado con un AINE (30).

Para la erradicación de *Helicobacter pylori* en la úlcera péptica, el omeprazol puede combinarse con antibacterianos en un tratamiento doble o triple. Las pautas de dosificación eficaces para un tratamiento doble incluyen 40 mg/día de omeprazol con 750 mg a un gramo dos veces al día de amoxicilina o 500 mg de claritromicina durante dos semanas. Para un tratamiento triple incluye 20

mg dos veces al día de omeprazol, combinado con 500 mg de amoxicilina y 400 mg de metronidazol, ambos tres veces al día (26, 30).

Para pacientes con síndrome de Zollinger- Ellinson, la dosis inicial recomendada es de 60 mg por vía oral una vez al día, ajustada si es necesario. La mayoría de los pacientes se controlan eficazmente con dosis entre 20 y 120 mg/día (30).

4. Efectos secundarios y adversos

Los síntomas más comunes reportados en estudios clínicos con OMZ son cefalea, diarrea, náusea, vómito, estreñimiento, dolor abdominal y flatulencia. Otros efectos poco comunes son prurito, rash, urticaria, mareo, fatiga, perturbaciones del sueño y cambio en las pruebas de función hepática (30).

Se han descrito efectos adversos excepcionales como aumento de las enzimas hepáticas, casos aislados de hepatitis, ictericia, encefalopatía hepática, visión borrosa, fotosensibilidad, confusión reversible, depresión, agitación, agresión, alucinaciones, alopecia, estomatitis, sudoración, alteraciones del gusto, edemas periféricos, broncoespasmos, alteraciones hemáticas (entre ellas agranulocitosis, leucocitopenia y trombocitopenia) y nefritis intersticial. Los inhibidores de la bomba de protones aumentan el riesgo de infecciones gastrointestinales por sus efectos depresores del ácido (30).

5. Interacciones

Como se menciona anteriormente el OMZ y algunos inhibidores de la bomba de protones son metabolizados principalmente por la isoenzima CYP2C19 y pueden alterar el metabolismo de otros fármacos metabolizados por esta isoenzima (18). El OMZ puede prolongar la eliminación del diazepam, la fenitoína y la warfarina. Al igual el OMZ reduce la absorción de fármacos como el ketoconazol e itraconazol cuya absorción depende del pH ácido gástrico. Con el voriconazol la concentración plasmática de ambos fármacos puede incrementarse y es recomendable reducir la dosis del omeprazol. También se ha descrito que el OMZ produce una disminución sustancial de la absorción de cianocobalamina (vitamina B12), hierro y ácido fólico (30).

B. Disolución

1. Historia

La administración de formulaciones orales sólidas ha sido la principal vía de administración en este siglo. Sin embargo fue hace algunos años atrás (mediados de los 50's) que los científicos dieron a conocer la importancia del proceso de disolución en la disponibilidad fisiológica de los fármacos (9).

En 1897, Noyes y Whitney desarrollaron el primer experimento de disolución y lo publicaron bajo el nombre de "The rate of solution of solid substances in their own solutions". El experimento se llevo a cabo en cilindros de vidrio que eran sumergidos en vasos que contenían agua y una temperatura constante; los cilindros eran rotados a una velocidad constante. De este experimento los autores reportaron que la velocidad de disolución es proporcional a la diferencia entre la concentración instantánea (C) a un tiempo (t) y la solubilidad de saturación (Cs), de la cual se obtuvo la ecuación 1:

$$dC/dt = k(Cs - C) \quad \text{Ecuación (1)}$$

Noyes y Whitney atribuyeron el mecanismo de disolución a una delgada capa de difusión, la cual es formada alrededor de la superficie del sólido y a través de la cual las moléculas se difunden a la fase acuosa (9).

En 1900 Erich Brunner y Stanislaus von Tolloczko, demostraron que la velocidad de disolución depende de la superficie expuesta, la velocidad de agitación, la temperatura, la estructura de la superficie y el arreglo del aparato (9).

A mediados de 1960 y 1970 se realizaron estudios que demostraron el efecto de la disolución, en la biodisponibilidad de una gran cantidad de fármacos. Durante la década de los sesentas, se demostró que ciertos cambios en la formulación de un medicamento podían presentar marcadas diferencias en la velocidad de disolución (9).

2. Definición.

La disolución es un proceso mediante el cual una sustancia sólida (sólido), se dispersa en el disolvente para dar una solución, es decir, una dispersión molecular homogénea (44).

Las pruebas de disolución son comúnmente usadas en la caracterización de fármacos, durante el desarrollo de un producto y en el control de calidad de ciertas formas farmacéuticas, esta última es usualmente para verificar la calidad entre lote y lote y para asegurar la calidad de un producto a partir de ciertos cambios, en la formulación, en el proceso y/o sitio de manufactura,

entre otros, existen guías emitidas por la FDA que ayudan a identificar el cambio y como proceder en cada caso, como SUPAC (Scale up and postapproval changes) (17, 44).

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de estos factores, la evaluación de la velocidad de disolución in vitro puede ser una predicción del comportamiento in vivo (17).

El actual conocimiento acerca de solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética de los diferentes fármacos debe ser considerado para el establecimiento de especificaciones en las pruebas de disolución (17).

La FDA recomienda que además de realizar las pruebas de disolución como control de calidad, es necesario realizar perfiles de disolución, para asegurar la realización o no de estudios de bioequivalencia, debido a que el perfil de disolución puede ser una señal de bioinequivalencia (16).

La prueba de disolución in vitro, no solo es una prueba de control de calidad en el proceso de manufactura, sino también un indicador de cómo el producto se comportará in vivo, principalmente cuando existe una correlación in vivo- in vitro (IVIVC) con las características de absorción del mismo (16).

3. Descripción del disolutor y del aparato 2

Los equipos comerciales de disolución por lo general constan de un baño de agua y de seis unidades de prueba, donde cada una esta constituida por (12,13):

- Un vaso cilíndrico con tapa
- Un eje transmisor
- Un regulador de velocidad de rotación

El vaso cilíndrico debe ser de vidrio o de otro material inerte o transparente, de fondo esférico, de 106 mm a 175 mm de alto y de 98 mm a 106 mm de diámetro interno con capacidad para 1000 mL, la tapa debe estar ajustada para retardar la evaporación del medio y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de muestra. El vaso firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en el baño de agua, el cual debe tener un ligero movimiento constante y mantener la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Es conveniente que el aparato permita la observación de la muestra. El eje transmisor debe medir de 9,4 mm a 10,1 mm de diámetro (ser de acero inoxidable tipo 316) y girar suavemente sin bamboleo. Debe estar

colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2,0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante (generalmente entre 25 rpm y 125 rpm) y con una variación de $\pm 4,0 \%$ (12, 13, 14, 15).

Debido a que en el presente trabajo, se empleó el aparato 2, se mencionarán las características del mismo:

La hélice agitadora es una paleta de $4 \text{ mm} \pm 1,0 \text{ mm}$ de espesor y de $19 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ de alto, en forma de sección de un círculo de radio de $41,5 \text{ mm} \pm 1,0 \text{ mm}$ y cuerdas paralelas subtendidas de $42 \text{ mm} \pm 1,0 \text{ mm}$ y de $74,5 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$, quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de $35,8 \text{ mm} \pm 1,0 \text{ mm}$. La línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al eje transmisor al final del mango (Figura 3), formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte. Durante la prueba de disolución, se debe mantener una distancia de $25 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ entre la cuchilla y el fondo del vaso. Para mantener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote, se puede utilizar un espiral de material no reactivo (sinker) (12,13).

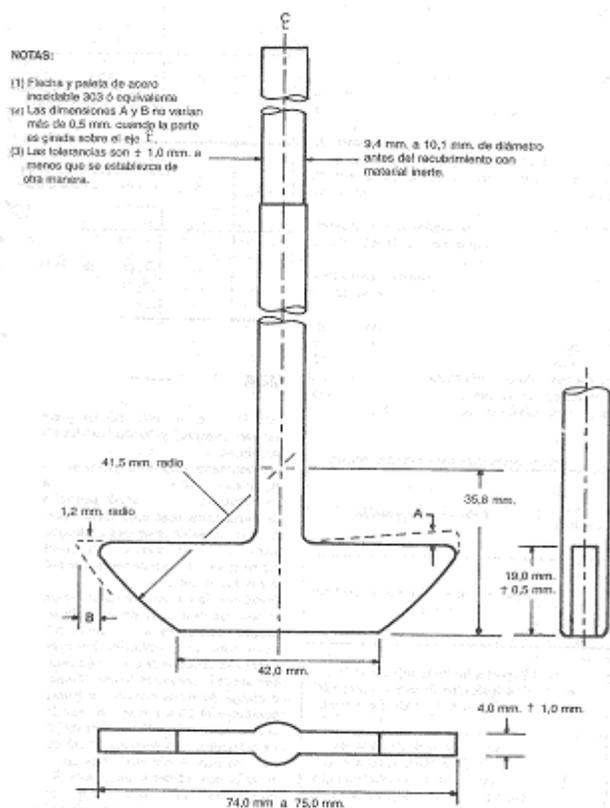


Figura 3. Aparato 2, paletas (Reproducción de FEUM 8^a ed.)

Antes de realizar las pruebas de disolución, debe de realizarse la calibración mecánica y química del disolutor (12, 13). En México, la prueba aceptada para la calibración química de los equipos de disolución es por medio de tabletas calibradoras, fabricadas en los Estados Unidos y aprobadas por la FDA, tabletas calibradoras de prednisona, tipo desintegrante y tabletas calibradoras de ácido salicílico, tipo no desintegrante.

En la calibración mecánica del disolutor, se verifica la rectitud y perpendicularidad de las flechas, el centrado de los vasos, el bamboleo de las flechas y la vibración de los vasos, al igual debe comprobarse la nivelación de la base del disolutor, la velocidad de agitación y se verifica la distancia entre el fondo del vaso y la parte inferior de la canastilla o paleta; también se realiza una inspección de los vasos y las paletas.

La calibración química y el ajuste mecánico deberán realizarse cada vez que el disolutor se mueva de lugar o cada 6 meses, lo que ocurra primero. Se utilizan los métodos básicos de disolución en el aparato No. 1 USP/NF (canastillas) y aparato No. 2 USP/NF (paletas).

4. Factores que afectan la velocidad de disolución

a. Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del fármaco

- *Solubilidad.* Las propiedades fisicoquímicas del fármaco juegan un papel importante en la disolución, la ecuación de Noyes y Whitney muestra que la solubilidad del fármaco es de los principales factores que determina la velocidad de disolución (3, 44).
- *Tamaño de partícula.* La teoría de Nernst- Brunner menciona que la velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial del fármaco (44).
- *Características sólidas del fármaco en disolución.* La amorficidad y cristalinidad son dos características importantes del fármaco, que afectan el perfil de disolución. Existen diversos estudios que han demostrado que una gran solubilidad y una rápida velocidad de disolución son exhibidas por formas cristalinas. Además el polimorfismo, la solvatación, el estado de hidratación y la complejación provocan diversos efectos en la velocidad de disolución (3, 44).

b. Factores relacionados a la forma farmacéutica

- *Efecto de los agentes granulantes.* Se ha observado que las tabletas granuladas con solución de gelatina, presentan una velocidad de disolución mayor a las que son granuladas con carboximetilcelulosa o

polietilenglicol 6000 (PEG 6000). Este fenómeno se debe a que la gelatina y un fármaco hidrofóbico forman un complejo con propiedades hidrofílicas, mientras que con PEG 6000, el complejo presenta una baja solubilidad (44).

- *Efecto de desintegrantes y diluentes.* La cantidad de desintegrante empleado afecta significativamente la velocidad de disolución. Levy, en 1963, estudio el efecto del almidón, en la velocidad de disolución de tabletas de ácido salicílico realizadas por vía seca, observando que al incrementar el contenido del almidón de un 5 % a un 20 % se producía un incremento dramático en la velocidad de disolución; este fenómeno se atribuyó principalmente a la desintegración. Años más tarde Finholt sugirió que alrededor de los cristales hidrofóbicos del fármaco se formaba una capa fina de partículas de almidón, que impartían una propiedad hidrofílica a la formulación y de esta manera se incrementaba el área superficial y por lo tanto la velocidad de disolución (44).
- *Efecto de los lubricantes.* La naturaleza, la calidad y cantidad de los lubricantes usados, puede afectar la velocidad de disolución; se ha demostrado que al realizar un granulado, que es hidrofílico y de rápida desintegración, la superficie activa- soluble en agua del lubricante tendrá un efecto insignificante en la disolución. Sin embargo si los gránulos son hidrofóbicos, la superficie activa del lubricante aumentará la disolución. Al igual se ha demostrado que los lubricantes hidrofóbicos (estearato de magnesio, ácido esteárico, etcétera), provocan una disminución en el área interfacial fármaco- disolvente, provocando un aumento del tiempo de desintegración y una disminución de la humectación de la forma farmacéutica (44).

c. Factores relacionados a los parámetros de la prueba de disolución.

- *Velocidad de agitación.* Está demostrado que la velocidad de agitación es directamente proporcional a la velocidad de disolución (44).
 - *Vibración.* La vibración es una variable que tiene como efecto el cambio de flujo del medio de disolución y también se introduce energía innecesaria al sistema dinámico (44).
 - *Control de la temperatura.* El efecto de las variaciones de la temperatura en el medio de disolución dependen de las curvas temperatura/solubilidad del fármaco y los excipientes empleados en la formulación (3,44).
 - *Medio de disolución.* Existen diversos factores que deben controlarse en cuanto al medio de disolución, como son el pH, la desgasificación, la tensión superficial y la viscosidad del medio, entre otros (3, 44).
-

5. Perfiles de disolución

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto, a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas a partir de la forma farmacéutica, gráficamente se observa una curva sigmoideal (12).

Sin embargo las pruebas de disolución farmacopeicas son pruebas límite puntuales, estas únicamente evalúan la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento, pero no proporciona información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve (13).

6. Factor de similitud

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor de similitud (f_2), que es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de prueba y de referencia. Esta aproximación es válida bajo las siguientes consideraciones (13):

- Los tiempos de muestreo son idénticos para ambos productos.
- Al menos se tienen tres o cuatro tiempos de muestreo. La NOM-177-SSA1-1998, establece cinco tiempos para lograr la mejor caracterización de la curva (34).
- Los perfiles de disolución se realizan exactamente en las mismas condiciones operacionales (13).
- El coeficiente de variación (CV) del porcentaje disuelto no debe ser mayor que el 20 % para el primer tiempo de muestreo y no debe ser mayor del 10 % para los tiempos subsecuentes (13,34).
- La curva de disolución se evalúa en su parte ascendente y en su meseta.

El modelo de la prueba de f_2 , evalúa la similitud de todo el perfil del producto de prueba en relación con el producto de referencia. Si el valor de f_2 se encuentra dentro del intervalo de 50 a 100, los perfiles son similares, mientras que para f_1 , se consideran perfiles similares si $0 < f_1 < 15$. Las ecuaciones 2 y 3 son las empleadas para calcular f_2 y f_1 respectivamente.

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

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

Ecuación (2) y (3)

Donde n es el número de tiempos de muestreo, R_t es el porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia y T_t es el porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba (34, 41).

Sin embargo para poder realizar la prueba de f_2 es necesario contar con las siguientes características en cada uno de los medicamentos:

- No debe existir una diferencia mayor que el 5 % en la valoración del principio activo entre el producto de referencia y el producto de prueba, y una uniformidad de dosis apropiada, estas pruebas permiten el control de factores adicionales en la comparación de los perfiles de disolución (34).
- Para que los perfiles de disolución sean válidos ambos productos deben cumplir al menos con el segundo criterio de aceptación de la prueba de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), que especifica que el promedio de 12 unidades es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q-15 % (34).
- La filtración es una operación que puede causar interferencia en la determinación de la disolución, causada por el efecto del material filtrante sobre el principio activo. Este efecto debe ser menor que el 2 % (34).
- Los gases disueltos en el medio de disolución, pueden modificar el comportamiento de la disolución, por tal motivo, es necesario que el medio de disolución sea previamente desgasificado (13, 34).

7. Intercambiabilidad

El medicamento innovador o de referencia, es aquel que resulta de un proceso de investigación, que está protegido por una patente y es fabricado exclusivamente por el laboratorio farmacéutico que lo desarrolló. Se denominan por el nombre de la sustancia activa y por un nombre o marca comercial. Mientras que un medicamento Genérico Intercambiable (GI) es aquel medicamento con el mismo fármaco o sustancia activa, forma farmacéutica, vía

de administración, concentración o potencia que el medicamento innovador que después de haber pasado pruebas de intercambiabilidad ha demostrado ser igual o equivalente al producto innovador. Se denomina por el nombre de la sustancia activa y en su envase presenta el símbolo GI.

Sin embargo los medicamentos genéricos de marca, no han realizado las pruebas para demostrar su intercambiabilidad, aunque tienen el mismo fármaco, vía de administración, forma farmacéutica y concentración que el medicamento innovador, si embargo, la forma de preparación o los aditivos que usen en su elaboración pueden hacer variar su biodisponibilidad (6).

Las pruebas de intercambiabilidad son empleadas para demostrar que un medicamento GI se comportará dentro del organismo de la misma manera que el innovador. Estas pruebas son (6, 16, 17):

- Perfil de disolución
- Bioequivalencia o biodisponibilidad

Las pruebas de intercambiabilidad se realizan por laboratorios nacionales de investigación, autorizados por la Secretaria de Salud (SSA) y que se les denomina “Terceros Autorizados”, los cuales se encuentran regulados por la NOM-177-SSA1-1998. “Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deberán sujetarse los terceros autorizados que realicen pruebas” (6).

C. Cromatografía de líquidos de alta resolución

1. Definición

Según define la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), la cromatografía es un método, usado primariamente para la separación de los componentes de una mezcla, en la cual los componentes se distribuyen en dos fases, una de las cuales es estacionaria, mientras la otra se mueve. Es por ello que Guiddings define a la cromatografía como un método de migración en zonas (20, 38).

Las modalidades de cromatografía dependen de varios parámetros (20, 38):

- Naturaleza de la fase móvil: puede ser gaseosa, líquida, de capa delgada, en columna abierta y de alta resolución.
- Naturaleza de la fase estacionaria: puede ser líquido-sólido, líquido-líquido, gas-líquido y gas-sólido.
- Fenómenos dentro de la columna: se clasifican en fase normal, fase reversa y de intercambio iónico.
- Cantidad de muestra aplicada: existen las que van desde microgramos hasta kilogramos de sustancias puras.

La cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) es un tipo de cromatografía y la técnica analítica mas ampliamente usada. La cromatografía es un proceso que puede definirse como una técnica de separación que involucra la transferencia de masa entre una fase móvil y una fase estacionaria.

CLAR utiliza una fase móvil para separar los componentes de una mezcla, estos componentes (o analitos) son disueltos primero en el disolvente, y entonces forzados a fluir a través de una columna cromatográfica bajo altas presiones. En la columna la mezcla es resuelta en sus componentes. El porcentaje de resolución es importante y dependiente de la extensión de la interacción entre los componentes del soluto y la fase estacionaria. La fase estacionaria se define como un material empacado inmóvil en la columna. La interacción del soluto con las fases móvil y estacionaria puede ser manipulada a través de distintas elecciones de disolventes y fases estacionarias. Como resultado, la técnica CLAR adquiere un alto grado de versatilidad que no se encuentra en otros sistemas cromatográficos y tiene la habilidad de separar fácilmente una amplia variedad de mezclas químicas (20, 38).

La técnica de CLAR comparada con las técnicas clásicas se caracteriza por: a) diámetro pequeño de columnas de acero inoxidable y reusables, (2-5 mm) b) las

partículas del empaque son pequeñas, c) presiones relativamente altas y flujo controlado de la fase móvil, d) introducción de las muestras precisa sin necesidad de grandes cantidades, e) detectores de flujo continuo capaces de mantener bajos intervalos de flujo y detectar pequeñas cantidades de muestra, f) instrumentos estandarizados automáticos, g) análisis rápido y h) alta resolución (20).

2. Fundamento CLAR fase reversa

Esta técnica cromatográfica utiliza superficies adsorbentes no polares y es la más ampliamente usada en la actualidad debido a su éxito para separar una gran cantidad de compuestos orgánicos (38).

La presencia de silanoles residuales accesibles introduce interacciones específicas de alta energía que causan un comportamiento no uniforme de componentes específicos en la columna. Los cambios de entalpía y entropía asociados con la adsorción competitiva del analito en fase reversa esta definida por la ecuación de van't Hoff :

$$\ln(K) = \frac{\Delta G}{RT} = \frac{\Delta H}{RT} - \frac{\Delta S}{R}$$

Ecuación (4)

donde K es la constante de equilibrio termodinámico, ΔG es la energía libre de Gibbs de las interacciones de superficie del analito en el eluyente comparado con el estado basal, ΔH es la entalpía, ΔS es la entropía, R es la constante de los gases (38).

De esta ecuación se puede concluir que la dependencia del logaritmo del factor de capacidad contra el inverso de temperatura debe ser lineal. La pendiente representa la entalpía de adsorción y el intercepto representa el valor de entropía para cada componente. Mientras más grande sea la cadena alquílica mayor será la entropía y más grande la interacción de superficie. Pero el incremento energético para cada grupo $-\text{CH}_2-$ no es el mismo para cada componente (38).

3. Partes

a. Columna

Es la parte esencial del cromatógrafo de líquidos, ya que en ella, a través de diferentes mecanismos, tiene lugar la separación entre analitos e interferentes.

Las columnas para cromatografía de líquidos se construyen normalmente con tubos de acero inoxidable de diámetro interno uniforme (20).

Como se mencionó anteriormente, existen diversas formas de clasificar a la cromatografía de líquidos, si la clasificación se basa en la naturaleza de la fase estacionaria es la siguiente:

1. Cromatografía de reparto líquido- líquido. Los empaques de columna más utilizados son aquellos con fases estacionarias enlazadas, es decir la sílice tiene grupos silanol que pueden ser químicamente modificados, a partir de la cual puede clasificarse en (20):

- Fase normal, la fase estacionaria es de naturaleza fuertemente polar (sílica gel) y la fase móvil es no polar (n-hexano o tetrahidrofurano). Las sustancias polares son retenidas en la superficie de la fase estacionaria en mayor cantidad que las no polares (20, 38).
- Fase reversa, la fase estacionaria es no polar (hidrofóbica), el sustituyente más empleado en fase reversa es de tipo alquílico, especialmente C18 y C8, la fase móvil es un líquido polar, como mezclas de agua y metanol o acetonitrilo. Los materiales no polares son retenidos en mayor cantidad (20, 38).

2. Cromatografía de intercambio iónico. La fase estacionaria tiene una superficie iónicamente cargada de carga opuesta a los iones de la muestra. Esta técnica es usada casi de manera exclusiva en muestras iónicas e ionizables. Mientras más grande sea la carga de la muestra, más grande será la atracción de la superficie iónica y por lo tanto mayor será el tiempo de elución. La fase móvil es un buffer acuoso donde tanto el pH como la fuerza iónica se utilizan para controlar el tiempo de elución (20, 38).

3. La cromatografía de exclusión molecular. La columna se llena con material de tamaño de poro controlado y la muestra simplemente es filtrada de acuerdo a su tamaño molecular solvatado. Las moléculas más grandes atraviesan más rápidamente la columna mientras que las partículas pequeñas penetran en los poros y eluyen después. Esta técnica se llama también filtración en gel, aunque actualmente la fase estacionaria no esta restringida a geles (38).

b. Detector

Un detector ideal para cromatografía de líquidos debería poseer las siguientes características: 1) adecuada sensibilidad: es decir dentro de los intervalos de 10^{-15} a 10^{-8} gramos de soluto/segundo; 2) buena estabilidad y reproducibilidad; 3) respuesta lineal para los solutos que se extienda a varios órdenes de magnitud; 4) tiempo de respuesta corto que sea independiente del caudal; 5) alta fiabilidad y manejo sencillo, 6) respuesta semejante para todos los solutos

o, por el contrario, una respuesta selectiva y altamente predecible para uno o más tipos de solutos y 7) no destructivo de la muestra (43).

Los detectores en cromatografía de líquidos son de dos tipos básicos. Los que miden un cambio en alguna propiedad física total de la fase móvil más el soluto, tal como el índice de refracción, la constante dieléctrica, o la densidad, que se modifica por la presencia de los analitos. Por el contrario, los detectores basados en una propiedad del soluto responden a alguna de las propiedades del soluto, como la absorbancia en el UV, fluorescencia, o corriente límite, que no son inherentes a la fase móvil (38).

Los principales tipos de detectores utilizados en CLAR se encuentran en la tabla 1 (43).

Tabla 1. Características de los detectores de CLAR

Detector	LC de masa (detectores comerciales) ^a	LC de masa (estado actual) ^b
Absorbancia	100 pg- 1 ng	1 pg
Fluorescencia	1-10pg	10 fg
Electroquímica	10 pg-1 ng	100 fg
Índice de refracción	100 ng-1 mg	10 ng
Conductividad	500 pg-1 ng	500 pg
Espectrometría de masas	100 pg-1 ng	1 pg
FT-IR	1 µg	100 ng
Dispersión de luz ^c	10 µg	500 ng
Actividad óptica	-	1 ng
Selectivo de elementos	-	10 ng
Fotoionización	-	1 pg-1 ng

^a El LC (Límite de cuantificación) de masa se calcula para la masa inyectada que proporciona una señal igual a cinco veces la σ del ruido, empleando un compuesto de masa molecular 200 g/mol e inyectando 10 µl en CLAR convencional y 1 µL en cromatografía líquida (LC) microcapilar.

^b La misma definición que en *a*, pero el volumen inyectado es por lo general menor.

^c Incluyendo la dispersión de la luz de ángulo bajo y la nefelometría.

Debido a que el detector empleado en este trabajo es el detector de UV, se explica más detalladamente. El detector UV es uno de los preferidos para CLAR debido a su alta sensibilidad, fácil operación, no destruye la muestra, es muy confiable y presenta una variación de respuesta para diferentes solutos (43).

El principio es: la fase móvil que atraviesa la columna pasa a una pequeña celda de flujo en el que incide una radiación de un fotómetro o espectrofotómetro UV/Visible (43).

Estos detectores son selectivos, por que únicamente detectan solutos que absorben la radiación UV o Visible (190-700 nm), entre tales solutos se incluyen alquenos aromáticos y compuestos que tienen enlaces múltiples entre C, O, N o S. La fase móvil que se emplea puede absorber ligeramente o no la radiación. Estos detectores no son sensibles a cambios de temperatura (38, 43).

La absorción de la radiación por algunos solutos como función de la concentración está descrita por la ley de Beer (43).

c. Sistemas de bombeo

Los requisitos para un sistema de bombeo para CLAR incluyen generación de presiones por encima de 6000 psi, un flujo libre de pulsaciones, un intervalo de caudales de 0,1 a 10 mL/min, el control y la reproducibilidad del caudal del 0,5 % relativo y componentes resistentes a la corrosión (juntas de acero inoxidable o teflón) (43).

Se utilizan tres tipos de bombas: bombas recíprocas, bombas de jeringa o de desplazamiento y bombas neumáticas o de presión constante (43).

d. Sistemas de datos

Como la señal del detector es electrónica, el análisis de datos puede facilitarse por un módem. Además algunos sistemas pueden almacenar los datos para análisis posterior. El principal objetivo de estos sistemas es incrementar la precisión y exactitud del análisis reduciendo el trabajo del analista (43).

e. Fase móvil

En CLAR la composición de la fase móvil es una de las variables que influyen en la separación. A pesar de la gran cantidad de los disolventes utilizados en CLAR, hay algunas propiedades comunes que deben cumplir: pureza, compatibilidad con el detector, solubilidad en la muestra, baja viscosidad, químicamente inerte y precio razonable (38).

D. Validación de métodos analíticos

La validación de un método analítico consiste en establecer con un alto grado de confianza, que el método cumple con el propósito para el cual fue desarrollado, es decir cuantificar al analito de interés de manera inequívoca, con exactitud y precisión (25).

Existen diferentes normas para establecer los criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución, todas mencionan que los perfiles de disolución deben realizarse con 12 unidades para cada medicamento (prueba y referencia) bajo las mismas condiciones (34).

El método analítico utilizado para realizar el perfil de disolución, debe estar validado y cumplir con los siguientes parámetros:

a. Sistema

En la validación del sistema se evalúa la linealidad y la precisión del mismo, empleando para ello el uso del estándar del fármaco a cuantificar (8, 34).

b. Método

La validación del método se realiza para los medicamentos de prueba y referencia, se deben determinar los siguientes parámetros (8, 25, 40):

- **Linealidad.** Es la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto de la muestra.
- **Exactitud.** Es la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.
- **Precisión.** Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto. La precisión se divide en repetibilidad, reproducibilidad y precisión intermedia.

1. **Repetibilidad.** Es la precisión de un método analítico que expresa la variación de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.

2. **Reproducibilidad.** Es la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo, columnas, analistas, etcétera.

- Estabilidad de la muestra, deben determinarse las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.
- Selectividad. Es la capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra (34, 40).

Planteamiento del problema

En México, actualmente existen 10 laboratorios que comercializan medicamentos genéricos intercambiables de omeprazol, en la presentación de cápsulas con gránulos de capa entérica (20 mg), los cuales son Arlex de México, Best, Farmacéuticos Rayere, Grupo Carbel, Kener, Landsteiner Scientific, Liomont, Senosiain, Apotex, Ultra Laboratorios (6). Los medicamentos genéricos de marca que se comercializan en México son por elaborados por los laboratorios Collins, Bruluagsa, Sandoz S.A. de C.V., Wermar, TEVA, Sydenham, Atlantis, Andromaco, Grisi y SBL Pharmaceuticals (46).

AstraZeneca es el laboratorio que formula Losec A-20, que es el medicamento innovador o de referencia (6).

Debido a que el omeprazol es un fármaco ampliamente usado en el país y que el mercado de genéricos se ha ido incrementando notablemente en los últimos años, es necesaria una regulación de los mismos, para de esta forma garantizar su calidad y eficacia. Además de que el omeprazol presenta muchos factores para tener un mejor control como medicamento genérico como inestabilidad a la luz y polimorfismo, es de gran importancia realizar los perfiles de disolución, para garantizar el comportamiento del mismo al ser administrado, debido a que de acuerdo a la prueba farmacopeica de disolución, los gránulos de omeprazol deben resistir durante dos horas en fluido gástrico simulado sin enzima (pH 1,2) y ser liberado de los gránulos a un pH 6,8. Lo cual es debido a que el omeprazol es degradado a pH ácido y absorbido en el intestino delgado (pH aproximado de 6,8). Por esta razón se plantea el siguiente cuestionamiento:

¿Se presentaran perfiles de disolución similares entre el omeprazol GI y el omeprazol genérico de marca con el innovador?

Objetivo general

Comparar los perfiles de disolución de tres productos comerciales de omeprazol: Losec A-20 (medicamento de referencia), omeprazol genérico intercambiable (medicamento de prueba) y omeprazol genérico de marca Agrixal (medicamento de prueba).

Objetivos Específicos

1. Validar el método especificado para disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8^a ed.
2. Realizar las pruebas de valoración y uniformidad de dosis de acuerdo a la FEUM 8^a ed.

Hipótesis

Debido a que un medicamento genérico intercambiable (GI) cuenta con estudios de perfiles de disolución, esta prueba sirve para demostrar que el medicamento se comportará dentro del organismo de la misma manera que el medicamento innovador (6). Por lo tanto se espera que el medicamento GI presente un perfil similar al medicamento innovador.

Sin embargo, debido a que los medicamentos genéricos de marca no tienen estudios de intercambiabilidad que avalen su eficacia y calidad, es factible que el perfil de disolución de (Agrixal) no sea similar al del medicamento de referencia o innovador (Losec A-20).

Material y Método

A. Material y equipo

Sustancia de referencia:

- Omeprazol estándar de referencia, Bx: 134-01, ADM: 33720A05. Pureza: 100,0 %

Reactivos:

- Ácido clorhídrico concentrado, J.T. Baker, Lote: E37C30
- Fosfato de sodio dibásico $\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, J.T Baker, Lote: C10C09
- Acetonitrilo (ACN), Tecnolab grado HPLC, Lote: ACN 301 08/20/07 4L GR 7BT5
- Etanol HPLC al 95 %
- Etanol Reactivo Baker, Lote: A17C13
- Fosfato de sodio monobásico $\cdot \text{H}_2\text{O}$. J.T Baker, Lote: 3818-01
- Perlas de hidróxido de sodio, J.T Baker Lote: A38C62
- Cristales de cloruro de sodio, Reactivos y Productos Químicos Finos S.A de C.V, Lote: 4617P
- Agua desionizada
- Agua destilada

Equipo e instrumentos:

- Balanza analítica Sartorius analytic Mod. A210P, serie 40040065
- Balanza semianalítica Sartorius Modelo: TE2101
- Potenciometro Corning pH meter model 7, Thermo Orion
- Sistema de desionización de agua Milli-Q
- Sonicador Transsonic T70014
- Termómetro de -1 a 50 °C
- Cronómetro Traceable
- Pipeta automática Eppendorf de 20-200 μL
- Detector UV-VIS SPD-10Avp Shimadzu
- Bomba LC-10ADvp Shimadzu
- Inyector SIL-10ADvp Shimadzu
- Sistema Controlador SCL-10Avp Shimadzu
- Software para análisis de datos Class VP-503
- Disolutor Pharma Alliance Group TDT-08L, No de informe de calibración: BD070509
- Controlador de temperatura Pharma Alliance Group ETC-11L
- Aparato 2 (paletas)
- Agitador Thermolyne
- Columna Zorbax Eclipse XDB-C8, 150 x 4,6 mm, 5 μm . No parte: 993967-906, No de serie: USRK019764
- Filtro de teflón de 10 μm

- Membranas Millipore HA de 0,45 μm
- Pipetas volumétricas de 0,5, 1, 2, 3 y 5 mL
- Papel filtro Whatman No1.
- Sinkers

Medicamentos estudiados:

- Losec A-20. Cápsulas con gránulos de capa entérica de 20 mg. AstraZeneca S.A. de C.V. Lote: IA6517.
- Omeprazol Genérico Intercambiable (GI). Cápsulas con gránulos de capa entérica de 20 mg. Laboratorios Best. Lote: 070916.
- Agrixal (Omeprazol genérico). Cápsulas con gránulos de capa entérica de 20 mg. Bruluagsa, S.A. de C.V. Lote: 712222.

B. Metodología

1. Pruebas de control de calidad

a. Valoración

Realizar la valoración por CLAR, de acuerdo a lo especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8^a ed.

- Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la sustancia de referencia equivalente a 20 mg de omeprazol. Pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 20 mL de etanol, llevar al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH 11, mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con agua y mezclar. Filtrar a través de una membrana de 0,45 μm de porosidad. Esta solución contiene 20 $\mu\text{g/mL}$ de omeprazol.
- Preparación de la muestra. Pesar 10 cápsulas y calcular el contenido neto promedio, posteriormente mezclar el contenido de los gránulos y pesar una cantidad de gránulos equivalente a 20 mg de omeprazol, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 60 mL de solución amortiguadora (SA) de fosfatos pH 11, agitar mecánicamente hasta completar la disolución de los gránulos (aproximadamente 10 minutos), agregar 20 mL de etanol y someter a la acción de ultrasonido por unos minutos, llevar al aforo con SA de fosfatos pH 11, mezclar y filtrar a través de papel filtro No.1, descartando los primeros 5 mL del filtrado. Pasar una alícuota de 5 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con agua y mezclar; filtrar a través de membrana de 0,45 μm de porosidad.

Realizar el procedimiento anteriormente descrito a cada uno de los medicamentos.

Las condiciones cromatográficas empleadas durante la valoración, uniformidad de contenido, validación y los perfiles de disolución son:

- Fase móvil: ACN: SA de fosfatos pH 7,6 \pm 0,1 (40:60)
- Flujo: 1,0 mL/minuto
- Columna Zorbax Eclipse XDB-C8, 150 x 4,6 mm, 5 μm . No parte: 993967-906, No de serie: USRK019764
- Cromatógrafo de líquidos Shimadzu
- Longitud de onda: 280 nm
- Volumen de inyección: 20 μL
- Viales ambar

Posteriormente inyectar al cromatógrafo por triplicado, volúmenes iguales de la preparación de referencia, registrar los picos de respuesta y calcular el coeficiente de variación, el cual no es mayor que el 1,5 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo la curva de los picos. Con la ecuación 5 obtener la cantidad de omeprazol (C.O):

$$C.O = DC(Am/Aref) \quad \text{Ecuación (5)}$$

C.O= Cantidad de omeprazol de la muestra

D= Factor de dilución de la muestra

C= Cantidad por mililitro de omeprazol en la preparación de referencia

Am= Área bajo el pico obtenida con la preparación de la muestra

Aref= Área bajo el pico obtenida con la preparación de referencia

Considerando que la cantidad indicada en el marbete es el equivalente al 100 %, se utiliza la siguiente ecuación:

$$\%Omeprazol = [(C.O) * 100] / (C.I.M) \quad \text{Ecuación (6)}$$

C.I.M= Cantidad indicada en el marbete

La valoración para cada producto debe contener no menos del 90,0 % y no más de 110,0 % de la cantidad de omeprazol indicada en el marbete (13).

b. Uniformidad de dosis

Realizar la uniformidad de dosis, analizando cinco cápsulas individualmente de cada medicamento de acuerdo al método de valoración. Para cada cápsula se obtiene el por ciento de omeprazol (como se indica en la valoración), además se determina la desviación estándar relativa (DER) de acuerdo a la ecuación 7:

$$DER = 100 \cdot DE / \hat{y} \quad \text{Ecuación (7)}$$

Donde DE es la desviación estándar de la muestra, \hat{y} es el promedio de los valores obtenidos con las unidades probadas, expresado como un porcentaje de lo indicado en el marbete.

Los requisitos para uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad de omeprazol en no menos de 9 de las 10 unidades de dosis, determinada por el método de uniformidad de contenido, se encuentren dentro del intervalo de 85,0 % a 115,0 % y ninguna fuera del intervalo de 75,0 % a 125,0 % de la cantidad declarada en el marbete y la desviación estándar relativa no es mayor que el 6,0 %. Si 2 ó 3 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de

85,0 % a 115,0 %, pero no fuera del intervalo de 75,0 % a 125,0 % de la cantidad declarada en el marbete, o si la desviación estándar relativa es mayor que el 6,0 %, o si ambas condiciones se presentan, probar 20 unidades de dosis adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de 3 de las 30 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de 85,0 % a 115,0 % y ninguna fuera del intervalo de 75,0 % a 125,0 % de la cantidad declarada en el marbete y la desviación estándar relativa de las 30 unidades de dosis no es mayor que 7,8 % (13).

2. Preparación del medio de disolución

- Fluido gástrico simulado sin enzima. Colocar en un matraz volumétrico de 2000 mL, 14 mL de ácido clorhídrico (HCL) concentrado y posteriormente adicionar 4 gramos (g) de cloruro de sodio (NaCl), llevar al aforo con agua destilada. Realizar este procedimiento ajustando las cantidades de reactivos a un volumen de 1000 mL.
- Solución de fosfato dibásico de sodio 0,235 M. Pesar 125,9 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y disolverlos en agua destilada tibia con ayuda de un agitador magnético, una vez disueltos, colocarlo en un matraz volumétrico de 2000 mL y llevar al aforo con agua destilada. Realizar este procedimiento ajustando las cantidades de reactivos a un volumen de 1000 mL.

Para desgasificar los medios de disolución primero colocar el medio de disolución en el recipiente 1 y conectar al vacío, al abrir la llave del vacío se espera a que todo el medio pase al recipiente 2. Posteriormente cerrar la llave e invertir las conexiones de los recipientes, esta operación se repite tres veces (Figura 4).

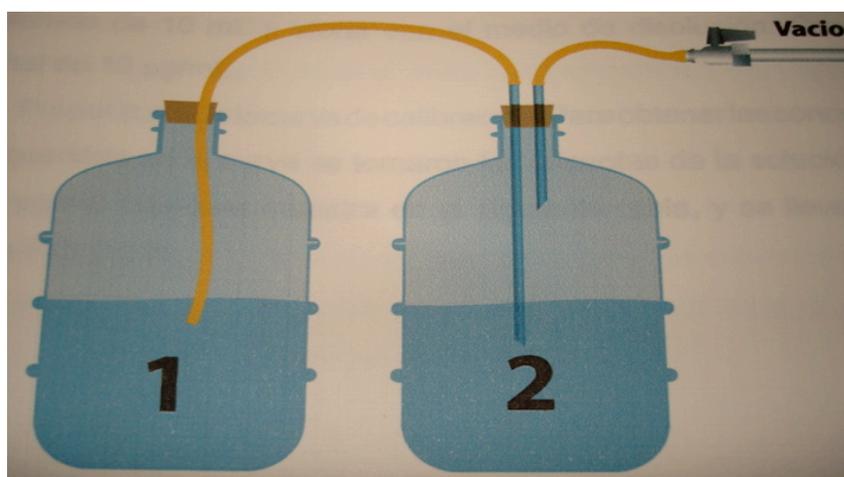


Figura 4. Sistema de desgasificación del medio de disolución

Las curvas preparadas durante la validación deben ser realizadas con los medios de disolución, en la siguiente proporción: Fluido gástrico simulado sin enzima: Na_2HPO_4 0,235 M (500:400 mL). Esta solución tiene un pH $6,80 \pm 0,05$, de no ser así debe ser ajustada con NaOH 2 M o HCL 2 M. En adelante esta solución se mencionará como solución pH $6,80 \pm 0,05$.

3. Validación del método analítico

a. Sistema.

- Linealidad.

Evaluar la linealidad preparando por duplicado una curva de calibración en el intervalo de 2-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, de acuerdo al siguiente procedimiento:

Preparación de la solución estándar de omeprazol. Pesar 6,0 mg de estándar de omeprazol y colocarlos en un matraz volumétrico de 20 mL, adicionar 1,0 mL de etanol al 95 % y disolver, posteriormente llevar al aforo con solución pH $6,80 \pm 0,05$. Esta solución tiene una concentración de 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Preparación de la curva de calibración. Para obtener las concentraciones requeridas en la curva tomar alícuotas de la solución estándar, como se muestra en la tabla 2 y llevar al aforo con solución pH $6,80 \pm 0,5$.

Tabla 2. Preparación de la curva de calibración

Matraz	Volumen de solución estándar de OMZ (mL)	Aforo(mL) (solución 1)	Volumen de alícuota (solución 1) y mezclada con 1 mL NaOH 0,25 M	Concentración final ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1	0,2	25,0	5,0	2,0
2	0,5	25,0	5,0	5,0
3	1,0	25,0	5,0	10,0
4	2,0	25,0	5,0	20,0
5	3,0	25,0	5,0	30,0

Posteriormente filtrar cada solución a través de filtros de teflón e inyectar las muestras al cromatógrafo bajo las condiciones cromatográficas mencionadas en la valoración.

Con los valores obtenidos graficar la concentración vs. el área, se cumple con la linealidad del sistema si el coeficiente de correlación (r) es mayor a 0,99, el error relativo debido a la regresión no es mayor que el 2 % y si el intervalo de confianza (IC) para la pendiente incluye a la unidad y el IC del intercepto incluye el cero. Realizar una tabla de análisis de varianza (ANOVA), si la

$F_{\text{calculada}}$ es mayor que $F_{\text{tablas-}}$, existe una relación lineal significativa entre la respuesta y la concentración del analito. La ecuación para obtener el % de error relativo debido a la regresión (ER) es:

$$\% \text{ ER} = ((S_{y/x}) / \hat{y}) * 100 \quad \text{Ecuación (8)}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - (\text{pendiente} * \sum yx) - (\text{ordenada} * \sum y)}{n - 2}} \quad \text{Ecuación (9)}$$

Donde \hat{y} es el promedio de la respuesta obtenida, $S_{y/x}$ es la desviación estándar de la regresión, y es la respuesta, x la concentración y n es el tamaño de muestra.

- Precisión.

Determinar la precisión del sistema a partir de los datos de linealidad del sistema en el cual se debe demostrar que el coeficiente de variación (CV) del factor respuesta es menor al 2 %. El factor respuesta se obtiene del cociente del área entre la concentración. La ecuación para obtener el CV es la siguiente:

$$\text{CV} = \hat{y} / \text{DE} \quad \text{Ecuación (10)}$$

Donde CV es el coeficiente de variación, \hat{y} es el promedio y DE es la desviación estándar.

- Influencia del filtro

Preparar dos soluciones una de concentración alta (30 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y otra de la concentración baja (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$), de acuerdo a la tabla 2. De ambas soluciones tomar una alícuota sin filtrar y subsecuentemente tomar seis alícuotas de las soluciones con filtros adaptados (teflón y PET). Obtener el % retenido con la ecuación 11.

$$\% \text{ Retenido} = (M_f * 100) / M_{sf} \quad \text{Ecuación (11)}$$

Donde M_{sf} es el área de la muestra sin filtrar y M_f es el área de la muestra filtrada. El % retenido no debe de ser mayor al 2 %, para asegurar que no existe influencia del filtro.

b. Método

- Linealidad.

Preparar tres curvas en el intervalo de concentraciones de 2-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, de acuerdo al siguiente procedimiento:

Preparación de la solución estándar de medicamento. Pesar 10 cápsulas y obtener el peso neto promedio de los gránulos, posteriormente triturarlos hasta obtener un polvo fino, el cual debe ser guardado en un frasco de vidrio ámbar. Pesar el equivalente a 7,5 mg de omeprazol, colocarlos en un matraz volumétrico de 25 mL y llevar al aforo con solución pH $6,80 \pm 0,05$. Posteriormente filtrar esta solución, a través de papel filtro Whatman No. 1, esta solución tiene una concentración de $300 \mu\text{g/mL}$, de la cual se realizan las respectivas diluciones (tabla 2) para obtener los diferentes puntos de la curva. Finalmente filtrar cada solución a través de filtros de teflón y analizarlos bajo las condiciones cromatográficas mencionadas en la valoración.

Con los resultados obtenidos, realizar una tabla de análisis de varianza (ANOVA), si la $F_{\text{calculada}}$ es mayor que F_{tablas} , existe una relación lineal significativa entre la respuesta y la concentración del analito, además se considera que el método es lineal cuando el coeficiente de correlación (r) es mayor a 0,99 y el error debido a la regresión es igual o menor al 3 %.

- Precisión

1. Repetibilidad. A partir de los datos de linealidad, determinar el coeficiente de variación (CV), el cual debe ser menor al 3 % y mediante un análisis con la prueba de X^2 , cuando $X^2_{\text{calculada}}$ es menor a X^2_{tablas} , el método es preciso.

2. Reproducibilidad. Preparar tres curvas de acuerdo al procedimiento de linealidad y comparar los resultados obtenidos con los de linealidad, de esta forma se evalúa el factor día, el método es reproducible si el coeficiente de variación es menor al 3 % y mediante una tabla de análisis de varianza, si la $F_{\text{calculada}}$ es menor a F_{tablas} .

- Exactitud

De los datos de linealidad obtener la desviación estándar absoluta (DEA) a partir de la ecuación 12:

$$\% \text{ DEA} = [(C_T - C_E) / C_T] * 100 \quad \text{Ecuación (12)}$$

C_T = Concentración teórica

C_E = Concentración experimental

Si el % DEA es menor al 3 % y si la $t_{\text{calculada}}$ es menor a t_{tablas} , aplicando la prueba de t de student, el método es exacto.

- Especificidad

Realizar una curva de calibración, como se menciona en linealidad del método y posteriormente realizar otra curva con el método de estándar adicionado, como se menciona en la tabla 3.

Preparación de la solución de estándar. Pesar 5 mg de estándar de OMZ, colocarlos en un matraz de 20 mL y adicionar 1,0 mL de etanol al 95 %, una vez disuelto se llevar al aforo con solución pH $6,80 \pm 0,05$.

Tabla 3. Método de estándar adicionado.

Matraz	Volumen de solución estándar de medicamento (mL)	Volumen de solución de estándar de OMZ (ml), concentración de 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Volumen de aforo (mL) (Solución 2)	Volumen de alícuota de (solución 2) y mezclada con 1mL NaOH 0,25 M	Concentración final ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1	0,2	1,0	25,0	5,0	10,33333
2	0,5	1,0	25,0	5,0	13,33333
3	1,0	1,0	25,0	5,0	18,33333
4	2,0	1,0	25,0	5,0	28,33333
5	3,0	1,0	25,0	5,0	38,33333

Antes de inyectar cada uno de los puntos de las curvas, filtrarlos a través de filtros de teflón y realizar una gráfica de concentración vs. área, el método es específico si las pendientes de ambas curvas son paralelas.

- Estabilidad

Preparar una solución estándar, como se explica en linealidad del sistema, de esta solución tomar una alícuota de 1,0 mL y colocarla en un matraz volumétrico de 25 mL, llevar al aforo con solución pH $6,80 \pm 0,05$.

Preparar una solución estándar del medicamento (solución 3) de acuerdo al procedimiento de linealidad del método, de esta solución tomar una alícuota de 2,0 mL y colocarla en un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con solución pH $6,80 \pm 0,05$, preparar esta solución por triplicado.

Colocar la mitad de la solución 3 en un baño maría a $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5$ y tomar alícuotas de 5 mL de cada solución a los 0, 30, 60, 90, minutos y colocarlas en tubos que contengan 1,0 mL de NaOH 0,25 M, posteriormente inyectarlas en el cromatógrafo con las condiciones cromatográficas mencionadas en la valoración.

Colocar la otra mitad de la solución 3 en un vaso de precipitados a temperatura ambiente y tomar muestras a los 0, 60, 120, 180 minutos, colocarlas en tubos

que contengan 1,0 mL de NaOH 0,25 M, posteriormente inyectarlas en el cromatógrafo con las condiciones cromatográficas mencionadas en la valoración.

A partir de los datos obtenidos determinar la cantidad de omeprazol remanente en miligramos (mg) y mediante la prueba de t de student determinar la igualdad entre medias de las dos temperaturas.

4. Perfiles de disolución

Antes de realizar los perfiles de disolución para 12 unidades, realizar una verificación del desempeño del aparato, es decir la calibración química y mecánica del mismo. Además realizar un preliminar (dos vasos), para determinar los tiempos de muestreo y el uso de sinker (anexo 3).

Durante el uso del disolutor, verificar la temperatura del baño y la velocidad de agitación en revoluciones por minuto (rpm), antes de comenzar la prueba y al final de la misma.

El estudio de perfiles de disolución debe realizarse de acuerdo al método de la FEUM 8^a ed., sin embargo en este caso se emplean filtros de teflón en lugar de membranas de 0,45 μm . La especificación de Q (porcentaje disuelto) mínima es del 75 % disuelto a los 30 minutos.

Condiciones del disolutor

- Aparato utilizado: No. 2, paletas, a 100 rpm.
- Medio de disolución: Fluido gástrico simulado sin enzima (500 mL) y Na_2HPO_4 0,235 M (400 mL).
- Temperatura del medio de disolución: $37 \pm 0,5$ °C.
- Volumen de la alícuota tomada: 7 mL
- Sin reposición de medio de disolución

Procedimiento.

Desgasificar el medio de disolución (figura 4) y colocar 500 mL de fluido gástrico simulado sin enzima en cada vaso del disolutor, calentarlos hasta obtener una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. Adicionar una cápsula a cada vaso e iniciar la agitación, transcurridas dos horas, detener la agitación y adicionar a cada vaso 400 mL de Na_2HPO_4 0,235 M (previamente calentado a $37 \pm 0,5$ °C), comenzar de nuevo con la agitación. Tomar una alícuota de 7 mL a los 5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos, las cuales deben ser filtradas inmediatamente, con filtros de teflón. De cada solución tomar una alícuota de 5 mL y colocarla en un tubo que contiene 1 mL de NaOH 0,25 M, mezclarlo y filtrar las soluciones con filtros de teflón para la inyección en el cromatógrafo bajo las condiciones cromatográficas mencionadas en la valoración.

Resultados

A. Pruebas de control de calidad

1. Valoración

Tabla 4. Resultados de la valoración

Producto comercial	Lote	% Principio activo
Losec A-20 (referencia)	IA6517	100,77155
Genérico Intercambiable (GI)	070916	101,54483
Agrixal (Genérico de marca)	712222	102,44476

De acuerdo a la tabla anterior, se demuestra que los tres productos cumplen con lo especificado en la FEUM 8^a ed., ya que el contenido de % de principio activo se encuentra dentro del intervalo de 90-110 % de valor indicado en el marbete.

2. Uniformidad de dosis

Tabla 5. Resultados de la uniformidad de dosis

Producto comercial	Lote	% Principio activo de cada cápsula	Desviación estándar relativa
Losec A-20 (Referencia)	IA6517	100,39867, 102,98171, 100,64689, 103,33546, 99,53368	1,65781
Genérico Intercambiable	070916	94,56757, 98,51496, 96,63780, 107,45994, 102,33438	5,10579
Agrixal (Genérico de marca)	712222	101,44422, 101,69371, 104,64962, 105,16032, 100,29332	2,07932

La especificación de FEUM 8^a ed., es la siguiente: el % de principio activo se encuentra dentro de un intervalo de 85- 115 % y ninguno fuera del intervalo de 75- 125 % y la desviación estándar relativa (DER) no es mayor al 6,0 %.

B. Validación del método analítico

Tabla 6. Valores obtenidos en los parámetros de validación y su prueba estadística

Parámetro	Producto comercial	Resultado matemático promedio	Especificación	Prueba estadística ($\alpha=0,05$)
Linealidad del sistema	----	m= 26023,22233 b=-155,27918 r= 0,99995 r ² = 0,99991 % E.R= 1,04048	r \geq 0,99 % E.R< 2 %	F _{calculada} = 32612,18909 F _{tablas} = 10,12796
Linealidad del método	Losec A-20	m= 11166,93650 b= 603,05095 r= 0,99996 r ² = 0,99992 % E.R= 0,90459	r \geq 0,99 % E.R< 3%	F _{calculada} = 35863,47203 F _{tablas} = 10,12796
	GI	m= 9706,21448 b= 64,32593 r= 0,99991 r ² = 0,99882 % E.R= 1,34290		F _{calculada} = 16388,11106 F _{tablas} = 10,12796
	Agrixal	m= 12239,58107 b= 547,88027 r= 0,99994 r ² = 0,99997 % E.R= 2,34534		F _{calculada} = 46521,23812 F _{tablas} = 10,12796
Precisión del sistema (Repetibilidad)	-----	Obtención del factor respuesta y posteriormente del CV que es 1,71960	CV \leq 2	Sin prueba
Precisión del método (Repetibilidad)	Losec A-20	Para cada nivel de concentración el CV es de: 0,46700 %, 1,17238 %, 1,12291 %, 0,53306 %, 1,15391 %. El CV promedio es de: 0,81574 %	CV \leq 3 %	X ² _{calculada} = 0,40900 X ² _{tablas} = 2,75660
	GI	Para cada nivel de concentración el CV es de: 2,98615 %, 2,29539 %, 1,27417 %, 2,18239 %, 2,34300 %. El CV promedio es de: 2,21622 %		X ² _{calculada} = 1,34953 X ² _{tablas} = 5,00728
	Agrixal	Para cada nivel de concentración el CV es de: 2,20225 %, 1,66766 %, 2,6699 %, 1,89671 %, 2,02507 %. El CV promedio es de: 2,09174 %		X ² _{calculada} = 0,75640 X ² _{tablas} = 3,74876

Reproducibilidad	Losec A-20	El promedio del % de recuperación es: 100,11470 % y el CV es de 1,30197 %	CV ≤ 3 %	$F_{calculada} = 1,20668$ $F_{tablas} = 4,19598$
	GI	El promedio del % de recuperación es: 100,05927 % y el CV es de 2,00510 %		$F_{calculada} = 0,22420$ $F_{tablas} = 4,19598$
	Agrixal	El promedio del % de recuperación es: 101,00770 % y el CV es de 2,25376 %		$F_{calculada} = 0,16242$ $F_{tablas} = 4,19598$
Exactitud del método	Losec A-20	Para cada nivel de concentración el % DEA es de: 0,05850 %, 1,15540 %, 0,16810 %, 0,87380 %, 0,33783 %	% DEA < 3	$t_{calculada} = -0,18673$ $t_{tablas} = 2,14479$
	GI	Para cada nivel de concentración el % DEA es de: 1,57500 %, 2,21760 %, 1,93700 %, 0,99200 %, 0,28027 %		$t_{calculada} = 0,14578$ $t_{tablas} = 2,14479$
	Agrixal	Para cada nivel de concentración el % DEA es de: 1,69923 %, 1,77165 %, 1,22501 %, 0,35806 %, 0,23849 %		$t_{calculada} = 0,14548$ $t_{tablas} = 2,14479$
Especificidad método	Losec A-20	Medicamento, m= 10030,64872 estándar adicionado, m=10192,25452	La pendiente del medicamento y la pendiente del medicamento más el estándar adicionado es paralela	Sin prueba
	GI	Medicamento, m= 9487,41491 estándar adicionado, m=11611,6121		
	Agrixal	Medicamento, m= 13199,71197 estándar adicionado, m=12400,04631		
Influencia del filtro	---	El % retenido en para la concentración de 2 µg/mL es 0,75135 en PET y 0,96264 con teflón. Para la concentración de 30 µg/mL el % retenido es 0,16517 para PET y 0,15144 para teflón.	% retenido < 2	Sin prueba

Nomenclatura, m: pendiente, b: ordenada al origen, r: coeficiente de correlación, r²: coeficiente de determinación, CV: coeficiente de variación, %DEA: %desviación estándar absoluta, %ER: error relativo debido a la regresión.

Tabla 7. Estabilidad de los medicamentos a temperatura ambiente

Tiempo(min)	Cantidad de OMZ remanente (mg)		
	Losec A-20	GI	Agrixal
0	20,14847	20,19443	20,21028
60	19,66370	19,87831	20,13939
120	18,90534	19,33715	19,42554
180	17,77567	18,16288	16,45383

Tabla 8. Estabilidad de los medicamentos a 37 °C

Tiempo(min)	Cantidad de OMZ remanente (mg)		
	Losec A-20	GI	Agrixal
0	19,01514	18,35367	19,19374
30	18,25911	17,88467	18,07983
60	18,00325	16,64087	16,33600
90	15,59374	16,05453	15,67300

Para la consulta detallada de los datos utilizados en el cálculo de estos parámetros consúltase el anexo 2

C. Perfiles de disolución

Los resultados del uso de sinker, se muestran en el anexo 3, donde se observa que al emplear el sinker se obtienen % disueltos menores en comparación con los obtenidos sin el uso del mismo.

Los resultados de los perfiles de disolución, se encuentran en la siguiente tabla 9, sin embargo la consulta detallada de los mismos se encuentra en el anexo 4.

Tabla 9. Resultados de perfiles de disolución

Tiempo (minutos)	Medicamento					
	GI		Agrixal		Losec A-20	
	Promedio de Porcentaje Disuelto	CV	Promedio de Porcentaje Disuelto	CV	Promedio de Porcentaje Disuelto	CV
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	53,25045	10,75699	13,40847	17,67012	68,93651	8,32162
10	83,05428	3,22036	45,21187	9,69153	93,10384	4,82128
15	89,81105	2,00288	73,33140	9,05669	96,56485	4,90241
20	91,40156	2,47368	86,82809	8,26645	96,45962	4,91767
30	92,53865	2,70564	97,15799	6,25538	95,49202	4,69689
40	91,26600	2,41288	98,08904	5,65282	93,55945	5,06219

Nomenclatura, CV: Coeficiente de variación

1. Prueba de factor de similitud (f2) y de factor de diferencialidad (f1)

El medicamento de referencia es Losec A-20, mientras que los medicamentos de prueba son: GI y Agrixal.

Tabla 10. Resultados de f2 y f1 para GI

Tiempo (minutos)	Promedio porcentaje disuelto de Losec A-20	Promedio de porcentaje disuelto de GI	$(Rt-Pt)^2$	$ Rt-Pt $
5	68,93651	53,25045	246,05245	15,68606
10	93,10384	83,05428	100,99363	10,04956
15	96,56485	89,81105	45,61387	6,75380
20	96,45962	91,40156	25,58399	5,05806
30	95,49202	92,53865	8,72241	2,95337
40	93,55945	91,26600	5,25990	2,29345
			f2=	53,41132
			f1=	6,19461

Nomenclatura, Rt: Promedio de porcentaje disuelto de referencia, Pt: Promedio de porcentaje disuelto de prueba, f2= factor de similitud, f1= factor de diferencialidad

Perfiles de disolución de referencia contra prueba

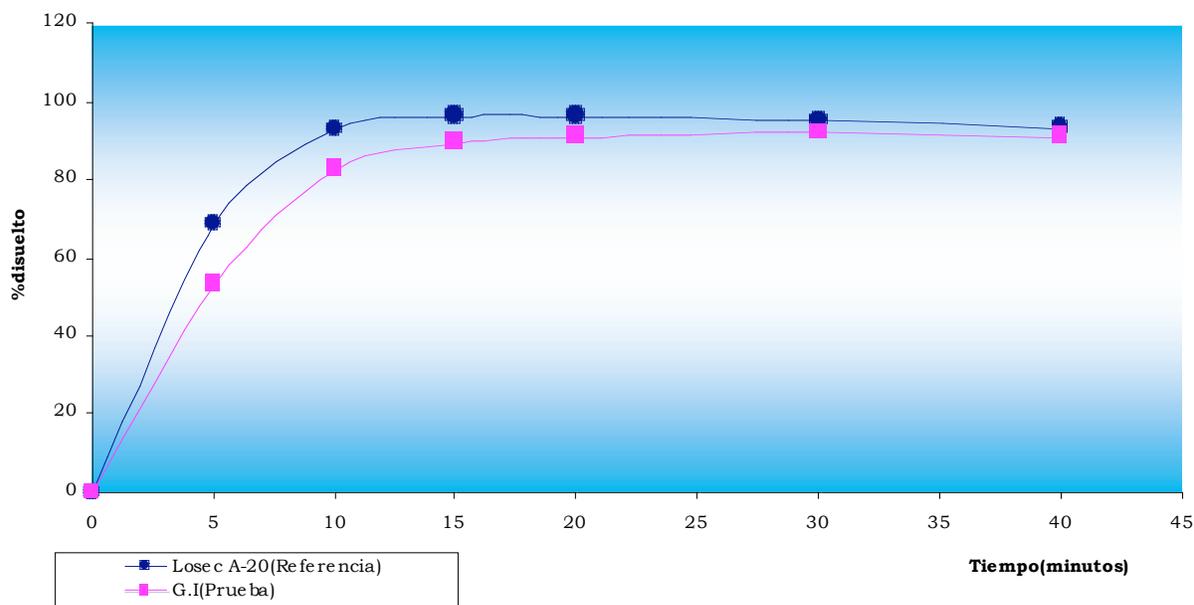


Figura 5. Comparación de perfil de disolución de GI vs. Losec A-20

Tabla 11. Resultados de f2 y f1 para genérico de marca (Agrixal)

Tiempo (minutos)	Promedio porcentaje disuelto de Losec A-20	Promedio porcentaje disuelto Agrixal	$(Rt-Pt)^2$	$ Rt-Pt $
5	68,93651	13,40847	3083,36332	55,52804
10	93,10384	45,21187	2293,64064	47,89197
15	96,56485	73,33140	539,79348	23,23346
20	96,45962	86,82809	92,76647	9,63154
30	95,49202	97,15799	2,77546	1,66597
40	93,55945	98,08904	20,51717	4,52959
			f2=	24,92991
			f1=	29,40563

Nomenclatura, Rt: Promedio de porcentaje disuelto de referencia, Pt: Promedio de porcentaje disuelto de prueba, f2= factor de similitud, f1= factor de diferencialidad

Perfiles de disolución de referencia contra prueba

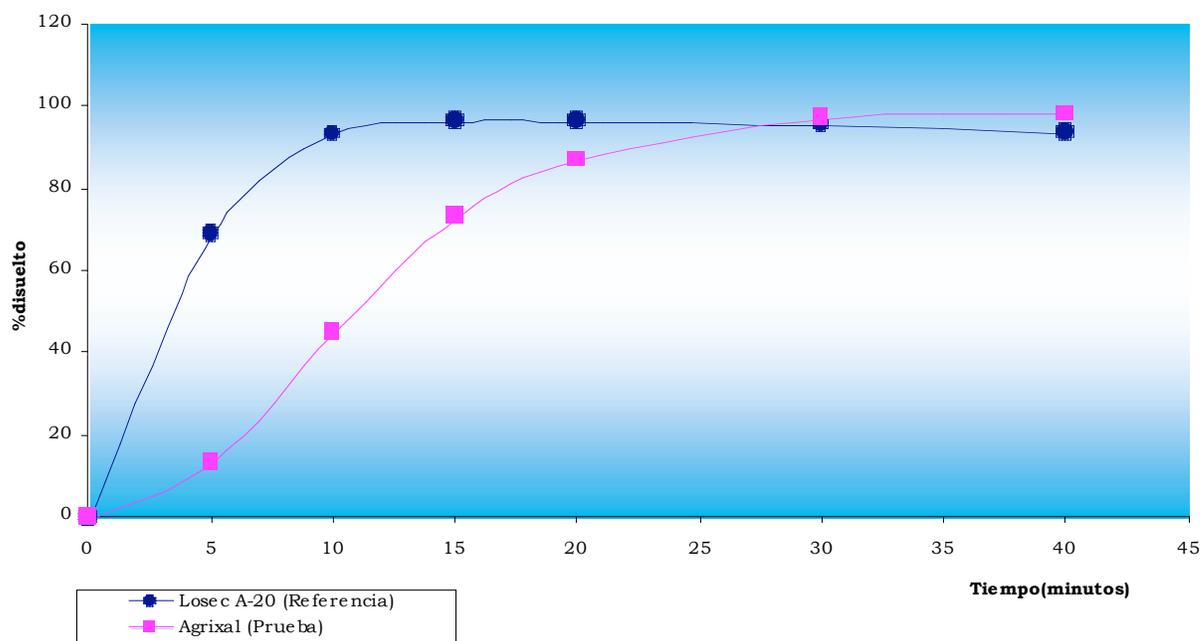


Figura 6. Comparación de perfil de disolución de Agrixal vs. Losec A-20

D. Cálculos de disolución

Tabla 12. Coeficiente de determinación de diferentes modelos cinéticos (21,22)

Modelos cinéticos	r ²		
	Losec A-20	GI	Agrixal
Orden cero	0,17865	0,57504	0,60457
Primer orden	0,95055	0,96791	0,92707
Higuchi	0,44761	0,62884	0,83280

Nomenclatura, r²: Coeficiente de determinación

Tabla 13. Datos de cinética de disolución de los tres medicamentos

	Losec A-20	GI	Agrixal
TMD (min)=	6,38271	7,82471	19,41791
kD(min ⁻¹)=	0,15667	0,12780	0,05150
t _{1/2} (min)=	4,42416	5,42367	13,45947

Nomenclatura, TMD: tiempo medio de disolución (minutos), kD: constante de disolución (minutos⁻¹), t_{1/2}: vida media de disolución (minutos).

Perfil de disolución de Losec A-20

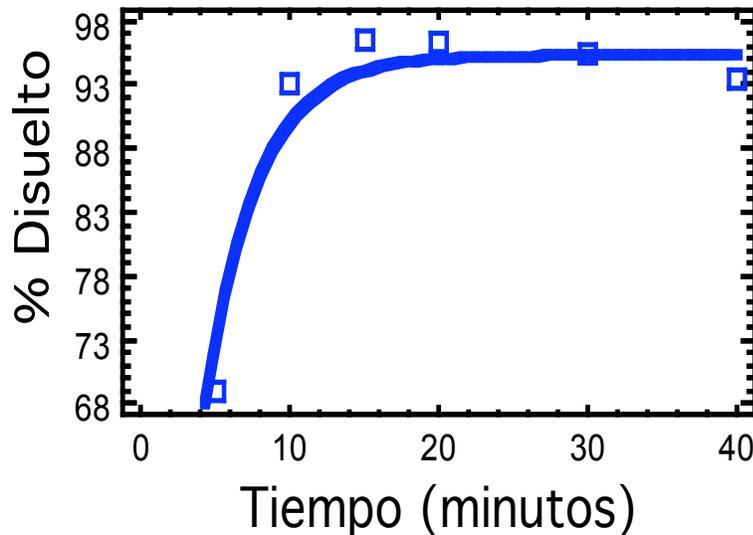


Figura 7. Ajuste de los datos del perfil de disolución de Losec A-20 a un modelo de primer orden (37)

Perfil de disolución de GI

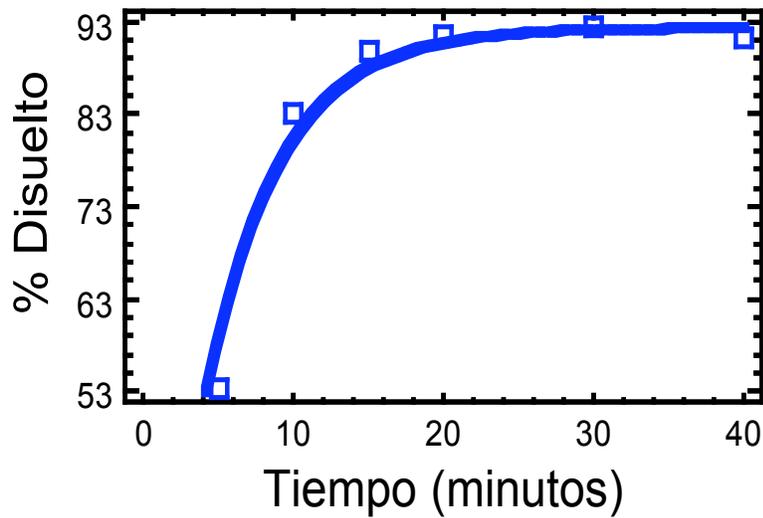


Figura 8. Ajuste de los datos del perfil de disolución de GI a un modelo de primer orden (37)

Perfil de disolución de Agrixal

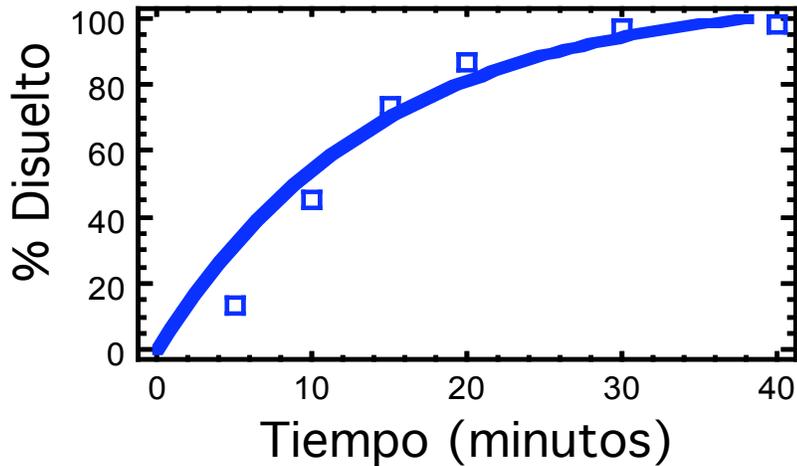


Figura 9. Ajuste de los datos del perfil de disolución de Agrixal a un modelo de primer orden (37)

Discusión

De acuerdo a los resultados obtenidos en las pruebas de control de calidad, es decir la valoración y uniformidad de dosis, se observa que los resultados de valoración de los tres medicamentos, están dentro del intervalo establecido por FEUM 8^a ed., 90-110 % y también se cumple con lo especificado en la NOM-177-SSA1-1998, para el medicamento genérico intercambiable y genérico de marca (GI y Agrixal), de que el porcentaje de valoración del medicamento de prueba no debe diferir en más del 5 % del medicamento de referencia (Losec A-20).

En cuanto a la prueba de uniformidad de dosis, se realizó por el método de uniformidad de contenido, debido a que el contenido de principio activo (omeprazol) es menor a 50 mg, esta prueba evalúa si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos. Los tres medicamentos cumplen con la especificación de que ninguna cápsula debe encontrarse fuera del intervalo de 85 -115 % de principio activo y que la desviación estándar relativa es menor al 6,0 %, por lo que se cumple lo especificado en la FEUM 8^a edición y en la NOM-177-SSA1, para realizar la comparación de perfiles de disolución mediante el factor de similitud.

La linealidad es el parámetro analítico que nos indica que la respuesta del procedimiento analítico empleado es proporcional a la concentración de la muestra, (en el caso de linealidad del sistema) o si hay una proporción entre el valor esperado y el observado (para la linealidad del método). Los resultados de linealidad del sistema indican que existe una relación lineal en el intervalo de concentraciones estudiadas (2-30 µg/mL), dado a que el valor del coeficiente de correlación es mayor a 0,99, por lo que la respuesta del sistema es proporcional a las concentraciones de prueba, lo cual es confirmado con la prueba estadística ANOVA. Al igual se obtuvo que el error relativo debido a la regresión (% E.R) es menor al 2 %, cumpliendo con lo especificado en la NOM-177-SSA1-1998. De igual forma se observa que el método es lineal y se cumple con lo especificado en cuanto al error debido a la regresión (% E.R < 3).

La precisión es el grado de concordancia entre los resultados obtenidos, o el nivel de la desviación entre un conjunto de datos pertenecientes a una misma medición. En los resultados se concluye que el sistema es preciso, debido a que el CV es menor al 2 %, en el intervalo de concentraciones trabajadas.

La precisión se determina experimentalmente a tres niveles: repetibilidad, o concordancia entre resultados obtenidos bajo las mismas condiciones; reproducibilidad, que se obtiene modificando una condición del estudio; y precisión intermedia, que se determina modificando los laboratorios en los que se realice la prueba. Se observa que el método es preciso, debido a que cumple con un CV es menor al 3 %, lo cual concuerda con la prueba de X², durante la

reproducibilidad se evaluó el efecto del día, donde se determinó que el día no tiene un efecto significativo, de acuerdo a la prueba estadística.

La exactitud nos indica si los resultados obtenidos concuerdan con un valor esperado o promedio. Para ello se utiliza el % de desviación estándar absoluta (% DEA), como una medida de la concordancia entre los valores. La especificación establecida para este parámetro es de % DEA menores o iguales al 3 % para el método, por lo que se demostró estadísticamente que los resultados obtenidos presentan % DEA menores al límite establecido, por lo que el método es exacto en el intervalo de concentraciones estudiado, mediante la prueba de t de student, donde se determinó que el promedio del porcentaje recuperado de las curvas se encuentra dentro de un intervalo de confianza.

Es importante determinar si el método presenta especificidad hacia el analito, es decir, demostrar que la respuesta obtenida se debe únicamente a la sustancia de interés y no es causada por otras sustancias que se encuentren presentes en el medio, en este caso excipientes. Para este fin, en el anexo 1 se presenta el cromatograma obtenido de una muestra de OMZ, otro de un blanco (medio de disolución) y otro de la fase móvil. Debido a que no se cuentan con los placebos de cada medicamento, es necesario realizar curvas de calibración con el método de estándar adicionado, en cual al obtener pendientes paralelas se determina que no se presenta interferencia para cuantificar el analito (OMZ) con algún componente de la muestra, por lo que se concluye que el método presenta especificidad hacia el analito y no hay interferencia de otras sustancias en la respuesta obtenida.

También se evaluó la influencia del filtro, el objetivo es determinar que el filtro sea inerte, no debe interferir con el método analítico, ni causar absorción significativa del analito, debido a que no todos los excipientes de la formulación son solubles en el medio de disolución y la cuantificación es realizada por CLAR es necesario inyectar muestras claras, para evitar problemas en el sistema cromatográfico. Con los dos filtros probados (PET y teflón) el porcentaje de analito retenido es menor al 2 %, por lo que cualquiera de ellos puede emplearse durante los perfiles de disolución, este es un cambio realizado al método especificado de la FEUM 8^a ed., debido a que en la misma se emplean membranas de 0,45 μm , sin embargo se eligieron los filtros de teflón debido a la facilidad de uso durante el perfil de disolución y al bajo costo, con respecto a los demás.

Otro parámetro analizado durante la validación del método es la estabilidad de analito (OMZ) bajo las condiciones a las que el OMZ se sometería (temperatura ambiente y a 37 °C), donde se encontró que la degradación del OMZ es proporcional con la temperatura, lo cual concuerda con artículos encontrados, también se observa que el OMZ es estable una hora a temperatura ambiente en un pH $6,80 \pm 0,05$, sin embargo se observa una cinética de diferente orden para cada medicamento bajo las diferentes condiciones, en el anexo 1 se muestra un

cromatograma de GI a 37 °C durante 90 minutos, en el cual es notable un pico junto al del OMZ, el cual posiblemente sea un producto de degradación, que de acuerdo a la literatura puede ser sulfonamida o ácido sulfenílico. Debido a la alta inestabilidad del omeprazol, algunos autores han propuesto un cambio de pH en los perfiles de disolución, es decir a un pH más básico (11).

Los resultados obtenidos permiten demostrar que el método para la cuantificación de omeprazol en cápsulas con gránulos de capa entérica cumple con los parámetros necesarios para su validación, en el intervalo de concentraciones estudiadas.

En cuanto a los perfiles de disolución, fue necesario realizarlos con tres vasos en cada perfil, hasta obtener el resultados de 12 unidades, debido a que al emplear dos medios de disolución, el tiempo que transcurría entre el vaciado del segundo medio (Na_2HPO_4 0,235 M) a cada vaso afecta el porcentaje disuelto, por lo que es un parámetro crítico, realizarlo en el menor tiempo posible (aproximadamente 25 segundos) sin formar burbujas, es decir, por la pared de los vasos.

Al igual como se mencionó en el apartado de material y método, se realizó un preliminar para determinar que el porcentaje disuelto de cada medicamento se encontrara dentro del intervalo de concentraciones estudiadas, para el establecimiento de los tiempos de muestreo y también para el uso de sinkers, que como se observa en las fotografías del anexo 3, debido a que los gránulos de las cápsulas no flotan, no se ve afectada la hidrodinamia en el vaso, sin embargo con el uso del sinker se observa un efecto negativo en el porcentaje disuelto, es decir, es menor con respecto a los vasos en que no se empleó el sinker.

Debido a la especificación de la NOM-177-SSA1-1998, se determinó el CV de las 12 unidades estudiadas de cada medicamento, en los diferentes tiempos de muestreo, donde se cumplió con la misma para el primer tiempo de muestreo, el $\text{CV} \leq 20\%$ y para los tiempos de muestreo subsecuentes el $\text{CV} \leq 10\%$, para poder comparar los perfiles por el método de factor de similitud (f_2). Por lo que de acuerdo a los resultados obtenidos, se determinó que el medicamento GI presenta un perfil de disolución similar al de referencia (el valor de f_2 debe encontrarse dentro del intervalo de 50 a 100), sin embargo el medicamento genérico de marca (Agrixal) no presenta un perfil de disolución similar al medicamento de referencia (Losec A-20); lo cual también se comprueba aplicando el factor de diferencialidad (f_1) para ambos medicamentos. Sin embargo los tres medicamentos cumplen con lo especificado en la prueba de disolución de FEUM 8^a ed., donde menciona que cada unidad es no menor de $Q+5\%$, donde $Q=75\%$ disuelto, a los 30 minutos.

Como se mencionó anteriormente el OMZ no es estable a 37 °C, por lo que en los perfiles de disolución, se observa una ligera disminución del porcentaje

disuelto al final de la prueba, lo cual se debe a que existe una degradación del mismo.

En cuanto al modelo cinético al que mejor se ajustan los datos de los perfiles, para los tres medicamentos es el de primer orden, lo cual de acuerdo con la literatura es lo esperado para la mayoría de las formas farmacéuticas. El tiempo medio de disolución, indica el tiempo al cual se disuelve el 63,2 % de las moléculas, mientras que la vida media de disolución hace referencia al tiempo en que se disuelve el 50 % del OMZ, se observa que estos parámetros son diferentes para los tres medicamentos, lo cual se debe a que son diferentes formulaciones, que contienen diversos excipientes, por lo que la cinética se ve afectada.

Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos, se concluye que el método empleado para cuantificar omeprazol en perfiles de disolución de cápsulas con gránulos de capa entérica fue validado, cumpliendo con los parámetros de especificidad, linealidad, repetibilidad, reproducibilidad, influencia del filtro y exactitud, sin embargo se observó que el omeprazol es muy inestable a $\text{pH } 6,80 \pm 0,05$ y la degradación del mismo es proporcional con la temperatura.

Al igual se confirma la hipótesis planteada en el presente proyecto, debido a que los medicamentos GI deben de cumplir con perfiles de disolución y/o bioequivalencia, lo que demuestra que son equivalentes o iguales al producto innovador.

Es decir que al realizar pruebas de perfil de disolución, la probabilidad de que un medicamento sea bioequivalente es mayor a uno que no realizó dichas pruebas, aun cuando se cumplan con las pruebas de control de calidad establecidas en la farmacopea correspondiente.

Propuestas y recomendaciones

Debido a que el omeprazol es muy inestable a pH menores de 7,0 (31), podría emplearse otro medio de disolución, es decir a un pH aproximado de 8,0, para realizar la prueba de disolución como control de calidad, aunque para un estudio de perfiles de disolución, no sería lo más adecuado, debido a que como se mencionó en la fundamentación teórica, la absorción del omeprazol se lleva a cabo en el intestino delgado (pH 6,80), por lo que la prueba de perfiles de disolución trata de ser lo más semejante posible a las condiciones fisiológicas.

Una propuesta a realizar es emplear un disolutor automatizado, debido a que el tiempo en realizar el vaciado del medio de Na_2HPO_4 0,235 M afecta el porcentaje disuelto de omeprazol.

El filtrado de las muestras, puede realizarse con filtros de teflón o PET, en lugar de membranas de $0,45 \mu\text{m}$, que son las especificadas por la FEUM 8^a ed.

Se sugiere inyectar cinco veces de un solo vial que contenga una solución del analito al 100 %, para determinar la adecuabilidad del sistema, la cual debe ser menor al 1,5 % y posteriormente inyectar las muestras necesarias. Debido a que de esta forma se asegura la confiabilidad de los resultados, por que la adecuabilidad permite realizar la verificación del sistema.

Al igual se sugiere realizar toda la validación del método, por medio del método de estándar adicionado, debido a que al no conocer el contenido de la formulación o no se cuenta con el placebo de la misma, para determinar la especificidad del método.

Anexos

Anexo 1. Cromatogramas

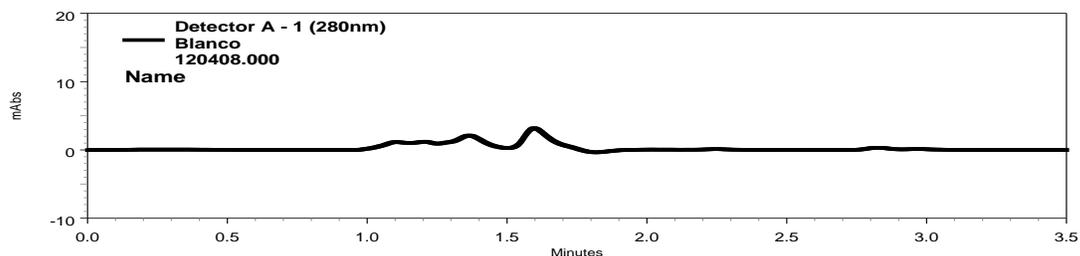


Figura 10. Cromatograma de blanco (medio de disolución)

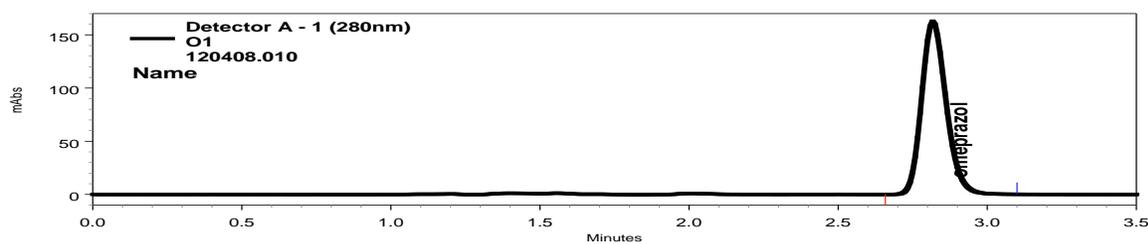


Figura 11. Cromatograma de muestra de omeprazol (30 µg/mL)

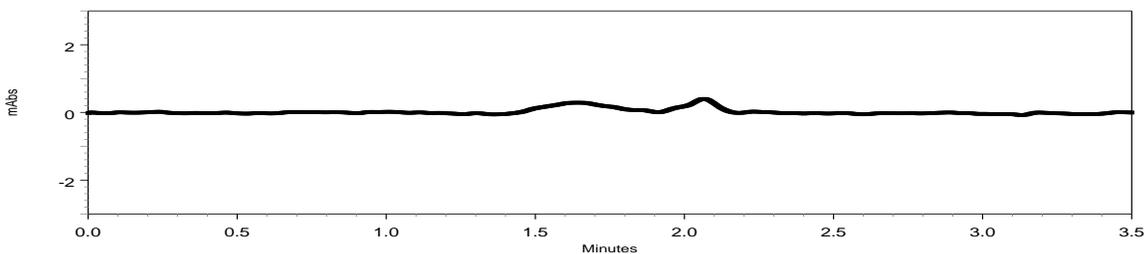


Figura 12. Cromatograma de fase móvil

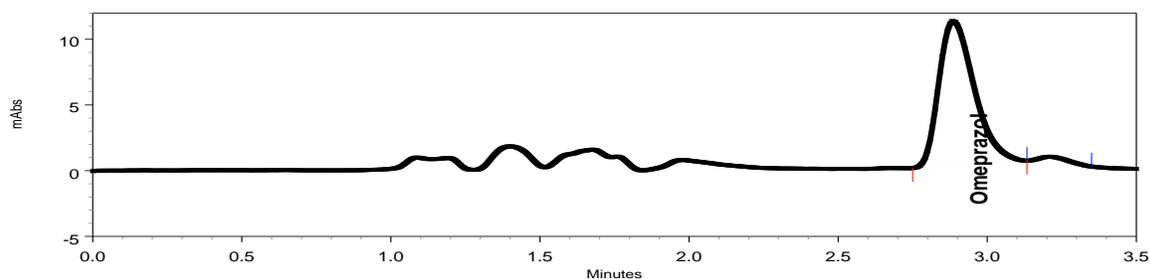


Figura 13. Cromatograma de GI (10 µg/mL) durante la estabilidad, bajo condiciones de 37 °C 90 minutos.

Anexo 2. Validación del método

1. Sistema

- Linealidad y precisión**

Tabla 14. Datos de linealidad y repetibilidad del sistema

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Área			Factor de respuesta	
	Curva 1	Curva 2	Promedio	Curva 1	Curva 2
2	50185	50071	50128	25092,50000	25035,50000
5	130153	129127	129640	26030,60000	25825,40000
10	260938	260452	260695	26093,80000	26045,20000
20	520436	529188	524812	26021,80000	26459,40000
30	777714	777295	777504.5	25923,80000	25909,83333
r=	0,99999	0,99988	0,99995	Promedio=	25843,78333
r ² =	0,99998	0,99975	0,99991	σ =	444,41011
m=	25964,50791	26081,93675	26023,22233	CV=	1,71960
b=	-39,20595	-271,35241	-155,27918		
% ER=	0,45809	1,56351	1,04048		
IC(β 1)=	73036.546	-20990.1			
IC(β 0)=	794634.1231	-794944.7			

Nomenclatura, m: pendiente, b: ordenada al origen, r: coeficiente de correlación, r²: coeficiente de determinación, CV: coeficiente de variación, % ER: error relativo debido a la regresión, IC (β 1): intervalo de confianza de la pendiente, IC (β 0): intervalo de confianza de la ordenada al origen, σ = desviación estándar.

Ho= Existe una relación lineal entre la concentración y la respuesta obtenida

Ha= No existe una relación lineal entre la concentración y la respuesta obtenida

Tabla 15. Análisis de varianza de datos del sistema, curva 1

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calculada	F tablas
Regresión	1	358111492346,63300	358111492346,63300	141004,90942	10,12796
Error de regresión	3	7619128,16681	2539709,38894		

Tabla 16. Análisis de varianza de datos del sistema, curva 2

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calculada	F tablas
Regresión	1	361358055880,52500	361358055880,52500	12120,52017	10,12796
Error de regresión	3	89441224,67476	29813741,55825		

Conclusión: Ho se acepta para ambas tablas

- **Influencia del filtro**

Tabla 17. Influencia del filtro

	% retenido en concentración de (2 µg/mL)	% retenido en concentración de (30 µg/mL)
Sin Filtrar	0	0
PET 1	0,04103	0,17753
PET 2	1,33552	0,36533
PET 3	0,55012	0,13613
PET 4	0,77452	0,20915
PET 5	1,37739	0,03728
PET 6	0,42954	0,06559
Promedio % retenido	0,75135	0,16517
Teflón 1	0,38265	0,16656
Teflón 2	0,68409	0,16397
Teflón 3	0,44294	0,12221
Teflón 4	1,81614	0,22094
Teflón 5	0,61208	0,21953
Teflón 6	1,83791	0,01545
Promedio de % retenido	0,96264	0,15144

2. Método

- **Linealidad**

Tabla 18. Datos de linealidad de Losec A-20

Concentración (µg/mL)	Área			Promedio	CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
2	23059	22851	22940	22950,00000	0,45473
5	56354	55939	55085	55792,66667	1,15971
10	111074	113485	111695	112084,66667	1,11687
20	227259	225002	225419	225893,33333	0,53164
30	335628	337627	330183	334479,33333	1,15183
r=	0,99992	0,99999	0,99986	0,99996	
r ² =	0,99985	0,99999	0,99972	0,99992	
m=	11215,05346	11245,07417	11040,68185	11166,93650	
b=	393,08358	296,80610	1119,26318	603,05095	
% ER=	1,22899	0,36819	1,66287	0,90459	

Nomenclatura, m: pendiente, b: ordenada al origen, r: coeficiente de correlación, r²: coeficiente de determinación, CV: coeficiente de variación, % ER: error relativo debido a la regresión.

Ho= Existe una relación lineal entre la concentración y la respuesta obtenida
 Ha= No existe una relación lineal entre la concentración y la respuesta obtenida

Tabla 19. Análisis de varianza de datos de curva promedio para linealidad de Losec A-20

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calculada	F tablas
Regresión	1	66240890038,67560	66240890038,67560	35863,47203	10,12796
Error de regresión	3	5541088,43556	1847029,47852		

Conclusión: Ho se acepta

Tabla 20. Datos de linealidad de GI

Concentración (µg/mL)	Área			Promedio	CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
2	18960	19817	18736	19171,00000	2,97613
5	50671	49912	48432	49671,66667	2,29242
10	96490	95182	94067	95246,33333	1,27331
20	199810	191427	197106	196114,33333	2,18167
30	297843	288994	284467	290434,66667	2,34248
r=	0,99990	0,99995	0,99957	0,99991	
r ² =	0,99981	0,99990	0,99913	0,99982	
m=	9964,40776	9585,70256	9568,53313	9706,21448	
b=	-768,26393	617,98569	343,25602	64,32593	
% ER=	1,38317	1,00068	2,91508	1,34290	

Nomenclatura, m: pendiente, b: ordenada al origen, r: coeficiente de correlación, r²: coeficiente de determinación, CV: coeficiente de variación, % ER: error relativo debido a la regresión.

Ho= Existe una relación lineal entre la concentración y la respuesta obtenida
 Ha= No existe una relación lineal entre la concentración y la respuesta obtenida

Tabla 21. Análisis de varianza de datos de curva promedio para linealidad de GI

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calculada	F tablas
Regresión	1	50044670501,50350	50044670501,50350	16388,11106	10,12796
Error de regresión	3	9161154,14101	3053718,04700		

Conclusión: Ho se acepta

Tabla 22. Datos de linealidad de Agrixal

Concentración (ug/mL)	Área			Promedio	CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
2	25119	25120	26090	25443	2,20225
5	64027	62384	62079	62830	1,66766
10	125054	118792	120487	121444,33333	2,66699
20	249749	242557	241083	244463	1,89671
30	375521	369618	360694	368611	2,02507
r=	0,99999	0,99985	0,99999	0,99997	
r ² =	0,99998	0,99970	0,99998	0,99994	
m=	12486,11634	12278,32944	11954,29744	12239,58107	
b=	580,04104	-835,41453	1899,01431	547,88027	
% ER=	0,46195	1,74252	0,38951	2,34534	

Nomenclatura, m: pendiente, b: ordenada al origen, r: coeficiente de correlación, r²: coeficiente de determinación, CV: coeficiente de variación, % ER: error relativo debido a la regresión.

Ho= Existe una relación lineal entre la concentración y la respuesta obtenida

Ha= No existe una relación lineal entre la concentración y la respuesta obtenida

Tabla 23. Análisis de varianza de datos de curva promedio para linealidad de Agrixal

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calculada	F tablas
Regresión	1	79577661597,22490	79577661597,22490	46521,23812	10,12796
Error de regresión	3	5131698,86398	1710566,28799		

Conclusión: Ho se acepta

• **Repetibilidad**

Tabla 24. Datos de repetibilidad de Losec A-20

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	% Recuperado				CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	
2	100,54660	99,61528	100,01377	100,05855	0,46700
5	99,85003	99,10677	97,57725	98,84468	1,17238
10	98,92682	101,08587	99,48292	99,83187	1,12291
20	101,48529	100,47471	100,66143	100,87381	0,53306
30	100,00503	100,60173	98,37970	99,66215	1,15391

Nomenclatura, CV: coeficiente de variación.

Tabla 25. Datos de repetibilidad de GI

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	% Recuperado				CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	
2	97,33802	101,75272	96,18412	98,42495	2,98615
5	104,27685	102,71290	99,66331	102,21769	2,29539
10	99,34426	97,99667	96,84793	98,06295	1,27417
20	102,89577	98,57740	101,50284	100,99200	2,18239
30	102,26392	99,22498	97,67030	99,71973	2,34300

Nomenclatura, CV: coeficiente de variación

Tabla 26. Datos de repetibilidad de Agrixal

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	% Recuperado				CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	
2	100,37566	100,37974	104,34230	101,69923	2,25072
5	103,72760	101,04287	100,54449	101,77165	1,68233
10	101,72417	96,60798	97,99283	98,77499	2,67908
20	101,80133	98,86332	98,26117	99,64194	1,90097
30	102,12036	100,51273	98,08237	100,23849	2,02808

Nomenclatura, CV: coeficiente de variación.

Tabla 27. Análisis de X^2 para determinar la repetibilidad

$H_0 = \sigma^2 \leq 3$
 $H_a = \sigma^2 > 3$
 $\alpha = 0,05$

		Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva Promedio
Losec A-20	X^2	0,82278	0,23006	0,23006	0,40900
	X^2_{tablas}	3,90978	2,06745	2,06745	2,75660
GI	X^2	3,53671	1,89507	2,11907	1,34953
	X^2_{tablas}	8,10607	5,93367	6,27456	5,00728
Agrixal	X^2	0,63784	1,43860	3,30676	0,75640
	X^2_{tablas}	3,44244	5,16989	7,83813	3,74876

Nomenclatura, σ = desviación estándar, α = nivel de significancia

• **Reproducibilidad**

Tabla 28. Datos de reproducibilidad de Losec A-20

Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	% Recuperado					
	Día 1			Día 2		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
2	100,54660	99,61528	100,01377	102,41316	102,07012	100,55501
5	99,85003	99,10677	97,57725	99,78018	100,55012	99,92502
10	98,92682	101,08587	99,48292	100,75115	101,48297	101,47440
20	101,48529	100,47471	100,66143	99,59097	98,59710	96,53311
30	100,00503	100,60173	98,37970	101,21868	101,45849	99,22743
Promedio=	100,11470					
σ =	1,30346					
CV=	1,30197					

Nomenclatura: σ = desviación estándar, CV= coeficiente de variación

Ho= El día no tiene un efecto significativo en la respuesta

Ha= El día tiene un efecto significativo en la respuesta

Tabla 29. Análisis de varianza de datos de reproducibilidad de Losec A-20

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media de cuadrados	F calculada	F tablas
Día(τ_i)	2,03566	1	2,03566	1,20668	4,19598
Error experimental ($e_{j(i)}$)	47,23588	28	1,68700		

Conclusión: Ho se acepta

Tabla 30. Datos de reproducibilidad de GI

Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	% Recuperado					
	Día 1			Día 2		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
2	97,33802	101,75272	96,18412	104,18430	100,27349	101,65516
5	104,27685	102,71290	99,66331	99,72930	98,16497	98,99631
10	99,34426	97,99667	96,84793	100,78242	99,94405	100,27776
20	102,89577	98,57740	101,50284	100,65737	99,76222	98,80794
30	102,26392	99,22498	97,67030	100,79913	99,81987	99,67194
Promedio=	100,05927					
σ =	2,00628					
CV=	2,00510					

Nomenclatura: σ = desviación estándar, CV= coeficiente de variación

Ho= El día no tiene un efecto significativo en la respuesta

Ha= El día tiene un efecto significativo en la respuesta

Tabla 31. Análisis de varianza de datos de reproducibilidad de GI

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media de cuadrados	F calculada	F tablas
Día(τ_i)	0,92725	1	0,92725	0,22420	4,19598
Error experimental ($e_{j(i)}$)	115,80279	28	4,13581		

Conclusión: Ho se acepta

Tabla 32. Datos de reproducibilidad de Agrixal

Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$)	% Recuperado					
	Día 1			Día 2		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
2	100,37566	100,37974	104,34230	105,88926	104,29963	104,29963
5	103,72760	101,04287	100,54449	99,68699	102,93357	102,93357
10	101,72417	96,60798	97,99283	98,44343	100,09963	100,09963
20	101,80133	98,86332	98,26117	98,57831	101,09217	101,09217
30	102,12036	100,51273	98,08237	98,94544	102,72937	102,72937
Promedio=	101,00770					
σ =	2,27647					
CV=	2,25376					

Nomenclatura: σ = desviación estándar, CV= coeficiente de variación

Ho= El día no tiene un efecto significativo en la respuesta

Ha= El día tiene un efecto significativo en la respuesta

Tabla 33. Análisis de varianza de datos de reproducibilidad de Agrixal

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media de cuadrados	F calculada	F tablas
Día(τ_i)	2744,31150	1	2744,31150	0,16242	4,19598
Error experimental ($e_{j(i)}$)	55811,58029	28	1993,27072		

Conclusión: Ho se acepta

• **Exactitud**

Tabla 34. Datos de exactitud de Losec A-20

Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)			Promedio	% DEA
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
2	2,0109	1,9923	2,0003	2,00117	0,05850
5	4,9925	4,9553	4,8789	4,94223	1,15540
10	9,8927	10,1086	9,9483	9,98319	0,16810
20	20,2971	20,0949	20,1323	20,17476	0,87380
30	30,0015	30,1805	29,5139	29,89865	0,33783

Nomenclatura: % DEA= desviación estándar absoluta

Tabla 35. Prueba de t de student para exactitud de Losec A-20

Ho: $\mu_1 = \mu_2$

Ha: $\mu_1 \neq \mu_2$

$\alpha = 0,05$

Curva	\hat{y}	σ	t calculada	t tablas	IC	
1	100,02692	1,36060	0,00885	2,14479	98,33778	101,71608
2	99,07189	1,07584	-0,38582	2,14479	97,73622	100,40746
3	99,69958	0,71947	-0,18673	2,14479	98,80639	100,59279
Promedio	99,59945	0,95929	-0,18673	2,14479	98,40852	100,79039

Nomenclatura: α = nivel de significancia, σ = desviación estándar, \hat{y} = promedio, n= tamaño de muestra, μ = media, IC= intervalo de confianza

Tabla 36. Datos de exactitud de GI

Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)			Promedio	% DEA
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
2	1,94676	2,03505	1,92368	1,96850	1,57500
5	5,21384	5,13565	4,98317	5,11088	2,21760
10	9,93443	9,79967	9,68479	9,80630	1,93700
20	20,57915	19,71548	20,30057	20,19840	0,99200
30	30,67918	29,76749	29,30109	29,91592	0,28027

Nomenclatura: % DEA= desviación estándar absoluta

Tabla 37. Prueba de t de student para exactitud de GI

Ho: $\mu_1 = \mu_2$
 Ha: $\mu_1 \neq \mu_2$
 $\alpha = 0,05$

Curva	\hat{y}	σ	t calculada	t tablas	IC	
1	101,22377	2,82092	0,19401	2,14479	97,72169	104,72584
2	100,05293	2,06492	0,01146	2,14479	97,48940	102,61646
3	98,37370	1,24582	-0,33308	2,14479	95,66289	101,08451
Promedio	99,88347	1,74254	-0,02991	2,14479	97,72016	102,04677

Nomenclatura: α = nivel de significancia, σ = desviación estándar, \hat{y} = promedio, n= tamaño de muestra, μ = media, IC= intervalo de confianza

Tabla 38. Datos de exactitud de Agrixal

Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)				
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	% DEA
2	2,00751	2,00759	2,08685	2,03398	1,69923
5	5,18638	5,05214	5,02722	5,08858	1,77165
10	10,17242	9,66080	9,79928	9,87750	1,22501
20	20,36027	19,77266	19,65223	19,92839	0,35806
30	30,63611	30,15382	29,42471	30,07155	0,23849

Nomenclatura: % DEA= desviación estándar absoluta

Tabla 39. Prueba de t de student para exactitud de Agrixal

Ho: $\mu_1 = \mu_2$
 Ha: $\mu_1 \neq \mu_2$
 $\alpha = 0,05$

Curva	\hat{y}	σ	t calculada	t tablas	IC	
1	101,94982	1,19797	0,72789	2,14479	100,46258	103,43706
2	99,48133	1,79913	-0,12893	2,14479	97,24778	101,71488
3	99,84463	2,72768	-0,02547	2,14479	96,45832	103,23094
Promedio	100,42526	1,30457	0,14578	2,14479	98,80568	102,04484

Nomenclatura: α = nivel de significancia, σ = desviación estándar, \hat{y} = promedio, n=tamaño de muestra, μ = media, IC= intervalo de confianza

• **Especificidad**

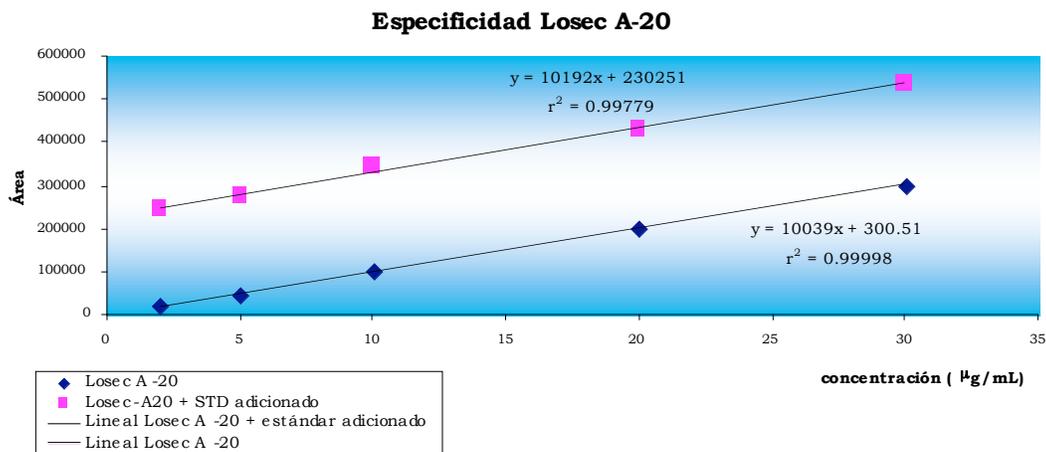


Figura14. Especificidad de Losec A-20

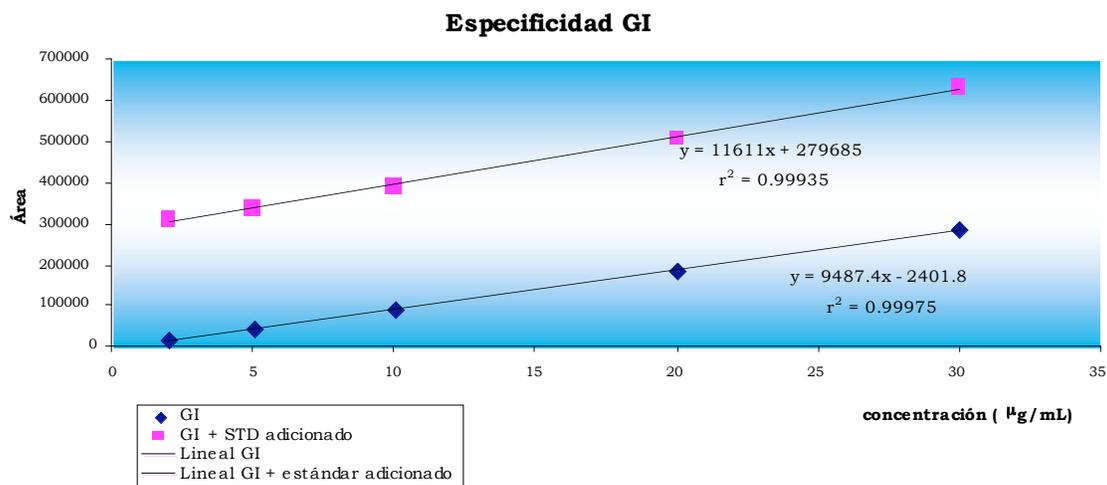


Figura 15. Especificidad de GI

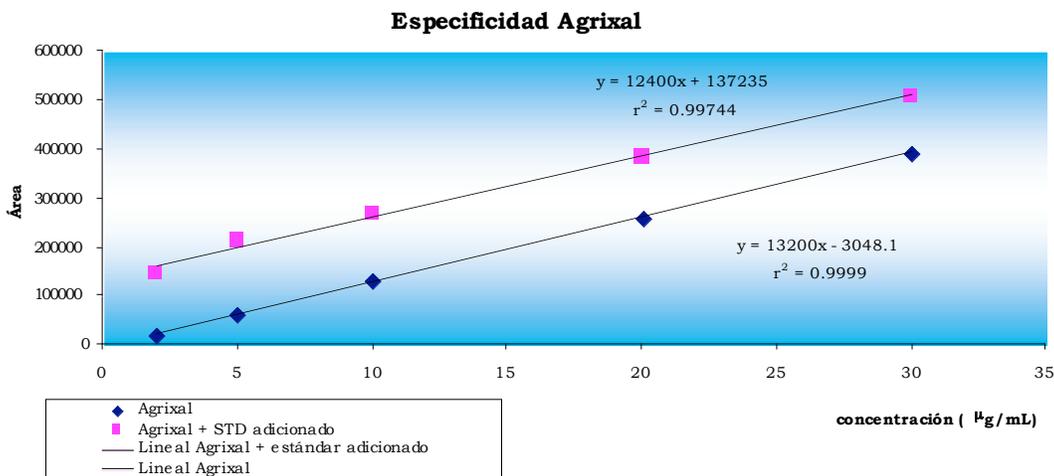


Figura 16. Especificidad de Agrixal

- **Estabilidad**

Tabla 40. Estabilidad de los medicamentos a 37 °C

Tiempo(min)	Cantidad de OMZ remanente (mg)		
	Losec A-20	GI	Agrixal
0	19,01514	18,35367	19,19374
30	18,25911	17,88467	18,07983
60	18,00325	16,64087	16,33600
90	15,59374	16,05453	15,67300

Tabla 41. Estabilidad de los medicamentos a temperatura ambiente

Tiempo(min)	Cantidad de OMZ remanente (mg)		
	Losec A-20	GI	Agrixal
0	20,14847	20,19443	20,21028
60	19,66370	19,87831	20,13939
120	18,90534	19,33715	19,42554
180	17,77567	18,16288	16,45383

Estabilidad de Losec A-20

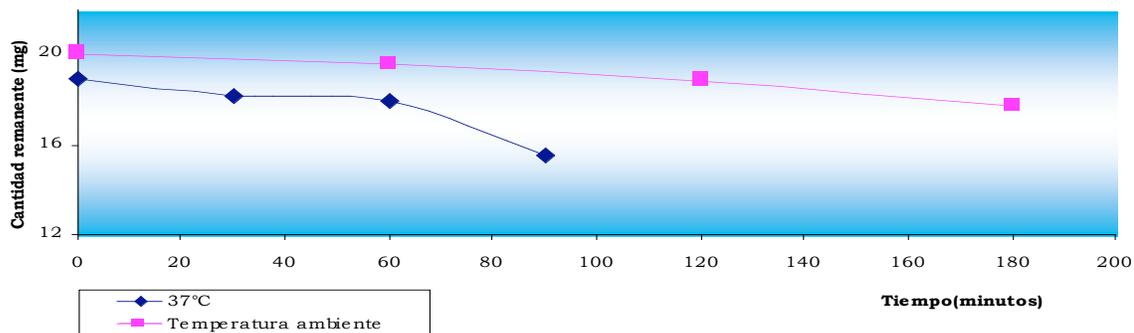


Figura 17. Estabilidad de Losec A-20

Estabilidad de GI

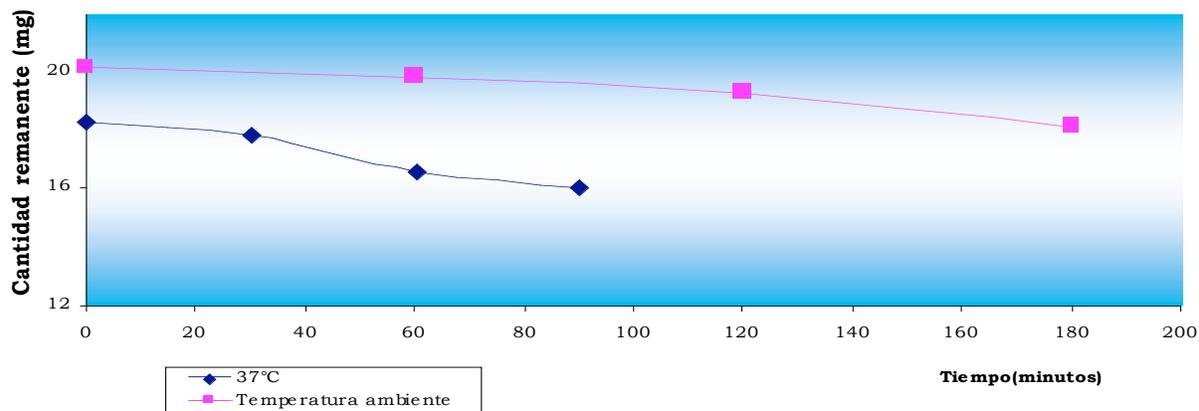


Figura 18. Estabilidad de GI

Estabilidad de Agrixal

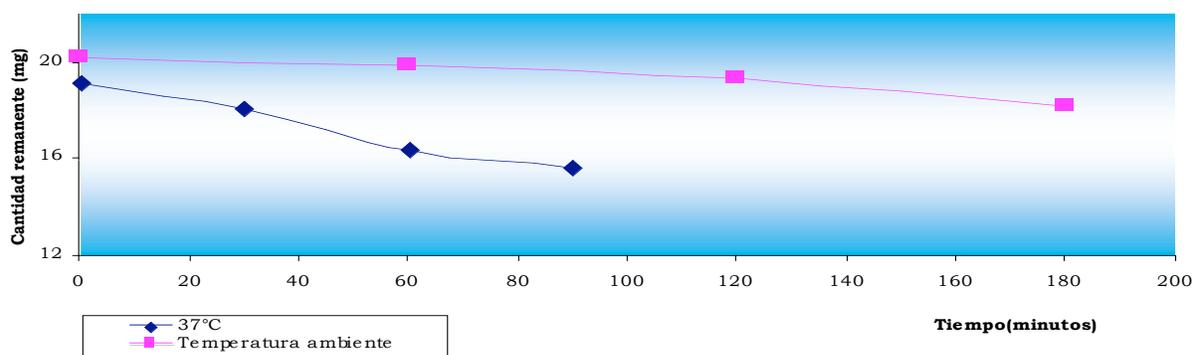


Figura 19. Estabilidad de Agrixal

Tabla 42. Datos de cinética de degradación de los medicamentos

		r ²			
		Temperatura ambiente	37 °C	Temperatura ambiente	37 °C
Velocidad de degradación (Orden cero)	Losec A-20	-0,01313	-0,03507	0,96743	0,84235
	GI	-0,01106	-0,02714	0,91963	0,96900
	Agrixal	-0,01997	-0,04102	0,76268	0,97462
Velocidad de degradación (Primer orden)	Losec A-20	0,96101	0,82725	0,96101	0,82725
	GI	-0,00058	-0,00158	0,91205	0,96852
	Agrixal	-0,00109	-0,00236	0,75078	0,97668

Tabla 43. Prueba de t de student para los datos de estabilidad

Ho: $\mu_{TA} = \mu_{37}$

Ha: $\mu_{TA} \neq \mu_{37}$

$\alpha = 0.01$

	Losec A-20	GI	Agrixal
t calculada	-2,85655	-5,49455	-3,24849
t tablas	3,74693		

Conclusión: Ho se rechaza

Anexo 3. Preliminar (uso de sinker)

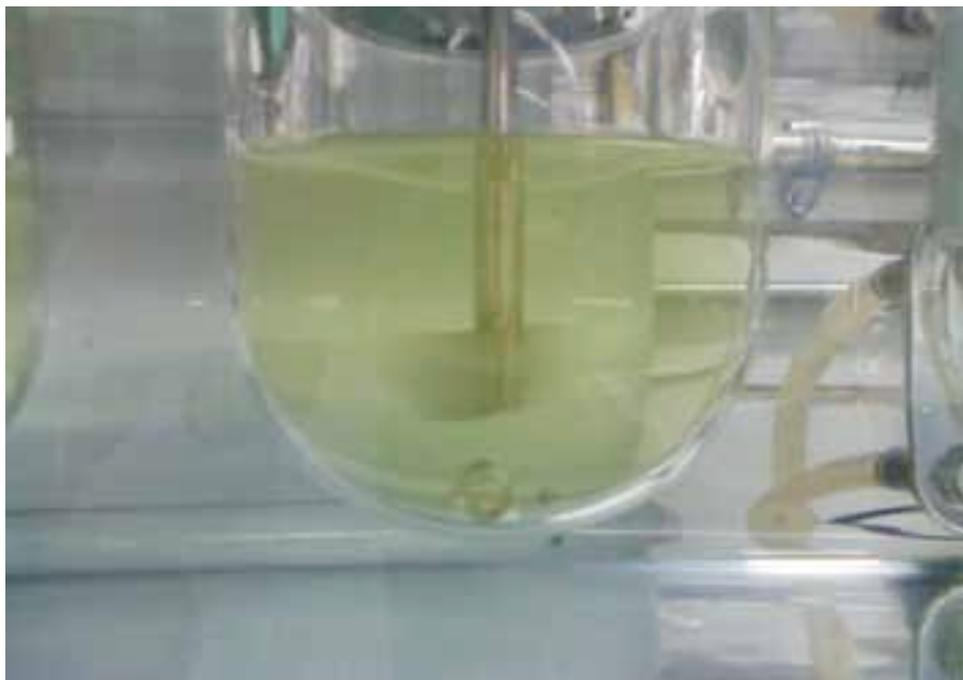


Figura 20. Prueba de disolución con el uso de sinker

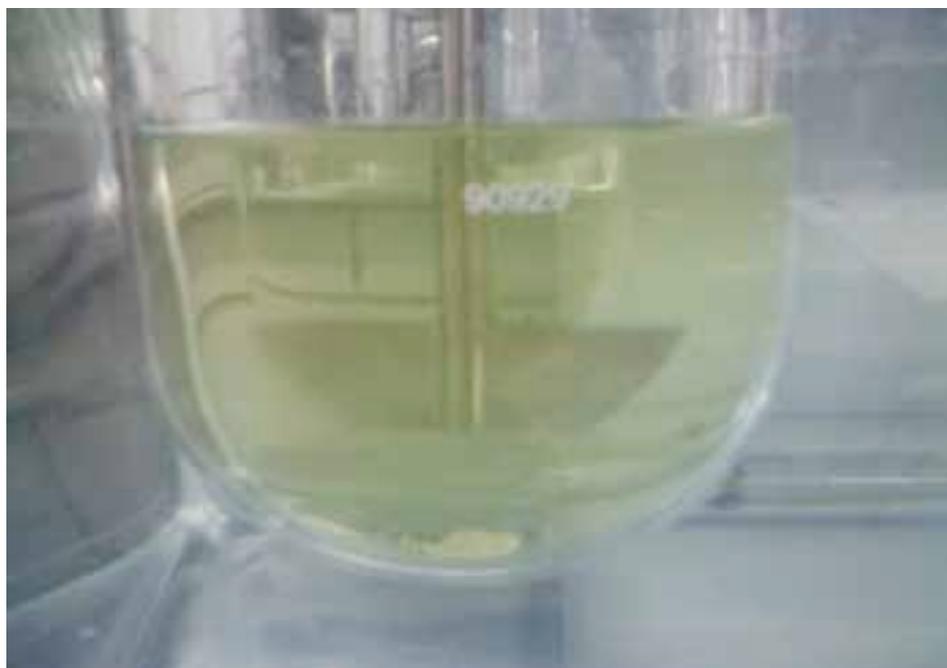


Figura 21. Prueba de disolución sin sinker

Nomenclatura: m=pendiente, b= ordenada al origen, r= coeficiente de correlación, r²= coeficiente de determinación, Xi= concentración de OMZ (µg/mL) al i-ésimo tiempo de muestreo, Yi= área de OMZ en la preparación de la muestra al i-ésimo tiempo de muestreo, Ei= µg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo, Fd= factor de dilución de la muestra, v= volumen de muestra tomada, Di= µg de OMZ disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo, % Di= porcentaje de OMZ disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo.

Tabla 44. Área de 2 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Agrixal

Concentración (µg/mL)	Área	Tiempo	Área	
			Con sinker	Sin sinker
30	777714			
20	520436	0	0	0
10	260938	5	119931	98423
5	130153	10	286562	218923
2	50185	15	431287	345968
m=	25964,50798	20	504847	397330
b=	-39,20594	30	537778	426955
r ² =	0,99997	40	553235	452659
r=	0,99998			

Tabla 45. Concentración de 2 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Agrixal

Concentración o Xi= (Yi-b)/m		
Tiempo	Sin sinker	Con sinker
0	0,00000	0,00000
5	4,62055	3,79218
10	11,03819	8,43314
15	16,61215	13,32616
20	19,44524	15,30432
30	20,71355	16,44530
40	21,30887	17,43527

Tabla 46. Obtención de µg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal

Ei= (Xi)(Fd)(v)		
Tiempo	Sin sinker	Con sinker
0	0,00000	0,00000
5	38,81259	31,85435
10	92,72081	70,83834
15	139,54203	111,93975
20	163,34005	128,55631
30	173,99384	138,14055
40	178,99447	146,45627

Tabla 47. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal

$D_i = (X_i)(F_d)(V_i) + \sum E_i$		
Tiempo	Sin sinker	Con sinker
0	0,00000	0,00000
5	4990,18980	4095,55932
10	11867,33841	9068,80205
15	17754,75484	14239,21244
20	20650,38598	16254,93926
30	21838,00172	17336,92162
40	22116,09735	18094,28650

Tabla 48. Obtención de porcentaje de omeprazol disuelto en el i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal

$\% D_i = (D_i / \text{Dosis}) * 100$		
Tiempo	Sin sinker	Con sinker
0	0,00000	0,00000
5	24,95095	20,47780
10	59,33669	45,34401
15	88,77377	71,19606
20	103,25193	81,27470
30	109,19001	86,68461
40	110,58049	90,47143

Perfil de disolución de Agrixal (preliminar)

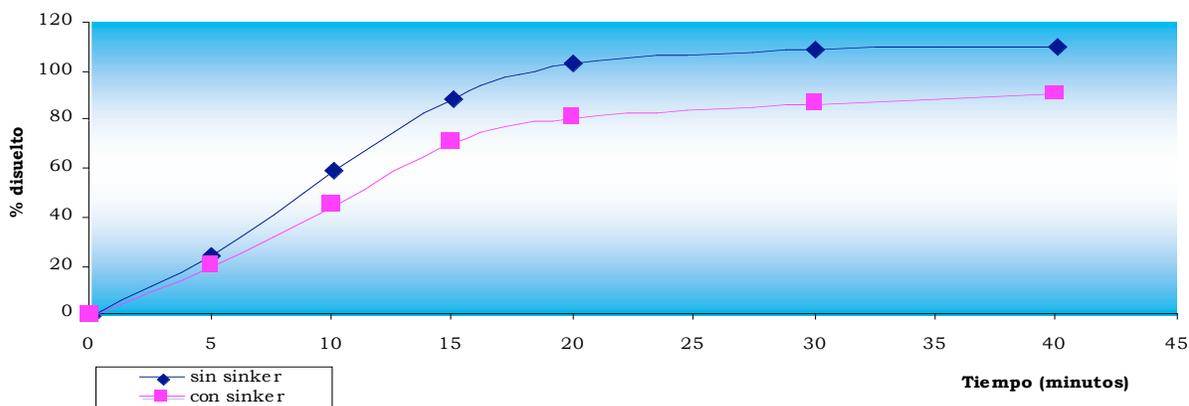


Figura 22. Perfil de disolución de Agrixal (preliminar)

Anexo 4. Perfiles de disolución

Nomenclatura: m=pendiente, b= ordenada al origen, r= coeficiente de correlación, r²= coeficiente de determinación, Xi= concentración de OMZ (µg/mL) al i- ésimo tiempo de muestreo, Yi= área de OMZ en la preparación de la muestra al i- ésimo tiempo de muestreo, Ei= µg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomada al i- ésimo tiempo de muestreo, Fd= factor de dilución de la muestra, v= volumen de muestra tomada, Di= µg de OMZ disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo, % Di= porcentaje de OMZ disuelto al i- ésimo tiempo de muestreo

Tabla 49. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Losec A-20

Concentración (µg/mL)	Área	Tiempo	Área					
			1	2	3	4	5	6
31,5	821229	0	0	0	0	0	0	0
21,0	551189	5	324716	348117	339020	292692	304262	290203
10,5	278108	10	487098	482326	472186	413530	460782	456220
5,3	137039	15	506957	500983	496504	444872	487305	476071
2,1	57175	20	510751	510472	495247	457857	486219	482248
m=	26035,85592	30	505845	501057	493984	464282	490776	484674
b=	2623,50715	40	501358	497764	488222	461842	483997	480741
r ² =	0,99996							
r=	0,99998							

Tabla 50. Concentración de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Losec A-20

Concentración o Xi= (Yi-b)/m						
Tiempo	1	2	3	4	5	6
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	12,37111	13,26991	12,92051	11,14112	11,58550	11,04552
10	18,60797	18,42469	18,03522	15,78233	17,59721	17,42199
15	19,37073	19,14128	18,96924	16,98613	18,61592	18,18444
20	19,51645	19,50573	18,92096	17,48487	18,57421	18,42169
30	19,32802	19,14412	18,87245	17,73164	18,74924	18,51487
40	19,15568	19,01764	18,65114	17,63793	18,48887	18,36381

Tabla 51. Obtención de µg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de Losec A-20

Ei= (Xi)(Fd)(v)						
Tiempo	1	2	3	4	5	6
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	103,91734	111,46725	108,53227	93,58537	97,31823	92,78234
10	156,30697	154,76737	151,49588	132,57158	147,81659	146,34474
15	162,71412	160,78671	159,34165	142,68351	156,37375	152,74931
20	163,93818	163,84817	158,93610	146,87289	156,02338	154,74220
30	162,35535	160,81059	158,52861	148,94580	157,49361	155,52491
40	160,90770	159,74816	156,66961	148,15858	155,30649	154,25600

Tabla 52. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo de Losec A-20

$D_i = (X_i)(F_d)(V_i) + \Sigma E_i$						
Tiempo	1	2	3	4	5	6
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	13360,80109	14331,50396	13954,14898	12032,40536	12512,34349	11929,15851
10	20044,22075	19855,36171	19435,07828	17005,93114	18954,49129	18762,18976
15	20751,26537	20505,77155	20319,59566	18192,22742	19940,26607	19480,04269
20	20748,66608	20735,43545	20117,17448	18585,72182	19748,45198	19583,94898
30	20388,77626	20196,25304	19907,07195	18701,26374	19775,22737	19528,70238
40	20045,94993	19901,11923	19518,41588	18457,11270	19348,93817	19217,15895

Tabla 53. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Losec A-20

Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Área	Tiempo	Área					
			7	8	9	10	11	12
29,5	783819	0	0	0	0	0	0	0
19,7	532806	5	350227	355939	367692	377869	379595	337072
9,8	265104	10	461911	443889	467378	458221	444278	440964
4,9	131568	15	488406	462677	481705	471897	446254	462214
2,0	53790	20	488034	461875	480542	480277	448183	461042
m=	26626,34815	30	483684	461101	485958	472697	443630	462259
b=	2570,88592	40	486260	473822	449156	461553	437298	456483
r ² =	0,99982							
r=	0,99991							

Tabla 54. Concentración de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Losec A-20

Concentración o $X_i = (Y_i - b)/m$						
Tiempo	7	8	9	10	11	12
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	13,05685	13,27137	13,71277	14,09499	14,15981	12,56279
10	17,25134	16,57449	17,45666	17,11275	16,58910	16,46464
15	18,24640	17,28011	17,99474	17,62638	16,66331	17,26272
20	18,23243	17,24999	17,95106	17,94111	16,73576	17,21870
30	18,06906	17,22092	18,15447	17,65642	16,56476	17,26441
40	18,16581	17,69868	16,77230	17,23789	16,32695	17,04748

Tabla 55. Obtención de μg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de Losec A-20

Ei= (Xi)(Fd)(v)						
Tiempo	7	8	9	10	11	12
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	109,67750	111,47951	115,18731	118,39792	118,94243	105,52740
10	144,91123	139,22571	146,63595	143,74712	139,34843	138,30294
15	153,26980	145,15289	151,15579	148,06159	139,97181	145,00682
20	153,15244	144,89988	150,78889	150,70528	140,58037	144,63708
30	151,78011	144,65570	152,49751	148,31397	139,14400	145,02102
40	152,59278	148,66888	140,88732	144,79829	137,14640	143,19882

Tabla 56. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo de Losec A-20

Di=(Xi)(Fd)(Vi)+ Σ Ei						
Tiempo	7	8	9	10	11	12
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	14101,39314	14333,07944	14809,79671	15222,58933	15292,59818	13567,80889
10	18596,21060	17872,70190	18821,74446	18456,42383	17895,82046	17749,03069
15	19544,48832	18511,43424	19278,63960	18884,11369	17855,78045	18492,02370
20	19384,84034	18340,43738	19085,93153	19072,33939	17792,84915	18307,29211
30	19060,61807	18164,86674	19147,62140	18626,38821	17473,94709	18210,11268
40	19007,88827	18515,88159	17562,14550	18041,24588	17086,52041	17840,30435

Tabla 57. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de GI

Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Área	Tiempo	Área					
			1	2	3	4	5	6
30	809820	0						
20	538173	0	0	0	0	0	0	0
10	272965	5	260054	253959	259517	265986	247189	279455
5	135219	10	409105	406282	412649	429010	417207	418016
2	56521	15	440103	450224	462214	462817	463862	457115
m=	26895,13140	20	454372	466598	468452	480882	482754	471178
b=	2144,83923	30	458849	472093	477264	485678	490314	477701
r ² =	0,99997	40	460498	473150	478847	484395	491001	477492
r=	0,99999	40	460498	473150	478847	484395	491001	477492

Tabla 58. Concentración de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de GI

Concentración o $X_i = (Y_i - b) / m$						
Tiempo	1	2	3	4	5	6
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	9,58944	9,36282	9,56947	9,81000	9,11110	10,31079
10	15,13137	15,02641	15,26314	15,87147	15,43261	15,46269
15	16,28392	16,66023	17,10604	17,12846	17,16731	16,91645
20	16,81446	17,26904	17,33798	17,80014	17,86975	17,43933
30	16,98092	17,47335	17,66562	17,97846	18,15084	17,68187
40	17,04224	17,51266	17,72448	17,93076	18,17638	17,67410

Tabla 59. Obtención de μg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de GI

$E_i = (X_i)(F_d)(V_i)$						
Tiempo	1	2	3	4	5	6
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	80,55127	78,64765	80,38355	82,40398	76,53322	86,61067
10	127,10350	126,22181	128,21038	133,32031	129,63395	129,88662
15	136,78493	139,94596	143,69073	143,87906	144,20544	142,09818
20	141,24148	145,05995	145,63900	149,52119	150,10586	146,49040
30	142,63975	146,77618	148,39120	151,01910	152,46704	148,52769
40	143,15478	147,10630	148,88561	150,61839	152,68160	148,46241

Tabla 60. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo de GI

$D_i = (X_i)(F_d)(V_i) + \sum E_i$						
Tiempo	7	8	9	10	11	12
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	10356,59166	10111,84105	10335,02791	10594,79686	9839,98515	11135,65757
10	16295,32642	16180,94420	16436,36457	17090,26683	16614,12156	16656,43252
15	17440,16695	17839,38174	18315,35081	18344,29813	18381,92200	18115,45686
20	17872,67928	18355,33174	18431,78852	18919,46895	18993,21328	18537,10695
30	17910,07952	18429,17793	18630,94337	18962,18628	19143,14227	18648,79698
40	17832,48011	18324,91220	18546,39921	18763,14854	19019,55072	18494,24036

Tabla 61. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de GI

Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Área		Área					
		Tiempo	1	2	3	4	5	6
30	827831	0	0	0	0	0	0	0
20	542893	5	241018	345910	304933	246450	256346	274068
10	278277	10	439599	445135	439026	399294	412576	419845
5	139346	15	463713	461773	465652	449508	445238	464759
2	55460	20	476016	469443	472647	456245	452574	473784
$m =$	27440,12839	30	506337	486851	477639	468987	464661	473707
$b =$	1063,67959	40	485798	476705	478622	468585	459709	470290
$r^2 =$	0,99982							
$r =$	0,99991							

Tabla 62. Concentración de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de GI

Concentración o $X_i = (Y_i - b) / m$						
Tiempo	1	2	3	4	5	6
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	8,74465	12,56723	11,07390	8,94261	9,30325	9,94909
10	15,98153	16,18328	15,96065	14,51270	14,99673	15,26164
15	16,86032	16,78962	16,93098	16,34265	16,18704	16,89844
20	17,30868	17,06914	17,18590	16,58816	16,45438	17,22734
30	18,41366	17,70354	17,36782	17,05252	16,89487	17,22453
40	17,66516	17,33379	17,40365	17,03787	16,71440	17,10000

Tabla 63. Obtención de μg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de GI

$E_i = (X_i)(F_d)(v)$						
Tiempo	7	8	9	10	11	12
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	73,45506	105,56471	93,02079	75,11791	78,14728	83,57236
10	134,24488	135,93956	134,06947	121,90667	125,97257	128,19776
15	141,62668	141,03281	142,22025	137,27823	135,97109	141,94688
20	145,39289	143,38075	144,36157	139,34057	138,21680	144,70963
30	154,67478	148,70971	145,88972	143,24116	141,91688	144,68605
40	148,38736	145,60380	146,19064	143,11810	140,40097	143,64004

Tabla 64. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo de GI

$D_i = (X_i)(F_d)(V_i) + \sum E_i$						
Tiempo	7	8	9	10	11	12
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	9444,22207	13572,60508	11959,81525	9658,01698	10047,50787	10745,01773
10	17199,26594	17447,56910	17196,45470	15626,92602	16148,64799	16437,94420
15	18060,13613	17986,66324	18135,08956	17497,40852	17336,02825	18094,61751
20	18398,81923	18145,55888	18269,90826	17634,47249	17492,05191	18313,34123
30	19413,45151	18668,36157	18318,05260	17983,09682	17817,00566	18168,45804
40	18491,11321	18141,17985	18210,87577	17828,54947	17491,46554	17894,49078

Tabla 65. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Agrixal

Concentración (µg/mL)	Área	Tiempo	Área					
			1	2	3	4	5	6
30,5	797840							
20,3	528639	0	0	0	0	0	0	0
10,2	253601	5	54049	64396	76815	71449	83679	62026
5,1	141473	10	213026	206162	228613	222680	224322	198388
2,0	50069	15	337107	387721	386806	340173	405931	326591
m=	26130,30478	20	454475	483810	466011	415031	461850	406556
b=	-1657,45218	30	493213	520161	498839	487806	505546	479324
r ² =	0,99940	40	509091	521696	498614	498476	510940	504618
r=	0,99970							

Tabla 66. Concentración de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Agrixal

Concentración o $X_i = (Y_i - b)/m$						
Tiempo	1	2	3	4	5	6
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	2,13187	2,52785	3,00312	2,79777	3,26580	2,43715
10	8,21588	7,95320	8,81239	8,58534	8,64818	7,65569
15	12,96443	14,90141	14,86640	13,08176	15,59830	12,56198
20	17,45607	18,57871	17,89755	15,94656	17,73831	15,62222
30	18,93856	19,96986	19,15387	18,73164	19,41054	18,40704
40	19,54621	20,02860	19,14526	19,13998	19,61697	19,37503

Tabla 67. Obtención de µg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal

$E_i = (X_i)(F_d)(v)$						
Tiempo	7	8	9	10	11	12
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	17,90772	21,23393	25,22621	23,50123	27,43275	20,47205
10	69,01339	66,80685	74,02408	72,11682	72,64467	64,30778
15	108,90119	125,17187	124,87772	109,88681	131,02576	105,52066
20	146,63100	156,06120	150,33943	133,95110	149,00181	131,22667
30	159,08394	167,74680	160,89251	157,34577	163,04858	154,61910
40	164,18817	168,24025	160,82018	160,77581	164,78256	162,75026

Tabla 68. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal

Di=(Xi)(Fd)(Vi)+ΣEi						
Tiempo	7	8	9	10	11	12
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	2302,42123	2730,07640	3243,37007	3021,58620	3527,06825	2632,12117
10	8822,04488	8543,87945	9468,58398	9223,54752	9294,81723	8224,30696
15	13852,79313	15909,98870	15879,97605	13980,64716	16656,76208	13420,20842
20	18521,56475	19721,99910	19003,21410	16930,31745	18841,39537	16583,84163
30	19963,94447	21052,51965	20192,94864	19734,73879	20460,19591	19392,34880
40	20448,05101	20957,43478	20033,67132	20024,64268	20525,46531	20265,90076

Tabla 69. Área de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Agrixal

Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Área	Tiempo	Área					
			1	2	3	4	5	6
30	777714	0	0	0	0	0	0	0
20	520436	5	52437	52710	70887	53588	72729	52389
10	260938	10	276083	191589	224621	214290	213533	207841
5	130153	15	405329	305090	339890	349789	359840	336751
2	50185	20	382510	382510	437344	427987	379653	404713
m=	25964,50791	30	513726	433514	463218	481371	425207	451909
b=	-39,20595	40	509158	441252	447539	492307	451379	466265
r ² =	0,99998							
r=	0,99999							

Tabla 70. Concentración de 6 unidades analizadas durante el perfil de disolución de Agrixal

Concentración o Xi= (Yi-b)/m						
Tiempo	1	2	3	4	5	6
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	2,02107	2,03159	2,73166	2,06540	2,80260	2,01923
10	10,63460	7,38039	8,65259	8,25470	8,22554	8,00632
15	15,61240	11,75178	13,09207	13,47332	13,86043	12,97118
20	14,73354	14,73354	16,84543	16,48505	14,62351	15,58867
30	19,78721	16,69792	17,84194	18,54109	16,37798	17,40638
40	19,61128	16,99594	17,23808	18,96228	17,38597	17,95929

Tabla 71. Obtención de μg de OMZ disueltos en el volumen de muestra tomados al i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal

Ei= (Xi)(Fd)(v)						
Tiempo	7	8	9	10	11	12
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	16,97703	17,06535	22,94594	17,34940	23,54186	16,96150
10	89,33066	61,99528	72,68174	69,33947	69,09457	67,25310
15	131,14413	98,71496	109,97340	113,17591	116,42760	108,95788
20	123,76177	123,76177	141,50158	138,47442	122,83747	130,94485
30	166,21258	140,26251	149,87230	155,74513	137,57504	146,21363
40	164,73474	142,76589	144,79985	159,28313	146,04216	150,85806

Tabla 72. Obtención de μg de OMZ disueltos en el i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal

Di=(Xi)(Fd)(Vi)+ Σ Ei						
Tiempo	7	8	9	10	11	12
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	2182,76051	2194,11601	2950,19273	2230,63663	3026,81116	2180,76393
10	11413,01646	7925,89174	9295,05992	8863,08520	8838,03497	8596,53595
15	16688,43117	12556,48864	13992,17265	14394,17667	14805,50218	13858,20760
20	15672,08579	15639,65661	17878,52913	17501,60645	15541,30452	16551,88945
30	20829,09974	17596,46244	18811,30815	19539,86809	17260,75634	18344,98551
40	20522,72007	17782,04772	18042,99700	19838,58925	18184,21391	18787,95980

Tabla 73. Obtención de porcentaje de omeprazol disuelto en el i-ésimo tiempo de muestreo de Losec A-20

% Di= (Di/Dosis)*100														
Tiempo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Promedio	CV
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	70,50697	71,66540	74,04898	76,11295	76,46299	67,83904	66,80401	71,65752	69,77074	60,16203	62,56172	59,64579	68,93651	8,32162
10	92,98105	89,36351	94,10872	92,28212	89,47910	88,74515	100,22110	99,27681	97,17539	85,02966	94,77246	93,81095	93,10384	4,82128
15	97,72244	92,55717	96,39320	94,42057	89,27890	92,46012	103,75633	102,52886	101,59798	90,96114	99,70133	97,40021	96,56485	4,90241
20	96,92420	91,70219	95,42966	95,36170	88,96425	91,53646	103,74333	103,67718	100,58587	92,92861	98,74226	97,91974	96,45962	4,91767
30	95,30309	90,82433	95,73811	93,13194	87,36974	91,05056	101,94388	100,98127	99,53536	93,50632	98,87614	97,64351	95,49202	4,69689
40	95,03944	92,57941	87,81073	90,20623	85,43260	89,20152	100,22975	99,50560	97,59208	92,28556	96,74469	96,08579	93,55945	5,06219

Tabla 74. Obtención de porcentaje de omeprazol disuelto en el i-ésimo tiempo de muestreo de GI

% Di= (Di/Dosis)*100														
Tiempo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Promedio	CV
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	47,22111	67,86303	59,79908	48,29008	50,23754	53,72509	51,78296	50,55921	51,67514	52,97398	49,19993	55,67829	53,25045	10,75699
10	85,99633	87,23785	85,98227	78,13463	80,74324	82,18972	81,47663	80,90472	82,18182	85,45133	83,07061	83,28216	83,05428	3,22036
15	90,30068	89,93332	90,67545	87,48704	86,68014	90,47309	87,20083	89,19691	91,57675	91,72149	91,90961	90,57728	89,81105	2,00288
20	91,99410	90,72779	91,34954	88,17236	87,46026	91,56671	89,36340	91,77666	92,15894	94,59734	94,96607	92,68553	91,40156	2,47368
30	97,06726	93,34181	91,59026	89,91548	89,08503	90,84229	89,55040	92,14589	93,15472	94,81093	95,71571	93,24398	92,53865	2,70564
40	92,45557	90,70590	91,05438	89,14275	87,45733	89,47245	89,16240	91,62456	92,73200	93,81574	95,09775	92,47120	91,26600	2,41288

Tabla 75. Obtención de porcentaje de omeprazol disuelto en el i-ésimo tiempo de muestreo de Agrixal

% Di= (Di/Dosis)*100														
Tiempo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Promedio	CV
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	10,91380	10,97058	14,75096	11,15318	15,13406	10,69584	11,51211	13,65038	16,21685	15,10793	17,63534	13,16061	13,40847	17,67012
10	57,06508	39,62946	46,47530	44,31543	44,19017	42,98106	44,11022	42,71940	47,34292	46,11774	46,47409	41,12153	45,21187	9,69153
15	83,44216	62,78244	69,96086	71,97088	74,02751	69,29104	69,26397	79,54994	79,39988	69,90324	83,28381	67,10104	73,33140	9,05669
20	78,36043	78,19828	89,39265	87,50803	77,70652	82,75945	92,60782	98,61000	95,01607	84,65159	94,20698	82,91921	86,82809	8,26645
30	104,14550	87,98231	94,05654	97,69934	86,30378	91,72493	99,81972	105,26260	100,96474	98,67369	102,30098	96,96174	97,15799	6,25538
40	102,61360	88,91024	90,21499	99,19295	90,92107	93,93980	102,24026	104,78717	100,16836	100,12321	102,62733	101,32950	98,08904	5,65282

Referencias Bibliográficas

1. AstraZeneca, 2002. Available in: http://www.azprensa.com/informes_ext.php?idreg=108&AZPRENSA=2787bd78dab95e01318505fc01e0713f&secc=9
2. Avendaño C. Introducción a la química farmacéutica. 2ªed. Madrid: Mc Graw Hill, 2001: 351- 354.
3. Cárcamo E. Cinética de disolución de medicamentos. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, Programa regional de desarrollo científico y tecnológico, 1981: 1-70.
4. Cheng C, Ho Y, Hung C, Chen F, Tsai T. Determination and pharmacokinetic profile of omeprazole in rat blood, brain and bile by microdialysis and high- performance liquid chromatography. J Chromatogr A 2002; 949: 35- 42.
5. Ching M, Mihaly W, Angus P, Morgan D, Devenish- Meares S, Yeomans N. Oral bioavailability of omeprazole before and after chronic therapy in patients with duodenal ulcer. Br J Clin Pharmac 1991; 31: 166-170.
6. COFEPRIS, 2008. Available in: <http://www.cofepris.gob.mx>
7. Dae Y, Jin W, Myung G. Pharmacokinetic interaction between oltipraz and omeprazole in rats: Competitive inhibition of metabolism of oltipraz by omeprazole via CYP1A1 and 3A2, and of omeprazole by oltipraz via CYP1A1/2, 2D1/2 and 3A1/2. Eur J Pharm Sci; 2007; 32 (4): 328- 339
8. Del Rivero L, Noriega I, García L, Jung H, Medina L, Rodríguez M. Manual de laboratorio de biofarmacia. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 2006: 18-37
9. Dokoumetzidis A, Macheras P. A century of dissolution research: from Noyes Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. Int J Pharm 2006; 321 (12): 1-11.
10. Espinosa M, Ruiz A, Sanchez F, Bosch C. Analytical methodologies for determination of omeprazole: An overview. J Pharm Biomed Anal 2007; 44: 831- 844.
11. Farinha A, Bica A, Paris J, Toscano M, Tavares P. Bioequivalence evaluation of two omeprazole enteric- coated formulations in humans. Eur J Pharm Sci 1999; 7 (4): 311-315.

-
12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Tomo II. 7^aed. México: Secretaria de Salud, 2000: 1721- 1723.
 13. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Tomo I y II. 8^aed. México: Secretaria de Salud, 2004: 396-399, 1944-1945.
 14. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 29 NF 24. Washington: The United State Pharmacopeial Convention, 2006: 1760-1762.
 15. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 30 NF 25. Washington: The United State Pharmacopeial Convention, 2007: 303-310.
 16. FDA, 2003, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products- general considerations. Marzo 2003.
 17. FDA, 1997, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Agosto 1997.
 18. Genome Alberta & Genome Canada. Available in: <http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00338>
 19. Goodman & Gilman`s. The pharmacological basis of therapeutics. 10^aed. New York: Mc Graw Hill, 2001: 1006- 1009.
 20. Hernández V, Sánchez J, Sánchez E, Vázquez J, Mora J, Mendoza M. Introducción a las técnicas cromatográficas instrumentales más usadas en el análisis farmacéutico. México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2006: 3-10, 45-74.
 21. Higuchi T. Mechanism of sustained- action medication, theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. J Pharm Sci 1963; 12: 1145-1149.
 22. Higuchi T, Simonelli A. Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices III. J Pharm Sci 1966; 11: 1230-1234.
 23. Holvoet C, Heyden V, Plaizier- Vercammen J. Development of an omeprazole parenteral formulation with hydroxypropil- β - cyclodextrin. Pharm. Dev 2007; 12: 327-336.
-

-
24. Howden C. Clinical pharmacology of omeprazole. Clin. Pharmacokinet 1991; 20: 38-49
 25. International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Expert Working Group in Quality. Text on validation of Analytical Procedures. October 27, 1994: A-1, A-2.
 26. Kato S, Takeyama J, Ebina K, Naganuma H. Omeprazole- based dual and triple regimens for *Helicobacter pylori* eradication in children. Pediatrics 1997; 100 (1): e3
 27. Kita T, Sakaeda T, Aoyama N, Sakai T, Kawahara Y, Kasuga M, Okumura K. Optimal dose of omeprazole for CYP2C19 extensive metabolizers anti-*Helicobacter pylori* therapy: Pharmacokinetic considerations. Biol. Pharm. Bull 2002; 25(7): 923- 927.
 28. Koda- Kimble M, Young L, Kradjan W, Guglielmo J, Alldrege B, Corelli R. Applied therapeutics the clinical use of drugs. 8^aed. Philadelphia: Lippincott Williams □ Wilking, 2005: 27-5 a 27-10.
 29. Loftsson T, Hreinsdóttir D. Determination of aqueous solubility by heating and equilibration: A technical note. AAPS Pharm SciTech 2006; 7: E29-E32.
 30. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2ed. Barcelona: Pharma Editores, 2006: 1368- 1371.
 31. Mathew M, Gupta V, Bailey R. Stability of omeprazole solutions at various pH values as determined by High- Performance Liquid Chromatography. Drug Dev Ind Pharm 1995; 21 (8): 965-971.
 32. Molero R, Sacristán de Lama M, Manges I, Socias M, Piñero G, Utilización terapéutica del omeprazol. Farm Hosp 1997; 21 (5): 243-256.
 33. Neville D, Zsolt T, Lászlo J, István R, Howard J, Van Rensburg C, Swannell A, Hawkey C. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998; 338 (11): 719-726.
 34. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen pruebas.
-

-
35. Poo J, Galán J, Rosete A, De Lago A, Oliva I, González M, Jiménez P, Burke V, Namur S. Bioavailability of two single- dose oral formulations of omeprazole 20mg: an open- label, randomized sequence, two- period crossover comparison in healthy mexican adult volunteers. *Clin Ther* 2008; 30 (4): 693- 699.
 36. Programa Chems10
 37. Programa Statgraphics Plus 5.0
 38. Quattrocchi O. A Introducción a la HPLC. Aplicación y práctica. Buenos Aires: Merck Publishing Co., 1992: 3-7, 10-36, 71-76, 79-87.
 39. Resk N, Brown K, Kashuba A. A simple and sensitive bioanalytical assay for simultaneous determination of omeprazole and its three major metabolites in human blood plasma using RP- HPLC after a simple liquid- liquid extraction procedure. *J Chromatogr B* 2006; 844: 314- 321.
 40. Sánchez F, Mora J, Hernández V. Validación de métodos analíticos. México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2006: 19-43.
 41. Seo P, Shan V, Polli E. Novel metrics to compare dissolution profiles. *Pharm. Develop. Tech* 2002; 7 (2): 257- 265.
 42. Shimizu M, Uno T, Niioka T, Yau- Furukori N, Takahata T, Sugawara K, Tateishi T. Sensitive determination of omeprazole and its two main metabolites in human plasma by column-switching high- performance liquid chromatography: Application to pharmacokinetic study in relation to CYP2C19 genotypes. *J Chromatogr B* 2006; 832: 241-248.
 43. Skoog A. Principios de análisis instrumental. 5ª edición. Madrid: Editorial Mc Graw Hill, 2001: 785-841.
 44. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3ªed. New York: Informa Healthcare, 2007: 908-928.
 45. The Merck Index an encyclopedia of chemical, drugs and biologicals. 12ªed. New York: Merck & Co. Inc., 1996: 1174.
 46. Thomson PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas 2007. Available in: <http://plm.wyeth.com.mx/>
 47. Velasco A., Serrano J., San Román L., Martínez R., Cadavid M. Farmacología fundamental. 16ª ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana, 1993: 723- 725.
-