



Universidad Nacional
SAN LUIS GONZAGA



Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Esta licencia permite a otras distribuir, combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial y, a pesar que son nuevas obras deben siempre rendir crédito y ser no comerciales, no están obligadas a licenciar sus obras derivadas bajo los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>



UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD



AT 2025-FFBB-049

CONSTANCIA

El que suscribe, deja constancia que se ha realizado el análisis con el software de verificación de similitud al documento cuyo título de **Informe final de tesis** es:

Estudio comparativo de los perfiles de disolución entre comprimidos y cápsulas de omeprazol 20 mg.

Presentado por:

APAZA HUAYTALLA LEDY LILIANA

Bachiller del nivel **PREGRADO** de la Facultad de **FARMACIA Y BIOQUÍMICA**. El resultado obtenido es 1% por el cual se otorga el calificativo de:

APROBADO, según Reglamento de Evaluación de la Originalidad.

Con Código de Matricula: 20163826

Se adjunta al presente el reporte de evaluación con el software de verificación de originalidad.

Ica, 10 de junio de 2025

Dr. PEÑA GALINDO JULIO JOSE
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA

VICERRECTORADO DE INVESTIGACION

Facultad de Farmacia y Bioquímica



Estudio comparativo de los perfiles de disolución entre comprimidos
y cápsulas de omeprazol 20 mg.

Línea de investigación

Salud pública y conservación del medio ambiente

INFORME FINAL DE TESIS

BACH. APAZA HUAYTALLA LEDY LILIANA

Ica, Perú

2025

Dedicatoria

A Dios, por guiarme en todo momento y el ímpetu para continuar a cumplir esta meta.

A mis padres y hermanos, por el amor y apoyo incondicional, por sus palabras de aliento, enseñarme a ser resiliente y persistente frente a las adversidades.

A Luciano Nathaniel, por ser mi amor, mi luz y mi mayor motivación, que me ha servido para iniciar y culminar este proyecto.

Agradecimientos

Agradezco profundamente mis padres y hermanos por ser mi soporte y apoyo durante esta etapa. Su amor y paciencia incondicional ha sido primordial para alcanzar este logro. Por creer en mí y estar siempre presente en cada paso.

A mi asesora Mg. QF. Nelly Vega Ramos, por su apoyo y paciencia. Su compromiso y dedicación han sido importantes para el desarrollo de esta tesis.

A los docentes de la facultad de farmacia y bioquímica por su brindarnos y compartirnos sus conocimientos y experiencias.

2.5.2	Equipos de laboratorio.....	25
2.5.3	Reactivos	26
2.5.4	Otros	26
2.5.5	Medicamentos estudiados.....	26
2.6	Métodos, técnicas e procedimientos de recolección de datos	27
2.6.1	Preparación de la curva de calibración	27
2.6.2	Perfil de disolución.....	27
2.7	Técnicas de procesamiento de la información	29
2.8	Análisis e interpretación de la información	29
III.	RESULTADOS	30
IV.	DISCUSIÓN.....	37
V.	CONCLUSION	39
VI.	RECOMENDACIÓN	40
VII.	FUENTE DE INFORMACION	41
VIII.	ANEXOS	44

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Curva de calibración.....	30
Tabla 2. Comparación de los valores promedio del porcentaje de principio activo disuelto en el tiempo, capsulas de liberación retardada de Norprazole® 20 mg y omeprazol genérico “A”.	32
Tabla 3. Comparación de los valores promedio del porcentaje de principio activo disuelto en el tiempo, capsulas de liberación retardada de Norprazole® 20 mg y omeprazol genérico “B”.	33
Tabla 4 Comparación de los valores promedio del porcentaje de principio activo disuelto en el tiempo, capsulas de liberación retardada de Norprazole® 20 mg y omeprazol genérico “C”.	34
Tabla 5. Valores promedio del porcentaje de principio activo disuelto en el tiempo, de Tableta de liberación retardada de omeprazol Ometab® 20 mg.	35
Tabla 6. Factor de similitud (f_2) entre el perfil de disolución de capsulas de liberación retardada del medicamento de referencia Norprazole® y de los genéricos omeprazol 20 mg de los laboratorios A, B y C.	36
Tabla 7. Constante de disolución (K_d) de cápsulas de liberación retardada de omeprazol Norprazole® (medicamento de referencia, de omeprazol genérico de laboratorios A, B y C; y de Tableta de liberación retardada Ometab® 20 mg	36

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del omeprazol.....	14
Figura 2. Elemento de Agitación de canastilla	18
Figura 3. Elemento de Agitación de paleta.....	19
Figura 4. Curva de calibración, ecuación de la recta y coeficiente de correlación.....	30
Figura 5. Perfil de disolución de capsulas de liberación retardada de omeprazol Norprazole® en medio de disolución de pH 6,8 previo tratamiento en medio ácido.	31
Figura 6. Curva de comparación del perfil de disolución de capsulas de liberación retardada del omeprazol 20 mg del laboratorio “A” con el perfil de disolución de Norprazole® en medio de disolución de pH 6,8 previo tratamiento en medio ácido.....	32
Figura 7. Curva de comparación del perfil de disolución de capsulas de liberación retardada del omeprazol 20 mg del laboratorio “B” con el perfil de disolución de Norprazole® en medio de disolución de pH 6,8 previo tratamiento en medio ácido.....	33
Figura 8. Curva de comparación del perfil de disolución de capsulas de liberación retardada del omeprazol 20 mg del laboratorio “C” con el perfil de disolución de Norprazole® en medio de disolución de pH 6,8 previo tratamiento en medio ácido.....	34
Figura 9. Curva de perfil de disolución de Tableta de liberación retardada de Ometab®.....	35
Figura 10. Limpieza de los vasos del equipo disolutor	46
Figura 11. Preparación del medio de disolución	47
Figura 12. Medición de pH del medio acido	48
Figura 13. Medición de pH del medio fosfato.....	49
Figura 14. Colocación de las paletas en el equipo disolutor.....	50
Figura 15. Agregado de los comprimidos al medio de disolución	51
Figura 16. Extracción de muestras en un determinado tiempo.....	52
Figura 17. Colocación de las capsulas de omeprazol 20 mg en las canastillas	53
Figura 18. Colocación de las canastillas en el equipo disolutor	54
Figura 19. Pesado del estándar de omeprazol.....	55
Figura 20. Estándar de omeprazol por el baño ultrasónico	56
Figura 21. Dilución de los niveles de concentración del estándar.....	57
Figura 22. Gráfico estadístico sobre el omeprazol genérico más reportado en el OPPF	58
Figura 23. Gráfico estadístico sobre el omeprazol de marca más reportado en el OPPF.....	59

RESUMEN

El omeprazol es un antiulceroso, inhibidor de la bomba de protones, posee un amplio margen terapéutico por lo cual es un medicamento de primera elección frente a enfermedades del sistema digestivo lo que es motivo de su constante dispensación en el sistema de salud por su seguridad y eficacia, por todo esto se encuentra tanto en forma de medicamentos genéricos como de marca registrada. El objetivo del presente trabajo fue comparar los perfiles de disolución en comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg, para lo cual se realizó un estudio de diseño experimental que consistió en la comparación de medicamentos genéricos de omeprazol 20 mg frente a Norprazole® 20 mg como medicamento de referencia. En el proceso de disolución se hicieron seis tiempos de muestreo con 12 unidades por cada lote y mediante el modelo independiente se desarrolló el cálculo del factor de similitud (f_2) para determinar la existencia de equivalencia terapéutica. También se desarrolló el proceso de disolución de Ometab®, por ser el único comprimido distribuido en el mercado nacional, del cual hicieron seis tiempos de muestreo con 12 unidades. Se analizaron las muestras en dos niveles diferentes de pH (1.2 y 6.8), realizando la cuantificación mediante espectrofotometría UV-Vis.

Se realizó el perfil de disolución de comprimidos de omeprazol de diferentes laboratorios con el mismo principio activo e igual concentración y forma farmacéutica, estos medicamentos fueron elegidos por presentar mayor cantidad de reportes en el observatorio peruano de productos farmacéuticos (OPPF) de la DIGEMID. Los resultados permitieron calcular como factor de similitud en el laboratorio A, un valor de 29.31, mientras que de los laboratorios “B” Y “C” fueron de 25.23 y 24.28, respectivamente y las constantes de disolución fueron de 1.5, 1.29, 0.75 y 1.47 para Norprazole® y los laboratorios A, B y C. De acuerdo con los resultados del comprimido, Ometab® mostró una disolución rápida habiéndose completado antes de los 10 minutos, registrando una constante de disolución de 0.10. Los valores del factor de similitud (f_2) permiten concluir que no es posible la bioequivalencia entre Norprazole® y los medicamentos genéricos estudiados debido a que los valores de f_2 fueron menores que 50.

Palabras clave: omeprazol, factor de similitud, equivalencia terapéutica, intercambiabilidad.

ABSTRACT

Omeprazole is an anti-ulcer drug and proton pump inhibitor with a broad therapeutic margin, which makes it a first-line treatment for digestive system disorders. Its safety and efficacy account for its constant dispensing within the healthcare system. For these reasons, it is available in both generic and branded forms. The objective of the present study was to compare the dissolution profiles of 20 mg omeprazole tablets and capsules. An experimental design study was carried out, which involved comparing three generic 20 mg omeprazole products against Norprazole® 20 mg as the reference product. The dissolution process included six sampling times with 12 units per batch, and the similarity factor (f_2) was calculated using the model-independent approach to determine therapeutic equivalence. The dissolution profile of Ometab®, the only omeprazole tablet distributed in the national market, was also evaluated with six sampling points and 12 units per batch. Samples were analyzed at two pH levels (1.2 and 6.8), and quantification was performed using UV-Vis spectrophotometry.

Dissolution profiles were obtained for omeprazole tablets from different laboratories with the same active ingredient, concentration, and pharmaceutical form. These medications were selected based on the higher number of records reported in the Peruvian Observatory of Pharmaceutical Products (OPPF) of DIGEMID. The similarity factor (f_2) calculated for Laboratory A was 29.31, while values for Laboratories B and C were 25.23 and 24.28, respectively. The dissolution rate constants were 1.5, 1.29, 0.75, and 1.47 for Norprazole® and Laboratories A, B, and C, respectively. According to the results, Ometab® showed rapid dissolution, completing the process in under 10 minutes, with a dissolution constant of 0.10. The f_2 similarity factor values indicate that bioequivalence between Norprazole® and the generic drugs studied is not achievable, as all f_2 values were below 50.

Keywords: omeprazole, similarity factor, therapeutic equivalence, interchangeability

I. INTRODUCCION

En la industria farmacéutica, la búsqueda del desarrollo y validación de la equivalencia entre medicamentos genéricos y comerciales tienen el principal objetivo de asegurar la misma calidad, seguridad y eficacia, por ello el desarrollo de estudios de bioequivalencia mediante pruebas de disolución in vitro representa una opción eficiente y económica. (1)

El omeprazol, medicamento de liberación retardada, inhibidor de la bomba de protones ampliamente utilizado en el tratamiento de diferentes trastornos gastrointestinales, presenta características físico-químicas particulares como sensibilidad a la degradación acida, lo que hace que deba presentar recubrimiento entérico que garantice su liberación en la zona correcta del tracto gastrointestinal y así asegurar su biodisponibilidad. (2)

Al ser considerado un medicamento de primera opción terapéutica, es de demanda constante en farmacias y boticas debido a su venta libre. Su amplio espectro terapéutico y factores como el costo – accesibilidad relacionan al omeprazol genérico como uno de los medicamentos más prescritos y con altos niveles de dispensación en comparación con las marcas comerciales. Su preferencia por la población y las diferentes alternativas de omeprazol 20 mg permiten analizar si realmente los medicamentos genéricos presentan equivalencia con el de marca comercial mediante el estudio de perfil de disolución. (3)

Este análisis resulta relevante debido a que puede brindar información a través del tiempo de disolución y cantidad de medicamento disuelto, mediante el desarrollo de un criterio matemático llamado factor de similitud (f_2) que permite evaluar la comparación de los perfiles de disolución de las diferentes formulaciones de omeprazol bajo criterios aceptados por las organizaciones reguladoras.

Por lo tanto, se planteó utilizar en el estudio, los medicamentos más reportados en el OPPF de la DIGEMID, ya que resulta importante asegurar la similitud o diferencia que existe entre el omeprazol genérico y de marca comercial disponibles y de mayor distribución en el mercado local para garantizar la intercambiabilidad que estos productos farmacéuticos podrían presentar. (Ver anexo 4)

1.1 Antecedentes de la investigación

1.1.1 Antecedentes Internacionales

Franco S. (2016). Estudio del perfil de disolución de presentaciones comerciales de omeprazol disponibles en el mercado mexicano. Objetivo: Demostró la intercambiabilidad del omeprazol como medicamento genérico. Mediante un estudio de perfil de disolución. metodología: Disolución del medicamento en aparato II como las indicaciones de la USP y lectura a través de cromatografía UHPLC. Resultado: No encontró similitud entre los perfiles estudiados. (4)

García E. (2008). Comparación de perfiles de disolución de productos comerciales de omeprazol en cápsulas con gránulos de capa entérica de 20 mg. Objetivo: Comparó los perfiles de disolución de tres productos comerciales de omeprazol, un medicamento de referencia y dos medicamentos de prueba. metodología: Se realizó la validación del método analítico y perfil de disolución de medicamento mediante el método que indica en la USP. Resultado: Los perfiles de disolución demostraron que los medicamentos de prueba son bioequivalentes al medicamento innovador. (5)

Ariza G. (2019). Estudio comparativo de los perfiles de disolución entre Amoxicilina 500 mg tabletas recubiertas fabricado en Syntofarma s.a Colombia, frente a Amoxidal® 500 mg tabletas Recubiertas fabricado en Roemmers-Argentina. Objetivo: Evaluó la equivalencia terapéutica entre Amoxidal 500 mg y Amoxicilina 500 mg tabletas recubierta a través del estudio comparativo de los perfiles de disolución. Metodología: Realizó los perfiles de disolución de tres diferentes medios de pH, el procedimiento indica leer las muestras mediante cromatografía UHPLC y realizó las tablas en Microsoft Excel. Resultados: Ambos perfiles de disolución presentaron equivalencia terapéutica, gracias a su comportamiento in vitro. (6)

1.1.2 Antecedentes Nacionales

Casanova, et al. (2018). Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de prednisona 20 mg comercializados en Perú. Objetivo: Comparó los perfiles de disolución de las diferentes tabletas de prednisona de 20 mg. Metodología: Se evaluaron doce tabletas del medicamento referente y doce del medicamento multifuente. Analizaron todas las tabletas bajo las mismas condiciones de evaluación, utilizando tres niveles diferentes de pH para la disolución. Resultados: No encontraron diferencia entre los fármacos que sean estadísticamente significativas de acuerdo a la eficiencia de disolución y al tiempo medio de disolución. (7)

Lima G. (2020). Comparación de los perfiles de disolución y cuantificación del principio activo de metronidazol tabletas orales 500 mg genéricos e innovador dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco, 2018. Objetivo: Evaluó la equivalencia entre los fármacos de metronidazol, a través de un análisis comparativo. Metodología: Estudio transversal, de alcance descriptivo y correlacional, donde analizó en relación al criterio establecido, la medida del porcentaje del fármaco activo mediante el uso de los perfiles de disolución. Resultados: El medicamento genérico, si bien cumplía con los criterios de calidad interpuestos por la USP, no era igual al producto farmacéutico usado como referencia. (8)

Cruzado M, Ugaz C. (2020). Comparación de los perfiles de disolución de Gabapentina 300 mg cápsula de un producto multifuente vs innovador. Objetivo: Comparó los perfiles de disolución de Gabapentina de laboratorio multifuente y referente, ambos de 300 mg en presentación de cápsula. Metodología: Estudio descriptivo comparativo, utilizó 1100 cápsulas del medicamento innovador y 1100 cápsulas de cada lote del medicamento multifuente. Resultado: Presentó un porcentaje de disolución muy similares entre los medicamentos en evaluación. Puedo inferir una equivalencia terapéutica, permitiendo una bioexención. (9)

1.1.3 Antecedentes Locales

Chacaliaza A, García L, Mendoza C. (2020). Estudio comparativo de perfil de disolución en tabletas de diclofenaco de un producto de referencia y dos genéricos nacionales. Objetivo: Comparó los perfiles de disolución del diclofenaco entre dos productos genéricos y un producto referente. Metodología: Estudio descriptivo, comparativo mediante la evaluación de la disolución entre los medicamentos. Resultados: Los medicamentos evaluados en este estudio demuestran equivalencia lo que nos indica que los medicamentos genéricos y el medicamento innovador son intercambiables. (10)

Herrera O. (2010). Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica. Objetivo: Identificó la equivalencia terapéutica que presentaron tres productos de diazepam 10 mg mediante un estudio in vitro para evidenciar la posible intercambiabilidad con el producto de referencia. Metodología: Investigación de alcance descriptivo, comparativo indicando a los medicamentos evaluados en pruebas con medios de disolución con pH similares a los fisiológicos. Resultado: Uno de los tres medicamentos genéricos de diazepam no pudo demostrar

su intercambiabilidad, por lo tanto, no es equivalente al medicamento de referencia.
(11)

1.2 Formulación del problema

Problema general

¿Cuál es la diferencia de la disolución entre comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg?

Problemas específicos

¿Cuál es el factor de similitud entre los perfiles de disolución de comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg?

¿Cuáles son las constantes de disolución de comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg?

1.3 Justificación del problema

Se conoce al omeprazol por ser el primer fármaco inhibidor de bomba de protones y también por ser ampliamente utilizado en la actualidad debido a que es altamente prescrito por los médicos en los hospitales del sistema de salud, su venta libre en las boticas y farmacias, su estrecho margen terapéutico en enfermedades gastrointestinales y su económico costo dentro del mercado farmacéutico en el país. (12) Por ello, resulta necesario llevar a cabo este estudio experimental con la finalidad de evaluar y comparar las diferencias que existen en el perfil de disolución de omeprazol de 20 mg de diferentes marcas comerciales y genéricos más utilizados a nivel nacional, permitiendo de esta manera, asegurar la intercambiabilidad entre medicamentos del mismo principio activo, garantizando que el paciente obtendrá la misma efectividad independientemente del laboratorio al que pertenece el medicamento, siendo este el principal motivo por el cual el estudio permite evaluar los perfiles de disolución.

1.4 Objetivos de la investigación

Objetivo general

Comparar los perfiles de disolución de comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg.

Objetivos específicos

Determinar el factor de similitud entre los perfiles de disolución de comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg

Determinar las constantes de disolución de comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg.

1.5 Marco teórico

1.5.1 Omeprazol

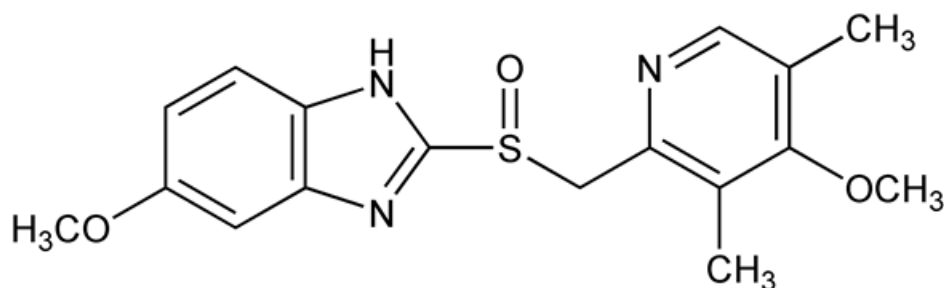


Figura 1. Estructura química del omeprazol.

Fuente: <https://merckindex.rsc.org/monographs/m8209>

Propiedades fisicoquímicas

- Fórmula molecular: C₁₇H₁₉N₃O₃S
- Peso molecular: 345,42g/mol
- Nombres químicos:
 - 5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfonyl]1H benzimidazol.
 - (RS)-5-metoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridilmetilsufinil) benzimidazol.
- Es un polvo blanquecino, cristalino fotosensible y poliformo.
- Presenta un punto de fusión a 156°C. (13)
- Es una base débil, soluble en lípidos.
- Presenta pKa1 de 4,2 y pKa2 de 9,0. (14)
- Presenta una solubilidad limitada en agua, mientras que es soluble que en alcohol y muy soluble en soluciones alcalinas.
- Su coeficiente de particion, Log P 2.23 (octanol/agua)
- Es fotosensible, se conserva dentro de los 15 a 30 °c y se degrada a Ph menores de 5. (15)

Indicaciones terapéuticas

El omeprazol se indica principalmente para el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, que son asociadas a la bacteria *Helicobacter Pylori* como parte de la terapia que incluye antibióticos. Como también se emplea para atender enfermedades

de reflujo gástrico, dispepsia, pirosis y el síndrome de Zollinger-Ellison (16)

Mecanismo de acción

El omeprazol es un fármaco usado como primera alternativa debido a su actividad antiulcerosa que genera inhibición de la enzima hidrogeno/potasio adenosina trifosfatasa (ATPasa H⁺/K⁺) o bomba de protones. Este medicamento presenta eficaces resultados en la terapia antiulcerosa, en comparación con otros medicamentos de la misma actividad, estableciendo la recuperación de úlceras en la pared gástrica y prevención de las mismas. (17)

En la etapa siguiente de la absorción hacia el Riego sanguíneo, el fármaco es distribuido hacia las células parietales ubicadas en la pared gástrica y almacenándose en los canaliculos secretores de ácido. Siendo activado y atrapado por la formación catalizada por protones de sulfonamida tetracíclica. De manera covalente, el complejo activado se conecta al grupo sulfhidrilo de las cisteínas en la H⁺, K⁺ ATPasa, quitándole de forma permanente la actividad a la molécula de la bomba. Después de sintetizar las nuevas moléculas de la bomba, se reanuda la secreción de ácido y se insertan en la membrana luminal, generando una extensa inhibición de la secreción de ácido (aproximadamente entre 24 a 48 horas). Lo que impide la etapa final del paso en la producción de ácido, siendo finalmente efectivo en la inhibición de ácido sin necesitar influencia de otros factores. (18)

Farmacocinética

Debido a que el alimento genera la producción de ácido, el tiempo recomendable de administración es 30 – 60 minutos antes de los alimentos aproximadamente. Una vez que el fármaco ha llegado al intestino delgado después de 3 a 6 horas, se absorbe de manera rápida.

Se metaboliza en su totalidad en el hígado, en su mayoría por la isoenzima CYP2C19 para formar el metabolito hidroxioimeprazol y en minoría por la isoenzima CYP3A4 que formará el metabolito omeprazol-sulfona. Son metabolitos inactivos que se excretan en su totalidad por la orina y en menor medida mediante la bilis. (19)

La biodisponibilidad del omeprazol después de ser administrada por vía oral, es de 30 al 40%. Por otro lado esta se podría ver alterada por factores como interacciones medicamentosas o enfermedades hepáticas. El volumen de distribución en pacientes sin complicaciones de otras enfermedades es de 0.31 L/Kg aproximadamente. (20)

Efectos secundarios

La administración de omeprazol se relaciona con efectos secundarios en los diferentes sistemas del cuerpo humano:

- Digestivo: Alteración del gusto, sequedad de boca, diarrea, náusea, vómito, estreñimiento, candidiasis gastrointestinal, flatulencia, hepatitis, ictericia.
- Nervioso: Cefalea, mareo, fatiga, alteraciones de sueño, vértigo, visión borrosa, alucinaciones.
- Respiratoria: Broncoespasmos
- Piel: Prurito, urticaria, rash, sudoración, alopecia.
- Otros como: edemas, alteraciones hemáticas, fotosensibilidad, nefritis intersticial, etc. (21)

Interacciones

Presenta alteraciones en el metabolismo de fármacos que son metabolizados por la isoenzima CYP2C19 (22). El omeprazol minimiza la absorción de medicamentos que dependen del pH del ácido gástrico del estómago, como el ketoconazol e itraconazol. Así como también puede ampliar el tiempo de eliminación de medicamentos como el diazepam, la fenitoina y la warfarina. Cuando interactúa con el voriconazol, puede presentar un aumento de la concentración plasmática de los dos medicamentos simultáneamente. Se señala que el omeprazol produce una reducción significativa de la absorción de cianocobalamina, hierro, y ácido fólico. (21)

1.5.2 Disolución

La disolución es un proceso físico-químico mediante el cual un sólido o soluto se dispersa en un solvente, en su mayoría es medio líquido, comúnmente agua, alcoholes o algún fluido biológico, y se convierte en una solución. (23)

El proceso de disolución que se realiza en el organismo, principalmente en cuanto a la administración de fármacos de forma farmacéutica sólida, es fundamental para la absorción del fármaco, pero esto va a depender de diferentes factores como, la liberación del principio activo y del medio fisiológico. Por lo que considerando estas características, se realizan pruebas in vitro a través de la velocidad de disolución y predecir el desarrollo de manera in vivo. (24)

Cuando un medicamento se disuelve, esto influye directamente en dos aspectos fundamentales, cuánto el principio activo llega realmente a la circulación sanguínea y está presente en el sitio de acción, lo que conocemos por biodisponibilidad y qué

tan efectivo es el medicamento como parte de un tratamiento, lo que entendemos por rendimiento clínico. Por ello, su desarrollo es de gran importancia para el análisis y fabricación de medicamentos, también siendo complemento de evaluaciones que son parte indispensable de los estándares de calidad. Además, se puede evaluar la rapidez y cantidad de absorción del medicamento, las propiedades farmacológicas o su comportamiento en el organismo y la influencia de la composición del fármaco en su disolución. (25)

Aparato I y II de disolución

Los equipos de disolución son instrumentos utilizados principalmente en el ámbito de industrias farmacéuticas, en la evaluación de la cantidad de principio activo liberado de formas farmacéuticas sólidas cuando está en contacto con un medio de disolución, siendo un procedimiento controlado, que simula particularmente condiciones del tracto gastrointestinal. (26)

Componentes Principales:

- Vaso de Disolución
Generalmente fabricado en vidrio borosilicato de color transparente para la observación directa del proceso. Tiene capacidad estándar de 1000 mL aunque también se encuentran capacidades de 200 y 400 mL. Con tapa ajustada diseñada para retardar la evaporación, con orificios que permite el ingreso de termómetro, y la toma de muestras. Diseño que permite control preciso de temperatura y volumen. (27)
- Sistema de Agitación
Se adaptan los diferentes dispositivos mecánicos intercambiables (paleta, canastilla, cilindro oscilante), que permiten que la disolución tenga una distribución homogénea. Cuenta con ejes propulsores de velocidad lo que permite mantener y configurar la velocidad entre 20 – 250 repeticiones por minuto (rpm). (27)
- Sistema Térmico
Cuentan con baño termostático, lo que permite una estabilidad térmica controlada debido al sistema ajustable de temperatura que varía entre 37 – 0.5 °C, garantizando que la temperatura se mantenga constante mediante una corriente continua de agua. (27)

Los métodos de prueba de disolución más utilizados internacionalmente son el método de canastilla (Aparato 1) y el método de paleta (Aparato 2). Estas técnicas se caracterizan por su simplicidad, solidez y estandarización global, lo que las hace ampliamente aceptadas en la industria farmacéutica. Su variabilidad permite realizar pruebas de disolución para una diversidad de productos farmacéuticos. Como criterio general, se recomienda emplear los métodos de disolución in vitro descritos en la Farmacopea Estadounidense (USP), específicamente el Aparato 1 y Aparato 2, a menos que se demuestre su insuficiencia para un estudio en particular. La selección del aparato necesario dependerá del diseño de la formulación y los aspectos del desarrollo de la forma farmacéutica en el sistema de prueba in vitro. (24)

Aparato I (con canastilla)

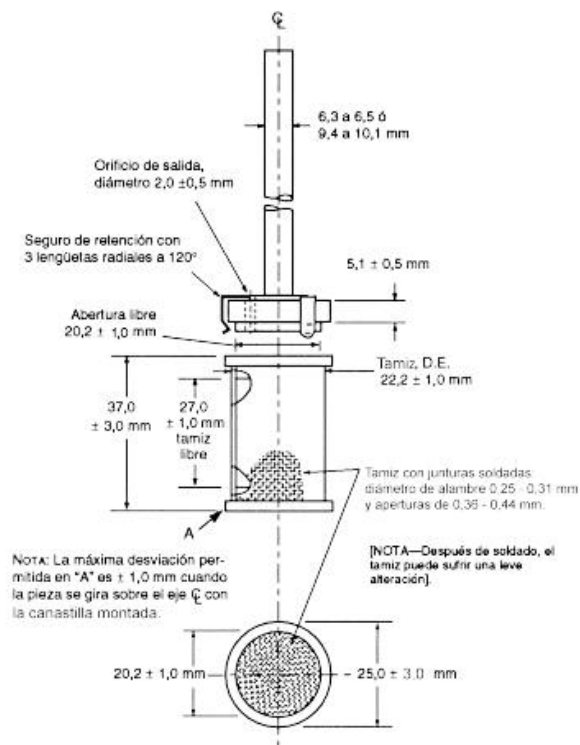


Figura 2. Elemento de Agitación de canastilla.

Fuente: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/c711usp33spa.pdf

El elemento de agitación de canastilla está fabricado con acero inoxidable 316 o algún material que no reaccione frente a cualquier sustancia química, al iniciar cada prueba, la unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca. Durante todo el proceso de disolución, la distancia entre el fondo interno del vaso y del fondo de la canastilla se mantiene a 25+/- 2 mm. (26)

Aparato II (con paleta)

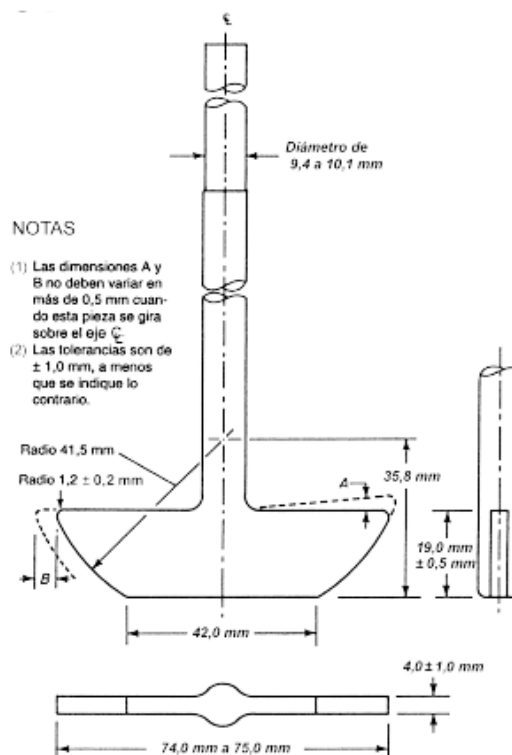


Figura 3. Elemento de Agitación de paleta.

Fuente: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/c711usp33spa.pdf

El elemento de agitación es una paleta compuesta por un aspa y un eje. Se recomienda posicionar el eje propulsor de forma tal que su eje central mantenga una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote uniforme y constante, evitando alteraciones que pudieran afectar los resultados. La orientación del eje propulsor está alineada con la línea central vertical del aspa de forma tal que el extremo inferior del aspa esta nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. Durante la prueba, se mantiene una distancia de 25 ± 2 mm entre el fondo interno del vaso y el límite inferior del aspa. El eje y el aspa de la paleta están cubiertos por material inerte. (26)

1.5.3 Perfil de disolución

El perfil de disolución es una prueba experimental que mide dos cosas importantes: qué tan rápido y en qué cantidad el principio activo se va disolviendo a lo largo de un tiempo determinado. Este estudio se realiza bajo condiciones específicas y controladas a partir del medicamento en su presentación final. (28)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) resalta la importancia de realizar los perfiles de disolución, desarrollando este estudio completo y dinámico, se puede validar los estudios de bioequivalencia, que permite analizar en detalle la biodisponibilidad entre medicamentos del mismo principio activo a través del tiempo y la velocidad con que se libera el medicamento. (29)

La evaluación de los perfiles de disolución forma parte de uno de los criterios que se desarrollan para el análisis de formas farmacéuticas solidas debido a que nos permite evaluar la calidad y el comportamiento in vitro de comprimidos y cápsulas.

El desarrollo de los perfiles de disolución se caracteriza por presentar múltiples aplicaciones, como en la implementación y mejora de la fórmula de un medicamento, verificar los parámetros establecidos en los estándares de calidad y el más utilizado, que permite analizar y comparar los medicamentos nuevos o genéricos con otros ya existentes, o que contengan el mismo principio activo. (30)

Perfiles de disolución de medicamentos gastrorresistentes.

La liberación retardada se define como una estrategia en la formulación de la liberación de un fármaco de manera controlada que no sea inmediatamente después de la administración oral, es decir, que se disuelva en el momento posterior a esta. (31)

Los medicamentos que tienen recubrimiento de polímeros gastrorresistentes tienen como finalidad proteger el principio activo del medio ácido del estómago, debido a que este puede causar irritación o puede ser destruido sin antes cumplir su objetivo. En su mayoría se presenta como una estrategia que se emplea para la correcta liberación del principio activo en un punto específico del trato intestinal. (32)

La formulación de liberación retardada, es utilizada para asegurar que el fármaco realice su liberación únicamente en una zona del tracto gastrointestinal con pH alto, específicamente en el intestino delgado. Esto es utilizado en medicamentos que no son estables en medio ácido. (25)

1.5.4 Modelo de enfoque independiente a través del factor de similitud (f2)

El modelo de enfoque independiente aplica en el factor de similitud (f2) y factor de diferencia (f1) para analizar la comparación de perfiles de disolución. (33)

El factor de similitud

El factor de similitud es un valor que se halla a través de un cálculo matemático, que permite relacionar la semejanza entre los perfiles de disolución entre medicamentos de prueba y de referencia. Para ello se debe tener en consideración parámetros como:

- La similitud entre perfiles se establece cuando el factor f_2 supera el valor de 50.
- El tiempo de toma de muestra tiene que ser el mismo para ambos productos.
- Presentar como mínimo tres tiempos de muestreo, mientras más tiempos de muestreo se podrá obtener una mejor representación de la curva.
- Se desarrolla precisamente en las mismas condiciones.
- El coeficiente de variación (CV) del porcentaje del medicamento disuelto en el primer tiempo, no debe ser superior al 20% y para los tiempos posteriores no debería superar el 10%. (34)
- La fórmula es la siguiente:

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right] - 0.5 \times 100 \right\}$$

Donde:

n = N° de tiempos de muestreo

R_t = % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento sin modificación (medicamento referente)

T_t = % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento con la modificación (medicamento genérico o de prueba)

Se considera que el valor de F_2 puede variar entre 0 y 100. Cuando el valor es igual o mayor a 50, el medicamento en prueba se considera que cumple con el factor de similitud con respecto al medicamento sin modificación. (34)

1.5.5 Espectrofotometría uv-vis

La espectroscopia investiga la interacción entre las ondas electromagnéticas y la materia, un campo que se fundamenta en base a los principios de la mecánica cuántica. (35) Esta técnica permite examinar en detalle las características estructurales de los átomos y moléculas, mediante la observación de sus patrones espectrales. (36)

Las técnicas que estudian la absorción espectroscópica comprenden diferentes rangos del espectro electromagnético: la región de longitud de onda ultravioleta abarca 200

a 380 nanómetros, mientras que la zona visible abarca desde 380 hasta 780 nanómetros. Además, existe una región conocida como ultravioleta lejano o de vacío que abarca desde 10 hasta 200 nm, nombrado así debido a que necesita falta total de aire, es de escasa utilidad en análisis farmacéuticos. (37)

Matemáticamente, la transmitancia (T) se expresa como el cociente P/P_0 , mientras que la absorbancia (A) se calcula como el logaritmo negativo en base 10 de la transmitancia, o lo que es igual, el logaritmo de P_0/P .

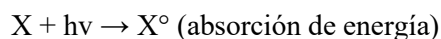
La cuantificación mediante técnicas de absorción necesita la medición de dos valores: el valor antes de que el haz de luz atraviese la solución que contiene la muestra en análisis (P_0) y otra después de interactuar con la muestra (P). En este contexto, se utilizan dos conceptos principales: transmitancia y absorbancia. (38)

La transmitancia evalúa la proporción de luz antes y después que logra pasar mediante una membrana con un grosor de b centímetros que contiene una sustancia absorbente en concentración c .

Durante el proceso, las partículas de luz (fotones) interactúan con los átomos o moléculas absorbente de la muestra, como consecuencia, se reduce la potencia del haz P_0 a P.

La transmitancia representa la fracción de luz incidente que atraviesa la muestra ($T = P/P_0$), mientras que la absorbancia se define como el logaritmo negativo de la transmitancia ($A = -\log_{10} T$).

El principio básico de todas las técnicas espectroscópicas se basa en cómo las partículas (ya sean moléculas o átomos) captan temporalmente la energía electromagnética. Este proceso, que es reversible, puede describirse mediante una ecuación simple:



Cuando una partícula en reposo (X) recibe energía lumínica ($h\nu$), pasa a un estado mayor de energía (X°). (38)

La cantidad de luz que una sustancia puede absorber está directamente relacionada con dos factores principales, como el espesor de la muestra (según establece Lambert) y su concentración (según establece Beer). Esta relación es utilizada para determinar la cantidad de una sustancia en una muestra, simplemente medimos cuánta luz absorbe la solución a una longitud de onda específica, donde sabemos que la sustancia

absorbe la luz de manera eficiente. (37)

Cuando la luz monocromática atraviesa una solución uniforme, su intensidad se reduce según la ley de Beer. Esta reducción se calcula multiplicando tres factores en la siguiente fórmula:

$$A = \epsilon bc$$

Donde:

ϵ = Absortividad molar ($L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

b = Longitud de la trayectoria expresada en centímetros

c = concentración de la sustancia expresada en moles por litro. (38)

II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA

2.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACION

2.1.1 Tipo de investigación

Aplicada

Para evaluar y comparar un fenómeno en diferentes presentaciones farmacéuticas.

2.1.2 Nivel de investigación

Descriptiva

Describe el fenómeno de liberación de un principio activo, el comportamiento de la disolución bajo diferentes condiciones.

2.1.3 Diseño de investigación

Experimental

Se realiza el control de las variables para medirlas y establecer comparaciones.

2.2 LUGAR DE INVESTIGACION

Universidad Nacional San Luis Gonzaga, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Ciencias Químicas, Laboratorio de Físicoquímica.

2.3 HIPOTESIS Y VARIABLES

2.3.1 Hipótesis general

Existe una comparación significativa entre la disolución de comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg.

2.3.2 Variables

Variable independiente. Perfiles de disolución.

Variable dependiente. Comparación entre comprimidos y capsulas de omeprazol de 20 mg.

2.3.3 Operacionalización de variables

Variable Independiente	Indicadores
Perfiles de disolución	<ul style="list-style-type: none">• Características del medio de disolución.• Tiempos de muestreo.

	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de disolución. • Factor de similitud (f2).
Variable Dependiente	Indicadores
Comparación entre comprimidos y capsulas de omeprazol de 20 mg.	<ul style="list-style-type: none"> • Características de liberación.

2.4 POBLACION Y MUESTRA

2.4.1 Población

Las capsulas y comprimidos de omeprazol de 20 mg de marca comercial y genéricos. Como producto de referencia se seleccionó **Norprazole®**, por ser uno de los medicamentos de marca con mayor volumen de ventas a nivel nacional, según los reportes del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos (DIGEMID). A partir del mismo informe, se eligieron tres medicamentos genéricos de omeprazol de 20 mg: dos de ellos pertenecen a laboratorios que tienen mayor cantidad de reportes que indican su reconocida presencia en comercialización y amplia distribución a nivel nacional (laboratorio “A” y “B”) mientras que el tercero corresponde a un laboratorio poco conocido. Por lo tanto, de menor presencia en el mercado (laboratorio “C”), caracterizado por su limitada distribución.

Muestra

12 unidades de las marcas comerciales y genéricos en capsulas y comprimidos de omeprazol de 20 mg.

2.5 MATERIALES DE TRABAJO

2.5.1 Materiales de Laboratorio

- Probetas
- Fiolas
- Vasos de precipitación
- Baguetas
- Embudos de vidrio
- Morteros y pilones de porcelana
- Filtros de 0,45 μ m
- Jeringas plásticas de 20 ml
- Termómetro
- Cronometro
- Pipetas
- Propipetas

2.5.2 Equipos de Laboratorio

- Balanza analítica
- Equipo disolutor
- Potenciómetro/medidor de Ph
- Espectrofotómetro UV-VIS
- Baño ultrasónico
- Purificador de agua
- Destilador de agua

2.5.3 Reactivos

- Ácido clorhídrico concentrado (HCl)
- Agua destilada
- Fosfato dibasico de sodio (Na₂HPO₄)
- Hidróxido de sodio (NaOH)
- Hidróxido de amonio (NH₄OH)
- Metanol

2.5.4 Otros

- Guardapolvo
- Guantes
- Mascarillas
- Tocas
- Papel tisú
- Papel toalla
- Paños desechables

2.5.5 Medicamentos Estudiados

- **Norprazole® 20 mg. (Referente)** Capsula de liberación retardada 20 mg. Laboratorio Bonapharm S.A. Lote: BN.JN2310. FV: 11/26
- **Omeprazol Genérico 20 mg “A”.** Capsula de liberación retardada 20 mg. Laboratorio Farminindustria S.A. Lote: 20280434. FV: 10/25
- **Omeprazol Genérico 20 mg “B”.** Capsula de liberación retardada 20 mg. Laboratorio Portugal S.A. Lote: 2041154. FV: 04/27
- **Omeprazol Genérico 20 mg “C”.** Capsula de liberación retardada 20 mg. Laboratorio JPS. Lote: 27923005 FV: 06/26
- **Ometab® 20 mg.** Tableta de liberación retardada 20 mg. Laboratorio Accord Healthcare. Lote: M2213228. FV: 08/25

2.6 Métodos, técnicas y procedimientos de recolección de datos

2.6.1 Preparación de la curva de calibración

Solución principal: 100 µg/ml de omeprazol estándar de referencia USP.

Medio: Metanol NH₄OH 0.1% EN H₂O 50:50 v/v

Longitud de Onda: 305 nm

Tamaño de celda: 1cm

Procedimiento:

Por duplicado se prepararon 5 niveles de concentración de la solución principal del estándar de concentración 100 µg/ml.

Del omeprazol estándar, se pesó 10 mg y se traspasó a una fiola de 100 ml, aforando después con una solución de Metanol NH₄OH 0.1% EN H₂O 50/50. Esta solución tiene 100 µg/ml de concentración del estándar de referencia.

En otra fiola de 25 ml, se agregó 12,5 ml de la solución principal y se agregó la solución buffer de pH 6,8 ± 0,05 hasta llegar a aforo. Esta solución tiene 50 µg/ml de concentración.

Se procedió a realizar las diluciones a partir de la solución inicial para tener concentraciones de 25,0; 12.75; 6.35; 3.175; y 1.58 ug/mL. Luego se realizó la filtración de las soluciones en filtros de membrana de PVDF 0.45µm/25 mm y se procedió a leer cada una de las disoluciones en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 305 nm.

Con los datos obtenidos se elaboró una curva de calibración para determinar la ecuación de la recta “ $y = a + bx$ ” y el valor del coeficiente de correlación “ r ”. (Tabla 1)

2.6.2 Perfil de disolución

Durante el transcurso del proceso de disolución, se verificaron las diferentes características del disolutor, como la temperatura, y la velocidad de rotación de las paletas por minuto (rpm).

Este estudio se desarrolló en base al método de la USP 42 NF 37 para realizar la cuantificación del omeprazol a través del método analítico espectrofotométrico. El criterio de aceptación de la cantidad disuelta de omeprazol (Q) es de 75% a más en

el rango de tiempo de 45 minutos. (26)

Condiciones de la disolución:

- **Aparato de disolución:**

Aparato: I (canastilla) y II (paleta)

Velocidad de rotación: 100 rpm

- **Medio de disolución:**

Fase ácida: HCl 0,1 N (Buffer ácido pH 1.2)

Fase amortiguadora: Na₂HPO₄ 0,235 M (Buffer fosfato pH 6.8)

Temperatura: 37 °C

Volumen: 900 mL

Procedimiento:

a) Tratamiento en fase ácida

Se agregó una tableta a cada uno de los seis (6) vasos del disolutor con las paletas instaladas (aparato 2), para la prueba de las capsulas se utilizaron las canastillas (aparato 1). Cada vaso contenía 500 ml de solución de HCl 0.1 N, el cual previamente ha sido temperado a 37°C, con una velocidad constante de 100 rpm durante 2 horas.

b) Prueba de disolución

Al culminar las 2 horas del procedimiento anterior (tratamiento en fase ácida), se agregaron 400 ml de solución de Na₂HPO₄ 0.235 M. Se ajustó con una solución de NaOH 2N hasta obtener un pH de 6.8 ± 0.5 . y se reinició el proceso de disolución manteniendo la temperatura de 37°C y la velocidad de 100 rpm. Se tomaron muestras de 5 mL en los respectivos tiempos de 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos, las cuales se filtraron inmediatamente con filtros de membrana de PVDF 0.45µm/25 mm manteniendo siempre las muestras protegidas de la luz debido a la fotosensibilidad del omeprazol.

Para la determinación de la cantidad disuelta de omeprazol a través de la absorbancia en cada muestra, realizamos la lectura mediante el espectrofotómetro, a una longitud de onda de 305 nm.

Se calcula la cantidad disuelta y el porcentaje de disolución usando la ecuación de la recta obtenida en el desarrollo de la curva de calibración. (26)

2.7 Técnicas de procesamiento de la información

Recolección de datos analíticos

El registro de los resultados de cada muestra se detalló en un cuaderno de trabajo, donde se precisan las técnicas analíticas que se manejaron y con respecto al proceso estadístico, este se organizó en Microsoft Excel 2023.

Procesamiento de datos

La información fue procesada en Microsoft Excel 2023, se obtuvieron los gráficos a partir de los promedios de los datos respectivos.

2.8 Análisis e interpretación de la información

El muestreo de los medicamentos se desarrolló eligiendo al azar 12 unidades de cada lote de laboratorios certificados por BPM.

Norprazole®, por ser uno de los medicamentos de marca con mayor demanda a nivel nacional, según los reportes del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos (DIGEMID). En cuanto a los medicamentos genéricos, dos de ellos pertenecen a laboratorios que tienen mayor presencia en comercialización y amplia distribución a nivel nacional (laboratorio “A” y “B”) mientras que el tercero corresponde a un laboratorio poco conocido (laboratorio “C”).

La comparación de perfiles de disolución se realizó utilizando un método de modelo independiente que nos permite aplicar el factor de similitud (f_2). Se hizo el cálculo mediante la media de los perfiles de disolución de cada tiempo de muestreo, empleándose la siguiente ecuación:

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n = N° de tiempos de muestreo

R_t = % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento sin modificación

P_t = % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento con la modificación

Se considera que el valor de f_2 puede variar entre 0 y 100. Cuando el valor es igual o mayor a 50, el medicamento en prueba se considera que cumple con el factor de similitud con respecto al medicamento de referencia. (27)

III. RESULTADOS

Tabla 1. Curva de calibración para omeprazol como estándar de referencia

N° Fiola	Concentración $\mu\text{g/mL}$	Absorbancia (nm)
1	25.4	1.048
2	12.7	0.554
3	6.35	0.284
4	3.175	0.144
5	1.58	0.072

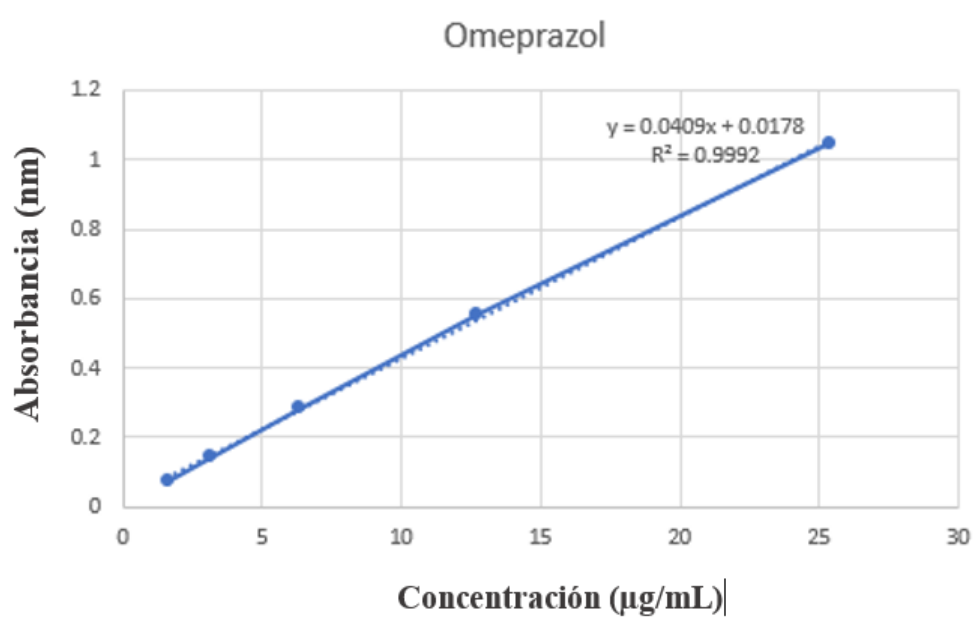


Figura 4. Curva de calibración, ecuación de la recta y coeficiente de correlación

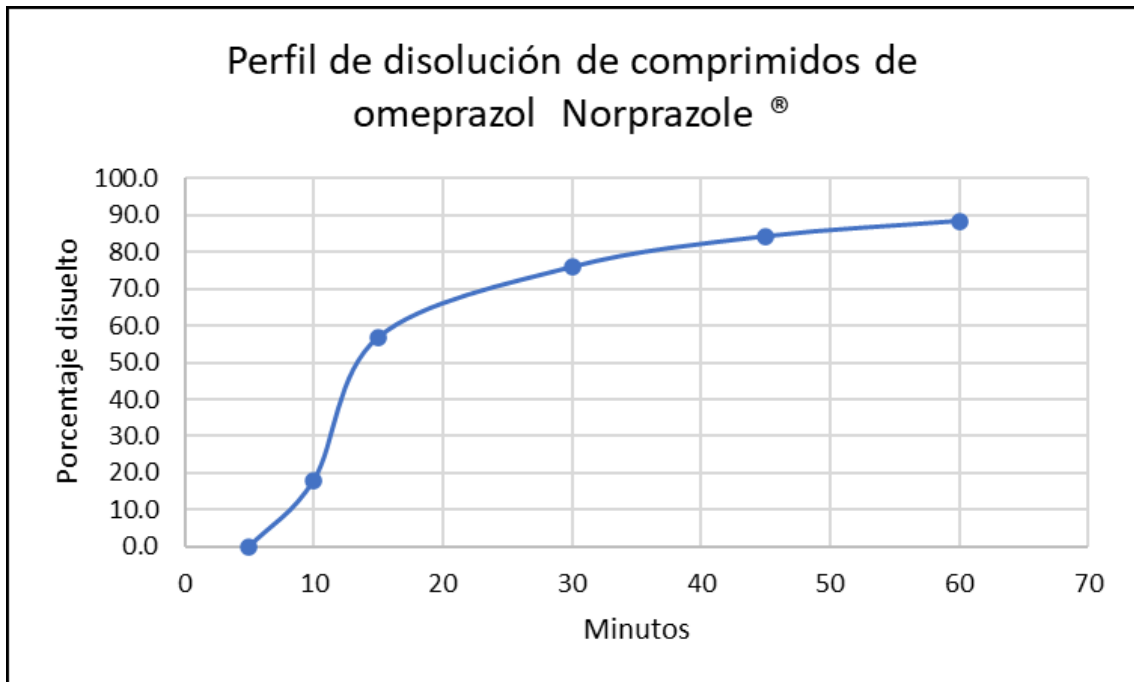


Figura 5. Perfil de disolución de capsulas de liberación retardada de omeprazol Norprazole® en medio de disolución de pH 6,8 previo tratamiento en medio ácido.

El perfil de disolución del medicamento referente Norprazole® en el tiempo establecido de 10 minutos liberó el principio activo en un 18.12%, a los 15 minutos la liberación del principio activo aumento a 56.87%, a los 30 minutos del proceso, se registró un 75.94%, a los 45 minutos la cantidad de principio activo liberado fue de 84.25%. Por último, se constató que a los 60 minutos de iniciado el proceso, la liberación fue de 88.41% de principio activo, cumpliendo con lo requerido por la norma referente a test de disolución.

Tabla 2. Comparación de los valores promedio del porcentaje de principio activo disuelto en el tiempo, capsulas de liberación retardada de Norprazole® 20 mg y omeprazol genérico “A”.

	Norprazole® 20 mg	Omeprazol “A”
Tiempos (minutos)	Promedio de porcentaje disuelto (%)	Promedio de porcentaje disuelto (%)
5	0.0	63,82
10	18.1	61,51
15	56.9	95,37
30	75.9	95,90
45	84.3	96.60
60	88.4	96.87

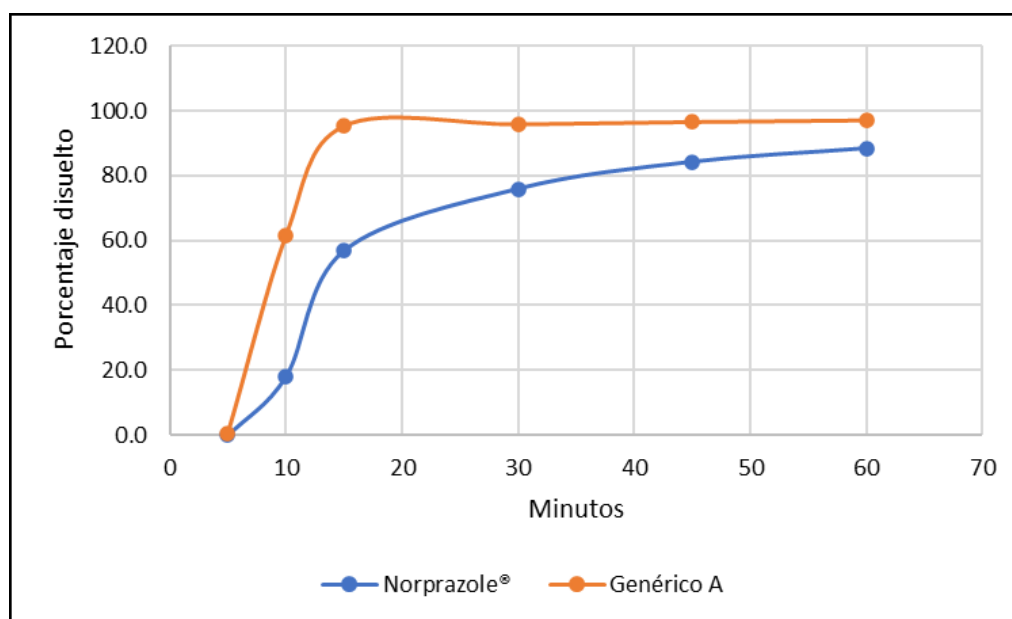


Figura 6. Curva de comparación del perfil de disolución de capsulas de liberación retardada del omeprazol 20 mg del laboratorio “A” con el perfil de disolución de Norprazole® en medio de disolución de pH 6,8 previo tratamiento en medio ácido.

El perfil de disolución del comprimido de omeprazol genérico “A”, muestra una liberación a los 10 minutos de 61.52%, a los 15 minutos la liberación del principio activo aumento a 95.37%, en los 30 minutos del proceso, se registró un aproximado de 95.90% de liberación, a los 45 minutos el aproximado de liberación del principio activo fue de 96.60%. Por último, se constató a los 60 minutos de iniciado el proceso, la liberación de 96.87% de principio activo.

Tabla 3. Comparación de los valores promedio del porcentaje de principio activo disuelto en el tiempo, capsulas de liberación retardada de Norprazole® 20 mg y omeprazol genérico “B”.

	Norprazole® 20 mg	Omeprazol “B”
Tiempos (minutos)	Promedio de porcentaje disuelto (%)	Promedio de porcentaje disuelto (%)
5	0.0	23.1
10	18.1	82.3
15	56.9	86.6
30	75.9	89.9
45	84.3	91.0
60	88.4	91.6

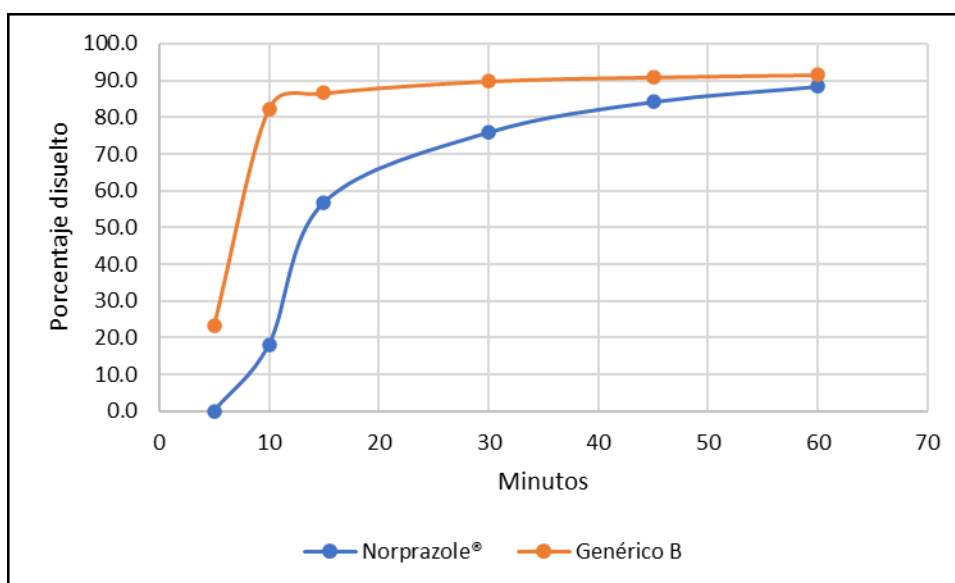


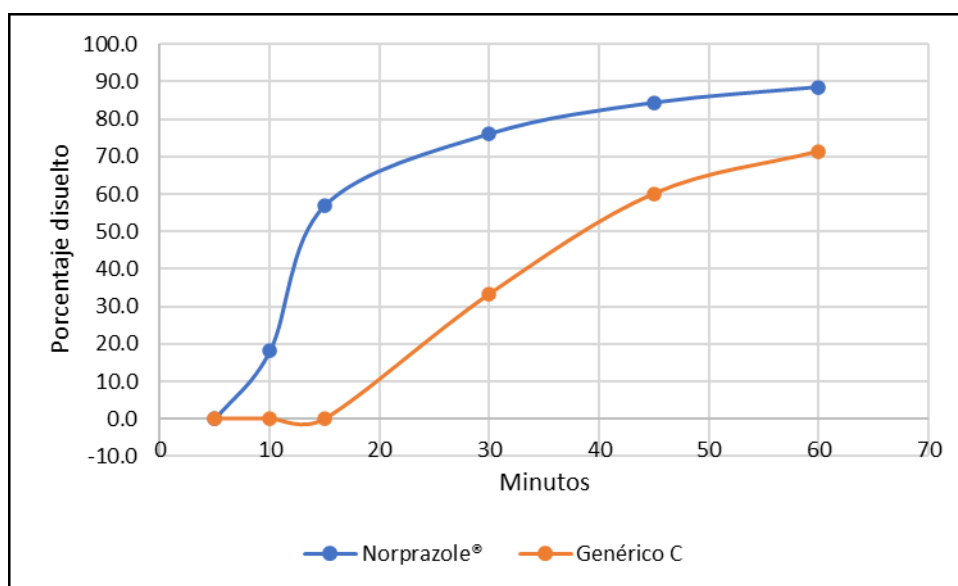
Figura 7. Curva de comparación del perfil de disolución de capsulas de liberación retardada del omeprazol 20 mg del laboratorio “B” con el perfil de disolución de Norprazole® en medio de disolución de pH 6,8 previo tratamiento en medio ácido

El perfil de disolución del comprimido de omeprazol genérico “B”, muestra a 10 minutos, la liberación del principio activo en 82.30%, a los 15 minutos la liberación del principio activo aumento a 86.6%; a los 30 minutos del proceso, se registró un 89.9% de liberación, a los 45 minutos la liberación del principio activo fue de 91.0% y a los 60 minutos de iniciado el proceso, la liberación es de 91.6 % de principio activo.

Tabla 4. Comparación de los valores promedio del porcentaje de principio activo disuelto en el tiempo, de capsulas de liberación retardada de Norprazole® 20 mg y omeprazol genérico “C”.

	Norprazole® 20 mg	Omeprazol “C”
Tiempos (minutos)	Promedio de porcentaje disuelto (%)	Promedio de porcentaje disuelto (%)
5	0.0	0.0
10	18.1	0.0
15	56.9	0.0
30	75.9	33.3
45	84.3	60.0
60	88.4	71.3

Figura 8. Curva de comparación del perfil de disolución de capsulas de liberación retardada del omeprazol 20 mg del laboratorio “C” con el perfil de disolución de Norprazole® en medio de disolución de pH 6,8 previo tratamiento en medio ácido.

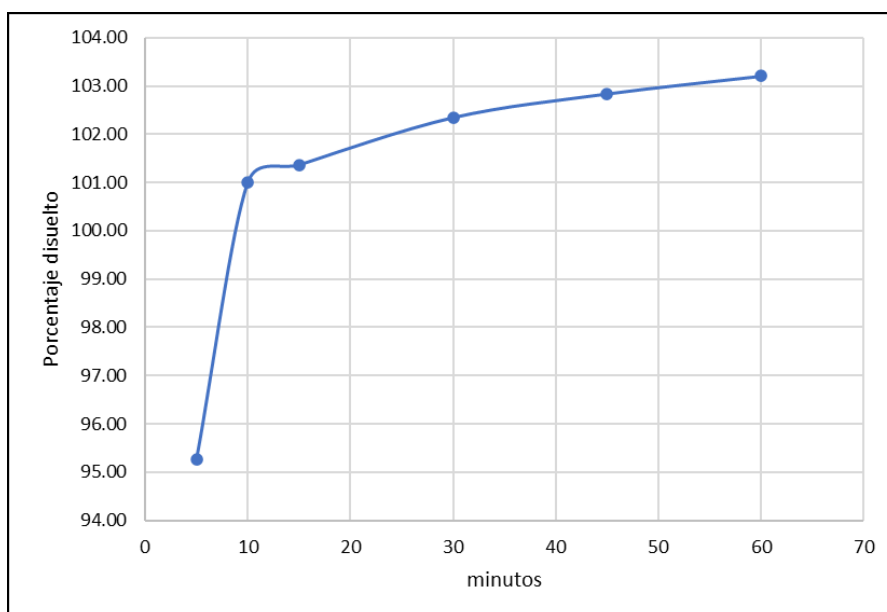


El perfil de disolución del comprimido de omeprazol del laboratorio “C”, muestra que a 10 y 15 minutos del proceso de disolución aún no se libera principio activo, transcurridos 30 minutos la cantidad de principio activo es de 33.3% , a los 45 minutos la cantidad de principio activo fue de 60.05%. y por último, se constató a los 60 minutos de iniciado el proceso, la liberación es de 71.30% de principio activo.

Tabla 5. Valores promedio del porcentaje de principio activo disuelto en el tiempo, de Tableta de liberación retardada de omeprazol Ometab® 20 mg.

Ometab® 20 mg	
Tiempo	Promedio de porcentaje disuelto (%)
5	95.3
10	102.4
15	103.2
30	102.8
45	101.4
60	101.0

Figura 9. Curva de perfil de disolución de Tableta de liberación retardada de omeprazol Ometab® 20 mg



La figura 09 muestra que, en los primeros minutos, el porcentaje de disolución y liberación del principio activo es extremadamente rápido ya que a los 5 minutos de la prueba se ha liberado el 95.3% y de 103.20% en 15 minutos, lo que indica una rápida disolución en la fase inicial. A partir de los 15 minutos, el porcentaje se mantiene relativamente constante alrededor de 102%-103%, lo que sugiere que la disolución ha alcanzado un punto de equilibrio. Desde los 30 hasta los 60 minutos, el porcentaje de disolución comienza a disminuir gradualmente, llegando a 101.00% al minuto 60. Esto podría deberse a la degradación del principio activo por acción de la luz.

Tabla 6.- Factor de similitud (f2) entre el perfil de disolución de capsulas de liberación retardada del medicamento de referencia Norprazole® y de los genéricos omeprazol 20 mg de los laboratorios A, B y C.

Medicamento	Laboratorio	Factor de similitud (f2)
Omeprazol 20 mg genérico	“A”	29.3
Omeprazol 20 mg genérico	“B”	25.4
Omeprazol 20 mg genérico	“C”	24.5

El factor de similitud permite comparar los perfiles de disolución de 2 medicamentos, en este caso el medicamento de referencia Norprazole® con cada uno de los medicamentos genéricos omeprazol 20 mg. Para ser considerados similares el valor de f2 debe ser igual o mayor de 50, en este caso los valores de las 3 comparaciones son inferiores a 50 por lo que no existe similitud en los perfiles de disolución del medicamento de referencia con los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos.

Tabla 7. Constante de disolución (*Kd*) de cápsulas de liberación retardada de omeprazol Norprazole® (medicamento de referencia, de omeprazol genérico de laboratorios A, B y C; y de Tableta de liberación retardada Ometab® 20 mg.

Medicamento	Laboratorio	Constante de disolución
Norprazole® 20 mg	Bonapharm	1.50
Omeprazol 20 mg genérico	“A”	1.29
Omeprazol 20 mg genérico	“B”	0.75
Omeprazol 20 mg genérico	“C”	1.47
Ometab® 20 mg	Accord healthcare	0.10

La tabla 07 presenta los valores de la constante de disolución, estos valores indican diferencias en la velocidad de disolución de las 4 formulaciones, por lo que no pueden considerarse como similares.

IV. DISCUSION

La bioequivalencia de medicamentos es un concepto clave en farmacocinética que se utiliza para comparar la equivalencia terapéutica entre dos formulaciones de un mismo principio activo. Para que dos medicamentos sean considerados bioequivalentes, deben tener la misma dosis y forma farmacéutica, y su biodisponibilidad debe ser similar

En el presente trabajo se realizó la comparación de los perfiles de disolución de capsulas y comprimidos de omeprazol 20 mg. Bajo la forma de cápsulas se encuentran las capsulas de liberación retardada y bajo la forma de comprimidos se encontró uno bajo la forma de comprimido gastro resistente. En el proceso de disolución se hicieron seis tiempos de muestreo con 12 unidades por cada lote y mediante el modelo independiente se desarrolló el cálculo del factor de similitud (f_2) para determinar la existencia de equivalencia terapéutica.

En primer lugar se realizó el perfil de disolución de cápsulas de liberación retardada de omeprazol de 03 laboratorios con el mismo principio activo é igual concentración y forma farmacéutica, estos medicamentos fueron elegidos por presentar mayor cantidad de reportes en el observatorio peruano de productos farmacéuticos (OPPF) de la DIGEMID, Al comparar los perfiles de disolución y calcular el factor de similitud se obtuvieron valores de 29.3, 25.4 y 24.5 para los genéricos de los laboratorios A, B y C respectivamente. Según las recomendaciones de la FDA y la OMS, un $f_2 \geq 50$ indica similitud aceptable; valores menores pueden reflejar una variabilidad que afecte la biodisponibilidad del fármaco. En función a los resultados, se identificó que las 3 formulaciones genéricas obtuvieron un factor de similitud (f_2) menor a 50, lo que sugiere diferencias significativas en los perfiles de disolución entre el medicamento genérico y el innovador. Resultados similares obtuvo Franco S. en 2016, quien realizó un estudio del perfil de disolución de presentaciones comerciales de omeprazol disponibles em el mercado mexicano no hallando similitud entre los perfiles estudiados; pero diferente al de García en 2008 quien, al comparar los perfiles de disolución de tres productos comerciales de omeprazol, un medicamento de referencia y dos medicamentos de prueba, obtuvo como resultado que los medicamentos de prueba son bioequivalentes al medicamento innovador.

En lo que se refiere a las constantes de disolución (K_d) Los valores de 1.5, 1.29, 0.75 y 1.47 para el medicamento innovador o de referencia y las 3 formulaciones genéricas A, B y C respectivamente, indican que hay variabilidad en la velocidad de disolución de las formulaciones, Un valor más alto sugiere que el compuesto se disuelve más rápidamente (como el caso del innovador), por otro lado, valores más bajos (como en el genérico C) podrían implicar una disolución más lenta.

Para Ometab® en forma de Tableta de liberación retardada, en los primeros minutos, el porcentaje de disolución y liberación del principio activo es extremadamente rápido, ya que a los 5 minutos

de la prueba se ha liberado el 95.3% y a los 15 minutos el 103.20%, lo que indica una rápida disolución en la fase inicial. Debemos tener en cuenta que previamente tanto las cápsulas de liberación prolongada como la tableta de liberación retardada han sufrido un tratamiento en medio ácido para facilitar su disolución, a pesar de lo cual las capsulas no liberan el principio activo tan rápidamente como la tableta.

V. CONCLUSIONES

- El perfil de disolución obtenido de las capsulas de liberación prolongada del omeprazol “A” y omeprazol “B” demostró un desempeño significativamente diferente por su disolución en mayor proporción y rapidez, en comparación al medicamento referente. Con respecto al omeprazol “C”, también se evidencio una destacable diferencia por presentar una disolución en menor proporción y mucho más lenta en comparación al medicamento referente (Norprazole ®).
- La tableta de liberación retardada Ometab®, presentó rápida disolución, habiéndose disuelto completamente antes de los 10 minutos luego del tratamiento acido, un tiempo significativo entre todos los medicamentos analizados.
- Con respecto a los resultados en el cálculo del factor de similitud, todos los resultados fueron menores a 50, por lo que se prevé la ausencia de bioequivalencia y posible intercambiabilidad de los medicamentos genéricos con el referente.
- Las constantes de disolución son, para el medicamento referente y para los genéricos A, B y C respectivamente 1.5, 1.29, 0.75 y 1.47; para la tableta de liberación retardada de Ometab®, la constante de disolución es igual a 0.10.

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios con respecto a la comparación de perfiles de disolución o equivalencia terapéutica de otras marcas de omeprazol 20 mg que se comercializan en las distintas ciudades del Perú.
- Establecer estudios que comparen el perfil de disolución de comprimidos de omeprazol de 20 mg, con otras marcas que puedan ingresar al mercado farmacéutico peruano.

VII. FUENTES DE INFORMACION

1. Organization WH. Guidelines on the conduct of bioequivalence studies. Geneva: World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 1003, Annex 6.
2. Katzung BG MSTA. Basic and Clinical Pharmacology. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
3. Lai YK LKTZea. Comparison of bioequivalence between generic and brand-name omeprazole in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Clin Pharmacol.* 2017; 57(627-634).
4. Franco. S. Estudio del perfil de disolución de presentaciones comerciales de omeprazol disponibles en el mercado mexicano. Ciudad de Mexico: Instituto politécnico nacional.
5. Garcia. E. Comparación de perfiles de disolución de productos comerciales de omeprazol en cápsulas con gránulos de capa entérica de 20 mg. tesis de pregrado. Mexico D.F: UNAM.
6. Ariza. G. Estudio comparativo de los perfiles de disolución entre Amoxicilina 500 mg tabletas recubiertas fabricado en Syntofarma s.a Colombia, frente a Amoxidal® 500 mg tabletas Recubiertas fabricado en Roemmers-Argentina. tesis de pregrado. Bogota: Universidad de ciencias aplicadas y ambientales.
7. Casanova L, Castillo E, Reynoso E, Ayala C. Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de prednisona 20 mg comercializados en Perú. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2018; 16(3).
8. Lima. G. Comparación de los perfiles de disolución y cuantificación del principio activo de metronidazol tabletas orales 500 mg genéricos e innovador dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco, 2018. Tesis de pregrado. Cusco: Universidad Nacional San Antonio de Abad.
9. Cruzado M, Ugaz C. Comparación de los perfiles de disolución de Gabapentina 300 mg cápsula de un producto multifuente vs innovador. Tesis de pregrado. Lima: UNMSM.
10. Chacaliaza A, Garcia L, Mendoza C. Estudio comparativo de perfil de disolución en tabletas de diclofenaco de un producto de referencia y dos genéricos nacionales. Tesis de pregrado. Ica: Universidad Nacional San Luis Gonzaga.
11. Herrera. O. Equivalencia terapéutica del Diazepam 10 mg tabletas dispensados en establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Ica. Tesis de pregrado. Ica: Universidad Nacional San Luis Gonzaga.
12. Sosa-López A DdICMOSLea. Uso del omeprazol en pacientes con úlcera gástrica y duodenal en el Hospital Nacional de Lima.. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2016; 33(213-219).

13. O'Neil M, Budavari S, Heckelman P. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th ed. Station W, editor. N,J: Merck and Co; 2001.
14. Espinosa M, Ruiz A, Sánchez F, Bosch C. Analytical methodologies for the determination of omeprazole: an overview. *J Pharm Biomed Anal.* 2007.
15. Moffat A, David O, Brian W. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 4th ed. Press P, editor. Chicago; 2011.
16. PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 57th ed. Ciudad de Mexico: PLM Mexico; 2011.
17. Yeomans N, Tulassay Z, Juhász L, Rácz I, Howard J, van Rensburg C, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1998; 338(11).
18. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Las bases farmacológicas de la terapéutica Ciudad de Mexico: McGraw Hill; 2012.
19. Cheng F, Ho Y, Hung L, Chen C, 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).
20. Ching M, Mihaly G, Angus P, Morgan D, Devenish-Meares S, Yeomans N, et al. Oral bioavailability of omeprazole before and after chronic therapy in patients with duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol.* 1991; 31(2).
21. Sweetman SC. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2nd ed. Barcelona: Pharma editores; 2006.
22. Craig K, Michael W, Klinger C, al. e. DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024. Omeprazole. [Online]; 2024. Acceso 20 de 11de 2024. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00338>.
23. Shargel L, Yu A. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
24. Administration USFaD. Dissolution Testing of Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms. [Online]. Acceso 02 de 12 de 2024. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/dissolution-testing-immediate-release-solid-oral-dosage-forms>.
25. Gomez-Mantilla J, Schaefer U, Casabo V, Lehr T, Lehr C. Statistical Comparison of Dissolution Profiles to Predict the Bioequivalence of Extended Release Formulations. *The AAPS Journal.* 2014; 16(4).
26. Convention USP. United States Pharmacopeia. 42nd ed. Rockville, MD: United States

- Pharmacopeial Convention; 2019.
27. Banakar W, Hanson J. Pharmaceutical Dissolution Testing. 1st ed. JB D, J k, editores. Boca raton: CRC Press; 2005.
 28. Federación SdS(. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 México, D.F.: Diario Oficial de la federacion; 2013.
 29. FDA. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations. [Online].; 2014. Acceso 12 de 11 de 2024. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioavailability-and-Bioequivalence-Studies-Submitted-in-NDAs-or-INDs-%E2%80%94-General-Considerations.pdf>.
 30. Adams E DMR, De Spiegeleer B, Vander Heyden Y, Smeyers-Verbeke J, Massart D. Evaluation of dissolution profiles using principal component analysis. International Journal of Pharmaceutics. 2001; 212(1).
 31. Singhvi G, Singh M. In-Vitro Drug Release Characterization Models. Int J Pharm Stud Res. 2011. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2011; 2.
 32. Suñé N, Ticó J, García M. Diseño y elaboración de nuevas formas farmacéuticas Barcelona: Facultad de Farmacia de Barcelona; 1996.
 33. Moore J, Flanner H. Mathematical comparison of dissolution profiles. Pharmaceutical technology. 1996; 20.
 34. (Mexico) SdS. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.. 8th ed. Ciudad de mexico: Secretaria de salud; 2004.
 35. Levine I. Fisicoquímica. 5th ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2004.
 36. Chang R. Fisicoquímica. 3rd ed. Ciudad de Mexico: McGraw-Hill/Interamericana editores; 2008.
 37. Genaro A. Remington: Farmacia. 20th ed. Buenos aires: Editorial medica panamericana; 2003.
 38. Skoog D, Holler F, Nieman T. Principios de Análisis Instrumental. 5th ed. Madrid: McGraw Hill/ Interamericana; 2008.
 39. DIGEMID. Boletín de precios en la cadena de comercialización farmacéutica. [Online].; 2023.. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Boletines/Precios/CAD-06-23.pdf>.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>PROBLEMA GENERAL</p> <p>¿Cuál es la diferencia de la disolución entre comprimidos y cápsulas de omeprazol 20 mg?</p> <p>PROBLEMAS ESPECÍFICOS</p> <p>1. ¿Cuál es el factor de similitud entre los perfiles de disolución de comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg?</p> <p>2. ¿Cuáles son las constantes de disolución de comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Comparar la disolución entre comprimidos y cápsulas de omeprazol 20 mg.</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <p>1. Determinar el factor de similitud entre los perfiles de disolución de comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg.</p> <p>2. Determinar las constantes de disolución de comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg.</p>	<p>HIPÓTESIS GENERAL</p> <p>Existe una diferencia significativa entre la disolución de comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg.</p> <p>HIPÓTESIS SECUNDARIAS</p> <p>No requiere.</p>	<p>Variable independiente</p> <p>Perfiles de Disolución</p> <p>Indicadores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características del medio de disolución. • Tiempos de muestreo. • Porcentaje de disolución. • Factor de similitud (f2). <p>Variable dependiente</p> <p>Comparación entre comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg.</p> <p>Indicadores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características de liberación. 	<p>Enfoque:</p> <p>Cuantitativo.</p> <p>Nivel de investigación:</p> <p>Descriptivo</p> <p>Diseño:</p> <p>Experimental – Longitudinal.</p> <p>Tipo de investigación:</p> <p>Aplicada.</p> <p>Población:</p> <p>La población estará compuesta por los comprimidos y cápsulas de omeprazol 20 mg.</p> <p>Muestra:</p> <p>Estará constituida por los comprimidos y cápsulas de omeprazol acorde al criterio del investigador.</p> <p>Técnica de recolección:</p> <p>Observacional</p> <p>Instrumento de recolección:</p> <p>Ficha de recolección de datos (Excel 2019).</p> <p>Técnicas para el procesamiento y análisis de la información:</p> <p>Se tabulará la información haciendo uso de Microsoft Excel 2019.</p>

Anexo 2. Cálculo de la constante de disolución.

A partir de los valores del promedio de los porcentajes no disueltos de cada uno de los perfiles de disolución, se calculó el logaritmo y se construyó la gráfica Tiempo vs Log del porcentaje no disuelto. (10)

Se determinó la ecuación de la recta de la forma:

$$“y = bx + a”.$$

Donde:

- y = Lectura de las absorbancias de cada vaso en los diferentes tiempos de muestreo.
- X = Concentración del principio activo liberado. (mg/mL)

% de disolución del principio activo liberado: Es el resultado del valor de “X” multiplicado por 900 mL.

Anexo 3: Fotos del desarrollo del estudio.



Figura 10. Limpieza de los vasos del equipo disolutor



Figura 11. Preparación del medio de disolución



Figura 12. Medición de pH del medio ácido



Figura 13. Medición de pH del medio fosfato



Figura 14. Colocación de las paletas en el equipo disolutor



Figura 15. Agregado de los comprimidos al medio de disolución.



Figura 16. Extracción de muestras en un determinado tiempo.



Figura 17. Colocación de las capsulas de omeprazol 20 mg en las canastillas.



Figura 18. Colocación de las canastillas en el equipo disolutor.

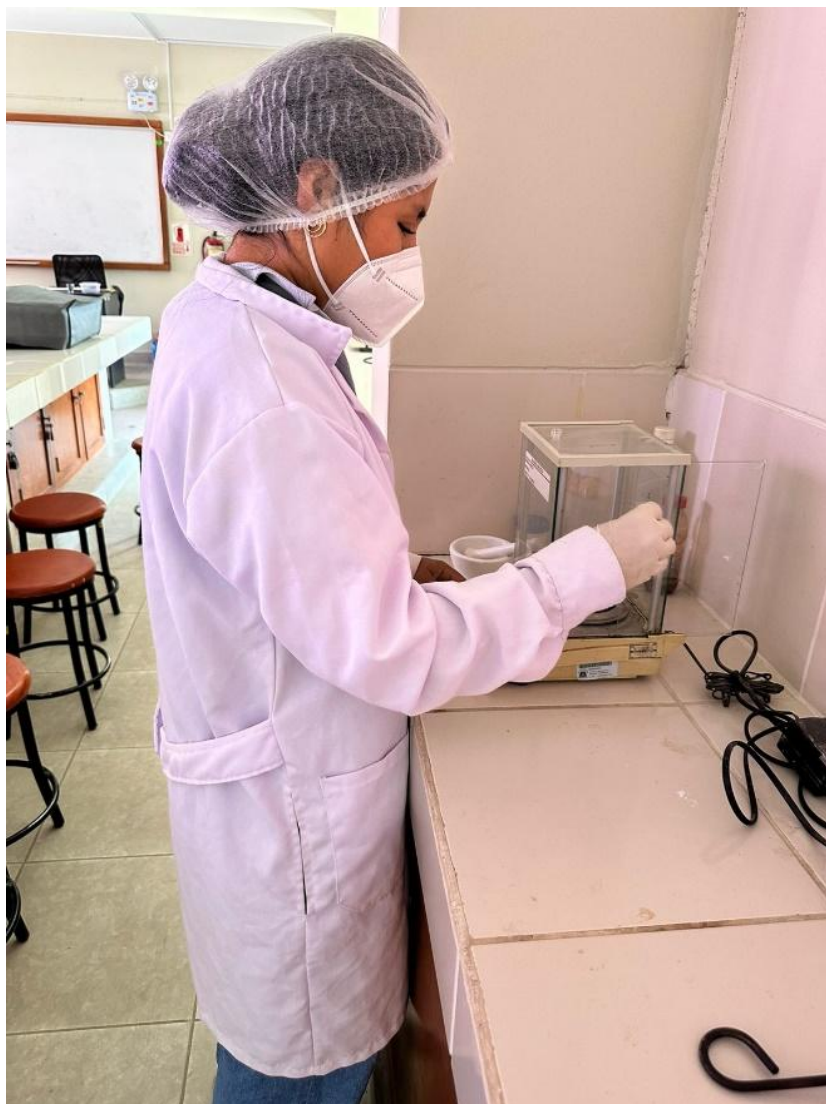


Figura 19. Pesado del estándar de omeprazol



Figura 20. Estándar de omeprazol por el baño ultrasónico

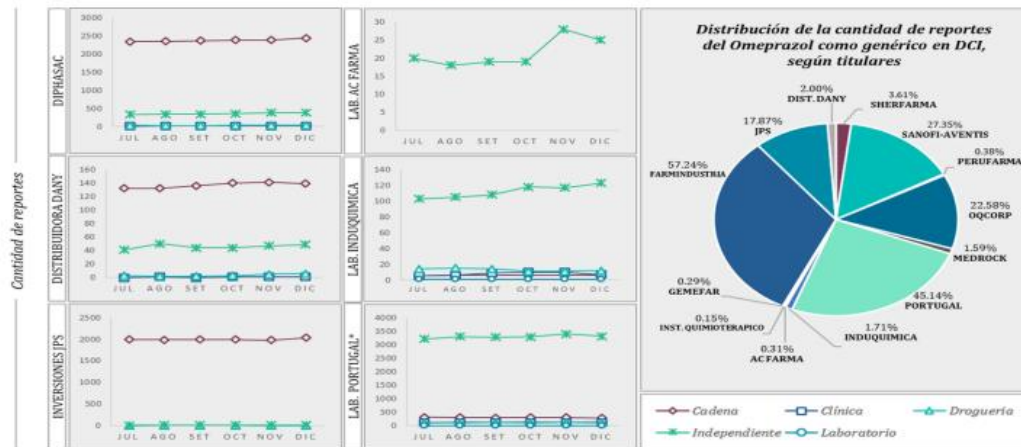


Figura 21. Dilución de los niveles de concentración del estándar

Anexo 4. Información estadística sobre los medicamentos con más reportes en la OPPF. (39)

“Son 14 los titulares que reportaron al OPPF el Omeprazol como producto genérico en DCI, el más reportado fue de Farminustria S.A. y el menos reportado del Instituto Quimioterápico”

Evolución del reporte al OPPF del Omeprazol 20 mg cápsula en la cadena de comercialización, según titulares de genérico en DCI julio a diciembre 2022

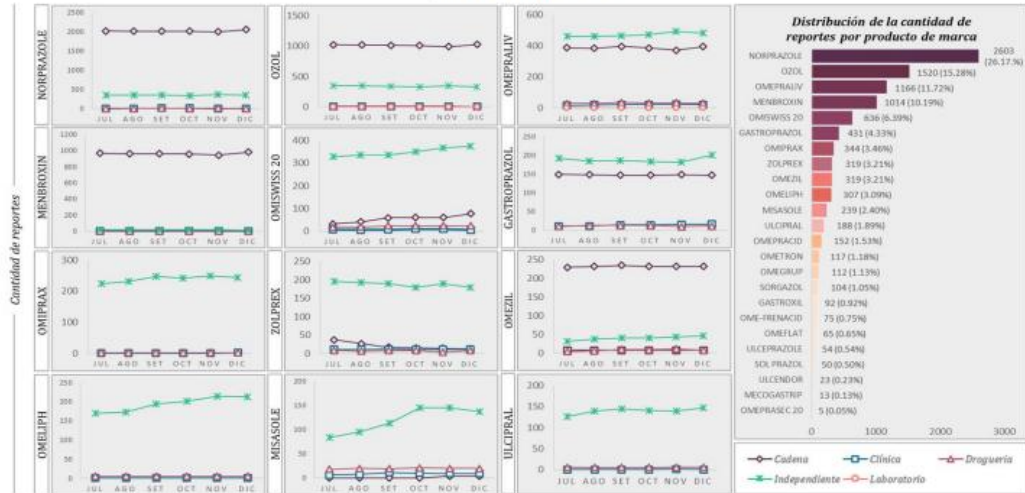


Fuente: OPPF - periodo julio a diciembre del 2022
Elaboración: EEIAU/DFAU/DIGEMID.

Figura 22. Gráfico estadístico sobre el omeprazol genérico más reportado en el OPPF.

“El omeprazol 20 mg cápsula fue reportado con 25 nombres de marca, el más reportado fue Norprazole y el menos reportado Omeprasec 20”

Evolución del reporte al OPFF del omeprazol 20 mg cápsula en la cadena de comercialización, según titulares de nombre marca julio a diciembre 2022



Fuente: OPFF - periodo julio a diciembre del 2022
 Elaboración: EEIAU/DFAU/ DIGEMID

Figura 23. Gráfico estadístico sobre el omeprazol de marca más reportado en el OPFF.

Anexo 5. Monografía USP: Omeprazol Capsulas de liberación retardada

Omeprazole Delayed-Release Capsules

DEFINITION

Omeprazole Delayed-Release Capsules contain NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of omeprazole (C₁₇H₁₉N₃O₃S).

IDENTIFICATION

- A.** The retention time of the major peak in the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the *Assay*.

ASSAY

PROCEDURE

Solution A: Dissolve 6.0 g of glycine in 1500 mL of water, adjust with 50% sodium hydroxide solution to a pH of 9.0, and dilute with water to 2000 mL.

Solution B: Acetonitrile and methanol (85:15)

Mobile phase: See *Table 1*.

Table 1

Time (min)	Solution A (%)	Solution B (%)
0	88	12
20	40	60
21	88	12
25	88	12

Diluent: Dissolve 7.6 g of sodium borate decahydrate in about 800 mL of water. Add 1.0 g of edetate disodium, and adjust with 50% sodium hydroxide solution to a pH of 11.0 ± 0.1. Transfer the solution to a 2000-mL volumetric flask, add 400 mL of dehydrated alcohol, and dilute with water to volume.

Standard solution: 0.2 mg/mL of USP Omeprazole RS in *Diluent*, using sonication as necessary

Sample solution: Weigh and mix the contents of NLT 20 Capsules. Transfer an accurately weighed portion of the Capsule content, equivalent to 20 mg of omeprazole, to a 100-mL volumetric flask, add about 50 mL of *Diluent*, and sonicate for 15 min. Cool, dilute with *Diluent* to volume, mix, and pass through a membrane filter of 0.45-µm or finer pore size. [NOTE—Bubbles may form just before bringing the solution to volume. Add a few drops of dehydrated alcohol to dissipate the bubbles if they persist for more than a few minutes.]

Chromatographic system

(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)

Mode: LC

Detector: UV 305 nm

Column: 4.6-mm × 15-cm; 5-µm base-deactivated packing L7

Flow rate: 1.2 mL/min

Injection size: 10 µL

System suitability

Sample: *Standard solution*

Suitability requirements

Column efficiency: NLT 20,000 theoretical plates

Tailing factor: 0.8–2

Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the percentage of the labeled amount of omeprazole (C₁₇H₁₉N₃O₃S) in the portion of Capsules taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = peak response from the *Sample solution*

r_S = peak response from the *Standard solution*

C_S = concentration of USP Omeprazole RS in the *Standard solution* (mg/mL)

C_U = nominal concentration of omeprazole in the *Sample solution* (mg/mL)

Acceptance criteria: 90.0%–110.0%

PERFORMANCE TESTS

Change to read:

DISSOLUTION (711)

Test 1

Acid resistance stage

Medium: 0.1 N hydrochloric acid; 500 mL

Apparatus 2: 100 rpm

Time: 2 h

Buffer C, Mobile phase, Chromatographic system, and

System suitability: Proceed as directed for *Buffer stage*.

Standard solution: Transfer 50 mg of USP Omeprazole RS to a 250-mL volumetric flask, dissolve in 50 mL of alcohol, and dilute with 0.01 M sodium borate solution to volume. Transfer 10.0 mL of this solution into a 100-mL volumetric flask, add 20 mL of alcohol, dilute with 0.01 M sodium borate solution to volume, and mix.

Sample solution: After 2 h, filter the *Medium* containing the pellets through a sieve with an aperture of NMT 0.2 mm. Collect the pellets on the sieve, and rinse them with water. Using approximately 60 mL of 0.01 M sodium borate solution, carefully transfer the pellets quantitatively to a 100-mL volumetric flask. Sonicate for about 20 min until the pellets are broken up. Add 20 mL of alcohol to the flask, dilute with 0.01 M sodium borate solution to volume, and mix. Dilute an appropriate amount of this solution with 0.01 M sodium borate solution to obtain a solution containing 0.02 mg/mL. At level L₁, test 6 units. Test 6 additional units at level L₂, and at level L₃, test an additional 12 units. Continue testing through the three levels unless the results conform at either L₁ or L₂.

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the quantity of the labeled amount of omeprazole (C₁₇H₁₉N₃O₃S) dissolved in *Medium*, in mg:

$$\text{Result} = T - C_S \times D \times (r_U/r_S)$$

T = labeled quantity of omeprazole in the capsule (mg)

C_S = concentration of USP Omeprazole RS in the *Standard solution* (mg/mL)

D = dilution factor used in preparing the *Sample solution*

r_U = peak response from the *Sample solution*

r_S = peak response from the *Standard solution*

Tolerances

Level L₁: No individual value exceeds 15% of the omeprazole dissolved.

Level L₂: The average of 12 units is NMT 20% of omeprazole dissolved, and no individual unit is greater than 35% of omeprazole dissolved.

Level L₃: The average of 24 units is NMT 20% of omeprazole dissolved, NMT 2 units are greater than 35% of omeprazole dissolved, and no individual unit is greater than 45% of omeprazole dissolved.

Anexo 6. Autorización del uso de las instalaciones del laboratorio de Físicoquímica I y II.



UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA



CONSTANCIA

LA DIRECTORA ACADÉMICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA.

HACE CONSTAR QUE LA ESTUDIANTE:

APAZA HUAYTALLA, Ledy

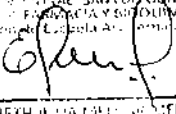
Código N.º 20163826

Se le autoriza el uso de las instalaciones del laboratorio de Físicoquímica I y II, para el desarrollo de su proyecto de tesis, el cual lleva como título: Estudio comparativo de los perfiles de disolución entre comprimidos y capsulas de omeprazol 20 mg. y que aprobado el proyecto deberá presentar un documento con su asesor, indicando los días y horas que hará uso del laboratorio.

Se expide la presente constancia para los fines pertinentes.

Ica, 22 de mayo 2024

UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA
Dirección de la Escuela de Farmacia



Dra. ELIZABETH M. MALDONADO MERINO
DIRECCIÓN DE FARMACIA