

Estudio comparativo de bioequivalencia de ocho preparados comerciales de Captopril*

Rosalba Alzate de Saldarriaga** Flor Angela Tobón Marulanda**
Rosendo Archbold Joseph** Gabriel Agudelo Viana**
Gloria Amparo Valencia De Vanegas** Gladys Ramírez López**
Adriana Ruiz Correa*** Mari Luz Quiceno Benítez***

Palabras claves

Inhibidores ECA, Captopril, biodisponibilidad, bioequivalencia.

Resumen

Se describe la evaluación biofarmacéutica de tabletas de 25 mg de Captopril, midiendo la concentración plasmática con respecto al tiempo, de ocho de las marcas comerciales.

Utilizamos un diseño factorial de bloques balanceados incompleto (DBBI), a doble ciego-cruzado. La variable independiente corresponde a los ocho medicamentos comer-

ciales de Captopril y la variable dependiente -el efecto medido- es la concentración plasmática de Captopril.

Los resultados obtenidos mostraron que:

1. Hay equivalencia química entre los ocho productos ensayados.
2. Todos alcanzan los niveles de concentración plasmática en el tiempo y en la magnitud que se espera, en los esquemas de tratamiento.
3. Es posible utilizar con seguridad para tratamientos con Captopril, medicamentos con nombre genérico, que sin lugar a duda, disminuyen considerablemente el costo de la terapia.

* Premio Enrique Núñez Olarte

V Congreso Nacional de Farmacología y Terapéutica, Bucaramanga, septiembre de 1993.

** Profesores Universidad de Antioquia

*** Químicos Farmacéuticos - Universidad de Antioquia

Summary

In this article is presented a biopharmaceutical evaluation of peak blood levels (plasma concentration) of Captopril in 25 mg tablets of eight trademarks registered in Colombia. A design was set out using a Balanced Incomplete Block Type of Experimental design involving 16 patients in a crossed doubled blind trial.

The results obtained showed chemical similarities between the eight trademarks used and they reached the peak blood levels expected in time and concentration in every treatment. On the other hand, could be possible to use with safety in treatments with Captopril, drugs with generic names making the therapy less expensive.

Justificación

Comercialmente los medicamentos se presentan de diferentes maneras, no sólo con el fin de darles un nuevo aspecto o apariencia, sino también con el propósito de mejorar su actividad terapéutica, su estabilidad, sabor y otras propiedades fisicoquímicas. Estas presentaciones farmacéuticas pueden ser químicamente equivalentes si satisfacen las normas químicas y físicas establecidas para las sustancias activas; pueden también ser biológicamente equivalentes, si se obtienen concentraciones iguales de principio activo en sangre o en tejidos en un tiempo determinado o si las concentraciones plasmáticas, no presentan diferencias estadísticamente significativas, y final-

mente pueden ser terapéuticamente equivalentes, si producen iguales beneficios terapéuticos en los ensayos clínicos.¹

Se ha encontrado que la misma forma de dosificación de un medicamento elaborado por distintos fabricantes, (incluso a veces, lotes del mismo fabricante), difieren no sólo en su precio al público, que en este caso es hasta del 146%, sino también en su biodisponibilidad y por consiguiente dejan de ser bioequivalentes. Estas diferencias se deben no sólo a las características físicas del principio activo, sino también a las de los excipientes, al método de elaboración y a las condiciones de fabricación, entre otras, se pretende entonces, demostrar en el presente estudio la bioequivalencia de dichos productos, para asegurar así su prescripción y administración indistintamente según los protocolos de tratamiento de la hipertensión renovascular.²

Marco conceptual

Los métodos de producción en gran escala que se usan para la preparación de formas farmacéuticas, requieren además del fármaco, la presencia de otros materiales secundarios, como aditivos, presuntamente inertes, y de la tecnología de producción, los cuales en algunos casos, influyen sobre la liberación del principio activo.

La absorción de un fármaco, está determinada por procesos tales como los métodos de granulación, el tamaño del granulado, la fuerza de la compresión, etc., cuya mayor influencia se encuentra en la velocidad de disolución del fármaco en los flui-

dos del tracto gastrointestinal, afectando de esta forma la respuesta biológica del principio activo. Hechos como éstos han motivado a las entidades gubernamentales a establecer normas oficiales que incluyan métodos de control de calidad, que permitan predecir el comportamiento del fármaco después de la administración a un paciente.³

La prueba de disolución *in vitro*, permite predecir las características de absorción de fármacos, una vez establecidas las correlaciones *in vivo* - *in vitro* correspondientes. A este respecto, el investigador biofarmacéutico podrá predecir de una manera relativa -y sólo de acuerdo con los datos obtenidos *in vitro*- el comportamiento farmacocinético en el organismo, de una forma farmacéutica particular, después de su administración al paciente.⁴

Para realizar los ensayos de biodisponibilidad se debe tener en cuenta además de la disolución del producto farmacéutico mismo, los factores fisiológicos y tecnológicos específicos y la vía de administración, la cual está directamente relacionada con la cinética de absorción y la cantidad disponible del fármaco.

En la vía oral, que es el caso en este trabajo, la biodisponibilidad de una sustancia depende de:

- El porcentaje de la absorción en la mucosa gastrointestinal.
- Las transformaciones químicas que pueden ocurrir en el lumen y en la pared del tracto digestivo.
- La fracción del medicamento que no es eliminada o extraída

a su paso por el hígado y que constituye el límite máximo de biodisponibilidad oral.

La biodisponibilidad viene entonces definida por la fracción de dosis administrada, que alcanza inalterada la circulación sistémica y la velocidad a la que se produce el fenómeno. Es la resultante de un proceso en el que hay que considerar dos aspectos:

- Uno cuantitativo, biodisponibilidad en magnitud, que se expresa en función del área bajo la curva, nivel plasmático-tiempo;
- Otro cinético, biodisponibilidad en velocidad, dependiente de la constante de velocidad de absorción y del cual son fiel reflejo los valores de concentración ($C_{máx.}$) y tiempo máximo ($T_{máx.}$).⁵

La mayoría de los autores, aceptan como valores de referencia, para evaluar varias formulaciones desde el punto de vista de la equivalencia biológica, el área bajo la curva (ABC) y la $C_{máx.}$ aún cuando para la decisión final pesa más el área bajo la curva que la concentración máxima.

R. Cadorniga en la Farmacología Velázquez, de acuerdo con los criterios FDA, recomienda que en los estudios experimentales de biodisponibilidad, la decisión para determinar la bioequivalencia se haga con la regla general del más o menos 20%. "Según este criterio se podrían aceptar como bioequivalentes formulaciones en las que los valores medios de área bajo la curva o $C_{máx.}$ difieren en más o menos un 20%. Como requisito adicional y complementario, deberá cumplirse esta relación con

intervalos de confianza del 90% en los valores medios correspondientes".⁶

Objetivos

1. Determinar la equivalencia química de ocho presentaciones comerciales de Captopril tabletas de 25 mg; de acuerdo con la monografía descrita en la farmacopea americana (USP XXII).

2. Evaluar mediante bioensayos, la bioequivalencia de ocho presentaciones comerciales de Captopril tabletas de 25 mg.

3. Evaluar la relación entre la concentración plasmática de Captopril, con los resultados de la velocidad de disolución.

Aspectos generales del Captopril

El Captopril está clasificado farmacológicamente como antihipertensivo, eficaz en el tratamiento de la hipertensión tanto renal como esencial en humanos. Es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

La farmacodinamia y farmacología clínica del Captopril, obedecen al esquema general de los

inhibidores ECA. La farmacocinética del Captopril administrado oralmente ha sido evaluada por varios investigadores. Según estudios científicos su perfil farmacocinético, incluye el área bajo la curva (ABC) y la Concentración máxima (C_{máx.}); Vertes y col. demostraron que ésta es lineal para dosis entre 10 y 150 mg, en las cuales se ha alcanzado una C_{máx.} plasmática de 800 ng/ml y ABC de 1.150 ng/hora/ml.⁷

El Captopril se metaboliza en el plasma por oxidación. Después de la absorción es oxidado en el plasma a Captopril disulfuro, su principal metabolito, y a mezclas de disulfuros con compuestos tioles endógenos. El Captopril no tiene circulación enterohepática, por eso su acción antihipertensiva la ejerce la molécula intacta. El Cuadro 1, muestra los valores farmacocinéticos más importantes.

Diseño metodológico, intervalo y período de muestreo

En la determinación de la equivalencia química se siguieron los métodos propuestos en la farmacopea XXII. Para la bioequivalencia se siguió

Cuadro 1
Valores farmacocinéticos del Captopril

IECA	Tiempo para niveles plasmáticos por vía oral	% Absorción	Unión a proteínas	t _{1/2}		ELIMINACION		
				Función renal normal	Daño Renal	24 horas		DIALIZABLE
						Total	Sin cambio	
CAPTOPRIL	0,5-1,5 horas	75%	25-30%	<2 h	3,5-32 horas	95%	40-50% en orina	SI

Fuente: *Drugs Facts and comparisons St. Louis 1988 ed. p. 631*

un diseño factorial de bloques balanceados incompleto (DBBI).

Para tal efecto, se administró una dosis de 50 mg de Captopril a dos grupos: el grupo I conformado por 8 voluntarios sanos de sexo masculino y el grupo II por 8 voluntarios sanos de sexo femenino, evaluados clínicamente antes y después del experimento. Se recolectaron muestras de sangre a cada participante antes de ingerir el medicamento (tiempo cero) y después de tomar la dosis de Captopril, a los 15,30,45,60,90,120,180 y 240 minutos.

Teniendo en cuenta que la vida media del Captopril está entre 1 y 2 horas, se determinó finalizar el muestreo cuatro horas, después de administrado el medicamento.

Hipótesis

$$H_{01} : (AB)_y = 0$$

donde A = medicamento B= tiempo

Existe paralelismo en la cinética (medicamento-tiempo), con respecto a las concentraciones plasmáticas medias.

$$H_1 : (AB)_y \text{ Diferente } 0$$

No existe paralelismo en la cinética (medicamento-tiempo), con respecto a las concentraciones plasmáticas medias.

$$H_{02} : A_1 = A_2 = A_3$$

Significa que el medicamento alcanza igual concentración media plasmática de Captopril; es decir, no existen diferencias significativas cuando el paciente tome por vía oral, cualquiera de los medicamentos,

identificados con los números 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8, con respecto a la concentración media plasmática de Captopril.

$$H_2 : \text{Al menos}$$

un medicamento es diferente:

O sea, que por lo menos un medicamento presenta diferencias significativas cuando el paciente tome cualquiera de los medicamentos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, por vía oral con respecto a la concentración media plasmática de Captopril

$$H_{03} : C_1 = C_2 \text{ donde } C = \text{sexo}$$

El sexo no explica las variaciones de la concentración media plasmática de Captopril.

$$H_3 : C_1 \text{ Diferente } C_2:$$

El sexo si explica las variaciones de concentración media plasmática de Captopril.

Naturaleza y estructura del diseño experimental

Para el estudio se utilizó un diseño factorial de bloques balanceados incompleto (DBBI), a doble ciego-cruzado, con 16 voluntarios sanos distribuidos en dos grupos. Los tres factores contemplados fueron:

1. Factor medicamento: con ocho niveles que corresponden a ocho marcas comerciales diferentes de Captopril, las cuales fueron administradas en dosis única de 50 mg.

2. Factor sexo: se hizo el diseño para ambas poblaciones por separado. El grupo I para la población masculina y el grupo II para la población femenina.

3. Factor tiempo: corresponde al tiempo asignado para la toma de muestra.

Población

La población para este experimento estuvo conformada por 20 voluntarios sanos de la Universidad de Antioquia y de la ciudad de Medellín, con edades entre 18 - 25 años; esta población se inscribió al azar y los escogidos fueron sometidos a un riguroso examen médico y clínico antes y después del experimento.

Características de los voluntarios escogidos

Para el estudio se seleccionaron 8 mujeres y 8 hombres con las siguientes características: Edad promedio: 23 años; Sexo: 8 hombres y 8 mujeres, estatura promedio: para los hombres 1,70 m, para las mujeres 1,63 m y peso promedio: para los hombres 71 k para las mujeres 52 k.

Condiciones de la prueba

- Los voluntarios no ingirieron desde ocho días antes a la prueba: bebidas alcohólicas, café, sustancias homeopáticas, medicamentos, ni alimento alguno desde las 21 horas del día anterior a la prueba.

- Los voluntarios recibieron una dosis única de 50 mg de Captopril.

- Las muestras de sangre fueron tomadas siempre al mismo tiempo, con intervalos de cinco minutos entre un voluntario y otro.

Justificación del diseño experimental

El diseño de bloques balanceados incompleto se escogió porque:

1. Permite analizar una gran cantidad de productos, sin ser necesario que cada sujeto reciba cada uno de los productos.

2. Se disminuye la deserción porque evita que el tiempo total del estudio sea muy prolongado.

3. Minimiza las variaciones interindividuales.

Ejecución

Elaboración, refinamiento y adaptación de los instrumentos para medir la concentración plasmática contra el tiempo:

- Se escogió para determinar la concentración plasmática, el método por cromatografía en columna de alta resolución (HPLC).

- Todas las muestras fueron tratadas de la misma manera y almacenadas bajo condiciones iguales de luz, temperatura y tiempo.

- Las muestras de sangre se obtuvieron antes y después de la administración de la dosis única seleccionada, 50 mg según el diseño expuesto anteriormente.

- El método definitivo del bioensayo, se obtuvo de los resultados del preensayo y de varias alternativas estudiadas.

Muestras

Los ocho productos comerciales seleccionados, se adquirie-

ron en diferentes farmacias de la ciudad de Medellín, elegidas al azar, y se codificaron con los números del 1 al 8.

Análisis fisicoquímicos

Para los ensayos fisicoquímicos, se utilizaron los métodos recomendados por la USP XXII p. 2097.

Método de cuantificación de Captopril en plasma

Antes de iniciar el bioensayo se realizaron preensayos, para estandarizar el proceso analítico, de tal manera que el método fuera seguro, específico y reproducible. Todas las determinaciones del preensayo y del ensayo, se compararon contra un estándar externo, se corrigieron con un blanco de plasma, de cada voluntario antes de tomar el medicamento (tiempo cero). Se hicieron varios ensayos, basados en la literatura encontrada, y en el método presentado por JARROTT.⁸

Se escogió la detección y cuantificación por HPLC, por ser este método de separación el más sensible y el que mejor especificidad ofreció.

Análisis y discusión de resultados

Los parámetros medidos y los resultados de los análisis fisicoquímicos efectuados a cada producto presentaron concordancia con las especificaciones requeridas en la USP XXII p. 2097.

Para realizar el bioensayo, se partió de tabletas que cumplieron

con la prueba de disolución y que tenían el mismo contenido de principio activo.

El parámetro estadístico de comparación utilizado, de acuerdo con las hipótesis propuestas para analizar los resultados del bioensayo, fue el análisis de varianza (ANOVA) del diseño factorial a tres vías, para explicar las variaciones del efecto (concentración plasmática).

Determinación de la biodisponibilidad relativa

La biodisponibilidad relativa, se expresará en función del área bajo la curva (ABC), -obtenida según la regla trapezoidal- nivel plasmático-tiempo. Como la simple expresión de área bajo la curva, carece de significado en ausencia de puntos de referencia, se utilizó en el presente trabajo como forma de expresión de la bioequivalencia, la biodisponibilidad relativa:

Biodisponibilidad relativa =

$(ABC)_{\text{problema}} / (ABC)_{\text{referencia}}$

Dado que este estudio no se llevó hasta la fase de eliminación, el ABC, se calculó desde el tiempo 0 hasta el tiempo 4 horas.

Determinación de la bioequivalencia

Se compararon uno contra otro los resultados del ABC, obtenidos de cada una de las ocho formulaciones, con el fin de encontrar la bioequivalencia. Los valores encontrados en la concentración plasmática vs.

tiempo en mujeres, en hombres y en forma global, para los ocho medicamentos, se registran en las tablas y en el gráfico siguientes.

El ANOVA y la comparación de los resultados obtenidos se hizo en forma global (de los 16 voluntarios sanos), porque en este estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas, de la concentración

plasmática media entre hombres y mujeres.

De este análisis se puede deducir que:

Para la hipótesis 1

Existe interacción entre las variables medicamento y tiempo, es decir no existe paralelismo de la respuesta en concentración media

Cuadro 2
RESULTADO DEL ENSAYO BIOLÓGICO
MEDICAMENTO vs. TIEMPO HOMBRES

TIEMPO Minutos	CONCENTRACION PLASMÁTICA µg/ml							
	Medic.1	Medic.2	Medic.3	Medic.4	Medic.5	Medic.6	Medic.7	Medic.8
15	1,01	0,86	0,92	1,04	0,92	1,04	1,02	0,94
30	0,86	0,60	1,02	0,79	1,01	0,95	1,03	1,12
45	0,84	0,59	1,06	0,75	0,81	0,76	0,77	0,85
60	0,71	0,50	0,89	0,72	0,74	0,57	0,62	0,62
90	0,59	0,56	0,75	0,71	0,63	0,55	0,56	0,59
120	0,56	0,47	0,65	0,67	0,60	0,58	0,57	0,56
180	0,50	0,56	0,56	0,62	0,51	0,44	0,47	0,62
240	0,44	0,38	0,45	0,65	0,34	0,50	0,56	0,53

Cuadro 3
RESULTADO DEL ENSAYO BIOLÓGICO
MEDICAMENTO vs. TIEMPO MUJERES

TIEMPO Minutos	CONCENTRACION PLASMÁTICA µg/ml							
	Medic.1	Medic.2	Medic.3	Medic.4	Medic.5	Medic.6	Medic.7	Medic.8
15	0,95	0,96	0,93	1,03	1,11	0,93	0,86	0,95
30	0,82	0,62	0,96	0,83	0,86	0,68	0,91	0,97
45	0,75	0,51	1,05	0,66	0,69	0,68	0,76	0,87
60	0,64	0,45	0,83	0,60	0,70	0,82	0,70	0,60
90	0,60	0,46	0,71	0,62	0,66	0,68	0,72	0,68
120	0,54	0,53	0,63	0,56	0,61	0,53	0,66	0,72
180	0,72	0,51	0,52	0,72	0,55	0,42	0,57	0,60
240	0,58	0,39	0,43	0,52	0,48	0,47	0,58	0,57

Cuadro 4
RESULTADO DEL ENSAYO BIOLÓGICO
MEDICAMENTO vs. TIEMPO GLOBAL

TIEMPO Minutos	CONCENTRACION PLASMÁTICA µg/ml							
	Medic.1	Medic.2	Medic.3	Medic.4	Medic.5	Medic.6	Medic.7	Medic.8
15	0,98	0,91	0,92	1,04	1,01	0,99	0,94	0,94
30	0,84	0,61	0,99	0,81	0,94	0,82	0,97	1,05
45	0,80	0,55	1,05	0,71	0,75	0,72	0,77	0,86
60	0,87	0,48	0,86	0,66	0,72	0,69	0,66	0,61
90	0,59	0,51	0,73	0,66	0,65	0,62	0,64	0,64
120	0,55	0,50	0,64	0,61	0,61	0,56	0,61	0,64
180	0,61	0,53	0,54	0,62	0,53	0,43	0,52	0,61
240	0,51	0,39	0,44	0,58	0,41	0,49	0,57	0,55

Rosalba Alzate de Saldaña y otros

plasmática entre los medicamentos por cada nivel de tiempo, con un $p = 0,00$

Para la hipótesis 2

La respuesta de la concentración media plasmática de Captopril, por cada medicamento, presenta diferencias altamente significativas;

$$p = 0,00$$

Para la hipótesis 3

No se presenta la interacción entre las variables medicamento y sexo, es decir, existe paralelismo de

la respuesta de la concentración media plasmática entre el medicamento por cada nivel de sexo;

$$p = 0,545$$

Para determinar la bioequivalencia se aplicó la ecuación de Warner y Nelson.

De acuerdo con la definición de bioequivalencia: concentración plasmática en tiempo y en extensión, se decidió utilizar el análisis trapezoidal de las áreas bajo la curva, para determinar la biodisponibilidad relativa y la bioequivalencia relativa. En el presente trabajo se tomó como refe-

Cuadro 5
RELACION DEL AREA BAJO LA CURVA (ABC)
DE LA CONCENTRACION PLASMATICA MEDIA
CON RESPECTO AL MEDICAMENTO 4

TIEMPO MEDICAM.	15	30	45	60	90	120	180	240
1	94	96	100	102	100	97	96	96
2	88	84	81	80	78	78	80	79
3	89	98	110	117	118	116	109	103
4	100	100	100	100	100	100	100	100
5	98	103	105	106	106	103	99	95
6	95	97	98	99	99	97	92	86
7	90	98	104	104	102	101	98	96
8	91	101	109	104	109	103	103	101

Cuadro 6
CUADRO COMPARATIVO DE LA CONCENTRACION PLASMATICA MEDIA Y LA
CONCENTRACION IN VITRO DE CAPTOPRIL OBTENIDA A LOS 15 MINUTOS

MEDICA MENTO	CONCENTRACION PLASMATICA MEDIA OBTENIDA, EXPRESADA EN $\mu\text{g/ml}$	%DISUELTO EN HCl 0,1 N SEGUN METODO USP XXII	CANTIDAD CALCULADA EN $\mu\text{g/ml}$ QUE PREDECE EL 75% DE ABSORCION
1	0,98	95,24	0,850
2	0,91	94,36	0,842
3	0,92	94,44	0,843
4	1,04	98,60	0,880
5	1,01	98,20	0,877
6	0,99	97,20	0,868
7	0,94	96,88	0,865
8	0,94	96,78	0,864

rencia el producto codificado como el número cuatro, que alcanzó el mayor nivel de concentración plasmática a los 15 minutos y el mayor valor de ABC.

Conclusiones

Los resultados obtenidos y su respectivo análisis, permiten concluir que:

1. Los ocho productos comerciales son químicamente equivalentes; es decir, cumplen dentro de las variaciones permitidas, con los parámetros fisicoquímicos establecidos en la USP XXII y aceptados oficialmente en Colombia.

2. Los ocho productos estudiados, alcanzan concentraciones plasmáticas medias entre 0,91 y 1,04 µg/ml en 15 minutos, valores que se encuentran dentro del índice terapéutico -que para el Captopril es muy amplio- por lo tanto todos los medicamentos son biodisponibles.

3. Con respecto a la bioequivalencia relativa, ésta se determinó apoyados en Velazquez (1993) y analizando al ABC acumulada a 4 horas, se observa en los resultados un grupo homogéneo de seis productos, que son bioequivalentes comparados entre ellos. Los medicamentos codificados como el N° 2 y 3 presentan desviaciones que hacen pensar en una bioinequivalencia relativa.

4. De acuerdo con los resultados obtenidos y presentados en el cuadro 6, podemos decir que hay correspondencia entre los resultados obtenidos en la velocidad de disolución *in vitro* con el valor de la concentración plasmática vs. tiempo en la prue-

ba *in vivo*. De tal manera, cuando se obtiene un valor en la prueba de disolución de 95,24% en 15 minutos, se puede predecir que ese medicamento alcanzará una concentración plasmática en 15 minutos equivalente como mínimo al 75% de la dosis administrada, a individuos sanos.

5. Los resultados inducen a continuar con el estudio de la equivalencia terapéutica, porque con medicamentos como el Captopril, que tiene un índice terapéutico tan amplio, una bioequivalencia relativa, no da por sentada una equivalencia terapéutica. La pregunta que se plantea es: ¿qué nivel de bioinequivalencia tendrá como consecuencia una falta de equivalencia terapéutica? Esta pregunta sólo podrá responderse con estudios posteriores que tengan como objetivo la equivalencia terapéutica.

6. El estudio mostró que los ocho productos son biodisponibles, por tanto se puede afirmar que es independiente para el médico prescribir uno u otro de los medicamentos estudiados. Si se tiene en cuenta las diferencias de precio que existe entre ellos, se podrá hacer tratamientos con confianza y seguridad a menor costo.

De esta experiencia han derivado varios elementos de gran importancia:

- A nivel metodológico y para futuros trabajos, aporta un método analítico por cromatografía líquida de alta resolución, más sencillo que el método por radioanálisis.

- A nivel del Centro de Investigaciones de la Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia, generó una infraestruc-

tura para futuros trabajos en esta línea que hasta ahora en el país había sido trabajada en forma muy tímida.

• La creación de nuevas áreas de trabajo interdisciplinario e interinstitucional, fortaleció la integración y la cooperación entre la Universidad y la Industria Farmacéutica.

• El estudio mostró que la calidad de un producto no está directamente relacionada con su precio al público, por tanto mayor precio no significa mayor bondad y menor precio no quiere decir ineffectividad, lo cual fortalece la posición de los productos con nombre genérico.

Bibliografía

1. FERNANDEZ Sánchez, Eduardo. *Biofarmacia*. Universidad de la Habana - Cuba- Tomo I y II. 1988.
2. TIMMINS P. JACKSON I.M. WANT Y.J., *Factors affecting Captopril stability in aqueous solution*. International Journal of Pharmaceutics II (1982) 329-336.
3. CID, E. Cárcamo Edison. *Introducción a la Farmacocinética*. Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico. OEA. Monografía No. 25. Washington D.C. 1982.
4. CID, E. Cárcamo. *Cinética de disolución de Medicamentos*, Monografía Científica No. 24. Serie Química, Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico, OEA. Washington D.C. p. 102. 1982.
5. ISAZA M. Carlos, ISAZA M. Gustavo, MARULANDA Tulio, FUENTES Jesualdo. *Fundamentos de Farmacología en Terapéutica*. 2a ed. Celsus Editorial. 1992. p. 23.
6. CADORNIGA R. En *Farmacología Velásquez*. Farmacocinética. Ed. 1993. p. 60.
7. VERTES, Victor and HAYNE, Robert. *Comparative Pharmacokinetics of Captopril, Enalapril and Quinapril*. The American Journal of Cardiology. vol. 69, april 2 of 1992 p.8C.
8. JARROTA, ANDERSON, R. HOOPER, and W.J. LOUIS. *High Performance Liquid Chromatographic Analysis of Captopril in Plasma*: Journal Pharmaceutical Sciences. Vol. 70 No. 6 june 1991, p. 665 - 667