



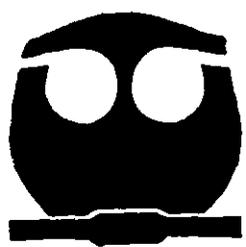
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE RANITIDINA UTILIZANDO LOS VASOS PEAK VS. LOS VASOS USP"

2955-21

TESIS MANCOMUNADA QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTAN: LUIS ALFREDO BOLAÑOS LOPEZ EDUARDO GABRIEL QUIROZ HERNANDEZ



MEXICO, D. F.



2001

EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**Jurado asignado:**

**Presidente** Prof. Helgi Helen Jung Cook  
**Vocal** Prof. María del Socorro Alpizar  
**Secretario** Prof. José Manuel Morales Hernández  
**1er. Suplente** Prof. Liz Jannet Medina Reyes  
**2º. Suplente** Prof. María Josefa Bernad Bernad

**Sitio donde se desarrolló el tema:** Laboratorio de Biofarmacia, Conjunto E de la Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

**Asesor del tema:**



Dra. Helgi Helen Jung Cook

**Sustentantes:**



Luis Alfredo Bolaños López



Eduardo Gabriel Quiroz Hernández

## DEDICATORIA

A mis padres Martha y Gerardo por todo su amor, cariño, apoyo y comprensión, por brindarme la oportunidad de vivir y llegar hasta donde estoy. Los quiero mucho.

A mi abuelita Socorro por ser mi segunda mamá, por cuidarme y quererme durante toda mi vida. Mamá gracias, te quiero mucho.

A mi Tío Rafael por ser testigo de mi infancia, por todo su cariño y apoyo en cada momento de mi vida.

A mi Tío Eduardo por su cariño y total apoyo.

A toda mi familia por todo su cariño y apoyo.

A Luis por compartir este momento tan especial en nuestra vida académica y profesional.

A la Dra. Helgi por su tiempo y apoyo incondicional.

A cada uno de mis compañeros y amigos del Instituto Don Bosco y de la Facultad de Química por compartir estas dos inolvidables etapas de mi vida.

Eduardo Gabriel

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Helgi Jung Cook por la supervisión y absoluto apoyo en la realización de este trabajo, siendo así un ejemplo a seguir en mi vida profesional.

Al Prof. Manuel Morales por brindarme todas las facilidades para elaborar el presente trabajo en el Laboratorio 113 del Edificio E de la Facultad de Química, y por la revisión del mismo.

A la Profa. Ma. Del Socorro Alpizar por su asesoría y por todo el apoyo en la realización de este trabajo, así como por la revisión del mismo.

A la Profa. Lourdes Mayet por su apoyo en el estudio de valoración.

Al Prof. Juan Manuel por la asesoría proporcionada.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser hoy en día la Máxima Casa de Estudios.

Eduardo Gabriel

## **DEDICATORIA**

A Dios y a la Vida, por otorgarme una familia que me diera la capacidad y el reto de existir y reclamar ser un profesionalista.

A mis Padres Alfredo y Felipa, sin ese preciso instante nada de esto hubiera pasado; a Alejandro, un hermano sin igual (no cambies nunca Chiquilito) y Raffi. Tanto en los momentos tristes como felices siempre seremos una coincidencia: una familia.

Al Chatito†, Tutíomono† y Robert† (mi otro hermano): gracias por haberme dejado conocerles. Por el día en que estemos juntos otra vez, salud!

A la Dra. Helgi, por su apoyo incondicional, la dedicación de su tiempo y sobre todo por ser una gran persona y ejemplo a seguir. Sin su apoyo difícilmente existiera este trabajo.

No los defraudaré. Luis Alfredo

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme ser parte de ella y en especial a la Facultad de Química por mostrarme el derecho y la obligación que cada estudiante tiene al conocimiento, pero sobre todo a aprender de los demás universitarios.

Al Profe Manolo, Mtra. Socorro (gracias por soportarme en sus clases), Mtra. Lourdes y Mtro. Manuel, quienes cordialmente nos proporcionaron sus conocimientos y auxiliaron en la realización de este trabajo.

Al Mtro. Raúl Garza, gracias por su apoyo durante toda la carrera.

Eduardo (Smily): gracias por ser un buen colega de trabajo pero sobre todo un excelente amigo, gracias por aguantarme.

A mis abuelos, tíos y primos, gracias por estar siempre juntos.

A todos y cada uno de mis amigos que han estado conmigo desde la primaria, a la banda de la prepa y la rondalla y a todos mis amigos de la Facultad. en especial al excelente Grupo 14 y los Bicigodos por todos esos momentos compartidos: clases, exámenes, las mejores fiestas (Xochimilco no se olvida), las convivencias en las Islas, viajes al Cervantino, viernes y sábados de fútbol y demás recuerdos de angustia, júbilo, tristeza, risas y felicidad que solamente los cómplices comparten. Si me abstengo de escribir nombres lo hago para evitar omitir a alguno de ustedes. Tú sabes que estás en la lista.

A mis mejores amigos, ustedes saben que lo son.

Luis Alfredo

## INDICE GENERAL

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	1
II. GENERALIDADES.....	4
2.1 Disolución.....	5
2.2 Teorías de disolución.....	5
2.3 Condiciones sink.....	6
2.4 Factores que afectan la velocidad de disolución.....	7
2.5 Efectos de los parámetros de prueba sobre la velocidad de disolución.....	9
2.6 Aplicaciones de una prueba de disolución.....	9
2.7 Equipos de disolución.....	10
2.7.1 Canastila Giratoria (Equipo 1) .....	11
2.7.2 Equipo de Paletas (Equipo 2) .....	13
2.7.3 Cilindro Reciprocante (BIO-DIS) (Equipo 3) .....	16
2.8 Vasos Peak.....	18
2.9 Monografía de ranitidina.....	22
2.9.1 Propiedades fisicoquímicas de la ranitidina.....	22
2.9.2 Propiedades farmacológicas de la ranitidina.....	24
2.9.2.1 Farmacocinética y farmacodinamia.....	24
2.9.2.2 Reacciones adversas.....	27
2.9.2.3 Interacciones Farmacológicas.....	27
2.9.2.4 Usos terapéuticos.....	28
III. PARTE EXPERIMENTAL.....	29
3.1 Selección de lotes.....	30
3.2 Pruebas de control de calidad.....	31
3.2.1 Peso promedio.....	31
3.2.2 Dureza.....	32
3.2.3 Friabilidad.....	32
3.2.4 Desintegración.....	32
3.2.5 Valoración.....	33
3.2.6 Uniformidad de dosis.....	34

**INDICE GENERAL (Continuación...)**

	<b>Pág.</b>
3.3 Validación del sistema analítico para cuantificar ranitidina.....	35
3.3.1 Linealidad del sistema.....	35
3.3.2 Precisión del sistema.....	36
3.3.3 Estabilidad de la muestra.....	37
3.3.4 Influencia del filtro.....	37
3.4 Validación del método analítico para cuantificar ranitidina.....	38
3.4.1 Linealidad y exactitud del método.....	38
3.4.2 Precisión del método.....	40
3.5 Perfiles de disolución.....	40
IV. RESULTADOS.....	42
4.1 Control de calidad.....	43
4.1.1 Resultados de pruebas físicas.....	43
4.1.2 Resultados de pruebas químicas.....	45
4.1.2.1 Valoración.....	45
4.1.2.2 Uniformidad de dosis.....	45
4.2 Estudio de disolución.....	46
4.2.1 Validación del método analítico para la cuantificación de ranitidina en el medio de disolución.....	46
4.2.1.1 Linealidad del sistema.....	46
4.2.1.2 Precisión del sistema.....	48
4.2.1.2.1 Repetibilidad del sistema.....	48
4.2.1.2.2 Reproducibilidad del sistema.....	48
4.2.1.3 Estabilidad de la muestra.....	49
4.2.1.4 Influencia del filtro.....	49
4.2.1.5 Linealidad del método.....	50
4.2.1.6 Exactitud del método.....	54
4.2.1.7 Precisión del método.....	55
4.2.1.7.1 Repetibilidad del método.....	55
4.2.1.7.2 Reproducibilidad del método.....	55
4.2.2 Perfiles de disolución.....	56

**INDICE GENERAL (Continuación...)**

	Pág.
V. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	69
5.1 Control de calidad.....	70
5.2 Validación del sistema analítico para cuantificar ranitidina en el medio de disolución.....	71
5.3 Validación del método analítico para cuantificar ranitidina en el medio de disolución.....	72
5.4 Estudios de disolución.....	72
5.4.1 Estudios de disolución utilizando vasos USP.....	72
5.4.2 Estudios de disolución utilizando vasos Peak.....	75
5.4.3 Estudios de disolución comparando vasos Peak vs. vasos USP.....	78
5.4.4 Tiempo medio de disolución.....	80
5.4.5 Cinética de disolución y tiempo de vida media.....	80
VI. CONCLUSIONES.....	82
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	85
APÉNDICE.....	90

**INDICE DE TABLAS**

<b>TABLA</b>	<b>CONTENIDO</b>	<b>Pág.</b>
TABLA I	Productos utilizados en el estudio de disolución.....	30
TABLA II	Metodología utilizada para evaluar la linealidad del sistema.....	36
TABLA III	Metodología utilizada para evaluar la linealidad del método.....	38
TABLA IV	Preparación de las soluciones de estándar adicionado.....	39
TABLA V	Resultados de pruebas físicas de los productos en estudio.....	43
TABLA VI	Contenido de principio activo de los productos en estudio.....	45
TABLA VII	Uniformidad de dosis .....	45
TABLA VIII	Linealidad del sistema. Analista I.....	46
TABLA IX	Linealidad del sistema. Analista II.....	47
TABLA X	Repetibilidad del sistema. Analista I.....	48
TABLA XI	Repetibilidad del sistema. Analista II.....	48
TABLA XII	Reproducibilidad del sistema entre analistas.....	49
TABLA XIII	Estabilidad de las muestras.....	49
TABLA XIV	Influencia de los filtros evaluados.....	50
TABLA XV	Linealidad del método. Producto A.....	51
TABLA XVI	Linealidad del método. Producto B.....	51
TABLA XVII	Linealidad del método. Producto C.....	52

**INDICE DE TABLAS (Continuación...)**

<b>TABLA</b>	<b>CONTENIDO</b>	<b>Pág.</b>
TABLA XVIII	Linealidad del método. Producto D.....	52
TABLA XIX	Linealidad del método. Producto E.....	53
TABLA XX	Exactitud del método.....	54
TABLA XXI	Repetibilidad del método.....	55
TABLA XXII	Reproducibilidad del método entre analistas.....	55
TABLA XXIII	Perfiles de disolución para el producto A en vasos USP y Peak....	56
TABLA XXIV	Perfiles de disolución para el producto B en vasos USP y Peak....	57
TABLA XXV	Perfiles de disolución para el producto C en vasos USP y Peak....	57
TABLA XXVI	Perfiles de disolución para el producto D en vasos USP y Peak....	58
TABLA XXVII	Perfiles de disolución para el producto E en vasos USP y Peak....	58
TABLA XXVIII	Factor de similitud entre lotes de un mismo producto utilizando vasos USP.....	74
TABLA XXIX	Factor de similitud entre el medicamento de referencia y los medicamentos de prueba utilizando vasos USP.....	74
TABLA XXX	Factor de similitud entre lotes de un mismo producto utilizando vasos Peak.....	76
TABLA XXXI	Factor de similitud entre el medicamento de referencia y los medicamentos de prueba utilizando vasos Peak.....	77
TABLA XXXII	Factor de similitud vasos Peak vs. vasos USP.....	78



## INDICE DE TABLAS (Continuación...)

TABLA	CONTENIDO	Pág.
TABLA XXXIII	Tiempo medio de disolución de los productos evaluados.....	80
TABLA XXXIV	Coefficientes de correlación para establecer la cinética de disolución de los productos evaluados.....	81
TABLA XXXV	Tiempos de vida media ( $t^{1/2}$ ) y cinéticas de disolución de los productos evaluados.....	81

**INDICE DE FIGURAS**

<b>FIGURA</b>	<b>CONTENIDO</b>	<b>Pág.</b>
FIGURA I	Peso promedio de tabletas comerciales con ranitidina 300 mg.....	44
FIGURA II	Dureza de tabletas comerciales con ranitidina 300 mg.....	44
FIGURA III	Friabilidad de tabletas comerciales con ranitidina 300 mg.....	44
FIGURA IV	Tiempo de desintegración de tabletas comerciales con ranitidina 300 mg..	44
FIGURA V	Linealidad del sistema (Analista I).....	46
FIGURA VI	Linealidad del sistema (Analista II).....	47
FIGURA VII	Linealidad del Método por Sd. Adicionado (Curvas de Sd. Adicionado y Curva del Sistema).....	53
FIGURA VIII	Linealidad del Método por Sd. Adicionado (Cantidad recuperada de ranitidina).....	54
FIGURA IX	Perfil de disolución producto A1.....	59
FIGURA X	Perfil de disolución en cada vaso Producto A1.....	59
FIGURA XI	Perfil de disolución producto A2.....	60
FIGURA XII	Perfil de disolución en cada vaso Producto A2.....	60
FIGURA XIII	Perfil de disolución producto B1.....	61
FIGURA XIV	Perfil de disolución en cada vaso Producto B1.....	61
FIGURA XV	Perfil de disolución producto B2.....	62

**INDICE DE FIGURAS (continuación....)**

<b>FIGURA</b>	<b>CONTENIDO</b>	<b>Pág.</b>
FIGURA XVI	Perfil de disolución en cada vaso Producto B1.....	62
FIGURA XVII	Perfil de disolución producto C1.....	63
FIGURA XVIII	Perfil de disolución en cada vaso Producto C1.....	63
FIGURA XIX	Perfil de disolución producto C2.....	64
FIGURA XX	Perfil de disolución en cada vaso Producto C2.....	64
FIGURA XXI	Perfil de disolución producto D1.....	65
FIGURA XXII	Perfil de disolución en cada vaso Producto D1.....	65
FIGURA XXIII	Perfil de disolución producto D2.....	66
FIGURA XXIV	Perfil de disolución en cada vaso Producto D2.....	66
FIGURA XXV	Perfil de disolución producto E1.....	67
FIGURA XXVI	Perfil de disolución en cada vaso Producto E1.....	67
FIGURA XXVII	Perfil de disolución producto E2.....	68
FIGURA XXVIII	Perfil de disolución en cada vaso Producto E2.....	68
FIGURA XXIX	Perfiles de disolución de los productos en estudio utilizando vasos USP..	73
FIGURA XXX	Perfiles de disolución de los productos en estudio utilizando vasos Peak.	76



Actualmente la prueba de disolución es una herramienta de gran importancia en la evaluación de la calidad de un medicamento ya que permite garantizar la uniformidad de un producto final.

Adicionalmente se ha demostrado que la prueba de perfil de disolución es importante para evaluar los perfiles de un fármaco puro, así como el que está contenido en una forma farmacéutica, con los cuales se aporta información en relación al comportamiento de la liberación del principio activo en función del tiempo, cuyos resultados proporcionan la consistencia entre lotes.

Es por ello que la NOM-177-SSA1-1998 y la FEUM 7ª edición han incluido algunas monografías para esta prueba de perfil de disolución, entre las cuales se encuentra la ranitidina, fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica, así como en cualquier condición que requiera la disminución de la secreción gástrica y de ácido.

Este fármaco, al estar contenido en una forma farmacéutica sólida (tabletas) es un producto con características desintegrantes, cuyas partículas son largas de forma no-esferoidal, con antecedentes de problemas de disolución.

En el año de 1996 se propone un vaso alterno al vaso USP convencional para el aparato USP No. 2. Estudios realizados con este vaso, conocido como vaso Peak, han demostrado que se obtienen resultados más reproducibles y confiables que en los vasos tradicionales al eliminar los problemas de hidrodinamia que se presentan en el fondo hemisférico de los vasos tradicionales, debido al diseño de los mismos: una aguja invertida moldeada en el fondo del vaso, el cual elimina la formación de un cono de material depositado en el fondo del vaso (debajo de la paleta del equipo de disolución) debido a que esta es una zona de pobre agitación. El diseño de aguja invertida fuerza al material a no depositarse en el fondo desplazándolo a las áreas del vaso donde la hidrodinamia es más uniforme, lo cual asegura que el total de la forma farmacéutica esté expuesta al medio de disolución.



Se sugiere utilizar los vasos Peak en fármacos con problemas de solubilidad, que presenten partículas amorfas de tamaño largo, así como en formulaciones de liberación rápida en las cuales se forma un cono de material insoluble en el fondo de los vasos convencionales.

Considerando que la ranitidina presenta estas características y a que en nuestro país existe poca información acerca del uso de estos vasos, se llevó a cabo el presente trabajo cuyos objetivos fueron:

- Evaluar la similitud de los productos conteniendo ranitidina (300 mg) existentes en el mercado nacional.
- Comparar los perfiles de disolución de tabletas comerciales de ranitidina al utilizar los vasos Peak y vasos USP tradicionales.
- Establecer el beneficio que pudiera otorgar el uso de los vasos Peak.



## 2.1) DISOLUCIÓN.

La disolución es el proceso por el cual un sólido con ciertas características de solubilidad entra en solución. Noyes y Whitney, sugieren que la velocidad de disolución de una sustancia se determina por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. Desarrollaron la ecuación matemática que relaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad de un sólido. Esta ecuación es la fórmula básica de los tratamientos matemáticos del fenómeno de disolución<sub>(1)</sub>.

$$\frac{dc}{dt} = kA (C_s - C_t)$$

Donde:

$dc/dt$  : velocidad de disolución de la sustancia.

A : área superficial del fármaco expuesto al medio de disolución.

$C_s$  : concentración de saturación (máxima solubilidad).

$C_t$  : concentración del fármaco en el medio de disolución al tiempo t.

k : es una constante de disolución.

## 2.2) TEORIAS DE DISOLUCIÓN.

Existen varias teorías que tratan de explicar el fenómeno de disolución.

Nerst enunció la teoría de la película de difusión en la cual se asume que existe una capa líquida de longitud h, en el cual la velocidad en dirección x (perpendicular a la superficie del sólido) es insignificante; a distancias mayores de h, dado que existe un rápido movimiento del solvente, no existe un gradiente de concentración en esta región, por lo

tanto la velocidad de disolución está determinada por un movimiento de difusión de las moléculas en la capa líquida.

Brunner, utilizando la primera ley de difusión de Fick y la teoría de la película de Nerst incluyó en su ecuación el coeficiente de difusión  $D$ , el espesor de la capa de difusión  $h$ , el volumen del medio de disolución  $V$ , con ello formuló la siguiente ecuación:

$$\frac{dc}{dt} = K_2 \frac{D_s (C_s - C_t)}{Vh}$$

En donde la constante de proporcionalidad  $K_2$  es conocida como la constante de velocidad de disolución intrínseca y es característica de cada sustancia química.

La velocidad de disolución intrínseca puede definirse como la velocidad de disolución de sustancias puras bajo condiciones constantes de área superficial. Una definición más específica que describe la velocidad "verdadera" y no la velocidad "aparente" de disolución intrínseca puede ser expresada como la velocidad de transferencia de masa de la superficie de un sólido a la fase líquida<sub>(2)</sub>.

### 2.3) CONDICIONES SINK.

El término "Sink" se originó por el hecho, ya conocido desde hace mucho tiempo, de que la concentración de una sustancia en ambos lados de la capa epitelial de la pared del intestino lograba el equilibrio en un tiempo corto ya que el tracto gastrointestinal actuaba como un inmersor natural, provocando que la sustancia se absorbiera instantáneamente al momento en que se disuelve. Por lo tanto, bajo condiciones "in vivo", no hay

concentración remanente y el efecto retardante del gradiente de concentración sobre la velocidad de disolución no existe.

Para simular la condición "sink" in vivo, las pruebas de disolución in vitro se hacen utilizando un gran volumen de medio de disolución o un mecanismo por el cual el medio de disolución se refluja constantemente con solvente fresco a una velocidad específica, de tal manera que la concentración del soluto nunca alcanza más de 10 a 15 % de su máxima solubilidad. Si tal parámetro se mantiene, se dice que la prueba de disolución se lleva a cabo en condiciones sink sin influencia del gradiente de concentración.

#### 2.4) FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.

Los factores que pueden afectar la velocidad de disolución de las formas farmacéuticas se clasifican de la siguiente forma:

- Factores fisicoquímicos de las sustancias: solubilidad, tamaño de partícula, estado cristalino.
- Factores relacionados a la forma farmacéutica: formulación, diluentes y desintegrantes, lubricantes, método de granulación, fuerza de compresión.
- Factores relacionados con el equipo de disolución: diseño, velocidad de agitación, medio de disolución, alineamiento, centrado, automatización, calibración. Con respecto al medio de disolución son el pH, tensión superficial, viscosidad, desgasificación y fuerza iónica son factores que afectan a la velocidad de disolución.

Las propiedades fisicoquímicas de la sustancia son de gran importancia. La solubilidad acuosa de la sustancia es el principal factor que determina la velocidad de agitación. El área superficial de una sustancia se aumenta al reducir el tamaño de partícula, por lo que, reduciendo el tamaño de partícula se logran mejores resultados de disolución. La cristalinidad, estado amorfo, estado de hidratación y estructuras polimórficas también influyen en la velocidad de disolución.

La formulación de una forma farmacéutica puede alterar significativamente la disolución. La concentración y tipo de excipientes utilizados en la elaboración de una forma farmacéutica puede cambiar los resultados; los aglutinantes, desintegrantes y lubricantes utilizados pueden aumentar o disminuir la disolución de un producto.

Se ha demostrado que el proceso de fabricación de una forma farmacéutica influye en la disolución de los ingredientes activos. El método de granulación, tamaño de partícula, densidad, contenido de humedad y fuerza de compresión utilizada en un proceso de tableteo contribuyen a cambiar las características de velocidad de disolución de un producto final.

El diseño de equipo de disolución también afectan los resultados de disolución. Entre los factores que influyen se encuentran la geometría y estructura del contenedor, el tipo e intensidad de agitación, así como, la composición y volumen del medio de disolución, los cuales influyen en la dispersión de partículas desintegrables, la homogeneidad del fluido de disolución y la reproducibilidad del sistema de corrida en corrida. Los equipos más utilizados actualmente son los equipos USP de canastillas y paletas y el sistema abierto ó flujo continuo.



## 2.5) EFECTOS DE LOS PARAMETROS DE PRUEBA SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.

La relación entre la intensidad de agitación y la velocidad de disolución varía de acuerdo al tipo de agitación utilizada, el flujo laminar o turbulento en el sistema, la forma y diseño del agitador y las propiedades fisicoquímicas del sólido. Cuando se utiliza un dispositivo de agitación como en los equipos de canastilla, paletas, filtros giratorios, la velocidad de agitación genera un flujo que cambia continuamente la interfase líquido-sólido entre el solvente y la sustancia.

Dado que la solubilidad es dependiente de la temperatura, debe mantenerse un control cuidadoso, dentro de un rango de  $\pm 0.5$  °C.

La selección de un fluido apropiado para las pruebas de disolución depende en mayor parte de la solubilidad de la sustancia, así como razones prácticas y económicas, para simular las condiciones in vivo. Debe mantenerse condiciones de pH, tensión superficial, viscosidad y condiciones "sink". Debe elegirse un pH apropiado para cada sustancia, y de ser necesario tensoactivos y agentes humectantes que disminuyan el ángulo de contacto y mejoren el proceso de penetración del medio de disolución en la matriz. En el caso de procesos de difusión controlada, la velocidad de disolución disminuye al aumentar la viscosidad.

## 2.6) APLICACIONES DE UNA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

La prueba de disolución es útil para garantizar la reproducibilidad de lote a lote de la forma farmacéutica y la uniformidad de un producto final.



Como prueba fisicoquímica de control de calidad puede indicar, si la materia prima o proceso de producción está fuera de especificaciones.

Como indicador durante los estudios de desarrollo de un fármaco, de la forma farmacéutica tradicional, o de un sistema de entrega novedoso.

Los perfiles de disolución obtenidos durante los estudios de desarrollo del medicamento son particularmente útiles para intentar establecer correlación de parámetros de disolución "in vitro" con resultados de biodisponibilidad a efecto de establecer la bioequivalencia de productos genéricos<sup>1</sup>.

## 2.7) EQUIPOS DE DISOLUCIÓN.

En la actualidad existen 8 equipos de disolución oficiales los cuales están diseñados para evaluar diferentes formas farmacéuticas.

Los equipos de disolución generalmente se clasifican de acuerdo a su hidrodinamia, entre los que se encuentran el de matriz cubierto, los sistemas compartimentales de celda de flujo continuo abierto y los basados en el concepto de diálisis.

Dentro de los equipos oficiales para realizar pruebas farmacopeicas oficiales se encuentran:

- a) Canastilla giratoria. Método 1 USP. Oficial (FEUM 7ª.Ed., USP, BP)
- b) Equipo de paletas. Método 2 USP. Oficial (FEUM 7ª.Ed, USP, BP)

---

<sup>1</sup> Un medicamento genérico intercambiable es aquella especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia.

- c) Cilindro reciprocante. Método 3 USP. Oficial (USP)
- d) Celda de flujo continuo. Método 4 USP. Oficial (USP, BP)
- e) Paleta sobre disco. Método 5 USP. Oficial (USP)
- f) Cilindro giratorio Método 6 USP. Oficial (USP)
- g) Disco recíproco. Método 7 USP. Oficial (USP)
- h) Frascos giratorios. Método (s/n). Oficial (FEUM 7ª.Ed).

A continuación se describen las características, ventajas y desventajas de los equipos 1, 2 y 3, los cuales son los más utilizados.

### 2.7.1) Canastilla Giratoria (Equipo 1).

El equipo utiliza una canastilla de acero inoxidable malla 40, en la cual se coloca la forma farmacéutica y que gira dentro de un vaso conteniendo el medio de disolución. El vaso es de vidrio cilíndrico, de fondo hemisférico, tiene capacidad para 1000 mL de medio de disolución, esta equipado con una tapa que retarda la evaporación del medio y tiene un orificio para introducir el termómetro, la altura del vaso es de 16 a 17.5 cm de altura, y de 9.8 a 10.6 cm de diámetro interno y, sumergido en un baño de agua para mantener el medio de disolución a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La canastilla está dividida en dos partes, la parte superior está unida al eje del movimiento y la parte inferior es el cilindro de acero inoxidable malla 40, unido a la parte superior por 3 grapas. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla debe ser  $25 \pm 2$  mm. También consta de un eje transmisor un regulador de velocidad variable.

#### Ventajas:

Es fácil de utilizar.

- La forma farmacéutica se mantiene confinada en un área limitada.
- Es útil en tabletas o cápsulas que tienden a flotar.
- Se cuenta con calibradores USP para este equipo.



- Pueden efectuarse estudios de formas farmacéuticas de liberación sostenida.
- La forma farmacéutica esta completamente inmersa en el medio de disolución lo cual es esencial para el intercambio entre la fase sólido-líquido para producir resultados reproducibles.
- Es útil en el estudio de mecanismos de liberación de fármacos en matrices poliméricas.
- Existe poca interferencia mecánica de la forma farmacéutica.
- La temperatura se controla fácilmente.
- Se puede automatizar.
- El sitio de muestreo está definido.

#### Desventajas:

- Algunas formas farmacéuticas pueden generar gránulos o agregados que pueden ocluir la malla alterando los resultados.
- Las partículas que han pasado la malla tienden a agruparse en el perímetro de la canastilla.
- El material del que está hecho puede ser atacado por ácido clorhídrico 1N.
- Se forma una cámara de aire en la parte superior de la canastilla.
- Cuando se combina una alta velocidad de agitación y un polvo de baja densidad se genera un patrón turbulento que da lugar a falta de reproducibilidad en los resultados.
- La diferencia en tamaños de varilla ocasiona resultados poco reproducibles.
- No presenta buena inspección visual para observar el proceso de disolución de la forma farmacéutica.
- La exactitud y la precisión de los resultados, están influenciados por factores instrumentales como la vibración, velocidad de disolución, temperatura y excentricidad de la canastilla.

- El aire disuelto en el medio de disolución, provoca que las burbujas que se forman, tiendan a rodear la canastilla impidiendo que el medio de disolución esté en contacto con la forma farmacéutica.

### 2.7.2) Equipo de Paletas (Equipo 2).

Este equipo utiliza el mismo principio que el equipo 1, vasos cilíndricos de vidrio de fondo hemisférico, tapas, eje transmisor, excepto que sustituye la canastilla de acero inoxidable por una paleta de material inerte que sirve como elemento de agitación<sup>(3)</sup>. La paleta se coloca de manera tal que su eje no este a más de 2 mm de cualquier punto del eje del vaso y gire suavemente sin vibraciones. Se mantiene la misma distancia de 25 mm +/- 2 mm de la paleta al fondo del vaso con la temperatura del medio de disolución a 37 °C +/- 0.5 °C.

#### Ventajas:

- El material de las paletas es completamente inerte, por lo que no presenta problemas de interferencia con los métodos analíticos.
- Presenta buena inspección visual para observar el proceso de disolución de las formas farmacéuticas.
- Es útil para varios tipos de formas farmacéuticas como son: cápsulas, tabletas, suspensiones orales.
- Se cuenta con calibradores tipo desintegrante.
- Fácil de usar, facilidad para colocar las muestras.
- Poca interferencia mecánica de la forma farmacéutica.
- La temperatura es fácil de controlar.
- El sitio de muestreo está definido.

### Desventajas:

- El volumen del medio de disolución impide obtener condiciones sink en fármacos con baja solubilidad.
- Distribución no uniforme del fármaco a bajas velocidades.
- En algunas ocasiones se requiere de sustitución del medio de disolución, lo cual requiere un factor de corrección para las determinaciones de concentración.
- Existen errores asociados a éste equipo como la alineación, el centrado de los vasos, desviaciones en la curvatura de los vasos.
- La superficie de la paleta genera un volumen de flujo que provoca variación en el intercambio sólido-líquido dando resultados no reproducibles.
- Algunas cápsulas y tabletas tienden a flotar, variando los resultados.
- En equipos automatizados puede taparse el filtro de la sonda de muestreo.

Existen algunos estudios relacionados con este equipo donde se menciona:

Las concentraciones de gases aceptables de gases disueltos en el medio de disolución no están bien definidas en las pruebas oficiales. La USP reconoce que los gases disueltos pueden influenciar los resultados de las pruebas de disolución. Se han realizado estudios para establecer qué tanto afectan los gases disueltos en el medio de disolución utilizando para ello tabletas de 10 mg de prednisona en el equipo 2<sub>(15)</sub>, encontrando que los resultados no sólo pueden ser alterados por la concentración de gases que excede el punto de saturación, sino concentraciones por debajo de éste, los cambios señalados pueden dar lugar a resultados altos o bajos, dependiendo del tipo de condiciones en que se efectúan las pruebas, por lo que se recomienda utilizar un medio desgasificado para obtener un método reproducible.



En un estudio de disolución con tabletas de prednisona, se demostró que la geometría de los vasos de disolución puede afectar los resultados: al utilizar vasos de plástico, cuya curvatura en el fondo demostró semejarse más a una esfera se obtuvieron resultados con menor variabilidad, a diferencia de los vasos de vidrio los cuales mostraron una curvatura más llana, en donde los resultados presentaron mayor variabilidad<sup>(16)</sup>.

Paul G. King<sup>(17)</sup> menciona, en una publicación, las fuentes de variabilidad que, de acuerdo a su experiencia, considera las más frecuentes e importantes:

- a) La variabilidad presente en las formas farmacéuticas individuales a estudiar.
- b) Repetibilidad y reproducibilidad en el método de trabajo (como la preparación del medio de disolución, su desgasificación, o ambos)
- c) Uso o instalación inadecuada del equipo (posición de las paletas —el alineamiento de éstas es crítico para obtener resultados de disolución reproducibles, centrado de las mismas o paletas chuecas en mal estado, bajo nivel del baño de temperatura, etc.)
- d) Factores controlables (vibración, temperatura homogénea del baño, diseño del equipo, etc.)

Arnold H. et al<sup>(18)</sup> proponen el uso de un nuevo vaso llamado "Peak" (el cual tiene un cono de cristal moldeado en el fondo), con el cual afirman obtener resultados más reproducibles que con el uso de los vasos convencionales, así como eliminar algunos problemas relacionados con estos últimos. Más adelante se hablará sobre estos vasos.



### 2.7.3) Cilindro Reciprocante (BIO-DIS) (Equipo 3).

Este equipo consta de 6 tubos cilíndricos de vidrio que suben y bajan verticalmente los tubos cilíndricos de vidrio contienen la forma farmacéutica a ser analizada la cual se coloca entre dos mallas.

Durante la prueba, los tubos cilíndricos se sumergen en los vasos que contienen el medio de disolución y suben y bajan a una frecuencia de 5 a 40 ciclos/min, a una temperatura de  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Los tubos cilíndricos se sumergen en las filas sucesivas de vasos durante la prueba con un corto tiempo de drenado después de cada fila y antes de la inmersión en la siguiente. Las muestras pueden colectarse manualmente o bien en forma automática.

Las mallas están diseñadas para ensamblar perfectamente en la parte superior e inferior de los cilindros, están hechas de material no absorbente y no reactivo. Ninguna parte del equipo incluyendo el medio ambiente en el que se coloque, debe contribuir a movimientos, vibraciones, debe permitir que la velocidad de alternancia se cumpla con un  $\pm 5\%$  de variación.

El diseño de este equipo lo hace especialmente aplicable para pruebas en formas farmacéuticas de liberación controladas y prolongadas, ya que se puede realizar la prueba a diferentes pH's y de esta manera visualizar la influencia del pH en la liberación del fármaco.

#### Ventajas:

- Facilidad de cambios de pH en el medio de disolución.
- Ya que el medio de disolución se puede cambiar fácilmente se han incorporado gradientes de pH a estos sistemas.

- El diseño del equipo lo hace útil para formas de dosis de liberación prolongada.
- La forma farmacéutica dentro de los tubos puede moverse libremente y no está en contacto con las paredes de los tubos.
- Se usan volúmenes pequeños, de aproximadamente 250 mL para cada tubo cilíndrico.
- Se eliminan los problemas de vibración y centrado que tienen los equipos 1 y 2.
- Se elimina el problema de formación de cono por algunas formas farmacéuticas que se presentan en el equipo 2.
- La velocidad de disolución no se ve afectada por gases disueltos en el medio.
- El control de temperatura es sencillo.
- El sistema se puede automatizar.
- Se cuenta con calibradores.

**Desventajas:**

- Solo se puede utilizar para evaluar formas de liberación sostenida.
- Los cambios en la velocidad de agitación pueden alterar los resultados de disolución.
- El cambio de tubos es un poco laborioso y no está especificado en el tiempo de drenado.
- La preparación de medios de disolución lleva mucho tiempo.
- Los filtros son costosos.



## 2.8) VASOS PEAK.

Como se había mencionado anteriormente, el aparato USP 2 (método de paletas) se ha convertido en el instrumento de mayor uso en los laboratorios modernos, en los cuales se basan las decisiones sobre calidad, biodisponibilidad, bioequivalencia, etc. Sin embargo, este aparato tiende a ser extremadamente sensible a variables tanto externas como internas, como son la velocidad de agitación, vibración, desgasificación del medio, uso de sondas de muestreo, etc., lo cual puede provocar resultados erróneos o difíciles de interpretar.

Diferentes estudios han demostrado que una velocidad de agitación de 50 rpm para tabletas puede generar conos de material particulado e insoluble en el fondo de los vasos convencionales<sup>(20)</sup>; este cono es el resultado del flujo radial del medio presente. Algunas veces invisible, esta región de escasa agitación es claramente visible en formas farmacéuticas de tipo desintegrante; el material depositado en el fondo forma una capa protectora al medio de disolución en movimiento y evita que el principio activo sea liberado, por lo que cualquier factor que altere este cono tal como gases disueltos en el medio, tipo y duración de desgasificación, tamaño y forma de los vasos, la introducción de sondas de muestreo, etc. pueden cambiar las características de flujo en el medio y por tanto, tener una gran influencia en el perfil de disolución. La formación de este cono puede provocar entonces una disminución en la velocidad de disolución y/o dar como resultado una gran variabilidad de resultados, lo que conlleva a fracasos en pruebas de disolución en productos que han demostrado ser bioequivalentes<sup>(21)</sup>.

Por lo que, el paso limitante para la liberación del fármaco es entonces dependiente de la velocidad de liberación desde el cono más que de la velocidad de disolución en condiciones sink, aunque haya suficiente



volumen de líquido en el vaso de disolución para proveer la condición deseada<sup>(22)</sup>.

La velocidad de disolución debe reflejar la liberación del fármaco de la formulación y no debe estar influenciada por la agitación en el medio de disolución, la cual puede dar resultados erróneos y variables. Los vasos Peak se introdujeron con la finalidad de mejorar la hidrodinamia en el aparato USP 2 al eliminar la región de escasa agitación o "formación del cono" bajo la paleta de agitación (fig. A). Fabricados bajo un mismo molde con dimensiones similares a las de los vasos USP, estos nuevos vasos presentan un cono invertido de cristal (moldeado en la base del vaso) el cual desplaza al material desintegrado a las áreas del vaso donde la hidrodinamia es más uniforme evitando que se deposite en el fondo. De esta manera todas las superficies de la forma farmacéutica sólida están constante y uniformemente expuestas al medio de disolución en movimiento (fig. B).

Estas características de los vasos Peak sugieren que se puede mejorar la velocidad de disolución así como obtener una mayor reproducibilidad de resultados, al eliminar el efecto de formación de cono que se presenta en algunas formulaciones a 50 rpm en el aparato USP 2. Es posible que en algunos casos los productos no cumplen con los criterios de disolución debido a la pobre dispersión de partículas, lo cual se puede evitar utilizando vasos Peak, proporcionando una mayor posibilidad de establecer correlaciones significativas in-vivo / in-vitro<sup>(18,22)</sup>.

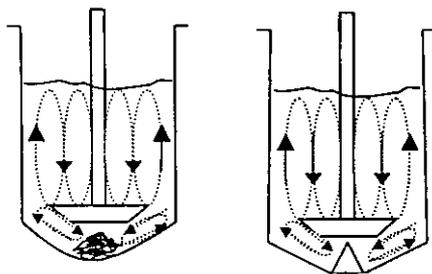


Figura A

Figura B

Conforme a lo anteriormente descrito, Paul G. King<sup>(17)</sup> ha mencionado que en los vasos Peak la velocidad de disolución es mayor que en los vasos USP debido a que los mecanismos de transferencia de energía son más intensos en los primeros, por tanto el cono de vidrio desplaza efectivamente la zona de no-agitación, obligando al material a desplazarse a una región de diferente dinámica de flujo, donde todas las superficies del producto están más expuestas al medio en movimiento.

Por tanto, el diseño de los vasos Peak no sólo cambia la hidrodinamia del vaso, sino también la dinámica de la tableta en movimiento y la dinámica de interacción de la tableta con el material desintegrado. Este mismo autor sugiere entonces que si en los vasos convencionales se colocara la paleta más cerca del fondo los resultados serían semejantes a los vasos Peak, ya que se favorecería la agitación en esta zona.

Aunque en la mayoría de los artículos publicados se menciona que el uso de vasos Peak mejora los resultados de disolución, no existe un gran soporte de datos analíticos o pruebas estadísticas para afirmar sus resultados. Collins y Nair<sup>(22)</sup> cuyos resultados están soportados estadísticamente, concluyeron en su estudio que existen diferencias en los perfiles de disolución utilizando vasos Peak o USP. Ellos demuestran que los gases disueltos en el medio afectan la velocidad de disolución en los

vasos USP, ya sea alterando el flujo del medio o bien las burbujas se unen en la interfase sólido-líquido, provocando que el principio activo no se libere adecuadamente obteniendo resultados erráticos.

En resumen, las diferencias más importantes que ofrecen los vasos Peak, con respecto a los vasos USP, son las siguientes:

	Vasos Peak	Vasos USP
Hidrodinamia	Elimina el cono no agitado	La formación de cono insoluble puede causar problemas de reproducibilidad y precisión
	Hay una mejor reproducibilidad y velocidad de disolución	
Velocidad de agitación y desgasificación	La velocidad de disolución no está influenciada por la presencia de burbujas de aire. La velocidad de disolución es la misma si el medio está o no desgasificado	Los cambios en la velocidad de agitación y las burbujas de aire que tienden a formarse en un medio no desgasificado cambian las características de flujo del medio y aceleran la dispersión del cono, conduciendo a errores e incrementos en la velocidad de disolución comparado contra medios desgasificados.
	Elimina la necesidad de desgasificación del medio de disolución	Requiere la desgasificación del medio de disolución.

La USP (cuyos laboratorios han hecho estudios con vasos Peak) no se opone al uso de los vasos Peak en estudios de disolución, pero especifica que se requiere contar con más publicaciones antes de añadirla a la prueba de disolución (Dissolution <711>). Si el uso de estos vasos se aprueba no desplazaría a los vasos actualmente utilizados, probablemente se contemplaría un capítulo general donde se discutan nuevos aparatos de disolución, permitiendo su uso como una alternativa a los vasos USP<sub>(21)</sub>.

Es difícil pensar que los vasos Peak pudieran llegar a usarse en lugar de los vasos USP para productos con estudios de disolución establecidos, ya que se introducirían situaciones diferentes en la hidrodinamia para el producto (sin poder establecer una relación con la historia o estabilidad del producto). Los vasos Peak pudieran sin embargo, ser utilizados en el caso de demostrar una correlación in-vitro / in-vivo.

## 2.9) MONOGRAFÍA DE RANITIDINA.

### 2.9.1) Propiedades Fisicoquímicas de la Ranitidina:

- Nombre Químico:

N-[ 2 - [ [ 5 - [ ( Dimetilamino ) metil ] - 2 - furanil ] tio ] etil ]  
N'- metil - 2 - nitro - 1, 1 etendiamina.

- Nombre Genérico:

Ranitidina.

- Disponibilidad Comercial:

Oral : Tabletas ( Clorhidrato ) ----- 150 mg, 300 mg.

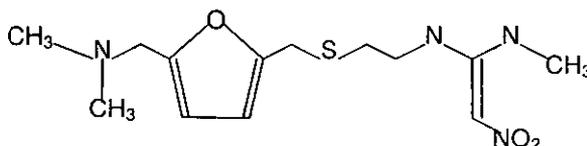
Suspensión ( Clorhidrato ) ----- 15 mg/mL

Inyección: Viales 2 mL ( Clorhidrato ) --- 25 mg/mL.

- Fórmula Química Condensada:

$C_{13} H_{22} N_4 O_3 S \cdot HCl$

- Fórmula Química Desarrollada.



- **Peso Molecular:**  
350.869 g/ mol.
  
- **Apariencia:**  
Sólido granular o polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo con un leve olor a azufre de sabor amargo.
  
- **Solubilidad:**  
Muy soluble en ácido acético y agua ( 660 mg/ ml.) , soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol (190 mg/ ml.). Insoluble en cloroformo.
  
- **pH:**  
Una solución acuosa con una concentración al 1% tiene un pH entre 4.5 y 6.0. En inyección y solución oral tiene un pH con valores de 6.7 a 7.3 y de 6.7 a 7.5 respectivamente.
  
- **Punto de Fusión:**  
133-134 °C
  
- **Estabilidad:**  
Se ha encontrado que bajo condiciones de temperatura y humedad relativa de 40°C y 50-60% respectivamente durante 5 días, existe una degradación de ~5%; mientras que a 60°C al 100% de humedad relativa hay una degradación del 11.5%.  
  
Se recomienda que una vez preparada la solución acuosa de clorhidrato de ranitidina ésta se utilice durante los primeros 7 días y se almacene bajo refrigeración.

## 2.9.2) Propiedades Farmacológicas de la Ranitidina:

La ranitidina es un fármaco antiulceroso perteneciente al grupo de antagonistas de los receptores  $H_2$ .

### 2.9.2.1) Farmacocinética y farmacodinamia:

La ranitidina es un fármaco que inhibe selectivamente, de manera competitiva y reversible, la interacción de la histamina con sus receptores  $H_2$  en la membrana de las células parietales del estómago.

El uso de los agentes que reducen la secreción ácida gástrica es mejor entendida en términos de la regulación fisiológica de la secreción ácida de las células parietales<sup>(23)</sup>: la secreción de ácido gástrico se encuentra regulada por factores tanto neuronales como hormonales, llevándose a cabo este evento en las células parietales localizadas en el fondo y en el cuerpo del estómago. Dicha secreción es resultado de la interacción directa de los agonistas acetilcolina (la cual se libera por estimulación del nervio vago por factores como pensar, ver, oler o degustar algún alimento) y gastrina (la cual se libera de las células G de las glándulas pilóricas por disminución en la concentración de iones  $H^+$  o por la presencia de aminoácidos y péptidos en el lumen gástrico) con sus receptores localizados en la membrana de las células parietales, activando de esta forma la ruta dependiente de calcio, aunque estos mismos agonistas pueden influir indirectamente en la secreción de ácido gástrico, uniéndose a sus receptores específicos en los mastocitos, lo que a su vez estimula la liberación de histamina, que al interaccionar con los receptores membranales  $H_2$  de las células parietales activa la ruta del  $AMP_c$ . Estas dos vías finalizan con la activación de la bomba de protones la cual cataliza uno a uno el intercambio de los iones hidrógeno intracelulares por iones potasio luminales, secretándose así el ácido hacia el lumen del estómago.



Una de las acciones principales de los antagonistas de  $H_2$  consiste en inhibir la secreción del ácido gástrico, la cual es estimulada por la histamina y otros agonistas de  $H_2$ , esto es una forma dosis-dependiente y competitiva; el grado de inhibición es directamente proporcional a la concentración plasmática del fármaco, lo cual hace que se reduzca el volumen de secreción ácida gástrica, y como consecuencia de esto la concentración de pepsina secretada por las células principales cae también de forma paralela. Estos antagonistas también inhiben la secreción ácida gástrica producida por la gastrina, y en menor grado por los antagonistas muscarínicos. En el tratamiento de la úlcera gástrica, se inhibe la secreción ácida basal (de ayuno), la nocturna así como la inducida por la ingesta de alimentos y la administración de ciertos agentes farmacológicos.

#### Absorción.

La ranitidina es un fármaco que se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y de igual forma en los sitios de aplicación cuando es administrado en forma parenteral. Al ser administrada por vía oral su biodisponibilidad es del 50% lo cual indica que sufre metabolismo de primer paso. Al ser administrado por vía intramuscular su biodisponibilidad es cercana al 90%.

Después de la administración oral de 150 mg, la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática es de 440-545 ng/mL, la cual se alcanza en 2 ó 3 horas; la administración intramuscular de una dosis de 50 mg alcanza a los 15 minutos una concentración plasmática de 576 ng/mL. Los alimentos no interfieren con su absorción.

#### Distribución.

La ranitidina se une muy poco a proteínas plasmáticas, alrededor de un 15%, no cruza la barrera hematoencefálica, por lo que además de su gran selectividad, tiene un alto potencial de seguridad. Se distribuye

ampliamente en el organismo presentando un volumen de distribución de 1.2-1.8 L/kg.

#### Metabolismo.

Los principales metabolitos son el N-Óxido, S-Óxido y ranitidina desmetilada. En pacientes con cirrosis hepática, se ha encontrado un incremento en la concentración plasmática máxima de ranitidina, lo que a su vez conlleva a un aumento en la biodisponibilidad, debido a la ineficacia del sistema de oxidación microsomal.

#### Excreción

La ranitidina se excreta durante las primeras 24 horas posteriores a su administración básicamente de forma inalterada, a través de la vía renal y mediante los mecanismos de secreción tubular y filtración glomerular. En el caso de su administración oral, la excreción por esta vía es dependiente de la dosis e incluye tanto al fármaco inalterado (30%) como a sus metabolitos (aprox. 70%) , en tanto que por vía intravenosa, la excreción de la ranitidina inalterada es del orden del 70%. En ambos casos, la fracción inalterada restante sigue la vía biliar, lo que hace factible su recirculación enterohepática y la eliminación en las heces fecales. El tiempo de vida media de eliminación es de 2.5 a 3.0 horas.

El depuración renal de la ranitidina en individuos sanos se ha reportado que es de 410mL/ min (25 L/h) y se ve disminuido en pacientes con disfunción renal.

En un estudio con individuos sanos a los que se les administró el medicamento por vía oral en dosis de 100 mg se encontró que la depuración total es de 20.8 mL/ min por kg, la renal de 5.6mL/ min por kg y la hepática de 16.4mL/ min por kg.

### 2.9.2.2) Reacciones adversas

La ranitidina presenta una baja incidencia de reacciones adversas debido a su gran selectividad y su incapacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. Puede llegar a causar neutropenia, trombocitopenia, cefalea, malestar, mareos, confusión, bradicardia, náusea y estreñimiento, ictericia y exantema.

Las reacciones adversas de mayor significación son las que involucran al citocromo P-450, siendo su manifestación clínica la elevación transitoria de ciertas enzimas como la aminotransferasa, fosfatasa alcalina,  $\gamma$ -glutamilttransferasa y bilirrubina, así como la presencia de hepatitis la cual puede o no estar acompañada de ictericia.

A diferencia de la cimetidina, la ranitidina presenta un potencial escaso o nulo para aumentar la secreción de prolactina, así como para unirse a los receptores de andrógenos, por lo que los efectos de ginecomastia, pérdida de libido e impotencia no se presentan con la administración de este fármaco.

### 2.9.2.3) Interacciones farmacológicas

Por ser un inhibidor de la secreción ácida gástrica puede alterar la biodisponibilidad y velocidad de absorción de ciertos fármacos, debido a la modificación del pH gástrico. Aunque en menor escala que la cimetidina, posee la capacidad de interactuar con el citocromo P-450, lo que da lugar a la inhibición competitiva del metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos y la teofilina<sup>(24)</sup>.

Algunos fármacos con los que llega a existir interacción son el diazepam y ketoconazol (interfiriendo en la absorción de éstos), aumenta el

efecto de la glipticida y tiene efectos contradictorios con la procainamida y la warfarina por disminución en el metabolismo hepático de éstos.

#### 2.9.2.4) Usos terapéuticos:

El uso clínico de los antagonistas de los receptores  $H_2$  está basado en la capacidad que poseen este tipo de agentes para inhibir la secreción ácida gástrica, lo que ha determinado su utilidad en el tratamiento del grupo de padecimientos incluidos en la denominada enfermedad ácido-péptica (úlceras pépticas, cuyos factores de riesgo son la presencia de *Helicobacter pylori*<sup>(27)</sup> uso de anti-inflamatorios no esteroideos, tabaquismo) inflamación de la mucosa gástrica (gastritis, en donde se encuentra el consumo de etanol, aspirina y anti-inflamatorios no esteroideos como factores de riesgo) así como en el síndrome de Zollinger-Ellison (caracterizado por una marcada hipersecreción de ácido gástrico y una ulceración péptica recurrente, lo cual tiene su origen en una gastrinoma o tumor productor de gastrina<sup>(23)</sup>) y en el sangrado del tubo digestivo alto.

Se encontró que la etiología de la enfermedad ácido péptica involucra al *Helicobacter pylori* como uno de los agentes causales, motivo por el cual el tratamiento de estos casos debe enfocarse a la erradicación parcial de este microorganismo, mediante el empleo de antibióticos como el subsalicilato de bismuto, aunque se complementa con el uso de fármacos antagonistas  $H_2$  con la finalidad de aliviar las molestias de este padecimiento.



### 3.1) Selección de lotes.

Para llevar a cabo el presente estudio se seleccionaron 5 productos (tabletas) de diferentes laboratorios conteniendo 300 mg de ranitidina de los cuales se analizaron 2 lotes de cada producto.

En la tabla I se enuncian los productos estudiados con sus respectivos lotes asignando una clave a cada uno con la cual se identifican en el presente trabajo:

**TABLA I.- PRODUCTOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN**

PRODUCTO	LOTE	CLAVE	LABORATORIO	ADQUISICIÓN
Azantac <sup>1</sup>	02010110	A1	Glaxo Wellcome	Donación
	02011140	A2		
Ranisen	SOK310	B1	Senosiain	Adquiridos en Farmacia comercial
	SOH916	B2		
Ranifur	004456	C1	Fustery	Donación
	005183	C2		
Apoprin	9L1453	D1	Protein	Adquiridos en Farmacia comercial
	0A0066	D2		
Dinbest	00614	E1	Best	Adquiridos en Farmacia comercial
	00628	E2		

<sup>1</sup> Medicamento innovador



### 3.2) Pruebas de Control de Calidad.

Las pruebas de control de calidad, se llevaron a cabo de acuerdo con lo descrito en la FEUM 7ª Edición, USP XXIV y Farmacopea Europea y fueron las siguientes: peso promedio, dureza, friabilidad, desintegración, valoración y uniformidad de dosis.

#### Reactivos.

- Sustancia de referencia de Clorhidrato de Ranitidina, lote B02-97-1200. Pureza.100.1%
- Metanol grado HPLC, marca JT Baker, lote K27454.
- Acetato de amonio grado RA, marca JT Baker, lote 19911816621.
- Agua Destilada.

#### Equipo.

- Cromatógrafo de Líquidos. Shimadzu Mod. LC-10AT
- Balanza Analítica Sartorius Mod-A210P, serie-40040065
- Friabilizador ELECSA Mod. FE 30 A.
- Durómetro F.P.I. T.N 112008 SICOMA Schleuniger.
- Desintegrador ELECSA Mod. FE 30 A.

#### 3.2.1) Peso promedio.

##### Procedimiento.

Se pesaron individualmente 10 tabletas de cada lote, determinando el peso promedio.

##### Especificación.

No más de 2 pesos individuales deben de estar +/- 5% del peso promedio y ninguna del +/- 10%.

### 3.2.2) Dureza.

#### Procedimiento.

Se midió la fuerza en Kp aplicada por el durómetro a cada una de 10 tabletas de cada lote. Se calculó el mínimo promedio y máximo de los valores de fuerza medidos expresados en Newtons.

### 3.2.3) Friabilidad.

#### Procedimiento.

Se pesaron con exactitud 10 tabletas de cada lote de cada producto y se colocaron en el friabilizador a 25 rpm por 4 minutos, después de los cuales se pesaron las tabletas una vez más calculando el porcentaje de pérdida de peso tomando el 100% inicial con la siguiente ecuación:

$$[(W_i - W_f) / W_i] \times 100$$

Donde:

W<sub>i</sub> : Peso inicial.

W<sub>f</sub>: Peso final.

#### Especificación.

La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%.

### 3.2.4) Desintegración.

#### Procedimiento.

Para cada lote de cada producto se llevó a cabo la siguiente metodología: En cada uno de los 6 tubos de la canastilla del desintegrador se colocó una tableta y a continuación el aparato se accionó usando como líquido de inmersión agua destilada a 37°C +/- 2°C, se determinó el tiempo en el cual las tabletas se desintegraron completamente.



### 3.2.5) Valoración.

#### Soluciones.

- Fase móvil : metanol-acetato de amonio (85:15).  
Se preparó una mezcla de metanol-acetato de amonio 0.1 M en una proporción de 85:15, debidamente filtrada y desgasificada
- Preparación de la solución de referencia.  
Se pesaron 10mg de ranitidina SR y se aforó a 10 mL de fase móvil, posteriormente se tomó una alícuota de 1mL aforando nuevamente a 10 mL con fase móvil, obteniendo una concentración final de 100µg/ mL.
- Preparación de la solución de la muestra.  
Se trituraron finamente 10 tabletas de cada lote de cada producto y se disolvieron en 250mL de fase móvil. Se tomó una alícuota filtrada equivalente a 24mg de ranitidina (2mL) llevando a 250mL del mismo disolvente para obtener una concentración similar de la solución de referencia.

#### Procedimiento.

Las muestras por analizar se inyectaron en el cromatógrafo junto con la referencia. Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes: volumen de inyección 10µL, flujo 2mL/min, longitud de onda 322nm, columna C18 de 30 cm x 3.9 mm; con un tamaño de partícula de 10µm.

#### Cálculo.

Para obtener la cantidad de ranitidina por muestra se utilizó la siguiente ecuación:

$$(314.40/350.86) (L/D) (C) (R_m / R_{ref})$$



Donde:

314.40: Peso molecular de ranitidina

350.86: Peso molecular de clorhidrato de ranitidina

L: Cantidad de ranitidina, en mg, indicada en el marbete

D: Concentración, en mg/mL, de ranitidina en la muestra

C : Concentración, en mg/mL, de ranitidina en la solución de referencia

Rm : Area bajo el pico de la muestra obtenida del cromatograma.

Ref : Area bajo el pico de la referencia obtenida del cromatograma.

### Especificación.

Contiene no menos del 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad de ranitidina indicada en el marbete.

### 3.2.6) Uniformidad de dosis.

Dado que los productos contienen 300 mg del principio activo la uniformidad de dosis se determinó por variación de masa.

### Procedimiento.

Se pesaron individualmente 10 tabletas de cada lote de cada producto y se calculó el peso promedio. Del resultado de la valoración se calculó el contenido de ranitidina de cada tableta de la siguiente manera:

$$\% \text{ ranitidina / tab} = \frac{\text{mg ranitidina}_{\text{val}} \times W_{\text{ind}}}{W_{\text{promedio}} \times 300} \times 100$$

Donde:

mg ranitidina<sub>val</sub> = resultado de la valoración de ranitidina.

W<sub>ind</sub> = Peso individual de cada tableta.

W<sub>promedio</sub> = Peso promedio de las 10 tabletas.

El coeficiente de variación se calculó a partir de los 10 resultados obtenidos de la variación de masa expresados como % ranitidina / tab.



### Especificación.

La cantidad de ranitidina en cada tableta debe estar dentro del intervalo de 85.0% a 115.0% de la cantidad indicada en el marbete y el coeficiente de variación debe ser menor o igual al 6.0%.

### 3.3) Validación del sistema analítico<sup>2</sup> para cuantificar ranitidina.

#### Reactivos.

- Sustancia de referencia de Clorhidrato de Ranitidina, Lote. B02-97-1200. Pureza.100.1%
- Agua Destilada.

#### Equipo.

- Balanza Analítica Sartorius Mod. A210P, serie-40040065.
- Espectrofotómetro Shimadzu Mod. UV-1601, serie 60121R.

#### Procedimiento.

##### 3.3.1) Linealidad del sistema.

Para evaluar la linealidad del sistema se llevó a cabo el siguiente procedimiento:

Se preparó una solución stock, pesando 10 mg de ranitidina SR y se aforó a 50 mL con agua.

A partir de la solución se realizaron diluciones para preparar la curva de calibración. En la tabla II se presenta la metodología seguida y el rango de concentración obtenido.

<sup>2</sup> De acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998 y FEUM 7ª edición.



TABLA II.- METODOLOGÍA UTILIZADA PARA EVALUAR LA LINEALIDAD DEL SISTEMA

A partir de:	%	Alicuota (mL)	Aforo (H <sub>2</sub> O) (mL)	[ Ranitidina ] (µg/ mL)
Stock de ranitidina SR (Sol.1)	125	5	100	10
	100	2	50	8
	75	3	100	6
	50	1	50	4
	25	1	100	2

Una vez preparada la curva se determinó la absorbancia de cada una de las concentraciones a una longitud de onda de 314nm.

#### Especificación.

La linealidad del sistema debe tener un coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 2%.

#### 3.3.2) Precisión del sistema.

##### Procedimiento.

Se evaluó como repetibilidad y reproducibilidad<sup>3</sup> a partir de las curvas de calibración determinadas en la linealidad del sistema, realizando el análisis también por triplicado.

##### Especificación.

- **Repetibilidad:** de los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.
- **Reproducibilidad:** El coeficiente de variación no debe ser mayor que el 3%.

<sup>3</sup> La reproducibilidad se evaluó entre 2 analistas diferentes así como entre días diferentes para cada concentración de la curva de calibración



### 3.3.3) Estabilidad de la muestra.

#### Procedimiento.

La estabilidad de la muestra se determinó preparando dos concentraciones de la curva de calibración (2  $\mu\text{g/mL}$  y 4  $\mu\text{g/mL}$ ). Las muestras se leyeron a los siguientes tiempos:  $T_0$ , 1hr, 2hr, 3hr y 24hr.

#### Especificación.

Las muestras deben ser estables durante el tiempo de análisis.

### 3.3.4) Influencia del filtro.

#### Procedimiento.

Se evaluaron tres diferentes tipos de filtro:

- Filtro de papel.
- Filtro de teflón.
- Filtro membrana de 0.45 $\mu\text{m}$ .

La metodología a seguir fue la siguiente:

- a) Se preparó una solución estándar de ranitidina SR al 100% del mismo modo que la solución stock de la linealidad del sistema.
- b) De la solución preparada se tomaron 10 alícuotas con cada tipo de filtro (es decir, 10 lecturas para cada filtro).
- c) Se determinó la absorbancia a 314nm de cada una de las muestras.
- d) Se leyó la absorbancia de una muestra sin filtrar, cuya lectura se consideró como el 100% con respecto a las muestras filtradas.

## Especificación

El filtro no debe interferir en el análisis de la muestra

### 3.4) Validación del método analítico<sup>4</sup> para cuantificar ranitidina.

Con el fin de determinar que el estudio de perfil de disolución cumpliera con el propósito para el cual fue diseñado, se validó el método utilizando la técnica del estándar adicionado.

#### 3.4.1) Linealidad y exactitud del método.

Procedimiento.

- a) Se preparó una curva patrón del fármaco en el medio de disolución (concentración vs. absorbancia) a las siguientes concentraciones: 2, 4, 6, 8 y 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , las cuales corresponden a 25, 50, 75, 100 y 125%.

La metodología utilizada se muestra en la tabla III:

**TABLA III.- METODOLOGÍA UTILIZADA PARA EVALUAR LA LINEALIDAD DEL MÉTODO**

A pesar.	Aforo, H <sub>2</sub> O (mL)	Alicuota (mL)	Aforo, H <sub>2</sub> O (mL)	[ ranitidina] ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
10 mg Ranitidina SR	50	5	100	10
		2	100	8
		3	100	6
		1	50	4
		1	100	2

- b) Se determinó la absorbancia de cada punto a una longitud de onda de 314 nm.

<sup>4</sup> De acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998 y FEUM 7ª edición.

- c) Adicionalmente, se preparó una curva patrón de cada forma farmacéutica con el fármaco en estudio a partir de una solución con una concentración de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (tabla IV).
- d) Se añadió una concentración de 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  del estándar adicionado, obteniendo las concentraciones que se presentan en la tabla IV.

**TABLA IV.- PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES DE ESTÁNDAR ADICIONADO**

A partir de:	Alicuota (mL)	Adicionar.	Alicuota (mL)	Aforo, H <sub>2</sub> O (mL)	[Ranitidina] <sub>final</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
Sol. Patrón de cada medicamento [100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]	5	Sol. Patrón Ranitidina SR (estándar adicionado). [100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]	2	50	14
	4		2	50	12
	3		2	50	10
	2		2	50	8
	1		2	50	6

- e) Se determinó la absorbancia a 314 nm de cada uno de los puntos de la curva con estándar adicionado, calculando la linealidad y el % de recobro de las muestras.

Nota: El tratamiento con el estándar adicionado se realizó por triplicado para cada producto comercial.

#### Especificación.

- Linealidad: El coeficiente de regresión debe ser mayor o igual a 0.99 y el error relativo debido a la regresión no debe ser mayor de 3%.
- Exactitud: El promedio del porcentaje de recobro de los datos de linealidad debe estar dentro del intervalo del 97% al 103%.

### 3.4.2) Precisión del método.

#### Procedimiento.

Se evaluó como repetibilidad y reproducibilidad<sup>5</sup> a partir de las curvas de calibración determinadas en la linealidad del sistema, realizando el análisis también por triplicado.

#### Especificación.

- Repetibilidad: El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación no debe ser mayor que el 3%.
- Reproducibilidad: El coeficiente de variación no debe ser mayor que el 3%.

### 3.5) Estudio de perfiles de disolución.

#### Reactivos.

- Sustancia de referencia de Clorhidrato de Ranitidina, Lote. B02-97-1200. Pureza.100.1%
- Agua destilada.

#### Equipo.

- Balanza Analítica Sartorius Mod. A210P, serie-40040065.
- Disolutor Vankel VK 7000.
- Espectrofotómetro Shimadzu Mod. UV-1601, serie 60121R.

#### Condiciones.

- Aparato: USP II (paletas)
- Medio de disolución: agua destilada y desgasificada
- Temperatura:  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

---

<sup>5</sup> La reproducibilidad se evaluó entre 2 analistas para el producto B.



- Volumen: 900 mL
- Velocidad: 50 rpm.
- Vasos: USP y Peak
- Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

#### Procedimiento:

- a) Se ajustaron las condiciones de operación del equipo y se estabilizó la temperatura del medio de disolución a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .
- b) En cada uno de los vasos se depositaron las tabletas (USP o Peak, según correspondiera) con 900 mL del medio de disolución.
- c) Se tomaron alícuotas de 5 mL de cada vaso a los siguientes tiempos: 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos<sup>6</sup>.
- d) De cada alícuota se tomaron 0.5 mL y se aforaron a 15 mL con el medio de disolución con agitación vigorosa.
- e) Se leyó la absorbancia de cada alícuota a 314 nm. Las lecturas se extrapolaron en la curva de calibración para obtener el porcentaje de ranitidina disuelta por medio de la siguiente fórmula:

$$\% \text{disuelto} = \frac{[\text{ran}]_i \times \text{fd}_i \times 100}{300}$$

Donde:

$[\text{ran}]_i$ : Concentración de ranitidina extrapolada en la curva de calibración al tiempo  $i$ .

$\text{fd}_i$ : Factor de dilución al tiempo  $i$  ( $\text{Vol. final} \times \text{Vol. del medio de disolución al tiempo } i / \text{alícuota}$ ).

<sup>6</sup> Las alícuotas se filtraron con filtros de teflón al momento de tomarlas sin reposición del medio de disolución.

## 4.1) Control de Calidad.

## 4.1.1) Resultados de pruebas físicas.

Los resultados correspondientes a las pruebas físicas para cada uno de los lotes en estudio se muestran en la tabla V, mientras que en las figuras se presenta la comparación de los valores de peso promedio, dureza, friabilidad y tiempos de desintegración de los diferentes lotes bajo estudio.

TABLA V.- RESULTADOS DE PRUEBAS FÍSICAS DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO

Producto	Apariencia	Peso promedio (g)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)	Tiempo de desintegración (min)
A1	Tableta blanca oblonga, borde biselado, Azantac 300 por un lado / Glaxo por el otro.	0.4880	18.9	0.020	9' 42
A2		0.4903	19.5	0.428	10' 10
B1	Tableta blanca redonda, borde biselado, lisa por ambos lados.	0.5776	13.5	0.138	13' 10
B2		0.5784	17.4	0.123	17' 05
C1	Tableta verde redonda, borde biselado, lisa por ambos lados.	0.5049	11.3	0.020	11' 30
C2		0.5015	10.6	0.020	10' 55
D1	Tableta blanca oblonga, borde biselado, Ran 300 por un lado /lisa por el otro.	0.5141	12.7	0.155	8' 25
D2		0.5168	9.9	0.078	6' 45
E1	Tableta blanca redonda, borde biselado, lisa por ambos lados.	0.3637	12.0	0.191	6' 25
E2		0.3591	14.0	0.304	6' 10

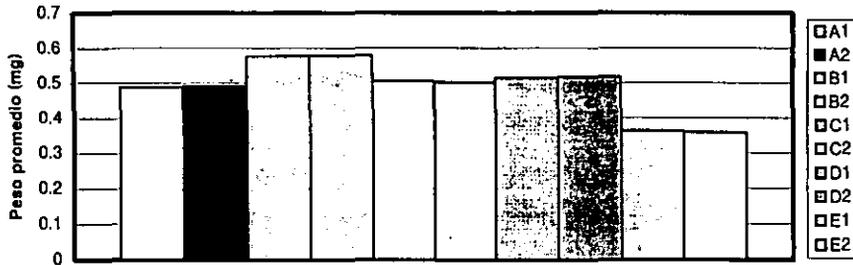


FIGURA I.- Peso promedio de tabletas comerciales con ranitidina 300 mg

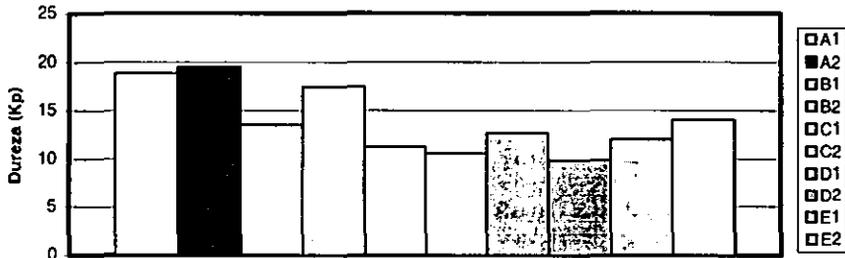


FIGURA II.- Dureza de tabletas comerciales con ranitidina 300 mg

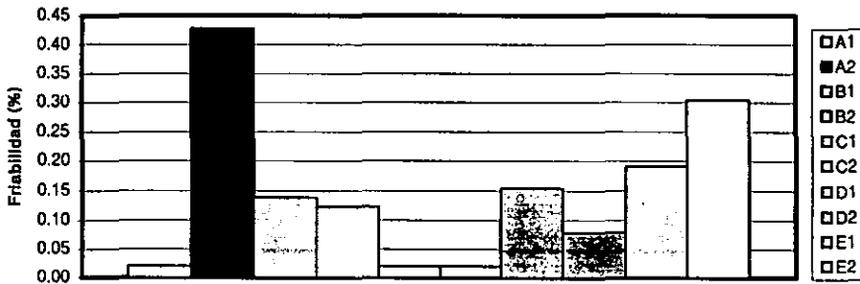


FIGURA III.- Friabilidad de tabletas comerciales con ranitidina 300 mg

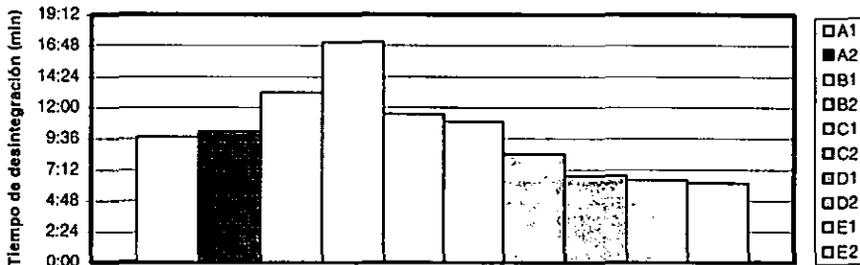


FIGURA IV.- Tiempo de desintegración de tabletas comerciales con ranitidina 300 mg



#### 4.1.2) Resultados de pruebas químicas

##### 4.1.2.1) Valoración

Los resultados de la valoración de ranitidina para cada uno de los lotes en estudio se muestran en la tabla VI:

**TABLA VI.- CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO**

Producto	[Ranitidina] (mg)	[Ranitidina] (%)
A1	355.5	118.5
A2	377.1	125.7
B1	326.8	108.9
B2	290.6	96.9
C1	288.2	96.1
C2	283.3	94.4
D1	274.2	91.4
D2	302.4	100.8
E1	289.0	96.3
E2	315.9	105.3

##### 4.1.2.2) Uniformidad de dosis

La uniformidad de dosis para cada producto, expresada como variación de masa, se muestra en la tabla VII

**TABLA VII.- UNIFORMIDAD DE DOSIS**

Producto	% ranitidina promedio / tab	Dev. Est.	C.V.
A1	118.5	1.5	1.3
A2	125.7	1.2	0.9
B1	108.9	0.9	0.9
B2	96.9	0.7	0.8
C1	96.1	1.1	1.2
C2	94.4	1.0	1.0
D1	91.4	0.6	0.7
D2	100.8	2.0	2.0
E1	96.3	1.0	1.1
E2	105.3	1.0	1.0

## 4.2) Estudio de disolución.

### 4.2.1) Validación del método analítico para la cuantificación de ranitidina en el medio de disolución.

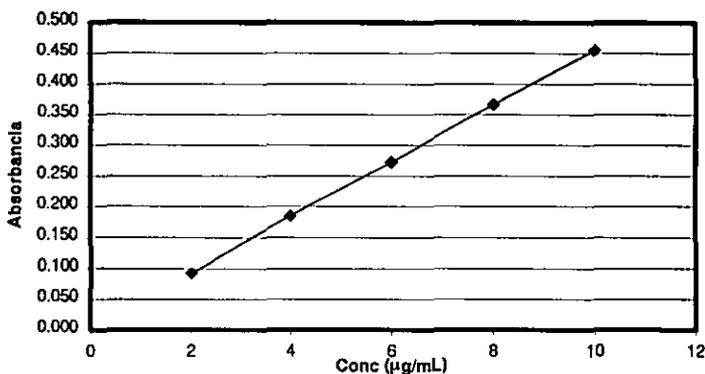
#### 4.2.1.1) Linealidad del sistema.

En las tablas VIII y IX se muestran los resultados de linealidad del sistema correspondientes al analista I y II, respectivamente.

**TABLA VIII.- LINEALIDAD DEL SISTEMA. ANALISTA I**

Conc (µg/mL)	Abs 1	Abs 2	Abs 3	Promedio	Desv sd.	CV
2	0.093	0.094	0.091	<b>0.093</b>	0.002	1.648
4	0.186	0.184	0.185	<b>0.185</b>	0.001	0.541
6	0.273	0.270	0.275	<b>0.273</b>	0.003	0.923
8	0.367	0.364	0.368	<b>0.366</b>	0.002	0.568
10	0.457	0.449	0.458	<b>0.455</b>	0.005	1.085
<b>b=</b>	0.003	0.005	0.000	<b>0.003</b>		
<b>m=</b>	0.045	0.045	0.046	<b>0.045</b>		
<b>r=</b>	1.000	1.000	1.000	<b>1.000</b>		
<b>r<sup>2</sup>=</b>	1.000	1.000	1.000	<b>1.000</b>		
$\epsilon X=$	90.000					
$\epsilon Y=$	4.114					
$\epsilon X^2=$	660.000					
$\epsilon Y^2=$	1.374					
$\epsilon XY=$	30.116					
<b>N=</b>	15.000					
<b>n=</b>	5.000					
<b>Prom y=</b>	0.274					
<b>m=</b>	<b>0.045</b>					
<b>b=</b>	<b>0.003</b>					
<b>r=</b>	<b>1.000</b>					
<b>r<sup>2</sup>=</b>	<b>1.000</b>					

*Error relativo de la regresión= 1.527%*



**FIGURA V.- Linealidad del sistema (Analista I)**

TABLA IX.- LINEALIDAD DEL SISTEMA. ANALISTA II

Conc (µg/mL)	Abs 1	Abs 2	Abs 3	Promedio	Desv sd.	CV
2	0.096	0.091	0.094	0.094	0.003	2.687
4	0.182	0.189	0.187	0.186	0.004	1.938
6	0.269	0.276	0.279	0.275	0.005	1.868
8	0.365	0.378	0.374	0.372	0.007	1.788
10	0.455	0.469	0.464	0.463	0.007	1.533
b=	0.003	-0.003	0.001	0.001		
m=	0.045	0.047	0.046	0.046		
r=	1.000	1.000	1.000	1.000		
r <sup>2</sup> =	1.000	1.000	1.000	1.000		
εx=	90.000					
εy=	4.168					
εx <sup>2</sup> =	660.000					
εy <sup>2</sup> =	1.415					
εxy=	30.554					
N=	15.000					
n=	5.000					
Prom y=	0.278					
m=	0.046					
b=	0.001					
r=	0.999					
r <sup>2</sup> =	0.999					

Error relativo de la regresión= 2.109 %

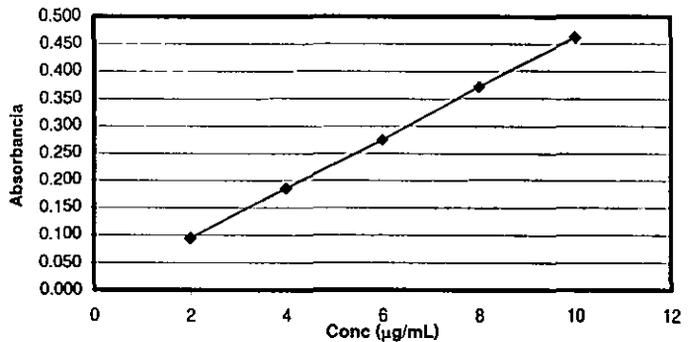


FIGURA VI.- Linealidad del sistema (Analista II)

Fórmulas:

$$m = \frac{N(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{N(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

$$Err = \frac{\sqrt{N \sum y^2 - b \sum y - m \sum xy / n - 2}}{Prom y} \times 100$$

$$b = \frac{\sum y - m(\sum x)}{N}$$

$$r^2 = \frac{[N(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)]^2}{[N(\sum x^2) - (\sum x)^2][N(\sum y^2) - (\sum y)^2]}$$

4.2.1.2) Precisión del sistema.

4.2.1.2.1) Repetibilidad del sistema.

La repetibilidad del sistema se calculó a partir de los datos de linealidad, obteniendo el coeficiente de variación del factor de respuesta. En las tablas X y XI se presentan los datos correspondientes al analista I y II, respectivamente:

**TABLA X.- REPETIBILIDAD DEL SISTEMA. ANALISTA I**

Coeficiente de variación	
F11=	0.047
F12=	0.047
F13=	0.046
F21=	0.047
F22=	0.046
F23=	0.046
F31=	0.046
F32=	0.045
F33=	0.046
F41=	0.046
F42=	0.046
F43=	0.046
F51=	0.046
F52=	0.045
F53=	0.046
Prom=	0.046
Desv Sd=	0.001
<b>CV=</b>	<b>1.221</b>

**TABLA XI.- REPETIBILIDAD DEL SISTEMA. ANALISTA II**

Coeficiente de variación	
F11=	0.048
F12=	0.046
F13=	0.047
F21=	0.046
F22=	0.047
F23=	0.047
F31=	0.045
F32=	0.046
F33=	0.047
F41=	0.046
F42=	0.047
F43=	0.047
F51=	0.046
F52=	0.047
F53=	0.046
Prom=	0.046
Desv Sd=	0.001
<b>CV=</b>	<b>1.868</b>

F = respuesta medida;  
Conc. Patrón<sub>i</sub>

CV = Desv Sd / Prom

4.2.1.2.2) Reproducibilidad del sistema.

La reproducibilidad del sistema se evaluó entre ambos analistas así como entre días diferentes, como se muestra en la tabla XII:

**TABLA XII.- REPRODUCIBILIDAD DEL SISTEMA ENTRE ANALISTAS**

Concentración		ABSORBANCIAS									
		2 µg/mL		4 µg/mL		6 µg/mL		8 µg/mL		10 µg/mL	
Analista		I	II								
		D	1	0.093	0.096	0.186	0.182	0.273	0.269	0.367	0.365
0.094	0.091			0.184	0.189	0.270	0.276	0.364	0.378	0.449	0.469
0.091	0.094			0.185	0.187	0.275	0.279	0.368	0.374	0.458	0.464
A	2	0.090	0.088	0.182	0.185	0.278	0.279	0.368	0.364	0.464	0.458
		0.089	0.090	0.183	0.182	0.276	0.273	0.365	0.369	0.461	0.455
		0.087	0.090	0.180	0.182	0.270	0.273	0.355	0.364	0.451	0.452
Promedio=		0.0911		0.1839		0.2743		0.3668		0.4578	
Desv sd=		0.0027		0.0026		0.0035		0.0057		0.0059	
CV=		<b>2.9407</b>		<b>1.3999</b>		<b>1.2738</b>		<b>1.5473</b>		<b>1.2945</b>	

4.2.1.3) Estabilidad de la muestra.

En la tabla XIII se muestran los resultados de estabilidad de las muestras a temperatura ambiente.

**TABLA XIII.- ESTABILIDAD DE LAS MUESTRAS**

Conc (µg/mL)	To	1 hr	2 hr	3 hr	24 hr	Promedio	Desv sd	CV
2	0.106	0.107	0.099	0.109	0.108	0.106	0.004	3.745
4	0.422	0.414	0.416	0.429	0.413	0.419	0.007	1.596

4.2.1.4) Influencia del filtro.

La influencia del filtro se determinó a través del % de recobro obtenido por cada filtro como se presenta en la tabla XIV.

TABLA XIV.- INFLUENCIA DE LOS FILTROS EVALUADOS

Lectura	% Recobro		
	Filtro papel	Filtro teflón	Filtro 0.45 µm
1	98.023	97.458	94.915
2	99.435	100.000	99.153
3	98.588	100.000	97.458
4	99.718	101.130	99.718
5	99.435	99.153	99.435
6	99.153	100.847	100.000
7	99.718	99.718	99.718
8	99.718	99.435	100.565
9	100.565	100.282	100.000
10	100.847	101.130	101.977
<b>Promedio =</b>	<b>99.519</b>	<b>99.915</b>	<b>99.293</b>
<b>Desv sd =</b>	<b>0.832</b>	<b>1.098</b>	<b>1.907</b>
<b>CV =</b>	<b>0.836</b>	<b>1.099</b>	<b>1.921</b>

\* A partir de una solución al 100%.

#### 4.2.1.5) Linealidad del método.

La linealidad del método se evaluó en todos los productos utilizando la técnica de estándar adicionado: se obtuvieron los datos de [ranitidina] (µg/mL) vs. absorbancia para cada producto (por triplicado) y para la curva del sistema; posteriormente se ajustaron los datos utilizando un factor de corrección, el cual es el resultado de la resta de la absorbancia del primer punto de la curva de cada producto (correspondiente a 2 µg/mL) menos el valor de absorbancia correspondiente a 2 µg/mL de la curva del sistema.

Para calcular la cantidad recuperada de ranitidina se extrapolaron en la curva del sistema los datos de absorbancia corregidos, por medio de la ecuación:

$$x = (y-b) / m.$$

En las tablas XV, XVI, XVII, XVIII y XIX se muestran los resultados de cantidad adicionada vs. cantidad recuperada de ranitidina por triplicado para cada producto, y en las figuras VII y VIII las curvas de estándar adicionado y cantidad recuperada, respectivamente:

**TABLA XV.- LINEALIDAD DEL MÉTODO PRODUCTO A**

Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad Recuperada 1	Cantidad Recuperada 2	Cantidad Recuperada 3	Promedio	Desv sd.	CV
2	1.945	1.945	1.945	1.945	0.000	0.000
4	4.038	4.186	4.080	4.101	0.076	1.859
6	6.173	6.173	6.110	6.152	0.037	0.595
8	8.245	8.245	8.224	8.238	0.012	0.148
10	10.296	10.275	10.317	10.296	0.021	0.205
b =	-0.133	-0.051	-0.131	-0.105		
m =	1.045	1.036	1.044	1.042		
r =	1.000	1.000	1.000	1.000		
r <sup>2</sup> =	1.000	1.000	1.000	1.000		
εx =	90.000					
εy =	92.199					
εx <sup>2</sup> =	660.000					
εy <sup>2</sup> =	697.006					
εxy =	678.224					
N =	15.000					
n =	5.000					
Prom y =	6.147					
m =	1.044					
b =	-0.131					
r =	1.000					
r <sup>2</sup> =	1.000					

*Error relativo de la regresión= 1.477%*

**Fórmulas:**

$$m = \frac{N(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{N(\sum x^2) - (\sum x)^2} \quad \text{Err} = \frac{\sum \hat{\epsilon}^2 - b \sum \epsilon y - m \sum \epsilon x y}{\bar{n} - 2} \times 100$$

$$b = \frac{\sum \epsilon y - m(\sum x)}{N} \quad r^2 = \frac{[N(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)]^2}{[N(\sum x^2) - (\sum x)^2][N(\sum y^2) - (\sum y)^2]}$$

**TABLA XVI.- LINEALIDAD DEL MÉTODO PRODUCTO B**

Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad Recuperada 1	Cantidad Recuperada 2	Cantidad Recuperada 3	Promedio	Desv sd.	CV
2	1.945	1.945	1.945	1.945	0.000	0.000
4	3.953	4.017	3.953	3.975	0.037	0.921
6	6.173	6.152	5.941	6.089	0.129	2.112
8	8.288	8.203	8.224	8.238	0.044	0.534
10	10.317	10.211	10.296	10.275	0.056	0.544
b =	-0.188	-0.110	-0.220	-0.173		
m =	1.054	1.036	1.049	1.046		
r =	1.000	1.000	1.000	1.000		
r <sup>2</sup> =	1.000	1.000	0.999	1.000		
εx =	90.000					
εy =	91.564					
εx <sup>2</sup> =	660.000					
εy <sup>2</sup> =	690.329					
εxy =	674.926					
N =	15.000					
n =	5.000					
Prom y =	6.104					
m =	1.046					
b =	-0.173					
r =	1.000					
r <sup>2</sup> =	1.000					

*Error relativo de la regresión= 2.288 %*

**TABLA XVII.- LINEALIDAD DEL MÉTODO PRODUCTO C**

Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad Recuperada 1	Cantidad Recuperada 2	Cantidad Recuperada 3	Promedio	Desv sd.	CV
2	1.945	1.945	1.945	1.945	0.000	0.000
4	4.165	4.080	4.080	4.109	0.049	1.188
6	6.131	6.216	6.195	6.180	0.044	0.712
8	8.224	8.245	8.224	8.231	0.012	0.148
10	10.275	10.296	10.317	10.296	0.021	0.205
<b>b =</b>	-0.068	-0.104	-0.114	-0.095		
<b>m =</b>	1.036	1.043	1.044	1.041		
<b>r =</b>	1.000	1.000	1.000	1.000		
<b>r<sup>2</sup> =</b>	1.000	1.000	1.000	1.000		
<b>ex=</b>	90.000					
<b>ey=</b>	92.283					
<b>ex<sup>2</sup>=</b>	660.000					
<b>ey<sup>2</sup>=</b>	697.869					
<b>exy=</b>	678.647					
<b>N=</b>	15.000					
<b>n=</b>	5.000					
<b>Prom y=</b>	6.152					
<b>m =</b>	1.041					
<b>b =</b>	-0.095					
<b>r =</b>	<b>1.000</b>					
<b>r<sup>2</sup> =</b>	<b>1.000</b>					

*Error relativo de la regresión= 1.438*

**TABLA XVIII.- LINEALIDAD DEL MÉTODO PRODUCTO D**

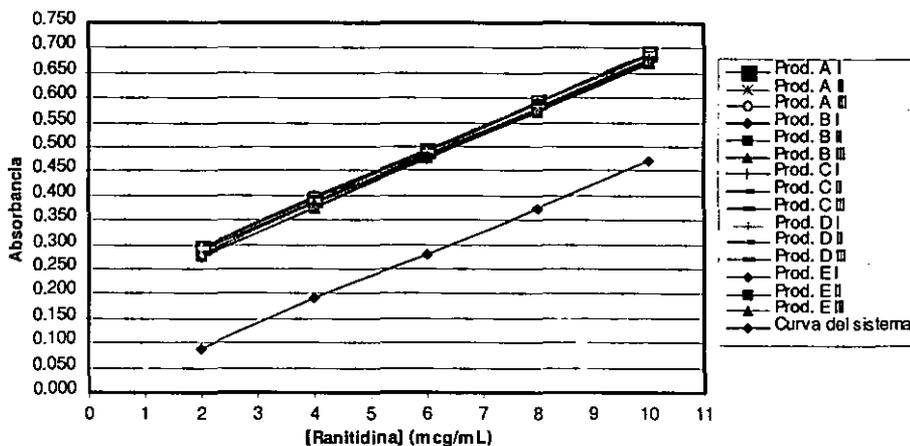
Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad Recuperada 1	Cantidad Recuperada 2	Cantidad Recuperada 3	Promedio	Desv sd.	CV
2	1.945	1.945	1.945	1.945	0.000	0.000
4	3.996	4.186	4.017	4.066	0.104	2.565
6	6.089	6.110	6.068	6.089	0.021	0.347
8	8.118	8.288	8.055	8.154	0.120	1.474
10	10.317	10.296	10.275	10.296	0.021	0.205
<b>b =</b>	-0.167	-0.076	-0.137	-0.127		
<b>m =</b>	1.043	1.040	1.035	1.039		
<b>r =</b>	1.000	1.000	1.000	1.000		
<b>r<sup>2</sup> =</b>	1.000	1.000	1.000	1.000		
<b>ex=</b>	90.000					
<b>ey=</b>	91.649					
<b>ex<sup>2</sup>=</b>	660.000					
<b>ey<sup>2</sup>=</b>	689.692					
<b>exy=</b>	674.630					
<b>N=</b>	15.000					
<b>n=</b>	5.000					
<b>Prom y=</b>	6.110					
<b>m =</b>	<b>1.039</b>					
<b>b =</b>	<b>-0.127</b>					
<b>r =</b>	<b>1.000</b>					
<b>r<sup>2</sup> =</b>	<b>1.000</b>					

*Error relativo de la regresión= 2.386*

**TABLA XIX.- LINEALIDAD DEL MÉTODO PRODUCTO E**

Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad Recuperada 1	Cantidad Recuperada 2	Cantidad Recuperada 3	Promedio	Desv sd.	CV
2	1.945	1.945	1.945	1.945	0.000	0.000
4	4.101	4.017	4.059	4.059	0.042	1.042
6	6.195	6.173	6.131	6.166	0.032	0.524
8	8.309	8.224	8.182	8.238	0.065	0.784
10	10.359	10.275	10.296	10.310	0.044	0.427
b =	-0.129	-0.133	-0.125	-0.129		
m =	1.052	1.043	1.041	1.045		
r =	1.000	1.000	1.000	1.000		
r <sup>2</sup> =	1.000	1.000	1.000	1.000		
ex =	90.000					
ey =	92.156					
ex <sup>2</sup> =	660.000					
ey <sup>2</sup> =	697.366					
exy =	678.393					
N =	15.000					
n =	5.000					
Prom y =	6.144					
m =	1.045					
b =	-0.129					
r =	1.000					
r <sup>2</sup> =	1.000					

*Error relativo de la regresión= 1.366*



**FIGURA VII.- Linealidad del Método por Sd. Adicionado (Curvas de Sd. Adicionado y Curva del Sistema)**

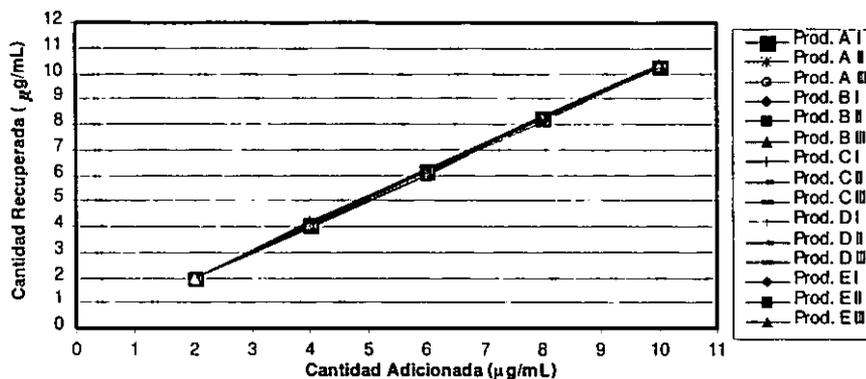


FIGURA VIII.- Linealidad del Método por Sd. Adicionado (Cantidad recuperada de ranitidina)

4.2.1.6) Exactitud del método.

El % de Recobro para cada punto se calculó a partir de los datos de cantidad adicionada vs. cantidad recuperada, con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Recobro promedio} = (\text{cantidad recuperada promedio} / \text{cantidad adicionada}) \times 100$$

En la tabla XX se muestran los resultados referentes a exactitud del método:

**TABLA XX.- EXACTITUD DEL MÉTODO**

Cantidad adicionada (µg/mL)	% Recobro promedio				
	Producto				
	A	B	C	D	E
2	97.252	97.252	97.252	97.252	97.252
4	102.537	99.366	102.713	101.656	101.480
6	102.537	101.480	103.007	101.480	102.772
8	102.977	102.977	102.889	101.920	102.977
10	102.960	102.748	102.960	102.960	103.101

## 4.2.1.7) Precisión del método.

## 4.2.1.7.1) Repetibilidad del método.

La repetibilidad del método para cada producto se muestra en la tabla XXI.

TABLA XXI.- REPETIBILIDAD DEL MÉTODO

Producto	% Recobro				
	A	B	C	D	E
Prom R=	101.653	100.765	101.764	101.054	101.516
Desv Sd=	2.410	2.435	2.401	2.339	2.356
<b>CV=</b>	<b>2.371</b>	<b>2.417</b>	<b>2.359</b>	<b>2.315</b>	<b>2.321</b>

$$\text{Prom R} = \frac{\text{Cantidad recuperada} \times 100}{\text{Cantidad adicionada}}$$

$$\text{CV} = \text{Desv Sd} / \text{Prom}$$

## 4.2.1.7.2) Reproducibilidad del método.

Los resultados de reproducibilidad del método obtenidos por ambos analistas, se muestran en la tabla XXII:

TABLA XXII.- REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO ENTRE ANALISTAS

Concentración		% DE RECOBRO				
		2 µg/mL	4 µg/mL	6 µg/mL	8 µg/mL	10 µg/mL
ANALISTA	I	97.2516	98.8372	102.8894	103.5941	103.1712
		97.2516	100.4228	102.5370	102.5370	102.1142
		97.2516	98.8372	99.0134	102.8013	102.9598
	II	97.2516	103.0655	100.0705	102.8013	101.9027
		97.2516	102.0085	101.8323	103.3298	102.9598
		97.2516	100.4228	104.2988	102.5370	103.5941
Promedio=		97.2516	100.5990	101.7736	102.9334	102.7836
Desv sd=		0.0000	1.6935	1.9353	0.4342	0.6470
<b>CV=</b>		<b>0.0000</b>	<b>1.6834</b>	<b>1.9016</b>	<b>0.4219</b>	<b>0.6295</b>

4.2.2) Perfiles de disolución.

Los resultados de porcentaje disuelto promedio para cada producto utilizando ambos vasos (USP y Peak), se muestra en las tablas XXIII, XXIV, XXV, XXVI y XXVII. De la figura IX a la XXVIII se presentan los perfiles de disolución así como la variación entre vasos USP y Peak para cada producto:

**TABLA XXIII.- PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA EL PRODUCTO A EN VASOS USP Y PEAK**

% DISUELTO						
Producto A1				Producto A2		
Tiempo (min)	Vasos USP	Desv. Std.	CV	Vasos USP	Desv. Std.	CV
5	29.206	3.428	11.737	22.452	6.616	29.468
10	63.932	3.550	5.553	51.495	9.964	19.349
15	80.482	5.105	6.343	71.279	7.171	10.061
20	86.238	5.547	6.432	76.133	7.876	10.345
30	90.284	6.139	6.799	87.647	6.057	6.911
45	91.529	5.986	6.539	91.363	5.649	6.183
60	92.150	5.508	5.977	94.927	5.421	5.711
Tiempo (min)	Vasos Peak	Desv. Std.	CV	Vasos Peak	Desv. Std.	CV
5	27.430	6.726	24.520	26.193	6.394	24.410
10	63.605	9.499	14.934	59.224	5.581	9.423
15	85.587	8.516	9.950	83.985	8.321	9.908
20	95.388	4.578	4.800	87.467	7.456	8.524
30	95.396	4.280	4.487	93.273	2.696	2.891
45	95.397	3.843	4.028	96.528	3.222	3.338
60	95.869	4.314	4.500	100.931	2.202	2.181

**TABLA XXIV.- PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA EL PRODUCTO B EN VASOS USP Y PEAK**

% DISUELTO						
Producto B1				Producto B2		
Tiempo (min)	Vasos USP	Desv. Std.	CV	Vasos USP	Desv. Std.	CV
5	18.629	4.656	24.993	12.807	4.526	35.342
10	46.099	4.727	10.255	36.846	6.333	17.188
15	63.721	6.303	9.892	58.164	5.897	10.139
20	75.284	5.442	7.229	76.531	7.923	10.353
30	96.269	1.915	1.989	95.798	5.043	5.265
45	105.551	8.391	7.950	105.465	4.015	3.807
60	107.908	2.857	2.647	105.096	2.435	2.317
Tiempo (min)	Vasos Peak	Desv. Std.	CV	Vasos Peak	Desv. Std.	CV
5	30.878	7.642	24.750	17.353	4.969	28.633
10	64.253	5.527	8.602	41.230	5.748	13.942
15	93.726	6.926	7.390	71.344	7.172	10.053
20	109.459	3.229	2.950	94.445	8.457	8.955
30	110.242	3.489	3.165	104.283	5.152	4.941
45	110.465	3.005	2.720	106.470	4.800	4.509
60	110.476	1.719	1.556	106.461	3.009	2.827

**TABLA XXV.- PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA EL PRODUCTO C EN VASOS USP Y PEAK**

% DISUELTO						
Producto C1				Producto C2		
Tiempo (min)	Vasos USP	Desv. Std.	CV	Vasos USP	Desv. Std.	CV
5	19.132	5.701	29.800	17.356	4.890	28.172
10	41.343	7.717	18.666	38.521	6.794	17.637
15	59.693	5.707	9.560	58.905	6.134	10.413
20	76.437	6.516	8.524	71.377	7.437	10.419
30	95.164	9.758	10.254	96.535	3.329	3.449
45	102.984	4.269	4.145	102.449	2.518	2.458
60	104.853	4.796	4.574	102.227	1.723	1.685
Tiempo (min)	Vasos Peak	Desv. Std.	CV	Vasos Peak	Desv. Std.	CV
5	34.178	3.742	10.948	33.254	4.351	13.083
10	77.518	2.528	3.261	74.705	5.608	7.507
15	97.551	7.254	7.437	97.225	4.514	4.643
20	108.456	3.133	2.889	101.800	5.859	5.755
30	108.347	2.641	2.437	104.106	2.690	2.583
45	108.303	4.257	3.931	104.347	1.039	0.996
60	107.777	2.514	2.333	105.076	1.897	1.806

TABLA XXVI.- PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA EL PRODUCTO D EN VASOS USP Y PEAK

% DISUELTO						
Producto D1				Producto D2		
Tiempo (min)	Vasos USP	Desv. Std.	CV	Vasos USP	Desv. Std.	CV
5	34.599	8.241	23.817	52.587	5.546	10.546
10	83.905	7.135	8.504	101.478	3.555	3.503
15	102.960	4.357	4.232	106.966	3.576	3.344
20	103.710	2.706	2.610	108.484	3.826	3.527
30	103.971	2.478	2.383	109.309	2.624	2.400
45	104.795	3.103	2.961	109.852	1.949	1.775
60	104.765	4.157	3.968	110.216	1.378	1.250
Tiempo (min)	Vasos Peak	Desv. Std.	CV	Vasos Peak	Desv. Std.	CV
5	40.626	10.384	25.561	57.957	2.795	4.823
10	94.548	7.452	7.882	106.172	3.914	3.687
15	104.091	5.047	4.848	108.894	2.348	2.156
20	104.562	3.019	2.888	110.434	1.938	1.755
30	104.750	2.141	2.044	110.446	3.005	2.721
45	104.795	3.319	3.167	110.484	1.865	1.688
60	104.832	3.596	3.430	110.480	1.770	1.602

TABLA XXVII.- PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA EL PRODUCTO E EN VASOS USP Y PEAK

% DISUELTO						
Producto E1				Producto E2		
Tiempo (min)	Vasos USP	Desv. Std.	CV	Vasos USP	Desv. Std.	CV
5	33.030	6.050	18.317	40.862	6.081	14.881
10	78.031	7.106	9.107	73.922	5.889	7.966
15	94.268	6.201	6.578	97.222	5.340	5.492
20	98.006	3.727	3.803	103.265	3.799	3.679
30	100.162	2.997	2.992	103.877	3.163	3.045
45	100.534	3.861	3.841	103.795	3.239	3.121
60	100.572	2.547	2.532	104.349	4.077	3.907
Tiempo (min)	Vasos Peak	Desv. Std.	CV	Vasos Peak	Desv. Std.	CV
5	58.236	9.175	15.756	65.086	10.954	16.830
10	100.176	1.521	1.518	101.413	5.130	5.058
15	100.342	2.081	2.074	102.882	3.402	3.307
20	100.435	1.804	1.796	104.158	1.287	1.236
30	100.423	3.243	3.229	104.457	0.729	0.698
45	100.436	1.695	1.688	104.304	2.114	2.026
60	100.411	1.129	1.124	104.046	1.360	1.307

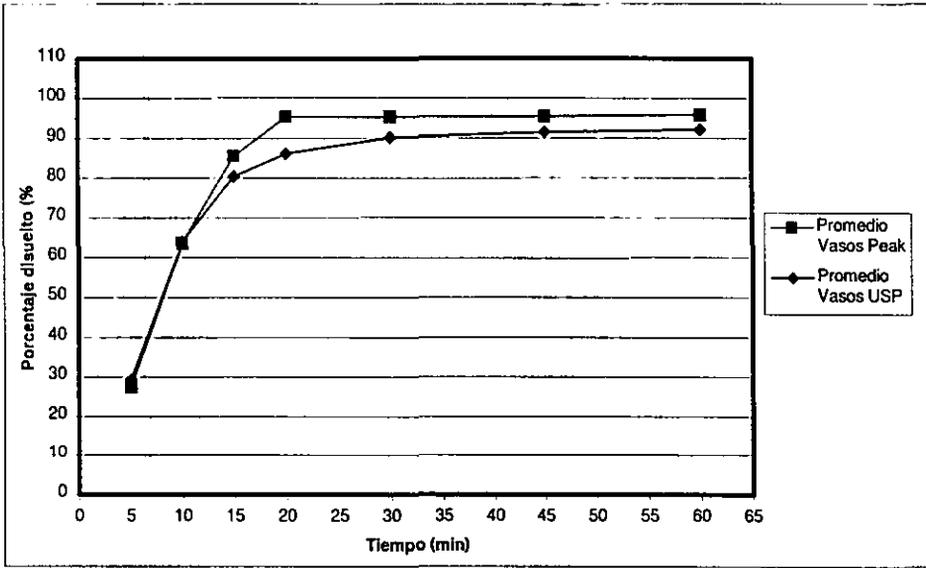


FIGURA IX.- Perfil de disolución producto A1

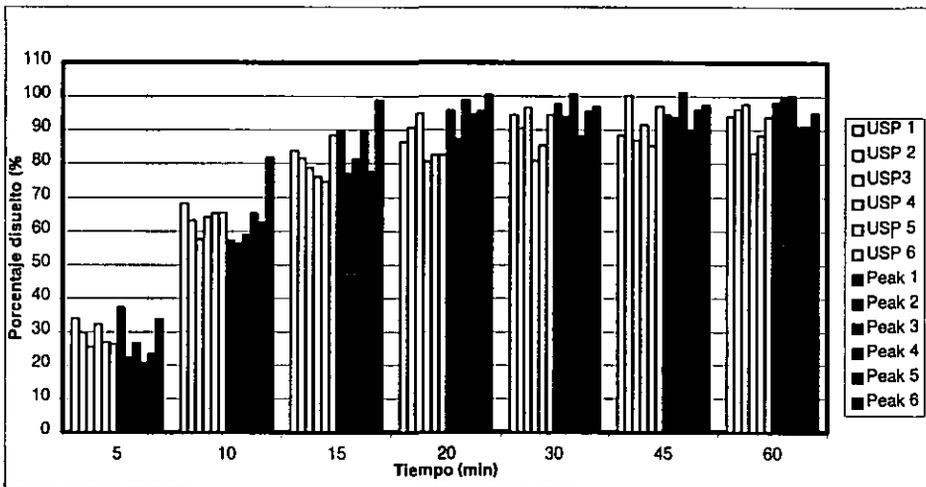


FIGURA X.- Perfil de disolución en cada vaso Producto A1

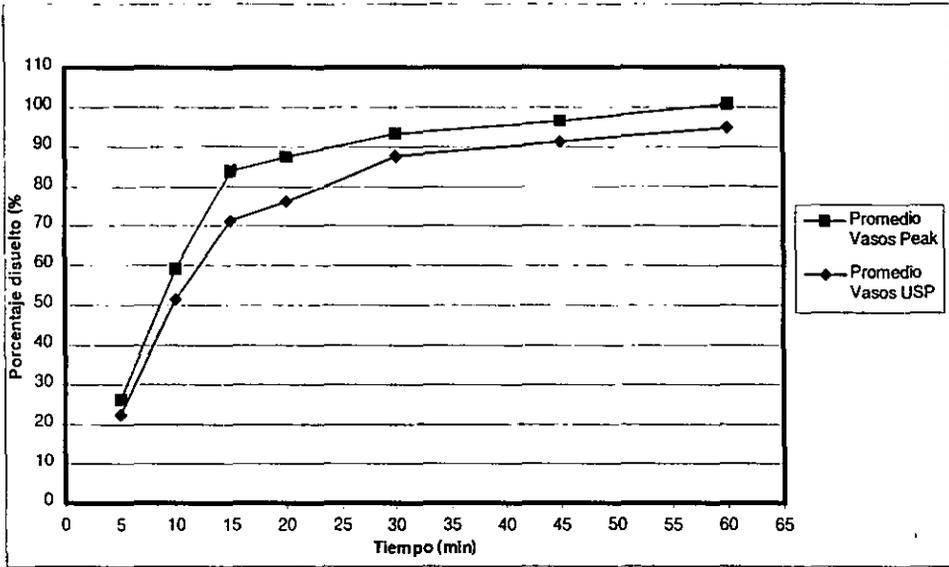


FIGURA XI.- Perfil de disolución producto A2

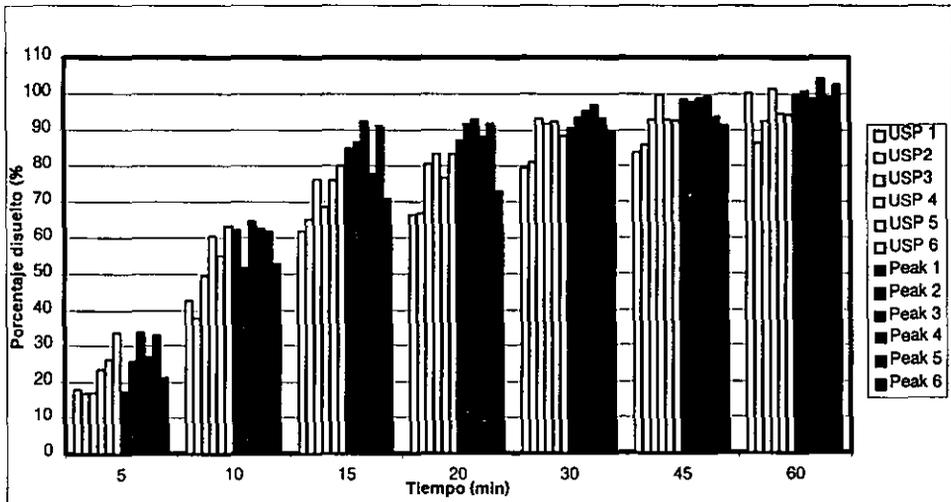


FIGURA XII.- Perfil de disolución en cada vaso Producto A2

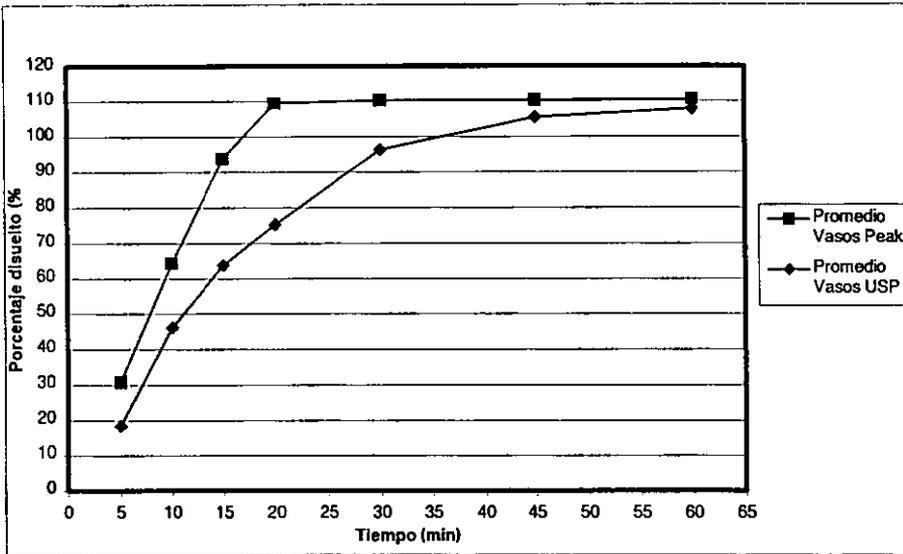


FIGURA XIII.- Perfil de disolución producto B1

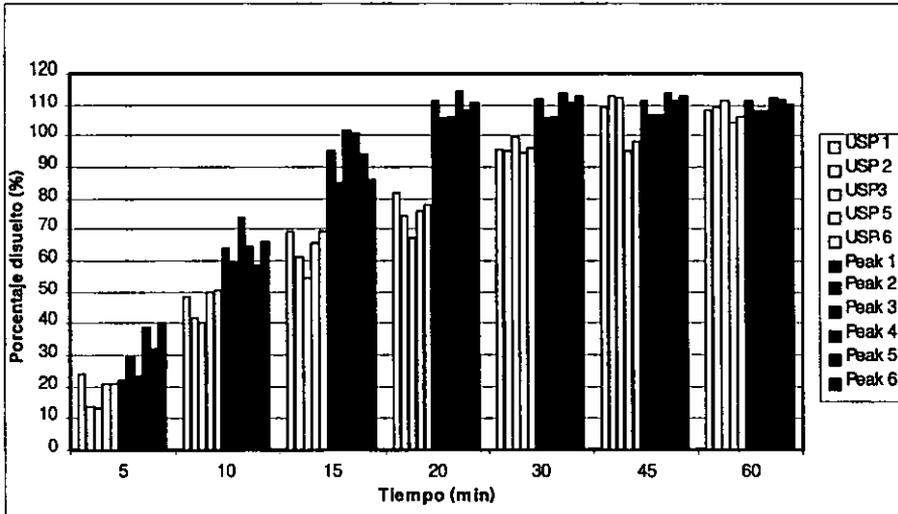


FIGURA XIV.- Perfil de disolución en cada vaso Producto B1

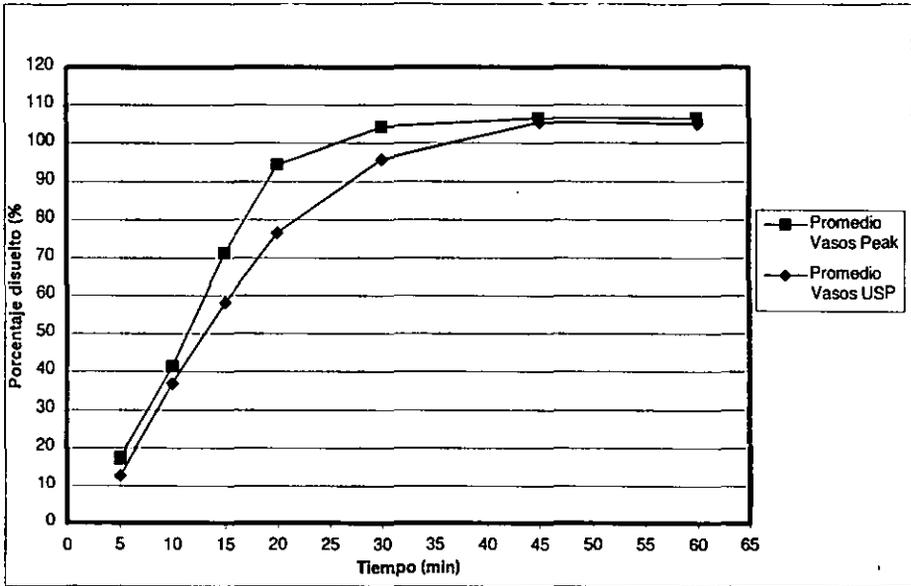


FIGURA XV.- Perfil de disolución producto B2

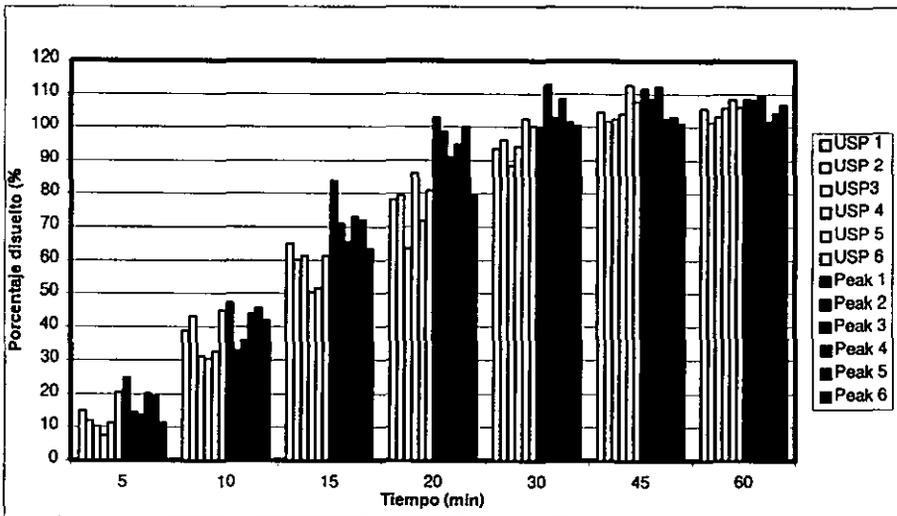


FIGURA XVI.- Perfil de disolución en cada vaso Producto B2

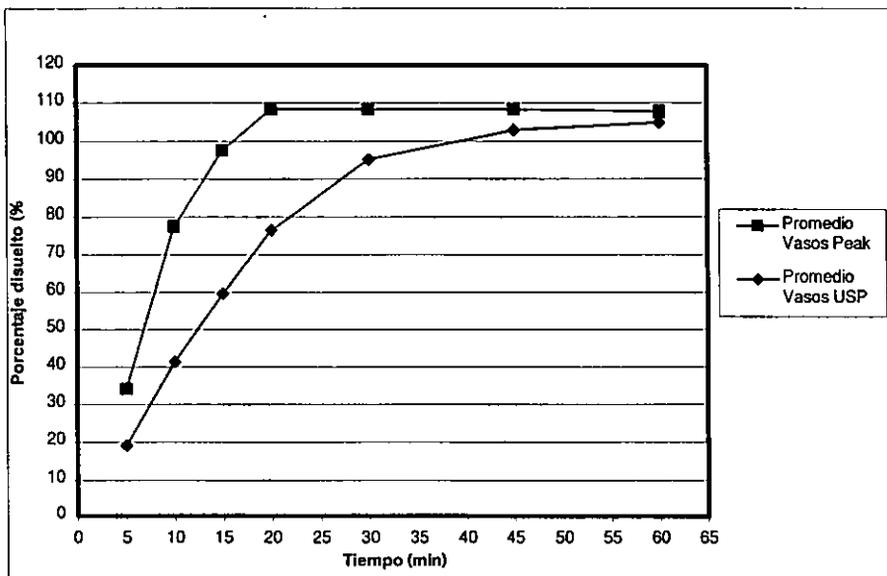


FIGURA XVII.- Perfil de disolución producto C1

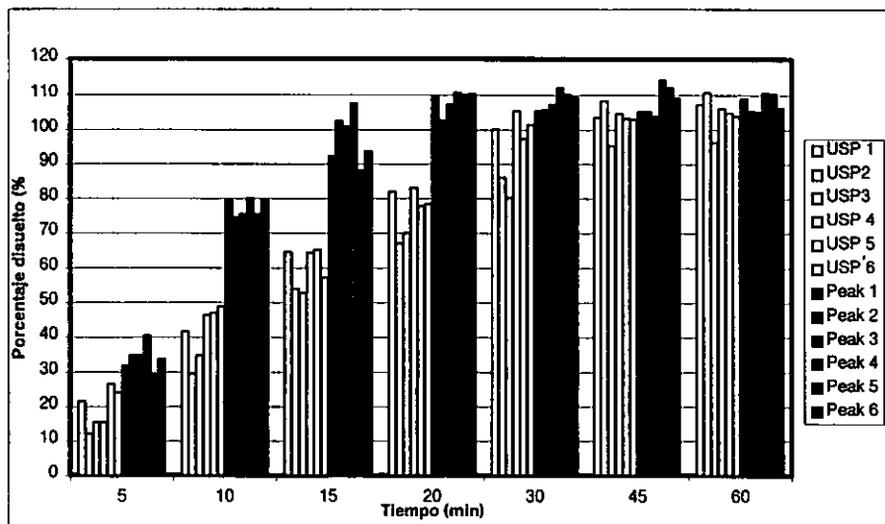


FIGURA XVIII.- Perfil de disolución en cada vaso Producto C1

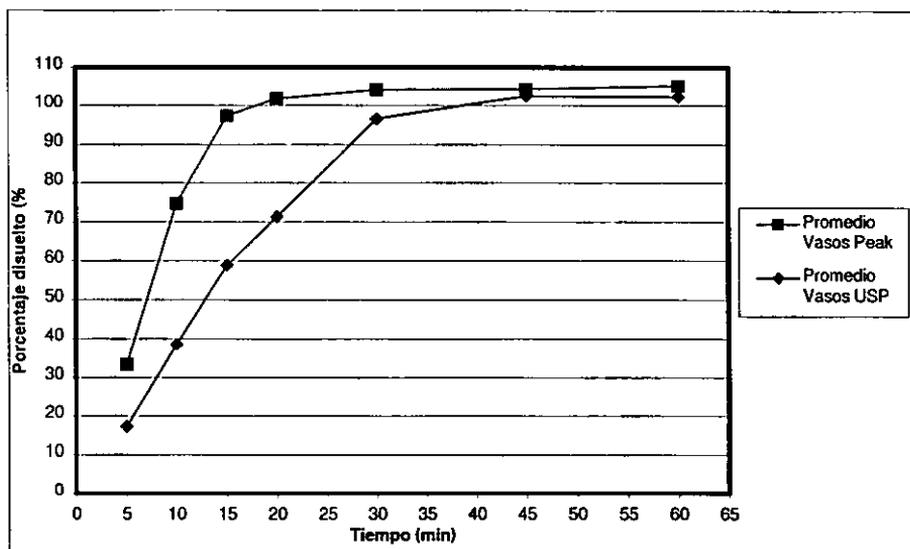


FIGURA XIX.- Perfil de disolución producto C2

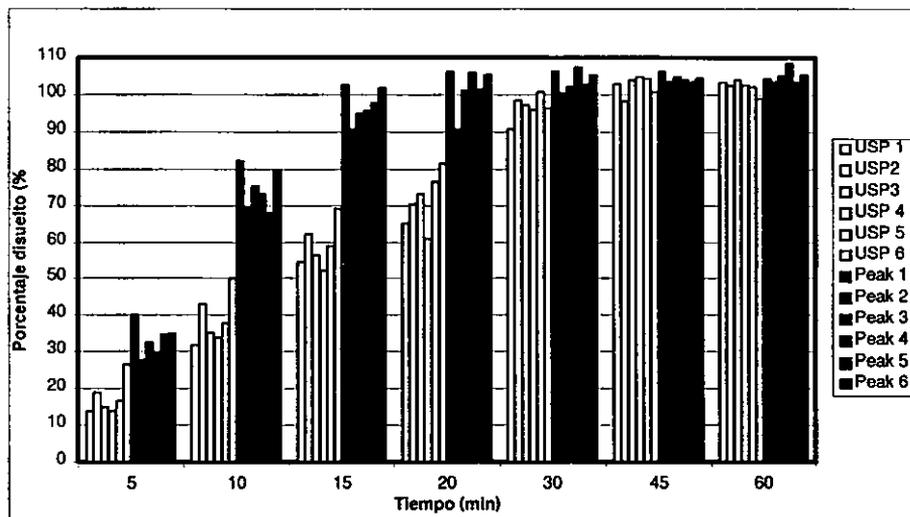


FIGURA XX.- Perfil de disolución en cada vaso Producto C2

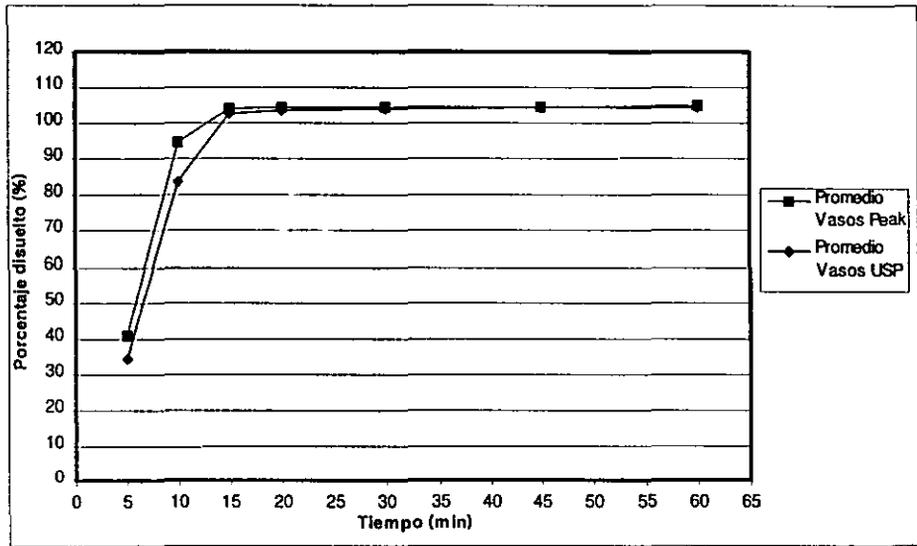


FIGURA XXI.- Perfil de disolución producto D1

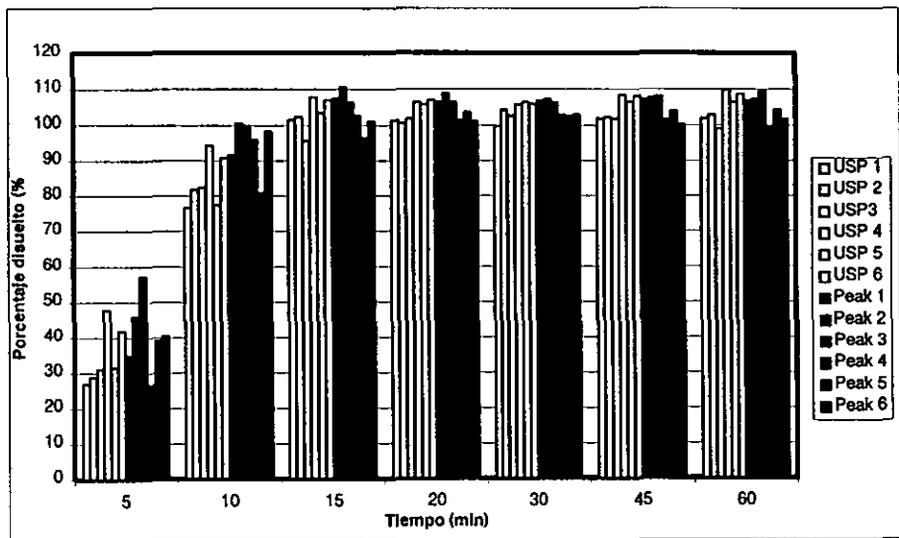


FIGURA XXII.- Perfil de disolución en cada vaso Producto D1

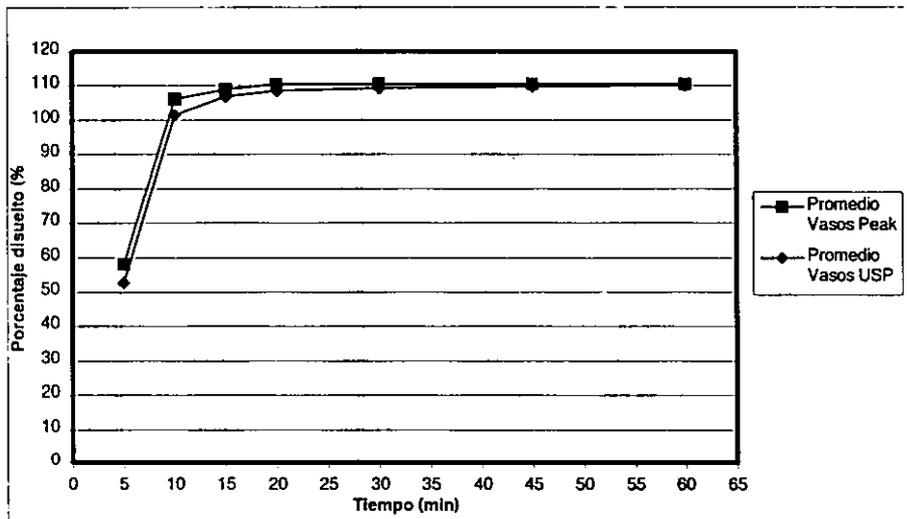


FIGURA XXIII.- Perfil de disolución producto D2

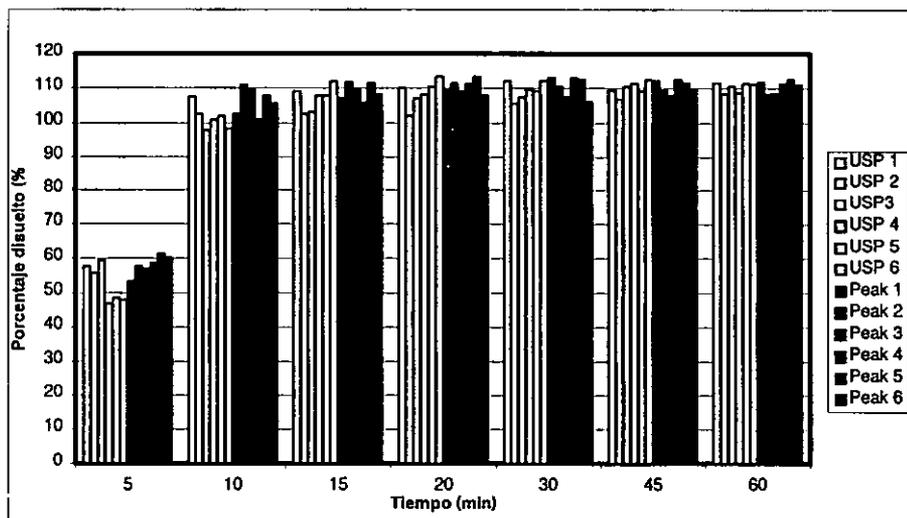


FIGURA XXIV.- Perfil de disolución en cada vaso Producto D2

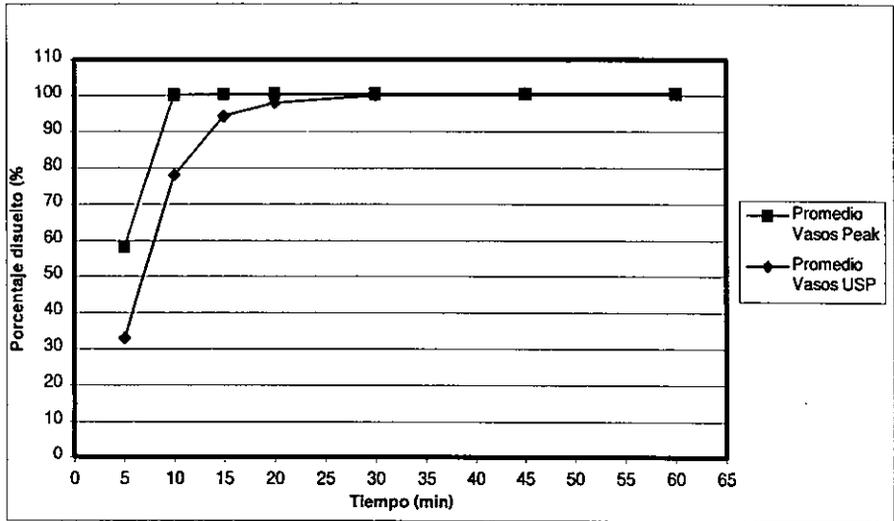


FIGURA XXV.- Perfil de disolución producto E1

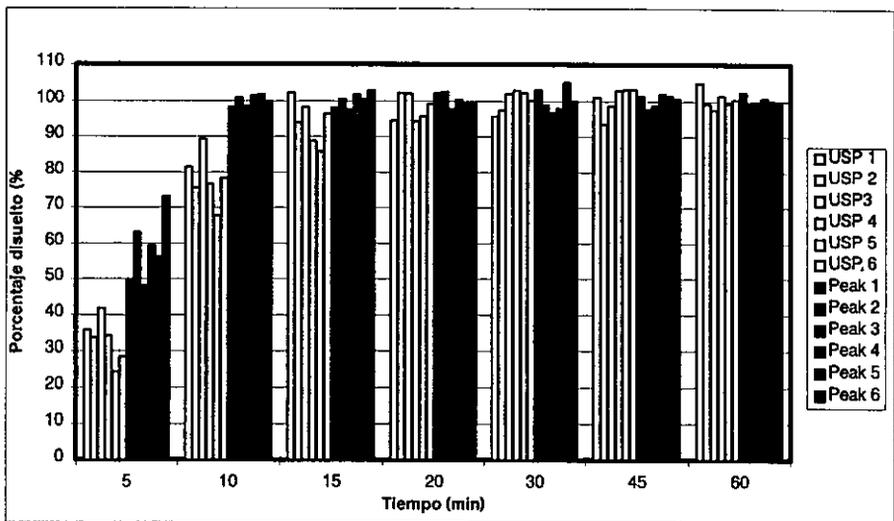


FIGURA XXVI.- Perfil de disolución en cada vaso Producto E1

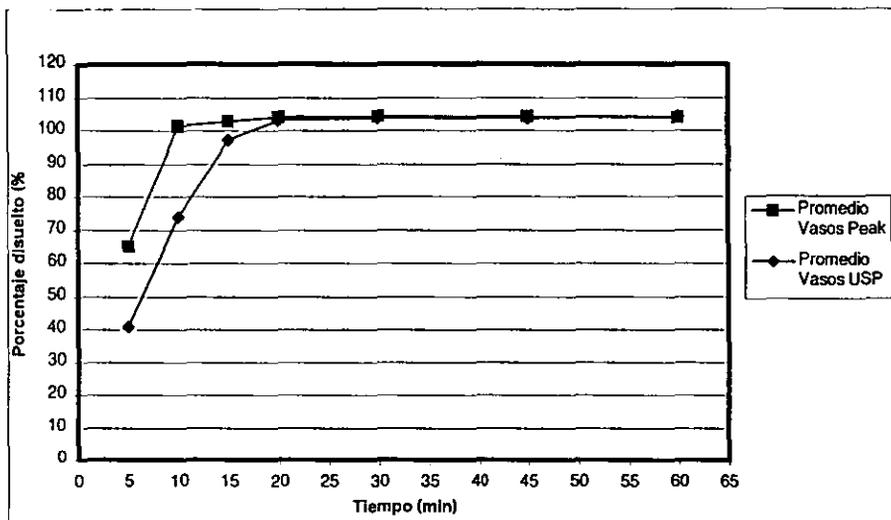


FIGURA XXVII.- Perfil de disolución producto E2

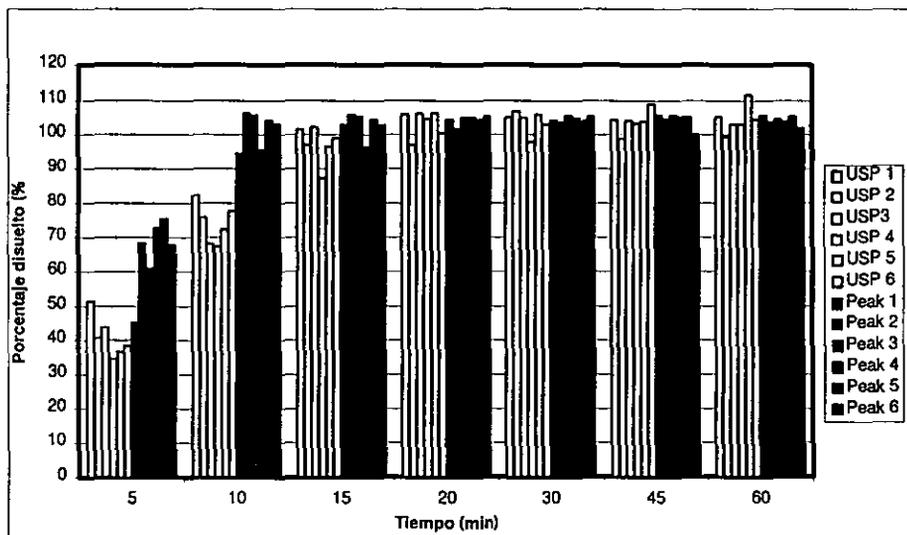


FIGURA XXVIII.- Perfil de disolución en cada vaso Producto E2

### 5.1) Control de calidad.

De los resultados obtenidos de las pruebas de control de calidad se encontró lo siguiente:

De los resultados de la tabla V y figura I se observa que el peso promedio en el producto B presenta el mayor peso y tamaño físico sobre los demás productos, con un valor de peso promedio: 0.5776 y 0.5784 g, para los lotes B1 y B2, mientras que el producto E presenta el menor peso promedio: 0.3637 y 0.3591 g, lotes E1 y E2 respectivamente, valores muy cercanos al contenido de principio activo por tableta (300 mg).

Todos los productos cumplen con el criterio de aceptación de peso promedio<sup>1</sup>, ya que ningún valor de peso individual estuvo fuera del +/- 5% del peso promedio.

De los resultados de dureza mostrados en la tabla V y figura II, se observa que el producto A muestra la mayor dureza (18.9 y 19.5 Kp para el producto A1 y A2, respectivamente). Así mismo, la mayor variabilidad entre lotes lo presentó el producto B con valores de 13.5 y 17.4 Kp para el producto B1 y B2, respectivamente.

La prueba de friabilidad especifica que los resultados deben presentar una pérdida de peso no mayor al 1% , en la tabla V se observa que ningún producto se encuentra fuera del criterio de aceptación.

De la comparación de los valores de tiempo de desintegración de los productos bajo estudio que se muestran en la tabla V y figura IV se encontró que el producto B presenta el mayor tiempo de desintegración 13'10" y 17'05", mientras que el producto E muestra el menor valor 6'25" y 6'10".

---

<sup>1</sup> Las tabletas utilizadas en la prueba de peso promedio fueron las mismas para uniformidad de dosis.



Los resultados de uniformidad de dosis expresada como variación de masa (tabla VII) muestran que el producto A no cumple con el criterio; el resto de los productos están dentro del intervalo de 85.0% a 115.0% de ranitidina indicada en el marbete por tableta y el coeficiente de variación es menor al 6.0%.

#### 5.2) Validación del sistema analítico para cuantificar ranitidina en el medio de disolución.

De los resultados de linealidad mostrados en las tablas VIII y IX se observa que el sistema cumple con el criterio de aceptación, el cual indica que el coeficiente de variación ( $r$ ) debe ser mayor o igual a 0.99 y un error relativo a la regresión no mayor al 2%. El sistema es lineal en el intervalo de concentraciones de 2 a 10  $\mu\text{g/mL}$ .

Los resultados de precisión del sistema evaluados como repetibilidad y reproducibilidad, mostrados en las tablas X, XI y XII, presentan un coeficiente de variación del factor de respuesta de 1.221% para el analista 1 y 1.868% para el analista 2, donde el criterio de aceptación marca 2% como límite. La reproducibilidad del sistema evaluada entre ambos analistas y días diferentes se observa en la tabla XII, en la que se observa que ninguna concentración tiene un valor mayor al 3%, siendo el valor más alto 2.940% para la concentración de 2  $\mu\text{g/mL}$ .

De acuerdo a los datos del estudio de estabilidad a temperatura ambiente mostrados en la tabla XIII se deduce que el fármaco en solución es estable durante 24 horas.

Al evaluar la influencia del filtro se encontró que ninguno de los filtros interfiere con la muestra. De acuerdo con la tabla XIV, el porcentaje de recobro es cercano al 100% para cada filtro, seleccionando el filtro de teflón para el estudio de disolución.



### 5.3) Validación del método analítico para cuantificar ranitidina en el medio de disolución.

De los resultados de la linealidad del método que se presentan en las tablas XV a XIX se observa que el método es lineal en el intervalo de 2 a 10  $\mu\text{g/mL}$ , ya que el coeficiente de regresión es mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión fue menor a 3%.

Con respecto a la exactitud del método, en la tabla XX se puede observar que el promedio del porcentaje de recobro, en el intervalo de concentraciones, fue del 97 al 103% en todos los productos.

Los resultados de precisión del método evaluada como repetibilidad y reproducibilidad presentados en las tablas XXI y XXII, muestran que los coeficientes de variación del porcentaje de recobro no son mayores al 3, siendo el producto B el que presenta el mayor coeficiente de variación (2.417%).

Con base en las características anteriores el método se consideró adecuado para llevar a cabo los perfiles de disolución.

### 5.4) Estudios de disolución.

#### 5.4.1) Estudios de disolución utilizando vasos USP

De acuerdo a los resultados obtenidos en los perfiles de disolución, todos los productos cumplen con la prueba de disolución que marca la USP XXIV, ya que el valor de Q+5 (85%) se alcanza antes de los 45 minutos. La disolución fue muy rápida para todos ellos, siendo los productos D y E los que se disolvieron en un tiempo más corto que el resto de los productos: a los 20 minutos ya se encuentra todo el principio activo disuelto en estos últimos (figura XXIX).

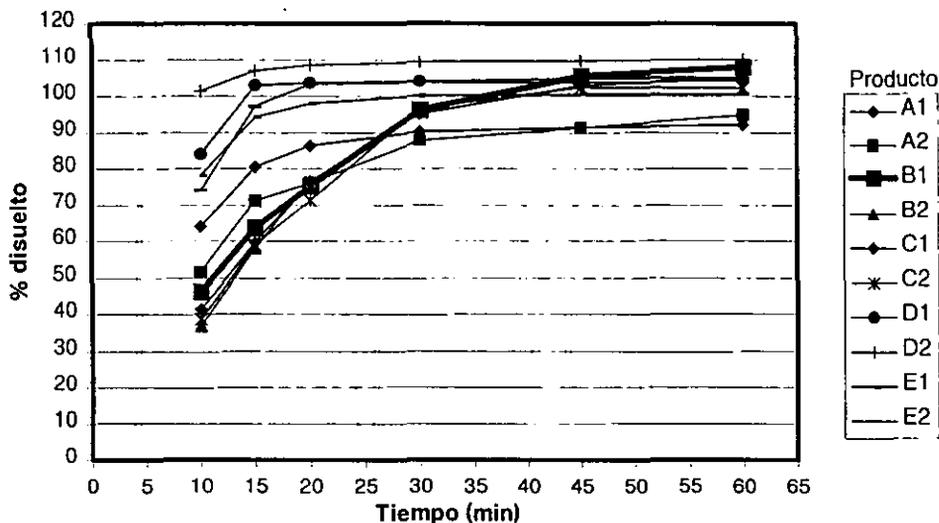


FIGURA XXIX.- Perfiles de disolución de los productos en estudio utilizando vasos USP

Con el fin de evaluar la similitud entre lotes de un mismo producto se analizaron los perfiles de disolución utilizando la prueba del factor de similitud ( $f_2$ ) (ver tabla XXVIII). Posteriormente, esta misma fórmula fue utilizada para determinar si existen diferencias entre los productos estudiados y el medicamento de referencia (ver tabla XXIX).

NOTA: Debido a que el producto innovador (A) no cumplió con la prueba de valoración se consideró al producto B como medicamento de referencia; siendo este producto el primero en ser registrado para su venta en México (incluso antes que el innovador).

La fórmula del factor de similitud  $f_2$  es la siguiente:

$$f_2 = 50 \text{ Log} \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \epsilon(Rt - Pt)^2 \right]^{0.5} \times 100 \right\}$$



Donde:

$n$  = número de tiempos de muestreo<sup>2</sup>

$R_t$  = % disuelto promedio en el tiempo  $t$  de la referencia

$P_t$  = % disuelto promedio en el tiempo  $t$  del problema

Criterio: Si el valor de factor de similitud se encuentra entre 50 y 100 los perfiles de disolución son similares.

**TABLA XXVIII.- FACTOR DE SIMILITUD ENTRE LOTES DE UN MISMO PRODUCTO, UTILIZANDO VASOS USP**

Producto	$f_2$ Vasos USP
A1/A2	55.481
B1/B2	66.423
C1/C2	77.144
D1/D2	53.431
E1/E2	66.003

Los resultados de la tabla XXVIII demuestran que los perfiles de disolución son similares entre lotes de un mismo producto.

**TABLA XXIX.- FACTOR DE SIMILITUD ENTRE EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA Y LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA, UTILIZANDO VASOS USP**

Medicamento de referencia <sup>3</sup> vs medicamento de prueba	$f_2$ Vasos USP
B vs A1	42.423
B vs A2	51.202
B vs C1	74.416
B vs C2	65.506
B vs D1	29.809
B vs D2	24.576
B vs E1	34.209
B vs E2	33.435

<sup>2</sup> Considerando el primer tiempo de muestreo con un coeficiente de variación (CV) no mayor al 20% y los tiempos subsecuentes con un CV no mayor al 10%; ver tablas XXIII a XXVII (no se consideró el tiempo 5 como primer tiempo de muestreo por presentar un CV mayor al 20% en la mayoría de los productos).

<sup>3</sup> Para evaluar la similitud entre el medicamento de referencia y los medicamentos de prueba se utilizó al lote 1 del producto B como referencia.



De los resultados que se presentan en la tabla XXIX se observa que los productos A2, C1 y C2 demuestran intercambiabilidad con el medicamento de referencia.

En los primeros tres tiempos del perfil de disolución para el producto A1 la cantidad disuelta de principio activo es de 64, 80 y 86%, mientras que en el producto de referencia es de 46, 64 y 75%, lo cual indica que la velocidad de disolución es mayor en el producto A2. Esto hace visible que los perfiles no sean similares.

Cabe notar que uno de los lotes del producto A demuestra ser intercambiable con el medicamento de referencia mientras que el otro no lo es (A1), lo cual sugiere la hipótesis de que en este producto los excipientes pudieran intervenir en la liberación del principio activo ya que, además, este mismo producto no alcanza el 100% disuelto durante el tiempo que duró el estudio.

#### 5.4.2) Estudios de disolución utilizando vasos Peak

Al utilizar vasos Peak, todos los productos cumplen con la prueba de disolución que marca la USP XXIV al igual que en vasos convencionales, alcanzando el valor de Q+5 (85%) antes de los 45 minutos. Todos los productos se disolvieron muy rápido, siendo los productos D y E los que se disolvieron casi de inmediato: a los 10 minutos ya se encontraba disuelto cerca del 100% del principio activo (figura XXX).

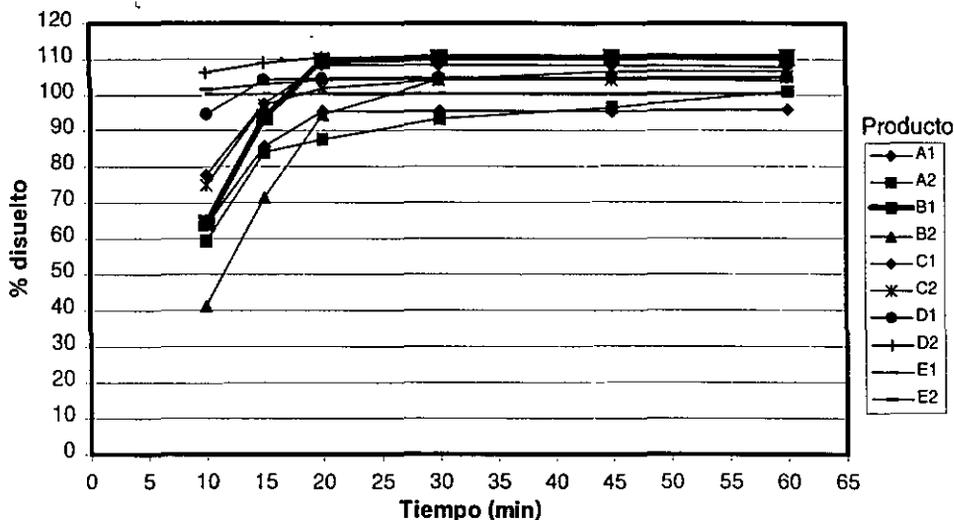


FIGURA XXX.- Perfiles de disolución de los productos en estudio utilizando vasos Peak

A continuación se presentan los resultados de los perfiles de disolución entre lotes de un mismo producto (tabla XXX) y entre los productos estudiados y el medicamento de referencia (ver tabla XXXI), utilizando vasos Peak. Para el análisis también se utiliza la prueba del factor de similitud ( $f_2$ )<sup>4</sup>

TABLA XXX.- FACTOR DE SIMILITUD ENTRE LOTES DE UN MISMO PRODUCTO, UTILIZANDO VASOS PEAK

Producto	$f_2$ Vasos Peak
A1/A2	67.302
B1/B2	41.357
C1/C2	69.534
D1/D2	56.050
E1/E2	74.441

<sup>4</sup> Considerando el primer tiempo de muestreo con un coeficiente de variación (CV) no mayor al 20% y los tiempos subsecuentes con un CV no mayor al 10%; ver tablas XXIII a XXVII (no se consideró el tiempo 5 como primer tiempo de muestreo).



Los resultados de la tabla anterior muestran similitud entre lotes de un mismo producto, a excepción del producto B. Hay que hacer notar que en vasos USP los lotes del producto B resultan ser equivalentes y no en vasos Peak. Al observar los coeficientes de variación en la tabla XXIV (correspondientes a los perfiles de disolución del producto B), se observa que el producto B2 presenta una mayor variabilidad con respecto al producto B1. Este último lote presentó una mayor velocidad de disolución que el producto B2, el cual se encontró completamente disuelto hasta los 30 minutos mientras que el producto B1 lo hizo desde antes de los 20 minutos. Este comportamiento en donde un lote no presentó la misma cantidad disuelta que el otro lote puede ser indicativo de que algún factor impidió la completa liberación del fármaco que los vasos Peak *per se* no fueron capaces de eliminar, como lo mencionan los estudios llevados a cabo con estos vasos que aseguran eliminar la influencia de factores externos en la velocidad de disolución<sup>(18)</sup>.

**TABLA XXXI.- FACTOR DE SIMILITUD ENTRE EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA Y LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA, UTILIZANDO VASOS PEAK**

Medicamento de referencia <sup>5</sup> vs medicamento de prueba	f <sub>2</sub> Vasos Peak
B vs A1	45.225
B vs A2	42.628
B vs C1	61.236
B vs C2	57.880
B vs D1	42.942
B vs D2	36.960
B vs E1	38.566
B vs E2	39.273

Comparando el medicamento de referencia vs. los medicamentos en estudio en la tabla XXXI, se observa que solamente el producto C cumple con el factor de similitud. El producto A2 que en vasos USP demostró ser intercambiable no lo fue con vasos Peak, ya que los perfiles difieren entre este producto y el de referencia, estando este último totalmente disuelto casi desde el minuto 20

<sup>5</sup> Se tomó al producto B1 para evaluar la similitud de los medicamentos de prueba con el de referencia utilizando vasos Peak, el cual fue el mismo que se usó para evaluar la similitud entre productos con vasos convencionales.

mientras que el producto A2 alcanza el 100% disuelto hasta el último tiempo de muestreo (60 minutos), comportamiento no observado en los vasos USP.

#### 5.4.3) Estudios de disolución comparando vasos Peak vs. vasos USP

Al comparar la disolución en ambos vasos se encontró que la disolución fue muy rápida para todos los productos, aunque aparentemente la velocidad de disolución fue más rápida al utilizar vasos Peak siendo los productos B y C donde se observan las mayores diferencias (ver figuras XIII, XIV, XVII, XIX).

Para determinar si existen diferencias en la velocidad de disolución utilizando vasos Peak o vasos USP, se calculó el valor del factor de similitud ( $f_2$ ), cuyos resultados se presentan en la tabla XXXII.

**TABLA XXXII.- FACTOR DE SIMILITUD VASOS PEAK VS. VASOS USP**

PRODUCTO	$f_2$
A1	63.641
A2	53.123
B1	32.008
B2	48.168
C1	29.447
C2	30.021
D1	63.081
D2	76.497
E1	46.797
E2	42.571

De acuerdo con los resultados de la tabla XXXII se hacen las siguientes observaciones:

- En el producto A se observan ligeros incrementos en la velocidad de disolución en vasos Peak pero no lo suficiente para establecer una diferencia con el perfil obtenido en vasos USP (ver figuras IX a XII).

- Para los productos B y C se observan considerables incrementos en la velocidad de disolución al utilizar vasos Peak durante el desarrollo de los perfiles de disolución (ver figuras XXIII a XX). El producto B alcanza la completa liberación del principio activo (100% disuelto) antes de los 20 minutos en vasos Peak, mientras que en vasos USP hasta antes de los 45 minutos; mientras que en el producto C está casi disuelto el 100% a los 15 minutos en vasos Peak mientras que en vasos USP se alcanza hasta poco después de los 30 minutos. En estos productos es evidente el aumento en la velocidad de disolución con el uso de vasos Peak con respecto al uso de vasos USP.
- El producto D no mostró diferencia entre los perfiles de disolución debido a que el principio activo se liberó muy rápido: antes de los 15 minutos se encontraba totalmente disuelto en ambos vasos, alcanzando muy rápido la meseta del respectivo perfil de disolución (ver figuras XXI a XXIV).
- En el producto E la meseta del perfil de disolución se alcanzó muy rápido al igual que en el producto D; sin embargo, para este producto la velocidad de disolución se ve favorecida por los vasos Peak en cuyo perfil de disolución (figuras XXV a XXVIII) se alcanza la meseta a los 10 minutos, mientras que en vasos USP hasta los 20 minutos.
- Cabe notar que se observa una ligera disminución en la variabilidad de resultados utilizando vasos Peak vs. vasos convencionales USP (ver tablas XXIII a XXVII).

#### 5.4.4) Tiempo Medio de Disolución.

Con el fin de determinar las diferencias en la velocidad de disolución entre vasos, se calculó el tiempo medio de disolución (TMD), con la siguiente fórmula:

$$\text{TMD} = (\sum t \Delta \text{dis}) / \text{dis } \alpha$$

Donde:

$t \Delta \text{dis}$  = diferencia de % de disolución al tiempo  $t$

$\text{dis } \alpha$  = % disolución al tiempo infinito

Los resultados se muestran en la tabla XXXIII en la que se observa que el TMD es más rápido para el producto C en vasos Peak.

**TABLA XXXIII.- TIEMPO MEDIO DE DISOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS EVALUADOS**

Producto	TMD	
	Vasos USP	Vasos Peak
A1	10.713	10.533
A2	15.230	14.313
B1	16.609	10.557
B2	17.586	15.950
C1	18.373	9.538
C2	17.643	9.741
D1	N/A <sup>6</sup>	N/A <sup>6</sup>
D2	N/A <sup>6</sup>	N/A <sup>6</sup>
E1	9.933	N/A <sup>6</sup>
E2	9.400	N/A <sup>6</sup>

#### 5.4.5) Cinética de Disolución y Tiempo de Vida Media.

Con el fin de determinar la cinética de disolución se elaboraron las gráficas de cantidad remanente por disolver vs. tiempo. En la tabla XXXIV se presentan los resultados en los que se observa que el producto A presenta una cinética de 1er orden, mientras que los productos B, C y E presentan una cinética de orden cero.

<sup>6</sup> Debido a su rápida velocidad de disolución no fue posible calcular el TMD para estos lotes.

**TABLA XXXIV.- COEFICIENTES CORRELACIÓN PARA ESTABLECER LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS EVALUADOS**

Producto	Vasos USP		Vasos Peak	
	Orden Cero	1 <sup>er</sup> orden	Orden Cero	1 <sup>er</sup> orden
	r	r	r	r
A1	0.8589	0.9543	0.9902	0.9965
A2	0.9189	0.9887	0.8699	0.9663
B1	0.9744	0.9715	0.9994	0.9678
B2	0.9982	0.9913	0.9987	0.9481
C1	0.9795	0.9784	0.9782	0.9805
C2	0.9936	0.9983	0.9857	0.9756
D1	N/A <sup>6</sup>	N/A <sup>6</sup>	N/A <sup>6</sup>	N/A <sup>6</sup>
D2	N/A <sup>6</sup>	N/A <sup>6</sup>	N/A <sup>6</sup>	N/A <sup>6</sup>
E1	0.9651	0.9986	N/A <sup>6</sup>	N/A <sup>6</sup>
E2	0.9950	0.9659	N/A <sup>6</sup>	N/A <sup>6</sup>

A continuación se muestra en la tabla XXXV el  $t^{1/2}$  y la cinética de disolución para cada producto en ambos vasos:

**TABLA XXXV.-TIEMPOS DE VIDA MEDIA ( $t^{1/2}$ ) Y CINÉTICAS DE DISOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS EVALUADOS**

Producto	$t^{1/2}$		Cinética de disolución.
	Vasos USP	Vasos Peak	
A1	8.84	4.29	1 <sup>er</sup> orden
A2	9.63	7.21	1 <sup>er</sup> orden
B1	16.76	7.96	Orden Cero
B2	11.77	9.56	Orden Cero
C1	13.70	7.82	Orden Cero
C2	15.08	7.89	Orden Cero
D1	N/A <sup>7</sup>	N/A <sup>7</sup>	N/A <sup>7</sup>
D2	N/A <sup>7</sup>	N/A <sup>7</sup>	N/A <sup>7</sup>
E1	8.16	N/A <sup>7</sup>	Orden Cero
E2	8.87	N/A <sup>7</sup>	Orden Cero

Al comparar los resultados se encontró que el  $t^{1/2}$  se alcanza en menor tiempo en vasos Peak que en vasos USP, lo cual indica una diferencia en el uso de unos vasos u otros.

<sup>7</sup> Debido a su rápida velocidad de disolución no fue posible calcular el TMD para estos lotes.

1. Los productos estudiados conteniendo 300 mg de ranitidina cumplieron con las especificaciones farmacopeicas de peso promedio, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y uniformidad de dosis.
2. El sistema analítico para cuantificar ranitidina en agua resultó ser lineal y preciso. Así mismo el fármaco en estudio fue estable durante 24 horas.
3. El método analítico para cuantificar ranitidina en agua demostró ser lineal, exacto y preciso. Por tanto se consideró adecuado para llevar a cabo el estudio de perfiles de disolución.
4. Todos los productos cumplen con la prueba de disolución ( $Q=80$  en 45 minutos).
5. Al utilizar los vasos Peak se alcanzó el 85% de disolución en un tiempo menor que en los vasos USP convencionales, observándose claramente en los productos B y C.
6. Al comparar los medicamentos evaluados contra el medicamento innovador utilizando vasos USP sólo el producto A2 y el producto C son intercambiables con el producto B (innovador), mientras que comparando los lotes de cada producto demuestran ser similares entre lotes.
7. Sin embargo, al evaluar los productos en estudio con vasos Peak solamente el producto C demostró ser intercambiable con el innovador, mientras que al calcular el  $f_2$  entre lotes, el producto B1 demostró una no-similitud con el producto B2.
8. Comparando el uso de vasos USP vs. vasos Peak por medio del factor de similitud se observan diferencias entre los perfiles para ambos vasos en los productos B, C y E. Analizando el producto A no demuestra alguna

diferencia entre usar unos vasos u otros, y en el producto D no fue posible verlo debido a su rápida disolución en el medio.

9. Los resultados de tiempo medio de disolución y tiempo de vida media muestran que se obtienen resultados de tiempo más cortos que los respectivos a vasos USP.
  
10. En cuanto a la variabilidad de resultados en el uso de vasos convencionales vs. vasos Peak se nota una tendencia hacia una menor variabilidad de resultados utilizando los vasos Peak.
  
11. Con base a los resultados obtenidos en este estudio, se considera que para aquellos productos con rápida disolución, los vasos peak no ofrecen ninguna ventaja sobre los vasos tradicionales.



## BIBLIOGRAFÍA.

1. Themistocles P Hadyioannou, Grady D Christian, Michael A Koupparis, Panayotis E Macheras. Quantitative Calculations in Pharmaceutical Practice and Research, New York, VCH Publishers, Inc. Chapter 13, (1993).
2. Abdou Hasmed M, Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence, Pennsylvania, Mack Publishing Co. pp 26-27(1989).
3. United States Pharmacopeia USP XXXIII, 23 th, Revision, Washington, DC, USA, United Pharmacopeial Convention, Inc, pp 1794-1799.
4. J. Elks and C.R. Ganellin, Dictionary of Drugs Chemical Data, Structures and Bibliographies. Chapman and Hall. Pp 1064-1065(1991).
5. A.C. Moffat. Clarke's. Isolation and Identification of Drugs. Second Edition. London, The Pharmaceutical Press. pp 956-957(1986).
6. Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Company, Vol II, pp 891-893(1995).
7. Lawrence A. Trissol. Stability of Compounded Formulations, American Pharmaceutical Association, pp 232-233(1996).
8. Klaus Florey, Analytical Profiles of Drug Substances, Second Edition, Academic Press, Vol 15, pp 535, 536, 555, 556, 557(1986).
9. Carranza, Rodolfo Rodríguez; Vademecum Académico de Medicamentos. Tercera Edición, Mc Graw Hill Interamericana, pp 822-823(2000)

10. Cardone J. Mario, Detection and Determination of Error in Analytical Methodology, Part I, In the Method Verification Program, Journal Association Off. Analytical Chemistry, Vol. 66, No. 5, pp 1257-1282(1983)
11. Cardone J. Mario, Detection and Determination of Error in Analytical Methodology, Part II, Correction for Corrigible Systematic Error in the Course of Real Sample Analysis, Journal Association Off. Analytical Chemistry, Vol. 66, No. 2, pp 1283-1293(1983).
12. Cardone J. Mario, New Technique in Chemical Assay Calculations. 1. A Survey of Computational Practices on a Model Problem, Anal. Chem. No.58, pp 433-438(1986).
13. Cardone J. Mario, New Technique in Chemical Assay Calculations. 2. Correct Solution of the Model Problem and Related Concepts, Anal. Chem. No.58, pp439-445(1986).
14. Cardone J. Mario and Palermo J. Philip, Potencial Error in Single-Point-Ratio Calculations Based on Linear Calibration Curves with a Significant Intercept, Anal. Chem., No.52, pp 1187-1191(1980).
15. Cox, et al; Systematic Error Associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test IV: Effect of Air Dissolved in the Dissolution Medium; Journal of Pharmaceutical Sciences; Vol 72 No. 9; pp 1061-1064(1983);
16. Cox Don, et al; Systematic Error Associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test II: Effects of Deviations in Vessel Curvature from that of a sphere; Journal of Pharmaceutical Sciences; vol 71 No. 4; pp. 395(1982).
17. King, Paul; Altered Dynamics for USP apparatus 2; Dissolution Technologies; pp.8 (August 1996)

18. Beckett, A. H. et al; Improved Hydrodynamics for USP Apparatus 2; Dissolution Technologies; Vol. 3 No. 2; pp. 17;(1996).
19. Beckett A. H.; Perspectives in Dissolution; Practical Solutions; Vankel Technology Group; Vol.1; No.1; (1996).
20. Wang T. and Coffin D. M.; Glaxo Research Institute; AAAPS Poster No. APQ 1134; (1995).
21. Beckett A.H., Borst, Ian, et al; Roundtable Conference Report: "The importance of Hydrodynamics in Dissolution Testing"; Dissolution Technologies; pp. 19;( February 1998).
22. Collins Charles, Nair R; Comparative Evaluation of mixing dynamics in USP apparatus 2 using standard USP vessels and Peak vessels; Dissolution Technologies; pp. 17;(May 1998).
23. Berardi R. Rosemary. Peptic Ulcer Disease and Zollinger-Ellison Syndrome. DiPiro T, Joseph, et al; Pharmacotherapy A Pathophysiologic. 3<sup>rd</sup> edition. USA; Appleton & Lange; 699-719(1997).
24. Tatro S. David. Drug Interactions Facts. 5<sup>th</sup> edition. USA; Facts and Comparisons; (1996).
25. Bachman KA, Sullivan TJ, Jauregui L; Reese J, Miller K, Levine L. Drug Interactions of H<sub>2</sub>-receptor antagonists. Scand J Gastroenterol; 29: (206): pp14-19. (1994).
26. Henriksson AE, Edman AC, Nilsson I, Bergqvist D, Wadström T. *Helicobacter pylori* and the relation to the other risk factors in patients with acute bleeding peptic ulcer. Scand J Gastroenterol; (33): 1030-1033;(1998)

27. Goodman y Gillman; Las bases farmacológicas de la terapéutica;8ª.Ed.; Mc Graw-Hill Interamericana.
28. Index Merck; Twelfth edition.
29. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; Sexta Edición;(1994); pp 107-113, 121-127.
30. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; Séptima Edición; (2000); pp 238-241, 947-948, 1589-1591, 1721-1723.
31. USP XXIV; pp 1941-1943.
32. European Pharmacopoeia; pp 133-135; (1997).
33. NOM-177-SSA1-1998. Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realizan las pruebas; Diario oficial 7 Mayo de 1999.

APÉNDICE I  
PERFIL DE DISOLUCIÓN  
PRODUCTO A1

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.092
4	0.184
8	0.372
10	0.461
12	0.557
16	0.727
b=	0.0035
m=	0.0456
r=	0.9998
r2=	0.9996

Tiempo	Absorbancias					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	0.176	0.155	0.133	0.167	0.140	0.138
10	0.351	0.325	0.297	0.330	0.336	0.337
15	0.433	0.421	0.407	0.393	0.386	0.456
20	0.449	0.471	0.492	0.418	0.429	0.429
30	0.492	0.472	0.505	0.422	0.446	0.492
45	0.464	0.526	0.456	0.480	0.448	0.510
60	0.496	0.508	0.516	0.439	0.466	0.495

Tiempo	Absorbancias					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	0.193	0.117	0.139	0.109	0.122	0.175
10	0.296	0.290	0.303	0.336	0.322	0.420
15	0.463	0.398	0.420	0.461	0.401	0.510
20	0.497	0.453	0.513	0.491	0.496	0.521
30	0.510	0.489	0.525	0.460	0.498	0.506
45	0.495	0.491	0.531	0.472	0.504	0.512
60	0.519	0.528	0.529	0.480	0.480	0.501

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	3.792	3.322	2.940	3.585	2.993	2.949
10	7.618	7.048	6.434	7.158	7.269	7.311
15	9.416	9.153	8.846	8.539	8.385	9.920
20	9.766	10.249	10.709	9.087	9.328	9.328
30	10.709	10.270	10.994	9.174	9.701	10.709
45	10.095	11.454	9.920	10.446	9.744	11.103
60	10.797	11.060	11.235	9.547	10.139	10.775

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	4.155	2.489	2.971	2.313	2.598	3.760
10	6.391	6.281	6.566	7.289	6.982	9.131
15	10.073	8.648	9.131	10.029	8.714	11.103
20	10.819	9.854	11.169	10.687	10.797	11.345
30	11.103	10.643	11.432	10.007	10.840	11.016
45	10.775	10.687	11.564	10.270	10.872	11.147
60	11.301	11.498	11.520	10.446	10.446	10.906

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Dev. Std.	CV
			1er. Estudio			2o. Estudio					
			USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	900	27000	102.117	89.688	76.668	96.790	80.811	79.627	87.617	10.283	11.737
10	895	28850	204.547	189.245	172.765	192.188	195.719	196.308	191.795	10.651	5.553
15	890	28700	251.397	244.373	236.180	227.986	223.889	264.658	241.447	15.316	6.343
20	885	26550	259.296	272.100	284.321	241.255	247.656	247.656	258.714	16.641	6.432
30	880	26400	282.715	271.141	290.238	242.206	256.095	282.715	270.852	18.416	6.798
45	875	26250	264.997	300.672	260.394	274.204	255.791	291.466	274.587	17.957	6.538
60	870	26100	281.791	288.656	293.233	249.180	264.627	281.219	276.451	18.525	5.977

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Dev. Std.	CV
			2o. Estudio			1er. Estudio					
			Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	900	27000	112.178	67.198	80.219	62.483	70.157	101.525	82.290	20.178	24.520
10	895	26650	171.588	168.645	176.297	195.719	187.479	245.158	190.814	28.497	14.834
15	890	26700	268.955	230.912	243.788	267.784	232.868	296.482	256.762	25.547	8.950
20	885	26550	287.231	261.624	296.543	283.739	286.649	301.199	286.164	13.735	4.800
30	880	26400	293.131	290.979	301.812	264.197	288.187	290.817	286.187	12.841	4.487
45	875	26250	282.835	280.533	303.549	269.601	288.013	292.617	286.191	11.528	4.028
60	870	26100	294.949	300.099	300.671	272.637	272.637	294.651	287.607	12.943	4.500

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Dev. Std.	CV
	1er. Estudio			2o. Estudio					
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	34.039	29.896	25.556	32.263	26.937	26.542	29.206	3.428	11.737
10	68.182	63.082	57.688	64.063	65.240	65.436	63.832	3.550	5.553
15	83.799	81.458	78.727	75.995	74.630	88.286	80.482	5.105	6.343
20	86.432	90.700	94.774	80.418	82.552	82.552	86.238	5.547	6.432
30	94.238	90.380	96.746	80.735	85.365	94.238	90.284	6.139	6.798
45	88.332	100.224	86.798	91.401	85.264	97.155	91.529	5.986	6.539
60	93.930	96.219	97.744	83.060	88.209	93.740	92.150	5.508	5.977

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Dev. Std.	CV
	2o. Estudio			1er. Estudio					
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	37.393	22.399	26.740	20.821	23.386	33.842	27.430	6.726	24.520
10	57.196	56.215	58.766	65.240	62.493	81.719	63.605	9.499	14.834
15	89.652	76.971	81.263	89.261	77.556	96.821	85.587	8.516	9.950
20	95.744	87.208	98.848	94.580	95.550	100.400	95.388	4.578	4.800
30	97.710	93.680	100.604	88.066	95.396	96.939	95.398	4.280	4.487
45	84.278	93.511	101.183	88.867	96.004	97.539	95.397	3.843	4.028
60	98.316	100.033	100.224	90.879	90.879	94.884	95.869	4.314	4.500

NOTA: De cada vaso se tomaba una muestra de 5 mL para cada tiempo, de aquí se tomaron 0.5 mL y se llevaron a un volumen final de 15 mL. No se realizó reposición del medio de disolución

APÉNDICE 2  
PERFIL DE DISOLUCIÓN  
PRODUCTO A2

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.061
4	0.183
8	0.364
10	0.459
12	0.535
16	0.727
b=	0.0017
m=	0.0452
r=	0.9998
r2=	0.9998

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.062
4	0.184
8	0.365
10	0.462
12	0.558
16	0.734
b=	-0.0001
m=	0.0461
r=	0.9999
r2=	0.9998

\*La primera curva de calibración se usó para los vasos USP 1,2,3 y Peak 4,5,6; mientras que la segunda curva se usó en los vasos Peak 1,2,3 y USP 4,5,6. Esto debido a que se realizaron en diferentes días.

Tiempo	Absorbancias					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	0.091	0.086	0.087	0.120	0.134	0.171
10	0.218	0.193	0.251	0.311	0.283	0.326
15	0.316	0.332	0.389	0.354	0.390	0.414
20	0.340	0.342	0.412	0.434	0.399	0.434
30	0.409	0.417	0.480	0.480	0.483	0.463
45	0.435	0.446	0.481	0.525	0.489	0.488
60	0.522	0.451	0.482	0.537	0.501	0.499

Tiempo	Absorbancias					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	0.088	0.131	0.172	0.138	0.168	0.108
10	0.320	0.265	0.332	0.317	0.314	0.288
15	0.440	0.449	0.479	0.396	0.464	0.381
20	0.458	0.477	0.484	0.452	0.470	0.374
30	0.474	0.490	0.499	0.499	0.481	0.463
45	0.516	0.514	0.520	0.514	0.486	0.473
60	0.529	0.534	0.522	0.544	0.517	0.534

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	1.978	1.867	1.889	2.806	2.912	3.715
10	4.789	4.236	5.520	6.753	6.145	7.079
15	6.958	7.313	8.574	7.686	8.533	8.989
20	7.490	7.534	9.084	8.423	8.563	8.423
30	8.017	8.194	10.589	10.421	10.408	10.562
45	9.593	8.836	10.611	11.398	10.616	10.695
60	11.518	8.947	10.633	11.658	10.877	10.833

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	1.913	2.846	3.736	2.974	3.638	2.354
10	6.948	5.755	7.209	6.981	6.914	5.896
15	8.533	9.748	10.399	8.729	10.235	7.956
20	8.857	10.358	10.598	9.989	10.367	8.242
30	10.291	10.638	10.833	11.009	10.611	10.213
45	11.246	11.159	11.269	11.341	10.722	10.434
60	11.485	11.593	11.333	12.006	11.408	11.784

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			1er. Estudio			2o. Estudio					
			USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	900	27000	53.402	50.414	51.012	70.408	78.612	100.294	67.357	19.848	29.468
10	895	26850	128.589	113.700	148.202	181.321	165.004	190.062	154.485	29.892	19.349
15	890	26700	185.792	195.248	228.937	206.228	227.826	239.996	213.838	21.514	10.061
20	885	26550	198.353	200.029	241.189	250.172	230.004	260.172	228.400	23.629	10.345
30	880	26400	238.053	242.728	279.545	275.116	276.835	265.375	262.942	18.171	6.911
45	875	26250	251.808	258.200	278.538	299.190	278.880	278.110	274.088	16.947	6.183
60	870	26100	300.634	259.613	277.524	304.278	283.885	282.752	284.781	16.263	5.711

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			2o. Estudio			1er. Estudio					
			Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	900	27000	51.658	78.854	100.890	80.298	98.228	63.563	78.580	19.182	24.410
10	895	26850	186.568	154.515	193.559	187.430	185.647	158.307	177.671	16.743	9.422
15	890	26700	255.063	260.278	277.663	233.075	273.265	212.388	251.965	24.964	9.908
20	885	26550	261.697	274.950	278.984	264.677	275.256	218.825	262.400	22.387	8.524
30	880	26400	271.678	280.846	296.002	290.648	280.129	269.510	279.819	8.088	2.891
45	875	26250	295.202	292.823	296.342	297.713	281.443	273.889	289.585	9.565	3.338
60	870	26100	299.746	302.579	295.781	313.344	297.745	307.567	302.794	6.605	2.181

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	1er. Estudio			2o. Estudio					
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	17.801	18.806	17.004	23.489	26.204	33.431	22.452	6.616	29.468
10	42.863	37.910	49.401	60.440	55.001	63.354	51.495	9.984	19.349
15	61.931	65.083	76.312	68.409	75.942	79.999	71.279	7.171	10.061
20	66.284	66.676	80.390	83.391	76.668	83.391	76.133	7.876	10.345
30	79.351	80.809	93.182	91.705	92.278	88.458	87.647	6.057	6.911
45	83.936	86.067	92.846	99.730	92.893	92.703	91.363	5.649	6.183
60	100.211	86.538	92.508	101.428	94.628	94.251	94.927	5.421	5.711

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	2o. Estudio			1er. Estudio					
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	17.219	25.618	33.627	26.766	32.743	21.188	26.193	6.394	24.410
10	62.189	51.505	64.520	62.477	61.882	52.769	59.224	5.581	9.422
15	85.021	86.759	82.654	77.692	91.088	70.796	83.985	8.321	9.908
20	87.232	91.650	82.995	88.226	91.752	72.945	87.467	7.456	8.524
30	90.559	93.615	96.334	96.883	93.376	89.870	93.273	2.696	2.891
45	98.401	97.841	98.781	99.238	93.814	91.296	96.528	3.222	3.338
60	99.915	100.860	98.594	104.448	99.248	102.522	100.931	2.202	2.181

NOTA: De cada vaso se tomaba una muestra de 5 mL para cada tiempo. do aquí se tomaron 0.5 mL y se llevaron a un volumen final de 15 mL. No se realizó reposición del medio de disolución

APÉNDICE 3  
PERFIL DE DISOLUCIÓN  
PRODUCTO B1

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.087
4	0.183
8	0.351
10	0.437
12	0.524
16	0.690
b=	0.0068
m=	0.0429
r=	0.9999
r2=	0.9997

Tiempo	Absorbancias					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	0.12	0.073	0.071	0.048	0.107	0.107
10	0.238	0.207	0.200	0.142	0.245	0.249
15	0.340	0.300	0.288	0.206	0.323	0.338
20	0.404	0.366	0.332	0.300	0.374	0.383
30	0.474	0.471	0.492	0.355	0.468	0.478
45	0.542	0.560	0.559	0.426	0.472	0.489
60	0.54	0.547	0.557	0.477	0.521	0.530

Tiempo	Absorbancias					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	0.110	0.147	0.118	0.19	0.16	0.199
10	0.313	0.291	0.360	0.316	0.286	0.323
15	0.466	0.417	0.496	0.491	0.460	0.422
20	0.548	0.520	0.523	0.561	0.531	0.544
30	0.552	0.522	0.525	0.563	0.547	0.557
45	0.553	0.530	0.531	0.565	0.552	0.560
60	0.555	0.542	0.541	0.561	0.559	0.552

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	2.639	1.543	1.437	0.961	2.338	2.336
10	5.388	4.666	4.500	3.151	5.552	5.645
15	7.766	6.833	6.088	4.643	7.369	7.742
20	9.257	8.371	7.579	6.633	8.558	8.768
30	10.888	10.818	11.308	8.115	10.749	10.935
45	12.473	12.893	12.869	9.770	10.842	11.238
60	12.426	12.590	12.623	10.958	11.984	12.193

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	2.405	3.268	2.592	4.270	3.571	4.480
10	7.136	6.824	8.232	7.206	6.507	7.369
15	10.702	9.560	11.401	11.285	10.582	9.877
20	12.566	11.560	12.000	12.916	12.217	12.520
30	12.706	12.007	12.077	12.962	12.580	12.823
45	12.729	12.193	12.217	13.009	12.706	12.993
60	12.776	12.473	12.450	12.916	12.669	12.706

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			1er. Estudio			2o. Estudio					
			USP 1	USP 2	USP 3	USP 5	USP 6				
5	900	27000	71.241	41.667	40.409	63.061	63.061	55.888	13.868	24.993	
10	895	26850	144.681	125.283	120.903	149.061	151.564	138.288	14.182	10.255	
15	890	26700	207.340	182.451	182.540	196.762	206.718	191.182	18.909	9.892	
20	885	26550	245.775	222.263	201.226	227.213	232.781	225.851	16.326	7.229	
30	880	26400	287.453	285.607	298.627	283.762	288.683	298.807	5.745	1.989	
45	875	26250	327.418	338.430	337.818	294.596	294.996	316.652	25.173	7.950	
60	870	26100	324.331	328.589	334.671	312.774	318.248	323.723	8.570	2.647	

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			2o. Estudio			1er. Estudio					
			Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	900	27000	64.948	38.230	69.962	115.286	96.410	120.949	92.634	22.927	24.750
10	895	26850	191.611	177.844	221.020	193.488	174.716	197.868	192.758	16.581	8.602
15	890	26700	285.742	255.252	304.409	301.297	282.008	256.363	281.179	20.778	7.390
20	885	26550	333.635	317.548	319.404	342.916	324.354	332.398	328.376	9.587	2.950
30	880	26400	335.442	316.885	318.830	342.209	332.366	338.518	330.725	10.468	3.165
45	875	26250	334.148	320.077	320.689	341.489	333.536	338.430	331.395	9.014	2.720
60	870	26100	333.455	325.547	324.939	337.104	335.885	331.630	331.427	5.156	1.556

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	1er. Estudio			2o. Estudio					
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 5	USP 6				
5	23.747	13.889	13.470	21.020	21.020	18.629	4.656	24.993	
10	48.227	41.761	40.301	49.687	50.521	46.099	4.727	10.255	
15	89.113	60.817	54.180	65.587	68.906	63.721	6.303	9.892	
20	81.925	74.068	67.075	75.738	77.594	75.284	5.442	7.229	
30	95.818	95.202	99.609	94.587	96.228	96.269	1.915	1.989	
45	109.139	112.810	112.806	94.865	98.332	105.551	8.391	7.950	
60	108.110	109.530	111.557	104.258	106.083	107.908	2.857	2.647	

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	2o. Estudio			1er. Estudio					
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	21.849	29.410	23.327	38.429	32.137	40.316	30.878	7.542	24.750
10	63.870	59.281	73.673	64.496	58.239	85.956	64.253	5.527	8.602
15	95.247	85.084	101.470	100.432	94.003	86.121	93.726	6.926	7.390
20	111.212	105.849	106.468	114.305	108.118	110.799	109.459	3.229	2.950
30	111.814	105.662	106.277	114.070	110.789	112.839	110.242	3.489	3.165
45	111.360	106.692	106.896	113.830	111.179	112.810	110.465	3.005	2.720
60	111.152	106.516	108.313	112.368	111.963	110.543	110.476	1.719	1.556

NOTA: De cada vaso se tomaba una muestra de 5 mL, para cada tiempo, de cuál se tomaron 0.5 mL, y se llevaron a un volumen final de 15 mL. No se realizó reposición del medio de disolución. El vaso USP 4 no se consideró en los cálculos debido a que la tableta no se desintegró completamente.

**APÉNDICE 4  
PERFIL DE DISOLUCIÓN  
PRODUCTO B2**

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.089
4	0.180
8	0.357
10	0.440
12	0.532
16	0.698
b=	0.0052
m=	0.0436
r=	0.9999
r <sup>2</sup> =	0.9998

Tiempo	Absorbancias					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	0.078	0.063	0.055	0.042	0.060	0.105
10	0.194	0.215	0.157	0.153	0.164	0.224
15	0.322	0.289	0.305	0.251	0.257	0.305
20	0.389	0.396	0.317	0.428	0.358	0.403
30	0.468	0.481	0.442	0.472	0.512	0.501
45	0.526	0.511	0.515	0.523	0.565	0.541
60	0.534	0.513	0.522	0.535	0.548	0.536

Tiempo	Absorbancias					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	0.125	0.078	0.072	0.103	0.099	0.060
10	0.235	0.165	0.178	0.219	0.228	0.209
15	0.415	0.352	0.325	0.362	0.357	0.315
20	0.512	0.490	0.453	0.472	0.497	0.396
30	0.500	0.563	0.514	0.542	0.507	0.502
45	0.560	0.545	0.583	0.516	0.519	0.508
60	0.548	0.547	0.554	0.514	0.527	0.539

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	1.672	1.327	1.144	0.845	1.258	2.292
10	4.335	4.617	3.485	3.394	3.646	5.024
15	7.274	6.748	6.883	5.644	5.781	6.883
20	8.812	8.973	7.159	9.707	8.100	8.134
30	10.626	10.924	10.029	10.718	11.636	11.384
45	11.958	11.613	11.705	11.889	12.853	12.302
60	12.141	11.659	11.866	12.164	12.483	12.167

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	2.751	1.626	1.534	2.246	2.154	1.258
10	5.276	3.669	3.991	4.909	5.116	4.679
15	9.409	7.963	7.343	8.192	8.077	7.113
20	11.636	11.131	10.281	10.718	11.292	8.973
30	11.361	12.807	11.682	12.325	11.521	11.406
45	12.738	12.394	12.807	11.728	11.797	11.544
60	12.463	12.440	12.600	11.682	11.980	12.256

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			1er. Estudio			2o. Estudio					
			USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	900	27000	45.135	35.837	30.878	22.819	33.977	61.873	36.420	13.578	35.342
10	895	26850	116.394	129.340	93.585	91.119	97.900	134.888	110.538	19.000	17.188
15	890	26700	194.210	180.111	183.789	150.686	154.364	183.789	174.491	17.692	10.139
20	885	26550	233.961	238.228	190.071	257.734	215.064	242.495	229.592	23.770	10.353
30	880	26400	280.523	288.403	264.764	282.948	307.193	300.525	287.393	15.130	5.265
45	875	26250	313.885	304.645	307.255	312.077	337.390	322.825	316.396	12.044	3.807
60	870	26100	316.885	304.301	309.694	317.485	325.275	318.084	315.287	7.306	2.317

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			2o. Estudio			1er. Estudio					
			Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	900	27000	74.271	43.896	41.416	60.633	58.153	33.977	52.058	14.906	28.633
10	895	26850	141.689	98.517	107.147	131.806	137.354	125.641	123.689	17.245	13.942
15	890	26700	251.221	212.601	196.049	218.731	215.666	189.919	214.031	21.516	10.053
20	885	26550	306.938	295.528	272.973	284.555	299.795	238.228	283.336	25.372	8.955
30	880	26400	296.919	338.105	308.405	325.377	304.162	301.132	312.850	15.457	4.941
45	875	26250	334.376	325.336	336.184	307.858	308.666	303.037	319.410	14.401	4.509
60	870	26100	325.275	324.675	328.870	304.900	312.691	319.882	319.382	9.028	2.827

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	1er. Estudio			2o. Estudio					
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	15.045	11.946	10.293	7.606	11.326	20.624	12.807	4.526	35.342
10	38.798	43.113	31.195	30.373	32.633	44.963	36.846	6.333	17.188
15	64.737	60.037	61.263	50.229	51.455	61.263	58.164	5.897	10.139
20	77.987	79.409	63.357	65.911	71.688	80.832	76.531	7.923	10.353
30	93.508	96.134	88.255	94.316	102.398	100.175	95.798	5.043	5.265
45	104.628	101.815	102.418	104.026	112.483	107.642	105.465	4.015	3.807
60	105.628	101.434	103.231	105.828	108.425	106.028	105.096	2.435	2.317

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	2o. Estudio			1er. Estudio					
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	24.757	14.532	13.805	20.211	19.384	11.326	17.353	4.969	28.633
10	47.223	32.539	35.718	43.935	45.785	41.880	41.230	5.748	13.942
15	63.740	70.867	65.350	72.910	71.689	63.306	71.344	7.172	10.053
20	102.979	96.509	90.991	94.852	99.932	79.409	94.445	8.457	8.955
30	99.973	112.702	102.802	108.459	101.387	100.377	104.283	5.152	4.941
45	111.459	108.445	112.061	102.619	103.222	101.012	106.470	4.800	4.509
60	108.425	108.225	109.623	101.633	104.230	106.627	106.461	3.009	2.827

NOTA: De cada vaso se tomaba una muestra de 5 mL para cada tiempo, de aquí se tomaron 0.5 mL y se llevaron a un volumen final de 15 mL. No se realizó reposición del medio de disolución.

APÉNDICE 5  
PERFIL DE DISOLUCIÓN  
PRODUCTO C1

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.063
4	0.175
8	0.342
10	0.434
12	0.526
16	0.692
b=	-0.0022
m=	0.0436
r=	0.9999
r <sup>2</sup> =	0.9997

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.087
4	0.175
8	0.352
10	0.440
12	0.524
16	0.701
b=	0.0001
m=	0.0438
r=	1.0000
r <sup>2</sup> =	1.0000

La primera curva de calibración se usó para los vasos USP 1,2,3 y Peak 4,5,6; mientras que la segunda curva se usó en los vasos Peak 1,2,3 y USP 4,5,6. Esto debido a que se realizaron en diferentes días.

Tiempo	Absorbancias					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	0.102	0.056	0.072	0.075	0.129	0.117
10	0.291	0.141	0.157	0.227	0.230	0.259
15	0.314	0.262	0.256	0.317	0.321	0.282
20	0.401	0.328	0.342	0.412	0.386	0.389
30	0.494	0.425	0.395	0.525	0.485	0.506
45	0.513	0.537	0.472	0.524	0.517	0.516
60	0.535	0.562	0.480	0.534	0.528	0.524

Tiempo	Absorbancias					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	0.155	0.168	0.170	0.184	0.140	0.161
10	0.389	0.365	0.370	0.368	0.368	0.368
15	0.465	0.505	0.497	0.524	0.430	0.456
20	0.544	0.508	0.531	0.543	0.539	0.541
30	0.525	0.527	0.534	0.553	0.543	0.539
45	0.527	0.527	0.520	0.567	0.556	0.541
60	0.549	0.531	0.529	0.552	0.550	0.530

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	2.393	1.337	1.704	1.710	2.942	2.669
10	4.665	3.288	3.885	5.179	5.247	5.453
15	7.259	6.065	5.927	7.233	7.324	6.434
20	9.256	7.580	7.902	9.401	8.807	8.676
30	11.391	9.807	9.118	11.979	11.067	11.523
45	11.627	12.378	10.886	11.857	11.797	11.774
60	12.332	12.722	11.069	12.185	12.048	11.957

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	3.536	3.655	3.678	4.504	3.265	3.747
10	8.876	8.328	8.442	8.957	8.452	8.912
15	10.382	11.523	11.340	12.079	9.921	10.518
20	12.413	11.592	12.116	12.515	12.424	12.469
30	11.979	12.025	12.185	12.745	12.515	12.424
45	12.025	12.025	11.865	13.088	12.814	12.469
60	12.527	12.116	12.071	12.722	12.676	12.217

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			1er. Estudio			2o. Estudio					
			USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	900	27000	64.598	38.089	48.005	46.175	79.447	72.053	57.395	17.103	29.800
10	895	26850	125.255	88.278	104.300	139.054	140.892	146.407	124.000	23.151	18.668
15	890	26700	183.810	161.941	156.263	193.115	195.552	171.769	179.078	17.120	9.560
20	885	26550	245.742	201.253	209.786	249.289	233.838	235.854	229.310	19.547	8.524
30	880	26400	306.711	258.698	240.718	316.258	292.150	304.208	295.492	29.274	10.254
45	875	26250	310.451	324.912	285.746	313.662	309.669	309.069	308.651	12.807	4.145
60	870	26100	321.857	332.042	288.906	318.025	314.451	312.068	314.558	14.389	4.574

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			2o. Estudio			1er. Estudio					
			Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	900	27000	95.487	104.094	104.710	121.616	88.149	101.164	102.533	11.225	10.948
10	895	26850	238.317	223.811	226.675	240.507	266.948	239.274	232.555	7.584	3.261
15	890	26700	277.200	307.665	302.791	322.514	264.904	280.839	292.652	21.763	7.437
20	885	26550	329.587	307.755	321.690	332.282	329.844	331.063	325.367	9.398	2.889
30	880	26400	316.258	317.463	321.680	336.464	330.404	327.981	325.042	7.922	2.437
45	875	26250	316.659	315.658	311.466	342.988	336.360	327.322	324.909	12.772	3.931
60	870	26100	326.059	318.238	315.046	332.042	330.844	318.882	323.332	7.542	2.333

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	1er. Estudio			2o. Estudio					
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	21.533	12.630	15.335	15.392	26.482	24.018	19.132	5.701	29.800
10	41.752	29.425	34.767	48.351	48.964	48.802	41.343	7.717	18.668
15	64.603	53.060	52.754	64.372	65.184	57.263	59.893	5.707	9.560
20	81.914	87.084	69.929	83.196	77.945	78.551	76.437	6.516	8.524
30	100.237	86.299	80.239	105.419	87.386	101.403	95.164	9.758	10.254
45	103.484	108.304	95.249	104.621	103.223	103.023	102.984	4.269	4.145
60	107.286	110.681	96.302	106.008	104.817	104.023	104.853	4.796	4.574

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	2o. Estudio			1er. Estudio					
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	31.822	34.698	34.903	40.539	29.383	33.721	34.178	3.742	10.948
10	79.439	74.537	75.558	80.169	75.649	79.758	77.518	2.528	3.261
15	82.400	102.555	100.930	107.505	88.301	93.613	97.551	7.254	7.437
20	109.856	102.585	107.230	110.761	109.948	110.354	108.456	3.133	2.889
30	105.419	105.821	107.227	112.155	110.135	109.327	108.347	2.641	2.437
45	105.220	105.220	103.822	114.329	112.120	109.107	108.303	4.257	3.931
60	108.986	105.413	105.015	110.681	110.281	106.287	107.777	2.514	2.333

NOTA: De cada vaso se tomaba una muestra de 5 mL para cada tiempo, de aquí se tomaron 0.5 mL, y se llevaron a un volumen final de 15 mL. No se realizó reposición del medio de disolución.

APÉNDICE 8  
PERFIL DE DISOLUCIÓN  
PRODUCTO C2

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.087
4	0.176
8	0.352
10	0.440
12	0.524
16	0.701
b=	0.0005
m=	0.0438
r=	1.0000
r2=	1.0000

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.090
4	0.180
8	0.358
10	0.437
12	0.531
16	0.704
b=	0.0039
m=	0.0438
r=	0.9998
r2=	0.9998

\*La primera curva de calibración se usó para los vasos USP 1,2,3 y Peak 4,5,6; mientras que la segunda curva se usó en los vasos Peak 1,2,3 y USP 4,5,6. Esto debido a que se realizaron en diferentes días.

Tiempo	Absorbancias					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	0.067	0.092	0.073	0.071	0.084	0.132
10	0.156	0.211	0.172	0.169	0.189	0.348
15	0.269	0.307	0.278	0.280	0.294	0.344
20	0.324	0.349	0.383	0.306	0.383	0.407
30	0.452	0.490	0.484	0.481	0.505	0.483
45	0.515	0.492	0.520	0.528	0.526	0.508
60	0.520	0.516	0.524	0.520	0.518	0.502

Tiempo	Absorbancias					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	0.199	0.193	0.162	0.145	0.169	0.170
10	0.406	0.344	0.373	0.359	0.333	0.391
15	0.509	0.450	0.470	0.471	0.482	0.501
20	0.529	0.453	0.504	0.525	0.502	0.522
30	0.533	0.504	0.512	0.535	0.512	0.525
45	0.535	0.521	0.528	0.521	0.518	0.523
60	0.529	0.525	0.533	0.547	0.521	0.531

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	1.518	2.069	1.655	1.532	1.829	2.948
10	3.551	4.807	3.916	3.770	4.204	5.575
15	6.132	6.999	6.337	5.849	6.628	7.768
20	7.388	7.959	8.278	6.900	8.659	9.207
30	10.311	11.179	11.042	10.898	11.448	10.943
45	11.750	11.225	11.864	11.971	11.926	11.515
60	11.864	11.773	11.855	11.789	11.743	11.377

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	4.456	3.085	3.611	3.300	3.848	3.871
10	8.184	7.768	8.431	8.187	7.593	8.818
15	11.537	10.190	10.848	10.745	10.996	11.430
20	11.894	10.258	11.423	11.978	11.453	11.910
30	12.066	11.423	11.606	12.207	11.681	11.978
45	12.131	11.812	11.971	11.887	11.818	11.933
60	11.894	11.803	12.088	12.481	11.887	12.115

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			1er. Estudio			2o. Estudio					
			USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	900	27000	40.869	56.405	44.089	43.374	79.597	52.068	14.869	28.172	
10	895	26850	95.338	129.065	105.149	101.236	112.890	149.891	115.566	20.381	
15	890	26700	163.712	186.865	169.201	156.174	176.912	207.409	176.716	18.401	
20	885	26550	196.143	211.302	219.792	183.197	229.898	244.454	214.131	22.310	
30	880	26400	272.212	295.124	291.506	287.701	302.175	288.907	289.804	8.987	
45	875	26250	308.435	294.646	311.433	314.250	313.051	302.257	307.346	7.554	
60	870	26100	309.653	307.289	312.038	307.685	306.492	296.953	306.682	5.168	

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			2o. Estudio			1er. Estudio					
			Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	900	27000	120.305	83.298	97.484	89.087	103.887	104.504	89.781	13.052	
10	895	26850	246.803	208.574	226.382	219.822	203.878	239.445	224.114	16.824	
15	890	26700	308.049	272.062	284.261	284.892	293.599	305.186	291.675	13.541	
20	885	26550	318.448	272.354	303.286	318.024	304.077	316.206	306.399	17.576	
30	880	26400	319.062	301.572	306.397	322.257	306.389	316.227	312.317	8.069	
45	875	26250	318.448	310.063	314.250	312.032	310.234	313.231	313.041	3.116	
60	870	26100	313.051	310.868	315.438	325.748	310.249	318.210	315.227	5.692	

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	1er. Estudio			2o. Estudio					
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	13.663	18.602	14.896	13.785	16.458	28.532	17.358	4.890	28.172
10	31.779	43.022	35.056	33.745	37.630	48.897	38.521	6.794	17.637
15	54.571	62.295	56.400	52.058	58.971	69.136	58.905	6.134	10.413
20	65.381	70.474	73.264	61.068	76.633	81.485	71.377	7.437	10.419
30	90.737	98.375	97.189	95.900	100.725	96.202	90.535	3.329	3.449
45	102.812	98.215	103.811	104.750	104.350	100.752	102.449	2.518	2.458
60	103.218	102.423	104.013	102.582	102.164	98.984	102.227	1.723	1.685

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	2o. Estudio			1er. Estudio					
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	40.102	27.768	32.495	29.896	34.629	34.835	33.254	4.351	13.083
10	82.201	69.525	75.454	73.274	67.959	78.815	74.705	5.608	7.507
15	102.683	90.687	94.754	95.631	97.866	101.729	97.225	4.514	4.643
20	106.149	90.785	101.095	106.008	101.359	105.402	101.800	5.859	5.755
30	106.354	100.524	102.132	107.419	102.796	105.409	104.106	2.690	2.583
45	106.149	103.351	104.750	104.011	103.411	104.410	104.347	1.039	0.996
60	104.350	103.555	105.145	108.583	103.418	105.403	105.078	1.897	1.806

NOTA: De cada vaso se tomaba una muestra de 5 mL para cada tiempo, de aquí se tomaron 0.5 mL y se llevaron a un volumen final de 15 mL. No se realizó reposición del medio de disolución

APÉNDICE 7  
PERFIL DE DISOLUCIÓN  
PRODUCTO D1

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.088
4	0.177
8	0.350
10	0.435
12	0.523
16	0.695
b=	0.0027
m=	0.0433
r=	1.0000
r2=	1.0000

Tiempo	Absorbancias					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	0.132	0.141	0.152	0.232	0.154	0.204
10	0.374	0.398	0.401	0.459	0.378	0.442
15	0.497	0.501	0.488	0.527	0.506	0.523
20	0.499	0.495	0.501	0.522	0.519	0.525
30	0.493	0.515	0.508	0.522	0.525	0.523
45	0.507	0.509	0.507	0.539	0.529	0.537
60	0.511	0.515	0.495	0.549	0.532	0.543

Tiempo	Absorbancias					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	0.170	0.223	0.278	0.130	0.191	0.197
10	0.448	0.490	0.486	0.487	0.394	0.478
15	0.525	0.541	0.520	0.502	0.472	0.495
20	0.522	0.536	0.523	0.499	0.509	0.498
30	0.528	0.530	0.526	0.509	0.508	0.509
45	0.533	0.536	0.537	0.508	0.517	0.499
60	0.534	0.536	0.547	0.499	0.521	0.510

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	2.986	3.194	3.448	6.295	3.494	4.649
10	8.574	9.129	9.198	10.537	8.667	10.145
15	11.415	11.507	10.745	12.107	11.622	12.015
20	11.461	11.368	11.607	11.992	11.923	12.081
30	11.322	11.830	11.669	11.992	12.061	12.015
45	11.648	11.692	11.846	12.384	12.154	12.338
60	11.738	11.800	11.368	12.615	12.223	12.477

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	3.864	5.087	6.357	2.940	4.348	4.487
10	10.237	11.253	11.161	10.722	9.036	10.978
15	12.061	12.431	11.946	11.530	10.837	11.388
20	11.992	12.292	12.015	11.461	11.692	11.438
30	12.130	12.177	12.061	11.692	11.669	11.692
45	12.248	12.315	12.338	11.622	11.878	11.461
60	12.269	12.315	12.589	11.461	11.969	11.715

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			1er. Estudio			2o. Estudio					
			USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	900	27000	80.623	86.234	93.002	142.971	94.339	125.514	103.796	24.722	23.817
10	895	26850	230.220	245.100	248.960	282.922	232.700	272.381	251.714	21.405	8.504
15	890	26700	304.770	307.237	298.890	323.267	310.319	320.801	308.981	13.071	4.232
20	885	26550	304.284	301.832	305.510	318.385	316.546	320.225	311.130	8.119	2.610
30	880	26400	298.907	312.319	308.052	316.587	318.416	317.196	311.913	7.433	2.383
45	875	26250	305.695	306.908	305.695	325.060	319.031	323.880	314.264	9.309	2.961
60	870	26100	306.359	308.770	296.716	325.262	319.015	325.646	314.295	12.471	3.968

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			2o. Estudio			1er. Estudio					
			Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	900	27000	104.315	137.380	171.652	79.376	117.408	121.149	121.877	31.153	25.561
10	895	26850	274.881	302.142	299.662	287.882	242.620	294.702	283.645	22.357	8.848
15	890	26700	322.034	331.859	318.951	307.853	269.356	303.537	312.272	15.140	4.848
20	885	26550	318.385	326.356	318.999	304.284	310.415	303.871	313.985	9.958	2.898
30	880	26400	320.244	321.464	318.416	308.661	308.052	308.661	314.250	6.422	2.044
45	875	26250	321.456	323.274	323.880	305.089	311.757	300.846	314.384	9.968	3.167
60	870	26100	320.221	321.427	328.057	298.127	312.386	305.757	314.496	10.787	3.430

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	1er. Estudio			2o. Estudio					
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	26.874	28.745	31.031	47.657	31.446	41.838	34.599	8.241	23.817
10	76.740	81.700	82.320	94.307	77.587	80.794	83.905	7.135	8.504
15	101.590	102.412	95.830	107.756	103.440	106.934	102.960	4.357	4.232
20	101.428	100.811	101.837	106.128	105.515	106.742	103.710	2.705	2.610
30	99.638	104.106	102.684	105.529	106.139	105.732	103.971	2.478	2.383
45	101.898	102.303	101.898	108.364	106.344	107.950	104.795	3.103	2.961
60	102.120	102.923	98.905	109.754	106.339	108.549	104.765	4.157	3.968

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	2o. Estudio			1er. Estudio					
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	34.772	45.787	57.217	26.459	39.136	40.383	40.626	10.384	25.561
10	91.620	100.714	99.887	95.081	80.873	98.234	94.548	7.452	7.882
15	107.345	110.633	106.317	102.618	96.452	101.179	104.091	5.047	4.848
20	106.128	108.785	106.333	101.428	103.472	101.224	104.562	3.019	2.888
30	106.748	107.155	106.139	102.887	102.684	102.887	104.750	2.141	2.044
45	107.152	107.756	107.980	101.886	103.819	100.282	104.795	3.319	3.167
60	106.740	107.142	109.352	99.709	104.129	101.919	104.832	3.596	3.430

NOTA: De cada vaso se tomaba una muestra de 5 mL para cada tiempo, de aquí se tomaron 0.5 mL y se llevaron a un volumen final de 15 mL. No se realizó reposición del medio de disolución

APÉNDICE B  
PERFIL DE DISOLUCIÓN  
PRODUCTO D2

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.090
4	0.177
8	0.349
10	0.440
12	0.527
16	0.704
b=	0.0011
m=	0.0439
r=	1.0000
r <sup>2</sup> =	1.0000

Tiempo	Absorbancias					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	0.282	0.272	0.290	0.229	0.237	0.234
10	0.528	0.503	0.480	0.496	0.501	0.482
15	0.538	0.506	0.509	0.532	0.532	0.552
20	0.546	0.507	0.531	0.537	0.548	0.563
30	0.560	0.527	0.536	0.547	0.545	0.560
45	0.549	0.538	0.554	0.559	0.548	0.564
60	0.583	0.547	0.558	0.549	0.562	0.561

Tiempo	Absorbancias					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	0.281	0.282	0.278	0.286	0.300	0.294
10	0.503	0.544	0.538	0.496	0.529	0.518
15	0.529	0.551	0.540	0.522	0.550	0.534
20	0.544	0.553	0.542	0.552	0.583	0.536
30	0.565	0.551	0.537	0.564	0.562	0.530
45	0.563	0.549	0.541	0.565	0.560	0.551
60	0.584	0.547	0.547	0.562	0.568	0.560

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	6.405	6.177	6.588	5.197	5.379	5.311
10	12.015	11.445	10.820	11.285	11.399	10.966
15	12.247	11.513	11.582	12.106	12.106	12.562
20	12.425	11.536	12.063	12.220	12.471	12.813
30	12.744	11.892	12.197	12.448	12.402	12.744
45	12.494	12.187	12.608	12.722	12.471	12.836
60	12.813	12.448	12.693	12.494	12.790	12.767

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	5.927	6.405	6.314	6.497	6.816	6.679
10	11.445	12.380	12.243	11.285	12.038	11.787
15	12.008	12.539	12.288	11.878	12.516	12.152
20	12.380	12.565	12.334	12.562	12.813	12.187
30	12.859	12.539	12.220	12.836	12.790	12.060
45	12.813	12.494	12.311	12.859	12.744	12.539
60	12.836	12.448	12.448	12.780	12.927	12.744

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)								Promedio	Desv. Std.	CV
			1er. Estudio				2o. Estudio						
			USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6	USP 7	USP 8			
5	900	27000	172.947	168.790	177.872	140.316	145.242	143.396	157.760	18.637	10.548		
10	895	28850	322.598	307.292	293.210	303.006	306.067	294.435	304.435	10.865	3.503		
15	890	26700	326.884	307.402	308.228	323.231	323.231	335.408	320.897	10.729	3.344		
20	885	26550	329.891	306.280	320.810	324.442	331.102	340.183	325.451	11.478	3.527		
30	880	26400	336.455	316.589	322.007	328.629	327.425	336.455	327.927	7.871	2.400		
45	875	26250	327.859	320.178	330.952	333.945	327.360	336.937	329.555	5.848	1.775		
60	870	26100	334.417	324.895	331.441	326.085	333.822	333.227	330.648	4.135	1.250		

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			2o. Estudio			1er. Estudio					
			Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	900	27000	160.018	172.947	170.484	175.409	184.029	180.335	177.870	8.385	4.823
10	895	28850	307.292	322.394	328.720	303.006	323.210	316.478	318.518	11.743	3.687
15	890	26700	321.405	334.789	328.102	317.143	334.180	324.449	326.681	7.044	2.156
20	885	26550	328.880	334.129	327.469	333.523	340.183	323.837	331.303	5.815	1.755
30	880	26400	339.465	331.037	322.809	338.863	337.659	318.395	331.338	8.016	2.721
45	875	26250	336.339	327.959	323.170	337.536	334.543	329.156	331.461	5.595	1.688
60	870	26100	335.012	324.895	324.895	333.822	337.393	332.631	331.441	5.310	1.602

Tiempo	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6	Porcentaje disuelto (%)			Promedio	Desv. Std.	CV			
							1er. Estudio						2o. Estudio		
							USP 1	USP 2	USP 3				USP 4	USP 5	USP 6
5	57.649	55.597	59.291	46.772	48.414	47.798	52.567	5.548	10.548						
10	107.533	102.431	97.737	101.002	102.022	98.145	101.478	3.555	3.503						
15	108.961	102.487	103.076	107.744	107.744	111.803	106.966	3.578	3.344						
20	109.964	102.093	106.937	108.147	110.367	113.394	108.484	3.826	3.527						
30	112.152	105.530	107.336	109.543	109.142	112.152	109.309	2.624	2.400						
45	109.320	106.726	110.317	111.315	109.120	112.312	109.652	1.849	1.775						
60	111.472	108.288	110.480	108.695	111.274	111.076	110.216	1.378	1.250						

Tiempo	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6	Porcentaje disuelto (%)			Promedio	Desv. Std.	CV			
							2o. Estudio						1er. Estudio		
							Peak 1	Peak 2	Peak 3				Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	53.339	57.649	56.828	58.470	61.343	60.112	57.957	2.795	4.823						
10	102.431	110.798	109.573	104.002	107.737	105.492	106.172	3.814	3.687						
15	107.135	111.800	109.367	105.714	111.397	108.150	108.894	2.348	2.156						
20	109.580	111.378	109.156	111.174	113.394	107.946	110.434	1.938	1.755						
30	113.155	110.348	107.536	112.954	112.553	106.132	110.446	3.005	2.721						
45	112.113	109.320	107.723	112.512	111.514	109.719	110.484	1.865	1.688						
60	111.871	108.298	108.298	111.274	112.464	110.877	110.480	1.770	1.602						

NOTA: De cada vaso se tomaba una muestra de 5 mL para cada tiempo, de aquí se tomaron 0.5 mL y se llevaron a un volumen final de 15 mL. No se realizó reposición del medio de disolución

APÉNDICE 9  
PERFIL DE DISOLUCIÓN  
PRODUCTO E1

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.093
4	0.179
8	0.361
10	0.454
12	0.547
16	0.717
b=	0.0024
m=	0.0449
r=	0.9999
r <sup>2</sup> =	0.9998

Tiempo	Absorbancias					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	0.181	0.171	0.211	0.173	0.124	0.144
10	0.411	0.381	0.450	0.386	0.342	0.395
15	0.519	0.477	0.499	0.450	0.435	0.490
20	0.482	0.522	0.521	0.481	0.488	0.506
30	0.491	0.500	0.524	0.529	0.525	0.514
45	0.522	0.483	0.509	0.532	0.533	0.533
60	0.545	0.515	0.507	0.527	0.516	0.521

Tiempo	Absorbancias					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	0.252	0.317	0.242	0.299	0.282	0.367
10	0.496	0.509	0.497	0.512	0.514	0.504
15	0.498	0.510	0.496	0.517	0.510	0.520
20	0.522	0.524	0.500	0.512	0.508	0.506
30	0.530	0.508	0.497	0.503	0.540	0.513
45	0.523	0.505	0.510	0.527	0.524	0.520
60	0.532	0.517	0.517	0.523	0.519	0.518

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	3.574	3.752	4.642	3.796	2.706	3.151
10	9.093	8.426	9.961	8.537	7.558	8.737
15	11.497	10.562	11.052	9.961	9.627	10.652
20	10.673	11.564	11.542	10.651	10.807	11.206
30	10.874	11.074	11.608	11.720	11.631	11.386
45	11.564	10.696	11.274	11.786	11.609	11.809
60	12.076	11.406	11.230	11.875	11.430	11.542

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	5.554	7.001	5.332	6.600	6.222	8.114
10	10.985	11.274	11.007	11.341	11.386	11.183
15	11.030	11.297	11.065	11.452	11.297	11.586
20	11.564	11.608	11.074	11.341	11.252	11.252
30	11.742	11.252	11.007	11.141	11.964	11.363
45	11.586	11.185	11.297	11.675	11.608	11.519
60	11.786	11.452	11.452	11.586	11.497	11.475

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			1er. Estudio			2o. Estudio					
			USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	900	27000	107.303	101.294	125.331	102.495	73.050	85.068	99.090	18.150	18.317
10	895	26850	244.154	226.226	267.460	229.214	202.820	234.582	234.094	21.318	9.107
15	890	26700	306.970	282.011	295.085	265.966	257.052	295.736	282.800	18.602	6.576
20	885	26550	283.381	307.018	306.427	282.790	286.827	297.563	294.016	11.181	3.803
30	880	26400	287.088	282.357	306.459	300.396	307.046	300.583	300.485	8.891	2.892
45	875	26250	303.549	280.763	295.954	308.391	309.976	309.976	301.601	11.583	3.841
60	870	26100	315.175	297.748	293.101	304.719	298.329	301.233	301.717	7.640	2.532

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Desv. Std.	CV
			2o. Estudio			1er. Estudio					
			Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	900	27000	143.969	189.030	143.960	178.213	167.997	219.077	174.708	27.526	15.756
10	895	26850	294.950	302.718	295.547	304.511	305.706	299.730	300.527	4.562	1.518
15	890	26700	294.490	301.621	293.302	305.781	301.621	309.347	301.027	6.244	2.074
20	885	26550	307.018	308.200	294.018	301.109	298.745	298.745	301.306	5.412	1.796
30	880	26400	308.984	297.057	290.594	294.119	315.600	299.895	301.266	8.729	3.229
45	875	26250	304.133	293.617	296.538	306.470	304.717	302.380	301.309	5.065	1.688
60	870	26100	307.623	288.810	298.910	302.395	300.072	299.491	301.233	3.387	1.124

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	1er. Estudio			2o. Estudio					
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	35.768	33.765	41.777	34.165	24.350	28.356	33.030	6.050	18.317
10	81.385	75.409	89.153	76.405	67.640	78.197	78.031	7.106	9.107
15	102.323	94.004	88.362	88.655	85.684	96.579	94.268	6.201	6.576
20	94.480	102.339	102.142	94.263	95.642	99.188	98.006	3.727	3.803
30	95.688	97.452	102.153	103.132	102.349	100.194	100.162	2.997	2.892
45	101.183	93.588	98.651	103.130	103.325	103.325	100.534	3.861	3.841
60	105.058	99.249	97.700	101.573	99.443	100.411	100.572	2.547	2.532

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Desv. Std.	CV
	2o. Estudio			1er. Estudio					
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	49.990	63.010	47.987	59.404	55.999	73.028	58.236	9.175	15.756
10	86.317	100.906	98.516	101.504	101.902	99.910	100.176	1.521	1.518
15	98.163	100.540	97.767	101.927	100.540	103.116	100.342	2.081	2.074
20	102.339	102.733	88.006	100.370	99.582	99.582	100.435	1.804	1.796
30	103.328	99.019	96.865	98.040	105.287	99.998	100.423	3.243	3.229
45	101.378	97.872	98.846	102.157	101.572	100.793	100.436	1.695	1.688
60	102.541	99.637	99.637	100.788	100.024	99.830	100.411	1.128	1.124

NOTA: De cada vaso se tomaba una muestra de 5 mL para cada tiempo.  
de aquí se tomaron 0.5 mL y se llevaron a un volumen final de 15 mL.  
No se realizó reposición del medio de disolución

APÉNDICE 10  
PERFIL DE DISOLUCIÓN  
PRODUCTO E2

Curva de calibración	
mcg/mL	absorbancia
2	0.085
4	0.175
8	0.365
10	0.436
12	0.530
16	0.683
b=	0.0065
m=	0.0430
r=	0.9991
r <sup>2</sup> =	0.9981

Tiempo	Absorbancias					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	0.252	0.261	0.215	0.171	0.181	0.190
10	0.402	0.371	0.333	0.299	0.254	0.290
15	0.496	0.475	0.439	0.428	0.473	0.485
20	0.520	0.477	0.521	0.514	0.522	0.494
30	0.519	0.528	0.519	0.485	0.523	0.509
45	0.518	0.492	0.517	0.513	0.516	0.542
60	0.525	0.497	0.515	0.515	0.558	0.522

Tiempo	Absorbancias					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	0.222	0.333	0.298	0.354	0.367	0.33
10	0.469	0.516	0.513	0.465	0.506	0.501
15	0.503	0.517	0.515	0.472	0.510	0.500
20	0.513	0.500	0.516	0.515	0.513	0.517
30	0.515	0.512	0.521	0.518	0.514	0.520
45	0.525	0.520	0.525	0.523	0.522	0.498
60	0.528	0.519	0.522	0.519	0.526	0.509

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	1er. Estudio			2o. Estudio		
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6
5	5.711	4.525	4.850	3.827	4.059	4.269
10	9.202	8.481	7.596	7.503	8.065	8.690
15	11.389	10.901	11.459	9.807	10.854	11.133
20	11.948	10.947	11.871	11.808	11.994	11.343
30	11.924	12.134	11.824	11.133	12.017	11.692
45	11.901	11.298	11.878	11.785	11.855	12.480
60	12.064	11.412	11.831	11.831	12.832	11.994

Tiempo	Concentración (mcg/mL)					
	2o. Estudio			1er. Estudio		
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
5	5.013	7.596	6.782	8.085	6.367	7.526
10	10.551	11.855	11.785	10.668	11.622	11.506
15	11.552	11.878	11.831	10.831	11.715	11.552
20	11.785	11.482	11.855	11.831	11.785	11.878
30	11.831	11.761	11.971	11.901	11.808	11.948
45	12.064	11.949	12.064	12.017	11.894	11.436
60	12.134	11.824	11.894	11.824	12.087	11.692

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Dev. Std.	CV
			1er. Estudio			2o. Estudio					
			USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	900	27000	154.209	122.168	130.863	103.319	109.602	115.257	122.560	18.242	14.881
10	895	26850	247.070	227.702	203.960	201.461	217.080	233.325	221.766	17.668	7.966
15	890	26700	304.091	291.044	305.955	281.843	289.801	297.257	291.665	16.019	5.492
20	885	26550	317.210	290.645	317.826	313.503	318.446	301.147	309.796	11.398	3.679
30	880	26400	314.803	320.332	314.803	293.917	317.261	308.660	311.630	9.488	3.045
45	875	26250	312.404	296.523	311.793	309.350	311.182	327.064	311.386	9.717	3.121
60	870	26100	314.870	297.865	308.797	308.787	334.912	313.048	313.048	12.231	3.907

Tiempo	Volumen	F.D.	Cantidad disuelta (mg)						Promedio	Dev. Std.	CV
			2o. Estudio			1er. Estudio					
			Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	900	27000	135.381	205.099	183.110	218.293	226.481	203.215	195.257	32.862	16.830
10	895	26850	263.307	318.295	316.421	286.431	312.047	308.923	304.238	15.389	5.068
15	890	26700	308.440	317.138	315.896	289.180	312.789	308.440	308.847	10.206	3.307
20	885	26550	312.885	304.854	314.739	314.121	312.885	315.357	312.473	3.881	1.236
30	880	26400	312.346	310.603	316.032	314.189	311.792	315.418	313.370	2.186	0.698
45	875	26250	316.690	313.628	316.680	315.458	314.847	300.188	312.913	6.341	2.026
60	870	26100	316.682	311.226	313.048	311.226	315.477	305.153	312.137	4.079	1.307

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Dev. Std.	CV
	1er. Estudio			2o. Estudio					
	USP 1	USP 2	USP 3	USP 4	USP 5	USP 6			
5	51.403	40.723	43.654	34.440	36.534	38.419	40.862	6.081	14.881
10	82.357	75.901	67.987	87.154	72.360	77.775	73.922	5.889	7.966
15	101.384	97.015	101.985	87.281	96.600	99.086	97.222	5.340	5.492
20	105.737	98.882	105.943	104.501	106.149	100.382	103.265	3.799	3.679
30	104.334	108.777	104.534	97.972	105.754	102.887	103.877	3.163	3.045
45	104.135	89.841	103.931	103.117	103.727	109.021	103.795	3.239	3.121
60	104.957	89.788	102.932	102.932	111.637	104.349	104.349	4.077	3.907

Tiempo	Porcentaje disuelto (%)						Promedio	Dev. Std.	CV
	2o. Estudio			1er. Estudio					
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6			
5	45.120	88.366	61.037	72.764	75.487	67.738	65.086	10.954	16.830
10	84.436	106.096	105.474	95.477	104.018	102.874	101.413	5.130	5.068
15	102.613	105.713	105.299	96.993	104.263	102.813	102.882	3.402	3.307
20	104.295	101.618	104.913	104.707	104.295	105.119	104.158	1.287	1.236
30	104.115	103.501	105.344	104.730	103.911	105.139	104.457	0.729	0.698
45	105.560	104.542	105.560	105.153	104.949	100.063	104.304	2.114	2.026
60	105.564	103.742	104.349	103.742	105.158	101.718	104.048	1.360	1.307

NOTA: De cada vaso se tomó una muestra de 5 mL para cada tiempo.  
de aquí se tomaron 0.5 mL, y se llevaron a un volumen final de 15 mL.  
No se realizó reposición del medio de disolución