



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas. UNAM a difundir en formato electrónico e impre. contenido de mi trabajo recepcion.

NOMBRE: Yeriley López Jarquín

FECHA: 26 Agosto 02

FIRMA: Y. López Jarquín

DISOLUCIÓN COMPARATIVA DE TABLETAS CON CLORHIDRATO DE AMBROXOL COMO PRINCIPIO ACTIVO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
YERILEY LOPEZ JARQUIN



TESIS CON FALLA DE ORIGEN



EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



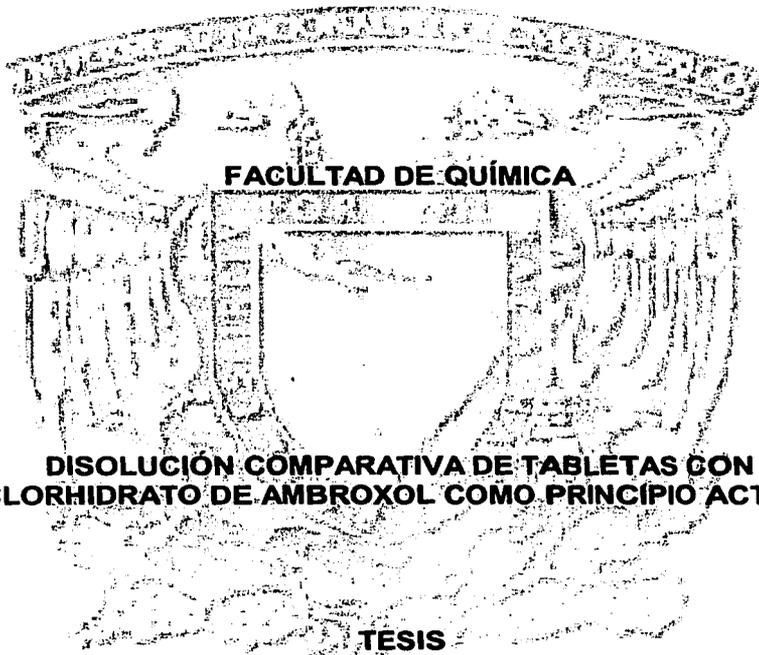
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**



**DISOLUCIÓN COMPARATIVA DE TABLETAS CON  
CLORHIDRATO DE AMBROXOL COMO PRINCIPIO ACTIVO**

**TESIS**

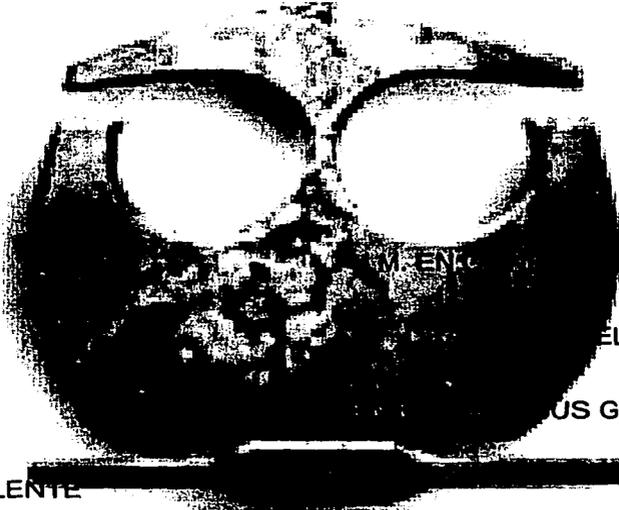
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA  
YERILEY LÓPEZ JARQUÍN**

**MÉXICO D.F.**

**2002**

**JURADO ASIGNADO:**



PRESIDENTE M. EN C. JOSÉ MANUEL MORALES HERNÁNDEZ  
VOCAL M. EN F. LUIS JESÚS GARCÍA AGUIRRE  
SECRETARIO YERILEY LÓPEZ JARQUÍN  
PRIMER SUPLENTE M. EN F. LUIS JESÚS GARCÍA AGUIRRE  
SEGUNDO SUPLENTE M. EN C. JOSÉ MANUEL MORALES HERNÁNDEZ

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

**U.N.A.M. FACULTAD DE MEDICINA  
LABORATORIO DE FARMACOCINÉTICA**

**ASESOR:**

**M EN F. LUIS JESÚS GARCÍA AGUIRRE**

**SUSTENTANTE:**

**YERILEY LÓPEZ JARQUÍN**

  
\_\_\_\_\_  
  
\_\_\_\_\_



***AGRADECIMIENTOS***



# GRACIAS

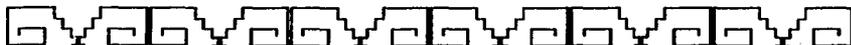
- © ABUELITA MAGUI: porque siempre ha estado ahí para escucharme, para brindarme el amor sin límite que me ha ayudado a crecer.
- © TÍA CARMELITA: por su cariño, por el enorme apoyo que me alienta en mis metas y me ha conducido más cerca de mis sueños.
- © MAMITA. Tu apoyo ha fortalecido mi confianza, tu modo de ver las cosas ha iluminado mis puntos de vista, tu ejemplo y coraje colaboran siempre para que mis luchas se transformen en triunfos.
- © PAPÁ: por tu apoyo y enseñanzas.
- © TÍA PANDITA (Nahui) y TATI PANDA: porque el amor constituye la historia de nuestra amistad, los quiero mucho. Tlazohcamati
- © UNAM Y FACULTAD DE QUÍMICA: por mostrarme el mar de posibilidades que existe para llegar al conocimiento y el valor de convivir con un mundo pleno de diversas formas de pensar.





# GRACIAS

- ☺ A mi súper tutor Luis, Liz, Abraham, Oly y Cesar: Por su dirección y amistad. ¡Y Claro! A los que hicieron de mi estancia en el laboratorio de farmacocinética un lugar divertido, con amigos muy especiales: Cindy, Diana, Elisa, Elsa, Elvia, Eric, Fabiola, Italia, Ivan, Jessi, Mary, Selenin y Vero.
- ☺ Dra. María del Carmen González y Dra. Elia Brosla Naranjo: porque a través de su amistad me han ayudado a reconocermé y desarrollarme tanto personal como académicamente.
- ☺ Juanito por ser alguien súper especial en mi vida.
- ☺ Luzmi, Fer, Fernanda, Isela, Osito, Rosy y Teri. Porque mi vida se enriquece de tantas formas por tu presencia, porque en tí he encontrado al amigo(o) que siempre he deseado y el amor que siempre necesito.





**ÍNDICE** 1

# ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. GENERALIDADES .....	9
<b>2.1. Monografía de Clorhidrato de Ambroxol.....</b>	<b>9</b>
2.1.1. Propiedades Químicas.....	9
2.1.2. Propiedades fisicoquímicas.....	9
2.1.3. Propiedades farmacológicas.....	10
<b>2.2. Influencia de la Disolución en la absorción de un fármaco.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3. Disolución .....</b>	<b>13</b>
2.3.1. Factores que afectan la velocidad de disolución.....	14
2.3.2. Prueba de Disolución.....	15
2.3.3. Equipos de disolución.....	16
<b>2.4. Disolución y sus aplicaciones.....</b>	<b>18</b>
<b>2.5. El Perfil de Disolución como herramienta para determinar intercambiabilidad.....</b>	<b>19</b>
<b>2.6. Validación del Método Analítico en un estudio de Disolución.....</b>	<b>20</b>
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	23
<b>3.1. Material y Equipo.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2. Reactivos.....</b>	<b>23</b>
3.2.1. Sustancia de Referencia (SR).....	23
3.2.2. Preparación de Soluciones.....	24
<b>3.3. Selección de Productos.....</b>	<b>25</b>
<b>3.4. Pruebas de Control de Calidad.....</b>	<b>25</b>
3.4.1. Descripción.....	25
3.4.2. Peso Promedio.....	26
3.4.3. Valoración.....	26
3.4.4. Uniformidad de Dosis.....	27
3.4.5. Dureza.....	28
3.4.6. Friabilidad.....	28
3.4.7. Disolución.....	28
<b>3.5. Validación del Método Analítico para Cuantificar Clorhidrato de Ambroxol.....</b>	<b>29</b>
3.5.1. Validación de Sistema Analítico.....	29
3.5.2. Validación del Método Analítico.....	30
3.5.3. Análisis matemático del Método de Estándar Adicionado (MA).....	33
<b>3.6. Estudio de Perfiles de Disolución.....</b>	<b>35</b>
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	39
<b>4.1. Control de Calidad.....</b>	<b>39</b>
4.1.1. Resultados de las Pruebas Físicas.....	39
4.1.2. Resultados de las Pruebas Químicas.....	40
<b>4.2. Validación del método analítico para cuantificar Clorhidrato de Ambroxol.....</b>	<b>41</b>
4.2.1. Validación de Sistema Analítico.....	41

4.2.2. Validación del método analítico.....	43
4.2.3. Resultados de Estabilidad.....	46
4.2.4. Influencia del filtro .....	47
4.2.5. Análisis Matemático de los datos de Estándar Adicionado .....	48
<b>4.3. Perfiles de Disolución .....</b>	<b>51</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>55</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>57</b>
<b>7. APÉNDICE I.....</b>	<b>61</b>
<b>8. APÉNDICE II.....</b>	<b>63</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I INCIDENCIA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL APARATO RESPIRATORIO.....	10
Tabla II PRESENTACIONES DE CLORHIDRATO DE AMBROXOL TABLETAS.....	12
Tabla III VARIABLES QUE INFLUYEN EN DISOLUCIÓN.....	15
Tabla IV CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA MUESTRAS UNITARIAS.....	16
Tabla V CLASIFICACIÓN BIOFARMACEUTICA .....	20
Tabla VI PRODUCTOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DE DISOLUCION.....	25
Tabla VII CURVA DE SISTEMA.....	29
Tabla VIII METODOLOGÍA UTILIZADA PARA METODO DE ESTÁNDAR ADICIONADO....	31
Tabla IX RESULTADOS DE PRUEBAS FÍSICAS DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO.....	39
Tabla X RESULTADOS DE VALORACIÓN Y UNIFORMIDAD DE DOSIS.....	40
Tabla XI RESULTADOS DE LINEALIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA .....	41
Tabla XII LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 1 PARA EL PRODUCTO A.....	43
Tabla XIII LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 2 PARA PRODUCTO A.....	43
Tabla XIV LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 1 PARA PRODUCTO B.....	43
Tabla XV LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 2 PARA PRODUCTO B.....	44
Tabla XVI LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 1 PARA PRODUCTO C.....	44
Tabla XVII LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 2 PARA EL PRODUCTO C.....	44
Tabla XVIII LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 1 PARA PRODUCTO D.....	44
Tabla XIX LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 2 PARA PRODUCTO D.....	44
Tabla XX RESULTADOS DE EXACTITUD DEL MÉTODO .....	45
Tabla XXI REPETIBILIDAD (CV%).....	45
Tabla XXII REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.....	46
Tabla XXIII ESTABILIDAD DE LA MUESTRA .....	46
Tabla XXIV INFLUENCIA DE LOS FILTROS.....	47
Tabla XXV ECUACIONES OBTENIDAS POR EL METODO DE ESTANDAR ADICIONADO.....	48
Tabla XXVI PORCENTAJES DISUELTOS DE CADA FORMULACIÓN .....	51
Tabla XXVII PORCENTAJE DISUELTO Y FACTOR DE SIMILITUD (f <sub>2</sub> ).....	52



## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 Estructura molecular de Clorhidrato de Ambroxol .....	9
FIGURA 2 Etapas involucradas en la absorción de un fármaco .....	13
FIGURA 3 Linealidad del sistema. ....	42
FIGURA 4 Validación del Método para la formulación A por Estándar Adicionado.....	49
FIGURA 5 Validación del Método para la formulación B por Estándar Adicionado.....	49
FIGURA 6 Validación del Método para la formulación C por Estándar Adicionado .....	50
FIGURA 7 Validación del Método para la formulación D por Estándar Adicionado .....	50
FIGURA 8 Perfiles de Disolución .....	52



# *INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS*

# 1. INTRODUCCIÓN.

Actualmente el gobierno Mexicano, a través de la Secretaría de Salud, mantiene en marcha el programa de medicamentos genéricos intercambiables, con la finalidad de ofrecer a la población medicamentos a un costo menor y que conserven íntegras sus características terapéuticas y de inocuidad.

Un Medicamento Genérico Intercambiable se define como: la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración ó potencia, que utiliza la misma vía de administración, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el catalogo de medicamentos genéricos intercambiables y se identifica con su denominación genérica.<sup>(1)</sup>

Lo anterior es de suma importancia para garantizar el éxito fármaco-terapéutico en el tratamiento de cualquier enfermedad, independientemente del origen (laboratorio) del medicamento utilizado.

En México, debido al deterioro en la calidad del ambiente y de la calidad de vida, las enfermedades respiratorias son cada vez más frecuentes y agresivas, llegando a ser una problemática importante a nivel nacional.

Clorhidrato de Ambroxol es un fármaco de primera elección en el tratamiento de este tipo de enfermedades. Así mismo, se encuentra en el catalogo de medicamentos que establece los requisitos y pruebas para demostrar intercambiabilidad. Donde establece que Clorhidrato de Ambroxol es clasificación B lo cual indica que requiere de un estudio de disolución para demostrar su intercambiabilidad de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.

Tomando en cuenta que en el mercado farmacéutico nacional existen a la venta varios medicamentos en presentación tabletas que contienen clorhidrato de Ambroxol como principio activo, a los cuales no se les ha evaluado su comportamiento en términos de disolución se llevó a cabo el presente trabajo cuyos objetivos fueron:



- **Comparar los perfiles de disolución de 4 formulaciones orales a la venta en el mercado nacional, que contiene Clorhidrato de Ambroxol como principio activo.**
- **Determinar su intercambiabilidad con respecto al medicamento de referencia.**



# *GENERALIDADES*



## 2. GENERALIDADES

### 2.1. Monografía de Clorhidrato de Ambroxol.

#### 2.1.1. Propiedades Químicas

##### 2.1.1.1. Nombre químico

Ciclohexanol, 4-[[[(2- amino-3,5-dibromo fenil) metil] amino]<sup>(2)</sup>

##### 2.1.1.2. Fórmula condensada

$C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$  <sup>(2)</sup>

##### 2.1.1.3. Fórmula desarrollada

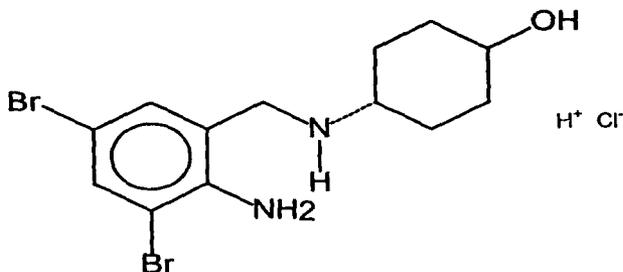


FIGURA 1 Estructura molecular de Clorhidrato de Ambroxol

##### 2.1.1.4. Peso molecular

414.569 g/mol <sup>(2)</sup>

#### 2.1.2. Propiedades fisicoquímicas

##### 2.1.2.1. Descripción:

Polvo cristalino blanco, inodoro. <sup>(2)</sup>

##### 2.1.2.2. Solubilidad:

Escasamente soluble en agua, soluble en metanol, dimetilformamida; insoluble en cloroformo y benceno. <sup>(2)</sup>

##### 2.1.2.3. Punto de Fusión:

233-234.5°C <sup>(2)</sup>

## 2.1.3. Propiedades farmacológicas

### 2.1.3.1. Usos Terapéuticos

El Clorhidrato de Ambroxol es un mucolítico, expectorante, coadyuvante en procesos pulmonares con alta viscosidad y adherencia del moco, en los que es necesario mantener libre de secreciones el aparato respiratorio como: bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquitis espasmódica, asma bronquial, bronquiectasias, rinitis, sinusitis, otitis, neumonía y bronconeumonía . En la Tabla I se muestran los casos por entidad federativa.<sup>(3)</sup>

**Tabla I INCIDENCIA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL APARATO RESPIRATORIO.**

Entidad Federativa	Tuberculosis Respiratorias		Infecciones Respiratorias Agudas		Neumonías Y Bronconeumonías	
	2002 Acum.*	2001 Acum.	2002 Acum.*	2001 Acum.	2002 Acum.*	2001 Acum.
Agascalientes	2	-	16137	16422	100	191
Baja California	21	37	36810	43189	491	720
B.C. Sur	1	2	40891	9042	54	71
Campeche	2	2	8919	10172	81	55
Coahuila	7	7	64835	64895	803	803
Colima	2	1	9830	6231	82	47
Chiapas	50	53	20807	23028	209	214
Chihuahua	2	14	28952	50598	303	548
D.F.	8	19	72697	106872	498	818
Duintervalo	2	2	22590	33529	154	257
Guanajuato	5	7	76884	63260	712	501
Guerrero	3	22	11755	26418	123	202
Hidalgo	5	5	40757	30759	241	254
Jalisco	15	30	77919	103441	914	1301
México	13	15	103479	107290	280	267
Michoacán	9	11	52342	56387	256	212
Morelos	-	7	22537	20050	218	109
Nayarit	9	4	17854	13838	168	92
Nuevo León	19	36	64335	75995	798	1034
Oaxaca	5	22	22262	27066	150	259
Puebla	9	9	42085	43642	357	300
Querétaro	2	5	34564	19142	254	139
Quintana Roo	2	6	8970	11233	73	67
San Luis Potosí	5	11	27780	31036	358	473
Sinaloa	6	17	38117	44834	212	294
Sonora	7	26	33859	47727	605	919
Tabasco	5	9	16210	18940	118	77
Tamaulipas	64	29	49448	51895	449	526
Tlaxcala	-	-	18005	13530	119	85
Veracruz	33	40	65141	67037	278	279
Yucatán	1	4	26714	36409	107	124
Zacatecas	47	1	14745	24327	220	279
<b>Total</b>	<b>361</b>	<b>453</b>	<b>1145425</b>	<b>13000052</b>	<b>9735</b>	<b>11518</b>

Donde:

**Acum.\*:** Casos acumulados hasta enero 2002

**Acum:** Casos acumulados en el año 2001



### **2.1.3.2. Farmacocinética.**

El Clorhidrato de Ambroxol se absorbe completamente después de haber sido administrado por vía oral y un tercio de la dosis sufre como efecto de primer paso en el hígado. Con la ingestión en ayunas, la concentración máxima en plasma se alcanza a las 2 ½ horas, aproximadamente. La vida media es de 9-10 horas. Con administración repetida de la dosis terapéutica no se ha revelado indicio alguno de acumulación.

El Ambroxol se fija en un 90% a las proteínas plasmáticas. Se transforma en diversos productos metabólicos inactivos que se eliminan en su mayor parte como conjugados hidrosolubles, p. ej.: glucurónidos.

El fármaco se elimina por orina en un 95% después de haber sido administrado por vía intravenosa y en un 85% después de la administración oral. <sup>(4)</sup>

### **2.1.3.3. Mecanismo de acción.**

Actúa intracelularmente promoviendo la producción de un moco normal, libera y activa el epitelio ciliado aumentando su frecuencia vibrátil y estimula los neumocitos tipo II, aumentando la producción de surfactante en alvéolos y pequeños bronquiolos formando una película que recubre la pared interna de las vías respiratorias. Reduce la adhesividad del moco y lo hace fácilmente transportable. Estas acciones tienen como consecuencia una mejoría del aclaramiento mucociliar. La potenciación de la secreción fluida y del aclaramiento mucociliar facilita la expectoración y alivia la tos. <sup>(4,5)</sup>

### **2.1.3.4. Contraindicaciones y Efectos Adversos.**

El Clorhidrato de Ambroxol esta contraindicado en casos de: hipersensibilidad a la fórmula, úlcera gástrica, gastritis. No se recomienda durante los primeros meses del embarazo.

Pueden presentarse trastornos gastrointestinales como: diarrea, náuseas, vómito y cefalea. No se han reportado efecto mutagénicos, teratogénicos ó relacionados con la fertilidad. Carece de efectos carcinogénicos. <sup>(4)</sup>

### 2.1.3.5. Presentaciones Comerciales.

En México, como se muestra en la tabla II, se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico nacional las siguientes presentaciones con 30 mg de Clorhidrato de Ambroxol como único principio activo y en forma farmacéutica sólida. <sup>(4)</sup>

Tabla II PRESENTACIONES DE CLORHIDRATO DE AMBROXOL TABLETAS

Nombre Comercial	Laboratorio
Ambrofur	Fustery, S.A. de C.V.
Cloxan	Biomep, S.A. de C.V.
Explefen	DIBA, S.A.
Mucosolvan	Promeco, S.A. de C.V.
Mucoxol	Serral, S.A. de C.V.
Mucovibrol	Liomont S.A. de C.V.
Prospec	Protein, S.A. de C.V.

### 2.2. Influencia de la Disolución en la absorción de un fármaco.

Al administrar un fármaco por vía oral en forma sólida, tal como una tableta, frecuentemente se encuentra que la velocidad de absorción esta controlada a su vez por la velocidad con la que el fármaco se disuelve en los fluidos del sitio de absorción. Si la velocidad de disolución es lenta ó incompleta, el nivel sanguíneo alcanzado con este fármaco resultará bajo e insuficiente para lograr un efecto terapéutico adecuado. <sup>(6)</sup>

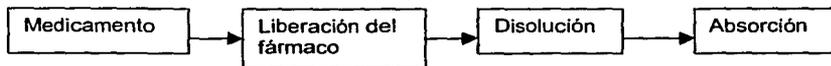
Al farmacéutico le corresponde toda actividad relacionada con la difusión de la información necesaria para llevar a cabo el óptimo tratamiento medicamentoso para una situación terapéutica específica. <sup>(6)</sup>

El objetivo de un medicamento es originar una respuesta terapéutica en el organismo y esto es el resultado de una serie de fenómenos o etapas consecutivas, las cuales están en función tanto del fármaco por sí mismo, como del individuo al que se administra. Por lo que un medicamento debe ser seguro, eficaz y con una *biodisponibilidad* adecuada u óptima.

Se entiende por biodisponibilidad la cantidad y velocidad con que un fármaco inalterado llega a la circulación general, a partir del medicamento en que fue administrado. <sup>(7)</sup>



Para que un fármaco absorbido, llegue a circulación general y eventualmente a su sitio de acción, debe estar como fármaco libre **disuelto**. Esto depende primero de la liberación del principio activo la cual se lleva a cabo si las sustancias químicas llamadas excipientes contenidas en la forma farmacéutica, no interfieren en el proceso de entrega del fármaco hacia los fluidos biológicos. Este proceso se describe en la figura 2 <sup>(8, 9)</sup>:



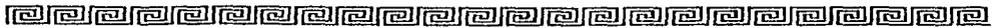
**FIGURA 2** Etapas involucradas en la absorción de un fármaco

En el mercado farmacéutico nacional se pueden encontrar diversos medicamentos en la misma forma farmacéutica, que contienen la misma cantidad e idéntico principio activo y que cumplen con todas las especificaciones farmacopéicas vigentes. A estas formas farmacéuticas se les denomina *Equivalentes Farmacéuticos*, y cuando estos presentan una biodisponibilidad comparable cuando se administran a los mismos individuos, bajo el mismo régimen de dosificación, se dice que son *Bioequivalentes*.<sup>(9)</sup>

Bajo este contexto surge el concepto de *Medicamento Genérico Intercambiable* el cual se define como la 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 farmacopéicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad, según sea el caso, son equivalentes a las de medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica.

### 2.3. Disolución

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia sólida (soluto) se dispersa en otra (disolvente) a nivel molecular para formar una solución. Fundamentalmente el proceso de disolución esta controlado por la afinidad entre ambas especies.<sup>(9)</sup>



Generalmente se manejan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. Uno de ellos es la *disolución intrínseca* y se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante. El segundo término, es el de *disolución aparente*, el cual se aplica al proceso de disolución de fármacos contenidos en un medicamento, sin considerar una superficie constante del sólido.

La cuantificación de los cambios de concentración del soluto en la solución respecto al tiempo, representa un proceso cinético denominado "velocidad de disolución".<sup>(9)</sup>

### **2.3.1. Factores que afectan la velocidad de disolución**

Existen factores que determinan las características del proceso de disolución aparente de un fármaco, y se pueden agrupar en:<sup>(6,7)</sup>

- Propiedades fisicoquímicas del fármaco.

- Estado químico (ácido base, sal, anhidros, hidratos):

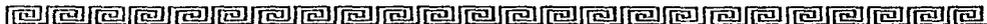
Puesto que la gran mayoría de los medicamentos tienen carácter ácido o básico (generalmente débiles), en algunos casos la formación del catión o anión salificante es decir la formación de sales, es el recurso químico más utilizado para aumentar la solubilidad.

- Estado cristalino ó amorfo:

Generalmente, las sustancias amorfas son más solubles que las cristalinas, y esto se debe a que se necesita aportar más energía para romper una molécula de una red cristalina que a partir del estado amorfo, en la cual las moléculas se encuentran más desorganizadas, por lo que tendrá una velocidad de disolución más alta. la más alta.

- Tamaño de partícula:

Debido a que la velocidad de disolución es proporcional a la superficie efectiva del principio activo en contacto con el disolvente. En la mayoría de los casos una disminución en el tamaño de partícula repercutirá en una mejor disolución ya que aumenta la superficie de contacto.



- Propiedades del medicamento.

- Formulación:

La formulación de un fármaco puede afectar enormemente la intensidad y la duración del efecto terapéutico, Entre los factores relacionados con la composición de la forma farmacéutica se encuentran los excipientes, los cuales no tienen actividad farmacológica y cuya función es la proveer de estabilidad física, química y/o biológica al fármaco, así como de favorecer su dosificación.

- Proceso de fabricación (método de manufactura en tabletas):  
por ejemplo la fuerza de compresión ó la cantidad de desintegrante.

- Factores relacionados con el equipo de disolución<sup>(10-12)</sup>

A continuación en la tabla III se muestran algunas de las variables del equipo que influyen en el resultado de la disolución.

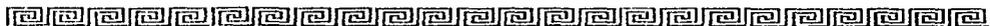
Tabla III VARIABLES QUE INFLUYEN EN DISOLUCIÓN

Variable	Límite	Efecto
Alineación	1.5°	+2%-25%
Excentricidad (bamboleo)	+/- 2 mm	+ 4%-8%
Velocidad de agitación	+/- 4%	Lineal
Gas disuelto	Deaerado	+/- 50%
Temperatura (°C)	+/- 0.5	Lineal

### 2.3.2. Prueba de Disolución.

La prueba de disolución descrita en la farmacopea es útil para garantizar la reproducibilidad entre lotes y la uniformidad del producto final. Con fines de control de calidad, las pruebas de disolución farmacopéicas tienen como objetivo, establecer " no menos de un determinado por ciento de fármaco disuelto en un tiempo dado", es decir, se trata de una **prueba de disolución puntual**.

Esta última, cuantifica el fármaco liberado a partir de una forma farmacéutica sólida, a un tiempo y en condiciones *in vitro* preestablecidas. <sup>(9)</sup>



La cantidad de ingrediente activo disuelto, expresado en porcentaje de la cantidad indicada en el marbete se denomina **Q**.

En la tabla IV se muestran los criterios de aceptación para esta prueba.<sup>(13)</sup>

**Tabla IV CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA MUESTRAS UNITARIAS**

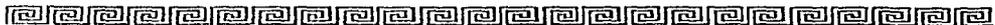
Etapa	No. de unidades	Criterio de Aceptación
1	6	Cada unidad no es menor de $Q+5\%$
2	6	El promedio de 12 unidades ( $S1+S2$ ) es igual o mayor que $Q$ y ninguna unidad es menor a $Q-15\%$
3	12	El promedio de 24 unidades ( $S1+S2+S3$ ) es igual o mayor que $Q$ , no más de 2 unidades son menores que $Q-15\%$ y ninguna unidad es inferior a $Q-25\%$

### 2.3.3. Equipos de disolución.

Existen diversos tipos de equipos oficiales los cuales están diseñados para evaluar diferentes formas farmacéuticas. Los equipos de disolución generalmente se clasifican de acuerdo a su hidrodinamia, siendo los más utilizados los aparatos 1 y 2, cuyas características se mencionan a continuación.<sup>(9,13,14,15)</sup>

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

El equipo utiliza una canastilla de acero inoxidable malla 40, en la cual se coloca la forma farmacéutica que gira dentro de un vaso conteniendo el medio de disolución. Consta de un vaso cilíndrico de vidrio 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 y de 9.8 a 10.6 cm de diámetro interno, el cual es sumergido en un baño de agua para mantener el medio de disolución a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . La canastilla está dividida en dos partes, la parte superior está unida al eje del movimiento y la parte inferior es el cilindro unido a la parte superior por 3 grapas. También consta de un eje transmisor y 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 es 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 de la canastilla puede ser atacado por ácido clorhídrico 1 N
- Se puede formar 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.
- No presenta buena inspección visual del proceso de disolución de la forma farmacéutica.
- 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.

### 2.3.3.2. 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, etc, excepto que sustituye la canastilla de acero inoxidable por una paleta de material inerte que sirve como elemento de agitación. 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  $\pm$  2 mm de la paleta al fondo del vaso con la temperatura del medio de disolución a 37°C  $\pm$  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 del proceso de disolución de las formas farmacéuticas.
- Poca interferencia mecánica de la forma farmacéutica
- El sitio de muestra esta definido.

#### *Desventajas*

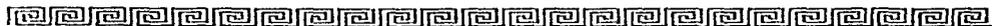
- Distribución no uniforme del fármaco a bajas velocidades.
- Son más sensibles a las variaciones en la curvatura de los vasos ó si la forma farmacéutica no está exactamente centrada en el fondo de los vasos
- Algunas cápsulas y tabletas tienden a flotar, variando los resultados.
- En equipos automatizados puede taparse el filtro de la sonda de muestreo.

## 2.4. Disolución y sus aplicaciones

La prueba de disolución es una herramienta de gran utilidad en: <sup>(9)</sup>

- Como prueba fisicoquímica rutinaria de control de calidad.

La prueba de disolución (de un solo punto), es procedimiento de control de calidad regular en buenas practicas de laboratorio y un indicador económico de consistencia física de productos.



**Un perfil de disolución** es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos a partir de la forma farmacéutica , en condiciones experimentales controladas. El cual proporciona por un lado mayor seguridad e información acerca del proceso global de disolución, y por otro, una base de datos muy útiles para efectos de correlaciones *in vitro* –*in vivo* con resultados de biodisponibilidad.

(9,11)

- Como indicador durante los estudios de desarrollo del producto.

Para evaluar la posible interferencia de los excipientes o del método de fabricación sobre la liberación del principio activo.

- Como indicador de biodisponibilidad.

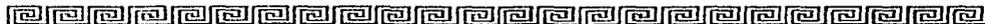
Los *perfiles de disolución* obtenidos durante los estudios de desarrollo del medicamento, son particularmente útiles para intentar establecer correlación de parámetros de disolución *in vitro*, con resultados de biodisponibilidad , a efecto de establecer la bioequivalencia de productos genéricos.

- En investigación

Para diseño mismo de pruebas de disolución, en la elaboración de normas o bien en la comparación entre lotes de diferentes fabricantes.

## **2.5. El Perfil de Disolución como herramienta para determinar intercambiabilidad.**

Cuando se realizan estudios comparativos de biodisponibilidad entre productos genéricos, se trata de determinar que dos ó más formulaciones son bioequivalentes, y por lo tanto se asume que dichos productos pueden ser intercambiables durante el tratamiento farmacoterapéutico en un paciente, con una razonable seguridad de que los medicamentos por sí mismos, no serán una fuente externa adicional de variabilidad en los resultados de la farmacoterapia.<sup>(1,10)</sup>



Se han establecido las bases teórico-prácticas que permiten realizar las pruebas de perfil de disolución para constatar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos. A la fecha se han verificado los criterios para evaluar los perfiles de disolución en formas farmacéuticas sólidas orales.

Para que un fármaco alcance su nivel sanguíneo máximo rápida o lentamente, depende de su vía de administración, la forma farmacéutica, **la solubilidad**, penetración y **permeabilidad del fármaco**, su distribución dentro de los fluidos del cuerpo y tejidos, el tipo, magnitud y velocidad de biotransformación, proceso de reciclaje y eliminación. <sup>(14,15)</sup>

Tomando en cuenta la solubilidad y permeabilidad del fármaco FDA emitió una clasificación denominada "Biofarmacéutica" la cual, marca los estatutos para utilizar el perfil de disolución (estudio *in vitro*) como prueba para determinar intercambiabilidad. En la tabla V se muestra dicha clasificación. <sup>(16,17)</sup>

**Tabla V CLASIFICACIÓN BIOFARMACEUTICA**

Fármaco tipo	Propiedades		Prueba de Intercambiabilidad
	Solubilidad	Permeabilidad	
1	Alta	Alta	A.- Control de calidad (Disolución de un punto)
2	Baja	Alta	B.- Perfil de Disolución
3	Alta	Baja	C.- Biodisponibilidad
4	Baja	Baja	Difícil de considerar

## 2.6. Validación del Método Analítico en un estudio de Disolución.

Si se desea que los datos de disolución sean significativos y veraces, los resultados de análisis sucesivos del mismo producto deberían ser consistentes en condiciones dadas. De tal manera, se debe encontrar buena reproducibilidad, aun cuando la prueba se realice en diferentes laboratorios o con diferente operador, lo cual significaría que todas las variables involucradas en el sistema han sido comprendidas claramente y se mantienen bajo control. <sup>(7)</sup>

La validación del método es imprescindible en este tipo de análisis ya que nos proporciona la evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado. Para tal efecto el analista debe considerar el ensayo de disolución en su totalidad. Ninguna variable se debe considerar menos importante y todas deben formar parte del protocolo analítico. <sup>(1)</sup>

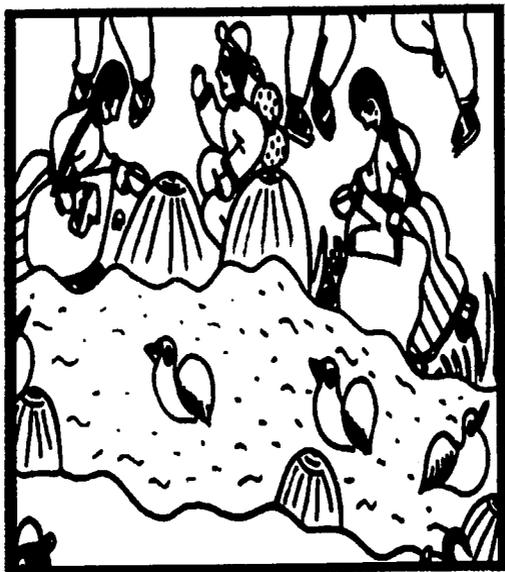


En México, durante la realización del perfil de disolución, el método analítico debe estar debidamente validado y cumplir con los estatutos que describe la NOM-177-SSA1-1998, la cual establece validar el método analítico en ausencia de los placebos de los medicamentos, es decir, realizar la validación mediante el Método de Estándar Adicionado (MA). Esta técnica es de las más importantes para la **detección y corrección** de desviación en el método analítico.

El objetivo del método de estándar adicionado es evaluar el sesgo de cuantificación (error) en un método analítico, cuando se desconocen los compuestos de la matriz (muestra). Se deben tener una muestra sin adicionar estándar y otra muestra con estándar adicionado.

Esta técnica es útil para la detección y corrección del error constante y el error proporcional. Su magnitud puede ser determinada cuantitativamente y realizar la corrección correspondiente.<sup>(18-23)</sup>

Durante el proceso completo esta metodología es de vital importancia ya que permite el diagnóstico, la detección, determinación y corrección de errores en la metodología.



*PARTE  
EXPERIMENTAL*



### 3. PARTE EXPERIMENTAL

El presente proyecto fue realizado en tres etapas:

- Pruebas de control de calidad
- Validación del método analítico
- Realización de los perfiles de Disolución.

#### 3.1. Material y Equipo

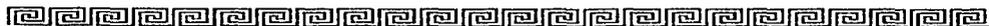
- Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS, Mod.DU650
- Balanza Analítica OHAUS, Mod. AS120, serie 1827
- Balanza Analítica Oertling, Mod NA164
- Friabilizador ELECSA, Mod. FE 30 A.
- Durómetro Dr. Schleuniger, Mod. 6D.
- Membranas de filtración 0.47mm, 0.02  $\mu\text{m}$
- Sistema de Filtración Milipore
- Filtros de Nylon Gelman de 0.45 $\mu\text{m}$
- Papel filtro Watman No 4
- Filtros del disolutor: Sample Filter 10  $\mu\text{m}$ , Hanson Research
- Disolutor Hanson Research, Mod. SR8PLUS

#### 3.2. Reactivos

- Ácido Clorhídrico 36.5 –38.0 %, marca J.T. Baker, lote L50C01
- Agua destilada y desionizada con equipo Mili Q-Waters System

##### 3.2.1. Sustancia de Referencia (SR)

- Sustancia de referencia de Clorhidrato de Ambroxol, lote: 1000112048, pureza 100.7%  
Laboratorios Liomont S.A. de C.V.



### 3.2.2. Preparación de Soluciones

- Ácido Clorhídrico 0.1 N

Transferir una alícuota de 8.25 mL de ácido clorhídrico concentrado a un matraz volumétrico de 1000 mL y llevar a volumen con agua desionizada.

- Solución de referencia para valoración.

Pesar con exactitud una cantidad equivalente a 35 mg de Clorhidrato de Ambroxol, sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con solución 0.1 N de ácido clorhídrico; de la solución anterior tomar una alícuota de 10 mL y pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con ácido clorhídrico 0.1 N. Esta solución contiene 70 µg/mL de Clorhidrato de Ambroxol.

- Solución de la muestra para valoración.

Tomar al azar 20 tabletas del producto y moler hasta polvo fino, pesar el equivalente a 30 mg de Clorhidrato de Ambroxol, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con solución 0.1 N de ácido clorhídrico y filtrar. Del filtrado tomar una alícuota de 10 mL y pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con ácido clorhídrico 0.1 N.

- Solución Patrón para validación del método analítico.

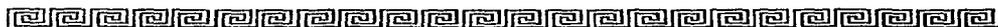
Pesar con exactitud 10 mg de SR y llevar a volumen de 100 mL con agua. Esta solución contiene 100 µg/mL de clorhidrato de Ambroxol.

- Solución Patrón de muestra para el Método de Estándar Adicionado (MA).

Pesar el equivalente a 25 mg de Clorhidrato de Ambroxol, transferir a un matraz volumétrico de 250mL y llevar a volumen con agua, para obtener una concentración de 100 µg/mL.

- Solución de muestra para estabilidad.

A partir de la solución patrón, se tomó una alícuota de 25 mL, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con agua. Esta solución tiene una concentración de 25 µg/mL de Clorhidrato de Ambroxol.



### 3.3. Selección de Productos

Para llevar a cabo el estudio se seleccionaron 5 productos (tabletas) de diferentes laboratorios, los cuales contienen 30 mg de Clorhidrato de Ambroxol como principio activo.

Donde el Mucosolvan\* es el producto innovador y las otras tres formulaciones: Cloxan, Mucoxol y Prospec son productos similares.

En la tabla VI se enuncian los productos con sus respectivos lotes analizados. Se les asignó una clave con la cual se identificarán en el resto del trabajo.

**Tabla VI PRODUCTOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DE DISOLUCION**

PRODUCTO	LOTE	CLAVE	LABORATORIO
Mucosolvan*	051850	A1	PROMEKO
	54595	A2	
Cloxan	500318	B1	BIOMEK
	501332	B2	
Mucoxol	K20646	C	SERRAL
Prospec	OBO231	D	PROTEIN

\* Producto innovador.

### 3.4. Pruebas de Control de Calidad.

Las pruebas de control de calidad como valoración y uniformidad de dosis, se llevaron a cabo de acuerdo a lo descrito en la FEUM 7ª Edición. Además se realizaron dureza y friabilidad.

#### 3.4.1. Descripción

Se evalúa el aspecto de las tabletas en forma, dimensiones, color y textura.



### 3.4.2. Peso Promedio

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

No más de 2 pesos individuales deben de estar fuera  $\pm 5\%$  del peso promedio y ninguna fuera del  $\pm 10\%$

### 3.4.3. Valoración.

En el espectrofotómetro determinar la absorbancia de la *solución de la muestra para valoración*, para la cual se utilizaron 20 tabletas al azar de cada producto. También se determino la absorbancia de la *solución de referencia para valoración*. A una longitud de onda de 307 nm, utilizando una celda de cuarzo de 1 cm y agua destilada como blanco.

La preparación de las soluciones mencionadas se describe en el punto 3.2.2.

Cálculos.

Para calcular los miligramos de clorhidrato de ambroxol en la muestra tomada se utilizó la siguiente formula:

$$\text{mg de Clorhidrato de Ambroxol / peso promedio} = \frac{Fd \times C \times (Am / Ar) \times Pp}{Cm}$$

Donde:

Am = Absorbancia de la solución de muestra.

Ar = Absorbancia de la solución de referencia.

C = Concentración de la solución de referencia.

Fd = Factor de dilución.

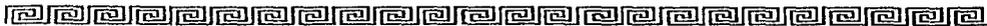
Pp = Peso promedio de las tabletas en mg.

Cm = Cantidad de muestra en mg.

Para obtener el porcentaje con respecto al marbete se utilizó la siguiente relación:

mg de clorhidrato de ambroxol (marbete) ----- 100%

mg de clorhidrato de ambroxol (muestra) ----- X %



#### Especificación para Valoración.

Contiene no menos del 95.0 % y no más de 105.0 % de la cantidad de clorhidrato de ambroxol indicada en el marbete.

#### 3.4.4. Uniformidad de Dosis

De acuerdo los criterios establecidos por la NOM-177-SSA1-1998 y la FEUM 7a edición , para clorhidrato de ambroxol se realizó uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido.

El ensayo de uniformidad de contenido de los preparados farmacéuticos de dosis única está basado en el ensayo de los contenidos individuales del ingrediente activo de un número de unidades de dosis únicas, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto al porcentaje de contenido de la muestra y se debe aplicar si el producto a analizar contiene 50 mg o más de un principio activo y si el principio activo constituye el 50 por ciento o más de la masa total del preparado farmacéutico.

Analizar 10 unidades individualmente como se indica en la valoración.

#### Cálculos.

Para calcular el porcentaje de clorhidrato de ambroxol por unidad de dosificación, se utilizó la siguiente formula :

$$\% \text{ Clorhidrato de Ambroxol / peso unitario} = \frac{Fd \times C \times (Am / Ar) \times Pt}{Cv}$$

Donde:

Am = Absorbancia de la solución de muestra.

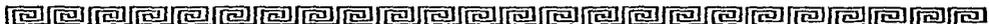
Ar = Absorbancia de la solución de referencia.

C = Concentración de la solución de referencia.

Fd = Factor de dilución.

Pt = Peso de unidad de dosificación en mg.

Cv = Cantidad de clorhidrato de ambroxol en mg, obtenida en la valoración.



#### Especificación para Uniformidad de Contenido.

La cantidad de clorhidrato de ambroxol 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 %.

#### 3.4.5. Dureza.

##### Procedimiento:

Se midió la fuerza en Kp aplicada por el durómetro a cada una de 10 tabletas de cada lote. Se calculó el coeficiente de variación (C.V.) entre los datos obtenidos. Tomamos como límite un % de C.V. menor o igual al 15%.

#### 3.4.6. Friabilidad.

Se pesó con exactitud 10 tabletas de cada lote de cada producto, eliminando algún indicio de polvo y se colocaron el friabilizador a 25 rpm por 4 minutos, después de los cuales se limpian y se pesan. Para conocer el % de friabilidad se utiliza la siguientes fórmula:

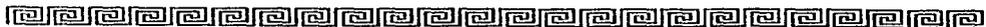
$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final}) \times 100}{\text{Peso inicial}}$$

##### Especificación:

Este porcentaje debe ser menor ó igual a 1% para ser aceptable.

#### 3.4.7. Disolución.

La metodología a seguir es la indicada en la FEUM 7ª (MGA 0291) edición para Clorhidrato de Ambroxol. Utilizando el aparato para disolución no. 2 (paletas) con agua como medio de disolución, volumen de medio para cada unidad de dosificación de 900 mL a una velocidad de 50 rpm, con toma de muestra manual de alícuotas de muestra de 3 mL (sin reposición del medio), con los siguientes tiempos de muestreo: 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 45 min y 60 min.



### Especificaciones para Disolución

Con un valor de  $Q = 80\%$ , tiempo para la prueba puntual a los 30 min, haciendo el registro de absorbancia a una longitud de onda de 308 nm.

## 3.5. Validación del Método Analítico para Cuantificar Clorhidrato de Ambroxol.

### 3.5.1. Validación de Sistema Analítico.

#### 3.5.1.1. Linealidad del Sistema

Para evaluar la linealidad del sistema se realizaron dos curvas de calibración de acuerdo al siguiente procedimiento:

A partir de la solución patrón para validación del método analítico ( $100\ \mu\text{g/mL}$ ), se realizaron diluciones correspondientes de acuerdo a la metodología descrita en la tabla VII, para obtener el intervalo concentraciones deseado. Estas cubren un intervalo de porcentaje disuelto de 10% a 110% ,con respecto a la cantidad de principio activo descrita en el marbete como 100%.

Tabla VII CURVA DE SISTEMA

Sol. Patrón ( $100\ \mu\text{g/mL}$ ), Alicuota (mL)	Aforo con agua (mL)	Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )
3	100	3
5	100	5
10	100	10
25	100	25
50	100	50

Las absorbancias se determinaron a una longitud de onda de 308nm, utilizando una celda de cuarzo de 1 cm. Se realizó un espectro de absorción para verificar la longitud de onda a la que absorbe nuestro compuesto, ver apéndice I.

Especificación.

Se debe tener un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo a la regresión no mayor al 2%.



### **3.5.1.2. Precisión del Sistema.**

Se evaluó como repetibilidad a partir de las curvas de calibración determinadas en linealidad. Calculando el factor de respuesta de la siguiente manera:

Factor de respuesta =  $\text{respuesta(absorbancia)/concentración nominal}$ .

Especificación.

De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor al 2%.

### **3.5.2. Validación del Método Analítico.**

La NOM-177-SSA1-1998, establece que, cuando no se tienen disponibles los placebos de los medicamentos, como en nuestro caso, la validación se realiza mediante el -Método de estándar Adicionado- (MA).

Para tal efecto, se debe preparar por triplicado la curva de muestra a partir de la forma farmacéutica a evaluar con las mismas concentraciones utilizadas de la curva de sistema.

Además se prepara por triplicado la curva de estándar adicionado, la cual consta de una curva de muestra, donde a cada punto se agrega una alícuota de solución de referencia que corresponde a una cantidad constante y conocida de fármaco.

#### **3.5.2.1. Linealidad y Exactitud.**

Para cada producto, se preparó por triplicado la curva de muestra a partir de la solución patrón de muestra para el -Método de estándar Adicionado -MA- cuya concentración es de 100  $\mu\text{g/mL}$  de Clorhidrato de Ambroxol, siguiendo el mismo procedimiento que para el sistema. Así mismo se preparó por triplicado la curva de estándar adicionado, en medio de disolución.

A cada punto de la curva se añadieron 5 mL de solución de referencia (100  $\mu\text{g/mL}$ ), según la metodología descrita en la tabla VIII.

Tabla VIII METODOLOGÍA UTILIZADA PARA METODO DE ESTÁNDAR ADICIONADO

MUESTRA			ESTÁNDAR ADICIONADO				
Sol. Patrón de muestra de MA (100 µg/mL) Alicuota (mL)	Aforo (mL)	Conc. (µg/mL)	Sol. Patrón de muestra de MA (100µg/mL) Alicuota (mL)	Aforo (mL)	Conc. (µg/mL)	Añadir 5 mL de Sol. de Referencia (100 µg/mL) Cantidad adicionada (µg)	Aforo (mL)
3	100	3	3	100	3	500	100
5	100	5	5	100	5	500	100
10	100	10	10	100	10	500	100
25	100	25	25	100	25	500	100
50	100	50	50	100	50	500	100

Se determinaron las absorbancias de cada concentración de la curva a 308 nm y se graficó la concentración contra Absorbancia.

Especificación.

- o Linealidad : El coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 3%.
- o Exactitud: El promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3 % en cada punto.

La exactitud fue calculada como %desviación absoluta (% DEA) del valor promedio de las determinaciones en cada nivel de concentración con respecto al valor nominal, en donde:

$$\%DEA = 100 \times \frac{|Conc.nominal - Conc.calculada|}{Conc.nominal}$$

### 3.5.2.2. Precisión

Se evaluó como repetibilidad y reproducibilidad.

Repetibilidad: Se calculó el porcentaje de recuperación a partir de las curvas obtenidas de linealidad del método, siguiendo la técnica de Estándar Adicionado por triplicado, dos días consecutivos.



Reproducibilidad Intralaboratorio: Se evaluó el efecto del tiempo, con el método de estándar adicionado para cada producto dos días consecutivos.

Especificación.

- o Repetibilidad: El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación no debe ser mayor al 3%.
- o Reproducibilidad: El coeficiente de variación global no debe ser mayor al 3%

### **3.5.2.3. Estabilidad**

Para evaluar este parámetro se preparó la solución de muestra para determinar estabilidad cuya concentración fue de 25 µg/mL de clorhidrato de Ambroxol.

La muestra se conservó a temperatura ambiente expuesta a la luz . Se determinaron las absorbancias de la solución para estabilidad, a una longitud de onda de 308 nm, utilizando agua como blanco, a los siguientes tiempos:  
18, 27 y 52 min., 3hrs., 8 hrs. y 24 hrs.

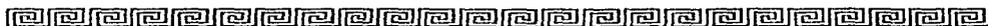
### **3.5.2.4. Evaluación de los filtros.**

Para evaluar los filtros se preparó una solución patrón de concentración 100µg/mL. Se determino la influencia de 3 tipos de filtros: Papel filtro No. 4, filtro de Nylon de 0.45 µm y los filtros del disolutor de 10 µm.

De la solución patrón se reservó una porción sin filtrar de aproximadamente 5 mL y para cada tipo de filtro ,se filtraron 9 alícuotas de 5 mL mediante una jeringa . Se determinaron las absorbancias de las muestras filtradas y sin filtrar en el espectrofotómetro a 308 nm, utilizando como blanco medio de disolución (agua).

Especificación para filtros.

Las absorbancias de las muestras filtradas no deben variar más de 2% de la muestra sin filtrar.



### 3.5.3. Análisis matemático del Método de Estándar Adicionado (MA)

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, a partir de la forma farmacéutica, tomando en cuenta que los excipientes de cada formulación pueden influir de manera importante el proceso de disolución.

La aplicación del método de estándar adicionado tiene como fin detectar y corregir el error constante y proporcional de tal forma que se pueda cuantificar de manera correcta la cantidad de fármaco disuelto, por medio de una ecuación. Cada producto posee una pendiente y ordenada al origen respectivas, que nos permiten calcular la concentración de fármaco disuelto a partir de los datos de absorbancia obtenidos en cada tiempo de muestreo.

Para tal fin se realizó el siguiente análisis matemático a los datos obtenidos en la validación del método.

#### **Análisis matemático.**

En la validación del método se trabajo con las siguientes curvas de calibración, definidas como sigue:

1. (ecuación 1) Curva de estándar:  $Y_e = m_e x_e + b_e$
2. (ecuación 2) Curva de muestra:  $Y_m = m_m x_m + b_m$
3. (ecuación 3) Curva de estándar adicionado:  $Y_a = m_a x_a + b_a$

Donde

Y = respuesta (absorbancia)

m = pendiente de la curva

x = concentración

b = ordenada al origen

El subíndice "e" corresponde al estándar

El subíndice "m" corresponde a la muestra

El subíndice "a" corresponde a la muestra más estándar



Calculo de:

4. (ecuación 4) Blanco de muestra (BM):  $BM = b_m - b_e$

5. (ecuación 5) Error constante (EC)  $EC\% = \frac{BM \times 100}{\bar{Y}_m}$

Donde  $\bar{Y}_m$  = promedio de las respuestas de la muestra.

6. (ecuación 6) Error proporcional (EP)  $EP\% = \frac{m_a \times 100}{m_e}$

Corrección por error constante:

7. (ecuación 7) Corrección de la respuesta ( $Y_m'$ )  $Y_m' = Y_m - BM$

8. (ecuación 8) Corrección de la concentración ( $X_m'$ )  $X_m' = \frac{Y_m' - b_m}{m_e + EP}$

Corrección por error proporcional:

9. (ecuación 9).....  $\frac{X_m'}{X_m} = \frac{Y_m' - b_m}{m_e \times X_m \times EP}$

Donde  $X_m$  es la concentración nominal del fármaco en la muestra.

Entonces sí:  $Y_m' = Y_m - BM$  y  $X_m' = \frac{Y_m' - b_m}{m_e + EP}$

La ecuación para calcular la concentración del fármaco en la muestra es:

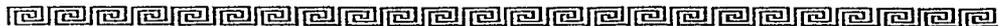
**Ecuación 10** .....  $Y_m' = (m_e \times EP \times X_m') + b_m$

La cual corresponde a la forma  $Y'_m = m'X' + b'$

Tomando en cuenta que:

$b' = b_e + BM$  y  $m' = m_e \times EP$

- donde:  $X'$  = concentración corregida
- $b'$  = ordenada al origen corregida
- $m'$  = pendiente corregida



### 3.6. Estudio de Perfiles de Disolución.

Condiciones.

- o Aparato: USP II (paletas)
- o Medio de disolución: agua desionizada y desgasificada.
- o Temperatura:  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
- o Volumen: 900 mL
- o Velocidad: 50 rpm
- o Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min.
- o Volumen de la alícuota tomada: 3 mL, sin reposición del medio.

Se llevó a cabo de acuerdo a los establecido en la USP 24

- o Desgasificación del medio ( $\text{H}_2\text{O}$ ): Calentar agua desionizada, con agitación constante hasta alcanzar los  $41^\circ\text{C}$ . Posteriormente filtrar al vacío con agitación, una vez filtrada conservar la agitación durante 5 minutos más.
- o Se ajustan las condiciones de operación al equipo y se estabiliza la temperatura del baño y del medio de disolución a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
- o En cada uno de los vasos se depositaron las tabletas en un tiempo no mayor de 45 segundos entre la primera y la última tableta.
- o Se tomaron en forma manual alícuotas de 3 mL de cada vaso a los tiempos de muestreo establecidos. Filtrar la muestra.
- o Lectura espectrofotométrica de las muestras de cada vaso a los diferentes tiempos de muestreo, a una longitud de onda de 308 nm. De las absorbancias obtenidas se calculó la concentración de fármaco disuelto por medio de la *ecuación 10* descrita en el inciso 3.5.
- o El porcentaje disuelto se calculó por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{Cantidad disuelta} = \frac{Y_m \cdot i \times V_i}{1000} + \sum_{i=0}^6 E_i$$



Donde :

$Y_m' i$  = Concentración de clorhidrato de Ambroxol al tiempo  $i$ ; en ( $\mu\text{g/mL}$ )

$V_i$  = Volumen del vaso al tiempo  $i$ ; en (mL)

$E_i$  = Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

De tal forma que el calculo del por ciento del principio activo disuelto al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo (% Disuelto), queda como sigue:

$$\% \text{Disuelto} = \frac{\text{Cantidad disuelta} \times 100}{30 *}$$

\*Dosis: 30 mg de principio activo indicado en el marbete.

### Especificación

Para la **prueba de disolución** se divide en tres fases:

Etapa	No. de unidades	Criterio de Aceptación
1	6	Cada unidad no es menor de Q+5%
2	6	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor a Q-15%
3	12	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que Q-15% y ninguna unidad es inferior a Q-25%

Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestre y menor o igual que el 10 % para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud ( $f$ ) definido en la siguiente ecuación:

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



Donde:

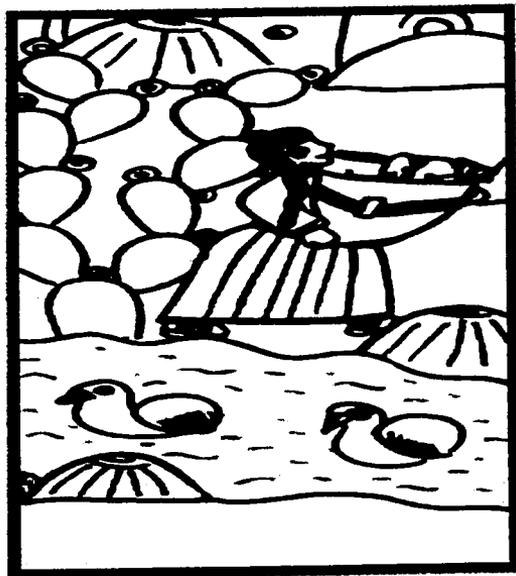
$n$  = número de tiempos de muestreo.

$R_t$  = porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de referencia

$P_t$  = porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de prueba

Especificación.

Un **factor de similitud** entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.



# *RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS*

## 4. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

### 4.1. Control de Calidad.

#### 4.1.1. Resultados de las Pruebas Físicas.

Los resultados correspondientes a las pruebas físicas para cada uno de los lotes analizados se muestran en la tabla IX.

Tabla IX RESULTADOS DE PRUEBAS FÍSICAS DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO

Producto	Descripción	Dimensiones Promedio (mm)		Dureza Promedio (Kp)/ %CV	Friabilidad (%)
		Diámetro	Altura		
A1	Tableta blanca, redonda, plana, borde biselado, Por un lado el logo de Promeco, por el otro lado esta ranurada y con la inscripción: 67 C.	9.5	3	5.1/10.3	0.379
A2		9.5	3	4.3/12.6	0.413
B1	Tableta blanca, redonda, plana, borde biselado, lisa por ambos lados.	7.5	4	6.3/12.2	0.061
B2		7.5	4	9.0/14.1	0.189
C	Tableta blanca, redonda, cóncava, de un lado ranurada, por el otro lado la inscripción: Serral.	7.5	2.8	5.3/6.5	0.691
D	Tableta blanca, redonda, plana, borde biselado, lisa de un lado y ranurada por el otro.	6.5	3	3.7/11.5	0.2

Se puede ver que existe una gran diversidad en las dimensiones de cada formulación, que van desde 9.5 mm hasta 6.5 mm en diámetro, y con diferencias de mas de 1 mm de ancho, a pesar de que tienen la misma cantidad de principio activo. Esto radica en que cada laboratorio farmacéutico utiliza diferentes excipientes y en diferentes cantidades. Esta diferencia entre formulaciones puede llegar a afectar la disponibilidad del principio activo.

En las prueba de dureza, como no se cuenta con un limite establecido. Se calculó el porcentaje del coeficiente de variación de los datos, En donde dicho CV % no debía ser mayor al 15%.



Podemos observar que para el producto B2 el porcentaje de C.V %. de dureza fue el más elevado, lo cual puede resultar en tiempos de desintegración mas largos. En el caso de friabilidad vemos que todos los productos tienen porcentajes de friabilidad muy por debajo del 1% excepto el producto C, lo cual habla de una buena resistencia mecánica durante el proceso de manufactura.

#### 4.1.2. Resultados de las Pruebas Químicas

Los resultados de la valoración de clorhidrato de Ambroxol y de uniformidad de dosis, expresada como uniformidad de contenido se muestran en la tabla X.

**Tabla X RESULTADOS DE VALORACIÓN Y UNIFORMIDAD DE DOSIS**

Producto	valoración (% de clorhidrato de ambroxol*)	Uniformidad de dosis	
		% clorhidrato de ambroxol promedio / tableta	Desviación Estándar
A1	97.9	102.1	2.1
A2	99.6	100.9	0.9
B1	96.1	104.2	0.5
B2	95.9	103.1	1.1
C	98.1	101.1	0.5
D	97.1	101.6	0.8

\* Respecto al marbete

En la prueba de valoración todos los productos cumplieron ya que están dentro del intervalo de 95.0 %-105.0%; sin embargo, podemos observar que los productos de la formulación B son los más bajos, de hecho el producto B2 esta cercano al límite inferior establecido por la FEUM. Los otros productos tienen valores satisfactorios. Así mismo, podemos ver que el producto A2 es el que presenta un porcentaje de clorhidrato de ambroxol similar al 100 %, lo cual habla de un buen control en proceso y de buenas practicas de manufactura. Cabe mencionar que la diferencia entre los porcentajes de valoración obtenidos no es mayor al 5%. Lo cual es un requisito que se debe cumplir para proseguir con la prueba de perfil de disolución y evaluar con la prueba de  $f_2$ .

Para la prueba de uniformidad de dosis vemos que los productos analizados cumplen en cuanto al % de cantidad teórica indicada en el marbete, ya que entran en el intervalo de 85.0% - 115%. La desviación estándar nos indica el grado de dispersión entre la tabletas, a este respecto podemos observar que el valor de desviación estándar más bajo lo tuvo el

producto C y la desviación más alta fue del producto B2. De manera global vemos que las formulaciones estudiadas tienen desviaciones por debajo del 6.0 % lo cual indica homogeneidad satisfactoria.

## 4.2. Validación del método analítico para cuantificar Clorhidrato de Ambroxol

### 4.2.1. Validación de Sistema Analítico.

#### 4.2.1.1. Linealidad y Precisión del Sistema.

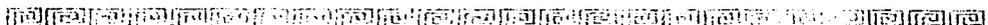
En la tabla XI se muestran los resultados de la evaluación de linealidad y precisión del sistema:

**Tabla XI RESULTADOS DE LINEALIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA**

Concentración (µg/mL)	Linealidad (Absorbancias)		Concentración (µg/mL)	Precisión (Factor de respuesta)	
	Curva 1	Curva 2		Curva 1	Curva 2
3	0.0215	0.0215	3	0.0071	0.0071
5	0.0357	0.0368	5	0.0071	0.0073
10	0.0708	0.0720	10	0.0070	0.0072
25	0.1778	0.1816	25	0.0071	0.0072
50	0.3581	0.3630	50	0.0070	0.0072
m	0.0072	0.0072	Promedio	0.0071	0.0072
b	-4.3e-4	-9.6e-5	Prom. Global (n= 10)	0.00715	
r	0.9999	0.9999	Desvest ( n= 10)	7.071e-5	
%Error relativo debido a la regresión	0.5	0.35	C.V. %	0.98	

De acuerdo a lo observado en las tablas anteriores la linealidad de las curvas realizadas están cumpliendo con un coeficiente mayor a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

Así mismo, la precisión demuestra que el coeficiente de variación del factor de respuesta no es mayor al 2%.



Lo que demuestra que el método es lineal y preciso y que el intervalo de concentraciones establecidas fue el adecuado para validación del sistema.

En la figura 3 se muestra la gráfica de la curva promedio.

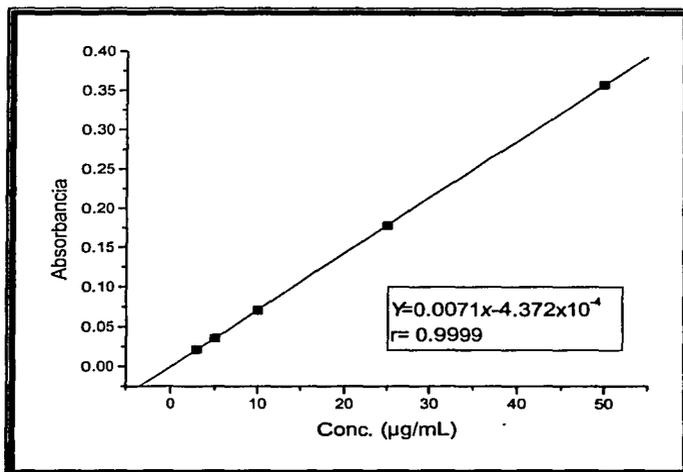


FIGURA 3 Linealidad del sistema.

Al realizar el ajuste por mínimos cuadrados se obtuvieron coeficientes de correlación de 0.9999 y errores debidos a la regresión menores al 2 %. El coeficiente de variación de los promedios del factor de respuesta para cada curva también fueron menores al 2 %. Por lo tanto el sistema es lineal y preciso en el intervalo de concentraciones establecido.

## 4.2.2. Validación del método analítico.

Una vez establecidas las condiciones de análisis, se realizó la validación del método para cada producto presente en el estudio.

### 4.2.2.1. Linealidad del método.

Se siguió la metodología descrita para el uso de estándar adicionado para cada producto por triplicado en intervalo de concentración de 3  $\mu\text{g/mL}$  a 50  $\mu\text{g/mL}$ . Se obtuvieron los resultados descritos en las tablas XII a XIX:

Donde :

M1: es la curva de muestra 1

M2: es la curva de muestra 2

M3: es la curva de muestra 3

EA1: es la curva de estándar adicionado 1

EA2: es la curva de estándar adicionado 2

EA3: es la curva de estándar adicionado 3

Tabla XII LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 1 PARA EL PRODUCTO A

	M1	M2	M3	EA1	EA2	EA3
Intercepto	0.0015	0.0004	0.0025	0.0374	0.0377	0.0383
Pendiente	0.0070	0.0070	0.0069	0.007	0.0071	0.0071
Coefficiente de regresión (r)	1.0000	0.9999	1.0000	0.9999	0.9999	0.9999
Error relativo debido a la regresión (%CV)	0.8	0.9	0.9	0.4	0.6	0.8

Tabla XIII LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 2 PARA PRODUCTO A

	M1	M2	M3	EA1	EA2	EA3
Intercepto	-0.0012	-0.0015	-0.0007	0.0357	0.0362	0.0337
Pendiente	0.0069	0.0067	0.0071	0.0071	0.0071	0.0072
Coefficiente de regresión (r)	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
Error relativo debido a la regresión (%CV)	1.0	0.4	0.5	0.4	0.3	0.8

Tabla XIV LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 1 PARA PRODUCTO B

	M1	M2	M3	EA1	EA2	EA3
Intercepto	0.0015	0.0004	0.0025	0.0386	0.0376	0.0397
Pendiente	0.0070	0.0070	0.0069	0.007	0.0069	0.0069
Coefficiente de regresión (r)	1.0000	0.9999	1.0000	0.9999	0.9999	0.9999
Error relativo debido a la regresión (%CV)	0.8	0.9	0.9	0.7	0.4	0.6

**Tabla XV LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 2 PARA PRODUCTO B**

	M1	M2	M3	EA1	EA2	EA3
<b>Intercepto</b>	-0.0012	-0.0015	-0.0007	0.0278	0.0276	0.0283
<b>Pendiente</b>	0.0069	0.0067	0.0071	0.0071	0.0070	0.0074
<b>Coefficiente de regresión (r)</b>	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
<b>Error relativo debido a la regresión (%CV)</b>	1.0	0.4	0.5	0.2	0.4	0.3

**Tabla XVI LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 1 PARA PRODUCTO C**

	M1	M2	M3	EA1	EA2	EA3
<b>Intercepto</b>	0.0003	0.0013	0.0007	0.0399	0.0412	0.0409
<b>Pendiente</b>	0.0076	0.0076	0.0076	0.0076	0.0076	0.0075
<b>Coefficiente de regresión (r)</b>	1.0000	1.0000	1.0000	0.9999	0.9999	0.9999
<b>Error relativo debido a la regresión (%CV)</b>	0.4	0.7	0.7	1.1	1.6	1.3

**Tabla XVII LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 2 PARA EL PRODUCTO C**

	M1	M2	M3	EA1	EA2	EA3
<b>Intercepto</b>	0.0024	0.0034	0.0016	0.0366	0.0376	0.0358
<b>Pendiente</b>	0.0074	0.0073	0.0075	0.0076	0.0075	0.0076
<b>Coefficiente de regresión (r)</b>	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
<b>Error relativo debido a la regresión (%CV)</b>	0.7	0.9	0.8	0.7	0.7	0.9

**Tabla XVIII LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 1 PARA PRODUCTO D**

	M1	M2	M3	EA1	EA2	EA3
<b>Intercepto</b>	-0.0011	0.0278	0.0276	0.0385	0.0365	0.0351
<b>Pendiente</b>	0.0069	0.0071	0.0070	0.0066	0.0067	0.0068
<b>Coefficiente de regresión (r)</b>	1.0000	1.0000	1.0000	0.9999	0.9999	0.9999
<b>Error relativo debido a la regresión (%CV)</b>	0.6	0.2	0.4	1.9	0.1	0.5

**Tabla XIX LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL DÍA 2 PARA PRODUCTO D**

	M1	M2	M3	EA1	EA2	EA3
<b>Intercepto</b>	0.0033	0.0017	0.0037	0.0375	0.0360	0.0379
<b>Pendiente</b>	0.0067	0.0070	0.0068	0.0066	0.0069	0.0067
<b>Coefficiente de regresión (r)</b>	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	1.0000
<b>Error relativo debido a la regresión (%CV)</b>	0.8	0.9	1.1	0.5	0.4	0.6

De acuerdo a los resultados se comprueba que todos los productos demuestran linealidad en el intervalo de concentraciones establecido, ya que todos los productos tienen coeficiente de regresión mayor que 0.99 y el error relativo a la regresión en cada curva fue mucho menor al 3 %.

#### 4.2.2.2. Exactitud del método.

El porcentaje de recuperación para cada punto se calculó a partir de concentración calculada por interpolación respecto al valor nominal. Cuya variación se calculó como porcentaje de desviación estándar absoluta (% DEA) cuyos valores se muestran en la tabla XX.

Tabla XX RESULTADOS DE EXACTITUD DEL MÉTODO

Concentración (µg /mL)	% DEA			
	Producto			
	A	B	C	D
3	2.3	2.3	2.9	1.2
5	0.1	0.5	1.8	0
10	0.2	0.5	1.8	1.3
25	0.3	0	0.2	1.1
50	0.1	0	0.1	0.2

Podemos ver que el porcentaje de recuperación, expresado como desviación estándar absoluta en cada nivel y para cada producto no varía con respecto a la cantidad nominal en más de 3%, encontrándose dentro del límite establecido.

#### 4.2.2.3. Precisión del Método

- Repetibilidad del Método

Para evaluar repetibilidad se calculó el coeficiente de variación (% C.V.) de los porcentajes de recuperación. En lo referente a repetibilidad se observa en la tabla XXI que en todos los productos el %CV no excede el 3 %.

Tabla XXI REPETIBILIDAD (CV%)

	A	B	C	D
% de recuperación	99.9	99.8	99.1	99.1
Desvst	1.2127	1.2665	1.3249	1.3544
%CV	1.21	1.26	1.33	1.36

- Reproducibilidad del método.

En nuestro caso para evaluar el efecto de los eventos aleatorios, tales como los días, trabajando el mismo procedimiento día uno y día dos. Por lo tanto se decidió trabajar con curvas de calibración preparadas a partir de muestras representativas de cada producto. Se calculó el % C.V. global, en la tabla XXII se muestra el % CV global, comprendiendo los dos días:

**Tabla XXII REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO**

Producto	%CV de porcentaje de recuperación día 1	%CV de porcentaje de recuperación día 2	%CV de porcentaje de recuperación
A	1.21	1.23	1.2
B	1.26	1.23	1.2
C	1.33	1.35	1.3
D	1.36	1.39	1.3
<b>Promedio</b>			1.27
<b>Desvest</b>			0.03
<b>%CV GLOBAL</b>			2.96

Podemos observar que cada uno de los productos en todos los parámetros a evaluar para reproducibilidad en la validación del método analítico. Vemos que el coeficiente de regresión global es menor del 3% lo que nos indica que el método es reproducible .

#### 4.2.3. Resultados de Estabilidad

Los resultados obtenidos para estabilidad de la muestra, a partir de la solución de muestra para estabilidad, cuya concentración fue de 25µg/mL de Clorhidrato de Ambroxol.

Se realizaron con la muestra almacenada a temperatura ambiente con exposición a la luz durante 24 horas, se presentan los datos obtenidos en la tabla XXIII.

**Tabla XXIII ESTABILIDAD DE LA MUESTRA**

	t <sub>0</sub>	18 min.	27 min	52 min.	3hrs	8 hrs	24 hrs	Prom.	Desv Std	%CV
<b>Absorbancia</b>	0.1823	0.1804	0.1811	0.1819	0.1820	0.1822	0.1826	0.1817	0.0017	0.4

Podemos ver que el CV % es menor a 2 % , y la desviación de cada tiempo con respecto al valor inicial ( $t_0$  ) es menor al 2 % Ya que están dentro del intervalo (0.1859-0.1787).

De acuerdo a lo anterior, nuestra muestra es estable a temperatura ambiente, con exposición a la luz durante 24 hrs.

#### 4.2.4. Influencia del filtro

La influencia del filtro se determinó obteniendo el CV % de la muestra sin filtrar con las 9 muestras que se sometieron al filtrado. En la tabla XXIV vemos los resultados obtenidos con los 3 diferentes tipos de filtros evaluados.

Tabla XXIV INFLUENCIA DE LOS FILTROS

Muestra	Sin filtrar		
1	0.7308	0.7295	0.7286
Filtradas	Papel Filtro No.4	Filtro de Nylon 0.45 $\mu$ m	Filtro del Disolutor 10 $\mu$ m
2	0.7253	0.7230	0.7199
3	0.7271	0.7258	0.7240
4	0.7295	0.7225	0.7237
5	0.7282	0.7271	0.7255
6	0.7227	0.7217	0.7247
7	0.7251	0.7235	0.7245
8	0.7256	0.7240	0.7232
9	0.7251	0.7238	0.7247
10	0.7217	0.7253	0.7250
Promedio	0.7261	0.7244	0.7243
DES	0.0028	0.0021	0.0021
C.V.%	0.38	0.28	0.28

Se observa que en todos los filtros evaluados el CV % fue menor al 2 %, lo que nos indica que no hay adsorción estadísticamente significativa del principio activo a los filtros. Los promedios más bajos los tienen, el filtro de nylon (0.45  $\mu$ m) y los filtros del disolutor (10  $\mu$ m). Se optó por utilizar los filtros del disolutor con una manguera adaptada a la jeringa de toma de muestra que permitió una toma de muestra ágil y eficiente.

#### 4.2.5. Análisis Matemático de los datos de Estándar Adicionado

Como ya sabemos la metodología de estándar adicionado tiene como fin corregir el sesgo en la cuantificación debido a errores de tipo proporcional ó constante, de la respuesta analítica del fármaco a determinar, en la forma farmacéutica, ocasionado por los excipientes.

Por lo tanto se le aplicó este análisis matemático a cada uno de los productos para obtener una ecuación de acuerdo a la forma  $Y_m' = m'X' + b'$  (ecuación 10, descrita en la sección 3.5) que permita calcular de manera correcta, lineal, exacta, precisa, repetible y reproducible., dentro del intervalo de concentraciones establecido. Después de realizar los cálculos correspondientes se obtuvieron los siguientes datos. Ver tabla XXV

Tabla XXV ECUACIONES OBTENIDAS POR EL METODO DE ESTANDAR ADICIONADO

Producto	Ordenada al origen (b')	Pendiente (m')
A	0.0019	0.0070
B	0.0014	0.0064
C	0.0006	0.0070
D	0.0028	0.0061

De aquí y de la gráfica podemos observar como cada producto tiene un comportamiento diferente, lo cual es debido a la influencia de los excipientes. Al obtener las ecuaciones propias de cada producto podemos evaluar el efecto del placebo en el análisis espectrofotométrico del principio activo, que de otra forma hubieran repercutido en una desviación en nuestros resultados de cuantificación de principio activo disuelto.

A continuación, en las figuras 4-7, se muestran las curvas obtenidas por producto en la técnica de estándar adicionado.

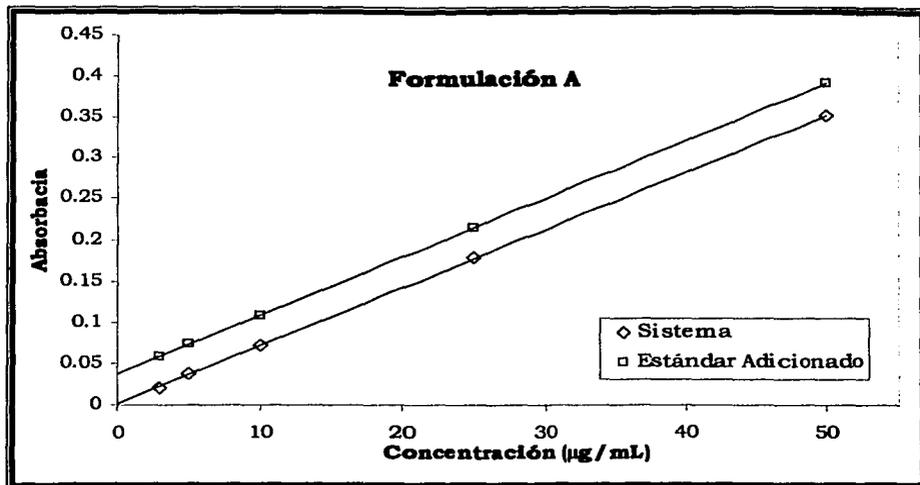


FIGURA 4 Validación del Método para la formulación A por Estándar Adicionado

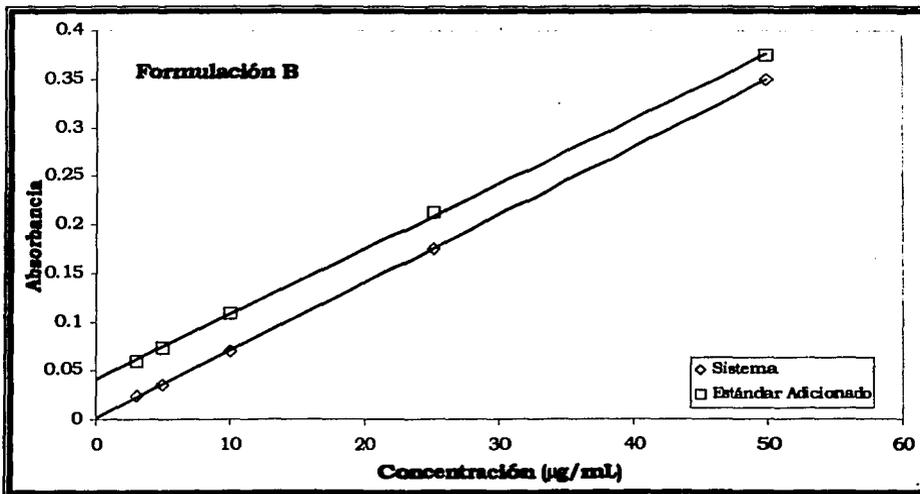


FIGURA 5 Validación del Método para la formulación B por Estándar Adicionado

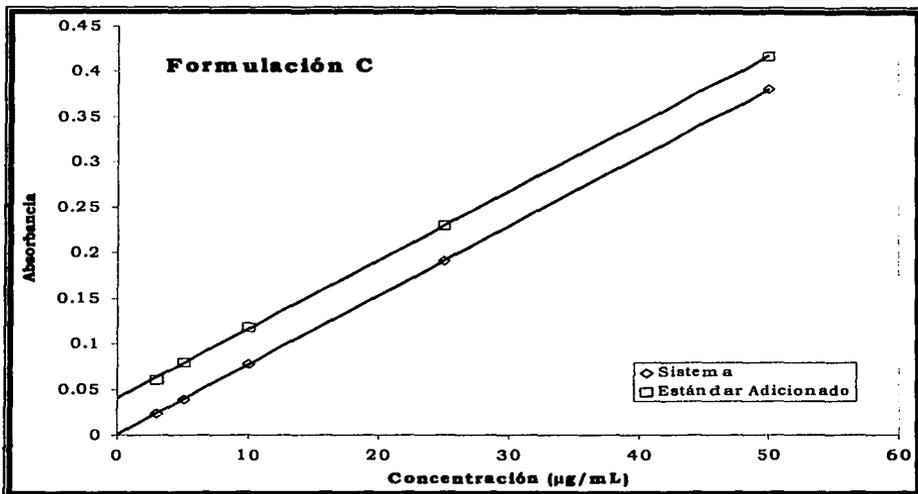


FIGURA 6 Validación del Método para la formulación C por Estándar Adicionado

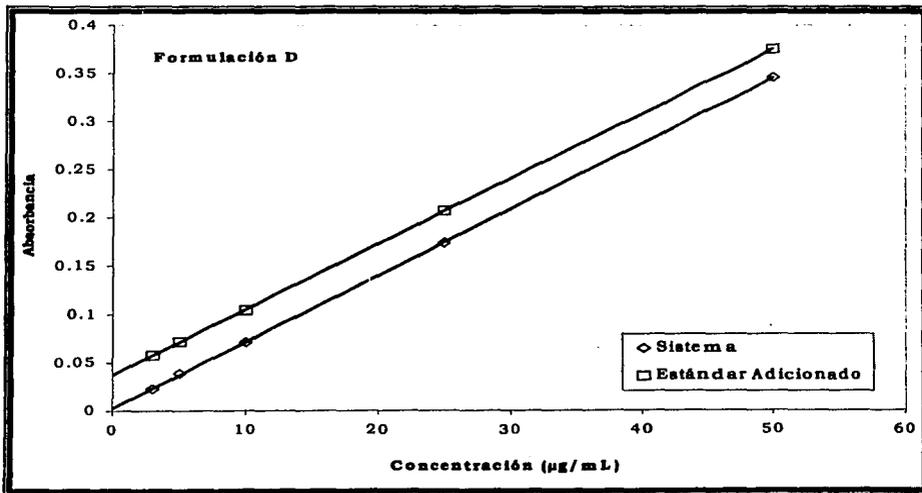


FIGURA 7 Validación del Método para la formulación D por Estándar Adicionado

En las graficas anteriores podemos observar la influencia de los excipientes en cada formulación, en la formulación A, C y D el comportamiento entre las curvas es paralelo lo cual nos habla de pendientes similares, es decir no hay presencia de un error proporcional.

Para la formulación B se puede notar el error proporcional el cual se hace notar por un cambio de pendientes entre las curvas. Este tipo de desviación se corrige al llevar a cabo la técnica del estándar adicionado.

### 4.3. Perfiles de Disolución

Una vez que se llevaron a cabo los perfiles y los cálculos correspondientes de % disuelto . Se realizó la evaluación comparativa de los mismos por medio de la prueba de factor de similitud "f<sub>2</sub>".

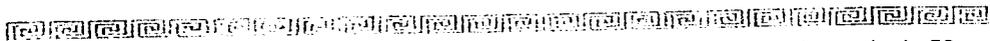
Para el medicamento de referencia ("A") se verifico la homogeneidad entre lotes obteniendo un valor de  $f_2 = 64$ . Lo que nos indica reproducibilidad y uniformidad del producto, por lo que se optó por tomar el promedio de los dos perfiles como referencia para comparar los medicamentos de prueba, obteniéndose los siguientes % disueltos promedio para cada producto, que muestra la tabla XXVI y los perfiles en la figura 8.

**Tabla XXVI PORCENTAJES DISUELTOS DE CADA FORMULACIÓN**

Tiempo (min.)	%Disuelto (promedio)				
	A	B1	B2	C	D
5	74	72	74	62	77
10	89	79	78	82	86
15	92	82	81	88	92
20	93	84	82	90	94
30	94	88	84	92	98
45	95	91	86	95	98
60	97	92	89	98	102

Ver apéndice II.





En cuanto a los valores de  $f_2$ , todos los productos entran dentro del intervalo de 50 a 100, por lo tanto tienen perfiles similares. Esto nos indica que las formulaciones analizadas son intercambiables.



## CONCLUSIONES

## **5. CONCLUSIONES**

- Todos los productos analizados cumplen con las pruebas de control de calidad establecidas por la NOM-177-SSA1-1998 y la FEUM (valoración y uniformidad de contenido, prueba de disolución) ; así como las otras pruebas realizadas, dureza, friabilidad.
- El Método Analítico (Sistema y Método) para cuantificar Clorhidrato de Ambroxol fue adecuado para evaluar y cumplir con linealidad y precisión para el sistema analítico y linealidad, exactitud, precisión y estabilidad de la muestra
- De la evaluación comparativa de los perfiles de disolución de los medicamentos de prueba con respecto al medicamento innovador a través de la prueba de factor de similitud, no mostraron diferencias significativas ( $f > 50$ ), por lo que los productos analizados pueden considerarse como intercambiables.



## ***BIBLIOGRAFÍA***

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación, Primera Sección.
2. Martindale The Extra Pharmacopeia, 28 th edition, The Pharmaceutical Press, London, (1982)
3. Epidemiología, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, SSA, No 4, Vol 19, Semana 4, (2002),pp 9
4. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas DEF. Ediciones PLM 2000, 46 edición, México, (2000), pp 760,1298,1300.
5. Jensen, Fisiología, Editorial Iberamericana, México, (1973), pp 1161
6. Fernández E., Biofarmacia, tomo I, Instituto Politécnico Nacional, 1a edición, México, (1997), pp 1-16,19-59,144-207.
7. A. Arancibia, R. Peza, Biodisponibilidad de Medicamentos, Universidad de Chile, Chile, (1992), pp 22-30, 165-181.
8. J. Labaune, Manual de Farmacocinética, Masson S.A, Barcelona, (1991), pp 18,17
9. Cárdenas, H. Aspectos Biofarmacéuticos de la evaluación de un medicamento. Universidad Autónoma Metropolitana. 1a edición, México, pp1996.19-105
10. U.V. Banakar, PhD, Welcome to The Modern Dissolution Laboratory, Vankel, (1999), pp 4-10,21-31,.79-113.
11. J.W. Moore, H.H. Flanner, Mathematical Comparison of Dissolution Profiles, Pharmaceutical Technology, Vol. 20, June, (1996), pp 54-74.

12. S.A. Qureshi, J. Shabnam, Cause of high variability in drug dissolution testing and its impact on setting tolerances, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.12, (2001), pp 271-276.
13. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM, 7a edición, México, pp1067-68, pp 245-51
14. United States Pharmacopeia USP XXXIII, 24th rev; U.S. Pharmacopeial Convention Rickville. MD, Washington, pp 1941-43, 2051-2056
15. First Supplement to USP 24 and to NF 19, Official: January 1, 2000, US Pharmacopeial Convention Rickville MD Washington, pp 2056-2061
16. R. Löbenberg, G.L. Amidon, Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 50, (2000), pp 3-12.
17. G.L. Amidon, H. Lennrnäs, V. P. Shah, J.R. Crison, A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic of in vitro Drug Classification: The Correlation of in Vitro Product Dissolution and in Vivo Bioavailability, Pharmaceutical Research, Vol. 12, No. 3, (1995),pp. 413-420.
18. Cardone J.M., Palermo J.P., Sybrandt L.B., Potencial Error in Single-Point Ratio Calculations Based on Linear Calibration Curves with a Significant Intercept, Analytical Chemistry, Vol. 52, No.6, (1980), pp 1188-1191
19. J. Cardone, New Technique in Chemical Assay Calculations. 1. A Survey of Calculational Practices on a Model Problem., Analytical, Chemistry, Vol. 58, No.2, (1986), pp. 433-437
20. J. Cardone, New Technique in Chemical Assay Calculations. 1. Correct Solution of the Model Problem and Related Concepts, Analytical, Chemistry, Vol. 58, No.2, (1986),pp.438-445

21. Cardone J. M. , Detection and Determination of Error in Analytical Methodology, Part I, In the Method Verification Program, Journal Association Off. Analytical Chemistry, Vol. 66, No. 5, (1983), pp 1257-1282
22. Cardone J. M. , Detection and Determination of Error in Analytical Methodology, Part II, In the Method Verification Program, Journal Association Off. Analytical Chemistry, Vol. 66, No. 2, (1983), pp 1283-1293
23. Castells R. C., Systematic errors: detection and correction by means of standard calibration, Youden calibration and standard additions method in conjunction with a method response model, Analytica Chimica Acta, Vol. 423, (2000), pp 179-185

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**



# APÉNDICE I

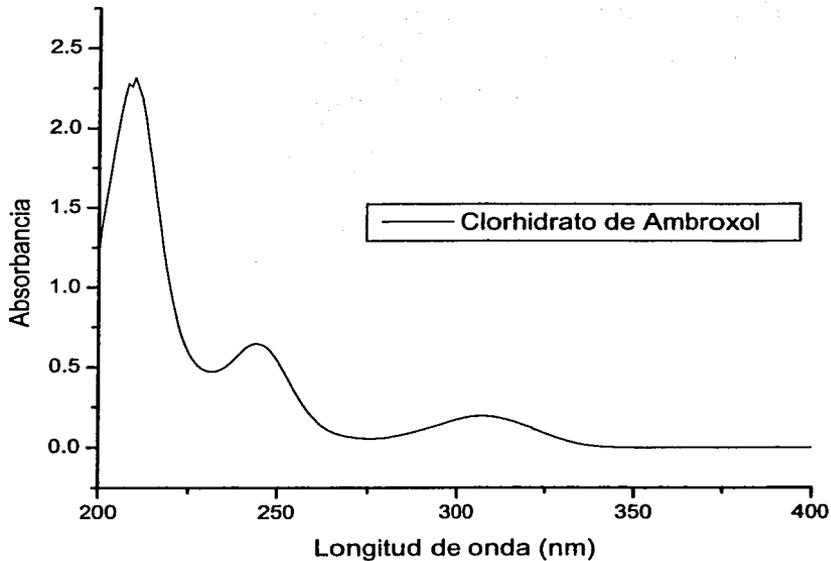
## 7. APÉNDICE I

### ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE CLORHIDRATO DE AMBROXOL

**Concentración:** Clorhidrato de Ambroxol 10 µg/mL

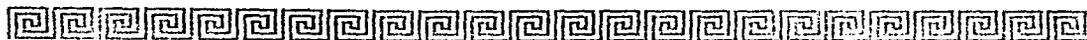
**Longitud de onda:** 200 nm – 400 nm

**Blanco y medio:** H<sub>2</sub>O





## *APÉNDICE II*



## 8. APÉNDICE II

### RESULTADOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE CADA FORMULACIÓN.

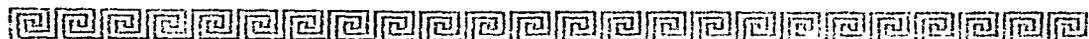
#### FORMULACIÓN A

##### PORCENTAJES DISUELTOS DE LA FORMULACIÓN A1

Tiempo (min.)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom	Dev St	CV %
5	75.4	83.4	86.4	75.0	75.0	72.0	80.6	66.1	78.7	79.9	80.0	79.8	77.69	5.37	6.91
10	88.0	91.6	94.2	91.9	84.6	90.1	91.7	91.2	88.8	90.9	91.4	92.2	90.54	2.47	2.72
15	89.6	92.6	95.5	92.7	87.9	90.4	93.7	92.0	91.1	91.2	93.4	92.5	91.88	2.02	2.20
20	91.0	93.3	97.5	94.1	89.1	92.1	94.1	92.9	92.8	92.2	93.2	93.2	92.95	2.00	2.16
30	91.8	93.8	97.8	94.0	90.5	93.1	93.7	90.4	93.8	95.0	94.4	93.4	93.48	1.99	2.13
45	95.5	93.6	100.2	95.6	90.6	95.3	96.1	91.1	94.4	93.2	93.2	94.9	94.47	2.50	2.64
60	97.3	98.8	100.5	98.7	90.6	96.3	96.9	92.3	93.6	98.6	93.2	96.9	96.14	3.03	3.15

##### PORCENTAJES DISUELTOS DE LA FORMULACIÓN A2

Tiempo (min.)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom	Dev St	CV %
5	67.0	62.4	76.2	84.1	71.6	69.6	70.6	73.5	79.5	74.6	72.0	55.0	71.3	7.6	10.7
10	88.7	80.9	90.3	90.9	90.5	86.2	91.2	86.1	89.3	87.3	87.3	81.8	87.5	3.4	3.9
15	93.1	89.9	94.5	94.9	97.2	93.0	94.7	93.2	94.9	92.6	94.6	88.1	93.4	2.4	2.6
20	93.6	96.7	96.7	97.8	97.3	95.2	93.9	91.5	97.5	93.8	94.2	92.8	95.1	2.1	2.2
30	97.7	99.2	97.4	97.4	98.5	95.7	94.8	94.8	96.3	93.5	93.9	95.9	96.2	1.8	1.9
45	100.1	98.9	99.8	98.7	98.4	96.2	94.8	93.2	93.1	93.0	92.7	96.3	96.3	2.9	3.0
60	101.9	99.0	99.7	101.5	99.9	99.9	95.1	94.1	97.1	98.7	94.6	94.6	98.0	2.8	2.9



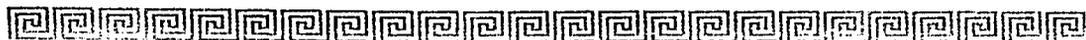
## FORMULACIÓN B

### PORCENTAJES DISUELTOS DE LA FORMULACIÓN B1

Tiempo (min.)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom	Dev St	CV %
5	67.2	61.9	77.5	75.4	66.9	61.0	70.8	66.3	72.8	73.2	72.0	101.3	72.2	10.5	14.5
10	81.5	83.6	80.5	89.0	84.1	67.8	77.5	74.0	79.6	80.2	78.8	77.4	79.5	5.3	6.7
15	84.3	85.2	86.2	89.9	86.0	76.2	80.9	79.4	80.7	82.2	79.2	77.8	82.3	4.0	4.9
20	86.7	85.3	86.4	90.0	90.3	81.0	83.9	83.8	82.4	85.4	81.9	81.1	84.8	3.1	3.7
30	89.1	89.2	91.1	95.6	93.7	83.5	86.0	86.1	85.8	90.0	88.3	84.3	88.5	3.7	4.2
45	93.2	89.4	93.9	98.9	94.3	86.7	90.2	87.2	91.4	93.8	90.3	87.4	91.4	3.6	3.9
60	96.3	91.5	95.1	102.1	93.0	91.5	89.8	85.4	91.5	95.6	92.5	88.8	92.8	4.2	4.6

### PORCENTAJES DISUELTOS DE LA FORMULACIÓN B2

Tiempo (min.)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom	Dev St	CV %
5	78.6	76.5	70.3	69.8	69.5	75.3	75.1	71.6	76.4	76.8	72.8	77.8	74.2	3.3	4.4
10	80.9	82.5	75.7	72.5	82.1	80.3	75.3	77.3	79.7	80.4	75.1	81.0	78.6	3.2	4.1
15	85.8	86.4	78.4	79.2	82.7	75.6	78.1	81.2	82.8	84.2	81.0	84.0	81.6	3.3	4.1
20	82.8	85.0	80.0	80.6	83.9	79.3	80.7	83.1	84.1	85.5	82.9	86.5	82.9	2.3	2.8
30	80.6	84.9	80.7	81.7	88.3	81.2	83.0	82.0	87.9	88.2	83.1	88.3	84.2	3.2	3.8
45	88.8	87.3	80.2	81.5	90.3	81.4	86.3	85.8	84.5	89.1	87.6	98.9	86.8	5.0	5.8
60	89.9	93.0	86.1	84.4	89.0	84.0	86.7	89.9	90.6	92.5	91.6	92.4	89.2	3.2	3.6



## FORMULACIÓN C

### PORCENTAJES DISUELTOS DE LA FORMULACIÓN C

Tiempo (min.)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom	Dev St	CV %
5	61.2	64.8	50.9	66.9	59.7	66.6	60.3	62.2	71.4	56.4	66.9	66.9	62.9	5.6	8.9
10	79.5	81.2	72.8	83.9	79.7	79.5	87.9	83.7	99.0	82.7	80.0	80.0	82.5	6.3	7.7
15	88.4	86.8	82.6	90.8	88.6	85.6	88.5	91.4	90.1	90.0	92.5	84.6	88.3	2.9	3.3
20	91.5	90.6	86.6	95.5	92.5	90.0	94.4	93.4	93.5	87.1	90.9	79.2	90.4	4.4	4.9
30	94.0	90.6	88.2	94.8	95.7	89.9	93.4	94.9	94.0	91.5	94.9	89.5	92.6	2.5	2.7
45	99.7	95.5	92.0	98.0	99.5	94.9	99.4	95.8	95.2	96.2	91.4	92.8	95.9	2.9	3.0
60	100.7	98.9	92.5	102.1	99.7	96.2	102.2	102.3	95.9	96.1	96.0	97.7	98.3	3.1	3.2

## FORMULACIÓN D

### PORCENTAJES DISUELTOS DE LA FORMULACIÓN D

Tiempo (min.)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom	Dev St	CV %
5	82.9	85.5	77.5	77.9	87.9	84.3	84.2	80.6	67.3	80.5	44.1	73.3	77.2	11.9	15.4
10	91.5	87.6	88.8	86.2	94.2	91.1	88.3	86.7	83.4	86.4	65.8	83.6	86.1	7.1	8.3
15	101.1	91.7	97.7	91.5	102.6	100.5	94.8	91.0	90.1	90.5	71.2	87.7	92.5	8.3	9.0
20	101.4	101.4	94.7	95.2	101.9	100.6	99.7	93.2	90.3	93.2	75.6	91.1	94.9	7.4	7.8
30	110.3	98.8	99.7	99.0	107.0	105.7	97.3	96.5	91.7	93.7	82.9	94.6	98.1	7.4	7.5
45	106.4	98.9	90.8	93.8	88.4	104.4	103.3	101.0	101.1	101.4	95.0	96.5	98.4	5.6	5.7
60	107.5	103.2	102.3	101.6	106.4	103.9	106.0	101.6	106.7	95.3	93.2	98.3	102.2	4.6	4.5