

00524
88



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**PROPUESTA DE METODOLOGÍA PARA
LA EVALUACIÓN DE SIMILITUD DE
MEDICAMENTOS GENÉRICOS
INTERCAMBIABLES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
TERESA LEGORRETA DÍAZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



MÉXICO, D.F.

**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

2003.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo intelectual.

NOMBRE: Teresa Legorreta Díaz

FECHA: 10-NOV-03

FIRMA: [Firma manuscrita]

JURADO ASIGNADO:

- PRESIDENTE:** PROF. FUENTES NORIEGA INÉS
- VOCAL:** PROF. CONSUELO AYALA MONDRAGÓN
- SECRETARIO:** PROF. MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
- 1ER. SUPLENTE:** PROF. JOSE JESÚS ALVARADO PÉREZ
- 2DO. SUPLENTE:** PROF. MA. DE LOS DOLORES CAMPOS ECHEVERRÍA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:
PRODUCTOS MAVI S.A. DE C.V.
OSA MENOR # 197 COL. PRADO CHURUBUSCO. MÉXICO D.F.

ASESORA: Q. F. B. MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

[Firma manuscrita]

SUSTENTANTE: TERESA LEGORRETA DÍAZ

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mis padres Alicia y Alfredo:

Porque siempre han dado lo mejor de sí para que lograra superarme, apoyandome incondicionalmente en cada momento de mi vida. Con todo mi amor les dedico esta tesis.

A mis hermanos Martha, Rafa, Blanca, Agustín, Mary, Vero y Margarita.

Por su comprensión, ayuda y cariño. Gracias.

A mi amiga Claudia:

A tí, que fuiste una parte muy importante para lograr realizar este trabajo, ya que con tus consejos, me impulsaste a seguir adelante. Con cariño te dedico esta tesis.

A mi amiga Esther:

Porque, además de ser mi asesora, haz sido mi maestra en muchos aspectos de mi vida, y sin tu ayuda no hubiera sido posible realizar este trabajo. Gracias por todô.

A todos mis amigos:

Porque cada uno ellos forma una pieza muy importante en mi vida, gracias por su amistad, cariño y comprensión.

A la UNAM y la Facultad de Química:

Por abrirme sus puertas y brindarme la oportunidad de compartir un mundo lleno de conocimientos. Gracias.

Tere.

TABLA DE CONTENIDO	Página
Capítulo 1. - Introducción -----	5
Capítulo 2. - Marco Teórico -----	8
2.1 Antecedentes -----	9
2.2 Importancia de los Medicamentos GI -----	10
2.3 Definiciones -----	10
2.4 Características de las Formas Farmacéuticas Analizadas -----	12
2.5 Componentes Principales de las Formas Farmacéuticas Sólidas Orales ---	15
2.6 Variables de Manufactura Críticas -----	16
2.7 Disolución -----	17
2.8 Evolución de la Prueba De Disolución -----	21
2.9 Teorías de Disolución -----	23
2.10 Prueba de Disolución -----	26
2.11 Correlación <i>In Vivo-In Vitro</i> (IVIVC) -----	45
2.12 Enfoque de la FDA -----	49
2.13 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) -----	50
2.14 Evaluación de la Intercambiabilidad Según NOM-177-SSA1-1998 --	52
Capítulo 3.- Objetivos -----	63
Capítulo 4.- Planteamiento del Problema -----	65
Capítulo 5.- Hipótesis -----	68
Capítulo 6.-Procedimiento Experimental -----	70
Capítulo 7.- Resultados y su Análisis -----	120
Capítulo 8.- Conclusiones -----	195
Capítulo 9.- Bibliografía -----	198
Capítulo 10.- Anexos -----	203

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1. - INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se citan las principales pruebas que deben tomarse en cuenta para la evaluación de la intercambiabilidad de los medicamentos así como los fundamentos teóricos que dieron origen a las mismas. Estas pruebas tienen como guía los lineamientos de la NOM-177-SSA1-1998 y entre ellas sobresalen: Los perfiles de disolución y las pruebas de bioequivalencia

La Secretaría de Salud clasificó a los Medicamentos Genéricos Intercambiables en tres categorías:

TIPO A) Medicamentos que están en solución como por ejemplo: inyectables, soluciones orales, tópicas, oftálmicas, gases, cremas, ungüentos, pomadas, etc. Para establecer la intercambiabilidad de este grupo solo se exige cumplir los lineamientos del NOM-059-SSA1-1993.

TIPO B) Incluye todos los sólidos orales. La intercambiabilidad está dada, además de cumplir con la NOM-059-SSA1-1993, por los perfiles de disolución.

TIPO C) En este grupo se encuentran medicamentos como: sólidos con margen terapéutico estrecho, antibióticos por vía oral, formas de liberación modificada, etc. La intercambiabilidad para este grupo se basa en la prueba de bioequivalencia.

En este caso no trataremos estudios de bioequivalencia y nos centraremos en las pruebas previas a la misma, considerando que éstas son acumulativas en los medicamentos del grupo C, es decir, antes de la evaluación de la bioequivalencia se realizan pruebas de perfil de disolución para conocer el comportamiento del producto y su diferencia con el Innovador y así poder "asegurar" o disminuir el riesgo de que el producto evaluado no sea intercambiable evitando pérdidas económicas muy grandes debidas a los elevados costos de estos estudios sin resultados favorables.

La metodología que se propone se enfoca a la parte de análisis químico, y aunque también se deben tener controles previos a la obtención de las muestras, tales como procesos validados y basados en las Buenas Prácticas de Fabricación, éstos sólo se mencionan en la parte teórica y se considera que se cumple con ellos al evaluar el producto.

Para efectos prácticos, en este trabajo, la evaluación de la intercambiabilidad la dividimos en tres partes: pruebas previas al uso del disolutor (Calibración de equipos), pruebas previas a la evaluación de la

intercambiabilidad (Validación de Métodos de disolución) y Pruebas de Intercambiabilidad (Perfil de disolución, Valoración y Uniformidad de dosis).

Así, se propone la metodología y la aplicación de la misma para la evaluación de medicamentos susceptibles a ser evaluados por un laboratorio 3º autorizado para las pruebas de perfil comparativo de disolución para los productos: Nitrofurantoína cápsulas y Loratadina tabletas.

La Loratadina es un antihistamínico que se utiliza para la prevención y tratamiento de los síntomas asociados a la rinitis alérgica, tanto estacional como crónica y vasomotora (estornudos, rinorrea y prurito nasal, ocular y faríngeo). Así mismo está indicado en la prevención y tratamiento de la conjuntivitis alérgica secundaria a alérgenos por inhalación o por alimentos. Pertenece a la categoría B para evaluar su intercambiabilidad de acuerdo con lo establecido por la Secretaría de Salud (SSA) (ver anexo 1).

La Nitrofurantoína es un bactericida *in vitro* para la mayoría de los gérmenes patógenos Gram positivos y Gram negativos de las vías urinarias. Su mecanismo de acción parece ser dependiente de la formación de productos intermedios por reducción. La Nitrofurantoína es rápida y completamente absorbida a través del tracto gastrointestinal. La tasa de absorción es dependiente del tamaño de los cristales. La forma macrocristalina es absorbida y eliminada más lentamente, así como también produce concentraciones séricas menores en comparación con otra forma de cristales. Pertenece a la categoría B para su evaluación de intercambiabilidad de acuerdo a lo establecido por la SSA (ver anexo 1).

CAPÍTULO 2
MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 2. - MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

A partir del surgimiento de la ley de Patentes y después de la firma del TLC en 1994 comienzan a surgir principios activos de productos farmacéuticos sintetizadas por laboratorios de dudosa procedencia que no poseían un Control de Calidad de sus productos, lo que originó que al administrarse en el organismo no se lograra el efecto terapéutico adecuado.¹

Esto ocasionó que el gobierno tratara de poner orden a todas estas copias realizando algunas modificaciones dentro de la Ley General de Salud. Así, desde 1997 se contempló la inclusión de la figura del "Medicamento Genérico Intercambiable" (GI), en la búsqueda de brindar, a precios accesibles, medicamentos que conserven íntegras sus características terapéuticas y de inocuidad.¹

El concepto de medicamento GI¹ se regula por primera vez en México, en marzo de 1998 al surgir la NOM-EM-003-SSA1-1998 en la cual se establecen los criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos intercambiables y los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados².

En ese mismo año la Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Insumos para la Salud, emite el Marco regulatorio de los Medicamentos Intercambiables, que se establece en la NOM-177-SSA1-1998. Esta Norma Oficial Mexicana³ aparece en el Diario Oficial de la Federación el 7 de mayo de 1999 y establece los criterios y requisitos que deben observarse en la realización de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, así como los requisitos a que se deberán sujetar los establecimientos que lleven a cabo dichas pruebas.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria³ en el territorio nacional para todos los establecimientos que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.

La Secretaría de Salud, a través del Consejo de Salubridad General, publica los acuerdos referentes a las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y determina las pruebas que deberán aplicarse⁴.

El registro de los medicamentos GI tiene su fundamento legal¹ en la Ley General de Salud, en el Reglamento de Insumos para la Salud⁵ y en la NOM-072-SSA1-1993⁶.

2.2 IMPORTANCIA DE LOS MEDICAMENTOS GI

- ◆ Debido a que no tienen grandes inversiones en publicidad⁷ se genera una disminución en el costo de los medicamentos ayudando así a los pacientes en los países donde tienen que pagar por sus medicinas, ahorrando dinero y no colapsándose financieramente cuando se enfermen. Por otra parte ayuda a los países a llevar sus presupuestos del cuidado de la salud, a niveles bajos requeridos.
- ◆ Provoca el surgimiento de una competencia en precios después de la expiración de la patente⁸, misma que aumenta su mercado y conduce a un mejor uso de sus recursos y hace que las compañías se concentren en actividades especiales de investigación y aceleren el desarrollo.
- ◆ La competencia de genéricos no destruye compañías con investigación y desarrollo, sino que es uno de los factores más importantes que contribuye a innovaciones.
- ◆ Además, al tener fármacos con diferentes formulaciones en el mercado, se crean políticas automáticas de sustitución de los mismos⁸.

2.3 DEFINICIONES

Algunas definiciones incluidas en la NOM-177-SSA1-1998⁹ son:

****MEDICAMENTO:** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

****MEDICAMENTO GENÉRICO:** Producto Farmacéutico terminado que se desarrolla, fabrica y comercializa después de que la patente para el ingrediente activo ha expirado.

****MEDICAMENTO GENÉRICO INTERCAMBIABLE:** 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 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 Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica.

****MEDICAMENTO PRUEBA:** Medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método de manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven, que cumple los estándares de calidad oficiales establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y se fabrica conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.

****MEDICAMENTO INNOVADOR:** Aquel medicamento que cuenta con la patente a nivel mundial.

****MEDICAMENTO DE REFERENCIA:** Es aquel medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los siguientes criterios:

- 1) Medicamento Innovador
- 2) En caso de no existir, cualquiera de los siguientes en el orden que aparecen:
 - 2.1) Producto cuya bioequivalencia esté determinada.
 - 2.2) Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad.
 - 2.3) Producto con la correlación *in vivo*-*in vitro* establecida.

****EQUIVALENTE FARMACÉUTICO:** Es aquel que posee la misma sustancia activa con la misma concentración, la misma forma farmacéutica, que cumple con las especificaciones de la FEUM u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

****PERFIL DE DISOLUCIÓN:** Determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

****PRUEBA DE DISOLUCIÓN:** prueba física en la que se mide la capacidad que tiene, tanto el fármaco puro como el que esta contenido en una forma

farmacéutica sólida para disolverse en condiciones controladas de temperatura y composición del medio.

****BIODISPONIBILIDAD:** Se define como la cantidad y velocidad con que un fármaco inalterado llega a la circulación general a partir del medicamento en que fue administrado.

En México, la Secretaría de Salud acordó clasificar a los medicamentos en tres grupos o categorías (de acuerdo a lo establecido en la Ley General de Insumos para la Salud)⁵ para decidir que pruebas se deberían realizar para demostrar su intercambiabilidad:

TIPO A) Incluye los medicamentos que están en solución como por ejemplo: inyectables, soluciones orales, tópicas, oftálmicas etc., gases, etc. así como las cremas, ungüentos, pomadas, etc. La prueba que se establece para la evaluación de la intercambiabilidad de este grupo consiste en seguir los lineamientos de la NOM-059-SSA1-1993⁹, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Farmacéutica, dedicados a la Fabricación de Medicamentos.

TIPO B) Incluye todos los sólidos orales. La intercambiabilidad para este grupo esta dada, además de cumplir con la NOM-059-SSA1-1993, por las pruebas comparativas de perfiles de disolución.

TIPO C) En este grupo se encuentran medicamentos como: sólidos con margen terapéutico estrecho, antibióticos por vía oral, formas de liberación modificada, etc. La intercambiabilidad para este grupo se basa en la prueba de bioequivalencia.

2.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS ANALIZADAS.

Cápsulas: Son formas farmacéuticas en las que el fármaco está incluido en un contenedor o cubierta soluble de gelatina. Las cápsulas de gelatina pueden ser duras o blandas. La idea fundamental de su empleo es que una cápsula representa una dosis, de uno o más fármacos, pueden ser de varias formas y capacidades. Los contenidos pueden ser sólidos, líquidos o de consistencia pastosa¹⁰.

Tabletas: Son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas o moldeo¹⁰.

Aunque la mayoría de las veces las tabletas son discoidales, también pueden ser redondas, ovales, oblongas, cilíndricas o triangulares. Pueden diferir mucho en tamaño y peso según la cantidad de principio activo que contienen y el método de administración ¹¹.

En las tabletas la posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta. La diversidad de subformas y denominaciones denotan variantes sea en la composición, el uso, el sitio de aplicación, la técnica de manufactura, etc.

Existen tres métodos generales para preparar tabletas¹² por compresión:

- 1) método de granulación vía húmeda (figura 1)
- 2) método de granulación vía seca (figura 2)
- 3) compresión directa (Figura 3).

Los siguientes diagramas ilustran los pasos que componen cada método.

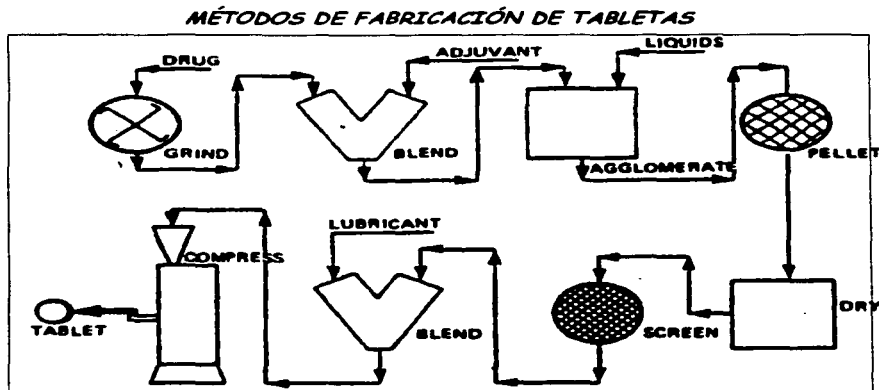


FIGURA 1.- COMPRESIÓN DE TABLETAS POR VÍA HÚMEDA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

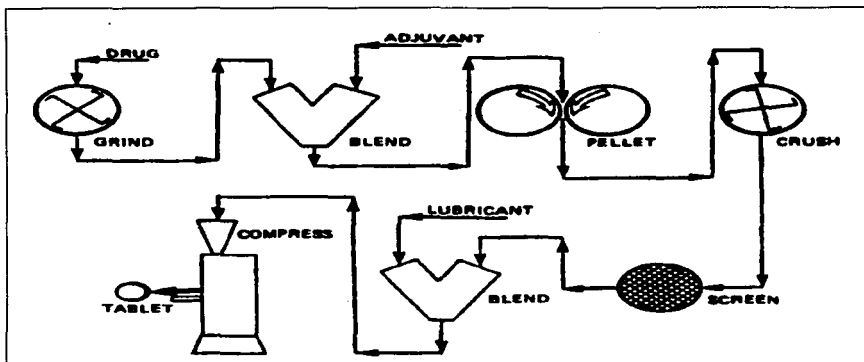


FIGURA 2.- COMPRESIÓN DE TABLETAS POR VÍA SECA

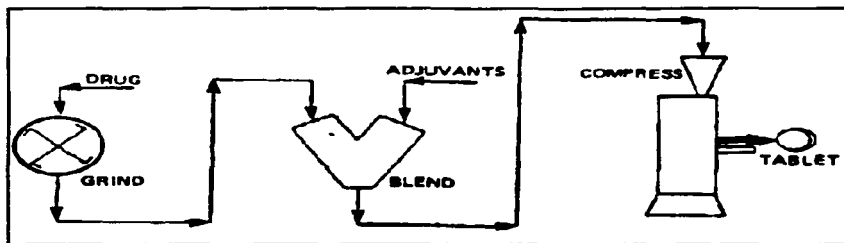


FIGURA 3.- COMPRESIÓN DIRECTA

Los métodos de producción en gran escala que se usan para la preparación de las formas farmacéuticas sólidas, requieren la presencia de otros materiales además de los componentes activos¹¹.

Se pueden incluir en la formulación aditivos para mejorar el aspecto físico y la estabilidad o bien para contribuir a la desintegración después de su administración. Estos componentes presuntamente inertes así como los métodos de producción empleados, influyen en algunos casos sobre la liberación del fármaco¹³.

Después de la compresión, las tabletas deben poseer una cantidad de atributos adicionales como aspecto, dureza, capacidad para desintegrarse, características de disolución apropiadas y uniformidad, que también son influenciadas por el método de preparación y por los excipientes que hay en la formulación. En la preparación de las tabletas, el formulador debe conocer la influencia que los componentes y los métodos de preparación, podrían tener sobre la biodisponibilidad de los componentes activos, y por ende sobre la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica¹¹.

2.5 COMPONENTES PRINCIPALES DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES¹¹

Además del componente activo o terapéutico las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes. Estos últimos se conocen como aditivos o excipientes a los que se puede clasificar de acuerdo a la función que cumplen en la tableta terminada.

El primer grupo contiene los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias de la formulación. Estos materiales son: 1) diluyentes, 2) cohesivos y 3) deslizantes y lubricantes.

El segundo grupo de aditivos contribuye a impartir características físicas deseables a la tableta terminada y comprende 1) desintegrantes, 2) colorantes, y en el caso de tabletas masticables, 3) saborizantes y agentes edulcorantes.

Aunque a estos materiales añadidos se les califica de inertes cada vez es más evidente que existe una relación importante entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen.

Los estudios de preformulación revelan que influyen sobre la estabilidad, biodisponibilidad y los procesos en los cuales se preparan las formas de dosificación.

Diluyentes: Aumenta el volumen a efectos de que la tableta tenga tamaño práctico para comprimirla. Entre los más utilizados se encuentran: fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón y azúcar en polvo.

Cohesivos: Imparten a la formulación una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades

de fluidez mediante la formación de gránulos de la dureza y tamaño que se desean. Los aditivos que se suelen usar como cohesivos son: almidón, gelatina y azúcares como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa.

Lubrificantes: Impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reduce la fricción de las tabletas de la cavidad de la matriz y puede mejorar la fluidez de la granulación en la fabricación de tabletas.

En la mayoría de los casos los lubricantes son materiales hidrófobos. La mala elección o las cantidades excesivas de estos pueden hacer que las tabletas se impermeabilicen, de modo que se desintegren mal y el fármaco no se disuelva bien.

La mezcla prolongada del lubricante en una granulación puede influir mucho sobre la dureza, tiempo de desintegración y desempeño de disolución de las tabletas resultantes.

Deslizantes: Todas aquellas sustancias que mejoran las características de fluidez de una mezcla de polvos, siempre se agrega en estado seco justo antes de la compresión.

Desintegrantes: Son todas aquellas sustancias o mezcla de sustancias que se añaden a una tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de administrarla.

Colorantes: Mejoran el aspecto de la forma farmacéutica, mantienen un control del producto durante su preparación y también sirve de identificación para el usuario.

2.6 VARIABLES DE MANUFACTURA CRÍTICAS¹⁴.

Las variables de manufactura críticas incluyen a los materiales y métodos involucrados en el proceso de fabricación, que pueden afectar significativamente la liberación del fármaco; desde su formulación y hasta su biodisponibilidad. Entre ellos están: materias primas, procesos y equipos envueltos en la manufactura ^{15, 16}. Ejemplos de estas variables son : tamaño de partícula del principio activo, área superficial, cristalización, calidad de excipientes, orden de mezclado de ingredientes, desintegrantes, tipo de granulador, cantidad de líquido aglutinante, duración de la granulación, intensidad de la granulación, forma de la tableta, diámetro, dureza de las tabletas/ fuerza de compresión, revestimiento y escalado, entre otras¹.

A menos que estas variables críticas sean identificadas y controladas, no se considera validado el proceso de manufactura del producto, ya que no es de la calidad reproducible. Por tanto, el producto no puede ser comercializado aunque cumpla con el control de calidad (punto Q) ¹⁵.

2.7 DISOLUCIÓN

El papel del proceso de disolución en la eficacia de una forma farmacéutica sólida (comprimido, cápsula, etc.) ha sido objeto de extensas investigaciones en las últimas décadas. El proceso de absorción de fármacos a nivel del tracto gastrointestinal está controlado con la velocidad con que estos se disuelven en los medios fisiológicos que allí se encuentran, ya que el mecanismo más generalizado de absorción es el de la difusión pasiva de las moléculas disueltas, especialmente bajo su forma no ionizada, a través del epitelio gastrointestinal¹⁷.

Si la velocidad de disolución es lenta o incompleta, el nivel sanguíneo alcanzado con este fármaco resultará bajo e insuficiente para lograr un efecto terapéutico adecuado. De ahí que hoy día se conceda enorme importancia a la cinética de disolución de fármacos a partir de una forma farmacéutica sólida cualquiera, y hasta se incluyan técnicas y normas al respecto en los compendios oficiales que regulan el control de calidad de los medicamentos.

Desde el punto de vista macroscópico, la disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea¹⁸. Las partículas así liberadas se distribuyen en la fase disolvente mediante el proceso de difusión que tiene lugar a partir de la superficie del sólido, llegando a ocupar todo el seno de la solución (figura 4).

Para que un fármaco pueda entre otras cosas ejercer su efecto, debe encontrarse en estado molecular libre y disuelto. Cuando un fármaco tiene baja disolución intrínseca, su disolución es el paso limitante o más lento de la cadena de eventos cinéticos (figura 5).

Debe recordarse que el fenómeno de disolución de un fármaco *in vivo* es un fenómeno un tanto complejo e interesante, ya que esta en función entre otros factores de pH del medio, el tamaño de partícula, el estado cristalino, etc.¹

La primera prueba oficial al respecto, fue la denominada "tiempo de desintegración". Esta prueba establece un límite de tiempo para que la forma de dosificación íntegra, se transforme en pequeños gránulos o en masa blanda

inconsistente, al contacto con un volumen dado de líquido y de agitación mecánica¹⁷.

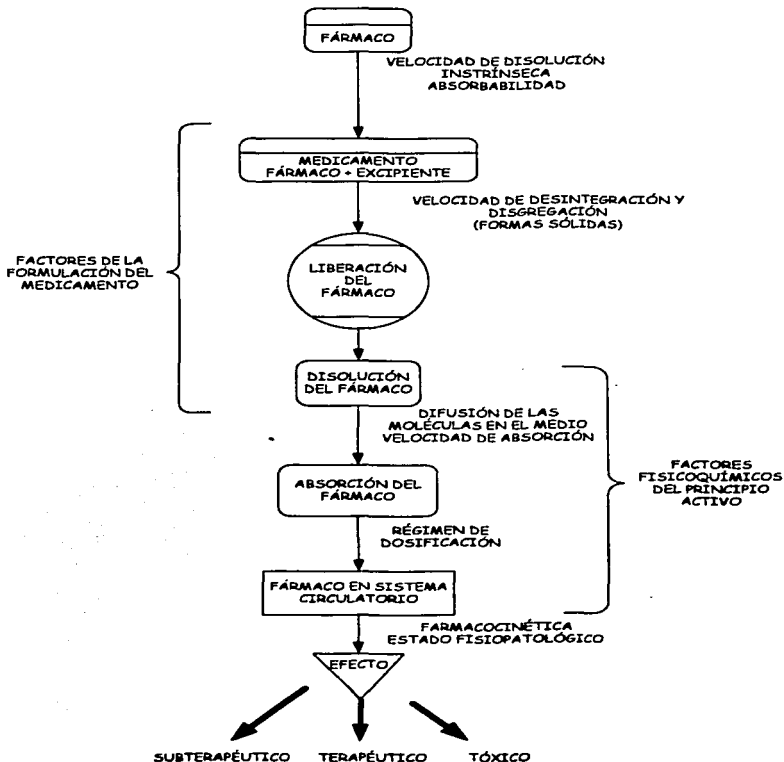


Figura 4.- Efecto terapéutico de un fármaco y factores relacionados

La llamada prueba de disolución para formas farmacéuticas sólidas es un requerimiento de calidad que establecen las farmacopeas y tiene como objeto básico comprobar que el principio activo se libere y disuelva a partir de las formas farmacéuticas sólidas, ya que éstas por sí mismas, son las que presentan las mayores dificultades de humectación y disolución de su principio activo.

Las pruebas de disolución farmacopéicas son útiles para el control de calidad del medicamento, pero no proporcionan información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve¹¹. Sin embargo, puede indicar, en un momento dado, si la materia prima o el proceso de producción están fuera de control.

El perfil de disolución proporciona por un lado mayor seguridad e información acerca del proceso global de disolución, y por otro, una base de datos potencialmente útiles para efectos de correlaciones de disolución *in vitro* con resultados de biodisponibilidad a efecto de establecer la bioequivalencia de productos genéricos¹⁹.

Los estudios de disolución *in vitro*, son importantes ya que permiten establecer el perfil de disolución del fármaco puro (disolución intrínseca), así como del fármaco ya integrado a la forma farmacéutica. Cuando la solubilidad de un principio activo en agua es baja (menos de 5 mg/mL), la adecuada formulación o elección de excipientes, puede favorecer la humectación y disolución del principio activo.¹¹

El perfil de disolución al considerar diversos tiempos permite establecer la velocidad de disolución (Figura 6).

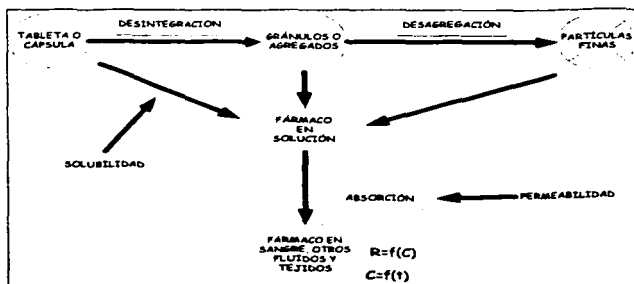


Figura 5 - Proceso de disolución de un fármaco

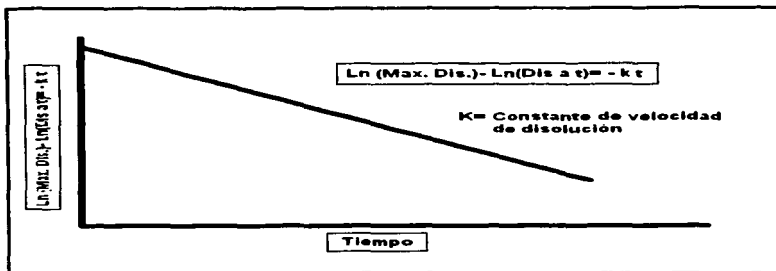


Figura 6 Cálculo de la constante de velocidad de disolución.

Para determinar la velocidad de disolución de los fármacos a partir de formas de dosificación sólidas bajo condiciones estandarizadas, se deben considerar varios procesos fisicoquímicos los cuales incluyen²⁰: las características de humectación de las formas sólidas de dosificación, la capacidad de penetración del medio disolvente dentro de las formas de dosificación, el proceso de hinchamiento y la desintegración (figura 7).

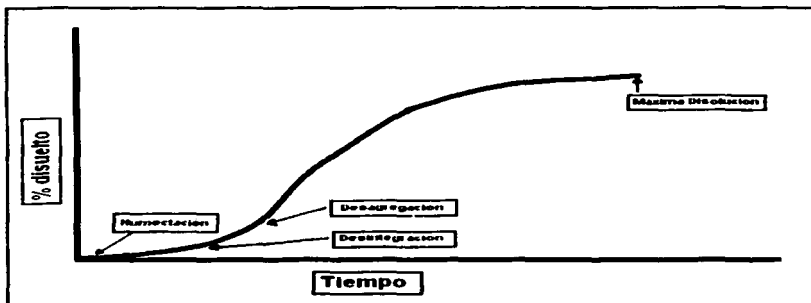


Figura 7. - Perfil de disolución

2.8 EVOLUCIÓN DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

AÑO	DESCUBRIMIENTO
1897	Noyes y Whitney Publicación "La velocidad de disolución de sustancias sólidas en su propia solución" que sugiere que la velocidad de disolución es controlada por una capa de solución saturada que se forma al instante alrededor de la partícula sólida.
1900	Brunner y Tolloczko Comprueban que la velocidad de disolución depende de la estructura química y física del sólido, la superficie expuesta al medio, la velocidad de agitación, la temperatura etc.
1904	Nerst y Brunner Utilizan las leyes de difusión para introducir la relación entre la constante de velocidad de disolución y el coeficiente de difusión en el soluto.
1930	Empiezan experimentos de correlación <i>in vivo - in vitro</i> y biodisponibilidad.
1931	Hixson y Crowell Descubren un modelo matemático describiendo el proceso de disolución.
1932	Es introducido el Solvometro precursor de modernos estudios intrínsecos.
1950	La prueba de desintegración viene como método oficial en la USP XIV
1955	Se incrementa el número de productos que requieren la prueba de desintegración en la USP XV.
1960	Levys y Hayes Utilizan un vaso de precipitado y tres hojas agitando a 30-60 rpm, encontraron diferencias en la velocidad de disolución <i>in vitro</i> de diferentes marcas de tabletas de aspirina y lo relacionaron con el índice de irritación gastrointestinal causado por la lenta velocidad de disolución. La USP-NF reconoce la necesidad de la prueba de disolución.

AÑO	DESCUBRIMIENTO
1960	William Mader y Dr, Lee T. Experimentan con una variedad de canastillas y dispositivos bulliciosos. La USP-NF adopta la rotación de canastillas como aparato para la prueba individual de unidad de dosis.
1970	La USP XVII incorpora por primera vez una prueba oficial de disolución para formas de dosificación sólidas. Se publican 12 monografías con el método oficial de canastillas. Se observan muchas variaciones en los resultados al cambiar de aparato y laboratorio. La FDA y USP impulsan la estandarización de la prueba de disolución.
1975	Se desarrolla la calibración de las pruebas de disolución utilizando canastillas y paletas.
1977	FDA publica la necesidad de realizar pruebas de bioequivalencia.
1978	FDA publica una guía para pruebas de disolución. USP Emite la primera referencia estándar oficial para tabletas calibradoras: <ul style="list-style-type: none"> • cuatro pruebas por cada aparato • tabletas desintegrantes y no desintegrantes • 50 y 100 rpm • No se predefine la frecuencia de la calibración.
1990	Se incorporan dentro de la USP XXII métodos de disolución transdérmica
1995	La USP XXIII añade dos métodos de liberación prolongada reenumerando los diferentes aparatos de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> • aparato 1 canastillas • aparato 2 paletas • aparato 3 cilindro reciprocante • aparato 4 celda de flujo continuo • aparato 5 paleta sobre disco • aparato 6 cilindro • Aparato 7 disco reciprocante.

Tabla 1: Desarrollo histórico.²¹

2.9 TEORÍAS DE DISOLUCIÓN ¹⁸

Las teorías de disolución se han derivado a partir de modelos que consideran las siguientes condiciones:

- A. La disolución de una partícula única de forma esférica, de un compuesto puro.
- B. El volumen del disolvente es entre cinco y diez veces mayor al de saturación; es decir, que la solución final es infinitamente diluida.

Estas condiciones permiten la obtención de expresiones matemáticas sencillas mediante las cuales se puede cuantificar el proceso cinético, a través de la denominada "constante de disolución".

Las teorías de disolución más conocidas son:

1. - Teoría de la capa estacionaria o de difusión. (Nerst y Brunner, 1904).

Esta teoría asume que el proceso de disolución involucra:

- Una primera etapa en la que las moléculas de sólido se solubilizan y equilibran instantáneamente en la interfase, formando una capa estacionaria inherente a la partícula que se disuelve cuya concentración es máxima o de saturación.
- Una segunda capa en la cual la transferencia de masa en la interfase hacia el seno del líquido se efectúa exclusivamente por difusión.
- Se considera que el coeficiente de difusión de las moléculas disueltas de soluto es independiente de su concentración.
- Se considera que el disolvente circula sobre la partícula sólida en una dinámica o régimen de flujo laminar, sin turbulencias (figura 8).

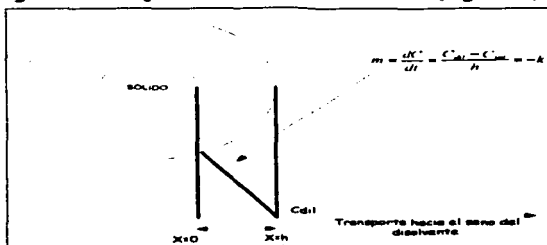


Figura 8.- Esquema del modelo de la capa estacionaria de difusión ($x=0$, $x=h$) propuesto por Nerst y Brunner, para explicar el proceso de disolución sólido en líquido.

2. - Teoría de la renovación superficial o de penetración (Dankwerst, 1951)

Esta teoría establece que:

- No existe una capa estacionaria de saturación alrededor de las partículas sólidas.
- El flujo del disolvente alrededor de las partículas es del tipo turbulento.
- El líquido sobre la superficie del sólido es constantemente reemplazado por disolvente "fresco" o "limpio".

El modelo propuesto por Dankwerst puede ser descrito como una capa muy delgada alrededor de la partícula sólida, de concentración menor a la de saturación, que es expuesta constantemente a disolvente que a su vez, tiene una concentración de soluto menor (disolvente "fresco"), en comparación a la que tiene la capa delgada. Según el modelo, el líquido en forma de remolinos, continuamente expone nuevas superficies del sólido; durante su tiempo de residencia en la interfase, estos paquetes de disolvente incorporan moléculas de soluto, de acuerdo a las leyes de difusión (figura 9).

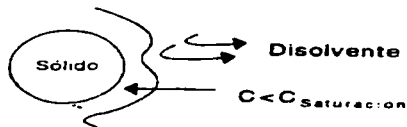


Figura 9.- Esquema del modelo de renovación de superficie propuesto por Dankwerst, para explicar el fenómeno de disolución sólido en líquidos. Remolinos de disolvente desprenden moléculas de soluto y constantemente se renueva la superficie del sólido hacia el líquido, por lo que no existe una capa estacionaria de difusión.

3. - Teoría combinada de Nerst-Dankwerst. (Toor y Machelo, 1958)

Toor y Marchelo propusieron que, el punto de unión entre la teoría de la capa estacionaria y la teoría de renovación superficial, se establece a través del Número de Schmidt (valor que permite determinar las condiciones de contacto entre el soluto y el disolvente). Valores pequeños de este número están asociados a la teoría de la capa estacionaria y a una rápida velocidad de

disolución, y altos valores para este número, están asociados a bajas velocidades de disolución y patrones de flujo turbulentos (figura 10).

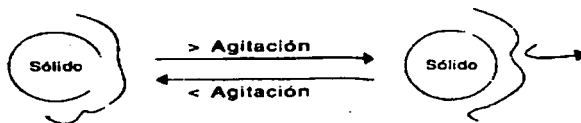


Figura 10.- Esquema representativo de las teorías combinadas de Nernst y de Dankwerst. En condiciones de flujo laminar del disolvente, predomina el modelo de la capa estacionaria de difusión. En condiciones de flujo turbulento, predomina el modelo de Dankwerst para explicar el proceso de disolución del sólido en el líquido.

4. - Teoría de la velocidad limitada de solvatación o de doble barrera (Nedich y Kildsig, 1972).

Esta teoría sugiere que las moléculas de soluto hidratadas, fluyen a través de un disolvente líquido estacionario. El disolvente actúa como una barrera porosa estacionaria en relación con el flujo del soluto. Lo anterior, aunado al paso limitante de deposición y escape de moléculas de soluto en la interfase, hace que a este modelo se le denomine también de la "doble barrera" (figura 11).



Figura 11.- Esquema del modelo de la doble capa propuesto por Nedich y Kildsig para explicar el proceso de disolución. Se forman corrientes de moléculas disueltas del soluto, las cuales viajan a través del disolvente, a semejanza de un sólido poroso, oponiéndose hasta cierta distancia, una barrera para el avance de las moléculas de soluto hacia el seno del líquido.

2.10 PRUEBA DE DISOLUCIÓN

1) SISTEMA DE DISOLUCIÓN²²:

Contiene los siguientes componentes:

- 1.1) Estación de disolución.
- 1.2) Sistema de muestreo
 - 1.2.1) manual
 - 1.2.2) automatizado
 - i. sistema presión /vacío
 - ii. bomba peristáltica
 - iii. sistema eléctrico
- 1.3) Sistema de filtración
- 1.4) Sistema de cuantificación:
 - UV-VIS
 - Cromatografía de líquidos

1.1) ESTACIÓN DE DISOLUCIÓN^{22, 23}

Una parte de la instrumentación necesaria para realizar pruebas de disolución es la estación de disolución que consta de las siguientes partes (ver figura 12):

- 1) Estructura o cuerpo del disolutor. Se encuentra diseñada con un sistema tubular y una base sólida y rígida, normalmente recubierta con algún material para evitar la corrosión (por ejemplo: polifluorocarbono), resistente a la vibración interna y externa, de tal forma que mantiene la presión de la alineación de la verticalidad de sus ejes y vasos.
- 2) Módulo de control de la temperatura. Su función es mantener la temperatura del medio de disolución contenido en los vasos en forma constante y homogénea durante el tiempo de uso del equipo, con una desviación no mayor a $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ con respecto a la temperatura seleccionada.
- 3) Módulo de control de velocidad. Su función es mantener la velocidad en el motor en forma constante para mover los ejes del módulo de transmisión. Las velocidades a controlar no deberán tener diferencias mayores al 4% de las rpm programadas.

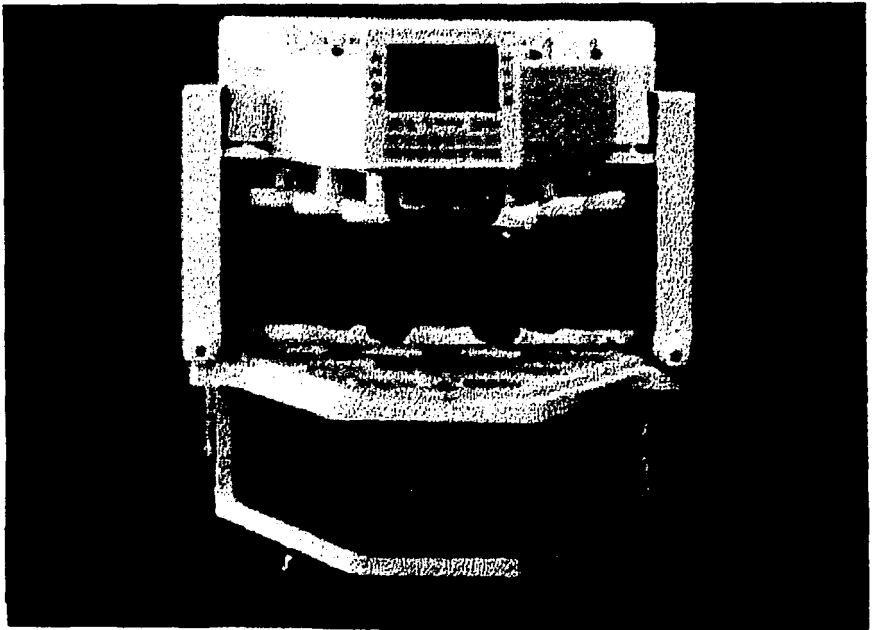


Figura 12: Aparato de disolución

- 4) Módulo de transmisión de ejes. Es el módulo encargado de mover mecánicamente los ejes por medio de un sistema de engranes y bandas dentadas en conjunto con el motor.

1.2) SISTEMA DE MUESTREO.²²

1.2.1) Manuales. En estos sistemas los químicos analistas toman la muestra de cada vaso de acuerdo con las condiciones señaladas en la FEUM. La principal desventaja es que al realizarse perfiles de disolución se requiere el empleo de mucho tiempo por parte del analista y por lo mismo disminuye el número de análisis diarios y se incrementa la posibilidad de errores en la toma de muestra y en la manipulación de la misma.

1.2.2) Automatizados. Estos sistemas se basan en la toma automática de la muestra de disolución mediante tomadores colocados dentro de los vasos y a través de los cuales es transportada la muestra por medio de una fuerza de succión que se origina de diferentes modos siendo los principales:

- i. Sistema de presión /vacío.- Trabajan con el auxilio de una bomba de vacío. En este sistema no hay pérdida de volumen en el medio.
- ii. Bomba peristáltica. En este sistema de muestreo hay una pérdida de volumen del medio y se requiere de una calibración mensual del volumen de flujo.
- iii. Sistema electrónico. Se basa en la succión de la muestra generalmente por medio de jeringas calibradas con una precisión y exactitud volumétrica.

**Tipos de toma de muestra.²² Se pueden clasificar en tres tipos de acuerdo con la técnica de muestreo utilizada:

✓ Técnicas no invasivas o IN SITU.- Hacen uso de la medida del fármaco disuelto en el mismo vaso de disolución. Miden el cambio efectuado en el líquido de disolución mediante algún sistema adecuado como:

- Medición potenciométrica.
- Medición por conductividad.

Empleo de fibra óptica.

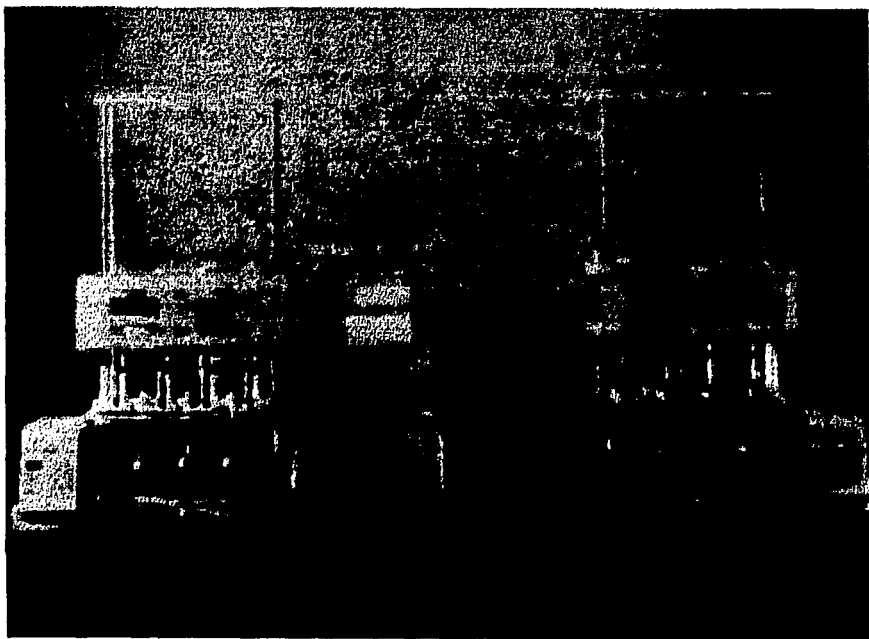


Figura 13.- Sistema de dos disolventes aceptados a un espectrofotómetro.

- ✓ Técnicas de muestreo discreto. Son métodos automáticos no continuos en los que se toman alícuotas a intervalos de tiempo definidos, para su posterior análisis por la técnica adecuada. Ejemplos de equipos que permiten este tipo de muestreo son los colectores de fracciones.
- ✓ Técnicas de muestreo continuo. Emplean un sistema de extracción de líquidos y los hacen circular por la celda de detección, logrando al final el retorno o la eliminación del líquido succionado del vaso de disolución.

1.3) SISTEMA DE FILTRACIÓN

La filtración es un requerimiento en la prueba de disolución.

La filtración es una operación que puede interferir en la determinación de la disolución, causada por el efecto del material filtrante sobre el principio activo ⁷. No existe un filtro estándar para todas las aplicaciones. Cada método debe ser evaluado individualmente para establecer la estrategia de filtración más apropiada.²²

El filtro con un tamaño de poro nominal no mayor de 1 μm , debe ser inerte, sin causar absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraños por el medio de disolución y no debe interferir con los procedimientos analíticos prescritos.¹⁰

1.4) SISTEMA DE CUANTIFICACIÓN ²²

Los sistemas de cuantificación más utilizados son los UV-VIS que a través de una medición de absorbancia permiten generar datos cuantitativos del porcentaje disuelto del fármaco en el medio de disolución. Una de las ventajas de este tipo de detección es que permite obtener resultados rápidamente, sobretodo si se encuentra acoplado al disolutor.

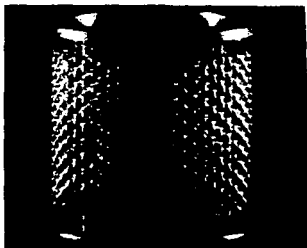
El otro sistema de cuantificación que le sigue en frecuencia es el que utiliza la Cromatografía de líquidos de Alta Resolución (CLAR) con cualquier tipo de detector (principalmente el UV-VIS). Es muy sensible y permite conocer más información del producto que al utilizar un sistema UV-VIS solamente. Además por ser una técnica de separación permite cuantificar mezclas de fármacos en concentraciones muy pequeñas. La principal desventaja de realizar disoluciones por HPLC la encontramos en casos en los que se evalúan perfiles de disolución ya que al tener más número de muestras por prueba se incrementa el tiempo de análisis total.

Actualmente no se utilizan sistemas totalmente automatizados ²⁴ que incluyan el acoplamiento HPLC-disolutor debido a que se han encontrado pocos beneficios en cuanto al análisis, siendo la principal limitante el tiempo de corrida por muestra y la filtración directa del medio de disolución, además de que depende mucho de la naturaleza de la muestra y de si requiere o no un tratamiento previo a su inyección en el cromatógrafo.

2) APARATOS UTILIZADOS EN LAS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN.²⁵

La USP XXV, reconoce actualmente siete aparatos para las pruebas de disolución:

1. Canastillas.- Generalmente son de acero inoxidable y de malla # 40 es utilizado en la evaluación de tabletas, comprimidos, cápsulas etc. (Figuras 14 ,25 y 33).



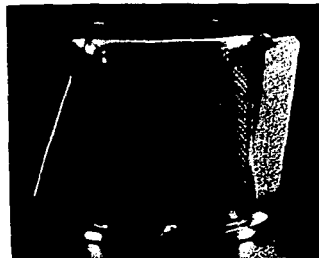
Stainless Steel



Gold-plated



Teflon-coated



3-fin

Figura 14.- Algunos tipos de canastillas.

2. Paletas.- Generalmente son de acero inoxidable y en ocasiones están cubiertas de teflón es utilizado en la evaluación de tabletas, comprimidos, cápsulas etc. (Figuras 26 y 34).
3. Cilindros reciprocatos. Consta de tubos típicos de 200 mL para medio secuencial, tiene unas mallas en el extremo del cilindro y se utiliza en perfiles a diferentes pH. También se conoce con el nombre de BIO-DIS (figura 15 y 16).

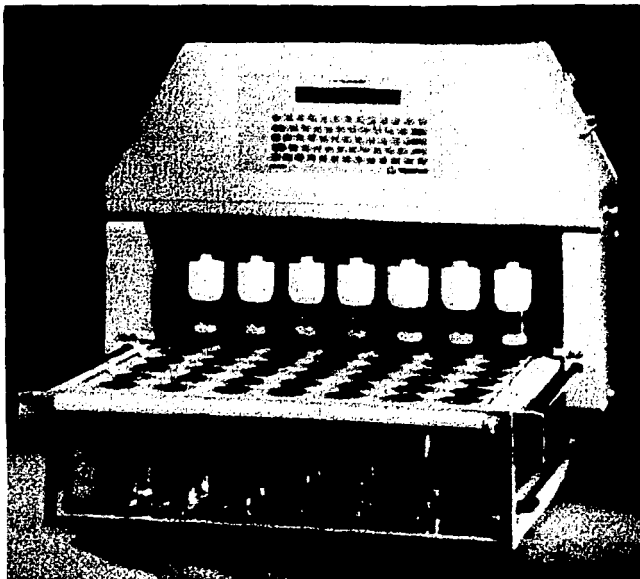


Figura 15.- BIO-DIS Testing Station

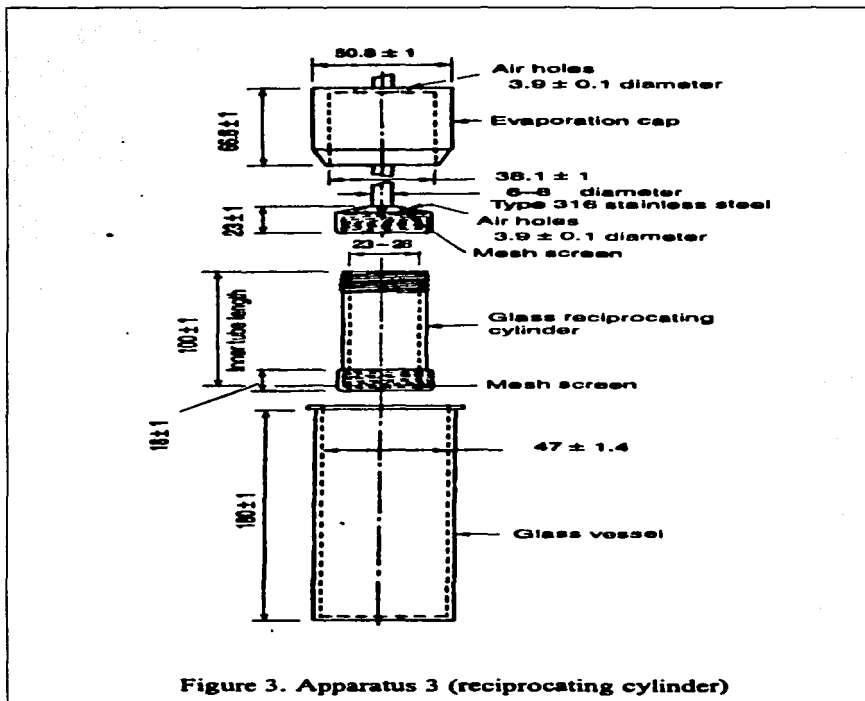


Figura 16.- Aparato 3: Cilindro reciprocante

TEMAS
 FALLA DE ORIGEN

4. Celda de Flujo continuo. Es utilizada para evaluación de fórmulas de baja solubilidad, rápida degradación o que requieren cambio en pH (figura 17).

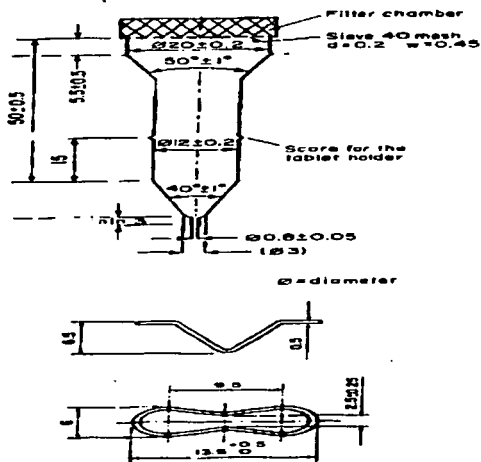


Figure 5. Apparatus 4, small cell for tablets and capsules (top), tablet holder for the small cell (bottom). (All measurements are expressed in mm unless noted otherwise.)

Figura 17.- Aparato 4: Celda de flujo continuo

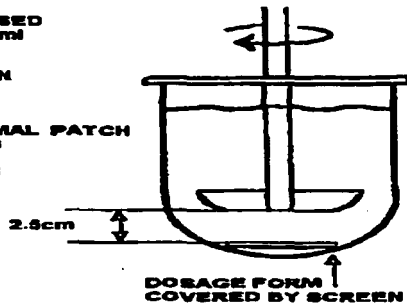
5. Paleta sobre disco. Se utilizan las paletas estándar del aparato 2. En él se evalúan formas farmacéuticas como Parches transdérmicos, ungüentos y emulsiones (figura 18 y 19).

**USP APPARATUS 5
PADDLE OVER DISK**

**STANDARD PADDLE USED
TYPICAL VOLUME 800ml**

**MODIFICATIONS
DISK DESIGN
VOLUME**

**USEFUL FOR
TRANSDERMAL PATCH
OINTMENTS
FLOATERS
EMULSIONS
BOLUS**



**PADDLE AND FLASK
AS DEFINED FOR
APPARATUS 2**

Figura 18.- Aparato 5: Paleta sobre disco.

**WATCH GLASS ASSEMBLY
USE AS APPARATUS 5
PADDLE OVER DISK**

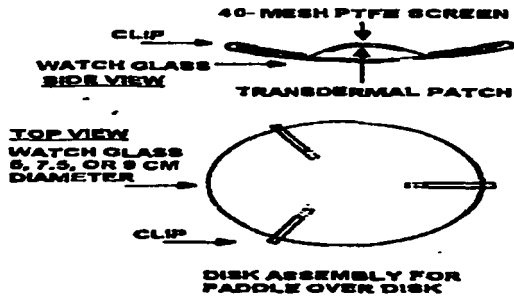


Figura 19.- Aparato 5: Paleta sobre disco.

6. Cilindro giratorio. Se utiliza para parches transdérmicos (Figura 20).

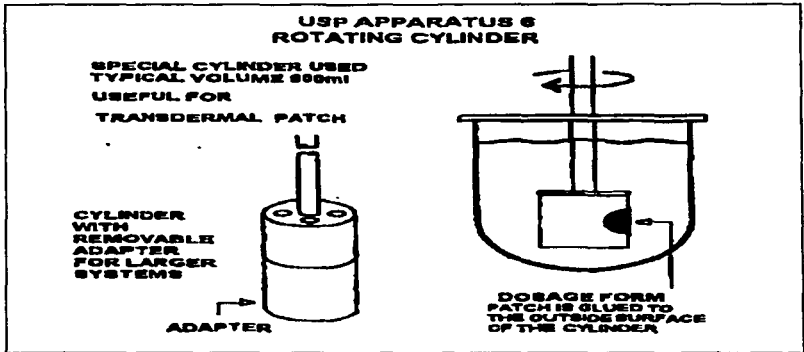


Figura 20.- Aparato 6: Cilindro rotatorio.

7. Discos reciprocantes. Se utiliza para medios secuenciales. En el se evalúan formas farmacéuticas sólidas, de pequeños volúmenes, parches transdérmicos y se realizan perfiles de pH con cambio de pH (Figura 21 y 22).

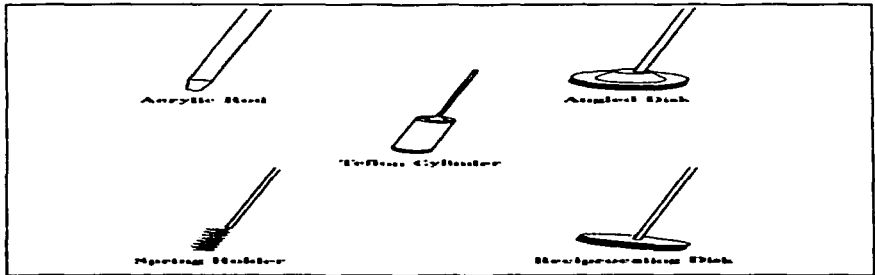


Figura 21.- Variantes de discos para el aparato 7

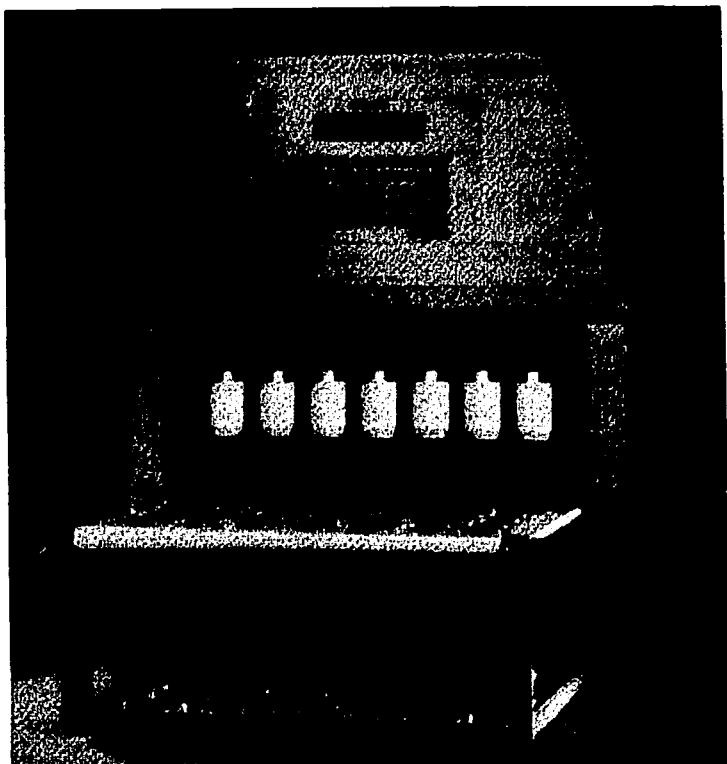


Figura 22: Aparato 7.- Discos reciprocantes Estándar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la tabla 2 se hace una relación del aparato recomendado para el análisis de las principales formas farmacéuticas.

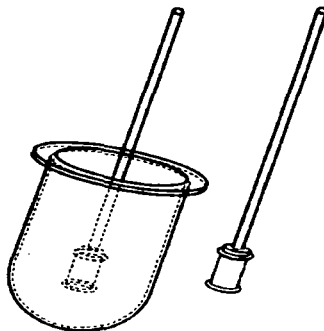
FORMA FARMACÉUTICA	MÉTODO	NO. APARATO
TABLETAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA	CANASTILLA GIRATORIA	1
	PROPELA GIRATORIA	2
TABLETAS CON CAPA ENTÉRICA	CILINDRO RECIPROCANTE	3
TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	FLUJO CONTINUO	4
	BIO-DIS	3
CÁPSULAS	PROPELA GIRATORIA	2
SUPOSITORIOS	FLUJO CONTINUO	4
	SISTEMA DE DIÁLISIS	
	CANASTILLA GIRATORIA MODIFICADA (MALLA MÁS GRANDE)	6
PARCHES TRANSDÉRMICOS	PALETA SOBRE DISCO	5
	CILINDRO GIRATORIO	6
	DISCO RECIPROCANTE	7
MICROESFERAS	FLUJO CONTINUO	3
SUSPENSIONES	PROPELA GIRATORIA	2
	SISTEMA DE DIÁLISIS	
POLVOS	CILINDRO GIRATORIO	6
UNGÜENTOS	SISTEMAS DE DIÁLISIS	

Tabla 2: Relación Forma Farmacéutica: Método de disolución.²⁰

Sólo se describirán aquéllos que se utilizaron: canastillas y paletas.

2.1) DESCRIPCIÓN DE LOS APARATOS ¹⁰

2.1.1) Aparato 1 (Canastillas).



**Apparatus 1
(Basket)**

Figura 23: Canastillas

Consta de un vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico de 160 mm a 175 mm de alto de 98 mm a 106 mm de diámetro interno con capacidad para 1000mL con una tapa que debe estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso, firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua, que tenga un ligero movimiento constante y que mantenga la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Es conveniente que el aparato permita la observación de la muestra.

El eje transmisor mide de 6.3 mm a 6.5 mm o de 9.4 mm a 10.1 mm de diámetro debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bambolear. Debe estar colocado en el centro del vaso de tal manera que no

quede a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado para cada producto (generalmente entre 25 rpm y 150 rpm) y con una variación de $\pm 4\%$.

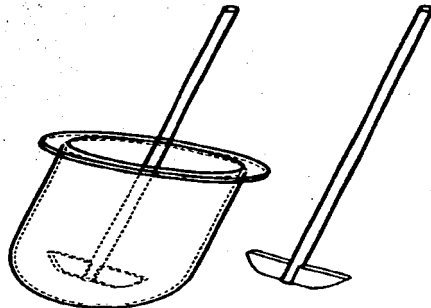
La Canastilla consta de dos partes: la parte superior está unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable tipo 316 con un orificio de 2 mm de diámetro, se ajusta a la parte inferior por medio de 3 grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, para que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación (generalmente es de acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de 36.8 mm ± 3 mm de alto por 22.2 mm ± 1 mm de diámetro externo, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de 5.1 mm ± 0.5 mm de ancho, generalmente de malla No. 40). La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla debe mantenerse a 25 mm ± 2 mm durante la prueba (ver figuras 14, 23 y 31).

2.1.2) APARATO 2 (Paletas).¹⁰

El vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones que para el aparato 1, excepto que el diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4 mm a 10.1 mm.

La hélice agitadora es una paleta de 4 mm ± 1 mm de espesor y 19 mm ± 0.5 mm de alto, en forma de sección de un círculo de radio de 41.5 mm ± 1 mm de 74 mm a 75 mm, quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de 35.8 ± 1 mm. La cuchilla pasa a través del diámetro del mango de modo que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al final del mango, formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte. Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25 mm ± 0.2 mm entre la cuchilla y el fondo del vaso (ver figura 24 y 30).

Para detener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote, se puede utilizar una espiral de material no reactivo como vidrio o alambre de acero inoxidable.



Apparatus 2 (Paddle)

Figura 24: Paletas

3. - FACTORES QUE AFECTAN LA PRUEBA DE PERFIL DE DISOLUCIÓN. ^{18, 20}

A) Los relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco. ¹

- *Características de la fase sólida: cristales, amorfos, polvos etc.
- *Polimorfismo
- *Coprecipitación y/o complejación
- *Características de la partícula

B) Los relacionados a la formulación:

- *Excipientes y aditivos
- *Tamaño de partícula
- *Agentes granuladores y aglutinantes
- *Agentes desintegrantes
- *Lubricantes
- *Tensión interfacial entre el fármaco y el medio de disolución
- *Surfactantes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C) Los relacionados a la forma farmacéutica.¹

- *Procedimiento de manufactura
- *Tamaño del gránulo
- *Interacción excipiente-fármaco
- *Fuerza de compresión
- *Desagregación
- *Almacenaje de la fórmula farmacéutica

D) Los relacionados al aparato de disolución.

- *Excentricidad del agitador
- *Vibración
- *Intensidad de agitación
- *Alineación del agitador
- *Disturbios del patrón de flujo
- *Sistemas de muestreo, posición y filtros
- *Posición de la forma farmacéutica
- *Tipo de aparato.

E) Los relacionados a los parámetros de la prueba de disolución.

- *Temperatura
- *Medios de disolución
 - Gases disueltos
 - Composición y pH
 - Viscosidad
 - Velocidad de la prueba (rpm).

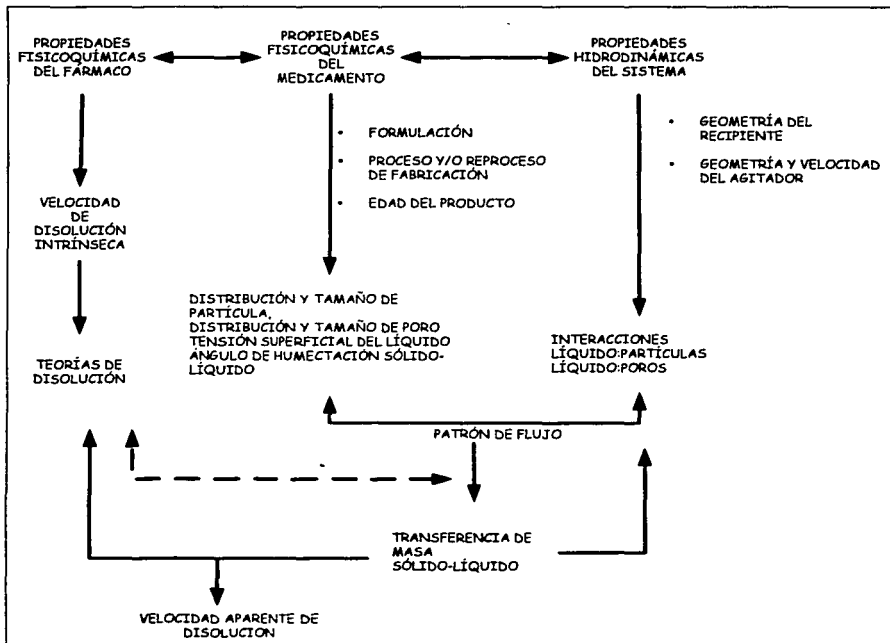


Figura 25.- Factores determinantes del proceso de disolución de un sólido en un líquido

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABLE	MÁXIMO PERMITIDO	EFEECTO EN % DISUELTO	MÉTODO DE CONTROL
Bamboleo	1.0	4-6%	Reemplazar flechas
Vibración	0.1 mm	5-10 %	Eliminar fuentes de vibración
Alineación	1.5	2-25 %	Ajuste (alinear)
Excentricidad	2 nm	2-13%	Centrar ajuste
Tiempo de agitación	4%	LINEAL	Revisar engranes
Gases disueltos	Deaireación	± 50%	Desgasificar el medio
pH medio	± 0.05	10%	chechar soluciones reguladoras y potenciómetro
evaporación	ninguna	LINEAL	sistemas herméticos
Temperatura	± 0.5 °C	LINEAL	MONITOREAR temperatura
flujo	no interfiere?	¿?	cambiar muestreadores

Tabla 3: factores que afectan la prueba de disolución.²⁰

2.11 CORRELACIÓN *in vivo-in vitro* (IVIVC).²³

Desde hace muchos años se ha intentado establecer correlaciones directas entre los resultados de pruebas *in vitro* aplicadas a los medicamentos, respecto al comportamiento o resultado terapéutico de los mismos, al ser administrados al organismo.¹⁷

En los últimos años, la cinética de disolución de sustancias sólidas ha suscitado gran atención, especialmente por su aplicación al estudio de medicamentos, relacionando este proceso con la biodisponibilidad de fármacos en el organismo animal y sobre todo en el ser humano.¹⁷

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral, depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de estos factores, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* puede ser una predicción del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.²⁶

Los excipientes de los medicamentos, el método de fabricación, la calidad de la materia prima, las condiciones de almacenamiento y el material de envase que se utiliza pueden generar cambios importantes en la disolución del principio activo y con esto en su biodisponibilidad y su bioequivalencia.¹¹

Un gran número de estudios reportados en la literatura ha demostrado que si una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamientos semejante en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable.^{15,18,26, 27, 28.}

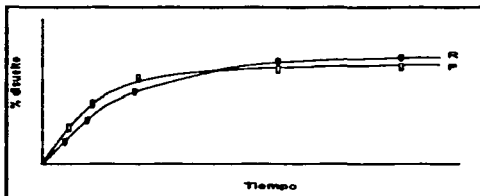


Figura 26: Comparación de perfiles de disolución

En casos ideales los estudios de perfil de disolución de fármacos a partir de un medicamento relacionan los parámetros de disolución *in vitro* con parámetros *in vivo*, lo cual ayuda a pronosticar como los cambios de formulación o de proceso de fabricación del medicamento pudieran afectar la biodisponibilidad del principio activo.²⁹

La llamada prueba de disolución para formas farmacéuticas sólidas es un requerimiento de calidad que establecen las farmacopeas y tiene como objeto básico comprobar que el principio activo se libere y disuelva, ya que éstas por si mismas son las que presentan las mayores dificultades de humectación y disolución de su principio activo.¹¹

Estas correlaciones implican un extenso trabajo experimental, tanto éste, como el análisis estadístico de resultados están aún en discusión.²¹

La correlación *IVIV* es un modelo predictivo que describe la relación entre propiedades *in vitro* de una forma de liberación prolongada (usualmente el tiempo o extensión de la liberación o disolución del fármaco) y su pertinente respuesta *in vivo* (concentración del fármaco en plasma o cantidad de fármaco absorbido)^{11, 23}.

Una disolución *in vitro* puede ser utilizada para obtener las características de la forma de liberación modificada minimizando el número de estudios humanos necesarios para aprobar y mantener un producto farmacéutico en el mercado. Así mismo reduce tiempo y costo en el descubrimiento de fármacos ya que se reducen el número de estudios requeridos para demostrar una bioequivalencia adecuada utilizando un pequeño número de sujetos.⁷

La disolución es una prueba *in vitro* que permite prever la disponibilidad de algunos principios activos para ser absorbidos por el organismo. Lo anterior debido a que no todas las pruebas de disolución se encuentran correlacionadas con datos *in vivo*, pero es una herramienta de control rutinario que permite lograr la producción uniforme de cada lote, entre lotes y entre marcas con el fin de tener medicamentos genéricos iguales. Además no se conocen problemas de bioequivalencia significativos médicamente cuando se disuelve el 75 % de un fármaco, en agua a 37°C en 45 minutos, al usar uno u otro aparato oficial a la velocidad usual.¹⁴

El estudio y establecimiento de métodos de disolución *in vitro*, obedece a la necesidad de disponer de modelos experimentales que reflejen lo más

fidedignamente posible las condiciones *in vivo*, especialmente aquellas que pueden afectar la velocidad de disolución y, por tanto, la biodisponibilidad de los medicamentos en el organismo. También son útiles para prevenir las características de absorción de fármacos, una vez establecidas las correlaciones *IVIV* correspondientes.³⁰

Por la estrecha relación existente entre la velocidad de disolución del principio activo *in vitro* y la absorción *in vivo*, se consideraba al estudio de disolución como el criterio necesario y suficiente para permitir la comercialización de un producto.¹⁴

Por lo general, una vez aprobada la bioequivalencia de 1 ó 2 lotes de una formulación de prueba con la de referencia, se procede al registro. Luego, los lotes fabricados pos-aprobación solo necesitan cumplir con el punto Q, propuesto por la farmacopea. Con respecto a este punto existen serias discrepancias y se considera inapropiado, se plantea que las especificaciones deben ser individuales para cada producto ya sea innovador o genérico de manera que cada formulación debe presentar las suyas propias, que no tienen que coincidir necesariamente con las que propone la farmacopea. De hecho muchos productos que cumplen con el control de calidad no poseen los requisitos de bioequivalencia.

La USP XXV⁴⁸ y la FDA proponen cada una su definición de *IVIV*:¹⁴

USP: El establecimiento de una relación entre una propiedad biológica o un parámetro derivado de una propiedad biológica producida por una forma dosificada, y una característica fisicoquímica de la misma forma dosificada,

FDA: Mostrar una relación entre dos parámetros. Típicamente se obtiene una relación entre la velocidad de disolución *in vitro* y la velocidad de entrada *in vivo*.

A partir de estas definiciones y de la experiencia acumulada por muchos investigadores que han trabajado desde principios de la década de 1960 sobre este tema, se ha dividido la manera de obtener correlaciones en 3 niveles, en orden descendente según su capacidad para predecir la curva plasmática completa que resultará de la administración de una forma dosificada dada. A continuación se definen los tres niveles propuestos:³¹

Nivel A. Relación punto a punto entre la disolución *in vitro* y la velocidad de entrada *in vivo* del principio activo a partir de la forma dosificada.

Nivel B. Utiliza los principios del análisis de momentos estadísticos. Se comparan el tiempo medio de disolución *in vitro* (MDT) con el tiempo medio de residencia (MRT).

Nivel C. Esta categoría relaciona un punto de tiempo de disolución y un parámetro farmacocinético como AUC, C_{\max} y T_{\max} (figura 26).

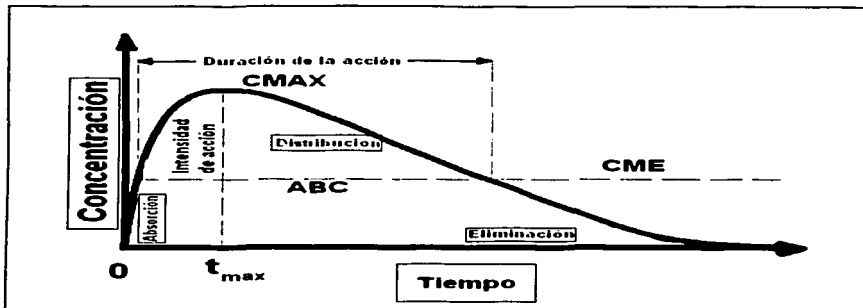


Figura 26: Parámetros evaluados en las pruebas de Biodisponibilidad

Independientemente del nivel de correlación que se obtenga se persigue, en primer lugar, obtener una prueba de disolución que sirva como sustituto del estudio de bioequivalencia durante el escalado o cambios en el sitio de manufactura y equipos, y, en segundo lugar, ajustar especificaciones de disolución para cada formulación en particular.

Como se comentó anteriormente, para obtener una correlación, es imprescindible desarrollar y validar un método de disolución que sea lo suficientemente sensible, como para detectar diferencias en las velocidades de disolución entre los lotes, de manera que sirva como sustituto del estudio *in vivo*. Se pueden diseñar estudios con diferentes aparatos, a varios pHs, a diferentes velocidades de agitación entre otras variaciones, incluyendo las que propone la farmacopea. Luego se selecciona entre todas, cuál es la que mejor discrimina entre distintos lotes con diferentes velocidades de disolución, que fueron fabricados teniendo en cuenta las variables críticas encontradas en la formulación en particular. Así, con el método de disolución escogido y los datos obtenidos en los estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia, se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

obtienen las especificaciones de disolución *in vitro* que no es más que un intervalo de valores de porcentaje disuelto *in vitro*, en el cual pueden moverse los lotes de una formulación y aún así resultar bioequivalentes. De esta forma todos los lotes cuyos perfiles están contenidos dentro de ese intervalo son aceptados para su comercialización y los que no, son rechazados.¹⁴

2.12 ENFOQUE DE LA FDA. ^{31. 32. 33. 34. 35}

Los principios en que se basa la evaluación de bioequivalencia y equivalencia terapéutica en los Estados Unidos han evolucionado a lo largo de muchos años, y fueron codificados en la ley de "restauración de la competencia en el precio de drogas y restauración de plazos de patentes" de 1984. El principio fundamental es que un fármaco aprobado (generalmente la formulación del producto innovador) existe con características de calidad y "desempeño" reproducibles. Suponiendo que el fabricante de un producto genérico puede establecer adecuada química, manufactura y controles para un producto, y elaborarlo de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (GPM), el requerimiento regulatorio restante es documentar la bioequivalencia entre la formulación genérica y la innovadora. Al alcanzar tal objetivo (definido brevemente como "ausencia de diferencia significativa entre la velocidad y extensión de la absorción entre el producto *prueba* y el de referencia") se considera innecesario repetir los estudios de eficacia y seguridad requeridos al producto innovador de referencia.

Los puntos que requieren un tratamiento técnico-científico especial incluyen los siguientes:

1. Comparación entre las sustancias activas en las formulaciones: perfil de impurezas, grado de hidratación, polimorfismo.
2. Comparabilidad de los excipientes, incluyendo el potencial de interacciones fármaco-excipiente.
3. Determinación de perfiles de concentración del fármaco cuando las concentraciones de fármaco o metabolito activo no son medibles en fluidos biológicos accesibles.
4. Selección del producto innovador apropiado.
5. Métodos estadísticos para evaluar bioequivalencia.
6. Bioequivalencia de nuevas formas farmacéuticas.

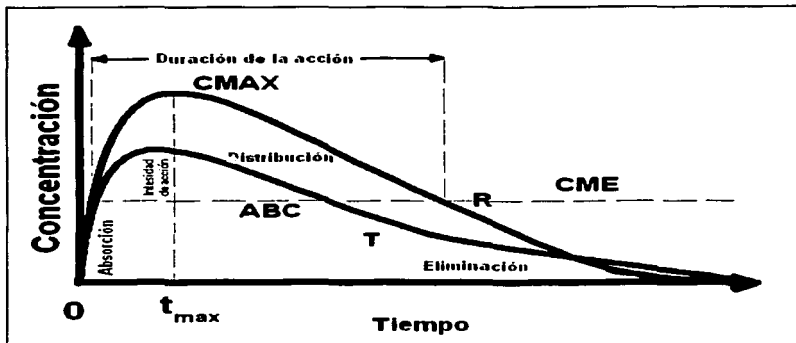


Figura 27.- Comparación de la biodisponibilidad de dos productos.

Un punto importante es el papel de la prueba de disolución *in vitro*. Cuando se la emplea correctamente³⁴, esta prueba es un valioso método de control de calidad, en la evaluación lote a lote durante la manufactura. Esta prueba puede ser una guía útil para orientar el desarrollo de una formulación, empleado como un elemento predictor de biodisponibilidad *in vivo*, y como una forma de control post-aprobación. La FDA requiere la realización de nuevos estudios de biodisponibilidad *in vivo* -luego de la aprobación- en dos situaciones: ^{16,36}

- Modificaciones del sitio de manufactura de una formulación de liberación controlada.
- Cambio sustancial en la formulación del producto.

Los resultados de las pruebas de disolución *in vitro* no son aceptables por la FDA como prueba de bioequivalencia—no sustituyen los estudios *in vivo*.³¹

2.13 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO (SCB)

Es un marco científico para clasificar las sustancias medicamentosas con base en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal.³³ Cuando se combina con la disolución del producto medicamentoso el SCB toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la

absorción del fármaco a partir de formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.

Toma en cuenta: ^{8, 20, 36}

- pH gástrico
- Volumen del fluido gástrico
- Tiempo de vaciamiento gástrico
- pH intestinal
- Volumen del fluido intestinal
- Tiempo de transición intestinal
- Permeabilidad.

Establece fundamentos principales para desarrollar guías que proveen la habilidad para comparar similitudes o diferencias asociadas con el nivel de cambio en la formulación y las variables en los procesos de manufactura.

Para formulaciones de liberación inmediata se considera: ³⁴

Alta solubilidad: cuando la dosis más alta del fármaco se disuelve en 250 mL de soluciones reguladoras a diferentes pH (1-7.5). Asegura que la solubilidad no limita la disolución.

Alta permeabilidad: Fármacos cuya absorción es mayor de un 90 % con documentación de que no existe inestabilidad en el tracto gastrointestinal o aquéllos cuya permeabilidad se ha determinado experimentalmente. Asegura que el fármaco en solución se absorbe completamente.

Tenemos los siguientes casos:

CASO	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD
1	ALTA	ALTA
2	BAJA	ALTA
3	ALTA	BAJA
4	BAJA	BAJA

Tabla 4: Sistema de clasificación biofarmacéutica

- ❖ **CASO 1.-** La especificación de disolución del 85% en HCl 0.1 N en menos de 15 minutos asegura la bioequivalencia. La biodisponibilidad del fármaco no está limitada por la disolución.
- ❖ **CASO 2. -** La disolución del fármaco puede ser el paso limitante para la absorción. Se recomienda realizar perfiles de disolución en varios medios a diferentes pH fisiológicos para tener el perfil bien definido y reproducible con 4-6 puntos diferentes (correlación *in vivo* - *in vitro*).
- ❖ **CASO 3. -** La permeabilidad es el paso limitante, si la disolución es alta (más del 85 % en menos de 15 minutos) la variabilidad en la absorción dependerá de otros factores como el tránsito gastrointestinal, contenido luminal, permeabilidad en la membrana, etc. y éstos definirán si existe una correlación *in vivo*- *in vitro*, aunque sea limitada.
- ❖ **CASO 4. -** Presentan graves problemas para la liberación del fármaco en formas de dosificación oral.

2.14 EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD SEGÚN NOM-177-SSA1-1998

Un gran número de estudios reportados en la literatura han demostrado que si una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamiento semejante en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable.²⁶

Un medicamento genérico deberá comprobar su eficiencia y seguridad, y demostrar su intercambiabilidad con respecto al original, mediante ensayos clínicos de bioequivalencia (biodisponibilidad) y ensayos químicos de perfil de disolución (factor f_2).³

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor f_2 (de similitud) que es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y prueba.²⁶

La aproximación es válida si:

- *Los tiempos de muestreo son idénticos para ambos productos.
- *Al menos se tienen tres o cuatro tiempos de muestreo. La norma establece 5 tiempos para una mejor caracterización de la curva.
- *Perfiles realizados en las mismas condiciones.
- *Coeficientes de variación del % disuelto no mayor al 20 % para el primer tiempo de muestreo y menor al 10 % para los tiempos subsecuentes.
- *La curva se evalúa en su parte ascendente y en su meseta.

Si el valor de f_2 es igual o mayor que 50 (50-100) los perfiles son similares.

La intercambiabilidad sólo puede asegurarse con un buen margen de certeza, si los medicamentos son equivalentes en términos químicos, farmacéuticos, biológicos y terapéuticos.^{31, 36}

Equivalencia química: Se demuestra cuando un producto al compararse con otro tiene el mismo principio activo, a la misma concentración y que la sal que le da origen posee la misma forma en sus cristales o bien que se trata del mismo isómero.

Equivalente farmacéutico: Los productos medicinales son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de la misma sustancia activa en las mismas formas farmacéuticas que cumplen los mismos estándares.

La equivalencia farmacéutica no necesariamente implica bioequivalencia, ya que diferencias en los excipientes y /o en el proceso de manufactura pueden llevar a más rápida o más lenta disolución y/o absorción.

Equivalente biológico: Son aquellos equivalentes químicos que, cuando se administran en cantidades iguales, proporcionan esencialmente la misma disponibilidad biológica o fisiológica, según sea medida por niveles sanguíneos, tasa de excreción e índices parecidos.

Equivalente terapéutico: Un producto es terapéuticamente equivalente con otro si contiene la misma sustancia activa o grupo activo, y clínicamente muestra la misma eficacia y seguridad que el primer producto, cuya eficacia y seguridad ya han sido establecidas.

2.14.1 VERIFICACIÓN Y CALIBRACIÓN DEL EQUIPO DE DISOLUCIÓN.

La NOM-177-SSA1-1998 establece que: ³

- a. Los instrumentos de medición deben estar calibrados.
- b. El equipo de disolución utilizado debe cumplir con las dimensiones y especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 (Disolución) de la FEUM, así como la normatividad aplicable; así como evaluar la magnitud de la vibración del equipo de disolución en condiciones estáticas, y dicha vibración no debe ser mayor que 0.1 mils (aproximadamente 0.025 mm) (calibración física o dimensional).
- c. Una vez comprobadas todas las medidas y especificaciones dadas en la descripción de los aparatos, se debe verificar la calibración del equipo. Para los aparatos 1 y 2 se recomienda probar, individualmente, una tableta de referencia tipo desintegrante (Ácido Salicílico) y una tableta de referencia tipo no desintegrante (Prednisona) de acuerdo a las condiciones especificadas de operación: o bien, otro método que compruebe que la calibración del equipo es adecuada para realizar la prueba. Se deben realizar las pruebas de confiabilidad del equipo con tabletas calibradoras cuya certificación sea trazable y los resultados de estas pruebas deben estar dentro de los límites de aceptación (calibración química).

La calibración se realiza para: ²²

- 1) Demostrar el funcionamiento correcto de los equipos.
- 2) Cumplir con normas regulatorias (USP), FDA y NOM.
- 3) Mantener las buenas prácticas de laboratorio. (GLP´S).
- 4) Permitir la comparación de resultados entre productos de diferentes laboratorios.

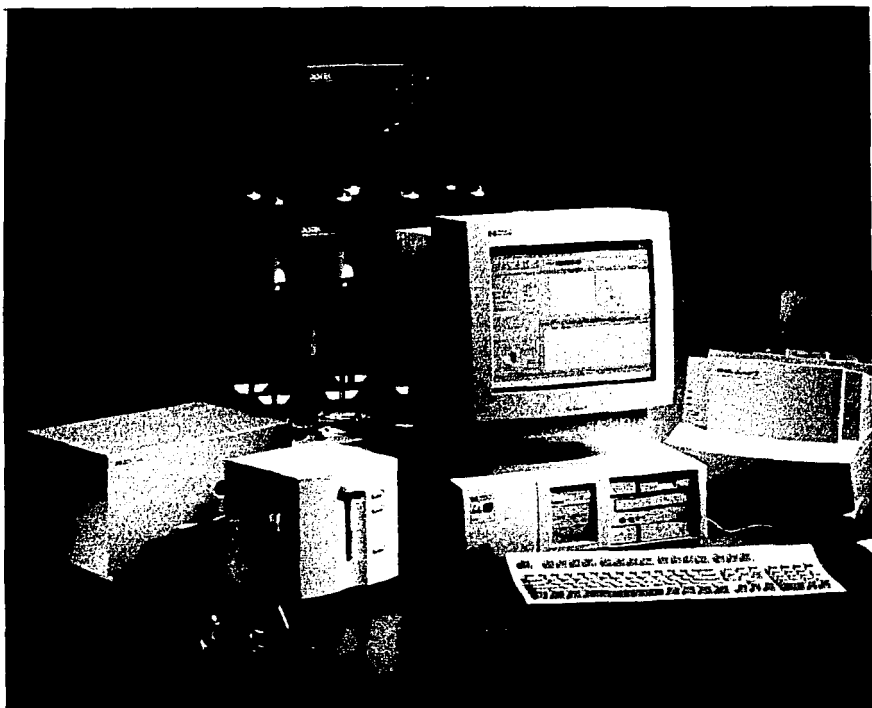


Figura 28.- Equipo de disolución DISTEK 2100B acoplado a un espectrofotómetro

Entre los instrumentos utilizados para realizar disoluciones sobresale el ESPECTROFOTÓMETRO que determina la medición de la absorbancia o transmitancia de una radiación electromagnética en función de la longitud de onda que se hace incidir en la muestra.^{10,13}

Este instrumento se debe realizar a las siguientes pruebas para verificar su correcto funcionamiento: ^{10, 22, 37}

1. **Exactitud y Precisión de la longitud de onda.**- Para verificar estos parámetros se utilizan filtros de óxido de holmio, solución de Perclorato de Holmio, realizando barridos en toda la región espectral y observando los máximos y mínimos que deben coincidir con los reportados en el certificado de estandarización de los filtros. La escala de longitud de onda también pueden comprobarse mediante filtros de vidrio adecuados que tienen bandas de absorción útiles en la región visible y en la ultravioleta. Se ha usado mucho el vidrio patrón que contiene didimio (mezcla de praseodimio y neodimio), pero se considera superior el vidrio que contiene holmio.
2. **Exactitud y Precisión fotométricas.** Se determina con la ayuda de filtros g certificados (NIST, PE), solución de dicromato de potasio (PE).

Para la calibración de la escala fotométrica suele aceptarse una tolerancia de ± 1 por ciento de absortividad. Para comprobar esta escala puede utilizarse SR de dicromato de potasio. A continuación se dan los valores exactos de absorbancia y extinción específica para una solución de dicromato potásico que contenga exactamente 60.06 mg en 1000 mL de una solución 0.005 molar de ácido sulfúrico, leídas en una celda de 1 cm.¹⁰

LONGITUD DE ONDA	235 nm (MÍNIMO)	257 nm (MÁXIMO)	313 nm (MÍNIMO)	350 nm (MÁXIMO)
A	0.748	0.856	0.292	0.640
Tolerancia aceptada	0.740-0.756	0.856-0.874	0.289-0.295	0.634-0.646
1% E 1cm	124.54	144.02	48.62	106.56

Tabla 5: valores de absorbancia para determinar la exactitud fotométrica con una solución de dicromato de potasio.

Dentro del software de la mayoría de los espectrofotómetros se tienen herramientas que permiten revisar con mayor frecuencia los parámetros para determinar si la lámpara funciona correctamente y así poder detectar a tiempo cualquier anomalía.

Entre estos parámetros se encuentran: El DARK CURRENT, Intensidad y estabilidad de la lámpara. Se recomienda, de acuerdo a las buenas practicas de laboratorio, que por lo menos se tenga registro de estos datos una vez al mes.

El DISOLUTOR, como cualquier otro instrumento analítico requiere calibración mecánica y analítica en intervalos regulares después de que ha sido instalado o se efectuó un mantenimiento preventivo y/o correctivo.

Se recomienda: ²²

- a. Realizar una inspección visual general de las condiciones en las que se encuentra el disolutor: limpieza, detección de grietas, roturas, etc.
- b. También se inspecciona la geometría, el nivel del baño y la vibración externa presente.

Los parámetros que se verifican en un disolutor son los siguientes: ^{22, 38}

❖ **ANÁLISIS DIMENSIONAL.**

ACCESORIO	PARTE A MEDIR:		ESPECIFICACIÓN	
VASOS	CAPACIDAD		1000 mL	
	ALTURA		160-175 mm	
	DIÁMETRO INTERNO		98-106 mm	
EJE TRANSMISOR	DIÁMETRO DE CANASTILLA		6.3- 6.5 mm ó 9.4-10.1 mm	
	DIÁMETRO DE PALETA		9.4-10.1 mm	
CANASTILLA	PARTE SUPERIOR	diámetro orificio	2 mm	
		dimensiones ancho de metal de la tapa		5.1 mm ± 0.5 mm
		dimensiones espacio libre		20.2 ± 0.1 mm
	PARTE INFERIOR	diámetro externo de cilindro		22.2 ± 1.0 mm
		altura de cilindro /altura del tamiz		36.8 ± 3 mm/ 27.0 ± 1 mm
		base inferior de la canastilla	Externo:	25.4 ± 3.0 mm
			Interno:	20.2 ± 1.0 mm
		distancia entre fondo de vaso y canastilla		25.0 mm ± 2.0 mm
PALETAS	HÉLICE AGITADORA	espesor	4.0 mm ± 1.0 mm	
		altura	19.0mm ± 0.5 mm	
		radio de la sección de círculo	41.5 mm ± 1.0 mm	
		base: cuerdas paralelas		42.0 mm ± 1.0 mm
		cuerdas paralelas		74.0 mm a 75.0 mm
		distancia de la base de la paleta al centro del círculo		35.8 mm ± 1.0 mm
		distancia entre el fondo del vaso y la paleta		25.0 mm ± 0.2 mm

Tabla 6 - Pruebas del análisis dimensional

❖ **CALIBRACIÓN FÍSICA.**^{22, 38}

PRUEBA	LÍMITE
RPM	Variación de $\pm 4 \%$
Temperatura	$37^{\circ}\text{C} \pm 0.5 \%$
Bamboleo	Desviación máxima de 1.0 mm
Oscilación de los ejes de agitación	Deflexión máxima de ± 2 mm
Perpendicularidad de los ejes de agitación con respecto a la base.	Desviación menor a 0.76°
Vibración	Máximo 0.1 Mils (cm de desplazamiento)

Tabla 7.- Pruebas de la calibración física

❖ **CALIBRACIÓN QUÍMICA**^{10, 22 38}

Se realizan disoluciones con dos tipos de tabletas: desintegrantes (Prednisona) y no desintegrantes (Ácido Salicílico).

En esta calibración las pruebas varían de acuerdo al lote analizado y al tipo de tabletas. Las condiciones quedan establecidas en el certificado que proporciona el proveedor.

En la siguiente tabla se da un ejemplo de las condiciones establecidas para los lotes de tabletas empleados:

CONDICION		Especificaciones			
		TABLETAS DESINTEGRANTES (PREDNISONA) lote: <u> </u> m		TABLETAS NO DESINTEGRANTES (ÁCIDO SALICÍLICO) lote: <u> </u> n	
RPM	TIEMPO min	APARATO 1	APARATO 2	APARATO 1	APARATO 2
50	30	NA	28-42%	NA	NA
100	30	64-88%	NA	23-29%	17-26%

Tabla 8.- Condiciones de la calibración química.

2.14.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO³⁹

Los métodos de análisis para evaluar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben ser adecuados y cumplir con el propósito del estudio y validarse según lo estipulado en la norma.

La validación del método analítico se justifica en virtud de que al realizar las pruebas de perfil de disolución se deben cuantificar concentraciones menores que el valor de Q, además de que hay que evaluar que no haya interferencias debidas a los aditivos.^{3, 22, 40}

- La validación del método analítico para perfil de disolución comienza a partir de la filtración.²⁶
- La filtración es una operación que puede causar interferencia en la determinación de la disolución, causada por el efecto del material filtrante sobre el principio activo. Este efecto se determina al comparar los resultados de seis datos de la solución de referencia filtrada y sin filtrar, cuya diferencia en la respuesta no debe ser mayor al 2 por ciento.
- La validación del método analítico debe realizarse con el Medicamento de Referencia y con el Medicamento de Prueba, utilizar la misma técnica de validación para ambos medicamentos, ya sea la técnica de porcentaje de recuperación o la técnica de estándar adicionado.
- La validación del método analítico debe realizarse con una muestra pulverizada homogénea y representativa del producto. Esta misma muestra debe utilizarse durante toda la validación del método.
- Los parámetros a evaluar son: ^{10, 40}

❖ Para el sistema :

- ✓ Linealidad: Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2 %.
- ✓ Precisión: De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor del 2%.

❖ **Para el método:**

Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia. Si se tienen disponibles los placebos de los medicamentos, realizar la validación mediante el porcentaje de recuperación; cuando no sea posible obtener los placebos del medicamento de prueba o del de referencia, realizar la validación mediante el método de estándar adicionado, éste es agregar a cada medicamento cantidades conocidas del fármaco y determinar:

- ✓ **Linealidad:** El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.
- ✓ **Exactitud:** El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no deben variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.
- ✓ **Precisión:**
 - a) **Repetibilidad.** El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor al 3%.
 - b) **Reproducibilidad.** Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como los días, los analistas o los equipos. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor al 3%.
- ✓ **Estabilidad de la muestra:** Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.
- ✓ **Selectividad:** Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

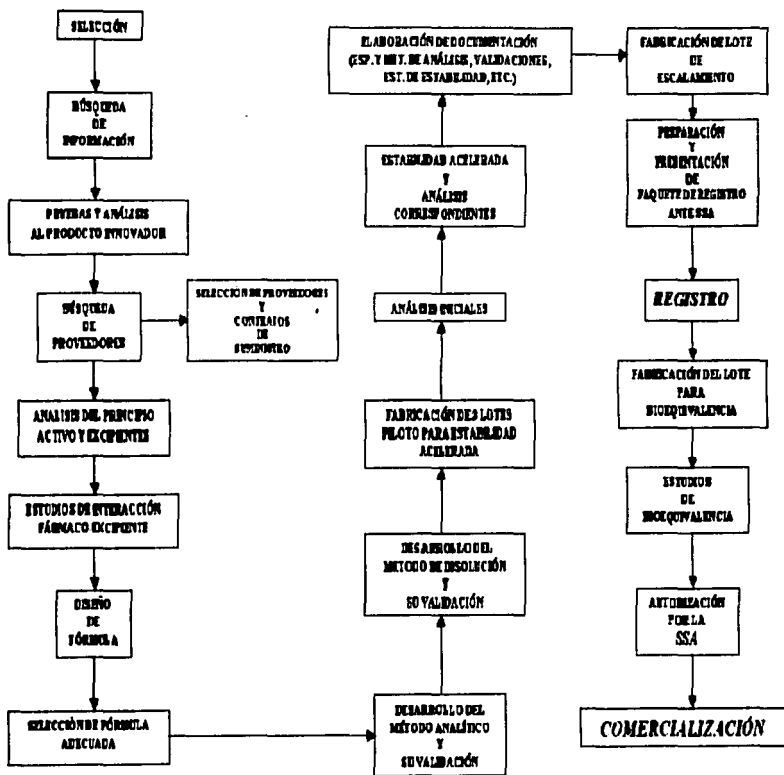


Figura 29.- DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO GENÉRICO INTERCAMBIABLE.¹

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS

CAPÍTULO 3. - OBJETIVOS

A) GENERAL

Establecer una metodología de evaluación de los perfiles de disolución de diferentes productos, para utilizarlos como prueba de intercambiabilidad en formas farmacéuticas orales siguiendo los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-1998.

B) PARTICULARES

1. Establecer la prueba de perfil de disolución como procedimiento para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos en cumplimiento con la NOM-177-SSA1-1998.
2. Establecer las bases teórico-prácticas que permitan realizar las pruebas de perfil de disolución para constatar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos.
3. Realizar las pruebas de verificación y calibración de los equipos utilizados para la evaluación de la intercambiabilidad: Equipo de disolución y Espectrofotómetro.
4. Realizar la validación del método de disolución para asegurar que es apropiado para la cuantificación del principio activo.
5. Verificar los criterios para evaluar los perfiles de disolución en formas farmacéuticas sólidas orales.
6. Emitir resultados analíticos relacionados con los estudios de perfil de disolución.

CAPÍTULO 4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

CAPÍTULO 4. - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido al elevado precio de los medicamentos y a partir del surgimiento de la ley de Patentes, nacen copias de los principios activos de productos farmacéuticos sintetizadas por laboratorios de dudosa procedencia que no poseían un Control de Calidad de sus productos, lo que originó que al administrarse en el organismo no se lograra el efecto terapéutico adecuado.

La política actual del gobierno, a través de la Secretaría de Salud, particularmente la COFEPRIS, consiste en hacer llegar medicamentos de calidad a toda la población. De aquí que surja la necesidad de evaluar a todos los medicamentos disponibles en el mercado a través de una Norma Oficial Mexicana. De esta forma nace una alternativa: los Medicamentos Genéricos Intercambiables (GI).

Esta es una solución parcial, pero significativa, que se ha ensayado con éxito en muchos países, siendo su principal objetivo la búsqueda de medicamentos más accesibles en precio para el público, con el requisito absoluto de preservar la calidad. Por esto, el proyecto de Genéricos Intercambiables asegura y no disminuye (como en forma mal intencionada se ha señalado), la calidad para los consumidores ⁴¹.

La tendencia actual, es que todos los medicamentos que no son de laboratorios llamados "innovadores" comprueben su intercambiabilidad para que sean comercializados como Genéricos Intercambiables y que en un plazo menor a cinco años ésta será requisito indispensable para su registro sanitario. Se plantea aplicar el sistema de intercambiabilidad de medicamentos, de acuerdo con lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998, a los productos fabricados dentro del laboratorio Productos Mavi.

Así, se hace un plan para el ajuste de la fórmula de los productos en el que una herramienta muy importante para su evaluación son los perfiles de disolución debido a que son considerados como una prueba de intercambiabilidad en productos pertenecientes al grupo B y como base de aquéllos que se encuentran en el grupo C.

Se evalúa si el producto es un Genérico Intercambiable realizando comparaciones establecidas dentro de la NOM-177-SSA1-1998, que básicamente incluyen el uso del factor de similitud (f_2), sumado a los resultados de la valoración y uniformidad de dosis, se determina la intercambiabilidad del producto deseado, para posteriormente, enviarse a un

laboratorio tercero autorizado para que dictamine la intercambiabilidad y en caso de serlo se registre como medicamento *Genérico Intercambiable* y posteriormente comercializarlo como tal a un costo accesible y bajo la garantía del efecto terapéutico idéntico al del producto innovador.

CAPÍTULO 5
HIPÓTESIS

CAPÍTULO 5. - HIPÓTESIS

El planteamiento correcto de la metodología de evaluación de perfiles comparativos de disolución a través de la calibración de equipos, la validación de métodos y la elaboración de protocolos de estudio, generará resultados de evaluación de intercambiabilidad en forma objetiva y confiable para medicamentos susceptibles a ser examinados por laboratorios terceros autorizados de acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998.

CAPÍTULO 6
PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

CAPÍTULO 6. - PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Procedimientos a realizar:

- A) Pruebas previas al uso del disolutor**
 - ✓ **Calibración de disolutor Distek 2100B**

- B) Pruebas previas a la evaluación de intercambiabilidad**
 - ✓ **Validación del método de disolución**

- C) Evaluación de la intercambiabilidad ⁴⁵**
 - ✓ **Perfiles de disolución**
 - ✓ **Valoración**
 - ✓ **Uniformidad de dosis**

**A) PRUEBAS PREVIAS AL
USO DEL DISOLUTOR**

**CALIBRACIÓN DEL
DISOLUTOR DISTEK 2100B**

A) PRUEBAS PREVIAS AL USO DE DISOLUTOR

❖ CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR DISTEK 2100B

EQUIPOS E INSTRUMENTOS.

- ❖ Vernier digital **MITUTOYO**
- ❖ Dissolution **QAI** Testing Station **VANKEL** consta de:
 - Sensor de vibración
 - Sensor de nivel
 - Termómetro digital (Sensor de temperatura)
 - Sensor de bamboleo (*Wobble Gage*)
 - Sensor de velocidad (*Speed sensor RPM*)
- ❖ Espectrofotómetro UV-VIS de arreglo de diodos **Hewlett Packard** Mod. 8452
- ❖ Disolutor Distek 2100B
- ❖ Balanza analítica *Sartorius*
- ❖ Termómetro con división mínima de 0.1 °C
- ❖ Equipo de filtración *Millipore*
- ❖ Parrilla de agitación *Fisher Scientific*
- ❖ Bomba de vacío *Millipore*
- ❖ Baño de ultrasonido *Branson*
- ❖ Potenciómetro *Oacton pH/mV °C meter.*

MATERIAL

Matraces de 25 y 100 mL

Matraz bola de 12 L

Matraz Kitasato de 1 L

Probeta de 500, 1000 y 2000 mL

REACTIVOS

Fosfato monobásico de potasio RA

Hidróxido de sodio RA

Agua desmineralizada

Tabletas calibradoras desintegrantes (Prednisona) USP

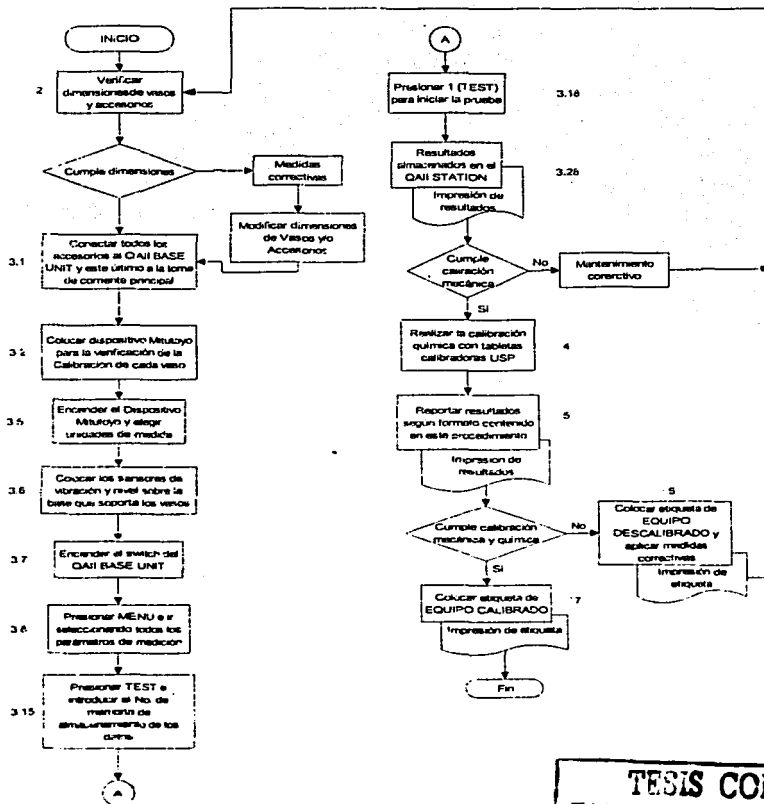
Tabletas calibradoras no desintegrantes (Ácido salicílico) USP

SUSTANCIA DE REFERENCIA

Prednisona Estándar primario USP

Ácido salicílico Estándar primario USP.

1. Diagrama de flujo:



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

* ANÁLISIS DIMENSIONAL

2 Verificación de dimensiones de vasos y accesorios.

2.1. Vasos:

- Capacidad: 1000 mL
- Altura: 160 -175 mm
- Diámetro interno: 98 -106 mm

2.2. Eje transmisor o flecha:

- Diámetro: De 6.3 - 6.5 mm ó de 9.4- 10.1 mm para canastillas y de 9.4- 10.1 mm para paletas.

2.3. Canastillas: Consta de dos partes (Véase figura 30).

Parte superior:

- Debe estar unida al eje transmisor del movimiento y ser de acero inoxidable.
- Contiene un orificio de salida de 2 mm de diámetro.
- Consta de un seguro de retención con tres grapas a 120 ° del eje vertical (No aplica al diseño de las canastillas en este equipo).
- Dimensiones de la parte superior: 5.1 ± 0.5 mm de ancho.
- Dimensiones de espacio libre: 20.2 ± 0.1 mm.

Parte inferior:

- Forma un cilindro con las siguientes dimensiones: 36.8 ± 3 mm de alto por 22.2 ± 1.0 mm de diámetro externo, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa de 5.1 ± 0.5 mm de ancho de malla N° 40.
- La base de la tapa inferior de la canastilla debe tener las siguientes dimensiones:

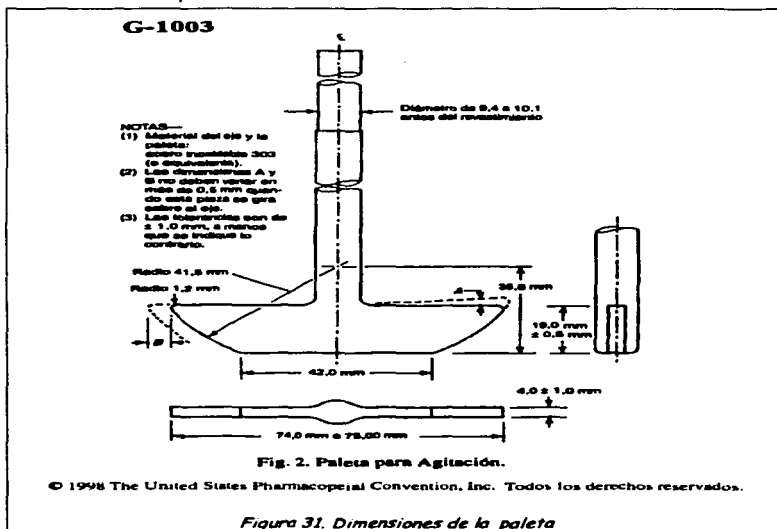
Externo: 25.4 ± 3.0 mm,

Interno: 20.2 ± 1.0 mm.

- La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla, debe mantenerse a 25.0 ± 2.0 mm durante la prueba.

2.4. Paletas (Ver figura 31):

- Dimensiones de la hélice agitadora: es una paleta de 4.0 ± 1.0 mm de espesor y de 19.0 ± 0.5 mm de alto, en forma de sección de un círculo de radio de 41.5 ± 1.0 mm y cuerdas paralelas subtendidas de 42.0 ± 1.0 mm y de 74.0 a 75.0 mm, quedando la sección más pequeña hacia abajo.
- La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario debe ser de 35.8 ± 1 mm.
- La cuchilla debe pasar a través del diámetro del mango de modo que la sección de 42.0 mm de la misma quede perpendicular al final del mango, formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono, o de cualquier otro material inerte.
- Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25.0 ± 2.0 mm entre la cuchilla y el fondo del vaso.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

79

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

* CALIBRACIÓN FÍSICA

3. Verificar la calibración del disolutor con la estación QAII (Dissolution QAII Testing Station).

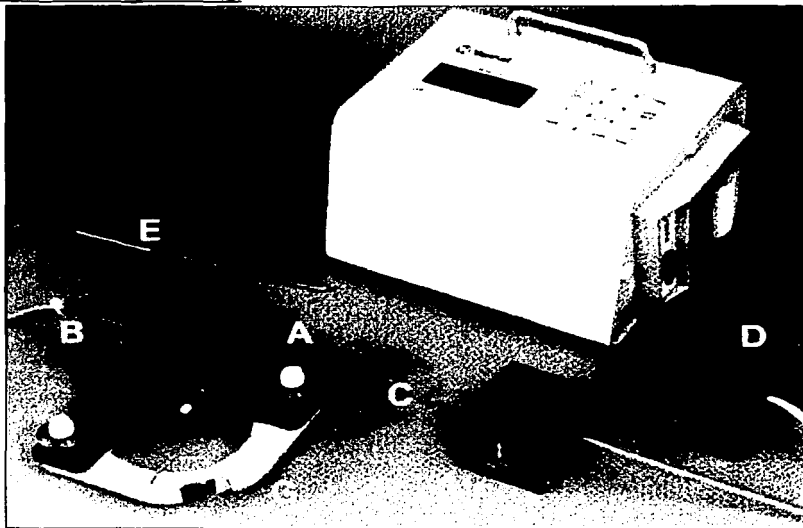


Figura 32.- QAII Station.

La estación QAII registra todos los números serialados para cada prueba y al final emite un reporte impreso de todos los resultados obtenidos para cada uno de los vasos.

- 3.1. Conectar todos los accesorios (sensores de vibración, nivel, temperatura, RPM y bamboleo) al panel posterior del equipo calibrador QA II BASE UNIT (Figura 32) y posteriormente conectar este último a la toma de corriente principal.

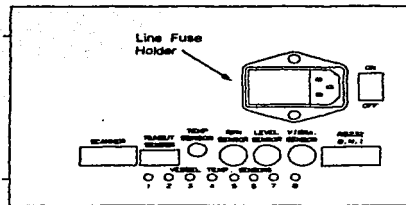


Figura 33. Panel posterior del QAI BASE UNIT.

- 3.2. Colocar el dispositivo para la verificación de la calibración de cada uno de los vasos del disolutor, de tal forma que embone correctamente en el vaso que va a ser probado (Ver figura 33).
- 3.3. Ajustar el dispositivo adaptando con las grapas en el interior del vaso y presionar hacia abajo hasta que se ajuste perfectamente.
- 3.4. Colocar el clip reflectivo sobre la flecha de las canastillas o las paletas al nivel del sensor de vibración. En su defecto utilizar etiquetas plateadas.
- 3.5. Presionar **ON/ZERO** para encender el dispositivo (Mitutoyo).
 - Elegir la unidad de medida (pulgadas o centímetros).
 - Presionar **ON/ZERO** para efectuar autocero. La unidad deberá marcar 0.0000 in ó 0.00 mm.

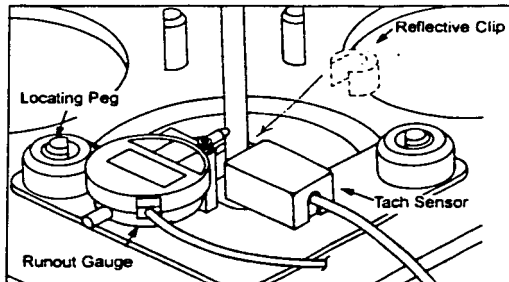


Figura 34. Sensor de velocidad de agitación y bamboleo.

3.6. Colocar los sensores de vibración (Figura 35) y nivel (Figura 36) sobre la base que soporta los vasos.

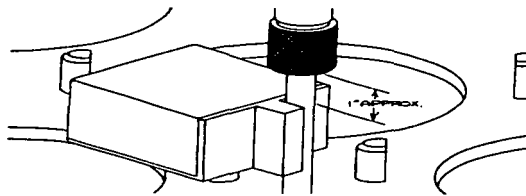


Figura 35. Sensor de vibración.



Figura 36. Sensor de nivel.

3.7. Encender el switch **ON/OFF** del **QA II BASE UNIT** localizado en la parte posterior del equipo y colocar en posición de **ON**. El monitor se vuelve claro.

3.8. Presionar **MENÚ** y en la pantalla se despliega el menú principal:

1 SET CLOCK	2 CALIB
3 VIBRATION	4 SETUP

3.9. Presionar **1 (SET CLOCK)** para introducir la fecha y hora correcta.

3.10. Presionar **ENTER** para aceptar la fecha y hora correcta. Oprimir nuevamente **ENTER** para confirmar.

3.11. Presionar **4 (SETUP)** del menú principal y en la pantalla se despliega un nuevo recuadro:

1 POSITION	2 METRIC
3 SCREEN SAVER TIME	

- 3.12. Elegir la opción **1** (posición) y en la pantalla se despliega un cuadro para seleccionar el número de posiciones totales que se van a probar. Seleccionar **1** para 6 vasos y **2** para 8 vasos.
- 3.13. Presionar **2** (métrico) para seleccionar la unidad de medida. Seleccionar **1** para pulgadas y **2** para el sistema métrico.
- 3.14. Presionar **MENÚ** y aparece una pantalla que despliega los datos de rpm, Temperatura, Bamboleo y las Vibraciones.
- 3.15. Presionar **TEST** e introducir el número de memoria de almacenamiento de los datos con dos dígitos (01-30).
- 3.16. Presionar **ENTER** para aceptar el número de memoria de almacenamiento de los datos con dos dígitos (01-30).
- 3.17. Introducir el número de serie del equipo que se va a calibrar y oprimir **ENTER** para confirmar.
- 3.18. Presionar **1** (**TEST**) para iniciar la prueba sobre la posición elegida e introducir el número de posición de la paleta o canastilla que se va a evaluar y oprimir **ENTER** para confirmar. La QA II Station está lista para evaluar los parámetros físicos de la prueba de disolución.
- 3.19. Presionar **ENTER** para almacenar las RPM o presionar **CLEAR** para omitir el dato.
- 3.20. Presionar **ENTER** para almacenar la medición de temperatura del vaso respectivo o **CLEAR** para omitirlo.
- 3.21. Presionar **ENTER** para almacenar el valor numérico de bamboleo o **CLEAR** para omitirlo.
- 3.22. Presionar **ENTER** para almacenar los resultados de la alineación de la flecha.
- 3.23. Presionar (**1**) para **TEST** y repetir el procedimiento descrito para cada uno de los vasos a evaluar.
- 3.24. Presionar **ENTER** para incluir en el reporte, posteriormente almacenar la medición de la vibración:
- 3.25. Presionar **ENTER** para almacenar la vibración en el eje X.
- 3.26. Presionar **ENTER** para almacenar la vibración en el eje Y.

3.27. Presionar **ENTER** para almacenar la vibración en el eje Z.

3.28. Imprimir los resultados almacenados en el QAI Station de la siguiente manera:

- Oprimir el botón a **ON**, presionar **PRINT** e introducir el número de memoria en el cual están almacenados los datos.
- Presionar **ENTER** para confirmar y oprimir **1** para imprimir el reporte completo.
- Realizar la verificación de la calibración del equipo de disolución a 50, 100 y 150 RPM para los dos aparatos (canastillas y paletas).

ESPECIFICACIONES:

PRUEBA	LÍMITE
RPM	Variación de $\pm 4 \%$
Temperatura	$37^{\circ}\text{C} \pm 0.5 \%$
Bamboleo	Desviación máxima de 1.0 mm
Oscilación de los ejes de agitación	Deflexión máxima de ± 2 mm
Perpendicularidad de los ejes de agitación con respecto a la base.	Desviación menor a 0.76°
Vibración	Máximo 0.1 Mils (cm de desplazamiento)

Tabla No. 9 Especificaciones de la calibración física

*** CALIBRACIÓN QUÍMICA.**

4. Realizar la calibración química con tabletas calibradoras USP.

- 4.1. Probar individualmente tabletas de referencia tipo desintegrante (Prednisona), de acuerdo a las condiciones específicas de operación del Lote, en los aparatos 1 y 2.
- 4.2. Probar individualmente tabletas no desintegrantes (Ácido salicílico), de acuerdo a las condiciones específicas de operación del Lote, en los aparatos 1 y 2.

*** REGISTRO E INFORME DE RESULTADOS**

5. Reportar todos los resultados de las calibraciones Física y Química y emitir el veredicto final como equipo calibrado o no calibrado.
6. En caso de que el equipo de disolución no cumpla calibración mecánica/ química, se considera descalibrado. Se procede a colocar una etiqueta de **EQUIPO DESCALIBRADO**, la cual no permitirá su uso hasta ajustarlo y verificar su calibración repitiendo nuevamente el procedimiento.
7. Proceder a utilizar el equipo si el veredicto final es favorable y colocar una etiqueta de **EQUIPO CALIBRADO**.

**B) PRUEBAS PREVIAS A LA
EVALUACIÓN DE LA
INTERCAMBIABILIDAD**

PRODUCTO 1

LORATADINA TABLETAS 10 mg

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN

PROTOCOLO

I. OBJETIVO DE LA VALIDACION:

Validar el método analítico por espectrofotometría de Ultravioleta para la determinación de Loratadina tabletas para emplearlo como método rutinario de Control de Calidad en la prueba de perfil de Disolución.

II. FUNDAMENTO DE LA METODOLOGIA ANALITICA:

Esta metodología analítica se fundamenta en la capacidad que tiene la molécula de Loratadina de proporcionar respuesta a la incidencia de la luz U.V. cuando se encuentra en solución de ácido Clorhídrico 0.1 N. Se requiere comprobar la validez de esta respuesta la cual se espera que sea lineal, exacta, específica y precisa para el fin que fuera propuesta y/o diseñada.

III. REACTIVOS:

Loratadina S Ref
Ácido Clorhídrico RA
Agua purificada

IV. EQUIPO Y MATERIAL:

Espectrofotómetro UV-VIS de arreglo de diodos Hewlett Packard Mod. 8452A acoplado a Disolutor Distek 2100B
Matraz aforado de 10, 100, 250 mL

Parrilla de agitación
Pipetas Volumétricas de 1, 2,3, 4, 5 y 6 mL
Agitador magnético
Balanza analítica
Baño de ultrasonido
Papel Glassine
Espátula de acero inoxidable
Papel filtro Whatman No. 41
Probeta graduada de 1000 mL
Vasos de precipitado de 500 y 1000 mL

V. PROCEDIMIENTO:

A) PERFIL DE DISOLUCIÓN:

Equipo: Distek 2100B (automatizado)

Medio: 900 mL Solución HCl 0.1N

Aparato 2: 50 rpm.

Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

Longitud de onda: 276 nm

Preparación del medio de disolución:

Solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N: Transferir 8.5 mL de HCl concentrado a un matraz de 1000 mL que previamente se le adicionaron 500 mL de agua desmineralizada, agitar dejar enfriar y llevar a volumen con agua destilada.

Preparación de la curva de calibración:

Construir una curva estándar que contenga 5 puntos que describan el rango en el cual se cuantifica la Loratadina incluyendo la concentración 11.1 $\mu\text{g/mL}$ como el 100% de principio activo. Se recomienda seguir el procedimiento de la linealidad del sistema.

PROCEDIMIENTO:

Programar el equipo Disolutor Distek 2100B con las condiciones especificadas inicialmente. Colocar una tableta en cada vaso del Disolutor con 900 mL de solución HCl 0.1N y accionar el aparato durante 60 minutos a 50 rpm. Muestreando en los tiempos señalados anteriormente.

Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la solución de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 375 nm aproximadamente, empleando el medio de disolución como blanco de lectura. Imprimir el reporte de resultados.

B) EVALUACIÓN DE LA FILTRACIÓN.

Preparación de la solución Stock de Referencia de Loratadina.

Pesar con exactitud, el equivalente a 11.1 mg de Loratadina S Ref. y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 50 mL de medio de disolución y someter a baño de ultrasonido durante 10 minutos, agitar, llevar a volumen con el medio de disolución y mezclar (Solución Stock con 111 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

PROCEDIMIENTO:

- 1) De la solución Stock de Referencia tomar 6 alícuotas de aproximadamente 10 mL y pasarlos a través de membranas de 0.45 μm , desechando los primeros mililitros del filtrado.
- 2) Transferir, con pipetas volumétricas, 5 mL de los filtrados a matraces volumétricos de 50 mL y llevar a volumen con medio de disolución y mezclar. (Muestras filtradas). Estas soluciones contienen aproximadamente 11.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de Loratadina.
- 3) De la solución Stock de referencia de Loratadina, transferir por sextuplicado, con pipeta volumétrica 5.0 mL de la solución a matraces volumétricos de 50 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar (muestras directas). Estas soluciones contienen aproximadamente 11.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de Loratadina.
- 4) Determinar las absorbancias de las soluciones de Referencia de Loratadina, sin filtrar (muestras directas) y de las Solución de Referencia de Loratadina (muestras filtradas) en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 276 nm, empleando celdas de cuarzo de 0.1 cm. y como blanco de ajuste medio de disolución.

Determinar el promedio, DE y CV para las muestras filtradas y directas.

Criterio de aceptación: La diferencia en la respuesta de las muestras directas y las filtradas debe ser menor del 2.0 %.

C) PARÁMETROS DE DESEMPEÑO

1. LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICIÓN:

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 20, 40, 60, 80, 100 y 120% partiendo de una solución patrón, de la siguiente forma:

- 1) Pesar alrededor de 11.1 mg de Loratadina y transferir a un matraz de 100 mL, agregar 50 mL de medio de disolución y sonicar por 10 minutos. Dejar enfriar y llevar a volumen con medio de disolución. Esta solución contiene aproximadamente 111 µg/mL.
- 2) Transferir por triplicado, con pipetas volumétricas de forma independiente 3, 4, 5, 6 y 7 mL (ver tabla No 10)de la Solución Stock de Referencia a matraces volumétricos de 50 mL, llevar al aforo con medio de disolución y mezclar.

NIVEL %	VOL. ALICUOTA mL	CONCENTRACION µg/mL	No. RÉPLICAS
60	3	6.66	3
80	4	8.88	3
100	5	11.10	6
120	6	13.32	3
140	7	15.54	3

Tabla No 10.- Linealidad del sistema para Loaratadina

3) Determinar las absorbancias de las soluciones de referencia en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 276 nm. Registrar los resultados y calcular los valores de m , b , m_r , b_r , r y r^2 .

Criterio de aceptación: $r \geq 0.99$ y $r^2 \geq 0.98$ Error debido a la regresión no mayor al 2.0 %

2. PRECISIÓN DEL SISTEMA:

Tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100 % y calcular los valores de x , y el C.V. El coeficiente de variación debe ser menor al 1.5 %.

3. LINEALIDAD DEL MÉTODO: (Técnica de Estándar Adicionado).

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 60, 80, 100, 120 y 140%, mediante la adición de estándar a una muestra de producto, equivalente a la cantidad de activo según el nivel a evaluar.

- a) Preparar una curva de calibración de Loratadina S. Ref. como se indica en la linealidad del sistema.
- b) Pesar 20 tabletas de Loratadina y determinar su peso promedio, obtener una muestra homogénea y representativa del lote.
- c) De este polvo, pesar el equivalente a 11 mg de principio activo (aproximadamente 110 mg de polvo cantidad que puede variar dependiendo del resultado de la valoración del producto) y transferir 18 a matraces independientes de 50 mL, agregar aproximadamente 25 mL de medio de disolución (HCl 0.1 N), agitar y someter a baño de ultrasonido durante 10 minutos, dejar enfriar y llevar al aforo con el mismo disolvente. Filtrar, por papel Whatman No. 41, desechando los primeros mililitros del filtrado y transferir 1 mL de esta solución a 18 matraces independientes de 100 mL de muestra equivalentes a 220 μ g de loratadina.
- d) De la solución Stock de Loratadina, transferir a cada uno de los 18 matraces de 100 mL la cantidad de solución de referencia indicada en la tabla No 11, de acuerdo al nivel evaluado, agitar y llevar a volumen con medio de disolución.

NIVEL %	μ g MUESTRA equivalentes a	ESTANDAR ADICIONADO		CONCENTRACION final μ g/mL	# REPLICAS
		ML SOLUCIÓN STOCK DE LORATADINA	EQUIVALENTES A μ g de ESTÁNDAR		
60	220	4	444	6.6	3
80	220	6	666	8.8	3
100	220	8	888	11.1	6
120	220	10	1110	13.3	3
140	220	12	1332	15.5	3

Tabla No 11.- Concentraciones utilizadas para la linealidad del método de Loratadina

- e) Determinar las absorbancias de las soluciones de referencia y de las soluciones muestra en un espectrofotómetro a una longitud 276 nm.

Emplear celdas de cuarzo de 0.1 cm. y como blanco de ajuste medio de disolución.

Calcular los mg recuperados, m, b, r, y r^2 .

Criterio de aceptación: 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 3.0 %.

4. EXACTITUD DEL MÉTODO.

Emplear los resultados de la linealidad del método y determinar el promedio del porcentaje de recuperación.

Criterio de aceptación: El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

5. SELECTIVIDAD DEL MÉTODO.

- A) Transferir por triplicado, con pipetas volumétricas, 5 mL de la solución Stock de referencia de Loratadina a matraces de 50 mL. Llevar al volumen con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 11.1 $\mu\text{g/mL}$ de Loratadina.
- B) Pesar con exactitud, de la muestra de polvo de las tabletas, por triplicado el equivalente a 5.5 mg de Loratadina, transferirlos a matraces volumétricos de 500 mL, agregar aproximadamente 250 mL de medio de disolución y agitar en baño de ultrasonido durante 5 minutos, llevar al volumen y mezclar. Filtrar a través de membranas de 0.45 μm desechando los primeros mililitros del filtrado.
- C) Determinar las absorbancias de las soluciones de referencia y de las soluciones muestra en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 276 nm utilizando celdas de cuarzo de 0.1 cm. y como blanco de ajuste medio de disolución.

Criterio de aceptación: Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier Interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

6. PRECISIÓN

A) REPETIBILIDAD.

Emplear los resultados de la linealidad del método y determinar el promedio del porcentaje de recuperación. Con estos datos, calcular el coeficiente de variación para todo el intervalo de concentraciones y determinar el CV. τ .

Criterio de aceptación. Coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad del método menor al 3.0 %

B) REPRODUCIBILIDAD (precisión intermedia)

Realizar el análisis como se indica en la linealidad del método preparando tres muestras al 100 %, con 2 analistas, en dos días diferentes. Calcular los % recuperados. Calcular el C.V.

Criterio de aceptación: Coeficiente de variación del porcentaje de recuperación global no debe ser mayor del 3%.

7. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA.

Estabilidad de la muestra analítica. Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanece estable. Para esto se recomienda preparar una solución a la concentración del 100 % del activo a cuantificar y dividir en cuatro porciones de igual volumen.

En este caso, de la solución Stock de Loratadina tomar una alícuota de 10 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con medio de disolución. Esta solución contiene 11.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Dividir en 4 fracciones de 25 mL cada una

Así:

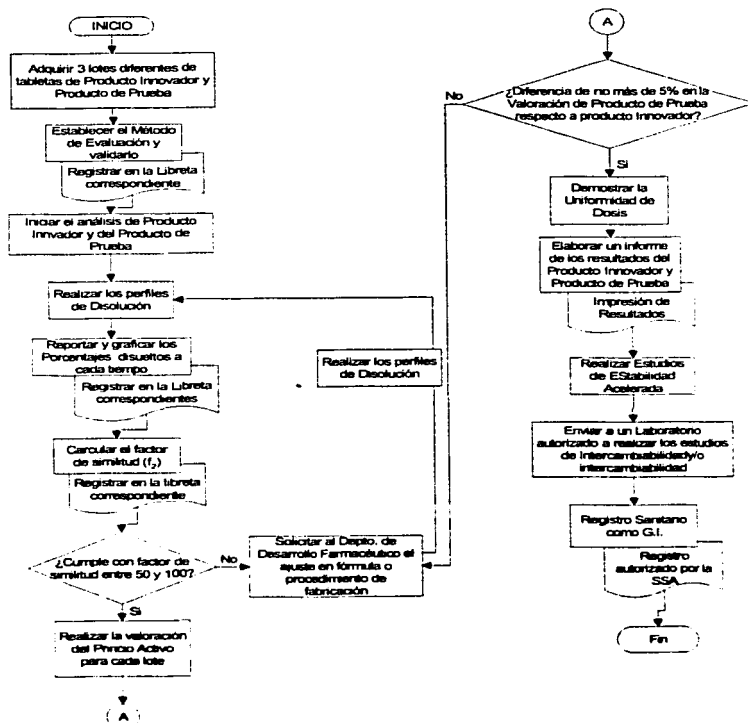
- Fracción 1.- Determinar la lectura inicial.
- Fracción 2.- Almacenar en refrigeración(2-8°C)
- Fracción 3.- Muestras a temperatura ambiente y expuestas a la luz.
- Fracción 4.- Muestras a temperatura ambiente y en oscuridad.

Después de transcurrir los tiempos señalados para cada producto leer la respuesta en cada condición (los tiempos pueden ser 1, 4, 8, 12, 24 y 36 horas).

C) EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD

❖ PROCEDIMIENTO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD

1. Diagrama de Flujo:



2. Adquirir 3 lotes diferentes de tabletas del producto innovador de acuerdo con la Tabla No. 12:

UNIFORMIDAD DE DOSIS	
Variación de masa	Uniformidad de contenido
32 unidades	42 unidades

Tabla No 12.- Cantidad de muestra por lote

Utilizar como medicamento de referencia el indicado por la Secretaría de Salud, el cual debe estar comercialmente disponible y vigente (Ver anexo 1).

3. Solicitar tres lotes diferentes de tabletas del producto de prueba, con la misma cantidad de unidades que para producto innovador
4. Los medicamentos de prueba y de referencia deben tener al menos un año de vigencia antes de su fecha de caducidad al momento de realizar el estudio y se debe almacenar en cantidad suficiente para realizar tres veces el estudio.
5. Registrar por escrito en la libreta correspondiente a Medicamentos Genéricos Intercambiables, el método de evaluación del principio activo con los procedimientos y condiciones experimentales inherentes a perfil de disolución (incluyendo tiempos de muestreo), valoración, y uniformidad de dosis, antes de iniciar el estudio (protocolo de estudio). Las condiciones experimentales para realizar estas pruebas deben ser las establecidas por la FEUM, en caso de que las condiciones no existan en esta, se aceptan las descritas en las farmacopeas reconocidas internacionalmente. En todos los casos se deberá realizar la validación del método de evaluación propuesto.
6. Iniciar el análisis de Producto Innovador y posteriormente de Producto de Prueba en el siguiente orden:

6.1. Valoración.

- Realizar la valoración del principio activo para cada lote según la metodología establecida al inicio del estudio.

Criterio de aceptación: El porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no debe diferir en más del 5 % del medicamento de referencia.

6.2. Uniformidad de dosis:

- **Demostrar la uniformidad de dosis por los métodos de Variación de masa o el de Uniformidad de Contenido para cada lote. Los requisitos de Variación de masa deben aplicarse si el producto por analizar contiene 50 mg o más de un principio activo y si el principio activo constituye el 50 % o más de la masa total del preparado farmacéutico. (Ver MGA 0299, FEUM). Realizar según metodología establecida al inicio del estudio.**

Criterio de aceptación: Los medicamentos de referencia y de prueba deben cumplir con los criterios de uniformidad de contenido descritos en el método general de análisis de uniformidad de dosis MGA 0299 de la FEUM.

6.3. Perfil de disolución:

- **Realizar el perfil de disolución del medicamento de prueba con un lote estándar de producción o bien con un lote escalado, que asegure que no se modifica significativamente la reproducibilidad de los perfiles de disolución, cuando lotes subsecuentes del medicamento se elaboren de acuerdo con la NOM-059-SSA1-1993, y que cuente con un certificado de aprobación conforme a la FEUM vigente. Cuando en esta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.**
- **Pesar seis tabletas pertenecientes a un lote y calcular el peso promedio para realizar la primera corrida.**
- **Preparar el medio de disolución y desgasificarlo de la siguiente manera: calentar el medio de disolución a 41° C filtrar a través de filtro de membrana de 0.45 μ y dejar agitando por cinco minutos más, vaciar por las paredes de cada uno de los vasos cuidando no introducir aire.**
- **Programar el disolutor automatizado con mínimo 8 tiempos de muestreo distribuidos a todo lo largo del perfil de disolución para el caso de medicamentos de liberación inmediata y para el caso de medicamentos de liberación prolongada considerar los tiempos de muestreo farmacopeicos específicos del producto en estudio. Durante la realización del perfil de disolución, los muestreos deben realizarse dentro de los tiempos establecidos en el método de evaluación con una**

variación que no afecte los resultados de la prueba. Utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración de fármaco disuelto.

- El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10 % del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.
- Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades (2 corridas por lote), en las mismas condiciones experimentales para cada uno de los lotes. Cuando el medicamento contenga más de un fármaco, se debe evaluar el perfil de disolución o la bioequivalencia para cada uno de ellos.
- Calcular el porcentaje disuelto con respecto a la dosis nominal del fármaco. Reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20 % para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10 % para los tiempos subsequentes, se comparan los perfiles de disolución de Producto de Prueba contra Producto Innovador.
- Graficar los porcentajes disueltos promedio de los tres lotes evaluados contra el tiempo. Esto es de la siguiente manera: calcular el promedio de % liberado de las seis unidades de una corrida, posteriormente el promedio de porcentajes disueltos de las dos corridas pertenecientes al mismo lote y finalmente el promedio de los tres lotes evaluados.
- Seleccionar en el perfil de disolución por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta y deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.
- Calcular el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

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

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.

Criterio de aceptación: Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.

- Evaluar tres lotes de mayor tamaño para comprobar si son reproducibles los factores de similitud (f_2).
7. Elaborar un informe de los resultados de Producto Innovador y Producto de Prueba mediante una tabla comparativa que incluya los % disueltos a diferentes tiempos, resultados de la valoración y uniformidad de dosis con los límites de especificación para cada caso y un gráfico que muestre el comportamiento en la liberación del activo de ambos productos.
 8. Reportar en el informe final el valor de factor de similitud (f_2) del producto. En caso de que se demuestre que los perfiles no son similares o que la valoración y/o uniformidad de contenido no cumplan con los criterios de aceptación específicos del producto, solicitar al Departamento de Desarrollo Farmacéutico, el ajuste en fórmula cualitativa o procedimiento de fabricación según sea el caso, y posteriormente evaluar los lotes modificados hasta alcanzar un factor de similitud cuyo valor cumpla con el criterio de aceptación.
 9. Registrar en la libreta correspondiente todos los acontecimientos ocurridos durante la realización de las pruebas y almacenar toda la información generada durante el estudio, aún cuando pertenezca a alguna corrida analítica rechazada.
 10. Las conclusiones de la prueba de intercambiabilidad son válidas para todos los lotes subsecuentes del medicamento de prueba que se elaboren de acuerdo con la NOM-059-SSA1-1993, que incluyan la validación del proceso de producción. En caso de que el proceso de producción, equipo, calidad de los componentes y criterios de aceptación se modifiquen significativamente, o bien, haya algún cambio significativo en la formulación, es necesario realizar nuevamente la prueba.
 11. Realizar los Estudios de Estabilidad acelerada.
 12. Enviar a un laboratorio tercero autorizado a realizar los estudios de intercambiabilidad ó bioequivalencia (según sea el caso).
 13. Una vez que se cuenta con la información de Producto aprobado por el Laboratorio tercero autorizado, solicitar el registro sanitario del producto como GI.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

PRODUCTO 1.-LORATADINA TABLETAS 10 mg

1. **OBJETIVO:** Determinar la intercambiabilidad de dos formulaciones sólidas, en base a la similitud en sus Perfiles de disolución.
2. **ALCANCE:** Este protocolo aplica al Medicamento de Referencia, indicado por la Autoridad Sanitaria⁵¹ competente, y el medicamento de prueba proporcionado por el Patrocinador.
3. **REFERENCIAS:**
 - United States Pharmacopeial U.S. *Pharmacopeial Forum*, Vol 28(5) Sep-Oct 2002 pp 1608- 1610.
 - Norma Oficial Mexicana, NOM-177-SSA1-1998
 - Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.
 - Merck Index, 12^o ed. Pág. 5611 y 6694
 - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos .7^o ed. Tomo I y II, pág. 886, 1501-1504.

4. PROCEDIMIENTO

EQUIPO E INSTRUMENTOS (Calibrados).

Espectrofotómetro UV-VIS de arreglo de diodos Hewlett Packard Mod. 8452

Disolutor Distek 2100B

Balanza analítica *Santorius*

Termómetro con división mínima de 0.1 °C

Equipo de filtración *Millipore*

Parrilla de agitación *Fisher Scientific*

Bomba de vacío *Millipore*

Baño de ultrasonido *Branson*

Potenciómetro *Oacton pH/mV °C meter.*

REACTIVOS

Ácido clorhídrico RA

Agua desmineralizada

MATERIAL

Matraces volumétricos de 10, 50 y 100 mL
Matraz bola de 6 L
Matraz Kitasato de 1 L
Probeta de 1000 y 2000 mL
Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 mL.
Pipetas Pasteur
Vasos de Precipitado de 250, 500 y 2000 mL.
Membrana, con tamaño de poro de 0.45 μm , diámetro.

SUSTANCIA DE REFERENCIA.

1.-Nombre: Loratadina.

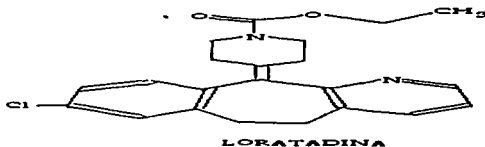
Tipo de sustancia de referencia: secundaria

Lote: LRT 2065

Pureza: 99.68% BH

GENERALIDADES

FÓRMULA DESARROLLADA



FÓRMULA CONDENSADA: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{ClO}_2$

PESO MOLECULAR: 382.89 g/mol

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS:

- Punto de fusión: 134-136 ° C
- Apariencia: Polvo blanco
- Solubilidad: Insoluble en agua, muy soluble en acetona, alcohol y cloroformo, soluble en metanol y HCl 0.1 N

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: antihistamínico no sedante.

❖ **VALORACIÓN**

MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

Preparación de la solución de Referencia: Pesar 10 mg de Loratadina y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL adicionar 40 mL de HCl 0.1N y someter a baño de ultrasonido durante 10 minutos, dejar enfriar llevar a volumen con el mismo disolvente y mezclar. A partir de esta solución tomar una alícuota de 5 mL y transferirla a un matraz aforado de 50 mL llevar al aforo con HCl 0.1N y mezclar. Esta solución contiene 10 µg/mL de Loratadina.

Preparación de la muestra: Pesar 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino y pesar una cantidad de polvo equivalente a 10 mg de Loratadina, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 40 mL de HCl 0.1N y agitar y someter a baño de ultrasonido por 10 minutos, llevar al aforo con el mismo disolvente, mezclar y filtrar. Pasar una alícuota de 5 mL de la solución filtrada a un matraz de 50 mL llevar al aforo con HCl 0.1N y mezclar.

Procedimiento:

Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la solución de la muestra a la longitud de máxima absorbancia de 276 nm aproximadamente, empleando HCl 0.1N como blanco de lectura

Criterio de aceptación: Las tabletas de Loratadina contienen no menos de 90.0% y no más del 110.0 % de la cantidad indicada en el marbete.

El porcentaje de valoración del medicamento prueba y del medicamento referencia deben estar dentro de los límites farmacopeicos y no deben diferir entre sí en más de un 5%.

❖ **UNIFORMIDAD DE DOSIS.**

CONTENIDO PROMEDIO: Pesar con precisión, individualmente 10 tabletas y transferir cada una a un matraz volumétrico de 100 mL adicionar 40 mL de HCl 0.1 N y someter a baño de ultrasonido durante 10 minutos para disolver la muestra. Enfriar, aforar con el mismo disolvente, mezclar y filtrar desechando los primeros mL de filtrado. Tomar una alícuota de 5 mL de filtrado y transferirla a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con HCl 0.1N y agitar.

Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la solución de la muestra a la longitud de máxima absorbancia de 276 nm aproximadamente, empleando HCl 0.1N como blanco de lectura.

Criterio de aceptación: El valor obtenido de la uniformidad de contenido de cada una de las 10 tabletas debe estar entre 85.0% y 115.0% de la cantidad indicada en el marbete.

La desviación estándar relativa debe ser menor o igual al 6.0%

❖ **PERFIL DE DISOLUCIÓN**

Condiciones de la prueba

Aparato de disolución:	No.2 (paletas)
Medio de disolución:	HCl 0.1 N
Volumen:	900 mL
Velocidad de agitación:	50 rpm
Temperatura:	37 ± 0.5 °C
Tiempos de muestreo:	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.
Unidades de dosis empleadas:	12 por producto.

Preparación de Soluciones: -

Solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N: Transferir 8.5 mL de HCl concentrado a un matraz de 1000 mL al que previamente se le adicionaron 500 mL de agua desmineralizada, agitar, dejar enfriar y llevar a volumen con agua destilada.

Preparación de la curva de calibración:

Construir una curva estándar que contenga 5 puntos que describan el intervalo en el cual se cuantifica la Loratadina incluyendo la concentración de 11.1 ug/mL como el 100% de principio activo. Se recomienda seguir el procedimiento de la linealidad del sistema.

Procedimiento:

Programar el equipo de disolución Distek 2100B con las condiciones especificadas inicialmente.

Medir exactamente, con una probeta calibrada, 900 mL del medio de disolución (previamente desgasificado) y colocarlos en los vasos del disolutor, teniendo precaución de no introducir aire al medio de disolución.

Permitir que la temperatura, de $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, del medio se equilibre con la del baño y mantenerla durante todo el estudio.

Colocar la tableta en cada vaso del disolutor y accionar el aparato durante 60 minutos a 50 rpm muestreando en los tiempos señalados anteriormente.

Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la solución de la muestra a la longitud de máxima absorbancia de 276 nm aproximadamente, empleando el medio de disolución como blanco de lectura. Imprimir el reporte de resultados.

Criterio de aceptación: No menos de 80 % (Q) de la cantidad declarada de Loratadina se disuelve en 60 minutos.

Ninguno de los resultados individuales debe ser menor a $Q + 5\% = 85$ a los 60 minutos.

RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD.

- Reportar de los productos a comparar: el porcentaje de valoración, uniformidad de dosis y disolución.
- Reportar porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo para cada tableta.
- El valor promedio de % disuelto.
- Coeficiente de variación
- Valor mínimo y máximo.
- Graficar porcentaje de activo vs. tiempo.
- Comparación de perfiles de disolución. Cálculo de factor de similitud de los perfiles realizados en el producto contra el producto innovador realizados exactamente bajo las mismas condiciones.
- Conclusiones del estudio. Emitir dictamen.

**B) PRUEBAS PREVIAS A LA
EVALUACIÓN DE LA
INTERCAMBIABILIDAD**

PRODUCTO 2
NITROFURANTOÍNA CÁPSULAS 100 mg
VALIDACIÓN DEL MÉTODO
DE DISOLUCIÓN
PROTOCOLO

I. OBJETIVO DE LA VALIDACION:

Validar el método analítico por espectrofotometría de Ultravioleta para la determinación de Nitrofurantoína Cápsulas para emplearlo como método rutinario de Control de Calidad en la prueba de perfil de Disolución.

II. FUNDAMENTO DE LA METODOLOGIA ANALITICA:

Esta metodología analítica se fundamenta en la capacidad que tiene la molécula de Nitrofurantoína de proporcionar respuesta a la incidencia de la luz U.V. cuando se encuentra en solución reguladora de fosfatos pH 7.2. Se requiere comprobar la validez de esta respuesta la cual se espera que sea lineal, exacta, específica y precisa para el fin que fuera propuesta y/o diseñada.

III. REACTIVOS:

Nitrofurantoína S Ref
Fosfato Monobásico de potasio RA
Hidróxido de sodio RA
Agua purificada

IV. EQUIPO Y MATERIAL:

Espectrofotómetro UV-VIS de arreglo de diodos Hewlett Packard Mod. 8452A acoplado a Disolutor Distek 2100B
Matraz aforado de 10, 100, 250 mL
Parrilla de agitación
Pipetas Volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 mL
Agitador magnético
Balanza analítica
Baño de ultrasonido

Papel Glassine
Espátula de acero inoxidable
Papel filtro Whatman No. 41
Probeta graduada de 1000 mL
Vasos de precipitado de 500 y 1000 mL

v. PROCEDIMIENTO:

A) PERFIL DE DISOLUCIÓN:

Equipo: Distek 2100B (automatizado)

Medio: 900 mL Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

Aparato 1: 100 rpm.

Tiempos de muestreo: 60, 180 y 480 minutos.

Longitud de onda: 375 nm

Preparación del medio de disolución:

Solución reguladora de fosfatos pH 7.2. Colocar 50 mL de solución 0.2 M de fosfato monobásico de potasio en un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 34.7 mL de solución 0.2M de NaOH y llevar con agua al volumen. Determinar el pH de la solución resultante y ajustar de ser necesario con solución 0.2M de NaOH.

Preparación de la curva de calibración:

Construir una curva estándar que contenga 5 puntos que describan el rango en el cual se cuantifica la Nitrofurantoína incluyendo la concentración 111.1 µg/mL como el 100% de principio activo.

Procedimiento:

Programar el equipo Disolutor Distek 2100B con las condiciones especificadas inicialmente. Colocar una cápsula en cada canastilla e insertarla en cada eje del disolutor, introducirla a cada vaso del Disolutor con 900 mL de solución reguladora de fosfatos pH 7.2 y accionar el aparato durante 480 minutos a 100 rpm. Muestreando en los tiempos señalados anteriormente.

Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la solución de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 375 nm

aproximadamente, empleando el medio de disolución como blanco de lectura. Imprimir el reporte de resultados.

B) EVALUACIÓN DE LA FILTRACIÓN.

Preparación de la Solución Stock de Referencia de Nitrofurantoína.

Pesar con exactitud, el equivalente a 50 mg de Nitrofurantoína S Ref. y transferir a un matraz volumétrico de 250 mL, agregar 5 mL de dimetilformamida y someter a baño de ultrasonido durante 10 minutos, adicionar 100 mL de medio de disolución y agitar, llevar a volumen con el medio de disolución y mezclar (Solución Stock con 200 µg/mL).

PROCEDIMIENTO:

1) De la solución Stock de Referencia tomar 6 alícuotas de aproximadamente 10 mL y pasarlos a través de membranas de 0.45 µm, desechando los primeros mililitros del filtrado.

2) Transferir, con pipetas volumétricas, 5 mL de los filtrados a matraces volumétricos de 10 mL y llevar a volumen con medio de disolución y mezclar. (Muestras filtradas). Estas soluciones contienen aproximadamente 100 µg/ mL de Nitrofurantoína.

3) De la solución Stock de Referencia de Nitrofurantoína, transferir por sextuplicado, con pipeta volumétrica 5 mL de la solución a matraces volumétricos de 10 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar (muestras directas). Estas soluciones contienen aproximadamente 100 µg/mL de Nitrofurantoína.

4) Determinar las absorbancias de la Solución de Referencia de Nitrofurantoína, sin filtrar (muestras directas) y de las Solución de Referencia de Nitrofurantoína (muestras filtradas) en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 375 nm, empleando celdas de cuarzo de 0.1 cm y como blanco de ajuste medio de disolución.

Determinar el promedio, DE y CV para las muestras filtradas y directas.

Criterio de aceptación: La diferencia en la respuesta de las muestras directas y las filtradas debe ser menor del 2.0 %.

C) PARÁMETROS DE DESEMPEÑO.

1. LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICIÓN:

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 20, 40, 60, 80, 100 y 120% partiendo de una solución patrón, de la siguiente forma:

- a) Transferir por triplicado, con pipetas volumétricas de forma independiente 1, 2, 3, 4,5 y 6 mL (ver tabla 13) de la Solución Stock de Referencia a matraces volumétricos de 10 mL. Llevar al aforo con medio de disolución y mezclar.

NIVEL %	VOL. ALICUOTA mL	CONCENTRACION µg/mL	No. REPLICAS
20	1	20	3
40	2	40	3
60	3	60	3
80	4	80	6
100	5	100	3
120	6	120	3

Tabla No 13.- Linealidad del sistema para la Nitrofurantoína

- b) Determinar las absorbancias de las Soluciones de Referencia en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 375 nm. Registrar los resultados y calcular los valores de m, b, m_r , b_r , r y r^2 .

Criterio de aceptación: $r \geq 0.99$ y $r^2 \geq 0.98$ Error debido a la regresión no mayor al 2.0 %

2. PRECISION DEL SISTEMA:

Tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100 % y calcular los valores de x , y el C.V. El coeficiente de variación debe ser menor al 1.5 %.

3. LINEALIDAD DEL MÉTODO: (Técnica de Estándar Adicionado).

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 20, 40, 60, 80, 100 y 120%, mediante la adición de estándar a una muestra de producto equivalente a la cantidad de activo según el nivel a evaluar, siguiendo el procedimiento de disolución.

- a) Preparar una curva de calibración de Nitrofurantoína S. Ref. como se indica en la linealidad del sistema.
- b) Pesar 20 cápsulas y determinar su contenido promedio, obtener una muestra homogénea y representativa del lote.
- c) Del polvo obtenido al determinar el contenido promedio de Nitrofurantoína pesar el equivalente a 25.0 mg de principio activo y transferir a 21 matraces independientes de 100 mL, agregar aproximadamente 50 mL de medio de disolución, agitar y someter a baño de ultrasonido durante 10 minutos, llevar a volumen con medio de disolución y filtrar por papel Whatman No. 41 desechando los primeros mililitros del filtrado. Esta solución contiene aproximadamente 250 µg /mL.
- d) Transferir la cantidad de Nitrofurantoína Solución. Ref. señalada en la tabla 14 a 21 matraces volumétricos de 250 mL.

NIVEL %	mg MUESTRA (250 µg/mL)	mg ADICIONADOS	CONCENTRACION final µg/mL	# REPLICAS
20	2 mL	5	22	3
40	2 mL	10	42	3
60	2 mL	15	62	3
80	2 mL	20	82	3
100	2 mL	25	102	6
120	2 mL	30	122	3

Tabla No 14.- Linealidad del método para Nitrofurantoína

- e) Adicionar 150 mL de medio de disolución y someter a baño de ultrasonido por 20 minutos.

- f) Agregar a cada muestra 2.0 mL de la solución muestra de Nitrofurantoína agitar y llevar al aforo con medio de disolución.
- g) Determinar las absorbancias de las soluciones de referencia y de las soluciones muestra en un espectrofotómetro a una longitud 375 nm. Emplear celdas de cuarzo de 0.1 cm. y como blanco de ajuste medio de disolución.

Calcular los mg recuperados, m, b, r, y r^2 .

Criterio de aceptación. 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 3.0 %.

4. EXACTITUD DEL MÉTODO.

Emplear los resultados de la linealidad del método y determinar el promedio del porcentaje de recuperación.

Criterio de aceptación. El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

5. SELECTIVIDAD DEL MÉTODO.

- a) Transferir por triplicado, con pipetas volumétricas, 5 mL de la solución Stock de referencia de Nitrofurantoína a matraces de 10 mL, llevar al volumen con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 100 $\mu\text{g/mL}$ de Nitrofurantoína.
- b) Pesar con exactitud, por triplicado el equivalente a 10 mg de Nitrofurantoína transferirlos a matraces volumétricos de 100 mL, agregar aproximadamente 50 mL de medio de disolución y agitar en baño de ultrasonido durante 5 minutos, llevar al volumen y mezclar. Filtrar a través de membranas de 0.45 μm , desechando los primeros mililitros del filtrado.
- c) Determinar las absorbancias de las soluciones de referencia y de las soluciones muestra en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 375 nm utilizando celdas de cuarzo de 0.1 cm. y como blanco de ajuste medio de disolución.

Criterio de aceptación. Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier Interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

6. PRECISION

a) REPETIBILIDAD.

Emplear los resultados de la linealidad del método y determinar el promedio del porcentaje de recuperación. Con estos datos, calcular el coeficiente de variación para todo el intervalo de concentraciones y determinar el CV. τ .

Criterio de aceptación: Coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad del método menor al 3.0 %

b) REPRODUCIBILIDAD (precisión intermedia)

Realizar el análisis como se indica en la linealidad del método preparando tres muestras al 100 %, con 2 analistas, en dos días diferentes. Calcular los % recuperados. Calcular el C.V.

Criterio de aceptación: Coeficiente de variación del porcentaje de recuperación global no debe ser mayor del 3%.

7. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA.

Estabilidad de la muestra analítica. Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable. Para esto se recomienda preparar una solución a la concentración del 100 % del activo a cuantificar y dividir en cuatro porciones de igual volumen.

En este caso, tomar una alícuota de 50 mL de la solución Stock de Referencia y transferir a un matraz de 100 mL, llevar al aforo con medio de disolución. Dividir el volumen total en 4 fracciones de igual tamaño (25 mL).

Así:

- Fracción 1.- Determinar la lectura inicial.
- Fracción 2.- Almacenar en refrigeración(2-8°C)
- Fracción 3.- Muestras a temperatura ambiente y expuestas a la luz.
- Fracción 4.- Muestras a temperatura ambiente y en oscuridad.

Después de transcurrir los tiempos señalados para cada producto leer la respuesta en cada condición (los tiempos pueden ser 1, 4, 8, 12, 24 y 36 horas).

**C) EVALUACIÓN DE LA
INTERCAMBIABILIDAD**

PROTOCOLO DE ESTUDIO

PRODUCTO 2. -NITROFURANTOÍNA CAP.100 mg

1. **OBJETIVO:** Determinar la intercambiabilidad de dos formulaciones sólidas, en base a la similitud en sus Perfiles de disolución.
2. **ALCANCE:** Este protocolo aplica al Medicamento de Referencia, indicado por la Autoridad Sanitaria⁵¹ competente, y el medicamento de prueba proporcionado por el Patrocinador.
3. **REFERENCIAS:**
 - United States Pharmacopeial U.S. *Pharmacopeial Forum*, Vol 28(5) Sep-Oct 2002 pp 1608- 1610.
 - Norma Oficial Mexicana, NOM-177-SSA1-1998
 - Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.
 - Merck Index, 12ª ed. Pág. 5611 y 6694
 - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos .7ª ed. Tomo I y II, pág. 886, 1501-1504.

4. PROCEDIMIENTO

EQUIPO E INSTRUMENTOS (Calibrados).

Espectrofotómetro UV-VIS de arreglo de diodos Hewlett Packard Mod. 8452

Disolutor Distek 2100B

Balanza analítica *Santorios*

Termómetro con división mínima de 0.1 °C

Equipo de filtración *Millipore*

Parrilla de agitación *Fisher Scientific*

Bomba de vacío *Millipore*

Baño de ultrasonido *Branson*

Potenciómetro *Oacton pH/mV °C meter.*

REACTIVOS

Fosfato monobásico de potasio RA

Hidróxido de sodio RA

Ácido clorhídrico RA

Agua desmineralizada

MATERIAL

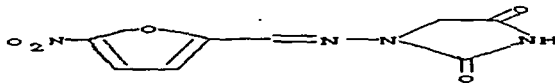
- Matraces volumétricos de 10, 50 y 100 mL
- Matraz bola de 6 L
- Matraz Kitasato de 1 L
- Probeta de 1000 y 2000 mL
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5,6 y 7 mL.
- Pipetas Pasteur
- Vasos de Precipitado de 250, 500 y 2000 mL.
- Membrana, con tamaño de poro de 0.45 μm , diámetro.

SUSTANCIA DE REFERENCIA.

- * Nombre: Nitrofurantoína
- Tipo de sustancia de referencia: secundaria
- Lote: 20010609
- Pureza: 100.1% B.H.

5.- GENERALIDADES

FÓRMULA DESARROLLADA



NITROFURANTOÍNA

FÓRMULA CONDENSADA: $C_8 H_6 N_4 O_5$ (ANHIDRA)

PESO MOLECULAR: 238.16 g/mol

PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS:

-PUNTO DE FUSIÓN: 271 °

-APARIENCIA: Polvo cristalino de color amarillo

-SOLUBILIDAD: Soluble en dimetilformamida, muy ligeramente soluble en agua y etanol.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: un bactericida específico contra infecciones del aparato urinario.

❖ VALORACIÓN

Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR).

Preparación de la Solución Reguladora pH 7.0. Pasar 6.8 g de fosfato monobásico de potasio a un matraz Erlenmeyer graduado de 1000 mL, disolver con 500 mL de agua, determinar el pH como se indica en el MGA 0701, si es necesario, ajustar a pH 7.0 con solución 1N de hidróxido de sodio, llevar al aforo a 1000 mL con agua y mezclar.

Preparación de la fase móvil: Hacer una mezcla de Acetonitrilo, solución reguladora pH 7.0 (88:12) hacer los ajustes necesarios para obtener el Sistema Cromatográfico adecuado. Filtrar y desgasificar.

Preparación de la muestra: Pesar 20 cápsulas, calcular su contenido promedio, triturar hasta polvo fino y pesar una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de Nitrofurantoína, pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 40 mL de dimetilformamida y agitar durante 15 minutos, llevar al aforo con el mismo disolvente y mezclar, filtrar una porción de la solución a través de papel Whatman No. 3 o equivalente. Pasar una alícuota de 1 mL de la solución filtrada a un matraz de 25 mL llevar al aforo con dimetilformamida y mezclar.

Preparación de la solución de Referencia: Pesar 10 mg de S.Ref de Nitrofurantoína. y transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver y llevar al aforo con dimetilformamida. Pasar una alícuota de 5 mL a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar al aforo con dimetilformamida y mezclar. (Esta solución contiene aproximadamente 80 µg/mL de nitrofurantoína).

Condiciones del equipo:

Detector: UV a una longitud de onda de 254 nm

Columna: L1 de 5 micrómetros de diámetro de 4.6 X 25 cm

Flujo: 1.6 mL/ min.

Procedimiento: Inyectar repetidas veces, volúmenes iguales (10 μ L) de la solución de referencia y ajustar los parámetros de operación para que el coeficiente de variación, no sea mayor de 2.0%.

Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (10 μ L) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra registrar los cromatogramas y medir las respuestas para los picos principales.

Calcular el área bajo la curva y obtener la cantidad de Nitrofurantoína en la muestra tomada.

Criterio de aceptación: Las cápsulas de Nitrofurantoína contienen no menos de 90.0% y no más del 110.0 % de la cantidad indicada en el marbete.

El porcentaje de valoración del medicamento prueba y del medicamento referencia deben estar dentro de los límites farmacopeicos y no deben diferir entre sí en más de un 5%.

❖ UNIFORMIDAD DE DOSIS.

CONTENIDO PROMEDIO: Pesar con precisión, individualmente 10 cápsulas. Transferir a 10 matraces independientes de 50 mL. Disolver cuantitativamente el contenido de cada cápsula en una porción de dimetilformamida, agitar durante 15 minutos, llevar al aforo con el mismo disolvente para tener una concentración de 2 mg/mL y mezclar. Filtrar una porción de esta solución a través de papel filtro Whatman No. 3 descartar los primeros mililitros del filtrado. Proseguir como se indica en la valoración.

Criterio de aceptación: El valor obtenido de la uniformidad de contenido de cada una de las 10 cápsulas debe estar entre 85.0% y 115.0% de la cantidad indicada en el marbete.

La desviación estándar relativa debe ser menor o igual al 6.0%

❖ **PERFIL DE DISOLUCIÓN**

Condiciones de la prueba

Aparato de disolución:	No.1 (canastillas)
Medio de disolución:	Sol. Reguladora de Fosfatos pH 7.2
Volumen:	900 mL
Velocidad de agitación:	100 rpm
Temperatura:	37 ± 0.5 °C
Tiempos de muestreo:	60, 180 y 480 minutos.
Unidades de dosis empleadas:	12 por producto.

Preparación de las soluciones:

Solución reguladora de fosfatos pH 7.2. Colocar 50 mL de solución 0.2 M de fosfato monobásico de potasio en un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 34.7 mL de solución 0.2M de NaOH y llevar con agua al volumen. Determinar el pH de la solución resultante y ajustar de ser necesario con solución 0.2M de NaOH.

Preparación de la curva de calibración:

Construir una curva estándar que contenga 5 puntos que describan el rango en el cual se cuantifica la Nitrofurantoína incluyendo la concentración 111.1 µg/mL como el 100% de principio activo. Se recomienda seguir el procedimiento de la linealidad del sistema.

Procedimiento.

Programar el equipo de disolución Distek 2100B con las condiciones especificadas inicialmente.

Medir exactamente, con una probeta calibrada, 900 mL del medio de disolución y colocarlos en los vasos del disolutor, teniendo precaución de no introducir aire al medio de disolución.

Permitir que la temperatura, de 37 ± 0.5°C, del medio se equilibre con la del baño y mantenerla durante todo el estudio.

Colocar la cápsula en cada canastilla y a su vez en cada vaso del disolutor.

Accionar el aparato durante 480 minutos a 100 rpm muestreando en los tiempos señalados anteriormente.

Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la solución de la muestra a la longitud de máxima absorbancia de 375 nm aproximadamente.

empleando el medio de disolución como blanco de lectura. Imprimir el reporte de resultados.

Criterio de aceptación:

20-60 % se disuelve en 60 minutos.

no menos de 45 % se disuelve en 180 minutos

no menos de 60 % se disuelve en 480 minutos

RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD.

- Reportar de los productos a comparar: el porcentaje de valoración, uniformidad de dosis y disolución.
- Reportar porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo para cada tableta.
- El valor promedio de % disuelto.
- Coeficiente de variación
- Valor mínimo y máximo.
- Graficar porcentaje de activo vs tiempo.
- Comparación de perfiles de disolución. Cálculo de factor de similitud de los perfiles realizados en el producto contra el producto innovador realizados exactamente bajo las mismas condiciones.
- Conclusiones del estudio. Emitir dictamen.

CAPÍTULO 7
RESULTADOS CON ANÁLISIS

**CALIBRACIÓN DEL
DISOLUTOR DISTEK 2100B**



**PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR**

EQUIPO: DISOLUTOR

NÚMERO DE SERIE: S/N

MARCA: DISTEK 2100 B

FECHA DE REALIZACIÓN: <u>6 DE JUNIO DE 2001</u>	TIPO DE SERVICIO: <u>CALIBRACIÓN</u>	DE	DIAS DE USO: <u>-----</u> <u>-----</u>	SIN	EMPRESA QUE REALIZÓ: <u>ASISTENCIA TÉCNICA</u>	PRÓXIMA REALIZACIÓN: <u>5- DICIEMBRE- 2001</u>	DICTAMEN: <u>EQUIPO CALIBRADO</u> <u>-</u>
--	---	----	--	-----	---	---	--

CALIBRACIÓN FÍSICA

A) VERIFICACIÓN DE PARÁMETROS DIMENSIONALES.

1. VASOS

N° DE VASO	CAPACIDAD (1000 ml)	ALTURA (160-175 mm)	DIÁMETRO INTERNO (98-106 mm)
1	1000	162.0	100.57
2	1000	160.0	100.88
3	1000	163.0	100.78
4	1000	162.0	99.63
5	1000	162.0	100.93
6	1000	160.0	100.60

TABLA 15.- DIMENSIONES DE LOS VASOS.

DO-PNO-AT-07F3



PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR

2. EJE TRANSMISOR

DO-PNO-AT-07/F4

Nº DE ACCESORIO	DIÁMETRO DE CANASTILLA (6.3- 6.5 mm ó 9.4-10.1 mm)	DIÁMETRO DE PALETA (9.4-10.1 MM)
1	9.51	9.53
2	9.52	9.53
3	9.51	9.52
4	9.52	9.51
5	9.51	9.52
6	9.51	9.51

TABLA 16.- DIMENSIONES DE LOS EJES



PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR

3. CANASTILLAS

N° de canastilla	PARTE SUPERIOR			PARTE INFERIOR			
	Diámetro orificio (2 mm)	Dimensiones ancho de metal de la tapa (5.1 mm \pm 0.5 mm)	Dimensiones espacio libre (20.2 \pm 0.1 mm)	Diámetro externo de cilindro (22.2 \pm 1.0 mm)	Altura de cilindro (36.8 \pm 3 mm)/Altura del tamiz (27.0 \pm 1 mm)	Dimensiones base inferior de la canastilla Externo: 25.4 \pm 3.0 mm Interno: 20.2 \pm 1.0 mm	Distancia entre fondo de vaso y canastilla (25.0 mm \pm 2.0 mm)
1	1.85	9.48	20.10	22.27	40.58/27.95	25.31/20.57	23.93
2	1.85	9.45	20.13	21.27	40.63/27.34	25.38/20.56	23.93
3	1.83	9.45	20.12	22.26	40.44/27.79	25.34/20.75	23.93
4	1.83	9.44	20.12	21.93	40.43/27.61	25.35/20.62	23.93
5	1.85	9.48	20.11	22.02	40.43/27.60	25.30/20.51	23.93
6	1.85	9.49	20.13	22.15	40.45/27.60	25.36/20.54	23.93

DO-PNO-AT-07/F5

TABLA 17.- DIMENSIONES DE LAS CANASTILLAS

129



PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR

4. PALETAS

Nº DE PALETA	HÉLICE AGITADORA					DISTANCIA DE LA BASE DE LA PALETA AL CENTRO DEL CÍRCULO (35.8 mm ± 1.0 mm)	DISTANCIA ENTRE EL FONDO DEL VASO Y LA PALETA (25.0 mm ± 0.2 mm)
	ESPESOR (4.0 mm ± 1.0 mm)	ALTURA (19.0 mm ± 0.5 mm)	RADIO DE LA SECCIÓN DE CÍRCULO (41.5 mm ± 1.0 mm)	BASE: CUERDAS PARALELAS (42.0 mm ± 1.0 mm)	CUERDAS PARALELAS (74.0 mm a 75.0 mm)		
1	4.06	18.85	41.57	41.89	74.26	35.8	23.89
2	3.99	18.87	41.60	42.07	74.20	35.8	23.89
3	3.93	18.90	41.53	42.00	74.31	35.8	23.89
4	3.85	18.88	41.55	42.00	74.25	35.8	23.89
5	3.94	18.91	41.20	41.95	74.36	35.8	23.89
6	3.94	18.91	41.70	42.42	74.19	35.8	23.89

TABLA 18. - DIMENSIONES DE LAS PALETAS.

DO-PNO-AT-07/F6

129



PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR

B) PARÁMETROSEVALUADOS CON LA QAI1 STATION

APARATO 1: CANASTILLAS

Nº DE RPM: 50

Nº DE VASO (POSICIÓN)	1	2	3	4	5	6
RPM (Variación de $\pm 4\%$)	50.02	50.09	50.09	50.04	50.01	50.02
BAMBOLEO (No más de 1 mm)	00.01	00.1	00.02	00.02	00.02	00.10
TEMPERATURA ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)	36.8	36.9	36.9	36.9	36.8	36.8
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (X)	00.2	00.2	00.2	00.2	00.2	00.2
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (Y)	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3

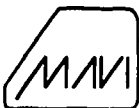
VIBRACIÓN

EJE	X	Y	Z
VIBRACIÓN (0.1 mils)	0.000	0.002	0.002
FRECUENCIA (Hz)	000.00	067.86	0.6164
VELOCIDAD (mm/seg)	1.07	00.05	00.06
DESPLAZAMIENTO (Máximo 1 mm)	.0310	.0002	.0003

DO-PNO-AT-07/FT

TABLA 19.- RESULTADOS DE LA CALIBRACIÓN FÍSICA.

126



PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR

B) PARÁMETROS EVALUADOS CON LA QAI1 STATION

APARATO 1: CANASTILLAS

N° DE RPM: 100

N° DE VASO (Posición)	1	2	3	4	5	6
RPM (Variación de $\pm 4\%$)	100.06	100.08	100.05	100.05	100.09	100.05
BAMBOLEO (No más de 1 mm)	00.02	00.03	00.01	00.01	00.02	00.10
TEMPERATURA ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)	36.8	36.9	36.9	36.9	36.9	36.8
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (X)	00.2	00.2	00.2	00.2	00.2	00.2
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (Y)	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4	-0.3	-0.3

VIBRACIÓN

EJE	X	Y	Z
VIBRACIÓN (0.1 mils)	0.003	0.003	0.003
FRECUENCIA (Hz)	082.15	119.85	105.72
VELOCIDAD (mm/seg)	00.05	00.04	00.04
DESPLAZAMIENTO (Máximo 1 mm)	.0002	.0001	.0001

TABLA 20.- RESULTADOS DE LA CALIBRACIÓN FÍSICA



PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR

B) PARÁMETROS EVALUADOS CON LA QAIJ STATION

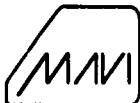
APARATO 1: CANASTILLAS

N° DE RPM: 150

N° DE VASO (Posición)	1	2	3	4	5	6
RPM (Variación de $\pm 4\%$)	151.10	150.10	150.11	150.20	150.10	150.13
BAMBOLEO (No más de 1 mm)	00.07	00.01	00.03	00.02	00.02	00.10
TEMPERATURA ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)	36.8	36.9	36.9	36.9	36.9	36.9
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (X)	00.3	00.1	00.1	00.1	00.1	00.1
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (Y)	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4

VIBRACIÓN

EJE	X	Y	Z
VIBRACIÓN (0.1 mils)	0.004	0.003	0.003
FRECUENCIA (Hz)	092.67	149.65	149.65
VELOCIDAD (mm/seg)	00.06	00.03	00.03
DESPLAZAMIENTO (Máximo 1 mm)	.0002	.0000	.0000



PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR

B) PARÁMETROS EVALUADOS CON LA QAI STATION

APARATO 2: PALETAS

Nº DE RPM: 50

Nº DE VASO (POSICIÓN)	1	2	3	4	5	6
RPM (Variación de $\pm 4\%$)	50.05	50.01	50.01	50.01	50.06	49.99
BAMBOLEO (No más de 1 mm)	00.02	00.01	00.00	00.04	00.01	00.10
TEMPERATURA ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)	36.8	37.1	37.2	37.0	37.1	37.0
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (X)	00.2	00.2	00.1	00.1	00.2	00.2
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (Y)	-0.3	-0.3	-0.4	-0.3	-0.3	-0.3

VIBRACIÓN

EJE	X	Y	Z
VIBRACIÓN (0.1 mils)	0.002	0.002	0.002
FRECUENCIA (Hz)	062.95	068.07	064.09
VELOCIDAD (mm/seg)	00.06	00.05	00.06
DESPLAZAMIENTO (Máximo 1 mm)	.0003	.0002	.0002

TABLA 22.- RESULTADOS DE LA CALIBRACIÓN FÍSICA

129

DO-PNO-AT-07/F7



PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR

B) PARÁMETROS EVALUADOS CON LA QAI1 STATION

APARATO 2: PALETAS

Nº DE RPM: 100

Nº DE VASO (Posición)	1	2	3	4	5	6
RPM (Variación de $\pm 4\%$)	100.08	100.07	100.09	100.3	100.4	100.08
BAMBOLEO (No más de 1 mm)	00.01	00.04	00.03	00.02	00.01	00.07
TEMPERATURA ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)	37.1	36.8	36.8	37.0	36.8	36.8
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (X)	00.2	00.2	00.3	00.2	00.2	00.2
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (Y)	-0.3	-0.3	-0.2	-0.3	-0.3	-0.3

VIBRACIÓN

EJE	X	Y	Z
VIBRACIÓN (0.1 mils)	0.003	0.003	0.002
FRECUENCIA (Hz)	023.69	023.69	085.66
VELOCIDAD (mm/seg)	00.25	00.25	00.05
DESPLAZAMIENTO (Máximo 1 mm)	.0033	.0033	.0001



PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR

B) PARÁMETROS EVALUADOS CON LA QAI1 STATION

APARATO 2: PALETAS

N° DE RPM: 150

N° DE VASO (POSICIÓN)	1	2	3	4	5	6
RPM (Variación de $\pm 4\%$)	150.17	150.28	150.12	150.24	150.20	150.10
BAMBOLEO (No más de 1 mm)	00.00	00.00	00.00	00.02	00.00	00.07
TEMPERATURA ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)	36.7	36.8	36.9	37.0	36.8	36.9
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (X)	00.2	00.2	00.2	00.2	00.2	00.2
ALINEACIÓN DE LA FLECHA (Y)	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3

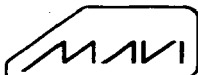
VIBRACIÓN

EJE	X	Y	Z
VIBRACIÓN (0.1 mils)	0.000	0.004	0.003
FRECUENCIA (Hz)	000.00	136.01	150.33
VELOCIDAD (mm/seg)	1.07	00.04	00.03
DESPLAZAMIENTO (Máximo 1 mm)	0.310	.0001	.0000

TABLA 24.- RESULTADOS DE LA CALIBRACIÓN FÍSICA

131

DO-PNO-AT-07/77



**PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
CALIBRACIÓN DEL DISOLUTOR**

CALIBRACIÓN QUÍMICA

Nº DE LOTE DE ESTANDAR DE PREDNISONA: M

Nº DE LOTE DE ESTÁNDAR DE ÁCIDO SALICÍLICO: N

ESPECIFICACIÓN (% DISUELTO)						RESULTADOS(% DISUELTO)			
RPM	TIEMPO (MIN)	TABLETAS DESINTEGRABLES		TABLETAS NO DESINTEGRABLES		TABLETAS DESINTEGRABLES		TABLETAS NO DESINTEGRABLES	
		APARATO 1	APARATO 2	APARATO 1	APARATO 2	APARATO 1	APARATO 2	APARATO 1	APARATO 2
50	30	---	28-42	---	---	---	29,3	---	---
100	30	64-88	---	23-29	17-26	70,4	---	25,2	20,9

TABLA 25.- RESULTADOS DE LA CALIBRACIÓN QUÍMICA

DO-PNO-AT-07/F8

OBSERVACIONES:

** LAS CANASTILLAS NO CUMPLEN CON LA ESPECIFICACIÓN FARMACOPEICA EN LAS SIGUIENTES MEDICIONES: DIÁMETRO DEL ORIFICIO, DIMENSIONES DEL ANCHO DE LA HOJA DEL METAL Y ALTURA DEL CILINDRO DEBIDO AL DISEÑO QUE PRESENTAN.

CONCLUSIONES:

EQUIPO DE DISOLUCIÓN DISTEK 2100B CALIBRADO

CALIBRACIÓN REALIZADA POR:

132

VoBo

VoBo



QFB Teresa Legorreta Díaz



QFB Eva Gisela López T.



QFB Ma. Esther Hernández

132

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**CERTIFICADOS DE LOS
INSTRUMENTOS UTILIZADOS
PARA CALIBRAR EL DISOLUTOR
Y EL ESPECTROFOTÓMETRO.**

MANTENIMIENTO PREVENTIVO
HEWLETT-PACKARD 8452 UV / VIS
ESPECTROFOTOMETRO
(2nm)

Fecha creación: Agosto 1995
Actualización: Enero 14, 1997
Copyright Hewlett Packard Company 1994 1995
Traducción Noviembre 2001

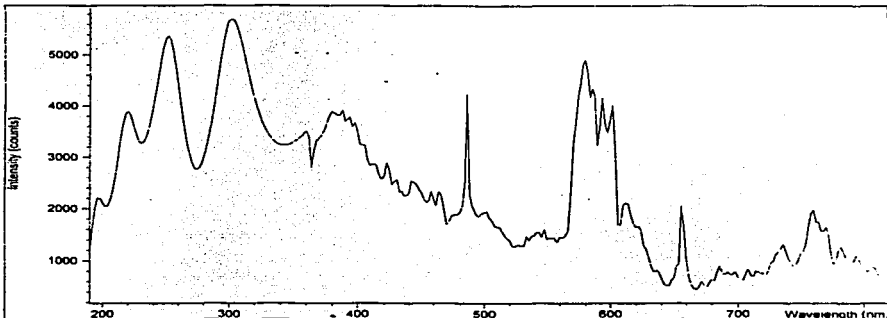
Este documento debe ser utilizado por Ingenieros de Servicio

Descripción	Mantenimiento preventivo
Compañía	Laboratorio HAVI S.A de C.V.
Departamento	Asistencia Técnica
Fecha	16/Julio/2002
Número de Serie	34326036774

Intensity Test Date: 7/16/02 Time 18:33:05 Page 1 of 1
ASISTENCIA TECNICA DO-PNO-AT-17/F2

Operator: ELOISA MONTES/AGILENT TECHNOLOGIES
Date: 7/16/02
Time: 6:32:54 PM

Corrected Lamp Intensity Spectrum:



Intensity (min): 442.0
Intensity (max): 5704.0

Intensity Range: 442.0..5704.0 cts
Specification: 100..14000 cts
Passed

Average Intensity : 2356.4 cts

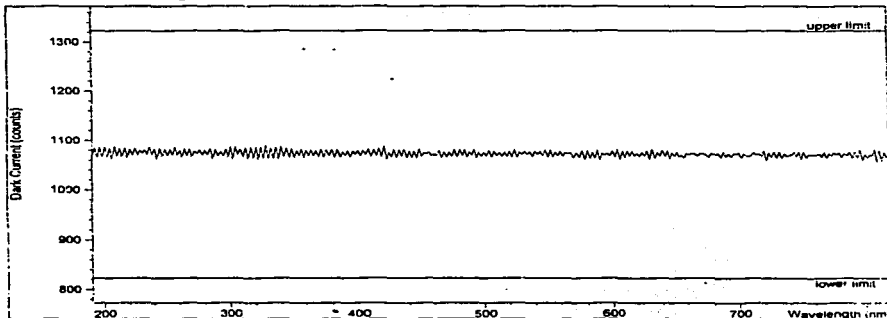
*** End Intensity Test ***

TESS CON
FALLA DE ORIGEN

Dark Curr. Test Date 7/16/02 Time 18:31:27 Page 1 of 1
ASISTENCIA TECNICA DC-PNO-AT-17/F2

Operator: ELOISA MONTES/AGILENT TECHNOLOGIES
Date: 7/16/02
Time: 6:29:13 PM

Dark Current Spectrum:



Dark Current (min): 1055.8
Dark Current (max): 1089.8

Dark Current Range: 34.0 cts
Specification: <= 500 cts
Passed

Average Dark Current : 1072.6 cts
Specification: <= 2000 cts
Passed

Dark Current Disparity at 502.504 nm: 12.6 cts
Specification: <= 100 cts
Passed

*** End Dark Current Test ***

Results of HP

Spectrophotometer: HP 8452A
Option: UV-Vis Instrument
Serial Number: 3433G036774
ID Number: 31
Date: 7/16/02
Time: 6:42:23 PM

1. Wavelength Accuracy, NIST 2034, ID: 01
Instrument Specification: +-2 nm

Peak#	Calib.WL(nm)	Found WL(nm)	Dev. (nm)	+ -Limit (nm)	Spec.
1	240.90	241.80	-0.90	2.10	Passed
2	451.24	451.40	-0.16	2.10	Passed
3	641.05	641.10	-0.05	2.10	Passed

Operator: ELOISA MONTES/AGILENT TECHNOLOGIES

Signed:  7/16/02

*** End of Certificate ***



National Institute of Standards & Technology

Certificate

Standard Reference Material[®] 2034

Holmium Oxide Solution Wavelength Standard from 240 nm to 650 nm

Series No.: 01

This Standard Reference Material (SRM) is a certified transfer standard intended for the verification and calibration of the wavelength scale of ultraviolet and visible absorption spectrophotometers having nominal spectral bandwidths not exceeding 3 nm. SRM 2034 is certified for the wavelength location of minimum transmittance for 14 bands in the spectral range from 240 nm to 650 nm and at six spectral bandwidths from 0.1 nm to 3 nm.

SRM 2034 is an aqueous solution containing 4 % (mass fraction) holmium oxide (Ho_2O_3) in 10 % (volume fraction) perchloric acid (HClO_4). The solution is contained in a flame-sealed, nonfluorescent, fused-silica cuvette of optical quality (parallel to ± 0.9 mrad and flat to $\sim 1 \mu\text{m}$). A protective cap is glued over the fused end of the cuvette. The square-bottomed (12.5 mm \times 12.5 mm) cuvette has a nominal pathlength of 10 mm and fits in the sample compartment of most conventional absorption spectrophotometers.

CAUTION: SRM 2034 is a perchloric acid solution of holmium oxide. Each SRM 2034 cuvette has been individually vacuum-tested for leaks. If a leak in the cuvette should develop or if the cuvette is accidentally broken, carefully treat the spill immediately with copious amounts of water. The remedial action described in the accompanying MSDS should be undertaken.

Certified Values: The certified wavelengths of minimum transmittance for 14 bands from 240 nm to 650 nm, and for six spectral bandwidths from 0.1 nm to 3.0 nm, are given in Table 1. These certified values apply to previously issued series of SRM 2034 for a period of 10 years from the production year indicated by the series number. The transmittance spectrum of SRM 2034, referenced to air, for a 1 nm spectral bandwidth is illustrated in Figure 1 of this Certificate.

Expiration of Certification: The certification of this SRM is valid, within the measurement uncertainties specified, until 31 December 2011, provided the SRM is used in accordance with the instructions given in this certificate. However, the certification will be nullified if the SRM is damaged, contaminated, or modified.

Maintenance of SRM Certification: NIST will monitor this SRM over the period of its certification. If substantive changes occur that affect the certification before the expiration of this certificate, NIST will notify the purchaser. Return of the attached registration card will facilitate notification.

The overall direction and coordination of technical measurements leading to certification were performed by J.C. Travis and G.W. Kramer of the NIST Analytical Chemistry Division.

The production and certification of this SRM were performed by J.C. Travis, D.L. Daeuber, and M.V. Smith of the NIST Analytical Chemistry Division with the assistance of M.D. Maloy of the NIST Analytical Chemistry Division.

Statistical consultation for this SRM was provided by H.-k. Liu of the NIST Statistical Engineering Division.

The vacuum testing and flame sealing of the fused-silica cuvettes for this SRM were performed by J.R. Anderson of the NIST Fabrication Technology Division.

The support aspects involved in the issuance of this SRM were coordinated through the NIST Standard Reference Materials Program by J.W.L. Thomas.

Willie E. May, Chief
Analytical Chemistry Division
John Rumble, Jr., Acting Chief
Standard Reference Materials Program

Gaithersburg, MD 20899
Certificate Issue Date: 04 February 2002
See Certificate History on Last Page

SRM 2034

Page 1 of 4

Table 1. SRM 2034 Certified Wavelengths (nm) of Minimum Transmittance and Uncertainties* for 14 Bands at Six Spectral Bandwidths, Referenced to Air

Band No.	0.1 nm	0.25 nm	0.5 nm	1 nm	2 nm	3 nm
1	240.99 ± 0.23	240.97 ± 0.22	241.01 ± 0.22	241.13 ± 0.21	241.08 ± 0.27	240.90 ± 0.33
2	249.83 ± 0.30	249.78 ± 0.26	249.79 ± 0.26	249.87 ± 0.21	249.98 ± 0.33	249.90 ± 0.45
3	278.15 ± 0.23	278.14 ± 0.22	278.13 ± 0.22	278.10 ± 0.20	278.03 ± 0.22	278.03 ± 0.23
4	287.01 ± 0.22	287.00 ± 0.24	287.01 ± 0.24	287.18 ± 0.27	287.47 ± 0.34	287.47 ± 0.40
5	333.47 ± 0.21	333.44 ± 0.21	333.43 ± 0.21	333.44 ± 0.21	333.40 ± 0.27	333.32 ± 0.34
6	345.55 ± 0.36	345.55 ± 0.28	345.52 ± 0.28	345.47 ± 0.20	345.49 ± 0.20	345.49 ± 0.21
7	361.36 ± 0.25	361.35 ± 0.22	361.33 ± 0.22	361.31 ± 0.18	361.16 ± 0.20	361.04 ± 0.22
8	385.45 ± 0.25	385.42 ± 0.22	385.50 ± 0.22	385.66 ± 0.20	385.86 ± 0.22	386.01 ± 0.24
9	416.07 ± 0.22	416.07 ± 0.22	416.09 ± 0.22	416.28 ± 0.21	416.62 ± 0.19	416.84 ± 0.17
10	----- ^b	----- ^b	----- ^b	451.30 ± 0.31	451.30 ± 0.24	451.24 ± 0.17
11	467.82 ± 0.19	467.82 ± 0.17	467.80 ± 0.17	467.83 ± 0.16	467.94 ± 0.17	468.07 ± 0.18
12	485.28 ± 0.25	485.28 ± 0.23	485.27 ± 0.23	485.29 ± 0.21	485.33 ± 0.22	485.21 ± 0.23
13	536.54 ± 0.28	536.53 ± 0.26	536.54 ± 0.26	536.64 ± 0.24	536.97 ± 0.22	537.19 ± 0.19
14	640.51 ± 0.27	640.49 ± 0.24	640.49 ± 0.24	640.52 ± 0.20	640.84 ± 0.24	641.05 ± 0.28

* The uncertainties represent U_{95} , the expanded uncertainty calculated in accordance with Reference [1].

^b The wavelengths for the three narrowest spectral bandwidths for Band No. 10 are not given because this band resolves into two transmittance minima for spectral bandwidths of nominally less than 1 nm.

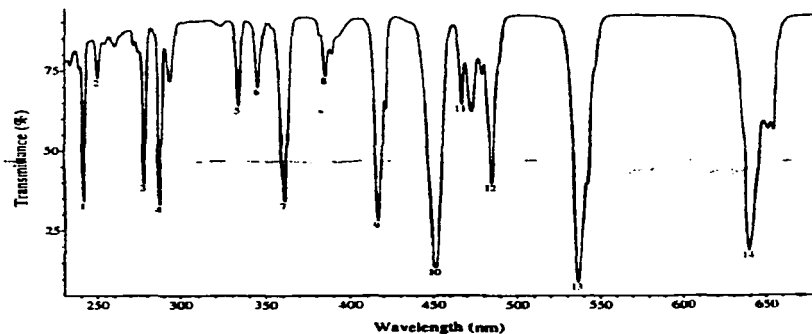


Figure 1. Spectral transmittance at 1 nm spectral bandpass of a 4% solution of holmium oxide in 10% perchloric acid solution.

Certificate of Calibration and Traceability

DISTEK Shaft Wobble Meter
0 to 1 inch

SN: HT8804

The shaft wobble meter (PN 8800-0E73) was tested at 0, 0.5 and 1.0 inch deflection. Readings were compared to a reference standard traceable to the National Institute of Standards and Technology. The calibration procedure for the wobble meter is specified in Distek document number 8800-0002. Test data and supporting documents are on file and available for inspection at Distek. The accuracy is ± 0.002 of the reference.

Description of Reference Standard	SN of Reference Standard	Date due for re-calibration
Reference Gauge Block 0.5"	881405	11/28/92
Reference Gauge Block 1.0"	882894	12/28/92

Wobble Meter reading (without safety collimators)	Wobble Meter reading (with safety collimators)	Reference reading Gauge
0.000	0.000	0.000
0.500	0.500	0.500
1.000	1.000	1.000

DISTEK

DISTEK Incorporated
North Brunswick, NJ 08902 USA

Tested by: James Gaultney Sign: JLG Date Tested: 12/1/92
Approved by: Patricia Parks Sign: PP Date Approval: 12/1/92
Re-Calibration Due Date: 12/1/92

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Certificate of Calibration and Traceability

DISTEK RPM-Check[®] Optical Tachometer
SD to 360 RPM

Model: **10000**

SN: **32300**

The digital optical tachometer (Check PM 8800-1046) was tested at 20, 60, 100, 150 and 360 RPM and compared to a reference standard traceable to the National Institute of Standards and Technology. The calibration procedure for this optical tachometer is specified in Check document number 8800-0010. Test data and supporting documents are on file and available for inspection at Distek.

Description of Reference Standard	SN of Reference Standard	Date due for re-certification
OPT. MACH.	32300	07/02

RPM-Check reading (RPM)	Reference reading (RPM)
20	20
60	60
100	100
150	150
360	360

DISTEK

DISTEK Incorporated
North Brunswick, NJ 08902 USA

Tested by: James Conroy Sig. Issue: J.C. Date: 1/1/88
 Approved: Steve Pava Sig. Issue: [Signature] Date: 1/2/88
 Re-Calibration Due Date: 1/1/89

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Certificate of Calibration and Traceability

DISTEK Model 170 Center-Chek™ Gauge
0mm to 5mm
S/N: 2561

DOCUMENT
3830-0002

The dissolution centering gauge (Distek P/N 0500-0281) was set to 0, 1, 2, 3, 4 and 5mm deflection and compared to a reference standard traceable to the National Institute of Standards and Technology. The calibration procedure for the centering gauge is specified in Distek document number 9800-0008. Test data and supporting documents are on file and available for inspection at Distek. The accuracy is ± 0.2 mm of the reference.

Description of Reference Standard	S/N of Reference Standard	Date due for re-calibration
VERNIER SCALE	4100017	10/17/02

Center Chek Gauge setting (mm) before adjustments	Center Chek Gauge setting (mm) after adjustments	Reference measurement (mm)
0.0	0.0	0.0
1.0	1.0	1.0
2.0	2.0	2.0
3.0	3.0	3.0
4.0	4.0	4.0
5.0	5.0	5.0

DISTEK

DISTEK Incorporated
North Brunswick, NJ 08902 USA

Tested by: James Geraghty Sign Int.: JG Date: 1/21/02

Approved by: Pierre Panks Sign Int.: P Date: 1/21/02

Re-Calibration Due Date: 1/21/03

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Certificate of Calibration and Traceability

DISTEK Model 160 Height-Check™ Gauge
 21mm to 28mm
 S.N. 1591

The distek height gauge (Distek P/Nr 0003-0000) was set to 22.25 and 27mm and compared to a reference standard traceable to the National Institute of Standards and Technology. The calibration procedure for the height gauge is specified in Distek document number 9800-0003. Test data and supporting documents are on file and available for inspection at Distek.

Identification of Reference Standard	21st of Reference Standard	Date of last calibration
AMERICAN MACHINING WORKS CO. INC.	0000014	7/26/92

Height-Check Gauge reading (mm)	Reference measurement (mm)
22.0	22.8
25.0	25.8
27.0	27.2

DISTEK

DISTEK Corporation
 North Brunswick, NJ 08902 USA

Traced to Distek Gauge by Distek Date: 12/12/92
 Approved: Distek by Distek Date: 12/12/92
 Re-Calibration Due Date: 12/12/93

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Certificate of Calibration and Traceability

DISTEK Temp-CHECK™ Digital Thermometer
0° to 100° C

DCC 00000

S/N: 99F101818

The digital thermometer (Check P/N 0500-0505) was tested at approximately 0°C and 37°C (37°C on request) and compared to a reference standard traceable to the National Institute of Standards and Technology. The calibration procedure for the digital thermometer is specified in Distek document number 0500-0005. Test data and supporting documents are on file and available for inspection at Distek. The accuracy is $\pm 0.05^\circ\text{C}$ of the reference.

Description of Reference Standard	Lot of Reference Standard	Date due for re-calibration
0500 Temp. Check	05001000	05/1/88
0500 Temp. Check	05001000	07/1/88

Temp-CHECK reading Before Adjustment (°C)	Temp-CHECK reading After Adjustment (°C)	Reference reading (°C)	Error - A-B (°C)
0.55	0.05	0.05	0.00
N/A	N/A	36.9	0.00
37.01	37.00	37.00	0.00

DISTEK

DISTEK Incorporated
North Brunswick, NJ 08902 USA

Tested by: Jeanne Gough Sign (IL): JG Date Tested: 10/1/88
Approved by: Phyllis Fuchs Sign (IL): PF Date Approved: 10/1/88
Re-Calibration Due Date: 10/1/88

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Certificate No. C 30296

Columbia Research Laboratories, Inc.
1125 Mac Donnell Blvd., Covington, La. 70004

**Certificate
of
Inspection and Traceability**

Model No. VS-103 Serial No. 1109

The calibration supplied with the COLUMBIA Anemometer is certified to be correct within $\pm 1\%$. Calibrations were made at 70 Deg. F and 50 % relative humidity and are

**Traceable to National Institute of
Standards and Technology**

from the COLUMBIA Model VS-100 Anemometer serial number 102. The above referenced anemometer was calibrated by NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY during October 2008. NIST LAB. NO. 611066117-02. COLUMBIA's Calibration System conforms to requirements of NIST-STD-4562A, ISO-10011-1, NIST-1001-1.

Total Error: Less than 1.0%

By [Signature]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Columbia Research Laboratories, Inc.
Woodlyn, PA 19094

Date Sheet DS-207

Serial No. 1609

Customer: Distek, Inc

Purchase Order: 18097

VM-103
CALIBRATION RECORD

- 1) Insert the probe into the fixture and mount securely to the shaker head.
- 2) Set the instrument to the velocity mode.
- 3) Set the range to the 1 IPS position and apply by means of the shaker 1.62G peak at exactly 100 Hz. The frequency must be measured accurately.
- 4) Adjust the velocity mode calibration control for exactly a 1 IPS indication.
- 5) Switch to the acceleration mode and the 3G range. Adjust the acceleration mode calibration control for exactly 1.62G.
- 6) Press the displacement mode button, and place the range switch to the 10 Mil. Position. Apply 5.1 G's peak @ 100 Hz to the accelerometer by means of the shaker. Adjust the displacement mode calibration control for exactly a 10 mil. indication on the meter.

TEST PARAMETER	BEFORE DATA	AFTER DATA
Velocity	1.8 IPS	1.0 IPS
Acceleration	1.85 G	1.62 G
Displacement	10.5 MIL	10.0 MIL

FTS-019 was used to test the above unit. The accuracy of the equipment used in calibration is traceable to the National Institute of Standards and Technology. The calibration performed on this product is certified to be within the applicable specifications and requirements.

Test Technician: [Signature] Date: 1-7-02

Quality Control: [Signature] Date: 1-14-02

CGI

CGI

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Certificate of Inspection and Calibration

VanKel Technology Group
13000 Weston Parkway
Cary, North Carolina 27513

Model: 12-0520	Serial No.: 24-442-0698		Customer: Advanced Instruments Mexico City, MEXICO
Description: QAll Station	Cert. No.: QA0554	PO No.:	
Received Condition: OUT OF TOLERANCE	Procedure: SOP 9.1.100		As Left Condition: IN TOLERANCE

The above referenced QA Station was calibrated by direct comparison to working standards traceable to the National Institute of Standards and Technology (NIST). The calibration data and internal calibration coefficients are shown on page 2 of this report. Any limitations or remarks pertaining to this instrument or calibration are shown below. The test accuracy ratio (TAR) of this calibration is at least 4:1 unless otherwise stated. This calibration is traceable to National Institute of Standards and Technology (NIST) and is in compliance to ANSI/NCSL Z540-1-1994, ISO10012-1:1992 and ISO 9001:1994. VanKel is an ISO 9001 registered company through ABS QE (Certificate No.: 34278).

Standards Used

Instrument	Model	Serial No.	Accuracy	Cal. Due
Optical Tach	Ametek Digistrobe	VK075	0.02%	04/04/2002
Tachometer	TACH4A	VK130	0.02%	06/27/2002
0.125" (3.175 mm) Gage Block	Steel	VK072	0.000005"	08/08/2002
0.250" (6.350 mm) Gage Block	Steel	VK071	0.000005"	08/08/2002
0.350" (8.890 mm) Gage Block	Steel	VK073	0.000005"	08/08/2002
3° Angle Block		VK074	0.009°	08/08/2002
Thermometer and Thermister Probe	1521/5610	VK163B	0.015° C	05/18/2002

Environmental Conditions Temperature: 21°C Humidity: 25% RH	Performed By: <u>Jean-Bernard Luc</u>	Date: 07 Jan 02
	Verified By: <u>Bill Raschke</u>	Date: 07 Jan 02
Recalibration Date: 07 Jan 03		

This report shall not be reproduced except in full without written approval of VanKel Technology Group

Certificate of Inspection and Calibration

AS FOUND

Speed Sensor (RPM)		Nominal	Actual	Measured	Error	Tolerance	Pass/Fail	
S/N: S-442-0698		20	20.0	20.0	0.0	± 0.2	P	
		50	50.0	50.0	0.0	± 0.5	P	
		100	100.0	100.0	0.0	± 1.0	P	
		150	150.0	150.0	0.0	± 1.5	P	
		200	200.0	200.0	0.0	± 2.0	P	
		250	250.0	250.0	0.0	± 2.5	P	
Wobble Gauge (mm)		Nominal	Actual	Measured	Error	Tolerance	Pass/Fail	
S/N: 04707		3.18	3.18	3.18	0.00	± 0.02	P	
		6.35	6.35	6.35	0.00	± 0.02	P	
		8.89	8.89	8.89	0.00	± 0.02	P	
Temperature Probe(deg. C)		Nominal	Actual	Measured	Error	Tolerance	Pass/Fail	
S/N: 37-531		26	26.00	26.04	0.04	± 0.1	P	
		37	37.00	37.06	0.06	± 0.1	P	
		45	45.00	44.99	-0.01	± 0.1	P	
Level Sensor (deg.)		Nominal	+ (180)		Error	Tolerance	Pass/Fail	
S/N: C-442-0698		X Axis	0.00	0.01	-0.04	-0.03	0.10	P
		Y Axis	0.00	0.03	-0.04	-0.01	0.10	P
		X Axis	3.00	3.03	-3.04	-0.01	0.10	P
		Y Axis	3.00	3.02	-3.04	-0.02	0.10	P
Vibration Sensor (G)		Nominal	Horizontal	Inverted	Error	Tolerance	Pass/Fail	
S/N: V-442-0698		1.000	0.980	-1.054	-0.074	± 0.03	F	

AS LEFT

Speed Sensor (RPM)		Nominal	Actual	Measured	Error	Tolerance	Pass/Fail	
S/N: S-442-0698		20	20.0	20.0	0.0	± 0.2	P	
		50	50.0	50.0	0.0	± 0.5	P	
		100	100.0	100.0	0.0	± 1.0	P	
		150	150.0	150.0	0.0	± 1.5	P	
		200	200.0	200.0	0.0	± 2.0	P	
		250	250.0	250.0	0.0	± 2.5	P	
Wobble Gauge (mm)		Nominal	Actual	Measured	Error	Tolerance	Pass/Fail	
S/N: 04707		3.18	3.18	3.18	0.00	± 0.02	P	
		6.35	6.35	6.35	0.00	± 0.02	P	
		8.89	8.89	8.89	0.00	± 0.02	P	
Temperature Probe(deg. C)		Nominal	Actual	Measured	Error	Tolerance	Pass/Fail	
S/N: 37-531		26	26.00	26.02	0.02	± 0.1	F	
		37	37.00	37.00	0.00	± 0.1	P	
		45	45.00	44.98	-0.02	± 0.1	P	
Level Sensor (deg.)		Nominal	+ (180)		Error	Tolerance	Pass/Fail	
S/N: C-442-0698		X Axis	0.00	0.02	-0.03	-0.01	0.10	F
		Y Axis	0.00	0.03	-0.03	0.00	0.10	P
		X Axis	3.00	3.05	-3.00	0.05	0.10	P
		Y Axis	3.00	3.04	-3.04	0.00	0.10	P
Vibration Sensor (G)		Nominal	Horizontal	Inverted	Error	Tolerance	Pass/Fail	
S/N: V-442-0698		1.000	1.000	-1.000	0.000	± 0.03	F	

This report shall not be reproduced except in full without written approval of VanKel Technology Group

Page 2 of 2

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Una parte importante en la obtención de los resultados está dada por la cuantificación del activo, razón por la cual deben verificarse frecuentemente los instrumentos utilizados para esta acción. El espectrofotómetro es uno de los equipos más utilizados en la cuantificación de % disuelto en perfiles de disolución.

En nuestro caso los dos productos evaluados absorben al UV y la técnica de disolución indica emplear un método espectrofotométrico. Al ser evaluados en un equipo de disolución acoplado a un espectrofotómetro no basta con verificar el disolutor, sino que es necesario comprobar que el espectrofotómetro funciona correctamente.

Dentro del laboratorio en que se realizaron las pruebas se cuenta con un programa de mantenimiento correctivo semestral, en el que, personal capacitado externo al laboratorio, realiza las pruebas de intensidad de la lámpara, dark current, estabilidad y exactitud de la longitud de onda utilizando una solución de óxido de holmio (NIST 2034) entre otras y en caso de tener algún parámetro fuera de especificaciones realizan los ajustes necesarios para corregir el problema.

A fin de tener todos los parámetros controlados, se reportan solo los resultados de las pruebas que se realizaron y los certificados que avalan que los instrumentos que se utilizaron para realizar las pruebas estaban calibrados.

Dentro del análisis dimensional se comprueba que los aparatos utilizados para las pruebas de disolución cumplen con las especificaciones farmacopeicas, cumpliendo a su vez con las condiciones señaladas por la NOM-177-SSA1-1998.

Los parámetros evaluados en la calibración, física, demuestran que no se aumentará ni disminuirá el % disuelto por factores ajenos a la fórmula y el medio de disolución.

La calibración química nos señala que el equipo cumple con los % liberados establecidos para las tabletas desintegrantes y no desintegrantes.

Así se concluye que tanto el espectrofotómetro como el disolutor funcionan correctamente y se aprueba su uso por un periodo de seis meses después de la fecha de la calibración.

La calibración del equipo de disolución y del espectrofotómetro demuestra que cumplen con los requisitos para ser utilizado en las pruebas de intercambiabilidad siguientes.

En cuanto a la validación del método de disolución los resultados muestran que cumple con todos los parámetros de desempeño señalados en el protocolo, razón por la que el método puede utilizarse con plena confianza en los resultados que se obtendrán.

PRODUCTO 1

LORATADINA TABLETAS 10 MG

151.a

PRODUCTO 1
LORATADINA TABLETAS 10 mg
RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN
> REPORTE DE LA EVALUACIÓN DEL FILTRO

MUESTRA No.	ABSORBANCIAS	
	DIRECTAS	FILTRADAS
1	0.0467	0.0471
2	0.0469	0.0462
3	0.0470	0.0452
4	0.0471	0.0465
5	0.0473	0.0469
6	0.0474	0.0452
PROMEDIO	0.0470	0.0462
DE.	0.0002	0.0008
CV.	0.5	1.8

Tabla No 26.- Evaluación del filtro para Loratadina

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: **LA FILTRACIÓN EN MEMBRANAS DE 0.45 µm NO INTERIERE EN LA RESPUESTA DE LA LORATADINA.**

> REPORTE DE SELECTIVIDAD DEL MÉTODO

	Longitud de onda en nm					
	SUSTANCIA DE REFERENCIA		HISTOX MEDICAMENTO PRUEBA		CLARITYNE MEDICAMENTO INNOVADOR	
	MÍNIMO	MÁXIMO	MÍNIMO	MÁXIMO	MÍNIMO	MÁXIMO
MUESTRA 1	262	276	262	276	262	276
MUESTRA 2	262	276	262	274	262	276
MUESTRA 3	262	276	262	276	262	274

Tabla No 27.- Selectividad del método para Loratadina

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: **EL SISTEMA DE MEDICIÓN ES ESPECÍFICO**

> **REPORTE DE LINEALIDAD DEL SISTEMA**

NIVEL %	CONCENTRACION mcg/mL	REPLICA No.	RESPUESTA ABS	PROMEDIO \bar{y}	DESV. STD. s	C.V. %	FACTOR DE RESPUESTA
60	6.6	1	0.0289	0.0292	0.0002	0.75	0.0044
		2	0.0291				0.0044
		3	0.0294				0.0045
80	8.8	1	0.0350	0.0352	0.0003	0.85	0.0039
		2	0.0355				0.0040
		3	0.0350				0.0039
100	11.1	1	0.0467	0.0471	0.0002	0.56	0.0042
		2	0.0469				0.0042
		3	0.0470				0.0042
		4	0.0471				0.0042
		5	0.0473				0.0043
		6	0.0474				0.0043
120	13.3	1	0.0532	0.0533	0.0001	0.18	0.0040
		2	0.0534				0.0040
		3	0.0533				0.0040
140	15.5	1	0.0593	0.0594	0.0001	0.26	0.0038
		2	0.0594				0.0038
		3	0.0596				0.0038

TABLA No 28.- RESULTADOS DE LA LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA LORATADINA

$$b = 0.0059$$

$$m = 0.0035$$

$$r = 0.9929$$

$$b_r = 0.131$$

$$m_r = 0.87$$

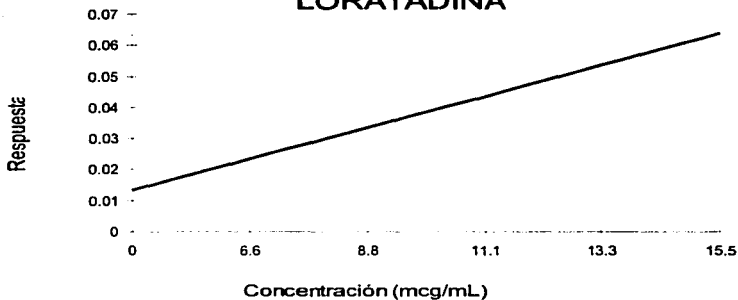
$$r^2 = 0.986$$

Cumple con los criterios de aceptación: Sí

No

Conclusión: EL SISTEMA DE MEDICION ES LINEAL

Linealidad del Sistema LORATADINA



Y REPORTE DE PRECISIÓN DEL SISTEMA (100%)

REPLICA No. -	RESPUESTA Abs.
1	0.0467
2	0.0469
3	0.0470
4	0.0471
5	0.0473
6	0.0474

TABLA NO 29.- RESULTADOS DE LA PRECISIÓN DEL SISTEMA PARA LORATADINA

$$\bar{X} = 0.0471$$

$$s = 0.0002$$

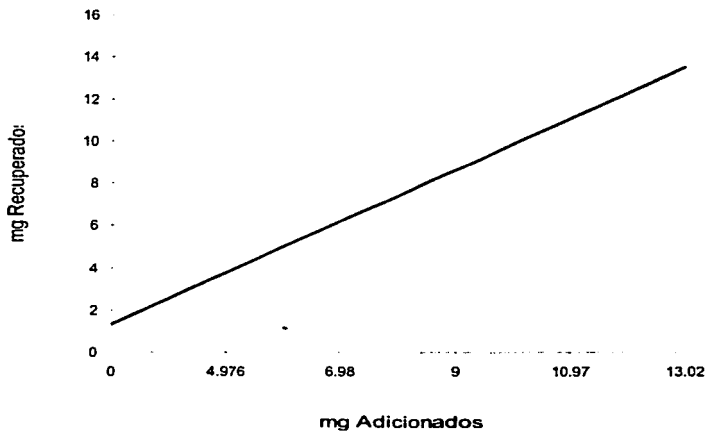
$$C.V. = 0.56 \%$$

Cumple con los criterios de aceptación: Sí

No

Conclusión: EL SISTEMA DE MEDICIÓN ES PRECISO

Linealidad del Método MEDICAMENTO PRUEBA HISTOX



**> REPORTE DE LINEALIDAD DEL MÉTODO
PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA: CLARITYNE**

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA TOTAL mg	CANTIDAD RECUPERADA TOTAL mg	% RECUPERADO	X	Y	S	C.V. %
60	1	4.996	5.018	100.3	4.996	4.96	0.07	1.3
	2	4.996	4.886	98.1				
	3	4.996	4.978	99.7				
80	1	7.018	6.964	99.2	6.99	6.932	0.03	0.5
	2	6.978	6.896	98.8				
	3	6.978	6.936	99.4				
100	1	8.989	8.97	99.8	8.99	8.94	0.07	0.8
	2	8.989	8.95	99.6				
	3	8.989	8.98	99.9				
	4	9.00	8.99	99.8				
	5	8.989	8.79	97.8				
	6	9.00	8.97	99.7				
120	1	10.97	11.12	101.3	10.98	11.04	0.07	0.6
	2	10.97	10.97	100.0				
	3	11.00	11.03	100.3				
140	1	13.03	13.098	100.5	13.01	12.997	0.09	0.7
	2	13.01	12.918	99.3				
	3	13.00	12.976	99.8				

TABLA NO 31.-RESULTADOS DE LA LINEALIDAD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA.

$m = 1.008$

$b = -0.0928$

$r = 0.9999$

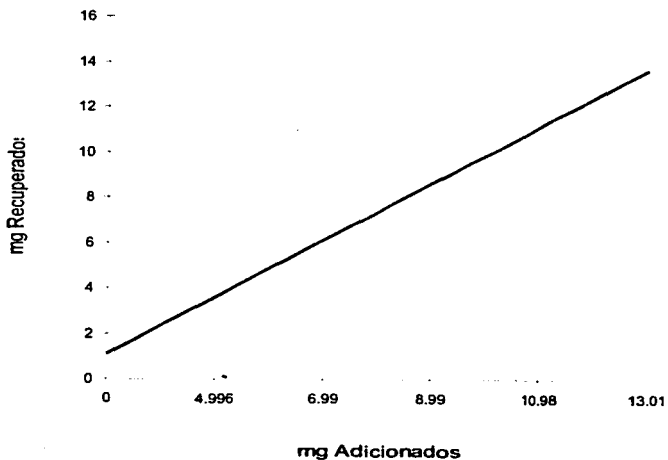
$r^2 = 0.9998$

Cumple con los criterios de aceptación: Sí

No

Conclusión: EL MÉTODO ES LINEAL PARA CLARITYNE.

**Linealidad del Método
MEDICAMENTO REFERENCIA
CLARITYNE**



**> REPORTE DE EXACTITUD DEL MÉTODO.
PARA EL MEDICAMENTO DE PRUEBA HISTOX**

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	% PROMEDIO	CANTIDAD NOMINAL	DIFERENCIA
60	1	4.976	4.978	100.0	100.3	100	0.3
	2	4.976	4.976	100.0			
	3	4.976	5.038	101.0			
80	1	6.99	6.936	99.2	99.4	100	0.6
	2	6.99	6.742	99.1			
	3	6.98	6.796	99.9			
100	1	9.0	8.97	99.7	98.7	100	1.3
	2	9.0	8.90	99.0			
	3	9.0	8.82	98.2			
	4	9.0	8.75	97.5			
	5	9.0	8.82	98.2			
	6	8.99	8.96	99.6			
120	1	10.96	10.85	98.8	98.5	100	1.4
	2	10.98	10.80	98.4			
	3	10.97	10.81	98.5			
140	1	13.03	13.03	100.0	99.9	100	0.1
	2	13.02	13.09	100.7			
	3	13.02	12.91	99.1			

TABLA NO 32.- RESULTADOS DE LA EXACTITUD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA

Cumple con los criterios de aceptación: Sí

No

Conclusión: EL MÉTODO ES EXACTO PARA HISTOX

**> REPORTE DE EXACTITUD DEL MÉTODO.
PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA CLARITYNE.**

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	% PROMEDIO	CANTIDAD NOMINAL	DIFERENCIA
60	1	4.996	5.018	100.3	99.4	100	0.6
	2	4.996	4.886	98.1			
	3	4.996	4.978	99.7			
80	1	7.018	6.964	99.2	99.1	100	0.9
	2	6.978	6.896	98.8			
	3	6.978	6.936	99.4			
100	1	8.989	8.97	99.8	99.4	100	0.6
	2	8.989	8.95	99.6			
	3	8.989	8.98	99.9			
	4	9.00	8.99	99.8			
	5	8.989	8.79	97.8			
	6	9.00	8.97	99.7			
120	1	10.97	11.12	101.3	100.5	100	0.5
	2	10.97	10.97	100.0			
	3	11.00	11.03	100.3			
140	1	13.03	13.098	100.5	99.9	100	0.1
	2	13.01	12.918	99.3			
	3	13.00	12.976	99.8			

TABLA No 33.- RESULTADOS DE LA EXACTITUD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA.

Cumple con los criterios de aceptación: Sí

No

Conclusión: EL MÉTODO ES EXACTO PARA CLARITYNE.

**Y REPORTE DE LA PRECISI3N (REPETIBILIDAD) DEL M3TOD
PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA: HISTOX**

% RECUPERADO LORATADINA	x	δ	CV_T
100.0	99.3%	0.9	0.9%
100.0			
101.0			
99.2			
99.1			
99.9			
99.7			
99.0			
98.2			
97.5			
98.2			
99.6			
98.8			
98.4			
98.5			
100.0			
100.7			
99.1			

TABLA NO 34.- RESULTADOS DE LA REPETIBILIDAD DEL M3TOD PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA

Cumple con los criterios de aceptaci3n: S3

No

Conclusi3n: EL M3TOD ES REPETIBLE PARA HISTOX.

Y REPORTE DE LA PRECISIÓN (REPETIBILIDAD) DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA: CLARITYNE

% RECUPERADO LORATADINA	X	δ	CV_T
100.3	99.6%	0.8	0.8%
98.1			
99.7			
99.2			
98.8			
99.4			
99.8			
99.6			
99.9			
99.8			
97.8			
99.7			
101.3			
100.0			
100.3			
100.5			
99.3			
99.8			

TABLA NO 35.- RESULTADOS DE LA REPETIBILIDAD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: EL MÉTODO ES REPETIBLE PARA CLARITYNE.

> REPORTE DE LA PRECISIÓN (REPRODUCIBILIDAD) DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA: HISTOX

RESULTADOS DADOS EN % RECUPERADO

		ANALISTA	
		1	2
D	1	101.24	100.76
		100.76	100.90
		100.61	101.20
I	2	100.24	100.85
		100.52	101.1
		99.67	99.56
A			

TABLA No 36.- RESULTADOS DE LA REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA.

$$\bar{x} = 100.61 \%$$

$$\delta = 0.54$$

$$CV. = 0.54\%$$

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: EL MÉTODO ES REPRODUCIBLE PARA HISTOX.

> REPORTE DE LA PRECISIÓN (REPRODUCIBILIDAD) DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA : CLARITYNE

RESULTADOS DADOS EN % RECUPERADO

		ANALISTA	
		1	2
D	1	100.2	101.8
		99.2	100.8
		100.8	99.9
I	2	101.1	99.9
		100.6	100.4
		100.0	100.3
A			

TABLA No 37.- RESULTADOS DE LA REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA.

$$\bar{x} = 100.4\%$$

$$\delta = 0.7$$

$$CV. = 0.7\%$$

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: EL MÉTODO ES REPRODUCIBLE PARA CLARITYNE.

> REPORTE DE LA ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA EN DIFERENTES CONDICIONES.

MEDICAMENTO PRUEBA: HISTOX

TIEMPO	CONDICION	% LORATADINA	DIFERENCIA CON RESPECTO A LA INICIAL
---	Inicial	100.0	---
4 horas	Luz	99.7	0.3
	Oscuridad	100.7	0.7
	Refrigeración	100.7	0.7
6 horas	Luz	98.5	1.5
	Oscuridad	99.2	0.8
	Refrigeración	99.1	0.9
24 horas	Luz	99.7	0.3
	Oscuridad	99.0	1.0
	Refrigeración	98.2	1.8

TABLA NO 38.- RESULTADOS DE LA ESTABILIDAD ANALÍTICA PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA.

Observamos que la muestra analítica para HISTOX es estable por 24 horas en condiciones de luz, oscuridad y refrigeración.

MEDICAMENTO REFERENCIA: CLARITYNE

TIEMPO	CONDICION	% LORATADINA	DIFERENCIA CON RESPECTO A LA INICIAL
---	Inicial	100.1	---
4 horas	Luz	99.8	0.3
	Oscuridad	102.6	2.2
	Refrigeración	100.9	0.8
6 horas	Luz	102.2	2.1
	Oscuridad	100.7	0.6
	Refrigeración	98.7	1.0
24 horas	Luz	98.3	1.7
	Oscuridad	99.2	0.9
	Refrigeración	98.8	1.3

TABLA NO 39.- RESULTADOS DE LA ESTABILIDAD ANALÍTICA PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA.

Observamos que la muestra analítica para CLARITYNE es estable por 24 horas en condiciones de luz, oscuridad y refrigeración.

EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD

♦ DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

NOMBRE GENÉRICO:	LORATADINA
Nombre Del Medicamento Innovador:	CLARITYNE
Nombre Del Medicamento Prueba:	HISTOX
Forma Farmacéutica:	Tabletas
Dosis:	10 mg
Fabricante Del Producto Innovador:	Schering-Plough
Fabricante Del Producto Prueba:	Productos Mavi

TABLA No 40.- DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS ANALIZADOS

♦ CONDICIONES DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN

APARATO UTILIZADO:	APARATO 2 (PALETAS)
Medio De Disolución:	HCl 0.1N
Velocidad De Agitación:	50 rpm
Temperatura Del Medio:	37°C ± 0.5°C
Tiempos De Muestreo:	5, 10, 20, 30, y 60 min.
Volumen De La Alicuota Tomada:	3.4 mL
Reposición Del Medio	No

TABLA No 41.- CONDICIONES DE EVALIACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN.

♦ RESUMEN DE LOS MÉTODOS PARA LA VALORACIÓN Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

VALORACIÓN	MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO	UV-VIS
		Longitud de onda
	Disolvente	HCl 0.1 N
Especificaciones	90.0-110.0 % de	
UNIFORMIDAD DE DOSIS	Contenido promedio	85.0-115.0 % de Loratadina

TABLA No 42.- MÉTODO DE ANÁLISIS PARA LA VALORACIÓN Y LA UNIFORMIDAD DE DOSIS.

• RESUMEN DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN.

Parámetro	Medicamento Prueba HISTOX	Medicamento Referencia CLARITYNE	Cumple con criterio de aceptación	
			Sí	No
Interacción de los filtros	Diferencia entre filtrado y no filtrado: 1.7 %. La filtración no interfiere en la respuesta de la Loratadina.		X	
Linealidad del sistema	$b = 0.0055$ $m = 0.0035$ $r = 0.992$ $b_r = 0.123$ $m_r = 0.87$ $r^2 = 0.984$ El sistema es lineal en un rango de concentraciones entre 6.6-15.5 µg/mL		X	
Precisión del sistema	Promedio: 0.0471 CV: 0.56%		X	
	El sistema es preciso			
Selectividad	La respuesta que se observa solo es debida a el analito de interés. (Loratadina)		X	
Linealidad del método	$m: 0.998$ $b: -0.071$ $m = 1.008$ $b = -0.0928$ $r: 0.9996$ $r^2: 0.9993$ $r = 0.9999$ $r^2 = 0.9998$		X	
	El método es lineal para HISTOX y para Clarityne			
Exactitud	Diferenciaron la cantidad nominal entre 0.1y 1.3%		X	
	Diferenciaron la cantidad nominal entre 0.1 y 0.9%			
Precisión (repetibilidad)	El método es exacto para ambos productos		X	
	Promedio: 99.3% 99.6%			
	CV: 0.9% CV: 0.8%			
Precisión (reproducibilidad)	El método es repetible para ambos productos		X	
	Promedio: 100.61% Promedio: 100.4%			
	CV: 0.54% CV: 0.7%			
Estabilidad de la muestra.	El método es reproducible para ambos productos		X	
	Estable en condiciones de luz , en oscuridad y refrigeración por 24 h.			
Estable en condiciones de luz , en oscuridad y refrigeración por 24 h				

TABLA NO 43.- RESÚMEN DE LOS PARÁMETROS DE DESEMPEÑO DE LA VALIDACIÓN DE LA DISOLUCIÓN.

De acuerdo con los resultados de la validación se concluye que el método es confiable y puede ser utilizado para la cuantificación de Loratadina en medio de disolución (HCl 0.1 N) para la evaluación de perfiles de disolución del medicamento de prueba y de referencia, ya que los parámetros de desempeño evaluados cumplen satisfactoriamente con los criterios de aceptación.

• RESULTADOS ANALÍTICOS.

1.-Porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo para cada Tableta de Loratadina

MEDICAMENTO PRUEBA

HISTOX tabletas 10 mg LOTE: 1H366

TABLETA NO	TIEMPO	% DISUELTO					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
1		97.8	102.0	103.0	103.4	103.4	103.4
2		94.2	97.8	99.0	98.8	98.6	98.6
3		95.6	97.9	98.2	98.2	98.0	98.0
4		84.7	92.8	96.2	99.8	102.5	102.5
5		92.5	102.8	105.8	106.5	106.1	106.1
6		101.4	103.2	103.8	103.7	103.4	103.4
7		93.9	99.6	100.7	101.6	102.0	102.0
8		97.3	102.6	103.7	103.7	104.3	102.1
9		97.3	101.7	101.7	101.3	102.1	104.3
10		95.7	99.5	99.6	99.7	99.6	99.6
11		94.6	100.0	101.0	101.9	101.8	101.8
12		96.5	99.2	99.2	98.9	99.6	99.6
X		95.1	99.9	101.0	101.2	101.8	101.8
DE		4.0	2.9	2.7	2.7	2.4	2.4
CV		4.2	2.9	2.7	2.6	2.4	2.4
Valor máximo		101.4	103.2	105.8	106.5	106.1	106.1
Valor mínimo		84.7	92.8	96.2	98.2	98.0	98.0

TABLA NO 44.- PORCIENTO LIBERADO DE LORATADINA CON RESPECTO AL TIEMPO PRODUCTO PRUEBA

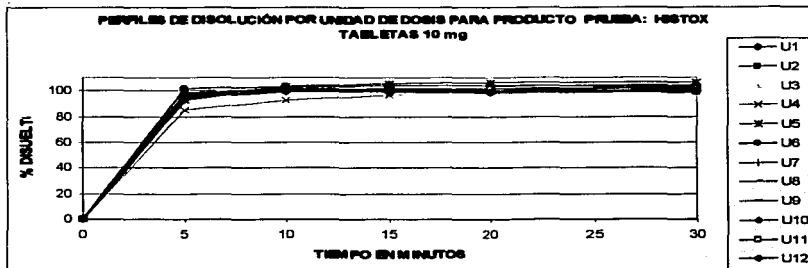
MEDICAMENTO DE REFERENCIA**CLARITYNE** tabletas 10 mg LOTE: ORXFA005

TABLETA NO. TIEMPO	% DISUELTO					
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
1	97.5	100.7	100.4	102.5	101.0	101.0
2	94.2	100.8	100.0	99.3	99.0	99.0
3	98.8	102.8	101.2	102.1	101.8	101.8
4	89.5	101.5	99.8	101.9	100.5	100.5
5	100.7	103.5	102.9	102.8	103.0	103.0
6	99.4	101.9	100.7	101.8	100.7	100.7
7	95.7	99.9	100.7	100.3	99.9	99.9
8	92.7	99.7	97.9	99.1	99.8	99.8
9	98.6	101.4	100.8	101.9	102.0	102.0
10	85.5	99.3	99.2	99.6	99.6	99.6
11	96.6	102.1	102.4	102.5	102.2	102.2
12	91.0	100.0	100.0	99.9	100.6	100.6
Promedio	95.0	101.1	100.5	101.1	100.8	100.8
DE	4.6	1.3	1.3	1.4	1.2	1.2
CV	4.8	1.3	1.3	1.4	1.2	1.2
Valor máximo	100.7	102.8	102.9	102.8	103.0	103.0
Valor mínimo	85.5	99.3	99.2	99.1	99.0	99.0

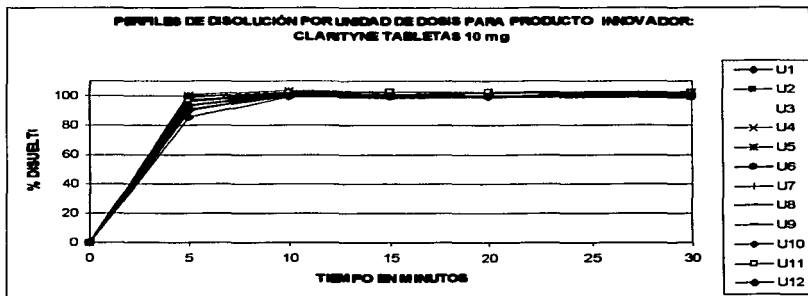
TABLA No 45.- PORCIENTO LIBERADO DE LORATADINA CON RESPECTO AL TIEMPO PRODUCTO INNOVADOR

2.- Gráficas de los perfiles de disolución por unidad de dosis.

MEDICAMENTO PRUEBA: HISTOX



MEDICAMENTO REFERENCIA: CLARITYNE



U: unidades de dosificación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- Comparación de los perfiles de disolución

A) Cálculo del factor de similitud. $f_2 = 50 \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2]^{-0.5} 100 \}$

PRODUCTO INNOVADOR: CLARITYNE tabletas 10 mg					
LOTE:ORXFA005					
PRUEBA	1		2		
tiempo(min)	X	CV (%)	X	CV (%)	
5	97.9	4.3	95.7	5.1	
10	100.7	1.1	99.9	1.1	
15	100.4	1.1	100.7	1.5	
20	102.5	1.2	100.3	1.3	
30	101	1.3	99.9	1.2	
VALORES PROMEDIO DE LAS DOS PRUEBAS REALIZADAS					
tiempo(min)	5	10	15	20	30
X	96.8	100.3	100.55	101.4	100.45
CV (%)	4.7	1.1	1.3	1.25	1.25

PRODUCTO PRUEBA: HISTOX TABLETAS 10 mg					
LOTE:1H366					
PRUEBA	1		2		
tiempo(min)	X	CV (%)	X	CV (%)	
5	80.3	10.4	95.9	1.5	
10	99.4	4.1	100.4	1.4	
15	101.0	3.7	101.0	1.6	
20	101.8	3.3	101.2	1.7	
30	102.0	3.0	101.6	1.8	
VALORES PROMEDIO DE LAS DOS PRUEBAS REALIZADAS					
tiempo(min)	5	10	15	20	30
X	96.7	101.6	102.7	103	103.5
CV (%)	0	0	0	0	0

CALCULO DE FACTOR DE SIMILITUD (f2)					
tiempo (min)	5	10	15	20	30
Innovador(Rt)	96.80	100.30	100.55	101.40	100.45
Prueba(Pt)	96.7	101.6	102.7	103	103.5
(Rt-Pt)	0.10	-1.30	-2.15	-1.60	-3.05
(Rt-Pt) ²	0.01	1.69	4.62	2.56	9.30
SUMA(Rt-Pt) ²	18.18				
SUMA(Rt-Pt) ² /n	3.6370				
1+(d)	4.6370				
1/(b) ^{1/2}	0.4644				
(c) ^{*100}	46.4388				
log (d)	1.6669				
(e) ^{*50}	83.3441				
Factor de similitud =	83.3				

TABLA NO 46.- RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS EN LA INTERCAMBIABILIDAD.

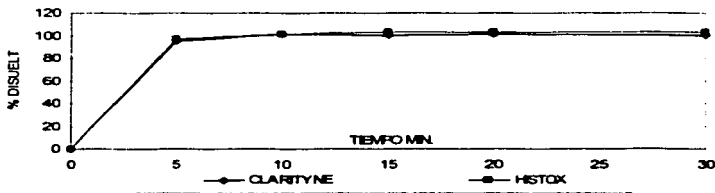
PRODUCTO	DISOLUCIÓN f ₂ ENTRE 50 Y 100	VALORACIÓN % (90.0-110.0%)	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (85.0-115.0%)	
INNOVADOR	-----	96.4	98.6	CUMPLE
PRUEBA	83.3	95.5	95.7	CUMPLE
DIFERENCIA Menor de 5%	-----	0.9	3.0	-----

RESULTADOS ANALÍTICOS PROMEDIO.

TIEMPO MIN	% DISUELT	
	CLARITYNE TABLETAS 10 mg	HISTOX TABLETAS 10 mg
5	95.0	96.7
10	101.1	101.6
15	100.5	102.7
20	101.1	103.0
30	100.8	103.5
Factor de similitud	---	83.3

TABLA NO 47.- DATOS PROMEDIO DE LA LIBERACIÓN DE LORATADINA PARA AMBOS PRODUCTOS.

COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LORATADINA TABLETAS 10 mg
PRODUCTO INNOVADOR VS PRODUCTO PRUEBA



DICTAMEN: De acuerdo con los resultados obtenidos anteriormente podemos concluir que los productos: HISTOX y CLARITYNE son INTERCAMBIABLES, conforme con lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

La validación del método de disolución cumplió con todos los parámetros de desempeño señalados en el protocolo, tanto para el producto prueba como para el de referencia. Este resultado asegura que no se tendrán variaciones originadas por componentes diferentes en cada formulación y que la cuantificación del activo con esas condiciones es confiable.

En los perfiles de disolución podemos observar que la liberación de loratadina en el medio de disolución es muy rápida y se consigue un porcentaje disuelto mayor al 85 % en los primeros 5 minutos del perfil. En este caso de acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998 no es necesario caracterizar la curva ascendente del perfil y basta con tomar puntos de todo el tiempo que dure la prueba para calcular el factor de similitud.

El producto no tiene una monografía de perfil de disolución por lo que los tiempos de muestreo se eligieron distribuidos en toda la gráfica.

La loratadina esta clasificada en el catálogo de medicamentos genéricos intercambiables como medicamento de la categoría B, pero actualmente no existe una referencia bibliográfica oficial que incluya la técnica de disolución para este producto; Esto ocasiona que se pidan pruebas de bioequivalencia para la evaluación de la intercambiabilidad.

La bibliografía que se utilizó para determinar el método de disolución corresponde a un foro de la USP de septiembre-octubre del año 2002, lo que indicaría que es correcta pero aún no ha sido autorizada del todo puesto que esta en revisión.

Considerando la liberación *in vitro* de la loratadina podemos predecir que el producto tendrá una absorción muy rápida debido a que el paso limitante no es la disolución del producto y sabiendo que posee características de alta permeabilidad⁵² la bioequivalencia de los productos es más segura.

La otra parte de la evaluación, que corresponde a la valoración y la uniformidad de contenido del producto, generó resultados satisfactorios, dentro de lo establecido por la norma. En este caso es muy importante que la

diferencia de valoración de ambos productos sea mínima, porque 4 de los 5 puntos utilizados para calcular el factor de similitud son muy cercanos al 100%, cantidad que se espera tener al realizar la valoración del activo.

El método utilizado para la valoración y para la uniformidad de contenido, fue desarrollado dentro del laboratorio que se realizaron las pruebas de intercambiabilidad, antes de que saliera la técnica propuesta en el Forum Farmacopéico, por lo que se utilizó porque ya estaba validada.

La uniformidad de dosis es importante porque es muy pequeña la cantidad de activo por tableta, 10 mg, y al cumplir esta prueba asegura que se dosifica la cantidad de activo necesario para tener un efecto terapéutico óptimo.

Los resultados de la intercambiabilidad entre estos dos productos, son válidos para todos los lotes subsecuentes de producto prueba que se obtengan siguiendo el mismo método de fabricación que el producto analizado en el estudio, en el que se incluyó el uso de las Buenas Prácticas de Fabricación.

PRODUCTO 2

**NITROFURANTOÍNA
CÁPSULAS DE 100 MG**

173.0

PRODUCTO 2
NITROFURANTOÍNA CÁPSULAS 100 mg

RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN

➤ **REPORTE DE LA EVALUACIÓN DEL FILTRO**

MUESTRA No.	ABSORBANCIAS	
	DIRECTAS	FILTRADAS
1	0.70330	0.70193
2	0.70855	0.70103
3	0.70820	0.70229
4	0.70009	0.70174
5	0.70494	0.70123
6	0.70238	0.70310
PROMEDIO	0.70456	0.70186
DE.	0.003	0.00069
CV.	0.5%	0.1%

TABLA 48.- RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE LA FILTRACIÓN

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: LA FILTRACIÓN EN MEMBRANAS DE 0.45 μ m NO INTERFIERE EN LA RESPUESTA DE LA NITROFURANTOÍNA.

➤ **REPORTE DE SELECTIVIDAD DEL MÉTODO**

	SUSTANCIA DE REFERENCIA		MACROFURIN		MACRODANTINA	
	MINIMO	MAXIMO	MINIMO	MAXIMO	MINIMO	MAXIMO
MUESTRA 1	312	378	312	378	312	378
MUESTRA 2	312	378	312	378	312	380
MUESTRA 3	312	380	312	378	312	380

TABLA 49.- RESULTADOS DE LA SELECTIVIDAD DEL MÉTODO

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: EL SISTEMA DE MEDICIÓN ES ESPECÍFICO

REPORTE DE LINEALIDAD DEL SISTEMA

NIVEL %	CONCENTRACION mcg/ml	REPLICA No.	RESPUESTA ABS	PROMEDIO y	DESV. STD. s	C.V. %	FACTOR DE RESPUESTA
20	20.28	1	0.15008	0.1492	0.00132	0.8	0.0074
		2	0.14984				0.0074
		3	0.14768				0.0073
40	40.56	1	0.29767	0.2985	0.00070	0.2	0.0073
		2	0.29868				0.0073
		3	0.29903				0.0073
60	60.84	1	0.44673	0.4462	0.00061	1.4	0.0073
		2	0.44632				0.0073
		3	0.44553				0.0073
80	81.12	1	0.60313	0.5998	0.00290	0.5	0.0074
		2	0.59765				0.0074
		3	0.59874				0.0074
100	101.40	1	0.74179	0.7408	0.00096	0.1	0.0073
		2	0.74141				0.0073
		3	0.74023				0.0073
		4	0.74131				0.0073
		5	0.74093				0.0073
		6	0.73918				0.0073
120	121.68	1	0.88575	0.88695	0.00533	0.6	0.0073
		2	0.89278				0.0073
		3	0.88232				0.0073

TABLA 50.- RESULTADOS DE LA LINEALIDAD DEL SISTEMA

$b = 0.0033$

$m = 0.0073$

$r = 0.9999$

$b_r = 0.0063$

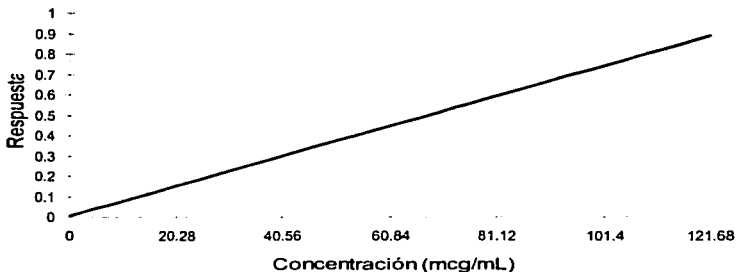
$m_r = 0.9936$

$r^2 = 0.9998$

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: EL SISTEMA DE MEDICIÓN ES LINEAL

Linealidad del Sistema NITROFURANTOÍNA



Y REPORTE DE PRECISIÓN DEL SISTEMA

REPLICA No.	RESPUESTA Abs.
1	0.74179
2	0.74141
3	0.74023
4	0.74131
5	0.74093
6	0.73918

TABLA 51.- RESULTADOS DE LA PRECISIÓN DEL SISTEMA

$$\bar{X} = 0.7408$$

$$\delta = 0.00096$$

$$C.V. = 0.1 \%$$

Cumple con los criterios de aceptación: Sí

No

Conclusión: EL SISTEMA DE MEDICIÓN ES PRECISO

**Y REPORTE DE LINEALIDAD DEL MÉTODO PARA EL
MEDICAMENTO DE PRUEBA MACROFURIN**

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	X	Y	s	C.V. %
20	1	5.7	5.76	101.1	5.68	5.68	0.118	2.0
	2	5.6	5.55	99.2				
	3	5.7	5.75	100.9				
40	1	10.7	10.8	100.96	10.7	10.76	0.058	0.5
	2	10.7	10.7	100.39				
	3	10.7	10.8	100.85				
60	1	15.4	15.30	99.03	15.47	15.41	0.057	0.4
	2	15.5	15.48	99.88				
	3	15.5	15.46	99.77				
80	1	20.8	20.9	100.6	20.87	21.0	0.057	0.3
	2	20.9	21.2	101.6				
	3	20.9	21.0	100.5				
100	1	25.5	25.70	100.63	25.4	25.6	0.0516	0.2
	2	25.4	25.45	100.21				
	3	25.4	25.62	100.88				
	4	25.5	25.64	100.57				
	5	25.4	25.43	100.12				
	6	25.4	25.60	100.8				
120	1	30.7	30.9	100.95	30.7	31.0	0.1000	0.3
	2	30.8	31.0	100.91				
	3	30.6	31.2	101.02				

TABLA 52.- RESULTADOS DE LA LINEALIDAD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA.

$m = 1.012$

$b = -0.115$

$r = 0.9999$

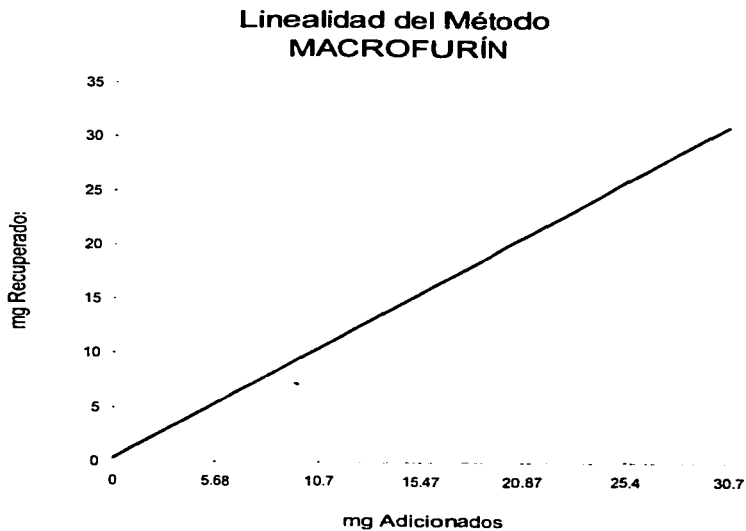
$r^2 = 0.9999$

Cumple con los criterios de aceptación:

Sí

No

Conclusión: EL MÉTODO ES LINEAL PARA MACROFURÍN.



Y REPORTE DE LINEALIDAD DEL MÉTODO MEDICAMENTO DE REFERENCIA MACRODANTINA

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	X	Y	0	C.V. %
20	1	5.5	5.48	99.8	5.56	5.55	0.057	1.0
	2	5.6	5.59	99.8				
	3	5.6	5.58	99.6				
40	1	10.5	10.41	99.14	10.43	10.39	0.057	0.05
	2	10.4	10.38	99.85				
	3	10.4	10.38	99.04				
60	1	15.7	15.7	100.1	15.6	15.53	0.1732	0.01
	2	15.4	15.2	98.7				
	3	15.7	15.7	99.9				
80	1	20.5	20.3	99.2	20.43	20.37	0.0577	0.3
	2	20.4	20.4	100.1				
	3	20.4	20.4	100.0				
100	1	25.7	25.8	100.6	25.73	25.86	0.0516	0.2
	2	25.7	25.9	100.7				
	3	25.8	25.9	100.6				
	4	25.7	25.8	100.5				
	5	25.7	25.8	100.6				
	6	25.8	25.9	100.5				
120	1	30.9	30.9	100.0	30.86	30.93	0.1527	0.5
	2	31.0	31.2	100.8				
	3	30.7	30.7	100.0				

TABLA 53.- RESULTADOS DE LA LINEALIDAD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA

$m = 1.0052$

$b = -0.0915$

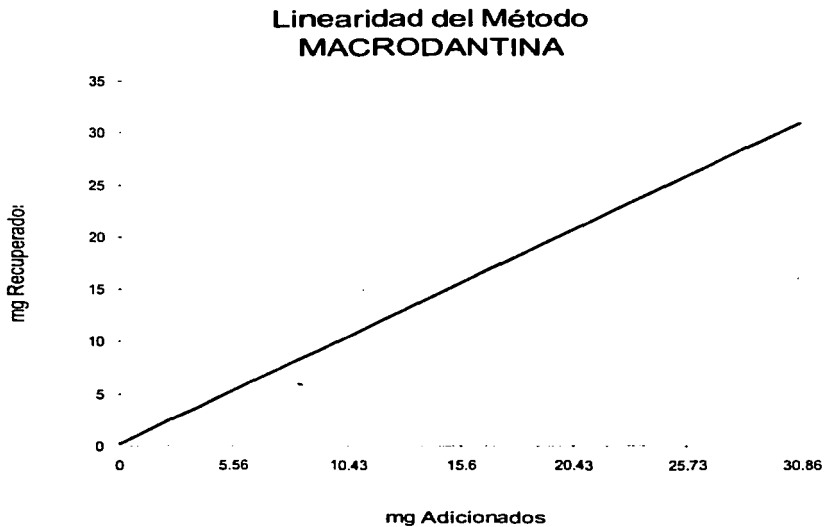
$r = 0.9999$

$r^2 = 0.9999$

Cumple con los criterios de aceptación: Sí

No

Conclusión: EL MÉTODO ES LINEAL PARA MACRODANTINA.



▶ REPORTE DE EXACTITUD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO DE PRUEBA MACROFURIN.

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	% PROMEDIO	CANTIDAD NOMINAL	DIFERENCIA
20	1	5.7	5.76	101.1	100.4	100	0.4
	2	5.6	5.55	99.2			
	3	5.7	5.75	100.9			
40	1	10.7	10.8	100.96	100.7	100	0.7
	2	10.7	10.7	100.39			
	3	10.7	10.8	100.85			
60	1	15.4	15.30	99.03	99.6	100	0.6
	2	15.5	15.48	99.88			
	3	15.5	15.46	99.77			
80	1	20.8	20.9	100.6	100.9	100	0.9
	2	20.9	21.2	101.6			
	3	20.9	21.0	100.5			
100	1	25.5	25.70	100.63	100.5	100	0.5
	2	25.4	25.45	100.21			
	3	25.4	25.62	100.88			
	4	25.5	25.64	100.57			
	5	25.4	25.43	100.12			
	6	25.4	25.60	100.8			
120	1	30.7	30.9	100.95	100.96	100	0.9
	2	30.8	31.0	100.91			
	3	30.6	31.2	101.02			

TABLA 54 - RESULTADOS DE LA EXACTITUD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: **EL MÉTODO ES EXACTO PARA MACROFURIN**

Y REPORTE DE EXACTITUD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA MACRODANTINA

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	% PROMEDIO	CANTIDAD NOMINAL	DIFERENCIA
20	1	5.5	5.48	99.8	99.7	100	0.3
	2	5.6	5.59	99.8			
	3	5.6	5.58	99.6			
40	1	10.5	10.41	99.14	99.3	100	0.7
	2	10.4	10.38	99.85			
	3	10.4	10.38	99.04			
60	1	15.7	15.7	100.1	99.6	100	0.4
	2	15.4	15.2	98.7			
	3	15.7	15.7	99.9			
80	1	20.5	20.3	99.2	99.8	100	0.2
	2	20.4	20.4	100.1			
	3	20.4	20.4	100.0			
100	1	25.7	25.8	100.6	100.58	100	0.58
	2	25.7	25.9	100.7			
	3	25.8	25.9	100.6			
	4	25.7	25.8	100.5			
	5	25.7	25.8	100.6			
	6	25.8	25.9	100.5			
120	1	30.9	30.9	100.0	100.3	100	0.3
	2	31.0	31.2	100.8			
	3	30.7	30.7	100.0			

TABLA 55 - RESULTADOS DE LA EXACTITUD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: **EL MÉTODO ES EXACTO PARA MACRODANTINA.**

**> REPORTE DE LA PRECISIÓN (REPETIBILIDAD) DEL MÉTODO
MEDICAMENTO PRUEBA MACROFURIN**

% RECUPERADO NITROFURANTOINA	X	s	CV_T
101.1			
99.2			
100.95			
100.96			
100.39			
100.85			
99.03			
99.88	100.5%	0.603	0.6%
99.77			
100.6			
101.6			
100.5			
100.63			
100.21			
100.88			
100.57			
100.12			
100.8			
100.95			
100.91			
101.02			

TABLA 56.- RESULTADOS DE LA REPETIBILIDAD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA

Cumple con los criterios de aceptación: Sí

No

Conclusión: EL MÉTODO ES REPETIBLE PARA MACROFURIN.

Y REPORTE DE LA PRECISI3N (REPETIBILIDAD) DEL M3TOD0
MEDICAMENTO DE REFERENCIA MACRODANTINA

% RECUPERADO NITROFURANTOINA	X	S	CV_T
99.8			
99.8			
99.6			
99.1			
99.8			
99.0			
100.1			
98.7	99.97%	0.59	0.6
99.9			
99.2			
100.1			
100.0			
100.6			
100.7			
100.6			
100.5			
100.6			
100.5			
100.0			
100.8			
100.0			

TABLA 57.- RESULTADOS DE LA REPETIBILIDAD DEL M3TOD0 PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA.

Cumple con los criterios de aceptaci3n: S3

No

Conclusi3n: EL M3TOD0 ES REPETIBLE PARA MACRODANTINA.

> **REPORTE DE LA PRECISIÓN (REPRODUCIBILIDAD) DEL MÉTODO MEDICAMENTO PRUEBA MACROFURIN**
RESULTADOS DADOS EN % RECUPERADO

		ANALISTA	
		1	2
D	1	101.4	101.3
		101.3	100.1
		100.8	99.9
I	2	99.97	99.7
		100.7	99.6
		100.6	99.8

TABLA 58.- RESULTADOS DE LA REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA

$$\bar{x} = 100.4 \%$$

$$\delta = 0.66$$

$$CV. = 0.7\%$$

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: **EL MÉTODO ES REPRODUCIBLE PARA MACROFURIN.**

> **REPORTE DE LA PRECISIÓN (REPRODUCIBILIDAD) DEL MÉTODO MEDICAMENTO DE REFERENCIA MACRODANTINA**
RESULTADOS DADOS EN % RECUPERADO

		ANALISTA	
		1	2
D	1	101.4	101.2
		101.3	101.0
		101.1	101.3
I	2	99.5	99.7
		100.2	99.7
		99.84	99.9

TABLA 59.- RESULTADOS DE LA REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO PARA EL MEDICAMENTO REFERENCIA

$$\bar{x} = 100.5\%$$

$$\delta = 0.76$$

$$CV. = 0.7\%$$

Cumple con los criterios de aceptación: Sí No

Conclusión: **EL MÉTODO ES REPRODUCIBLE PARA MACRODANTINA.**

➤ **REPORTE DE LA ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA EN DIFERENTES CONDICIONES.**

MEDICAMENTO PRUEBA: MACROFURIN

TIEMPO	CONDICION	% NITROFURANTOÍNA	DIFERENCIA CON RESPECTO A LA INICIAL
---	Inicial	100.2	---
4 horas	Luz	99.84	0.36
	Oscuridad	99.9	0.30
	Refrigeración	99.7	0.50
6 horas	Luz	98.5	1.7
	Oscuridad	100.0	0.2
	Refrigeración	99.7	0.5
24 horas	Luz	92.1	8.1
	Oscuridad	97.3	2.9
	Refrigeración	99.5	0.7

TABLA 60.- RESULTADOS DE LA ESTABILIDAD ANALÍTICA PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA

Observamos que el Medicamento Prueba: Macrofurín es estable por 24 horas en condiciones de oscuridad y refrigeración.

MEDICAMENTO REFERENCIA: MACRODANTINA

TIEMPO	CONDICION	% NITROFURANTOÍNA	DIFERENCIA CON RESPECTO A LA INICIAL
---	Inicial	99.8	---
4 horas	Luz	100.2	0.4
	Oscuridad	101.1	1.3
	Refrigeración	99.9	0.1
6 horas	Luz	98.2	1.6
	Oscuridad	99.7	0.1
	Refrigeración	99.5	0.3
24 horas	Luz	97.0	2.9
	Oscuridad	99.8	0.0
	Refrigeración	99.4	0.4

TABLA 61.- RESULTADOS DE LA ESTABILIDAD ANALÍTICA PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA

Observamos que el Medicamento Referencia: Macrofantina es estable por 24 horas en condiciones de luz, oscuridad y refrigeración.

❖ INFORME DE RESULTADOS

◆ **DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS:**

Nombre Genérico:	Nitrofurantoína
Nombre Del Medicamento Innovador:	MACRODANTINA
Nombre Del Medicamento Prueba:	MACROFURÍN
Forma Farmacéutica:	Cápsulas
Dosis:	100 mg
Fabricante Del Producto Innovador:	Promeco
Fabricante Del Producto Prueba:	Productos Mavi

TABLA 62.- DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

◆ **CONDICIONES DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN:**

Aparato Utilizado:	<u>Aparato 1 (Canastillas)</u>
Medio De Disolución:	<u>Sol. reguladora de fosfatos pH 7.2</u>
Velocidad De Agitación:	<u>100 rpm</u>
Temperatura Del Medio:	<u>37°C ± 0.5°C</u>
Tiempos De Muestreo:	<u>60, 180 y 480 min.</u>
Volumen De La Alícuota Tomada:	<u>3.4 mL</u>
Reposición Del Medio	No

TABLA 63.- CONDICIONES DE LA PRUEBA DE PERFIL DE DISOLUCIÓN

◆ **RESUMEN DE LOS MÉTODOS PARA LA VALORACIÓN Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.**

<u>Valoración</u>	<u>Método Cromatográfico</u>	<u>HPLC</u>
Condiciones del equipo.	Fase móvil	ACN: Sol.Reguladora pH 7.0 (88:22)
	Detector	UV 254 nm
	columna	L1 de 5 micrómetros de diámetro de 4.6 X 25 cm
	Flujo/vol. inyección	1.6 mL/min. /10 µL
<u>Especificaciones</u>	90.0-110.0 % de Nitrofurantoína	
<u>UNIFORMIDAD DE DOSIS</u>	Contenido promedio	85.0-115.0 % de Nitrofurantoína

TABLA 64.- MÉTODO DE ANÁLISIS PARA AMBOS PRODUCTOS

♦ RESUMEN DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

Parámetro	Medicamento Prueba MACROFURIN	Medicamento Referencia MACRODANTINA	Cumple con criterio de aceptación	
			Sí	No
Interacción de los filtros	Diferencia entre filtrado y no filtrado : 0.27% La filtración no interfiere en la respuesta de la Nitrofurantoína		X	
Linealidad del sistema	$b = 0.0033$ $m = 0.0073$ $r = 0.9999$ $b_r = 0.0063$ $m_r = 0.9936$ $r^2 = 0.9998$ EL SISTEMA ES LINEAL EN UN RANGO DE CONCENTRACIONES ENTRE 20.2-121.7 MG/ML		X	
Precisión del sistema	Promedio: 0.7408 CV: 0.1%		X	
	El sistema es preciso			
Selectividad	La respuesta que se observa solo es debida a el analito de interés. (Nitrofurantoína)		X	
Linealidad del método	$m: 1.012$ $b: -0.115$ $r: 0.999$ $r^2: 0.999$	$m = 1.0052$ $b = -0.0915$ $r = 0.9999$ $r^2 = 0.999$	X	
	El método es lineal para el Macrofurín y para la Macrofantina.			
Exactitud	Diferenciaron la cantidad nominal entre 0.4y 0.9%	Diferenciaron la cantidad nominal entre 0.2 y 0.7%	X	
	El método es exacto para ambos productos			
Precisión (repetibilidad)	Promedio: 100.5% CV 0.6%	99.97% CV: 0.6%	X	
	El método es repetible para ambos productos			
Precisión (reproducibilidad)	Promedio: 100.4% CV: 0.7%	Promedio: 100.5% CV: 0.7%	X	
	El método es reproducible para ambos productos			
Estabilidad de la muestra.	Estable en condiciones de luz por 8 h y en oscuridad y refrigeración por 24 h.	Estable en condiciones de luz por 8 h y en oscuridad y refrigeración por 24 h	X	

TABLA 65.- RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN

De acuerdo con los resultados de la validación se concluye que el método es confiable y puede ser utilizado para la cuantificación de Nitrofurantoína en medio de disolución para la evaluación de perfiles de disolución del medicamento de prueba y de referencia, ya que los parámetros de desempeño evaluados cumplen satisfactoriamente con los criterios de aceptación.

EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD

♦ RESULTADOS ANALÍTICOS.

1.-Porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo para cada cápsula de Nitrofurantoína

MEDICAMENTO PRUEBA MACROFURIN

TABLETA NO.	% DISUELTO		
	60 MIN	180 MIN	480 MIN
1	48.5	65.7	80.2
2	40.1	58.7	75.7
3	50.4	73.4	92.1
4	47.4	66.9	83.0
5	47.9	60.8	75.8
6	51.8	73.8	92.3
7	41.5	63.0	81.8
8	41.4	60.2	78.1
9	50.9	73.6	92.0
10	48.0	70.3	90.4
11	40.9	59.8	78.3
12	45.4	66.0	81.8
X	46.2	66.0	83.4
DE	4.2	5.7	6.5
CV	9.1	8.5	7.7
VALOR MÁXIMO	51.8	73.8	92.3
VALOR MÍNIMO	40.1	58.7	75.7

TABLA 66.- RESULTADOS DE LOS PORCIENTOS DISUELTOS CON EL TIEMPO PARA EL MEDICAMENTO PRUEBA

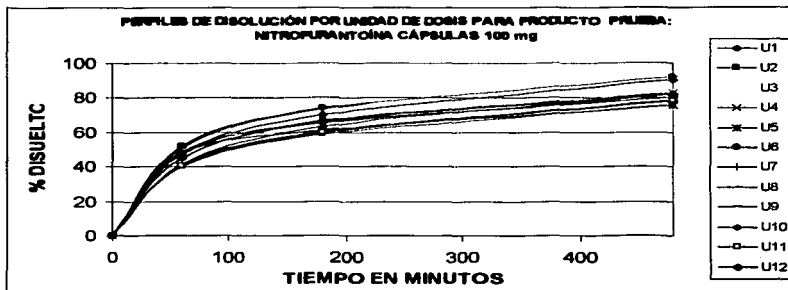
MEDICAMENTO DE REFERENCIA MACRODANTINA

TABLETA NO.	% DISUELTO		
	60 MIN	180 MIN	480 MIN
1	46.3	65.5	80.5
2	43.8	63.4	81.1
3	43.8	62.0	77.2
4	46.4	64.6	81.2
5	44.5	63.9	78.8
6	45.8	65.3	82.4
7	45.1	64.3	79.3
8	45.4	63.2	80.5
9	42.0	59.4	75.5
10	43.3	62.0	76.4
11	43.8	64.5	80.7
12	43.7	63.8	78.4
X	44.5	63.5	79.3
DE	1.3	1.7	2.1
CV	3.0	2.7	2.7
VALOR MÁXIMO	46.4	65.5	82.4
VALOR MÍNIMO	42.0	62.0	75.5

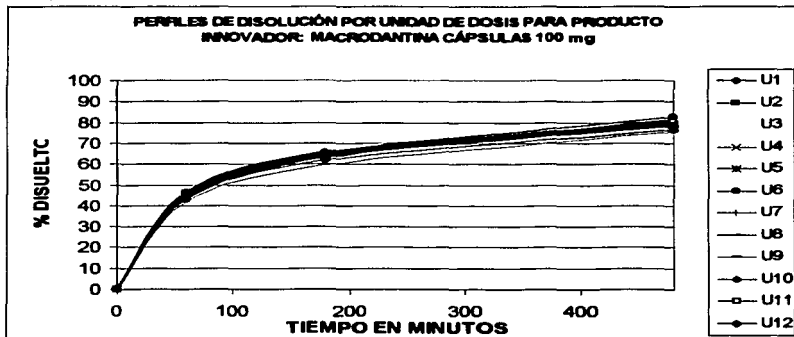
TABLA 67.- RESULTADOS DE LOS PORCENTAJES DISUELTOS CON EL TIEMPO PARA EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA

2.- GRÁFICAS DE PORCENTAJE DE ACTIVO VS TIEMPO.

MEDICAMENTO PRUEBA: MACROFURIN



MEDICAMENTO REFERENCIA: MACRODANTINA



U: unidades de dosificación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- Comparación de los perfiles de disolución

A) Cálculo del factor de similitud. $f_2 = 50 \log \{ [1 + (1/n) \sum_{r=1}^n (R_r - P_r)^2]^{-0.5} 100 \}$

PRODUCTO INNOVADOR::MACRODANTINA CÁPSULAS 100 mg				
LOTE:352202				
PRUEBA	1		2	
tiempo(min)	X	CV (%)	X	CV (%)
60	45.1	2.7	43.5	2.3
180	64.1	2	62.9	3.1
480	80.2	2.3	78.5	2.7
VALORES PROMEDIO DE LAS DOS PRUEBAS REALIZADAS				
tiempo(min)	60	180	480	
X	44.3	63.5	79.3	
CV (%)	2.5	2.5	2.5	

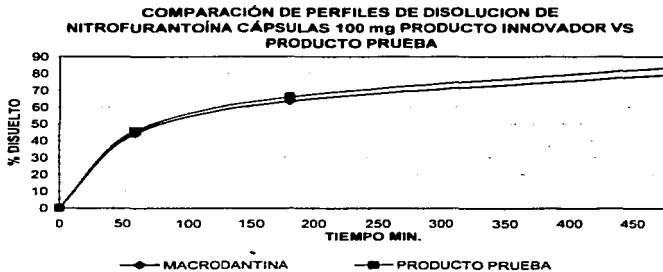
PRODUCTO PRUEBA: NITROFURANTOÍNA CÁPSULAS				
LOTE:26416				
PRUEBA	1		2	
tiempo(min)	X	CV (%)	X	CV (%)
60	46.7	10	44.5	9.2
180	66.5	9.4	65.5	8.5
480	83.2	9	83.7	7.2
VALORES PROMEDIO DE LAS DOS PRUEBAS REALIZADAS				
tiempo(min)	60	180	480	
X	45.7	66	83.45	
CV (%)	9.6	8.95	8.1	

CALCULO DE FACTOR DE SIMILITUD (f2)			
tiempo (min)	60	180	480
Innovador(Rt)	44.3	63.5	79.3
Prueba(Pt)	45.70	66.00	83.45
(Rt-Pt)	-1.3	-2.5	-4.1
(Rt-Pt) ²	1.69	6.25	16.81
SUMA(Rt-Pt) ²	24.75		
SUMA(Rt-Pt) ² /n	4.95		
1+(a)	5.9500		
1/(b) ^{-1/2}	0.4100		
(c) ^{*100}	40.9960		
log (d)	1.6127		
(e) ^{*50}	80.6371		
Factor de similitud =80.6			

RESULTADOS ANALÍTICOS PROMEDIO

TIEMPO MIN	% DISUELTO	
	MACRODANTINA Cápsulas 100 mg	MACROFURÍN Cápsulas 100 mg
60	44.3	45.7
180	63.5	66.0
480	79.3	83.5
Factor de similitud	---	80.6

TABLA 68.- PROMEDIO DE LAS DOS DISOLUCIONES PARA AMBOS PRODUCTOS



PRODUCTO	DISOLUCIÓN F2 ENTRE 50 Y 100	VALORACIÓN % 90.0-110.0%	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO 85.0-115.0%	
INNOVADOR	-----	103.1	102.9	CUMPLE
PRUEBA	80.6	106.5	103.1	CUMPLE
DIFERENCIA MENOR AL 5%	-----	3.38	0.2	-----

TABLA 69.- RESULTADOS DE LOS PARAMETROS EVALUADOS PARA LA INTERCAMBIABILIDAD

DICTAMEN: De acuerdo con los resultados establecidos anteriormente podemos concluir que los productos: **MACROFURÍN** y **MACRODANTINA** son **INTERCAMBIABLES** conforme con lo establecido en la **NOM-177-SSA1-1998**.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Podemos observar que los perfiles de disolución del producto prueba presentan mayor variación que las 12 unidades evaluadas de innovador, no obstante cumple con los coeficientes de variación señalados por la norma que son: para el primer muestreo menor al 20 % y para los muestreos subsecuentes menores al 10 %.

En el caso de la valoración, observamos una diferencia de 3.4 % misma que cumple al ser menor al 5% señalado para poder evaluar la intercambiabilidad.

El producto prueba Macrofurín cumple con todos los requisitos para considerarse un Medicamento Genérico Intercambiable (factor de similitud de 80.6 y diferencia menor al 5% en la valoración y uniformidad de contenido, además de cumplir con todas las pruebas que marca la FEUM para la Nitrofurantoína) y de acuerdo a su clasificación dentro de la lista emitida por la Secretaría de Salud, pertenece al grupo B, con lo que al realizarse estas pruebas por un Laboratorio Tercero Autorizado y confirmar los resultados se obtendrá el permiso para registrarlo como un Medicamento GI.

Dentro de la NOM-177-SSA1-1998 se establece que los medicamentos de liberación prolongada, como lo es la Nitrofurantoína, deben someterse a pruebas de bioequivalencia para demostrar su intercambiabilidad, por lo que con los resultados de las pruebas realizadas hasta el momento, se espera no tener problema en la similitud de la bioequivalencia entre los dos productos.

Los resultados obtenidos serán válidos mientras no se modifique significativamente el procedimiento de fabricación de este producto y se continúe siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación al elaborarlo.

CAPÍTULO 8
CONCLUSIONES

CAPÍTULO 8.- CONCLUSIONES

La metodología propuesta para la evaluación de la intercambiabilidad se utilizó para evaluar dos productos: Loratadina y Nitrofurantoína, y de estos se consiguieron resultados que indican que son intercambiables de acuerdo a lo establecido por la norma.

Se aplicaron los principales aspectos analíticos encontrados en la NOM-177-SSA1-1998, de la evaluación de la intercambiabilidad de los medicamentos, enfocado a aquellos pertenecientes al grupo B, utilizando como principal herramienta para dictaminar, las pruebas de perfil de disolución; Estas pruebas en el caso de medicamentos del grupo C son muy importantes porque, certificar que un medicamento tiene un comportamiento farmacocinético cercano al del innovador tiene un costo muy alto, y al final del estudio puede incluso arrojar un resultado desfavorable por una inadecuada formulación o diferencia en la potencia del principio activo, lo que originaría reformular y repetir el estudio de bioequivalencia.

Las pruebas de calibración del disolutor y validación de los métodos de disolución, nos permitieron asegurar que los resultados son confiables y así mismo evitar generar resultados falsos positivos o falsos negativos en los dictámenes de intercambiabilidad de los productos.

Por otra parte se estableció una metodología para aplicarse en todos los casos en que se desee evaluar la intercambiabilidad de dos medicamentos *in vitro*.

Es necesario el establecimiento de una IVIVC para obtener especificaciones de velocidad de disolución *in vitro* adecuadas y además validarse *in vivo* las especificaciones de disolución para asegurar que las variaciones lote a lote permitidas para el mercado no resultarán en bioinequivalencia.

El control de calidad sugerido por la farmacopea, para las formas de dosificación oral, no asegura en muchos casos la bioequivalencia de todos los lotes que salen al mercado. Algunas causas que provocan esta deficiencia son: la selección inadecuada de las especificaciones y condiciones de disolución y subestimar la influencia de las variables de manufactura críticas en el comportamiento de las formulaciones.

Es muy recomendable realizar estudios preliminares de los productos evaluados como genéricos para asegurar que el estudio final con terceros autorizados será favorable.

Por otra parte tiene que reforzarse la aceptación de los genéricos por los médicos, los farmacéuticos y los pacientes.

En conclusión debe existir un balance entre productos nuevos (innovadores) y los medicamentos genéricos ya que ambos son importantes para la sociedad. Es vital comprender que no es suficiente crear un mercado alternativo de medicamentos si no establecer normas rigurosas que aseguren al médico y al paciente que la intercambiabilidad entre medicamentos es química, biológica y farmacológicamente posible. Esto significa que un medicamento pueda ser intercambiado por otro ya que los dos presentan el mismo efecto terapéutico.

En el caso de los laboratorios fabricantes de medicamentos Genéricos Intercambiables deben enfocar sus esfuerzos a cumplir con las normas de Calidad establecidas y aplicar una metodología de evaluación de intercambiabilidad previa a los estudios de Tercera.

A cinco años de haber iniciado el programa de GI, que asegura la calidad de los medicamentos que no tienen respaldo de la investigación y el desarrollo tecnológico de los medicamentos de patente, representa muy poca cantidad del mercado de medicamentos nacional. En países como Estados Unidos y los europeos, los Genéricos representan entre el 20 y 30% del mercado de medicamentos. Idealmente, México debería llegar a esos niveles.

La Secretaría de salud anunció que se modificará la ley General de Salud y el reglamento respectivo, para renovar los registros de medicamentos cada 5 años y exigir las pruebas de intercambiabilidad a todos los medicamentos que se venden en el país. Así en aproximadamente 5 años, únicamente estarán disponibles fármacos que hayan demostrado su intercambiabilidad con respecto a un innovador.

En un futuro todos los medicamentos tendrán que ser evaluados con pruebas de bioequivalencia, como se hace ya en otros países, porque la prueba de perfil de disolución no siempre genera información predictiva del comportamiento *in vivo* debido a que depende de muchos factores, entre ellos la correcta elección del medio de disolución para generar datos correlacionables, *in vivo- in vitro*.

La aplicación de esta metodología es importante porque permite, decidir correctamente, si es un medicamento genérico intercambiable o no, y así mismo que los consumidores finales del producto (clientes) tengan una mayor seguridad en cuanto a la calidad del medicamento que adquieran, a un menor costo.

CAPÍTULO 9
BIBLIOGRAFÍA

CAPÍTULO 9.-BIBLIOGRAFÍA

1. *Seminario Internacional De Medicamentos Genéricos Intercambiables.* Memorias Del Curso. México D.F. Asociación Farmacéutica Mexicana. 3-4 abril 2002
2. *NOM-EM-003-SSA1-1998.* Medicamentos Genéricos Intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, Diario Oficial de la Federación 25 marzo de 1998.
3. *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, 7 mayo 1999.
4. *Ley General de Salud.* <http://www.ssa.gob.mx>
5. *Reglamento de Insumos para la Salud.* Diario Oficial de la Federación del 4 de febrero de 1998. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª Edición. pp 36-62.
6. *NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de Medicamentos*
7. Rodríguez Juan Manuel. *Medicamentos Genéricos.* Memorias del Curso Enero 2000. ABC.
8. Jung Helgi. *Disolución vs. Bioequivalencia.* Memorias de la conferencia. México D.F. CANIFARMA. 7 agosto 2002.
9. *NOM-059-SSA1-1993,* Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Farmacéutica, dedicados a la fabricación de medicamentos. Diario Oficial de la Federación 31 de julio de 1998.
10. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* 7ª Edición. pp125-126.
11. Remington *Farmacía.* Vol. 1 y 2 7a edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1987 pp 892-911 y 2178-2211
12. Lieberman, Hernert A., Lachman, Leon and Schwartz B. Joseph. *Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets* Volumen 1, (1989) 2a. edición, Editorial Marcel Dekker Inc. pp. 131-193.
13. *Modern Pharmaceutics.* Volumen 72 3ª edición. Editorial: Gubert S. Banker. pp 333-394.

14. **Bioequivalencia. Introducción a la correlación in vivo- in vitro.** Parte I. <http://www.pharmaportal.com.ar/bioequivalencia%20I.htm>
15. Skelly JP, Amidon GL, Barr WH, Benet LZ, Carte JE, Robinson JR, et al. *In vitro and in vivo Testing and correlation for oral controlled/modified release dosage forms.* J Controll Release 1990;14: 95-106.
16. Skelly JP. *Scale-up of immediate-release oral solid dosage forms.* Pharm Technol 1995;(April):68-74.
17. Cid Cárcamo Edison. *Cinética de disolución de medicamentos.* Washintong D. C. 1981.
18. Cárdenas Rodríguez, Hilda Lilia y Cortés Arroyo Alma Rosa. *Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos.* México D.F. 1996 Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco
19. *Cirugía y Cirujanos Suplemento* Vol. 65 #4 julio-agosto 1997
20. Rodríguez Juan Manuel. *Automatización en la disolución de medicamentos.* Memorias de la Conferencia. CANIFARMA. 22-abril-2003
21. Banakar, Umesh. *Pharma Dissolution Testing.* New York: Marcel Dekker, 1992.
22. *Disolución y Espectrofotometría.* Memorias Del Curso. CANITEC. México D.F. 19-20 de Marzo 2003.
23. Umesh V. Banakar, Ph. *Correlación Entre Disolución y Biodisponibilidad: Correlación In Vivo/ In Vitro (IVIVC).* VARIAN. Memorias Del Curso. México D.F. 26-27- febrero-2003.
24. *Fundamentos de la Cromatografía de líquidos.* Memorias Del Curso. CANITEC. México D.F. 29-30 de Enero 2003.
25. Amy C. Little RAC, James E. Swon. *Dissolution Discussion Group* Vol. 1. A User's Perspective on dissolution. Editorial VANKEL. 1999.
26. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* Séptima Edición. Suplemento 1 2000, pp 1721-1745.
27. Abdou, Hamed M.,PhD. *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence.* Easton, PA: Mack Printing Company, 1989.
28. Dighe SV. *Development of dissolution test for immediate release and modified release oral dosage forms.* Report Pre-ConferenceBio-

- International'94.Pre- Conference Satellite Symposium on in vitro-in vivo correlation; 1994 June 14, Munich: International Pharmaceutical Federation, 1995:247-55.
- 29.Lewis J. Leeson, LJL Associates Inc. *In Vitro- In Vivo Correlations*. Pharmacopeial Forum, Vol. 28(4) July-Aug. 2002. pp 1315-1319.
- 30.Walterson JO. *In vitro validation of dissolution test*. Report Pre-Conference Bio-International' 94. Pre-Conference Satellite Symposium on in vitro-in vivo correlation; 1994 June 14; Munich: International Pharmaceutical Federation, 1995:259-60.
- 31.Polito Pedro M. *Biodisponibilidad y Bioequivalencia*. Artículo de revisión. <http://www.cancerteam@fibertel.com.ar>
- 32.Guidance for Industry. *Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 1997.
- 33.Guía para la Industria. *Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación biofarmacéutico*. FDA Agosto 2000.
- 34.United States Pharmacopeial Convention (USP XXV), U.S. 25 ed. Easton:Mack Printing; 2002: *In Vitro And In Vivo Evaluation Af Dosage Forms*. USP 25(1088) pp 2160-2165.
- 35.Chen B, Makary M.H., Williams R.L. *The FDA bioequivalence determination*. En: Internacional Open Conference an Dissolución, Bioavailibility, and Bioequivalence. (June 15-18 1992, Toronto, Canada), pp 13-14 a. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1992
- 36.*Evaluación De Medicamentos Genéricos Intercambiables*. Memorias Del Curso De Actualización. México D.F. CANIFARMA 18-19 de Julio 2002.
- 37.Lara Granados Miguel Angel. *Avances Tecnológicos en Disolución y Su Validación*. Memorias Curso. México D.F. Laboratorio Nacional de Salud Pública Mayo 15, 2002
- 38.*PNO - Verificación de la calibración de disolutores* .Productos Mavi.
- 39.*PNO- Validación de métodos analíticos* Productos Mavi.

40. García Araceli, Soberón Evelyn, Cortés Myriam, Rodríguez Ramón, Herrera José Luis, Alcántara Alejandro. *Guía De Validación De Métodos Analíticos*. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México. Edición 2002.
41. *Gaceta médica de México*. Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina. Vol. 134 #2 marzo-abril 1998 pp 175-194 y 204-206.
42. *Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables*. Diario Oficial de la Federación, Febrero del 2001.
43. United States Pharmacopeial U.S. *Pharmacopeial Forum*, Vol 28(6) Nov-Dec 2002 pp 1972- 1987
44. United States Pharmacopeial U.S. *Pharmacopeial Forum*, Vol 28(5) Sep-Oct 2002 pp 1608- 1610.
45. *PNO-Evaluación de medicamentos genéricos Intercambiables Productos Mavi*
46. Merck Index, 12ª edición Páginas: 5611 y 6694.
47. Clarke's Isolation and identification of Drugs. The Pharmaceutical Press 1986.
48. United States Pharmacopeial U.S. , XXV 2002.
49. <http://www.facmed.unam.mx>
50. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
51. <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgcis/img/banners/pdf/gi/Innovadores%20GI.pdf>
52. *Diccionario de especialidades Farmacéuticas (PLM) Edición 2003.*

CAPÍTULO 10

ANEXOS

**ANEXO 1.- UBICACIÓN DE LOS
PRODUCTOS ANALIZADOS EN LA
LISTA DE MEDICAMENTOS DE
REFERENCIA.**



Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud
Programa de Medicamentos
Genéricos Intercambiables
Noviembre de 2002

GI

INSULINA HUMANA REGULAR	Suspensión inyectable	A	HUMULIN R	Eli Lilly y Compañía de México
INSULINA HUMANA INTERMEDIA LENTA	Suspensión inyectable	A	HUMULIN L	Eli Lilly y Compañía de México
SOFLURANO	Líquido	A	FORANE	Abbott Laboratories
SONAZIDA	Tabletas	B	VALIFOL	Laboratorios Valdecañas
SONAZIDA Y ETAMBUTOL	Comprimidos y grageas	B	MYAMBUTOL INH	Wyeth
SONAZIDA Y RIFAMPICINA	Comprimidos y cápsulas	B	RIFINAH	Aventis Pharma
TRACONAZOL	Cápsulas	C	SPORANOX	Janssen-Cilag
TRACONAZOL	Solución oral	C	SPORANOX	Janssen-Cilag
VERMECTINA	Tabletas	C	STROMECTOL	Merck Sharp & Dohme de México
KETAMINA	Solución inyectable	A	KETALAR	Pfizer
KETOCONAZOL	Tabletas	C	NZORAL	Janssen-Cilag
KETOPROFENO	Cápsulas	B	PROFENID	Aventis Pharma
MEZOLOLANO-TRIMETAZINA	Comprimidos	C	DOLAC	Symyx
KETOTIFENO	Solución oral	A	ZADITEN	Novartis Farmacéutica
EVODOPACARBIDOPA	Tabletas	C	SINEMET	Merck Sharp & Dohme de México
EVONORGESTREL	Grageas	B	MICROLUT	Schering Mezanca
EVONORGESTREL ETINILESTRADIOL	Grageas	C	NORDET	Wyeth
EVOPROMAZINA	Tabletas	C	SINOGAN	Aventis Pharma
LEVOTIROXINA (levotiroxina sódica)	Tabletas	A	EU tirox	Merck México
LEVOTIROXINA (levotiroxina sódica)	Tabletas	C	TIROIDINE	Fudafin
LIDOCAINA	Gel	A	XYLOCAINA	Astrazeneca
LIDOCAINA	Solución inyectable	A	XYLOCAINA	Astrazeneca
LIDOCAINA	Unguento	A	XYLOCAINA	Astrazeneca
LIDOCAINA Y EPINEFRINA	Solución inyectable	A	XYLOCAINA EV, XYLOCAINA CON EPINEFRINA	Astrazeneca
INDIANO	Suspensión dérmica	A	HERCLIN	Ayatrong Laboratorios de México
LINE STREXOL	Tabletas	B	EXLUTON	Organon Mexicana
LABIOS INTRAVENOSOS	Emulsión inyectable	A
LITO	Tabletas	B	LITHELM 300	Laboratorios Valdecañas
LOPERAMIDA	Tablets	B	IMODIUM	Janssen-Cilag
LORATADINA	Tablets	A	CLARITYNE	Schering-Plough
LORATADINA	Tabletas o grageas	B	CLARITYNE	Schering-Plough
LORAZEPAM	Tabletas	C	ATVAN	Wyeth
MARBITOL	Solución inyectable	A	OSMITROL AL 20%	Baxter

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud
Programa de Medicamentos
Genéricos Intercambiables
Noviembre de 2002

GI

NAPROXENO	Gel	C	NUXEN	Syntex
NAPROXENO	Tabletas	B	NUXEN	Syntex
NAPROXENO	Suspensión	C	FLANAX	Syntex
NAPROXENO edoso	Tabletas	B	FLANAX	Syntex
NEOMICINA, POLIMIXINA B Y BACITRACINA	Ungüento oftálmico	A	TRIBIOT	Gin
NEOMICINA, POLIMIXINA B Y GRAMICIDINA	Solución oftálmica	A	NEOSPORIN	Gleromabkline
NEOSTIGMINA	Solución inyectable	A	PROSTIGMINE	JCN Farmacéutica
NIFEDIPINO	Cápsulas de gelatina blanda	C	ADALAT	Bayar de México
NIFEDIPINO	Tabletas de liberación prolongada	C	ADALAT CC	Bayar de México
NIMODIPINO	Solución inyectable	A	NIMOTOP	Bayar de México
NISTATINA	Dulce o tabletas vaginales	A	MICOSTATIN-V	Bristol-Myers Squibb de México
NITROFURANTOINA	Cápsulas	B	MACRODANTINA	Boehringer Ingelheim Promaco
NITROPRUSIATO DE SODIO	Solución inyectable	A	NITAN	Abbott Laboratories
NORETISTERONA	Solución inyectable	A	NORISTERAT	Schering Mexicana
NORETISTERONA Y ETINILESTRADIOL	Tabletas o grageas	B	CLIANE	Schering Mexicana
NORFLOXACINO	Tabletas	C	NOROXIN	Merck Sharp & Dohme de México
OCETROFIDA	Solución inyectable	A	SANDOSTATINA	Novartis Farmacéutica
ONEPRAZOL	Cápsulas	B	LOSEC	Astazeneca
ONEPRAZOL	Solución inyectable	A	LOSEC	Astazeneca
ORCIPRENALINA	Solución inyectable	A	ALUPENT	Boehringer Ingelheim Promaco
ORCIPRENALINA	Tabletas	C	ALUPENT	Boehringer Ingelheim Promaco
ORFENADRINA	Solución inyectable	A	NORFLEX	BM DE MEXICO
OUABAINA	Solución inyectable	A	OUABAINA	Rudolf
OXIDO DE ZINC	Pasta	A	-----	-----
OXIMETAZOLINA	Solución nasal	A	AFRIN	Schering-Plough
OXIMETOLINA	Tabletas	C	ANAPOLON 50	Syntex
OXITETRACICLINA	Solución inyectable	A	TERRAMICINA	Pfizer
OXITOCINA	Solución inyectable	A	SYNTOCINON	Novartis Farmacéutica
PANCREATINA	Cápsulas o grageas con capa entérica	B	CREON	Byk Gulden
PANCURONIO	Solución inyectable IV	A	PAYLON	Organon Mexicana
PARACETAMOL	Tabletas	A	TYLENOL	JANSEN-CILAG
PARACETAMOL	Solución oral	A	TYLENOL	JANSEN-CILAG
PARACETAMOL	Supositorios	C	TYLENOL	JANSEN-CILAG
PARACETAMOL	Tabletas	B	TYLENOL	JANSEN-CILAG