

00524
151

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO DE DISOLUCIÓN PARA EVALUAR
LA INTERCAMBIABILIDAD DE PRODUCTOS
COMERCIALES QUE CONTIENEN
FUROSEMIDA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A
SELENE REYNOSO RODRÍGUEZ

México, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2003

A



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.

Jurado Asignado:

Presidente	M. en C. Inés Fuentes Noriega
Vocal	M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado
Secretario	M. en F. Luis Jesús García Aguirre
1er. Suplente	M. en C. José Manuel Morales Hernández
2do. Suplente	M. en F. Liz Jannet Medina Reyes

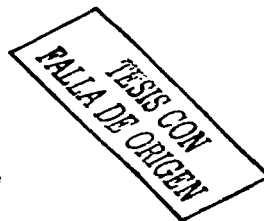
Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Farmacocinética, Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina UNAM.

Asesor : M. en F. Luis Jesús García Aguirre

Supervisor Técnico: Q.F.B. Jorge Abraham Ayala Bautista

Sustentante: Selene Reynoso Rodríguez



Agradecimientos

A Dios, porque desde los primeros años de mi vida, me diste luz, amor, unos padres, un hogar, unos hermanos, una familia, pero sobre todo porque siempre caminas a mi lado.

A mis padres María Reyna Rodríguez Jiménez y Humberto Reynoso Pérez, porque desde el momento de mi existencia, me tendieron sus brazos, ofreciéndome un amor incondicional, el cual llevo conmigo en todo momento como una armadura protectora, pues en momentos en que siento caer, ustedes siempre me brindan su apoyo y fortaleza para seguir adelante. Porque, en cada momento que necesite un amigo que escuchara mis problemas, preocupaciones, tristezas, celebrara mis triunfos y alegrías siempre están conmigo, por ello, solo puedo decirles, que los quiero mucho.

A Mamá abue, por la ternura con la que cuidas de mí, por las noches de desveló que pasaste a mi lado, brindándome, no solo tu compañía, también tu confianza, que me alienta a seguir cumpliendo mis metas.

A mis hermanos Arabid y Wendoly, por dejarme compartir con ellos, las travesuras, pelás, tristezas, risas y sobre todo porque, siempre me dan ánimos y consejos para seguir adelante. Por que junto con papá y mamá son las estrellas que brillan, aun en los momentos más oscuros.

A mis tíos Lalo y Lilia por el cariño que siempre nos han demostrado.

A mis primos Memo, Nayo y Heidi, por todos los momentos de alegría que hemos vivido, y sobre todo, por el amor de hermanos que nos tenemos.

A las personas que a pesar de no estar conmigo siempre viven en mi corazón y pensamientos: Silvino Rodríguez, † Ambrosio Reynoso e Hilaria Pérez. †

A José Augusto, por ese optimismo que siempre me impulso a seguir adelante, por ser y estar, por compartir el espacio y los momentos significativos, por enseñarme y aprender conmigo, por su cariño, ternura y paciencia.

A la familia Aguilar Rodríguez, por su amabilidad, cooperación y todas las atenciones que han tenido conmigo.

A Carmen, Argelia, Concepción, Rafael, Edith, Sandra, Tulia, Diana, Jorge e Israel, por brindarme su amistad incondicional y por haber hecho de la facultad una grata experiencia.

A la UNAM y Facultad de Química, que tras varios obstáculos, me abrieron sus puertas para iniciar mi camino al conocimiento, permitiéndome la estancia en sus aulas, laboratorios y bibliotecas, forjando en mí, el espíritu universitario e inculcando nuevos valores, útiles en mi nueva etapa profesional

A todos y cada uno de los maestros de la facultad de química, especialmente a Carlos Amador, Georgina Duarte, Juana Vásquez, Sobeida Nieto, Alejandro Bonifaz, Misael González, Helgy, Alpizar y Francisco, por compartirme sus enseñanzas y ejemplo de superación.

A Luis y Liz, por su amistad, apoyo, paciencia y por compartir sus conocimientos conmigo para hacer posible la culminación de esta tesis. Puesto que sin ellos no hubiera sido posible realidad este trabajo.

A todos los chicos del laboratorio de farmacocinética Diana, Yeri, Jéssica, Arizmendi, Abraham, Maribel y Olivia por hacer divertida la realización de este proyecto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

l



1 Índice

1	ÍNDICE	2
2	INDICE DE FIGURAS	5
3	INDICE DE TABLAS	6
4	RESUMEN	8
5	INTRODUCCIÓN	10
6	GENERALIDADES	14
6.1	Los genéricos en México.....	14
6.2	Influencia de la disolución en el proceso de absorción.....	15
6.3	Importancia de la prueba de disolución.....	16
6.4	Aspectos Generales de la disolución.....	17
6.4.1	Factores que afectan la velocidad de disolución.....	17
6.5	Aparatos de disolución.....	22
6.5.1	Aparato I (Canastillas).....	23
6.5.2	Aparato II (Paletas).....	24
6.6	Factores relacionados con la técnica de disolución.....	28
6.6.1	Efectos del pH del medio de disolución.....	28
6.6.2	Efecto de la temperatura.....	28
6.6.3	Efecto de la agitación del medio de disolución.....	28
6.6.4	Presencia de gases disueltos en el medio de disolución.....	29



6.6.5	Filtración y toma de muestra	29
6.7	Clasificación Biofarmacéutica.....	30
6.8	Validación del Método Analítico	32
6.8.1	Parámetros de validación del Sistema	33
6.8.2	Parámetros de validación del Método	33
6.8.3	Método de Estándar Adicionado	34
6.9	Requisitos para demostrar la intercambiabilidad de Furosemida	35
6.10	Evaluación de los perfiles de disolución	36
6.11	Sistema Urinario	37
6.11.1	Función y Anatomía del Riñón.....	38
6.11.2	La Nefrona.....	39
6.12	Diuréticos.....	41
6.13	Monografía del fármaco en estudio	42
7	PARTE EXPERIMENTAL	46
7.1	Equipo, material y reactivos	46
7.2	Medicamentos estudiados.....	48
7.3	Preparación de soluciones	49
7.4	Pruebas de Control de Calidad	50
7.4.1	Peso promedio	51
7.4.2	Valoración	51
7.4.3	Uniformidad de dosis.....	52
7.4.4	Dureza.....	52
7.4.5	Friabilidad.....	53
7.5	Validación del método analítico.....	53
7.5.1	Validación del Sistema.....	54



7.5.2	Validación del Método	55
7.5.3	Análisis matemático del método de Estándar Adicionado.....	57
7.5.4	Estabilidad de la Muestra	61
7.5.5	Evaluación de los filtros.....	61
7.6	Perfiles de disolución	61
8	RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	66
8.1	Control de Calidad.....	66
8.2	Validación del Método Analítico	68
8.2.1	Validación del Sistema	68
8.2.2	Validación del Método Analítico	71
8.2.3	Estabilidad de la Muestra	80
8.2.4	Evaluación de los Filtros	81
8.3	Perfiles de disolución	82
9	CONCLUSIONES.....	91
10	BIBLIOGRAFÍA.....	93
APÉNDICE I.....		98
APÉNDICE II.....		105
APÉNDICE III.....		106
APÉNDICE IV.....		110



2 INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. -FASES DE LA ABSORCIÓN.....	16
FIGURA 2.-EQUIPO I (CANASTAS).....	24
FIGURA 3.-EQUIPO II (PALETAS).....	25
FIGURA 4. -DIAGRAMA DE VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO.....	33
FIGURA 5.-SISTEMA URINARIO.....	38
FIGURA 6.-ESTRUCTURA DE LOS RIÑONES.....	39
FIGURA 7.-ESTRUCTURA DE LA NEFRONA.....	40
FIGURA 8.-ESTRUCTURA DE LA FUROSEMIDA.....	42
FIGURA 9. - CURVA DE LINEALIDAD DEL SISTEMA.....	70
FIGURA 10. -VALIDACIÓN DEL MÉTODO PARA EL PRODUCTO (LAX) POR ESTÁNDAR ADICIONADO.....	78
FIGURA 11. -VALIDACIÓN DEL MÉTODO PARA EL PRODUCTO (DRS) POR ESTÁNDAR ADICIONADO.....	78
FIGURA 12. -VALIDACIÓN DEL MÉTODO PARA EL PRODUCTO (AUR) POR ESTÁNDAR ADICIONADO.....	79
FIGURA 13. -VALIDACIÓN DEL MÉTODO PARA EL PRODUCTO (COM) POR ESTÁNDAR ADICIONADO.....	79
FIGURA 14. -PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL LOTE-01 DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO.	84
FIGURA 15. -PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL LOTE-02 DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO	86



3 INDICE DE TABLAS

TABLA 1.-VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS EQUIPOS DE DISOLUCIÓN.....	26
TABLA 2.-CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE LOS FÁRMACOS	31
TABLA 3.- PRODUCTOS COMERCIALES EN ESTUDIO.....	48
TABLA 4.-CURVA PATRÓN PARA CUANTIFICAR FUROSEMIDA	54
TABLA 5.-METODOLOGÍA DEL MÉTODO DE ESTÁNDAR ADICIONADO	56
TABLA 6.-CONDICIONES DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN	62
TABLA 7.-RESULTADOS DEL LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.....	66
TABLA 8.-ABSORBANCIAS PROMEDIO DE LA VALIDACIÓN DEL SISTEMA.....	68
TABLA 9.- RESULTADOS DE LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FUROSEMIDA.....	69
TABLA 10.-RESULTADOS DE LA PRECISIÓN DEL SISTEMA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FUROSEMIDA	69
TABLA 11.-LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL PRIMER DÍA PARA LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO.....	72
TABLA 12.-LINEALIDAD DEL MÉTODO DEL SEGUNDO DÍA PARA LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO.....	73
TABLA 13.-RESULTADOS DE EXACTITUD DEL MÉTODO.....	74
TABLA 14.-RESULTADOS DE LA REPETIBILIDAD DEL MÉTODO	75
TABLA 15.-RESULTADOS DE LA REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO	76
TABLA 16.-ECUACIONES OBTENIDAS POR EL MÉTODO DE ESTÁNDAR ADICIONADO	77
TABLA 17.-RESULTADOS DE ESTABILIDAD DE LA MUESTRA	80
TABLA 18.- RESULTADOS DE LA INFLUENCIA DE LOS FILTROS	81
TABLA 19.-VALORES PROMEDIO DE LOS PORCENTAJES DISUELTOS PARA EN LOTE-01 DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO.....	83
TABLA 20.-VALORES PROMEDIO DE LOS PORCENTAJES DISUELTOS PARA EL LOTE-02 DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO.....	85
TABLA 21.-FACTOR DE SIMILITUD DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO	87
TABLA 22.-COMPARACIÓN ENTRE LOTES DEL MISMO PROVEEDOR.....	88

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



RESUMEN



4 Resumen

La finalidad de esta investigación fue la realización de un estudio comparativo de disolución, en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata conteniendo Furosemida 40 mg. existentes en el mercado nacional. Los productos de prueba fueron seleccionados entre aquellos medicamento genéricos a los que no se les han realizado pruebas de intercambiabilidad.

La Secretaría de Salud señala que para demostrar la intercambiabilidad de tabletas de Furosemida debe realizarse un perfil de disolución. Por lo que para tal caso se requirió de un método analítico previamente validado bajo los criterios señalados en la NOM-177-SSA1-1998, empleando la técnica de estándar adicionado.

El método analítico utilizado demostró ser lineal, repetible, reproducible y exacto, además de que el filtro seleccionado presentó una adsorción del principio activo menor al 1%, por lo que el método se consideró adecuado para llevar a cabo los estudios de perfil de disolución de los diferentes productos involucrados en el estudio.

La evaluación de los perfiles de disolución se realizó para dos lotes diferentes de cada producto, utilizando la prueba de f_2 , donde ninguno de los medicamentos de prueba presentaron similitud con el medicamento de referencia, por lo tanto los productos analizados en el presente estudio no son considerados como intercambiables con respecto al medicamento innovador.

Por lo anterior se pone de manifiesto la necesidad de establecer un mecanismo de control de calidad por parte de las autoridades sanitarias con respecto a los medicamentos que se encuentran en venta en nuestro país; ya que, al final, la población resulta ser la mas afectada por consumir medicamentos aparentemente a un bajo costo y fácil acceso pero que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN Y
OBJETIVOS

CC



5 Introducción

En México, así como en otros países, el encarecimiento de los medicamentos ha llevado a la apertura de nuevos productos farmacéuticos cuyo objetivo es ofrecer productos de buena calidad a bajo costo, denominados medicamentos genéricos.

Actualmente, en México podemos encontrar tres grupos de medicamentos^{1,2}:

- Aquellos que son resultado de un proceso de investigación y que se encuentran protegidos por una patente, que se les denomina **Medicamentos Innovadores u Originales**.
- Aquellos que además de mantener la misma sustancia activa, la misma forma farmacéutica y utilizar la misma vía de administración que el medicamento innovador y que además comprueban, por medio de pruebas biofarmacéuticas, su equivalencia con el producto innovador son denominados **Medicamentos Genéricos Intercambiables**, los cuales se encuentran registrados en el catálogo de Medicamentos Genéricos intercambiables y son identificados en el mercado con la leyenda GI.
- Aquellos que tienen la misma sustancia activa y la misma forma farmacéutica pero su equivalencia con el producto innovador no ha sido comprobada son denominados **Medicamentos Similares**.

Sin embargo, la calidad de estos últimos, ha sido cuestionada ampliamente por varios sectores de la sociedad científica argumentando que no cuentan con la efectividad terapéutica y la inocuidad necesaria para su uso.

Por ello el Gobierno de México en un afán por regular este nuevo mercado de medicamentos genéricos y proporcionar un mayor control sobre éstos, a través de la Secretaría de Salud (SSA), ha emitido varias publicaciones al respecto; En 1998 surge el Reglamento de Insumos para la Salud y después de varios anteproyectos es publicada el 7 de Mayo de 1999 la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que es el documento que actualmente regula las pruebas y procedimientos para demostrar la intercambiabilidad de un



medicamento y los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realizan las pruebas³.

Junto con la NOM-177-SSA1-1996, se publicó un acuerdo en el Diario Oficial de la Federación (DOF), el 19 de marzo de 1998 en donde se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que hay que aplicárseles.^{2,4}

Así, teniendo como base estos documentos, se realizan las pruebas dependiendo de las características fisicoquímicas del principio activo, así como de sus características farmacocinéticas; dividiéndolas en:

- Perfil de disolución
- Bioequivalencia

La prueba de disolución se ha convertido en una herramienta útil, puesto que proporciona información con respecto a la calidad del medicamento durante su etapa de desarrollo y por otro lado, en algunos casos es posible realizar una correlación *in Vitro - in vivo*.

Es importante garantizar la calidad y biodisponibilidad de los medicamentos existentes en nuestro país, ya que la población que consume dichos medicamentos es la más afectada cuando no se cumplen con las pruebas determinadas por la Secretaría de Salud. Es por tal motivo que en el presente estudio se evaluaron diferentes productos existentes en el mercado nacional conteniendo Furosemida 40 mg (tabletas)^{5,6}.

La razón por la cual se eligió Furosemida fue debido a que es un potente diurético y antihipertensivo de primera elección en el tratamiento de padecimiento renales e insuficiencias cardíacas en nuestro país, y tomando en cuenta la diversidad de medicamentos existentes en el mercado que contienen Furosemida como principio activo, a los cuales no se les ha evaluado su comportamiento en términos de disolución, como establece la SSA. Por tal motivo se formularon los objetivos siguientes:



Objetivo principal

- Evaluar la intercambiabilidad de productos comerciales conteniendo Furosemida como principio activo, mediante la comparación de sus perfiles de disolución.

Objetivos Secundarios

- Evaluar la calidad de los productos mediante pruebas farmacopéicas.
- Evaluar la homogeneidad, existente entre lotes de cada proveedor.
- Aplicar la técnica del estándar adicionado para la validación del método analítico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Generalidades



6 Generalidades

6.1 *Los genéricos en México*

En México, a partir de la incorporación de los productos genéricos y sobre todo la competencia en los precios, la industria farmacéutica enfrentará cambios importantes en estos días y en los años posteriores. Obviamente debido a las modificaciones que puedan surgir en el área de la salud, debido al consumo de medicamentos genéricos.

Como es sabido, en México como en otros países se puede actualmente fabricar medicamentos sin marca, llamados productos genéricos. Puesto que al vencer la patente de un producto farmacéutico este se vuelve del dominio público dando lugar, precisamente, a los medicamentos genéricos.

Pero la posibilidad de fabricar productos genéricos no sería rentable si desde el punto de vista legal no se hubieran modificado la distribución y venta de medicamentos en México. En mayo de 1997 se publicó en el Diario Oficial de la Federación una promoción explícita para impulsar el uso y receta de medicamentos genéricos en el sector privado. Como era de esperarse, se presentó un crecimiento desmesurado de medicamentos genéricos en nuestro país, que posteriormente requeriría un control exhaustivo por parte de la Secretaría de Salud. De hecho, para que los genéricos sean productos totalmente intercambiables por los medicamentos de marca necesitan cumplir con los requisitos preestablecidos por dicha dependencia¹.

Para esto, se creó la NOM-177-SSA1-1998 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable así como los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realizan las pruebas². Además de la NOM-177-SSA1-1998, el 19 de marzo de 1998 se publicó un acuerdo en el Diario Oficial de la Federación en donde se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se



determinan las pruebas que hay que aplicárseles². En dicho acuerdo, para documentar la intercambiabilidad, los medicamentos fueron clasificados en:

A: Aquellos que únicamente requieren cumplir con los requisitos de las buenas practicas de fabricación.

B: Aquellos que requieren una prueba de disolución

C: Aquellos que requieren de un estudio de bioequivalencia

En este sentido, el problema que enfrenta en nuestros días el mercado tiene que ver precisamente con la dificultad para diferenciar entre genéricos y genéricos intercambiables, ya que sin un control adecuado de la fabricación de estos, es posible que comience a abundar este tipo de productos, que no son equivalentes con los de marca, puesto que no demuestran cumplir con los requisitos establecidos por la Secretaria de la Salud.

6.2 Influencia de la disolución en el proceso de absorción

Para que un medicamento ejerza su efecto terapéutico, debe ser transportado desde el sitio de aplicación hasta el sitio de acción.

Por lo que al administrar un fármaco por vía oral en forma sólida, este debe atravesar la barrera que separa al tracto gastrointestinal de la circulación general, esta barrera se comporta como una membrana semipermeable ya que debido a su composición (lípidos, carbohidratos y proteínas), preferentemente la atraviesan sustancia liposolubles^{7, 8}.

Existen diferentes procesos para llevar a cabo la absorción a través de la membrana (Difusión pasiva, facilitada, transporte activo y pinocitosis), la mayoría de los fármacos son absorbidos por un proceso de difusión pasiva.

Sin embargo para que pueda ser absorbido todo principio activo debe disolverse previamente ya que la velocidad de absorción esta en función de la velocidad de disolución. Por lo tanto si la velocidad de disolución es inferior a la velocidad de absorción la disolución representara la etapa limitante en la absorción.



Por lo tanto, si el principio activo se encuentra contenido en una forma farmacéutica este, debe primero ser liberado antes de disolverse para posteriormente ser absorbido según como se muestra en la figura 1^{8,9}.

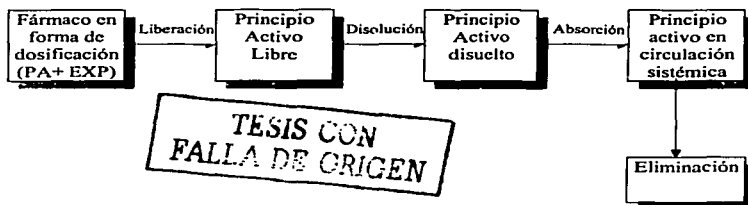


Figura 1.-Fases de la absorción

En general, la velocidad de disolución puede tener una influencia decisiva en la iniciación, duración e intensidad del efecto terapéutico que se logre con una forma farmacéutica.

6.3 Importancia de la prueba de disolución

Las pruebas de disolución son pruebas que evalúan la cantidad de principio activo disuelto en una solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.^{1,7} Esta prueba es un indicador confiable y seguro para determinar y evaluar posibles interferencias de los excipientes, así como evaluar las etapas de desarrollo y formulación de los fármacos, también evalúa la calidad de un producto medicinal lote a lote, asegura la calidad y el rendimiento del producto después de cambios en la formulación, garantizando de esta manera que el principio activo contenido en la forma farmacéutica va a ser liberado, disuelto y absorbido en el sitio de absorción para así alcanzar los niveles plasmáticos deseados y ejercer su efecto terapéutico¹⁰.



6.4 Aspectos Generales de la disolución

Disolución. Se define como el proceso por el cual una sustancia sólida se dispersa en un disolvente formando una solución. Fundamentalmente el proceso de disolución es controlada por la afinidad entre la sustancia sólida y el disolvente.^{7,11,12}

Existen dos tipos de estudio de disolución:

Disolución intrínseca. Evalúa la velocidad de disolución del fármaco puro, manteniendo condiciones de área superficial constante presentando una cinética de orden cero.

Disolución aparente. Evalúa la velocidad de disolución del fármaco ya integrado en una forma farmacéutica y como se ve afectada por los excipientes presentes en la formulación.

La importancia de tales pruebas consiste en medir el porcentaje de fármaco disuelto ya que esto proporciona información acerca de posibles problemas en el proceso de absorción del fármaco a través del organismo.

6.4.1 Factores que afectan la velocidad de disolución

Para explicar y comprender la importancia de los distintos parámetros que influyen en la disolución, es necesario estudiar la ecuación desarrollada por Noyes y Withney que relaciona la velocidad de disolución de una sustancia en un disolvente.^{8,9,12,13}



$$\frac{dC}{dt} = KS(C_s - C)$$

donde:

dC/dt = Velocidad de disolución

S= Área o superficie de contacto entre el producto y el disolvente

C_s = Concentración de saturación del producto

C= Cantidad de principio activo disuelto a un tiempo t en el volumen total del disolvente

K= Constante de la velocidad de disolución

La teoría relacionada con esta ecuación indica que el principio activo se disuelve instantáneamente en una capa muy delgada de disolvente situada alrededor de la partícula, hasta la obtención de una solución saturada. Puesto que mientras el medio no se encuentre saturado, esta difusión permite la continuidad de la disolución.

Considerando la ecuación anterior, se observa la influencia de la diferencia C_s y C sobre la velocidad de disolución, puesto que si el principio activo no es rápidamente absorbido después de la disolución, su concentración en el volumen total del disolvente tiende hacia la concentración de saturación (C_s) y toda disolución se encuentra retardada. La absorción del principio activo está entonces limitada por su velocidad de difusión en el medio y en la membrana. Si por el contrario, el principio activo se absorbe más rápido de lo que se disuelve, el término C es despreciable frente a C_s y la disolución se produce en condiciones de dilución tales que la velocidad de absorción del fármaco está limitada por su velocidad de disolución.^{8, 9}



6.4.1.1 Influencia del área superficial y del tamaño de partícula

La ecuación de Noyes y Withney demuestra que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie del principio activo en contacto con el disolvente. Por ello es lógico pensar que la disminución en el tamaño de partícula del fármaco aumentaría la superficie de contacto entre éste y el disolvente. Esta disminución del tamaño de partícula tiene como consecuencia un aumento en la velocidad de absorción siempre y cuando se encuentre limitada por la disolución. De hecho, la reducción del tamaño de partícula influye, no sólo sobre la velocidad de disolución, sino también, sobre la solubilidad del producto^{8, 9}.

6.4.1.2 Influencia de la solubilidad

La velocidad de disolución, como lo muestra la ecuación de Noyes-Withney, es proporcional a la diferencia entre la concentración de saturación y la cantidad de principio activo disuelta en el tiempo t . Por lo que al aumentar esta diferencia se logra un aumento en la velocidad de disolución. Este aumento puede lograrse mediante distintos procedimientos.^{8, 9, 13}

Químicos: modificaciones químicas (formación de sales, éster, complejos.

Físicos: modificaciones del estado cristalino del principio activo.

Farmacéuticos: adición de excipientes (solubilización, formación de complejos).

El objetivo principal de estas modificaciones es aumentar la solubilidad, la velocidad de disolución, asegurar la estabilidad, evitar las incompatibilidades, así como también mejorar el sabor y olor de los principios activos. Por lo que a continuación se da una breve explicación de dichas modificaciones:



I-Modificaciones Químicas

Formación de sales

La formación de sales a partir de un principio activo, tiene como finalidad transformar una sustancia, ácida o básica, poco ionizada y poco hidrosoluble, en una sal ionizada mas hidrosoluble con el fin de aumentar la velocidad de disolución.

Formación de esteres

La preparación de esteres a partir de ciertos principios activos permite modificar su solubilidad y por consecuencia su velocidad de disolución, puesto que se consigue un retardo de la disolución. Ya que los esteres formados son inactivos en medio gástrico, debido a su insolubilidad y activos en medio intestinal por hidrólisis, debido a la presencia de estererasas.^{7,8}

II-Modificaciones físicas

Estado cristalino o amorfo

Las partículas sólidas se presentan en forma cristalina o amorfa, las cristalinas tienen una forma definida, contrario a las amorfas que presentan irregularidades en las tres dimensiones de su estructura. No solo en su estructura existen diferencias sino también en sus propiedades físicas. Generalmente las sustancias amorfas son mas solubles que las cristalinas ya que se requiere mas energía para romper una molécula de red organizada como la cristalina que una desorganizada como la forma amorfa.



Polimorfismo

Una sustancia presenta el fenómeno de polimorfismo cuando puede cristalizar en varios sistemas cristalinos distintos, en función de la temperatura, la presión y las condiciones de conservación. En el interior de los cristales, las disposiciones moleculares son distintas, de manera que dos polimorfos de un mismo compuesto difieren físicamente tanto como los cristales de dos compuestos distintos: punto de fusión, propiedades ópticas y solubilidad, siendo esta última la más importante ya que la solubilidad es el factor principal que influye en la velocidad de disolución.

A una temperatura dada, solo una forma es estable y las formas inestables se denominan metaestables. Estas son más solubles y poseen velocidades de disolución y de reacción química mucho mayores que los polimorfos estables. Por lo tanto estas propiedades influyen favorablemente sobre la velocidad y la magnitud de la absorción de los fármacos que presentan el fenómeno de polimorfismo^{8, 9, 13, 14}.

Hidratos y anhídridos

Durante la cristalización, el agua y las moléculas del disolvente pueden combinarse con las partículas del fármaco mediante enlaces más o menos estables formando los solvatos o si el medio es acuoso, los hidratos.

Las propiedades físicas de estos productos son muy distintas a las de la forma anhidra, en especial en lo referente a la disolución. Ya que una disolución acuosa es más rápida a partir de una forma anhidra que a partir de una forma hidratada del mismo principio activo⁸.



6.4.1.3 Factores relacionados con el proceso de Manufactura

La formulación y los diversos procesos a que es sometido el fármaco durante las diferentes etapas de la manufactura para convertirlo en forma una farmacéutica, son susceptibles de influir en el comportamiento in vivo del producto final. La concentración y tipo de excipientes (aglutinantes, desintegrantes y lubricantes), utilizados en la elaboración de una forma farmacéutica puede cambiar los resultados sobre la velocidad de disolución y biodisponibilidad del principio activo puesto, que estos pueden aumentar o disminuir el porcentaje de disolución del producto. Al igual que los factores que intervienen en el proceso de manufactura de una forma farmacéutica como el método de granulación, tamaño de partícula, contenido de humedad, y la fuerza de compresión utilizada durante el proceso de tableteado, ya que todos son capaces de cambiar las características de velocidad de disolución del producto final.^{8, 12,14,15}

6.4.1.4 Factores relacionados con el almacenaje

Una vez terminado la forma farmacéutica es importante que está siga conservando las mismas características, aun después de tiempo, por ello su almacenaje es importante, puesto que se debe cuidar la humedad, temperatura, de lo contrario esto pueden provocar un cambio en la velocidad de disolución del fármaco.^{13,14,15}

6.5 Aparatos de disolución

En la Farmacopea de los Estados Unidos de América y la de México contiene una descripción detallada acerca de las características de los equipos y metodología a seguir así como los límites de aceptación para los productos farmacéuticos que deben ser sometidos a la prueba de disolución.



Generalmente los equipos se clasifican de acuerdo a su hidrodinámica, siendo los más utilizados el aparato I (canastas) y II (Paletas) ya que son los más sencillos, robustos y están bien estandarizados además de que son utilizados mundialmente para una gran variedad de medicamentos. Por ello, son considerados como equipos de primera elección, salvo que se pruebe que no son satisfactorios, pueden ser considerados los aparatos III (cilindro recíproco) y IV(celdas de flujo continuo), los cuales son empleados para formas farmacéuticas de liberación modificada y/o compuestos de baja solubilidad respectivamente.^{11, 12,16,17}

6.5.1 Aparato I (Canastillas)

En 1970, la USP adoptó este método para medir la velocidad de disolución de formas farmacéuticas sólidas. El equipo utiliza una canastilla de acero inoxidable malla 40, en la cual se coloca la forma farmacéutica que gira dentro de un vaso conteniendo el medio de disolución. Consta de un vaso de vidrio cilíndrico, de fondo esférico con una capacidad para 1000mL de medio de disolución, esta equipado con una tapa que retarda la evaporación del medio, permite introducir un termómetro para el control de la temperatura y facilita realizar la toma de muestra. El vaso tiene una altura de 16 a 17.5 cm. y de 9.8 a 10.6 cm. de diámetro interno, el cual es sumergido en un baño de agua a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. La canastilla consta de dos partes: la parte superior que está unida al eje transmisor del movimiento el cual 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 así se sostenga firmemente, permitiendo que gire libremente sobre su propio eje. El eje transmisor mide 6.3mm a 6.5 mm. o de 9.4mm a 10.1mm de diámetro, y es de acero inoxidable tipo 31. Finalmente, la distancia entre el fondo del vaso y la canastilla debe ser $25 \pm 2\text{mm}$ durante la prueba. A continuación se presenta una ilustración de dicho equipo.^{17, 18,19,20}

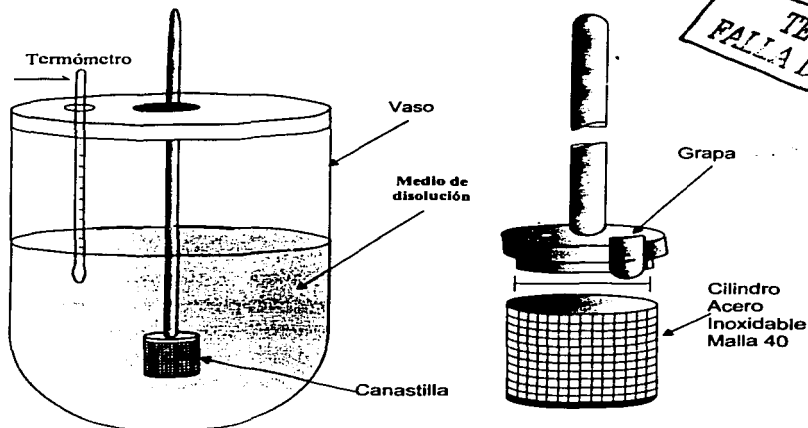


Figura 2.-Equipo I (Canastas)

6.5.2 Aparato II (Paletas)

El método de paletas fue el segundo equipo oficialmente aceptado por la USP. Este equipo utiliza el mismo sistema que el equipo 1, consta de un vaso de vidrio transparente de fondo esférico, de 16cm de alto y 9.8 cm. de diámetro interno con una capacidad de 1000mL, una tapa de material inerte para poder retardar la evaporación y permitir la medición de la temperatura del medio de disolución con ayuda de un termómetro, así como también realizar la toma de muestra. El vaso debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua, que tenga un flujo constante y mantenga una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. El eje de transmisión



tiene un diámetro de 9.4 a 10.1 mm., la hélice agitadora consta de una paleta de 4 mm de espesor y de 19 mm de alto. La distancia de la base de la paleta se coloca de manera tal que su eje no este a mas de 2mm de cualquier punto del eje del vaso y gire suavemente sin vibraciones, la distancia entre el fondo del vaso y la paleta debe mantenerse constante a 25 mm \pm 2 mm^{18,19,21}. Como se muestra en la figura 3.

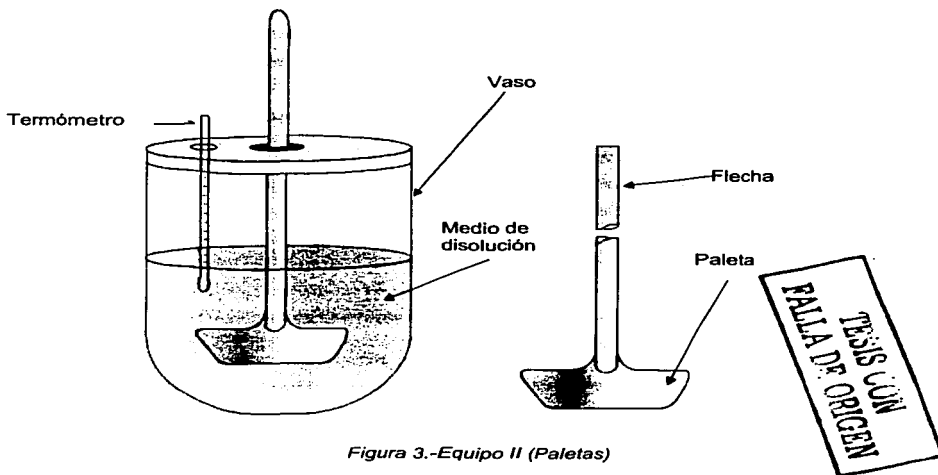


Figura 3.-Equipo II (Paletas)

En la tabla 1, se muestran las características, ventajas y desventajas de los diferentes equipos utilizados para realizar las pruebas de disolución.^{11,12,16,18}



Tabla 1.-Ventajas y Desventajas de los Equipos de Disolución

Equipo	Características	Indicada para	Ventajas	Desventajas
I	Cansete	Formas farmacéuticas y sólidos de liberación rápida	<p>La forma farmacéutica se mantiene confinada en un área limitada. Útil en tabletas o cápsulas que tienden a flotar La forma farmacéutica está inmersa en el medio de disolución. Se cuenta con calibradores. Fácil de Utilizar</p>	<p>Algunas formas farmacéuticas pueden producir gránulos que pueden ocluir la malla, alterando los resultados. Se tiende a formar una cámara de aire en la parte superior de la cansete. No presenta buena inspección visual para observar el proceso de disolución de la forma farmacéutica. El aire disueltos en el medio de disolución provoca que los burbujas que se forman, tienden a rodear la cansete impidiendo que el medio de disolución esté en contacto con la forma farmacéutica.</p>
II	Cilindro rotatorio	Formas farmacéuticas y sólidos de liberación prolongada	<p>Facilidad de cambios de pH en el medio de disolución. La forma farmacéutica dentro de los tubos pueden moverse libremente, sin estar en contacto con las paredes. Se pueden utilizar volúmenes pequeños aprox. 250 mL. Se elimina la formación de conos No se ve afectado por gases disueltos en el medio</p>	<p>Los cambios en la velocidad de agitación, pueden alterar los resultados de disolución. Los cambios de los tubos son muy laboriosos. La preparación de medios de disolución lleva mucho tiempo. Los filtros son muy costosos.</p>

TITRIS CON
 P.M.P. I ORS:EM



Equipo	Características	Indicado para	Ventajas	Desventajas
IV	Celda de flujo	Formas farmacéuticas de liberación prolongada	Al no existir flujos turbulentos de resultados reproducibles. Pueden utilizarse para fármacos poco solubles. Se puede cambiar el pH del medio.	El uso de la bomba centrífuga de la presión. La obstrucción de filtros puede causar variación en el flujo del medio de disolución lo que puede causar daño a la bomba. Requiere grandes volúmenes
V	Parche adhesivo	Parches transdérmicos, cremas y suspensiones	El sitio de colocación de la forma farmacéutica está definido. Cualquier laboratorio que cuente con un equipo normal de disolución, puede integrar este equipo.	Es necesario mantener la forma farmacéutica en un plano plano. Es necesario mantener la exposición de la muestra a la agitación. Problemas de interfase problema con el trabajo a USP.
VI	Cilindro giratorio	Parches transdérmicos, cremas y suspensiones	La muestra se mantiene confinada en un solo lugar. Facilidad de cambiar el medio de disolución. Cualquier laboratorio que cuente con un equipo normal de disolución puede integrar el equipo 6	Burbujas atrapadas en el adhesivo y cilindro. Mismos problemas que el equipo 1.
VII	Bandeja rotatoria	Parches transdérmicos	Fácil cambiar medio de disolución. Se pueden utilizar volúmenes pequeños. La muestra se encuentra en un solo lugar.	Corrección en la pérdida por evaporación

TEMIS CON FALTA DE ORIGEN



6.6 Factores relacionados con la técnica de disolución

Las pruebas de disolución deben realizarse si es posible, bajo condiciones fisiológicas, esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento in vivo del medicamento. Así las condiciones de prueba deben basarse en las características fisicoquímicas del principio activo y/o en las condiciones ambientales a las que el principio activo puede estar expuesto después de una administración oral^{10, 22,23}.

6.6.1 Efectos del pH del medio de disolución

La variación de pH puede modificar la velocidad de disolución, ya que de acuerdo a la ecuación de Henderson. La velocidad de disolución para un ácido débil será mayor en un medio de pH mas elevado, debido a una mayor presencia de su forma ionizada y lo contrario ocurrirá con las bases débiles cuya velocidad de disolución se incrementara a medida que desciende el pH del medio.^{7, 8,10}

6.6.2 Efecto de la temperatura

La velocidad de disolución también se ve afectada por la temperatura, puesto que conforme aumenta la temperatura la velocidad de disolución se vera incrementada, por el contrario si la temperatura disminuye entonces la velocidad de disolución es menor⁹.

6.6.3 Efecto de la agitación del medio de disolución

Generalmente, se deben mantener condiciones de agitación suave durante la prueba de disolución para permitir un poder de discriminación máximo y detectar productos con un pobre rendimiento in vivo. Durante la prueba de disolución se deben mantener un patrón de flujo laminar, ya que un flujo turbulento ocasionaria intercambios indefinidos entre el soluto y



el líquido y por lo tanto los resultados no serían reproducibles. Puesto que el flujo turbulento está asociado a velocidades altas de agitación; la farmacopea específica manejar velocidades relativamente bajas durante la prueba con el fin de mantener una agitación constante. La farmacopea indica que para el método de canastas, la velocidad de agitación es de 50-100rpm; para el método de paletas la agitación debe mantenerse de 50-75rpm para poder obtener resultados reproducibles y detectar productos con bajo desempeño in Vitro. Casi nunca se utilizan los aparatos 3 y 4, ya que se ha demostrado que a velocidades de agitación relativamente bajas, se presenta una mayor diferenciación en los perfiles de disolución.^{9, 12}

6.6.4 Presencia de gases disueltos en el medio de disolución

La presencia de gases disueltos en el medio de disolución, puede alterar los resultados de la prueba de disolución, ya que el patrón normal de flujo se ve alterado debido a la formación de burbujas en el medio, las cuales al depositarse en la forma farmacéutica o en la canastilla, provocan una disminución del área de contacto entre el sólido y el líquido, provocando una menor disolución. Por otro lado la turbulencia en el medio por presencia de gas puede provocar también una mayor disolución.

Por ello es necesario la degasificación del medio, la cual puede realizarse por diferentes métodos: Utilización de vacío, calentamiento a 41°C, sonicación y paso de Helio, sin embargo esta última técnica tiene un alto costo. La USP recomienda calentar el medio de disolución a 41 °C, posteriormente filtrar al vacío, y finalmente continuar el vacío por 15min adicionales con agitación.^{22, 23}

6.6.5 Filtración y toma de muestra

La toma de muestra debe efectuarse siempre en el mismo sitio, esto es, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o



paleta y a no menos de 10mm de la pared del vaso teniendo cuidado de provocar la menor turbulencia posible, con la finalidad de mantener el patrón de flujo constante.

El filtro debe evaluarse antes de llevar a cabo la prueba de disolución, para garantizar que no se presente ninguna interferencia en el método de análisis provocada por una posible adsorción del principio activo en el filtro por ello esté, debe tener un tamaño de poro nominal no mayor a $1\mu\text{m}$, ser inerte y sobre todo que el principio activo no se adsorba.¹⁶

6.7 Clasificación Biofarmacéutica

El Dr. Gordon Amidon, de la Universidad de Michigan, USA considera que la solubilidad y la permeabilidad son los parámetros que controlan la absorción del fármaco, además de la disolución.

Solubilidad

Se define como la máxima cantidad de soluto que se puede disolver en una cantidad dada de disolvente. La FDA, considera que una sustancia es altamente soluble cuando la mayor dosis es soluble en 250 ml o menos de agua a temperatura de 37°C .²³

Permeabilidad

Es la capacidad del fármaco de poder atravesar las membranas celulares. La FDA indica que la permeabilidad puede ser determinada por medio de: estudios farmacocinéticos en humanos como el estudio de biodisponibilidad absoluta, métodos de permeabilidad intestinal como son: los estudios in Vitro usando tejidos intestinales de humanos o de animales, métodos de cultivos de células epiteliales; se considera que un fármaco es altamente permeable cuando se determina que la medida de absorción en el hombre es del 90%.



Con base a esto, el Dr. Amidon implanto el sistema de Clasificación Biofarmacéutica utilizada como base para establecer las especificaciones de disolución in Vitro y poder relacionarla con la biodisponibilidad in vivo, logrando una correlación in vivo- in Vitro exitosa.^{10, 23,24,25} Esta clasificación se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 2. -Clasificación Biofarmacéutica de los Fármacos

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Prueba de Intercambiabilidad
I	Alta	Alta	A- Control de calidad
II	Baja	Alta	B- Perfil de disolución
III	Alta	Baja	C- Estudio de bioequivalencia
IV	Baja	Baja	No recomendable para su administración

Los fármacos de clase I, son bien absorbidos por ello se requiere realizar una prueba de disolución puntual, la cual debe estar bien definida y reproducible para asegurar su biodisponibilidad.²³

Para los fármacos de clase II, debe realizarse un perfil de disolución bien definido y reproducible, su absorción es mas lenta que en el caso I por lo que en algunos casos es necesario realizar un estudio de bioequivalencia.

Los fármacos de clase III, presenta problemas con su permeabilidad por ello es el paso limitante en la absorción, por lo que es necesario realizar además de un perfil de disolución, un estudio de bioequivalencia.

Por ultimo los fármacos de clase IV presentan problemas tanto con su solubilidad y permeabilidad por ello no es recomendable su uso en formas farmacéuticas orales.



En base a esta clasificación, la Furosemida es clasificada como un fármaco de alta solubilidad y baja permeabilidad, por lo que se considera que la absorción es el factor limitante.

6.8 Validación del Método Analítico

La validación de un método analítico se define como el proceso por el cual queda establecido, mediante estudios sistemáticos de laboratorio que las características técnicas de dicho método cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas, expresada en términos de parámetros analíticos, basadas en las Normas de Validación de métodos analíticos^{3, 16}.

La validación de un método analítico es necesaria ya que, por una parte, permite un conocimiento de las características del funcionamiento del método y por otro, proporciona un alto grado de confianza y seguridad en el mismo y en los resultados obtenidos al aplicarlo^{26,27}.

Los parámetros y requisitos para llevar a cabo la validación de un método analítico se encuentran plasmadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Normas Oficiales Mexicanas (NOM) y otros documentos internacionales como The United States Pharmacopeia (USP), las guías de la Food and Drug Administration (FDA), las guías de la Good Manufacturing Practices (GMP), entre otras. Para el presente estudio, la validación del método analítico se basó en las especificaciones señaladas en la NOM-177-SSA1-1998.

En la siguiente figura se muestra de forma esquemática los parámetros que se evaluaron en el presente estudio para la validación del método analítico:

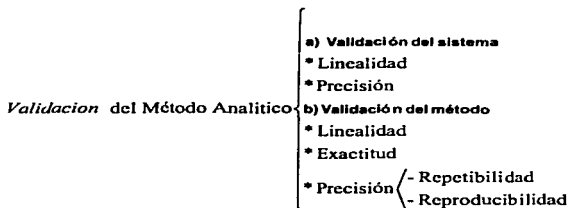


Figura 4. -Diagrama de Validación de un Método Analítico en un estudio de disolución

6.8.1 Parámetros de validación del Sistema

Linealidad: Se define como la capacidad del método analítico para obtener respuestas que son directamente proporcionales a la concentración o cantidad del analito en la muestra. Esta relación comúnmente conocida como curva de calibración, generalmente se asume que debe ser lineal sin embargo cuando no sea posible la linealidad, se deberá encontrar una ponderación adecuada que caracterice esa relación concentración-respuesta.

Precisión: Se define como el grado de concordancia entre los resultados de medición, obtenidos independientemente bajo condiciones establecidas. La precisión puede ser considerada en dos niveles repetibilidad y reproducibilidad. Para la validación del sistema, la precisión será evaluada como repetibilidad.

6.8.2 Parámetros de validación del Método

Linealidad: Aplica la misma definición que para la validación del sistema.



Precisión: en el caso de la validación del método, este debe evaluarse tanto con la repetibilidad y la reproducibilidad.

Repetibilidad.- Es la precisión del método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas, bajo las mismas condiciones de trabajo, mismo método, mismo operador, mismo instrumento de medición y durante un corto intervalo de tiempo.

Reproducibilidad.- Se define como la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes bajo condiciones distintas de trabajo, condiciones en las que los resultados de medición se obtienen con el mismo método, diferentes operadores, diferentes equipos, en diferentes días y durante un intervalo mas amplio de tiempo.

Exactitud.- Se define como el grado de concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.

6.8.3 Método de Estándar Adicionado

El método de estándar adicionado (MOSA por sus siglas en ingles) conocida también como método de las adiciones, método de adición incrementada, método de auto estandarización y método de adición de estándar entre otros. La literatura y algunos autores como Skogrbøe,²⁹ han discutido el uso de la técnica de MOSA para la determinación de las tendencias que presenta un método mediante la respuesta que produce un placebo.^{29, 30}

El método de estándar adicionado puede ser utilizado en el análisis de muestras con la finalidad de realizar calibraciones y determinar posibles interferencias e interacciones de la matriz en la respuesta del analito en estudio.

El método de estándar adicionado también puede utilizarse en metodologías donde el analito se encuentre en cantidades bajas, por ejemplo en análisis ambientales o en concentraciones nominales definidas, tales como en las formas farmacéuticas.



La técnica define su eficiencia mediante la adición de cantidades determinadas de un estándar a una muestra, un requisito importante de esta técnica es que todas las soluciones (estándar y muestra) deben ser llevadas a el mismo volumen, así cualquier posible interferencia estará siempre presente a las mismas concentraciones y representará un efecto igual sobre la respuesta que se obtenga en la adición de estándar. También es importante considerar la naturaleza del analito para utilizar soluciones apropiadas y así evitar su descomposición o posibles interacciones no deseadas. El análisis de los datos debe realizarse mediante modelos matemáticos y estadísticos que evalúen la desviación estándar de la curva y la linealidad, esta última se calcula mediante el error relativo debido a la regresión, el cual brinda datos más confiables para el análisis de la curva estándar y de la muestra.

Además, el método de estándar adicionado requiere muestras recientes para brindar confiabilidad al método; es decir, la matriz y el analito deben presentar una fecha de caducidad de al menos dos años después de la fecha de realización de la validación del método.^{31, 32}

6.9 Requisitos para demostrar la intercambiabilidad de Furosemida

El 19 de marzo de 1988 se publicó en el diario oficial de la federación, el acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamento genéricos intercambiables y se determinan las pruebas que deben aplicarse, el cual fue adicionado mediante acuerdos publicados en el mismo órgano informativo, así como en el artículo 73 y 74 del reglamento de insumos para la salud.

En dicho acuerdo se establecen los requisitos que deberán cumplir los medicamentos que contengan como principio activo Furosemida, para incorporarse en el catálogo de medicamentos genéricos intercambiables ^{2,3,16}.

**Genérico****Clave****Forma
farmacéutica****Prueba de
intercambiabilidad****Furosemida****2307****Tableta****B**

1. -Clave en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y catalogo de Insumos para el segundo y tercer nivel.

B- Corresponde a cumplir lo indicado en el artículo 75 del reglamento de Insumos para la Salud y realizar la prueba de perfil de disolución².

De acuerdo a lo anterior la intercambiabilidad de la Furosemida se evalúa con una prueba de perfil de disolución, mediante el factor de similitud, descrito en la NOM-177-SSA-1998, en donde se señalan los requisitos, para realizar la prueba de perfil de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata.

6.10 Evaluación de los perfiles de disolución

Los perfiles de disolución se deben realizar con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales descritas en la FEUM.

Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar la curva ascendente y la fase de meseta.

El volumen extraído puede o no ser reemplazable. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer mas del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.

El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.

Se deben de 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 subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2).

Factor de similitud (f_2)

El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas.

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

Donde:

n = Numero de tiempos de muestreo

Rt = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia

Pt = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

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

6.11 Sistema Urinario

El sistema urinario consta de riñones, uréteres, vejiga y uretra que en conjunto ayudan a la producción y excreción de la orina, principal líquido de desecho del organismo. Previamente los riñones filtran todas las sustancias del torrente sanguíneo, formando la orina la cual pasa a través de los uréteres hasta la vejiga en donde es almacenada. Posteriormente el músculo de la vejiga se contrae provocando la expulsión de la orina a través del último componente del sistema urinario, la uretra, la cual es la encargada de realizar el último paso, expulsar la orina al exterior del cuerpo. A continuación se muestra un esquema del sistema urinario.^{33,34}

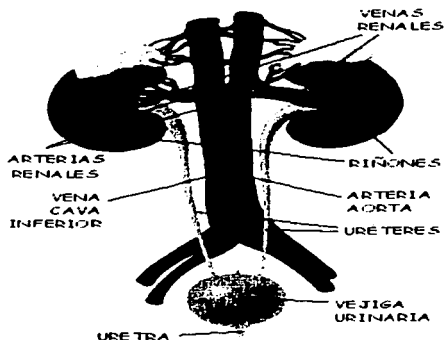


Figura 5.-Sistema Urinario

6.11.1 Función y Anatomía del Riñón

Los riñones son el componente dinámico fisiológico del sistema urinario encargados de llevar a cabo diversas funciones como son: la producción de orina, regular el equilibrio de electrolitos en el líquido intersticial y al mismo tiempo controlan el movimiento y pérdida de agua a nivel celular.

Los riñones también excretan los productos de desperdicio metabólico y sustancias químicas extrañas, así como de igual forma regulan la presión arterial a través del sistema renina-angiotensina y otras sustancias vasoactivas.

Anatómicamente, los riñones son dos estructuras ovales ubicadas en la región inferior del abdomen y por debajo del hígado. Se encuentran en ambos lados de la columna vertebral, paralelos a la última vértebra torácica y a las tres primeras vértebras lumbares³³.



Cada riñón pesa aproximadamente 170 g y tiene 12.5cm de longitud y 7.5 cm. de ancho, este se encuentra recubierto de una membrana blanca y delgada que se denomina cápsula fibrosa. Directamente por debajo de la cápsula esta la corteza, en donde se inicia la producción de orina. La corteza contiene pequeños vasos sanguíneos renales y parte de las pequeñas estructuras que producen la orina. Estas se denominan nefronas, enseguida se encuentra la médula, que contiene mas vascularidad renal y la extensión de las nefronas. En esta área se lleva a cabo la función de concentración de orina. Tal descripción se observa con mayor claridad en la siguiente figura 6.

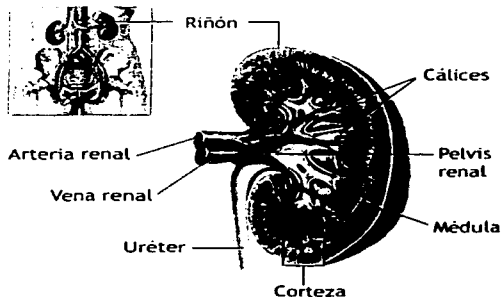


Figura 6.-Estructura de los riñones

6.11.2 La Nefrona

La nefrona es la unidad anatómica y funcional del riñón, esta se encuentra formada de glomérulos, cápsula de Bowman, túbulo contorneado proximal, asa de Henle ,y túbulo contorneado distal.(figura 7)



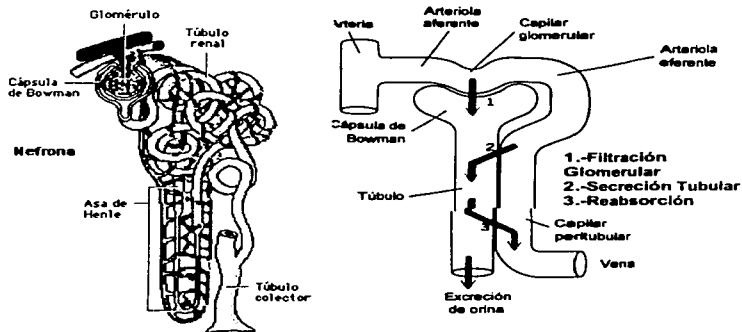


Figura 7.-Estructura de la nefrona

A través de estos se lleva a cabo las cuatro funciones fundamentales : filtración, reabsorción, secreción y excreción.(figura 7)

La excreción- es la evacuación de las sustancias de la nefrona sea por un proceso de filtración o secreción tubular.

La filtración- es el paso selectivo de pequeñas moléculas, agua o iones a través del glomérulo a una porción de la nefrona que se denomina espacio de Bowman. En la filtración glomerular, solo el fármaco libre puede ser eliminado por esta vía.

La secreción- es el desplazamiento de partículas procedentes de los capilares renales al interior del lumen de la nefrona, el cual se lleva a cabo por un proceso activo.

La reabsorción- es el movimiento de sustancias que salen del lumen tubular de la nefrona y penetran a los capilares renales circulantes mediante difusión pasiva en la mayoría



de los casos. Por este método el riñón conserva los nutrientes esenciales o partículas que ha filtrado. Dicho proceso se ve afectado tanto por el flujo y pH urinario.

Para que se lleven a cabo los procesos de reabsorción, secreción y excreción, son importantes las propiedades fisicoquímicas del fármaco como son su estado de ionización, pH.

Por lo tanto, las partículas que se excretan penetran a la nefrona ya sea mediante filtración, secreción o por ambos procesos. Todos los procesos se lleva a cabo en forma simultánea gracias a la estructura especializada de la nefrona. Cada riñón contiene aproximadamente 1.2 millones de nefronas.^{5,6,33} Los cuales en conjunto llevan a cabo diversas funciones en el organismo.

6.12 *Diuréticos*

Los diuréticos se encuentran entre los medicamentos mas empleados en la practica clínica diaria. Funcionan básicamente aumentando la excreción urinaria de Na^+ , Cl^- y H_2O .

Son de gran utilidad en el tratamiento de una amplia variedad de condiciones patológicas, pero particularmente en los padecimientos que cursan con edema como la insuficiencia cardíaca, la cirrosis con ascitis, el síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Los diuréticos se dividen en cuatro tipos dependiendo del sitio de la nefrona donde bloqueen o impidan la reabsorción tubular del Na^+ .^{5,6,34}

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica- Actúan a nivel del túbulo proximal, que es donde se localiza esta enzima la cual cataliza la deshidratación de H_2CO_3 , bloqueando así la reabsorción de bicarbonato de sodio.

Diuréticos de asa- aquellos que actúan en la rama ascendente del asa de Henle, inhibiendo la resorción de NaCl . Ya que estos fármacos inhiben el sistema de transporte acoplado $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$.



Diuréticos tipo tiazidas o distales- que actúan en el túbulo distal y en el segmento conector, inhibiendo el transporte de NaCl, disminuyendo así su reabsorción.

Diuréticos que conservan potasio (antialdiuréticos)- actual en el túbulo distal y colector.

Diuréticos osmóticos- Limitan la resorción de agua, principalmente en los segmentos de la nefrona que son libremente permeables a esta; túbulo proximal y la rama descendente del asa de Henle.

6.13 Monografía del fármaco en estudio

ESTRUCTURA

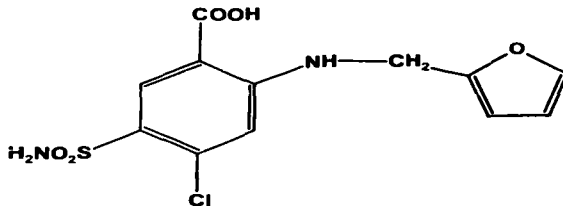


Figura 8.-Estructura de la FUROSEMIDA

Nombre químico: 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(furanilmetil)amino] ácido benzoico

Nombre genérico: Furosemida

Formula condensada: C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

Peso molecular: 330.75



Descripción: Fino polvo cristalino blanco a levemente amarillo; inodoro y prácticamente insípido; inestable a la luz pero estable al aire; funde entre 203° y 205° con descomposición; pKa de 3.9 (ácido).

Solubilidad: Es prácticamente insoluble en agua; completamente soluble en acetona o soluciones de hidróxidos alcalinos; poco soluble en alcohol; poco soluble en éter; muy poco soluble en cloroformo.

Longitud de máxima absorción: 274nm

Nombres comerciales: Lasix, Edenol (ampolletas y tabletas) y Zafimida (solo ampolletas) Diurmessel, Furoter, Butosali entre otros.

Indicaciones terapéuticas: La Furosemida es un potente diurético, y antihipertensivo indicado para el tratamiento del edema asociado con la insuficiencia cardiaca, la cirrosis hepática y las enfermedades renales, incluso el síndrome nefrótico en tal caso esta indicada en primer lugar en la terapéutica de la afección básica, edema consecutivo a quemadura, e hipertensión de grado leve a moderado.

Mecanismo de acción: Inhibe selectivamente la resorción de NaCl en la rama ascendente gruesa de el asa de Hentele

Farmacocinética: La Furosemida se absorbe rápidamente después de su administración oral a través del tracto gastrointestinal. Se elimina por secreción renal así como por filtración glomerular. La duración del efecto de la Furosemida suele ser de 2 a 3 horas. Su tiempo de vida media es de 1.5 hrs. El porcentaje de unión a proteínas es de 90%. La Furosemida es un diurético potente, de rápida acción. Sus efectos son evidentes entre los 30 minutos, en presentación líquida y una hora después de una dosis oral y permanece hasta por 4 a 6 horas.

La Furosemida debe administrarse preferentemente en ayunas, si se administra en dosis única se recomienda dar por la mañana; si se dan mas de una dosis al día, administrar la ultima dosis antes de la 18-20 hrs. para no inferir en el descanso nocturno.



Los alimentos interfieren la absorción de la Furosemida. En un estudio en voluntarios sanos se ha visto que si se administran 40mg de Furosemida con alimentos, la biodisponibilidad de los medicamentos disminuye en un 30 %, siendo menor su efecto diurético.

Farmacodinamia: Este fármaco inhibe el sistema de transporte acoplado $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ en la membrana luminal ascendente gruesa del asa de Henle. Al inhibir este transportador, los diuréticos del asa como la Furosemida reducen la resorción de NaCl y también disminuyen el potencial positivo, derivada de la recirculación de K^+ . Este potencial eléctrico proporciona la fuerza impulsora para la resorción de los cationes divalente Mg^{2+} y Ca^{2+} , a través de la vía paracelular.

La Furosemida aumenta el flujo sanguíneo renal y causa la redistribución del riego sanguíneo dentro de la corteza del riñón.

Contraindicaciones: La Furosemida puede mostrar reactividad cruzada en pacientes que son sensibles a otras sulfonamidas. El uso excesivo de cualquier diurético es peligroso en cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, falla renal con anuria, coma hepático, hipocalcemia severa, hiponatremia severa e hipovolemia asociada o no con hipertensión.

Reacciones secundarias: Como ocurre con todo tratamiento con diuréticos, después de una administración prolongada, puede presentarse una alteración del metabolismo hidroeléctrico, como consecuencia de la diuresis.

Efectos secundarios comunes: sed, mareo, fiebre, pérdida de la audición y debilidad

Efectos no comunes o severos: Malestar estomacal, vomito, calambres, ronchas, comezón. ^{5, 35,36}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Parte experimental



7 Parte experimental

El presente estudio se realizó en tres etapas:

- Pruebas de Control de Calidad
- Validación del Método Analítico
- Perfil de disolución

7.1 Equipo, material y reactivos

REACTIVOS

Reactivo	Proveedor
Hidróxido de sodio	J.T Baker
Fosfato de potasio	J.T Baker
Ácido fosfórico	J.T Baker
Metanol	R.A Merck
Agua destilada y desionizada	Utilizando equipo Milli Q-Waters System

Sustancia de Referencia (SR)

Sustancia de referencia de Furosemida, Lote: LOARS-217506196, pureza 99.3%, proveedor Reactimex, número de certificación de análisis MPRA0110498 , laboratorios Randall S.A de C.V.



MATERIAL Y EQUIPO

Equipo

Balanza analítica
Balanza granataria
Balanza granataria
Potenciómetro
Friabilizador
Durómetro
Espectrofotómetro
Parrilla de agitación magnética
Sistema de filtración
Sonicador
Agitador magnético

Material

Termómetro
Pipetas volumétricas
Matraces volumétricos
Matraz volumétrico
Matraces kitasato
Membranas para filtración
Papel filtro
Filtros del equipo Hanson
Jeringas de plástico
Espátula cromo-níquel

MODELO

Modelo AS1205
Chyo, MJ-500
Ohaus Mod.AS120
OAKTON
Elecsa Mod.FE-30^a
Schleuninger 2E-1106
Beckman UV/VIS Mod.DU 650
Corning
Millipore
Cole-Palmer 8890

Especificación

2, 3, 5, 10, 15 y 25 mL
25, 50, 100 y 250 mL
2 L
3 y 6 L
Gelman Sciences 0.45 μ
Wathman No.42
1.0 μ m
3 mL



EQUIPO DE DISOLUCION

Aparato de disolución Hanson Research, acoplado al espectrofotómetro Beckman DU-650.

7.2 Medicamentos estudiados

Para realizar el presente estudio, se seleccionaron cuatro productos existentes en el mercado nacional, conteniendo 40 mg de Furosemida como principio activo en tabletas. Donde el medicamento de referencia fue Lasix, los medicamentos de prueba fueron seleccionados por ser genéricos a los que no se les ha realizado las pruebas de intercambiabilidad establecidas por la NOM-177-SSA1-1998 por ejemplo, la prueba de disolución como es nuestro caso, en donde se comparan los medicamentos de prueba con respecto al medicamento innovador. Los nombres de los medicamentos de prueba y el de referencia involucrados en el estudio se presentan en la tabla 3.

Tabla 3.- Productos comerciales en estudio

Nombre	Clave	Lote	Laboratorio	Categoría	Caducidad
Lasix	Lax-01	BBT1003	Aventis	Referencia	20 Mar 2004
Lasix	Lax-02	BBT1005	Aventis	Referencia	20 Mar 2004
Diurmessel	DrS-01	0301199	BIOMEF	Similar	06 Mar 2004
Diurmessel	DrS-02	0401299	BIOMEF	Similar	19 Abr 2004
Butosali	Aur-01	01185	Valdecasas	Similar	24 Mar 2005
Butosali	Aur-02	01224	Valdecasas	Similar	16 May 2005
Furoter*	CoM-01	0A0069	Farmacom	Similar	20 Ene 2004

* Solo se evaluó un lote.



7.3 Preparación de soluciones

Hidróxido de sodio 0.1 N

Pesar exactamente 4.0 g de hidróxido de sodio transferir a un matraz volumétrico de 1L, llevar a volumen con agua desionizada para obtener una concentración 0.1N.

Hidróxido de sodio 0.02 N

Pesar exactamente 0.80 g de hidróxido de sodio transferir a un matraz volumétrico de 1L, llevar a volumen con agua.

Solución amortiguadora de fosfatos 0.2M, pH= 5.8

Pesar 27.43g de fosfato monopotásico, transferir a un matraz volumétrico de 1L y llevar a volumen con agua, obteniendo una solución 0.2M.

Colocar 250mL de solución 0.2M de fosfato monopotásico en un matraz volumétrico de 1L, y ajustar con una solución de NaOH 0.2M a pH 5.8. Procedimiento descrito en la FEUM 7ª edición.

Preparación de las soluciones para la Valoración

Todos los procedimientos que a continuación se describen, se obtuvieron de la FEUM 7ª edición.

Solución de referencia para la valoración (SRV)

Pesar exactamente una cantidad equivalente a 10mg de Furosemda sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver con 6mL de NaOH 0.1N y llevar a volumen con agua. Posteriormente transferir una alícuota de 2mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100mL y llevar a volumen con NaOH 0.02N obteniendo una concentración de 8 µg/mL de Furosemda.



Preparación de la muestra para la valoración

Pesar al azar 20 tabletas de cada uno de los productos en estudio, calcular su peso promedio, triturar finamente hasta obtener un polvo fino, posteriormente pesar el equivalente a 40mg de Furosemida. Esta cantidad se transfiere a un matraz volumétrico de 100mL al cual se le adiciono 25mL de NaOH 0.1N, dejar reposar esta solución por 30 minutos con agitación ocasional y finalmente se lleva a un volumen de 100mL con agua. Posterior filtrar. Del filtrado tomar una alícuota de 2mL y colocar en un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con NaOH 0.02N. Esta solución contiene 8 µg/mL de Furosemida.

Soluciones para la validación del Método Analítico

Solución de referencia para la validación de sistema (SRV)

Pesar exactamente 10.0 mg de la sustancia de referencia de Furosemida, transferir a un matraz volumétrico de 100ml, disolver con un poco de la solución amortiguadora de fosfato pH 5.8 y llevar a volumen con la misma para obtener una concentración de 100 µg/mL de Furosemida.

Solución de muestra para el Método de Estándar Adicionado (SEA)

Del polvo homogeneizado empleado para la valoración, pesar una cantidad equivalente de 10mg de Furosemida, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y se lleva al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8, para obtener una concentración de 100 µg/mL.

7.4 Pruebas de Control de Calidad

A todos los productos se les realizo las pruebas de control de calidad de valoración, peso promedio y uniformidad de dosis en base a lo descrito en la FEUM 7ª edición. Además se les realizo el estudio de dureza y friabilidad.



7.4.1 *Peso promedio*

Se pesaron 20 tabletas de forma individual para cada lote y posteriormente se determino su peso promedio.

El criterio de aceptación de acuerdo a la FEUM, establece que no mas de 2 pesos individuales deben estar fuera $\pm 5\%$ del peso promedio y ninguno fuera del $\pm 10\%$.

7.4.2 *Valoración*

La valoración se realizó de acuerdo a lo establecido en la monografía del fármaco descrito en la FEUM.

Se determino la absorbancia de la solución de referencia para la valoración (SRV) y de la solución muestra para la valoración, para la cual se utilizaron 20 tabletas de cada producto. Ambas soluciones se leyeron a una longitud de onda de 271nm, utilizando una celda de cuarzo de 1cm y como blanco una solución de NaOH 0.02N.

La cantidad de Furosemida en la muestra se calculó con la siguiente formula:

$$\frac{\text{mg furosemida}}{\text{peso promedio}} = \frac{Fd * C * \left(\frac{Am}{Ar}\right) * Pp}{Cm}$$

donde:

Am = absorbancia de la muestra

Ar = absorbancia de referencia

C = Concentración de la solución de referencia

Fd = Factor de dilución

Pp = peso promedio

Cm. = Cantidad de muestra



7.4.3 Uniformidad de dosis

La uniformidad de dosis se demuestra por los métodos de variación de masa o uniformidad de contenido. La uniformidad de contenido debe 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.

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

El ensayo de uniformidad de contenido está basado en la dosis individual del ingrediente activo de 10 unidades de dosificación, y así determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos respecto al porcentaje del contenido de la muestra. Se pesaron con precisión y de manera individual 10 tabletas, las cuales se analizaron como se describe en el apartado de valoración en la monografía de Tabletado de la Furosema de la FEUM.

Posteriormente se determinó el contenido de principio activo para cada una de las diez tabletas, donde la cantidad de ingrediente activo de cada una de las 10 unidades de dosificación debe estar dentro del rango de 90% a 110% de cantidad teórica indicada en el marbete.

7.4.4 Dureza

Esta prueba nos permite conocer la resistencia que presentan las tabletas al agrietamiento o ruptura al ser sometidas a una fuerza mecánica.

Dicha prueba se realizó con 10 tabletas de cada lote, las cuales fueron colocadas una a una en el durómetro el cual mide la fuerza en Kp. Se calculó el coeficiente de variación (C.V.) entre los datos obtenidos. Cabe aclarar que cada empresa establece sus propias especificaciones de dureza según el propósito de cada medicamento, por ello para fines del estudio se tomó como criterio que el %C.V sea menor o igual al 15%..



7.4.5 Friabilidad

Esta prueba se aplica a la mayoría de las tabletas, con la finalidad de evaluar la capacidad de estas, a la resistencia a fuerzas tangenciales, sin perder parte de su composición por despostilladuras, formación de polvos y quebrantamientos que modifiquen su estructura original.

Para esta prueba, se pesaron 10 tabletas las cuales se colocaron en el friabilizador a 25 rpm durante 4 minutos, posteriormente se retiraron y pesaron nuevamente y se calculo el % de friabilidad.

El criterio de aceptación para la prueba fue que la perdida de peso no debe ser mayor al 1% del peso original y ninguna tableta debe sufrir rupturas.¹⁴

7.5 Validación del método analítico

La validación del método se lleva a cabo en base a los criterios establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998, en lo referente a la validación del método analítico para la evaluación de perfiles de disolución en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.

Tanto el sistema como el método analítico fueron validados para demostrar la confiabilidad de los resultados. En el caso del sistema fueron analizadas 3 series independientes de curvas patrón en un día de trabajo; mientras que en el método analítico fue validado por el método de estándar adicionado por triplicado, durante dos o tres días consecutivos de trabajo. Los parámetros de la validación serán discutidos mas adelante.



7.5.1 Validación del Sistema

Para llevar a cabo la validación del sistema fue necesario preparar una curva patrón de acuerdo al siguiente procedimiento:

Preparación de la curva de calibración: Está, se preparo a partir de la solución de referencia para la validación del método analítico (SRVS 100 μ g/mL), de la cual se realizaron diluciones con solución amortiguadora de fosfatos pH= 5.8 en matraces volumétricos de 100mL en un rango de concentraciones de 10% a 110% de fármaco disuelto, con respecto a la cantidad de principio activo descrita en el marbete. Obteniendo así, una curva de 6 puntos, como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. -Curva Patrón para cuantificar Furosemida

Alicuota (mL) de la solución de referencia del sistema (100 μ g/mL)	Aforo (mL) con sol. amortiguadora de fosfatos pH= 5.8	Concentración (μ g/ml)
2	100	2
3	100	3
5	100	5
10	100	10
15	100	15
25	100	25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Los parámetros que evalúan la validación del sistema son la LINEALIDAD y PRECISION

LINEALIDAD: La curva de calibración indicada en la tabla 4, fue preparada por triplicado, a partir de pesadas independientes para cada curva, posteriormente, se determinó la absorbancia de cada solución, a una longitud de onda de 274nm, utilizando una celda de 1 cm. de espesor y una solución amortiguadora de fosfatos de pH 5.8 como blanco. Finalmente, la linealidad se evaluó con el coeficiente de correlación, el cual debe ser mayor a 0.99 y con el error relativo debido a la regresión cuyo valor no debe ser mayor al 2%.

PRECISION: La precisión del sistema se evaluó a partir de los datos obtenidos de linealidad, los cuales deben demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor al 2%.

7.5.2 Validación del Método

La validación del método se llevó a cabo por el método de estándar adicionado (MOSA) como lo indica la NOM-177-SSA1-1998, donde se establece que cuando no se tengan disponibles los placebos de los medicamentos, como es nuestro caso, se realice la validación del método analítico por dicha técnica.

Los parámetros que evalúan la validación del método son: Linealidad, exactitud, precisión la cual es evaluada con la repetibilidad y la reproducibilidad

LINEALIDAD: Para cada producto, se preparo por triplicado la curva de muestra, a partir de la solución utilizada para el método de estándar adicionado (SEA), cuya concentración es de 100µg/mL de Furosemida, siguiendo el mismo procedimiento de la curva del sistema.



Asimismo se preparó por triplicado la curva de estándar adicionado, donde a cada punto de la curva arriba mencionada se les añadió 3mL de solución de referencia (100µg/mL), según como se muestra en la tabla 5, donde se muestra la metodología utilizada para el método de estándar adicionado.

Tabla 5. -Metodología del Método de Estándar Adicionado

Muestra			Estándar Adicionado			
Solución de referencia (SRV) 100µg/mL Alicuota (mL)	Aforo (mL)	Conc. (µg/mL)	Sol. de muestra para estándar adicionado (SEA) Alicuota (mL)	Aforo (mL)	Conc. (µg/mL)	Sol. ref. 100µg/mL (mL)
2	100	2	2	100	2	3
3	100	3	3	100	3	3
5	100	5	5	100	5	3
10	100	10	10	100	10	3
15	100	15	15	100	15	3
25	100	25	25	100	25	3

Posteriormente se determino la absorbancia de cada concentración de la curva a una longitud de onda de 274nm en una celda de 1cm de espesor, usando como blanco la solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8. Se graficó la relación de las absorbancias con respecto a la concentración (µg/mL) evaluándose el coeficiente de correlación de la curva el cual debe ser mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión cuyo valor no debe ser mayor al 3%.



EXACTITUD

La exactitud se evaluó a partir de los datos de linealidad, determinando el % desviación absoluta %(DEA) del valor promedio de las determinaciones en cada nivel de concentraciones con respecto al valor nominal en donde

$$\% \text{ DEA} = 100 * \frac{[\text{Conc. nominal} - \text{Conc. calculada}]}{\text{Conc. nominal}}$$

Se considera exacto si el promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad, no debe variar con respecto a la cantidad nominal en mas de 3% en cada punto.

PRECISIÓN

La precisión se evalúa con la repetibilidad y reproducibilidad

REPETIBILIDAD : Con los datos de linealidad, se calculó el porcentaje de recobro, se considera repetible si el coeficiente de variación del porcentaje de recuperación no es mayor al 3%.

REPRODUCIBILIDAD: estas mismas concentraciones se analizaron por triplicado durante dos días consecutivos. El método se considera reproducible si el coeficiente de variación global no es mayor al 3%.

7.5.3 Análisis matemático del método de Estándar Adicionado

Como se ha mencionado a lo largo del presente estudio, la validación del método se llevo a cabo por el método de estándar adicionado (MOSA). Esta técnica es utilizada en el análisis de muestras con la finalidad de realizar calibraciones y determinar posibles interferencias e interacciones de la matriz en la respuesta del analito en estudio.

Mediante un análisis matemático de datos, la técnica es capaz de detectar y corregir algunas tendencias de error. Por lo que a continuación se explica brevemente como se llevo



a cabo dicho análisis con el fin de obtener una pendiente y una ordenada para cada producto, que nos permita calcular la concentración del fármaco disuelto a partir de los datos de absorbancia obtenidos en cada tiempo de muestreo. De manera, que si existe alguna influencia por parte de los excipientes, puedan ser detectados por medio de esta técnica.

1. *Curva estándar*

$$Y_e = m_e x_e + b_e$$

2. *Curva de muestra*

$$Y_m = m_m x_m + b_m$$

3. *Curva estándar adicionado*

$$Y_a = m_a x_a + b_a$$

donde:

Y = absorbancia

m = pendiente

x = concentración

b = ordenada al origen

subíndices

e = estándar

m = muestra

a = estándar adicionado

4. *Blanco de muestra (BM)* → $BM = b_m - b_e$

5. *% Error constante (EC)* → $\%EC = \frac{BM * 100}{Y_m}$

donde:

\bar{y}_m = promedio de la respuesta de la muestra



6. % Error Proporcional (EP) \rightarrow $\%EP = \frac{m_a * 100}{m_e}$

Calculo para la corrección por error constante:

7.-Respuesta corregida por el error constante (Y_m')

$$Y_m' = Y_m - BM$$

8.-Concentración corregida por el error constante (X_m')

$$X_m' = \frac{Y_m' - b_m}{m_e * EP}$$

Calculo para la corrección por error proporcional

9.-Calculo de corrección del error proporcional

$$\frac{X_m'}{X_m} = \frac{Y_m' - b_m}{m_e * X_m * EP}$$

donde:

X_m = concentración nominal del fármaco en la muestra.



Entonces utilizando la ecuación 7 y 9 tenemos:

$$Y'_m = Y_m - BM \quad y \quad X'_m = \frac{Y'_m - b_m}{m_e * EP}$$

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

$$Y'_m = (m_e * EP * X'_m) + b_m$$

La cual corresponde a la forma

$$Y'_m = m'X' + b'$$

Tomando en cuenta que:

$$b' = b_m + BM \qquad m' = m_e * EP$$

donde:

X' = concentración corregida

b' = ordenada al origen corregida

m' = pendiente corregida



7.5.4 Estabilidad de la Muestra

Esta fue evaluada con una concentración baja y una alta de la curva de calibración del sistema (10 y 25 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente). Las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente y fueron leídas a una longitud de onda de 274 nm utilizando como blanco la solución amortiguadora de fosfatos pH = 5.8 a las 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 12, 24, y 48 horas. Posteriormente se calculó el coeficiente de variación el cual no debe ser mayor al 2%.

7.5.5 Evaluación de los filtros

Se evaluaron dos tipos de filtros: filtro de nylon Gelman de 0.45 micras y los filtro del disolutor Hanson Research de 10micras, con el fin de elegir el mas adecuado. Para ello se prepararon dos concentraciones diferentes de 10 y 25 $\mu\text{g/mL}$, se tomaron 10 alícuotas sucesivas con el mismo filtro, a cada una de estas filtraciones se les determinó su absorbancia a 274nm, utilizando como blanco la solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8. Finalmente se comparó el valor de las absorbancia de las muestras filtradas con las no filtradas. Donde para todos los casos el coeficiente de variación no debe ser mayor al 2%.

7.6 Perfiles de disolución

Los perfiles de disolución se realizaron con 12 unidades, tanto del producto de prueba como del de referencia, de acuerdo a lo especificado en la monografía oficial para "tabletas de Furosemida" de la FEUM 7ª edición pagina 1337.

Las condiciones experimentales que se llevaron acabo para los perfiles de disolución se muestran en la siguiente tabla.



Tabla 6.-Condiciones del Perfil de disolución

Condiciones	FUROSEMIDA
Medio	solución amortiguadora de Fosfatos 0.2M
PH	5.8 ± 0.05
Temperatura	37°C ± 5
Velocidad (rpm)	50
Aparato	No.2 (Paletas)
Volumen (mL)	900
λ (nm)	274
Muestra (min.)	5, 10, 20, 30, 45, 60, 90
Q + 5%	85% a los 60 min.
	Q = 80%

Durante la prueba, no hubo reposición del medio de disolución, lo cual es importante tomarlo en cuenta para los cálculos, puesto que la FEUM nos aclara que el volumen extraído, no debe ser mas del 10% del medio de disolución.

Una vez que se obtuvieron las muestras a los diferentes tiempos, se realizo una dilución 1:2 y posteriormente se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 274 nm, utilizando como blanco la solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8. por cada día de análisis se preparo una curva de calibración.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Para obtener el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo se aplico la siguiente ecuación.

$$Ei = (Xi)(Fd)(v)$$

donde :

Ei= mg disueltos en el volumen de la muestra tomada al *i-ésimo* tiempo de muestreo

Xi= concentración al *i-ésimo* tiempo de muestreo

Fd= Factor de dilución de la muestra

v= volumen de muestra tomada

$$Di = (Xi)(Fd)(Vi) + \sum_{i=0}^{N=1} Ei$$

donde:

Di= mg disuelto al *i-ésimo* tiempo de muestreo

vi= volumen del medio de disolución al *i-ésimo* tiempo de muestreo

N= número de extracciones al *i-ésimo* tiempo de muestreo

$$\%Di = \frac{Di}{Dosis} (100)$$

donde:

%Di= Por ciento del principio activo disuelto al *i-ésimo* tiempo de muestreo

Di= mg disuelto al *i-ésimo* tiempo de muestreo

Dosis= mg de principio activo indicados en el marbete



Finalmente para comparar los perfiles de disolución se utilizó el factor de similitud f_2 .

El factor de similitud es un valor puntual que proviene de un modelo matemático que permite por medio de una transformación logarítmica relacionar la semejanza entre los perfiles de disolución del medicamento de prueba y del medicamento innovador.

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

donde:

n = Numero 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

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

Para que los perfiles en estudio fueran validados por f_2 se debían respetar los siguientes criterios: C.V. \leq 20% en el primer tiempo y un C.V \leq 10% en los tiempos subsiguientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*Resultados y Análisis
de Resultados*





8 Resultados y Análisis de Resultados

8.1 Control de Calidad

En la tabla 7 se presentan los resultados del control de calidad de los productos bajo estudio conteniendo 40mg de Furosemida.

Tabla 7. -Resultados del las Pruebas de Control de Calidad

Productos	Peso promedio (g) (mín.-max.)	Valoración (%)	CV (%)	Pérdida de análisis (%)	Dureza (kg/cv)
Lax-01	0.1594 (0.1514-0.1753)	99.90	99.90/1.16	0.06	5.7/8.88
Lax-02	0.1582 (0.1502-0.1740)	99.97	99.97/1.16	0.13	5.77/8.47
DrS-01	0.1597 (0.1517-0.1756)	98.19	98.19/3.80	0.37	5.54/14.27
DrS-02	0.1617 (0.1536-0.1778)	97.39	97.39/3.80	0.25	5.16/8.51
Aur-01	0.2065 (0.1961-0.2271)	102.29	102.29/2.03	0.14	5.03/11.40
Aur-02	0.2052 (0.1949-0.2257)	102.16	102.16/2.03	0.24	4.91/11.17
CoM-01	0.0996 (0.0946-0.1095)	97.20	97.20/2.58	0.20	5.24/5.63
criterio	No mas de dos pesos individuales deben estar fuera de $\pm 5\%$ del peso promedio y ninguno fuera del 10%.	90-110%	CV menor o igual al 1%	Pérdida de análisis al 1%	CV menor o igual al 15%





Los resultados que se muestran en la tabla 7 de las pruebas de peso promedio, dureza, y friabilidad, muestran que los valores se encuentran dentro de los criterios de aceptación establecidos para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata. Y por lo tanto, todos los productos cumplieron con las pruebas de control de calidad. Aunque las diferencias entre los productos son poco significativas, estas radican en que cada laboratorio farmacéutico utiliza diferentes cantidades y tipos de excipientes, los cuales podrían tener un efecto directo sobre la biodisponibilidad.

En la prueba de dureza, como no se cuenta con un límite establecido. Se calculó el porcentaje del coeficiente de variación de los datos, en donde dicho % C.V , debía ser menor o igual al 15%.

En los resultados de dureza, podemos observar que el % C.V, para todos los productos se encuentra dentro del criterios establecido.

En el caso de friabilidad vemos que todos los productos tienen porcentajes de friabilidad por debajo del 1%, lo cual habla de una buena resistencia mecánica durante el proceso de manufactura.

En la prueba de valoración, podemos observar que los productos de la formulación Aur son los mas altos y los productos CoM y DrS tienen valores bajos, a comparación con los otros productos. Sin embargo, todos los productos cumplieron, ya que se encontraban dentro del intervalo de 90-110% establecido por la FEUM. Por lo tanto, seguramente todos los productos tienen un buen control de calidad en el proceso y en las buenas practicas de manufactura.

Para la prueba de uniformidad vemos que los productos analizados cumplen, ya que la desviación estándar fue menor al 6%, lo cual indica una buena homogeneidad del producto.

Con base en lo anterior, todos los productos evaluados cumplen con las pruebas farmacopéicas de control de calidad. Los resultados de las pruebas de control de calidad se muestran con mas detalle en el apéndice I



8.2 Validación del Método Analítico

8.2.1 Validación del Sistema

8.2.1.1 Linealidad y precisión del sistema

En las tablas 8 y 9 se presentan los resultados de la evaluación de linealidad y precisión generados en la validación del sistema para la cuantificación de Furosemda en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8. En el apéndice II se muestran las absorbancias de las curvas de validación del sistema con mayor detalle.

Tabla 8. -Absorbancias promedio de la validación del sistema

Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	C1	C2	C3	Promedio curvas
2	0.1225	0.1198	0.1198	0.1207
3	0.1814	0.1787	0.1797	0.1799
5	0.3058	0.2989	0.2999	0.3015
10	0.6042	0.5902	0.594	0.5975
15	0.903	0.8791	0.8932	0.8918
25	1.4987	1.4624	1.4942	1.4851

Promedio de absorbancias = Promedio de las absorbancias de las tres curvas de linealidad del sistema



Tabla 9. - Resultados de Linealidad del Sistema para la cuantificación de Furosemida

Parámetros de evaluación de linealidad	C1	C2	C3	Promedio
r =	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m =	0.0575	0.0575	0.0575	0.0575
b =	0.0042	0.0050	0.0005	0.0032
Error relativo a la regresión	0.3645	0.3645	0.3645	0.2459

Error relativo a la regresión = porcentaje del error debido a la regresión

Tabla 10. - Resultados de la precisión del sistema para la cuantificación de Furosemida

Concentración (µg/mL)	Factor de Respuesta		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
2	0.0613	0.0599	0.0599
3	0.0605	0.0596	0.0599
5	0.0612	0.0598	0.0600
10	0.0604	0.0590	0.0598
15	0.0602	0.0596	0.0595
25	0.0599	0.0585	0.0594
Promedio	0.0606	0.0592	0.0598
Prom. Global (n=18)		0.0599	
Desv. est. (n=18)		0.0071	
% C.V		1.2000	

TELIS CON FALLA DE ORIGEN



De acuerdo a la información que se presento en las tablas anteriores, se muestra que el sistema fue lineal en el intervalo de concentraciones de 2 – 25 µg/ mL ya que todos los valores del coeficiente de correlación fueron mayores a 0.99 y el error relativo debido a la regresión fue menor del 2%.

La precisión del sistema se demostró con el coeficiente de variación del factor de respuesta, el cual fue menor al 2%, como se muestra en la tabla 10.

La figura 9 se muestra la curva de calibración generada en la validación del sistema.

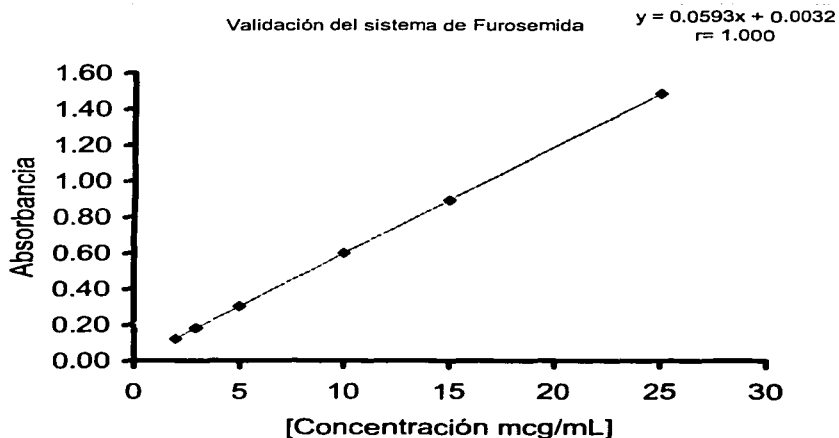


Figura 9. - Curva de Linealidad del Sistema



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

8.2.2 Validación del Método Analítico

Una vez validado el sistema, se procedió a la validación del método analítico para cada producto presente en el estudio.

8.2.2.1 Linealidad del Método

A continuación se presentan los resultados de la validación del método, utilizando la metodología de estándar adicionado descrita anteriormente en la parte experimental.



Tabla 11. -Linealidad del Método del Primer día para los productos en estudio

Conc. (µg/mL)	Lax		DrS		Aur		CoM	
	Muestra 1	Adicionado 1	Muestra 2	Adicionado 2	Muestra 3	Adicionado 3	Muestra 4	Adicionado 4
	Abs	Abs prom	Abs	Abs prom	Abs	Abs prom	Abs	Abs prom
2	0.1169	0.2939	0.1170	0.3157	0.1179	0.2996	0.1123	0.3157
3	0.1730	0.3514	0.1696	0.3408	0.1755	0.3573	0.1703	0.3772
5	0.2870	0.4667	0.2865	0.4590	0.2944	0.4786	0.2912	0.4951
10	0.5738	0.7511	0.5660	0.7342	0.5897	0.7755	0.5906	0.8023
15	0.8583	1.0382	0.8474	1.0162	0.8826	1.0699	0.8931	1.1040
25	1.4278	1.6075	1.4119	1.5743	1.4683	1.6587	1.4852	1.7135
r	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m	0.0570	0.0571	0.0563	0.0560	0.0587	0.0591	0.0598	0.0608
b	0.0025	0.1803	0.0030	0.1741	0.0006	0.1820	-0.0074	0.1935
Error relativo a la regresión	0.1275	0.1155	0.3033	0.1587	0.2051	0.2403	0.3903	0.2009

Abs= Absorbancia de cada solución de tableta sin estándar

Abs prom= Absorbancia promedio de las tres curvas de linealidad del método mas una cantidad constante de estándar adicionado

% error= Porcentaje del error relativo debido a la regresión

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Tabla 12. -Linealidad del Método del Segundo día para los productos en estudio

Conc. µg/mL	Lax		DvS		Aur		CaM	
	Muestra 1	Absorbanza 1	Muestra 2	Absorbanza 2	Muestra 3	Absorbanza 3	Muestra 4	Absorbanza 4
	Abs	Abs prom	Abs	Abs prom	Abs	Abs prom	Abs	Abs prom
2	0.1167	0.2972	0.1166	0.2885	0.1169	0.2993	0.1140	0.3062
3	0.1726	0.3566	0.1696	0.3435	0.1773	0.3542	0.1727	0.3661
5	0.2865	0.4680	0.2835	0.4597	0.2810	0.4783	0.2972	0.4861
10	0.5733	0.7528	0.5638	0.7371	0.5930	0.7756	0.6064	0.7984
15	0.8574	1.0392	0.8519	1.0123	0.8831	1.0698	0.9197	1.0998
25	1.4288	1.6102	1.4096	1.5709	1.4719	1.6701	1.5192	1.7073
r	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m	0.0571	0.0591	0.0564	0.0557	0.0588	0.0596	0.0613	0.0610
b	0.0018	0.1885	0.0025	0.1781	0.0017	0.1783	0.0080	0.1839
Error relativo a la regresión	0.1264	0.1664	0.4895	0.2769	0.4728	0.3302	0.8657	0.3644

Abs= Absorbancia de cada solución de tableta sin estándar

Abs prom= Absorbancia promedio de las tres curvas de linealidad del método mas una cantidad constante de estándar adicionado

% error= Porcentaje del error relativo debido a la regresión

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



De acuerdo a los resultados descritos en las tablas 11 y 12 se comprueba que todos los productos demuestran ser lineales en el intervalo de concentraciones 2-25 $\mu\text{g/mL}$, ya que como se puede observar en las tablas 11 y 12, todos los productos tienen un coeficiente de regresión mayor a 0.999 y el error relativo a la regresión en cada curva es menos al 2%.

Los resultados de las absorbancias de cada curva de muestra y curva de estándar adicionado para cada producto se encuentran ampliamente detallados en el apéndice III.

8.2.2.2 Exactitud

Para evaluar la exactitud, se calculó el porcentaje de recuperación para cada punto a partir de la concentración calculada por interpolación respecto a la concentración del sistema. Posteriormente se calculó el porcentaje de desviación estándar absoluta (%DEA) cuyos valores se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. -Resultados de Exactitud del Método

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	% DEA			
	Las	Dra	Aer	CoM
2	0.61	0.22	0.61	0.53
3	0.18	0.13	0.18	0.73
5	0.28	0.26	0.31	0.77
10	0.06	0.05	0.38	0.16
15	0.13	0.18	0.12	0.13
25	0.04	0.06	0.10	0.04

LEGIS CON
FALLA DE ORIGEN



Como se puede apreciar el porcentaje de recuperación, expresado como la desviación estándar absoluta en cada nivel y para cada producto no varía con respecto a la cantidad nominal en mas de 3%, por lo que podemos decir que se cumple con lo descrito en la NOM-177-SSA1-1998 ya que se encuentra dentro del limite establecido.

8.2.2.3 Precisión del Método

Repetibilidad del Método

Para evaluar la repetibilidad se calculo el coeficiente de variación (%C.V) de los porcentajes de recuperación. En la tabla 14 se encuentran los resultados correspondientes a la repetibilidad del método, en donde se puede observar que el coeficiente de variación fue menor al 3%.

Tabla 14. -Resultados de la Repetibilidad del Método

Concentración (µg/mL)	Lax	DrS	Aur	CoM
	% Reco	% Reco	% Reco	% Reco
2	99.40	100.22	99.39	100.53
3	99.82	99.17	98.62	100.71
5	100.28	100.26	100.31	99.23
10	99.94	99.95	100.31	100.16
15	100.13	100.18	100.12	99.87
25	99.96	99.94	99.90	100.04
Promedio del % de recuperación	99.92	99.95	99.82	100.09
Desviación	0.1042	0.0620	0.06373	0.1107
% C.V	0.30	0.41	0.61	0.53

SEAL CON
FALLA DE ORIGEN



Reproducibilidad del Método

La reproducibilidad se evaluó modificando una condición del análisis tal como los días, se trabajo con el mismo procedimiento analítico el día uno y día dos. Por lo tanto se prepararon por triplicado curvas de calibración a partir de muestras representativas de cada producto de las cuales se calculo el % C.V global, como se muestra en las tablas 16, donde se especifica el % C.V global de los dos días.

Tabla 15. -Resultados de la Reproducibilidad del Método

Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Producción							
	%C.V de porcentaje de recuperación							
	Lax		Drs		Aur		CeM	
	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
2	1.01	0.5363	0.1848	1.8320	0.4419	1.3273	0.4003	0.8678
3	0.67	0.71	0.31	1.41	0.29	0.32	1.01	0.88
5	0.41	0.28	0.07	1.20	0.88	0.39	0.39	0.93
10	0.26	0.52	0.15	0.40	0.24	0.11	0.28	0.58
15	0.12	0.60	0.23	0.30	0.48	0.19	0.29	0.25
25	0.04	0.16	0.06	0.05	0.18	0.05	0.11	0.05
%C.V global	0.44		0.49		0.48		0.49	

Como podemos observar el coeficiente de regresión global es menor al 3%, lo que nos indica que el método es reproducible.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



8.2.2.4 Análisis de los datos de Estándar Adicionado

Como ya se mencionó anteriormente la metodología de estándar adicionado tiene como fin detectar los errores ya sea de tipo proporcional o constante, provocado por los excipientes utilizados en cada forma farmacéutica.

Por lo tanto se aplicó este análisis matemático a cada uno de los productos en estudio con el fin de obtener una ecuación con la forma $Y'_m = m'X' + b'$ dicha ecuación se desarrolló ampliamente en el apartado del análisis matemático de la técnica, esta permite calcular de manera lineal, exacta, precisa la concentración del principio activo dentro de un intervalo de concentraciones establecidas.

Después de llevar a cabo los cálculos correspondientes se obtuvieron los siguientes datos, mostrados en la tabla 16.

Tabla 16. -Ecuaciones obtenidas por el Método de Estándar Adicionado

Productos	Pendiente (m')	Ordenada al origen (b')
Lax	0.0593	0.0025
Dra	0.0574	0.0050
Aur	0.0618	0.0006
CaM	0.0569	0.0074

Así, también se presentan las graficas correspondientes a cada producto evaluado obtenidas por la técnica de estándar adicionado.

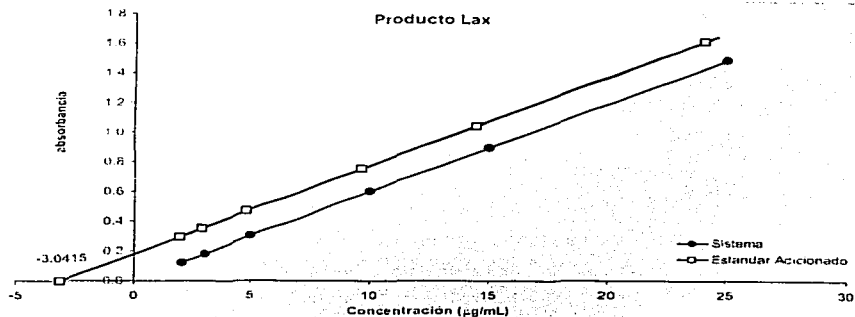


Figura 10. -Validación del Método para el Producto (Lax) por estándar adicionado

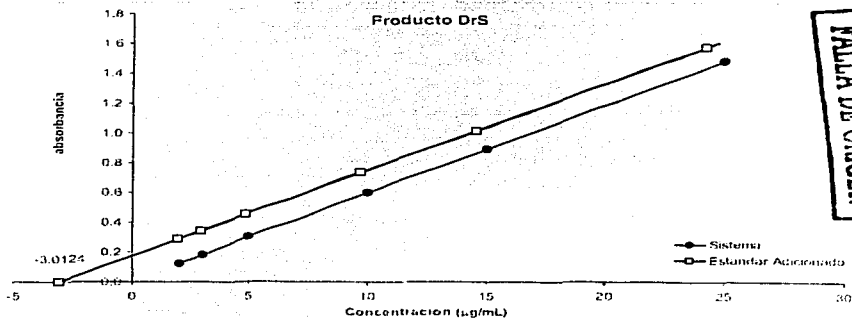


Figura 11. -Validación del Método para el producto (DrS) por estándar adicionado

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

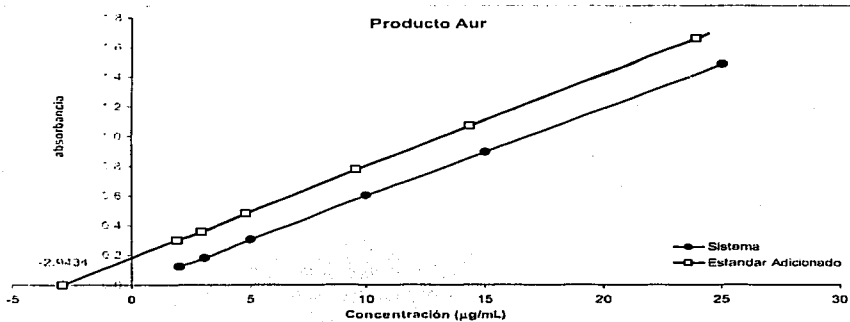


Figura 12. -Validación del Método para el producto (Aur) por estándar adicionado

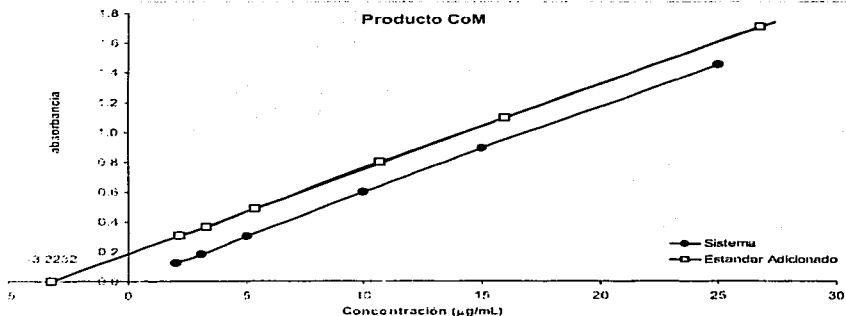


Figura 13. -Validación del Método para el producto (CoM) por estándar adicionado



Se observa tanto en la tabla 16 como en las graficas antes mostradas, que todos los productos presentan un comportamiento paralelo entre las curvas del sistema y del estándar adicionado, lo que es indicativo de la ausencia de un error de tipo proporcional.

8.2.3 Estabilidad de la Muestra

En la tabla 17 se muestran los resultados de estabilidad de la Furosemida en un periodo de 48hrs a diferentes condiciones de luz y oscuridad en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8, a temperatura ambiente.

Tabla 17. -Resultados de Estabilidad de la Muestra

Condición	Absorbancia (λ=274 nm)			
	Luz		Oscuridad	
	10	25	10	25
Concentración (µg/mL)	10	25	10	25
Tiempo (hr.)				
0	0.5949	1.4680	0.5960	1.4777
0.25	0.5947	1.4683	0.5957	1.4768
0.5	0.5945	1.4684	0.5957	1.4773
1	0.5928	1.4681	0.5944	1.4762
2	0.5925	1.4655	0.5940	1.4758
3	0.5919	1.4665	0.5934	1.4762
4	0.5919	1.4682	0.5932	1.4760
12	0.5958	1.4692	0.5944	1.4780
24	0.5978	1.4707	0.5970	1.4782
48	0.5985	1.4752	0.5957	1.4793
Prom.	0.5945	1.4685	0.5950	1.4772
desv.	0.0023	0.0026	0.0012	0.0011
% C.V	0.3932	0.1800	0.2094	0.0777



Podemos ver que el % del coeficiente de variación fue menor al 2%, para las dos concentraciones elegidas pertenecientes a la curva de calibración. En base a estos resultados, podemos decir que la muestra es estable a temperatura ambiente, con exposición a no a luz durante un periodo de 48 hrs.

8.2.4 Evaluación de los Filtros

La influencia de los filtros se determino obteniendo el % del coeficiente de variación de la muestra sin filtrar con las muestras que fueron sometidas a filtración por los diferentes filtros. En la tabla 19 se muestran los resultados de la evaluación de influencia de los filtros en la toma de muestra.

Tabla 18. - Resultados de la influencia de los filtros

[Concentraciones] µg/mL	10		25	
	Filtro de Nylon	Filtro de Nylon	Filtro de Nylon	Filtro de Nylon
Filtraciones	1.0µm	0.45µm	1.0µm	0.45µm
Referencia (sin filtrar)	0.5924	0.5976	1.4784	1.4771
1	0.5917	0.6021	1.4769	1.4741
2	0.5913	0.5978	1.4755	1.4745
3	0.5915	0.5978	1.4727	1.4613
4	0.5922	0.5932	1.4616	1.4699
5	0.5908	0.5908	1.4699	1.4741
6	0.5916	0.6021	1.4741	1.4536
7	0.5903	0.5982	1.4755	1.4727
8	0.5912	0.5932	1.4602	1.4604
9	0.5916	0.6042	1.4671	1.4713
10	0.5915	0.6042	1.4699	1.4636
Prom	0.5917	0.5979	1.4711	1.4689
dev.	0.0014	0.0049	0.0060	0.0071
%C.V	0.2374	0.8238	0.4108	0.4826

TELIS C. N
FALLA DE ORIGEN



Se puede observar, en la tabla 18 que ambos filtros evaluados tienen un % C.V menor al 2%, lo que nos indica que no existe una adherencia estadísticamente significativa del principio activo en los filtros.

Sin embargo, el filtro del disolutor presentó menor influencia en el análisis por lo que se optó utilizarlos, además de la facilidad que representó adaptar los filtros a sondas de plástico acopladas a jeringas durante la toma de muestra permitiendo así, realizar la toma de muestra con mayor agilidad y eficiencia.

Con todos los resultados mostrados en las tablas y gráficas anteriores se demuestra que el método analítico para la determinación de Furosemida fue lineal, preciso y exacto; que la muestra fue estable durante el periodo de 48 hrs. y que no existe influencia significativa del filtro durante la toma de muestra, por lo que el método se considera adecuado para llevar a cabo los perfiles de disolución.

8.3 Perfiles de disolución

A continuación se presentan los resultados de los perfiles de disolución de cada uno de los productos que contiene 40mg de Furosemida. Los resultados individuales de los porcentajes disueltos se encuentran ampliamente descritos en el apéndice IV.



Tabla 19. -Valores promedio de los Porcentajes Disueltos para el Lote-01 de los productos en estudio.

Tiempo (min.)	Proveedor	Prom.	D.S.	C.V.	Max.	Min.
5	Lar-I	22.4652	1.6803	7.4797	22.2040	20.6408
10		34.1616	3.0581	2.5827	36.1208	33.1402
20		63.9519	3.9166	6.1244	69.4820	61.1506
30		83.1777	4.3129	2.2391	82.8920	80.7014
45		91.9579	1.0106	1.0990	92.0672	90.4630
60	95.9257	0.3127	0.9314	96.7973	94.0486	
90	98.8498	1.0630	1.0753	99.8166	96.5771	
5	Drs-I	11.2569	3.3881	6.3610	51.9991	45.0000
10		62.2787	5.6332	9.0452	64.2255	53.6629
20		72.4232	3.9893	6.8825	72.8560	64.8865
30		78.8243	4.7994	6.0887	80.5239	71.3994
45		84.1728	4.7912	5.6447	85.1990	78.5630
60	88.0476	4.4301	5.0315	88.7831	82.3301	
90	92.5162	3.1124	3.6885	92.5783	87.9661	
5	Amp-I	52.5801	1.8012	3.4256	53.4175	51.6044
10		59.4731	2.676	7.1756	65.1319	56.1769
20		70.6326	6.0350	8.5442	81.3623	63.6382
30		75.4933	3.8427	7.1742	84.0937	67.7255
45		78.4040	4.7070	6.0035	86.5436	70.6281
60	84.3539	1.4827	1.7577	86.5938	84.6355	
90	87.3304	2.3717	2.7158	87.7855	86.1269	
5	COM-I	38.5474	3.7369	9.9683	59.4649	51.1766
10		75.8398	4.1040	5.4114	78.8788	65.5085
20		83.9942	3.4687	4.1297	89.6261	79.4841
30		89.1917	1.1374	1.2753	90.6909	86.9252
45		92.2759	1.1046	1.1971	93.4464	90.1635
60	93.8501	0.9666	1.0299	94.5937	91.5006	
90	96.1223	0.3890	0.6128	97.0095	95.3625	

TELIS CON FALLA DE ORIGEN



Perfil de disolución de los productos Lote 01

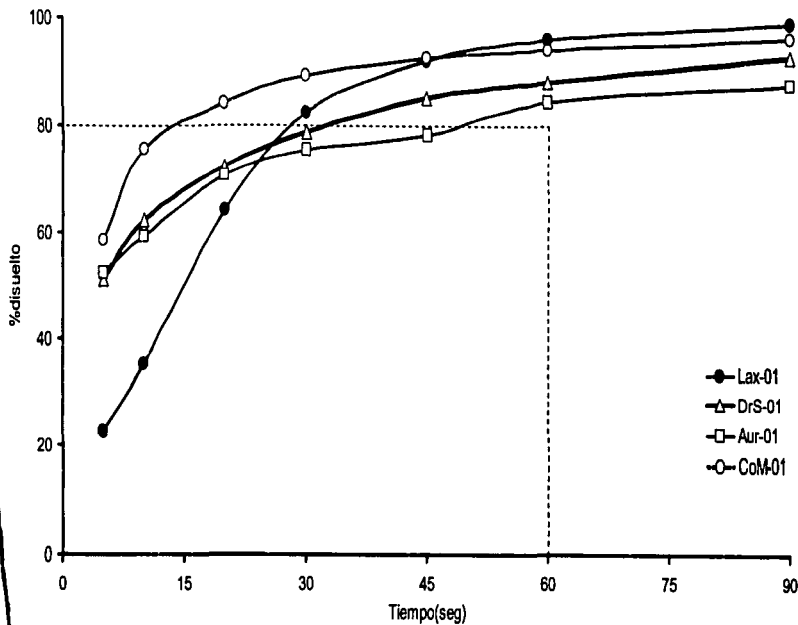


Figura 14. -Perfiles de Disolución del Lote-01 de los productos en estudio.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

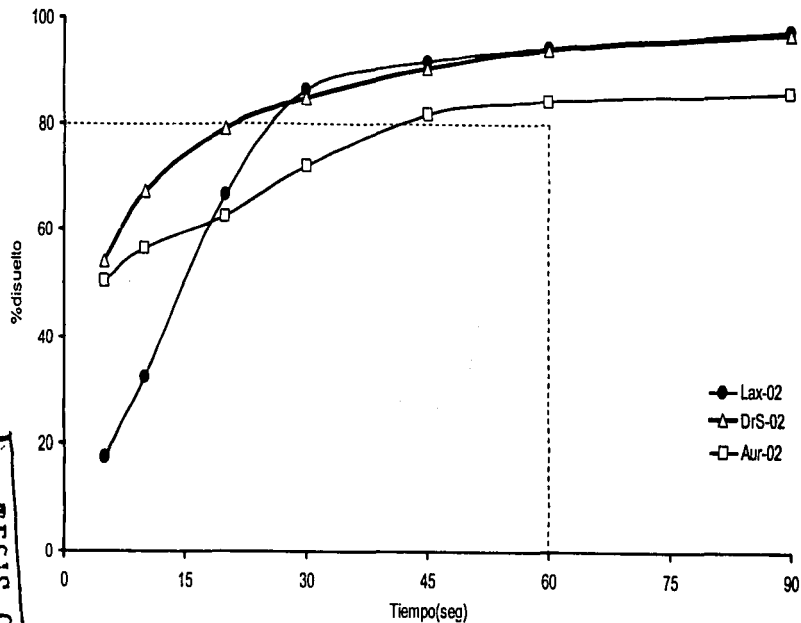


Tabla 20. -Valores promedio de los porcentajes disueltos para el Lote-02 de los productos en estudio

Tiempo (min.)	Proveedor	Promedio	D.E.	C.V.	Max	Min
5	Lar-2	17.4675	2.2819	13.0637	20.3980	15.5641
10		32.5335	2.9283	9.0667	36.5102	30.1772
20		66.5742	4.0924	6.1471	71.8256	62.0310
30		86.1052	4.3107	4.9544	87.7825	84.3163
45		91.6159	1.0052	1.0972	92.5134	89.6023
60		94.2849	1.0240	1.0861	95.3970	93.1767
90	97.4820	0.9033	0.9267	98.4758	96.2555	
5	Dro-2	54.0305	2.3378	5.1776	58.8893	50.4965
10		67.2029	3.6493	5.4302	73.9660	61.9961
20		78.9489	3.6559	4.6148	83.6716	74.7101
30		84.6493	3.5584	4.2037	89.5525	77.9473
45		90.3902	2.9255	3.2745	93.1294	82.9634
60		94.1417	1.9175	2.0368	96.5993	91.9194
90	97.0315	1.6410	1.7124	100.0861	95.5523	
5	Aur-2	50.1567	4.4042	8.7809	56.5995	44.4612
10		56.4879	3.7890	6.7024	64.0745	52.2860
20		62.6486	3.3187	5.2973	67.3800	60.6951
30		71.8914	3.4837	3.0187	83.8128	69.7077
45		81.7210	2.0151	2.4658	84.0067	79.4786
60		84.3380	1.5170	1.7987	86.5200	81.5874
90	85.9989	1.3468	1.5660	87.1123	84.1563	



Perfil de disolución de los productos Lote 01



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

Figura 15. -Perfiles de disolución del Lote-02 de los productos en estudio



En los resultados presentados en la tabla 20 y 21 se observa que los productos de prueba DrS, Aur y CoM en los primeros tiempos de muestreo, mantienen un % disuelto mayor con respecto al producto de referencia Lax, también se advierte que a partir de los 30 minutos todos los productos presentan un porcentaje disuelto semejante.

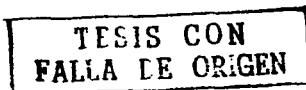
Sin embargo a los 60 minutos, se ha alcanzado un porcentaje de disolución de un 85% de Furosemida en los cuatro productos en estudio.

Estas diferencias en los % de disolución entre los productos se debe probablemente a los excipientes y al proceso de manufactura, empleados en las formulaciones de cada producto, afectando así, la liberación y disolución del principio activo, como puede observarse en la figura 14 y 15.

Una vez que se llevaron a cabo los perfiles y los cálculos correspondientes del % disuelto, se realizó la evaluación comparativa de los mismos por medio de la prueba de factor de similitud (f_2) con respecto al producto innovador. Obteniéndose los siguientes resultados.

Tabla 21.-Factor de Similitud de los productos en estudio

Factor de Similitud (f_2) de los productos evaluados		
Comparación	Lot-01	Lot-02
DrS-Lax	36.2390	31.5988
Aur-Lax	36.2390	35.1527
CoM-Lax	36.2390	35.1527
Criterio	50-100	





Los valores de f_2 presentados en la tabla anterior, confirman que no existe similitud entre los productos de prueba (DrS, Aur y CoM) y el producto innovador (Lax). Puesto que todos los productos quedan fuera del rango de aceptación de 50-100 para ser considerados como productos intercambiables.

El hecho de que los resultados presenten tanta diferencia, radica principalmente en la formulación de cada producto, debido a la variabilidad y cantidad utilizada de los excipientes en cada formulación o simplemente en cambios en el proceso de manufactura.

También, se evaluó la homogeneidad entre lotes del mismo proveedor como puede observarse en la siguiente tabla.

Tabla 22.-Comparación entre Lotes del mismo proveedor

Factor de Similitud (f_2) de los Productos Comparados	
Comparación	f_2
Lax-01—Lax-02	11.17
DrS-01—DrS-02	63.6111
Aur-01—Aur-02	66.6867
Criterio	50-100

LEJIS CON
FALLA DE ORIGEN

**FALTA
PAGINA**

89 |

TEJIS CON
FALSA DE ORIGEN

TT

Conclusiones



9 Conclusiones

- Todos los productos comerciales cumplen con las pruebas de control de calidad establecidas por la NOM-177-SSA1-1998 y la FEUM.
- El método Analítico para cuantificar Furosemdida en solución amortiguadora de fosfatos , fue lineal, preciso, exacto y estable por lo que se considero adecuado para evaluar los perfiles de disolución.
- Bajo las condiciones experimentales con las que se llevo a cabo la evaluación de los medicamentos de prueba y el de referencia , por medio de la prueba de factor de similitud, podemos decir que existen diferencias significativas, puesto que no cumplieron con este criterio ya que el factor de similitud fue menor al 50 ($f < 50$). Por lo tanto podemos concluir que los productos analizados no pueden considerarse como intercambiables.
- Con respecto a la homogeneidad entre lotes del mismo proveedor podemos concluir que son homogéneos y por lo tanto existe uniformidad en el proceso de manufactura de cada producto en estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Bibliografía

92



10 Bibliografía

- 1.-Rodríguez, J. Ma. "Medicamentos Genéricos Intercambiables una nueva perspectiva biofarmacéutica"; *Informacéutico*; Vol,(7) No,(3) pp: 39-40.
- 2.-Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deben aplicárseles, publicado en el DOF 19 de Marzo de 1998. pp: 46-53.
- 3.- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998 "Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación, Primera sección, 7 Mayo 1999.
- 4.-Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación, 4 Febrero (1998) pp:55-87.
- 5.-Goodman & Gilman. "Las bases Farmacológicas de la Terapéutica". 9ª edición. pp: 735-763.
- 6.-Katzung. G. "Farmacología Básica y Clínica". Manual Moderno 7ª edición. pp: 287-307.
- 7.- Cárdenas, H& Cortes, A. "Aspectos Biofarmacéuticos de la evaluación de Medicamentos". UAM, Unidad Xochimilco. Cap: 3,4 y 5 (1996).
- 8.-Atache.J.M. "Biofarmacia". Manual Moderno segunda edición 1976.Cap: 3, 4 y 5.
- 9.-Gilbert.S.Banker. "Modern Pharmaceutics". Cap: 4 y 5.
- 10.-Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. August 1997.
- 11.-U.V.Banakar,PhD,Welcome to The Modern Dissolution Laboratory, Vankel, 1999,pp 4-17y 21-32



- 12.-William.A.Hanson. "Handbook of Dissolution Testing". 2nd Edition.Cap 1,2,3,5 y 7.
- 13.-Helman.J. "Farmacotecnia Teoría y Practica". Tomo VIII . Cap:69.
- 14.- Remington. "Farmacia". Tomo I y II (1998).
- 15.-Iranloye, A; Parrott; E.L "Effects of compresion force, particle size, and lubricants on Dissolution rate". J. Pharm. Sci; 67 Apr, 535-539, (1978).
- 16.-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7^a edición Vol.1,2. México 2000.
- 17.-United States Pharmacopea. USP XXIV. NF. 2000.
- 18.-Gerald.K.S. "Dissolution methodology: Apparatus and conditions". Drug Information Journal. Vol (30) pp:1045-1054 (1996).
- 19.-Saeed.A.Q. "Calibration- The USP Dissolution apparatus suitability test". Drug Information Journal. Vol (30) pp:1055-1061 (1996).
- 20.-James.E.P." Methods to compare dissolution profiles". Drug Information Journal. Vol (30) pp:1113-1120 (1996).
- 21.-Jeffrey.W.M. "Matematical comparison of dissolution profiles". Pharmaceutical Technology pp:64-74 (1996).
- 22.- Guidance for Industry: Waiver of *in vivo* Bioavailability and bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. August 2000.
- 23.- Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Elaboration, evaluation and application of correlations *in vivo/in vitro*. U.S. Department of Health, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. September 1997.



24.-Gordon.L. Amidon. "A Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability". *Pharmaceutical Research*. Vol (12) No (3) pp:413-420 (1995).

25.- I. Kanfer. "Report on the international workshop on the biopharmaceutic classification System (BCS)":Scientific and regulatory aspects in practice. *J.Pharm.Pharmaceutic*. Vol(5) No(1) pp:1-4 (2002).

26.-Cárdenas. RH.L. "Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos". pp: 45-84 (1996).

27.-Carrizo.E.F. "Estudios de Bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones practicas en la evaluación de medicamentos genéricos; *Rev Med*, pp:133-143 (2000).

28.-Skogerboe,R."In accurancy in trade analysis sampling". *Natl. Bur. Stand. U.S/Spec. Pub.422(Aug)*:pp.199-210.1976.

29.-Cardone. M. J. "Detection and determination of error in Analytical Methodology, Parte I: In the Method Verification Program". *J.Assoc.off.Anal.Chem*. Vol,(66) No,(5):1257-1282 (1983).

30.-Cardone. M. J. "Detection and determination of error in Analytical Methodology , Parte II: Correction for corrigible systematic error in the course of real sample analysis". *J.Assoc.off.Anal.Chem*. Vol,(66) No,(5):1283-1301 (1983).

31.-Cardone.M.J. "Potencial error in single-point ratio calculation based on linear calibration curves with a significant intercept". *Anal.Chem*. Vol (52).pp:1187-1199 (1980).

32.-Cardone.M.J. "New technique in chemical assay calculations 2: Correct solution of the model problem and related concepts". *Anal.Chem*. Vol (58) No (2) pp:438-445 (1986).

33.-Anderson-Cockayne. "Química Clínica". Interamericana Mc Graw Hill. pp:354-368 .

34.-Goth."Farmacología Clínica". Panamericana. 12ª edición. pp 383-393.



35.-The Merck Index. Published by Merck research laboratories division of Merck & Co. Inc. pp:730, 4331 (1996).

36.-"Diccionario de Especialidades Farmacéuticas" (DEF).Ediciones PLM 2000, 46 edición, México, (2000), pag 1398.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TT

Apéndices

94



Apéndice I

Control de Calidad

Variación de peso de los medicamentos en estudio

Clave Tableta	Proveedores						
	Lax-01 Peso (g)	Lax-02 Peso (g)	DrS-01 Peso (g)	DrS-02 Peso (g)	Aur-01 Peso (g)	Aur-02 Peso (g)	CoM-01 Peso (g)
1	0.1613	0.1539	0.1619	0.1623	0.2035	0.2077	0.0990
2	0.1602	0.1573	0.1615	0.1604	0.2043	0.2058	0.0990
3	0.1579	0.1568	0.1558	0.1635	0.2042	0.2069	0.1005
4	0.1558	0.1534	0.1600	0.1642	0.2024	0.2023	0.1008
5	0.1577	0.1585	0.1601	0.1632	0.2079	0.1998	0.1009
6	0.1592	0.1589	0.1579	0.1613	0.2029	0.2082	0.0985
7	0.1606	0.1543	0.1632	0.1592	0.2123	0.2058	0.0989
8	0.1596	0.1587	0.1620	0.1600	0.2103	0.2047	0.0997
9	0.1635	0.1573	0.1597	0.1586	0.2038	0.2025	0.0995
10	0.1587	0.1593	0.1624	0.1616	0.2055	0.2063	0.0989
11	0.1592	0.1612	0.1602	0.1662	0.2016	0.2051	0.0996
12	0.1587	0.1583	0.1633	0.1596	0.2145	0.2011	0.0985
13	0.1595	0.1595	0.1622	0.1605	0.2106	0.2036	0.1003
14	0.1562	0.1558	0.1604	0.1632	0.2025	0.2060	0.0997
15	0.1622	0.1563	0.1600	0.1582	0.2052	0.2068	0.0988
16	0.1604	0.1588	0.1604	0.1613	0.2120	0.2116	0.0991
17	0.1562	0.1648	0.1576	0.1694	0.2102	0.2039	0.0984
18	0.1601	0.1625	0.1528	0.1598	0.2010	0.2024	0.1000
19	0.1605	0.1611	0.1522	0.1598	0.2062	0.2104	0.0993
20	0.1609	0.1578	0.1608	0.1615	0.2089	0.2023	0.1021
Promedio	0.1594	0.1582	0.1597	0.1617	0.2065	0.2052	0.0996
desviación	0.0020	0.0028	0.0031	0.0027	0.0040	0.0030	0.0010
C.V	1.2460	1.7958	1.9357	1.6789	1.9555	1.4736	0.9610

TEJIS CON
FALSA DE ORIGEN



Uniformidad de Contenido del producto *Lax*

tableta	Peso (g)	Producto: <i>Lax-01</i>			Producto: <i>Lax-02</i>			
		Abs (271nm)	mg de p.a	% de p.a	Peso (g)	Abs (271nm)	mg de p.a	% de p.a
1	0.1591	0.4562	39.8205	99.5312	0.1575	0.4533	39.9669	99.9674
2	0.1596	0.462	40.2004	100.5010	0.1599	0.4586	39.8297	99.5742
3	0.1663	0.4793	40.0255	100.0637	0.1594	0.4574	39.8588	99.6470
4	0.1583	0.4566	40.0568	100.1420	0.1601	0.4625	40.1182	100.2956
5	0.1593	0.4507	39.2910	98.2275	0.1583	0.4554	39.9515	99.8789
6	0.1593	0.4654	40.5725	101.4313	0.1546	0.4489	40.3238	100.8095
7	0.1619	0.4619	39.6207	99.0518	0.1587	0.4613	40.3584	100.8960
8	0.1577	0.4586	40.3853	100.9634	0.1612	0.4592	39.5602	98.9005
9	0.1584	0.4608	40.3998	100.9994	0.1596	0.4622	40.2178	100.5445
10	0.1575	0.4449	39.2286	98.0716	0.1566	0.4476	39.6935	99.2338
Promedio	0.1597	0.4596	39.9601	99.9003	0.1586	0.4567	39.9899	99.9747
Desviación	0.0026	0.0091	0.4640	1.1601	0.0019	0.0053	0.2651	0.6628
C.V	1.6373	1.9875	1.1612	1.1612	1.2192	1.1566	0.6629	0.6629

HECHO CON
FALLA DE ORIGEN



Uniformidad de DrS

tableta	Producto: DrS-01				Producto: DrS-02			
	Peso (g)	Abs (271nm)	mg de p.a	% de p.a	Peso (g)	Abs (271nm)	mg de p.a	% de p.a
1	0.1593	0.4604	41.0537	102.6344	0.1627	0.4568	39.8815	99.7038
2	0.1681	0.4779	40.3834	100.9584	0.1643	0.4519	39.0695	97.6738
3	0.1638	0.4675	40.3416	101.3540	0.1661	0.4559	38.9882	97.4705
4	0.1629	0.4289	37.3997	93.4993	0.1672	0.4660	39.5898	98.9744
5	0.1604	0.4284	37.9383	94.8459	0.1607	0.4307	38.0708	95.1770
6	0.1597	0.4328	38.4960	96.2400	0.1603	0.4325	38.3253	95.8133
7	0.1704	0.4520	37.6792	94.1981	0.1621	0.4376	38.3467	95.8666
8	0.1612	0.4682	41.2572	103.1430	0.1626	0.4464	38.9975	97.4938
9	0.1678	0.4714	39.9853	99.7633	0.1613	0.4453	39.2149	98.0374
10	0.1603	0.4301	38.1127	95.2816	0.1596	0.4389	39.0630	97.6576
promedio	0.1634	0.4518	39.2767	98.1918	0.1627	0.4462	38.9547	97.3868
Desviación	0.0040	0.0199	1.4956	3.7389	0.0025	0.0115	0.5681	1.4203
C.V	2.4550	4.4016	3.8078	3.8078	1.5342	2.5738	1.4584	1.4584

TABLETS CON
FALLA DE ORIGEN



Uniformidad de Contenido del producto Aur

tableta	Producción: ABR-81				Producción: ABR-82			
	Peso (g)	Abs (271nm)	mg de p.a	% de p.a	Peso (g)	Abs (271nm)	mg de p.a	% de p.a
1	0.2077	0.4492	40.8664	100.1641	0.2075	0.4717	40.4897	101.2342
2	0.2077	0.4728	40.3739	100.9346	0.2179	0.5053	41.1293	102.8232
3	0.2081	0.4644	39.5803	98.9808	0.2089	0.4654	41.8325	104.5813
4	0.2042	0.4727	41.8572	102.6429	0.2058	0.4635	39.9451	99.8628
5	0.2004	0.4624	40.9241	102.3103	0.2056	0.4797	41.3815	103.2537
6	0.2005	0.4655	41.1779	102.9448	0.2111	0.4708	39.5556	98.8889
7	0.2075	0.4736	40.4811	101.3029	0.2089	0.4681	39.8637	97.2593
8	0.2044	0.4749	41.2079	103.8198	0.2029	0.4768	41.6786	104.1966
9	0.1999	0.4768	42.3041	105.7683	0.2016	0.4754	41.3683	103.3827
10	0.1997	0.4727	41.9824	104.9559	0.2042	0.4836	42.8839	105.8898
promedio	0.2040	0.4705	40.9155	102.2888	0.2071	0.4771	40.9648	102.1600
Desviación	0.0036	0.0049	0.8318	2.0794	0.0047	0.0127	1.0361	2.5903
C.V	1.7685	1.0343	2.0329	2.0329	2.2643	2.6699	2.5355	2.5355

TELAS CON
FALLA LE ORIGEN



Uniformidad de dosis del producto CoM

Producto CoM-01

tableta	Peso (g)	Abs (271nm)	mg de p.a	% de p.a
1	0.0996	0.4581	39.9101	99.7752
2	0.0996	0.4591	39.9972	99.9930
3	0.0998	0.4537	39.4476	98.6189
4	0.1026	0.4416	37.3477	93.3692
5	0.0987	0.4514	39.6850	99.2125
6	0.0989	0.4406	38.6572	96.6429
7	0.1003	0.4376	37.8580	94.6451
8	0.1003	0.4396	38.0311	95.0777
9	0.0990	0.4543	39.8189	99.5473
10	0.0993	0.4353	38.0383	95.0958
promedio	0.0998	0.4471	38.8791	97.1978
Desviación	0.0011	0.0090	1.0018	2.5045
C.V	1.1241	2.0240	2.5767	2.5767



Evaluación de la dureza de los productos en estudio

Tableta	Proveedores						
	Lax-01	Lax-02	DrS-01	DrS-02	Aur-01	Aur-02	CaM-01
	Dureza (Kp)	Dureza (Kp)	Dureza (Kp)	Dureza (Kp)	Dureza (Kp)	Dureza (Kp)	Dureza (Kp)
1	6.8	5.2	6.4	7.2	5.6	5.4	5
2	5.4	5.4	5.8	6.6	8	4.8	8.8
3	5.6	5.4	4.6	7.8	3.6	5.5	5.4
4	5.4	5.6	5.8	6.4	5.4	8.2	5.2
5	5.8	5.8	5.1	6.6	5	4.4	5.2
6	5.8	6.6	6.8	6.4	5.2	4.2	6.6
7	6.2	6.5	6.2	7.8	4.6	4.6	5.2
8	5.4	5.8	5.8	7	5.3	4.9	8.2
9	5.4	6.2	5.4	7.8	5.4	4.3	5
10	5.2	5.2	4.1	7.8	5.2	8.8	4.8
Prom.	5.7	5.77	5.54	7.16	5.83	4.91	5.24
dev.	0.4830	0.5122	0.7905	0.5908	0.5734	0.5466	0.2951
C.V	8.4745	8.8767	14.2689	8.3872	11.4833	11.1738	5.6326

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



Resultados de friabilidad

Producto	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	% Friabilidad
Lax L-01	1.6480	1.6470	0.0607
Lax L-02	1.5970	1.5920	0.1252
DrS L-01	1.6320	1.6260	0.3676
DrS L-02	1.6170	1.6130	0.2474
Aur L-01	2.0940	2.0910	0.1433
Aur L-02	2.0670	2.0620	0.2419
CoM L-01	0.9970	0.9950	0.2006

TELIS CON
FALLA DE ORIGEN



Apéndice II

Validación del Sistema

Resultados de la Validación del Sistema

[Concentración] µg/ml	C1	C2	C3	Prom. 3 series
2	0.1225	0.1198	0.1198	0.1207
3	0.1814	0.1787	0.1797	0.1799
5	0.2658	0.2989	0.2999	0.3015
10	0.5042	0.5382	0.538	0.5375
15	0.983	0.8791	0.8932	0.8918
25	1.0087	1.4324	1.4043	1.4051
r=	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m=	0.0098	0.0583	0.0097	0.0093
b=	0.0042	0.0050	0.0005	0.0032
error relativo regresión	0.3425	0.3364	0.3093	0.3489

TRUJILLO CON
FALLA DE ORIGEN



Apéndice III

Validación del Método

Resultados de la validación por estándar adicionado del producto Lax (día 1)

[Concentración]	C1	C2	C3	CE1	CE2	CE3	prom C	prom CE
2	0.1166	0.1163	0.1177	0.2941	0.2923	0.2952	0.1169	0.2939
3	0.1723	0.1723	0.1743	0.3526	0.3514	0.3501	0.1730	0.3514
5	0.2868	0.2869	0.2873	0.4686	0.4662	0.4653	0.2870	0.4667
10	0.5726	0.5738	0.5749	0.7321	0.7409	0.7324	0.5738	0.7511
15	0.8568	0.8587	0.8594	1.0425	1.0338	1.0382	0.8583	1.0382
25	1.4273	1.4276	1.4286	1.6135	1.6028	1.6063	1.4278	1.6075
r=	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m=	0.0570	0.0571	0.0570	0.0573	0.0569	0.0571	0.0570	0.0571
b=	0.0019	0.0021	0.0034	0.1004	0.1001	0.1005	0.0025	0.1003
error relativo	0.0996	0.1710	0.1677	0.2119	0.1556	0.1909	0.1275	0.1155

Resultados de la validación por estándar adicionado del producto Lax (día 2)

[Concentración]	C1	C2	C3	CE1	CE2	CE3	prom C	prom CE
2	0.1165	0.1177	0.1159	0.2962	0.2947	0.3006	0.1167	0.2972
3	0.1725	0.1747	0.1706	0.3576	0.3537	0.3506	0.1726	0.3566
5	0.2857	0.2874	0.2863	0.4686	0.466	0.4693	0.2865	0.4680
10	0.5723	0.5749	0.5726	0.7355	0.7409	0.7541	0.5733	0.7528
15	0.8554	0.8593	0.8574	1.0347	1.037	1.0393	0.8574	1.0392
25	1.4295	1.4297	1.4273	1.6136	1.6138	1.6012	1.4288	1.6102
r=	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m=	0.0571	0.0571	0.0571	0.0572	0.0574	0.0566	0.0571	0.0571
b=	0.0011	0.0033	0.0010	0.1027	0.1797	0.1001	0.0018	0.1035
error relativo	0.2448	0.1396	0.1818	0.0991	0.0900	0.2311	0.1264	0.1664

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Resultados de la validación por estándar adicionado del producto DrS (día 1)

[Concentración] (µg/mL)	C1	C2	C3	CE1	CE2	CE3	prom C	prom CE
2	0.117	0.1172	0.1169	0.288	0.2858	0.2854	0.1170	0.2864
3	0.1695	0.1699	0.1693	0.3024	0.3003	0.3007	0.1696	0.3008
5	0.2875	0.2893	0.2827	0.4579	0.4527	0.4544	0.2865	0.4550
10	0.5693	0.5698	0.569	0.7286	0.7284	0.728	0.5690	0.7283
15	0.853	0.8537	0.8356	1.0248	1.0069	1.0168	0.8474	1.0162
25	1.4179	1.418	1.3977	1.5817	1.5624	1.5708	1.4119	1.5743
r=	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m=	0.0566	0.0566	0.0538	0.0566	0.0553	0.0563	0.0563	0.0568
b=	0.0027	0.0035	0.0028	0.1751	0.1746	0.1725	0.0030	0.1741
error relativo regresión	0.3341	0.4046	0.5017	0.3022	0.0073	0.1664	0.3033	0.1587

Resultados de la Validación por estándar adicionado del producto DrS (día 2)

[Concentración] (µg/mL)	C1	C2	C3	CE1	CE2	CE3	prom C	prom CE
2	0.1172	0.1159	0.1168	0.2854	0.2904	0.2898	0.1166	0.2885
3	0.1699	0.1693	0.1696	0.3033	0.3044	0.3039	0.1696	0.3039
5	0.2877	0.28	0.2827	0.4541	0.4654	0.4582	0.2835	0.4592
10	0.5698	0.562	0.569	0.7281	0.7272	0.727	0.5630	0.7271
15	0.8543	0.8496	0.8517	1.0063	1.0001	1.0225	0.8519	1.0123
25	1.4174	1.4103	1.4012	1.6032	1.6053	1.6041	1.409	1.6000
r=	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m=	0.0566	0.0564	0.0560	0.0566	0.0567	0.0563	0.0564	0.0557
b=	0.0032	0.0003	0.0033	0.1754	0.1825	0.1765	0.0033	0.1781
error relativo regresión	0.5605	0.4765	0.0563	0.177	0.177	0.177	0.0563	0.1760

TEJIS CON
FALLA LE ORIGEN



Resultados de la validación por estándar adicionado del producto Aur (día 1)

[Concentración] (µg/mL)	C1	C2	C3	CE1	CE2	CE3	Prom. C	Prom. CE
2	0.1175	0.1187	0.1175	0.3	0.2996	0.2991	0.1179	0.2996
3	0.1753	0.1762	0.1753	0.3599	0.3584	0.3576	0.1755	0.3573
5	0.2951	0.2959	0.2921	0.4804	0.4797	0.4756	0.2944	0.4786
10	0.5884	0.5919	0.5827	0.7761	0.7799	0.7744	0.5897	0.7755
15	0.8827	0.8832	0.8819	1.0695	1.072	1.0683	0.8826	1.0699
25	1.4694	1.4679	1.4677	1.6788	1.6546	1.6506	1.4683	1.6587
r=	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m=	0.0588	0.0587	0.0588	0.0596	0.0598	0.0588	0.0587	0.0591
b=	0.0001	0.0021	0.0004	0.1797	0.1838	0.1826	0.0006	0.1828
error relativo regresión	0.1624	0.3362	0.3114	0.3743	0.4181	0.3851	0.3051	0.3403

Resultados de la validación por estándar adicionado del producto Aur (día 2)

[Concentración] (µg/mL)	C1	C2	C3	CE1	CE2	CE3	Prom. C	Prom. CE
2	0.1185	0.1199	0.1182	0.298	0.2997	0.3062	0.1189	0.2993
3	0.1776	0.1778	0.1765	0.3497	0.3531	0.3508	0.1773	0.3542
5	0.2965	0.3102	0.2962	0.4744	0.4791	0.4814	0.3010	0.4783
10	0.591	0.5962	0.5919	0.7733	0.7756	0.778	0.5930	0.7756
15	0.883	0.8872	0.8791	1.0685	1.0715	1.0693	0.8831	1.0698
25	1.4677	1.4799	1.4681	1.6788	1.6685	1.6712	1.4719	1.6781
r=	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m=	0.0387	0.0396	0.0386	0.0398	0.0396	0.0396	0.0388	0.0396
b=	0.0025	0.0055	0.0019	0.1749	0.1794	0.1806	0.0033	0.1783
error relativo regresión	0.3493	0.9938	0.4045	0.3696	0.2571	0.4211	0.3072	0.3072

0.4211 TESTS CON FALLA DE ORIGEN



Resultados de la validación por estándar adicionado del producto CoM (día 1)

[Concentración] (µg/mL)	C1	C2	C3	CE1	CE2	CE3	Prom. C	Prom. CE
2	0.1125	0.1142	0.1102	0.3211	0.3076	0.3185	0.1123	0.3157
3	0.1681	0.1735	0.1653	0.5035	0.5072	0.5054	0.1703	0.5072
5	0.2879	0.2945	0.2912	0.4984	0.4873	0.4955	0.2912	0.4951
10	0.5968	0.5943	0.5987	0.9832	0.9794	0.9813	0.5966	0.9832
15	0.8786	0.9012	0.8996	1.102	1.101	1.109	0.8931	1.1040
25	1.4697	1.4941	1.4917	1.7122	1.7100	1.7135	1.4852	1.7134
r	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m	0.0391	0.0601	0.0602	0.0604	0.0613	0.0607	0.0609	0.0608
b	-0.0068	-0.0053	-0.0100	0.1992	0.1844	0.1970	-0.0074	0.1935
error relativo regresión	0.3422	0.5186	0.6901	0.9725	0.9512	1.1204	0.9943	0.9899

Resultados de la validación por estándar adicionado para el producto CoM (día 2)

[Concentración] (µg/mL)	C1	C2	C3	CE1	CE2	CE3	Prom. C	Prom. CE
2	0.1125	0.1139	0.1156	0.3102	0.3095	0.2988	0.1140	0.3062
3	0.1712	0.1723	0.1745	0.5096	0.5108	0.5063	0.1727	0.5061
5	0.2905	0.3	0.3012	0.4897	0.4866	0.4821	0.2972	0.4861
10	0.663	0.6663	0.6699	1.0067	0.9988	0.9906	0.6664	0.9984
15	0.9143	0.9214	0.9235	1.0999	1.1034	1.0871	0.9197	1.0968
25	1.5171	1.5269	1.5197	1.7108	1.7111	1.6988	1.5192	1.7073
r	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
m	0.0613	0.0613	0.0612	0.0609	0.0611	0.0606	0.0613	0.0610
b	-0.0114	-0.0077	-0.0050	0.1084	0.1061	0.1773	-0.0000	0.1839
error relativo regresión	0.7463	0.9173	0.8280	0.9303	0.9085	0.9341	0.8657	0.9244



Apéndice IV

Perfiles de disolución

Porcentaje disuelto del Producto Lax-01

Tempo min.	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom.	SD	C.V.
5	22.1963	26.6488	22.1433	21.7639	22.2040	22.1054	20.2386	22.4317	26.7116	22.3406	24.4275	22.3786	22.4652	1.6883	7.4797
10	34.3465	34.1700	34.3523	34.1491	34.1377	33.4471	33.1000	34.4226	33.5989	34.7740	34.2024	33.7829	34.3610	1.9401	5.6617
20	68.5748	61.3826	64.2200	69.4020	61.1506	61.8997	61.7774	62.1221	71.4524	68.6440	61.8184	61.5382	63.9519	3.9166	6.1244
30	81.3463	82.2227	81.3459	82.9728	81.6877	80.7814	80.4313	82.2785	84.8973	85.4967	83.6540	79.1474	82.1781	1.8399	2.2391
45	98.7285	91.2525	98.4630	91.8245	91.4932	92.4672	91.1083	91.9222	93.3055	93.3289	92.3310	95.4856	91.9579	1.8106	1.9990
60	94.8486	96.1253	94.6492	95.2645	96.7973	95.3440	96.1153	96.4218	96.7300	97.1803	96.2121	96.8451	95.9290	0.9127	0.9514
90	96.5771	99.1519	97.4677	98.1722	99.8166	98.2887	99.8932	98.5785	99.9358	99.7743	99.2314	99.3099	98.8498	1.0630	1.0753

FALTA CON
 FALLA LE ORIGEN



Porcentaje disuelto del producto Lax-02

Tempo min.	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom.	SD	CV
5	15.5641	16.9086	16.1406	17.8558	18.8727	20.3989	15.2302	21.5742	15.6931	20.3297	15.1543	15.9899	17.4675	2.2819	13.8637
10	31.5421	33.9647	31.8833	34.8792	36.3782	38.1772	31.1886	38.2283	34.9948	38.7291	35.9910	32.8523	32.3338	2.2868	6.9667
20	69.7324	62.1389	62.8310	71.8256	66.3473	68.5981	67.5298	71.8368	59.1687	67.8168	63.3462	69.4286	66.5742	4.8924	6.1471
30	97.8790	94.5763	94.6689	97.7828	93.3685	94.8266	96.9781	96.8725	94.7297	97.9328	97.1613	94.3284	94.1882	4.9107	1.7290
45	91.7885	89.4823	92.5134	92.3947	91.8089	91.8814	92.8531	91.8381	94.6472	92.2597	92.5872	96.3748	91.8199	1.8852	1.8972
60	94.8728	94.1767	93.9828	94.3871	95.3978	95.2876	94.3976	94.8837	94.1917	94.2873	95.8288	94.3978	94.2689	1.8748	1.8881
90	98.1348	96.2555	96.7185	97.5551	98.4758	98.3398	99.2201	97.5797	96.6944	97.3192	96.6883	96.8938	97.8828	0.9433	0.9247

FALLA DE ORIGEN



Porcentaje disuelto del producto DrS-01

Tiempo min.	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom.	SD	C.V.
5	45.9732	47.2809	51.1972	51.9991	47.3512	45.0000	50.5389	49.7725	51.1427	54.0097	55.6583	54.3512	51.2569	4.5081	8.5610
10	53.6429	55.3278	64.2259	61.8778	57.7257	56.6496	69.5730	63.1499	62.3007	64.3093	67.9494	69.9047	62.2787	5.6333	9.0452
20	64.6751	64.8065	72.4617	72.8560	67.7948	69.3358	79.6962	72.9483	72.2772	72.3956	78.3097	79.9610	72.4232	4.9096	6.8095
30	72.1413	71.3994	86.5259	77.6437	74.5318	70.6428	85.2040	78.6208	77.8937	83.0077	82.8078	88.5007	78.0040	4.7794	6.8097
45	79.0473	79.9721	84.6873	85.1990	79.9084	78.5630	91.1687	83.9676	85.8478	90.3249	90.8963	90.5793	84.8794	4.7912	5.6447
60	83.4403	82.3301	88.7831	87.8403	85.0061	83.9450	91.3509	86.4404	86.3025	92.7747	94.6903	92.0444	88.0475	4.4381	5.8819
90	87.9641	89.0073	91.4314	92.5783	88.4341	88.6755	97.1811	91.3082	93.9781	95.5901	94.9637	97.0664	92.5142	3.4124	3.6085

TESIS CON
 FECHA DE ORIGEN



Porcentaje disuelto del producto DrS-02

Tiempo min.	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom.	SD	CV
5	58.8893	58.8452	53.7353	52.6843	54.9654	50.4965	58.0562	58.5433	57.5735	55.9230	58.3486	49.3054	54.8385	3.3378	6.1776
10	72.9408	68.2841	65.8899	65.5348	65.8372	61.9961	71.1155	64.9768	71.3777	69.4813	68.9990	63.2182	67.2825	3.6495	5.6382
20	83.6716	77.4343	77.1206	78.1629	78.3771	74.7181	88.6432	77.8326	82.9626	79.6251	81.8500	76.4967	78.9489	2.6999	3.4148
30	89.8525	85.3782	81.8948	83.2191	82.1446	77.9475	94.8858	85.3797	89.6882	88.3187	87.8337	81.5786	84.6885	3.2584	4.8857
45	95.1294	87.9921	89.7156	94.8624	98.8751	82.9634	91.3174	98.4111	92.9649	94.9695	92.8508	88.6889	98.2982	1.9965	3.2745
60	94.9993	91.9194	91.8758	94.2883	94.3891	92.4183	93.1378	94.8867	94.4151	94.3251	97.9894	91.9821	94.4217	1.9775	2.6688
90	100.000	97.7257	95.9513	94.1153	97.9674	97.8888	94.8883	97.4516	97.4222	95.8672	99.2855	94.4168	97.8315	1.4818	1.7324

TESTS CON
ORIGINAL



Porcentaje disuelto del producto Aur-01

Tiempo min.	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom.	SD	CV
5	52.4769	51.6772	53.4175	51.7064	51.6044	51.7427	51.7500	52.7767	53.6723	50.9417	57.6772	51.4442	52.5001	1.8012	3.6256
10	64.7667	66.7936	67.8007	62.5543	63.1319	64.1769	62.3747	67.2527	64.0713	67.9613	65.1364	63.6431	69.4733	4.2676	7.1758
20	76.2795	74.1600	63.6302	72.9790	73.7609	81.3623	69.6511	63.8436	62.0640	75.7383	65.6993	68.6155	70.6326	6.0350	8.5442
30	84.0937	74.9742	67.7225	77.9903	76.3405	63.0701	77.9900	67.8157	69.6331	79.3005	75.2016	76.7420	75.4925	5.6627	7.7700
45	86.5436	75.0750	70.6201	81.0560	79.1500	84.1727	79.0262	72.7729	79.0663	81.5417	78.1553	73.6517	78.4040	4.7070	6.0035
60	86.9930	85.1946	85.0972	85.2304	84.6355	85.3032	84.1579	83.7066	81.3640	83.1937	84.9924	82.4007	84.3330	1.4027	1.7577
90	87.7855	87.5257	86.7561	86.9012	86.1269	87.4598	93.3911	85.5405	84.3975	84.7371	89.4305	87.8534	87.3304	2.3717	2.7158

TESIS CON
 FALTA LE ORJEN



Porcentaje disuelto del producto Aur-02

Tiempo min.	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom.	SD	C.V.
5	56.5995	45.2985	47.5340	54.9757	44.4812	47.0752	46.2160	56.0170	54.5461	47.6519	50.5340	50.9709	50.1567	4.4042	8.7809
10	64.7643	57.8915	51.3761	58.7205	51.2253	51.2858	55.8723	57.7297	56.4838	61.4176	58.9404	55.6373	56.8679	1.7988	6.7024
20	67.3800	61.7961	62.3812	60.6951	60.8007	66.8026	69.2715	58.2216	60.8433	61.7338	60.9798	60.8740	62.6486	-3.3187	5.2973
30	77.7997	66.2228	61.6722	71.6122	62.1122	67.1122	72.1122	63.1122	68.1122	73.1122	64.1122	69.1122	74.1122	75.1122	76.1122
45	81.7129	80.4883	84.0047	80.5518	80.5650	79.4796	84.7246	83.8472	82.1102	83.8842	81.7442	78.1169	81.7210	2.0151	2.4638
60	85.7129	81.1129	81.1129	81.1129	81.1129	81.1129	81.1129	81.1129	81.1129	81.1129	81.1129	81.1129	81.1129	81.1129	81.1129
90	86.9019	84.4714	87.1123	85.0033	84.1563	86.5162	87.3680	86.8458	87.9755	86.2940	85.3029	84.0394	85.9969	1.3468	1.5660

TRIS CON
 D. A. E. C. GEN



Porcentaje disuelto del producto CoM-01

Tempo min.	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12	Prom.	SD	CV
5	39.4649	34.9490	58.8400	56.6090	51.1766	52.7984	66.4165	48.5510	66.8211	63.2768	61.5844	63.8079	58.5547	5.8369	9.9403
10	78.3708	76.3404	83.3083	78.5777	75.4778	74.2978	81.3048	74.8422	77.3085	74.7824	74.3990	78.8378	82.5284	6.3660	8.1111
20	86.6076	88.3422	79.4841	88.1083	89.6261	88.9380	86.5482	85.6375	82.9324	81.2791	82.4406	83.9167	83.9542	3.4087	4.1297
30	88.7462	87.5222	87.2121	87.4188	87.8889	88.7828	87.3082	88.3043	88.3400	88.8995	88.1282	88.1807	88.7971	1.8746	2.1278
45	92.8190	96.1635	93.4464	92.6300	92.6495	92.8612	92.8562	91.8691	92.2862	96.9154	91.5777	94.3301	92.2759	1.1046	1.1971
90	97.8099	95.3625	98.8294	96.8019	98.6558	95.9663	96.6054	95.3286	96.8110	95.9431	96.3470	95.7259	96.1223	0.9090	0.8128

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN