

00524
194



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCION
DE TABLETAS QUE CONTIENEN COMO PRINCIPIO
ACTIVO CLORTALIDONA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
ELISA ZAMORA BELLO



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO, D.F.

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PAGINACION

DISCONTINUA

Journal of the American Statistical Association, Vol. 94, No. 441, pp. 1089–1100
Copyright © 1999 by the American Statistical Association
0162-1459/99/941089-12\$05.00
DOI: 10.1198/016214599000000000

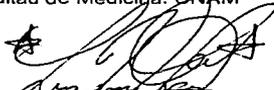
Jurado asignado:

Presidente: Dra. Helgi Helen Jung Cook
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
2º suplente: M. en F. Liz Jannet Medina Reyes

Sitio donde se desarrollo el tema.

Laboratorio de farmacocinética. Facultad de Medicina. UNAM

Asesor del tema:

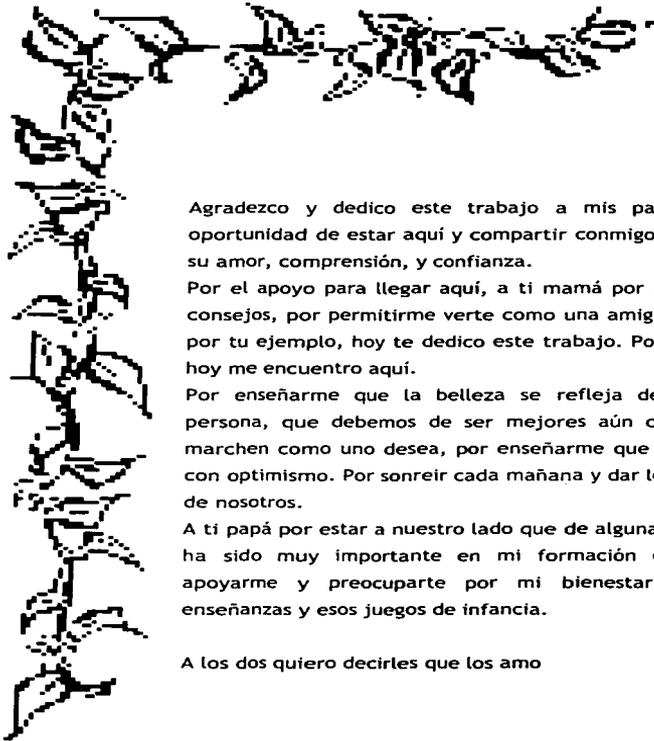

M. en F. Luis Jesús García Aguirre

Supervisor Técnico:


Q.F.B. Jorge Abraham Ayala Bautista

Sustentante:


Elisa Zamora Bello



Agradezco y dedico este trabajo a mis padres por darme la oportunidad de estar aquí y compartir conmigo su vida, gracias por su amor, comprensión, y confianza.

Por el apoyo para llegar aquí, a ti mamá por todos tus desvelos y consejos, por permitirme verte como una amiga, por tus sacrificios por tu ejemplo, hoy te dedico este trabajo. Porque por tí y para tí hoy me encuentro aquí.

Por enseñarme que la belleza se refleja del interior de cada persona, que debemos de ser mejores aún cuando las cosas no marchen como uno desea, por enseñarme que hay que ver la vida con optimismo. Por sonreír cada mañana y dar lo mejor de cada uno de nosotros.

A ti papá por estar a nuestro lado que de alguna manera tu ejemplo ha sido muy importante en mi formación como persona. Por apoyarme y preocuparte por mi bienestar. Gracias por tus enseñanzas y esos juegos de infancia.

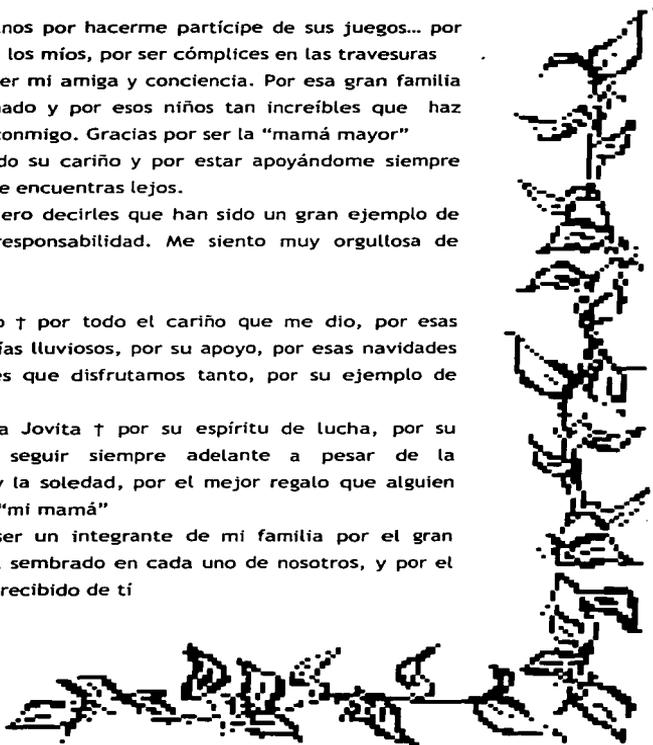
A los dos quiero decirles que los amo

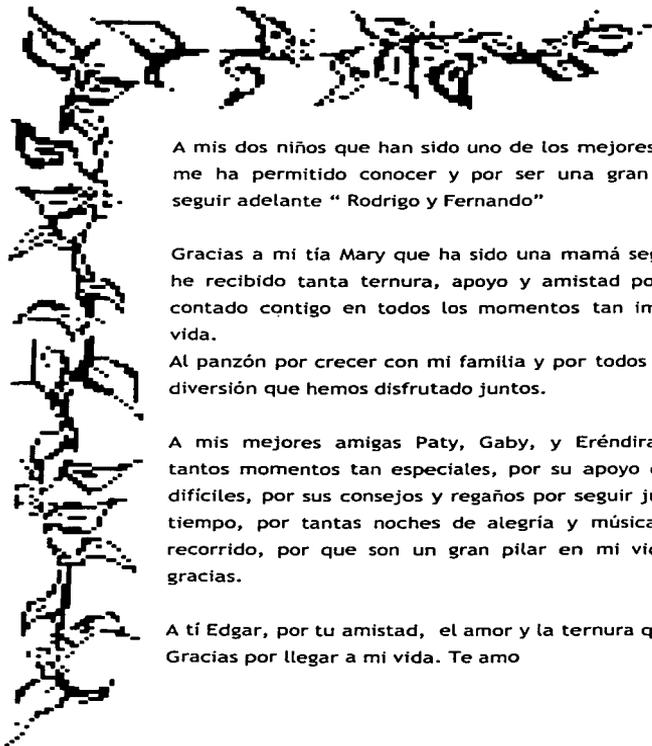
A mis hermanos por hacerme partícipe de sus juegos... por participar en los míos, por ser cómplices en las travesuras
A Mary por ser mi amiga y conciencia. Por esa gran familia que ha formado y por esos niños tan increíbles que haz compartido conmigo. Gracias por ser la "mamá mayor"
A Ito por todo su cariño y por estar apoyándome siempre aún cuando te encuentras lejos.
A los dos quiero decirles que han sido un gran ejemplo de madurez y responsabilidad. Me siento muy orgullosa de ustedes.

A papá Femo † por todo el cariño que me dio, por esas platicas en días lluviosos, por su apoyo, por esas navidades tan especiales que disfrutamos tanto, por su ejemplo de fortaleza.

A mi abuelita Jovita † por su espíritu de lucha, por su ejemplo de seguir siempre adelante a pesar de la enfermedad y la soledad, por el mejor regalo que alguien pudo darme: "mi mamá"

A Dany por ser un integrante de mi familia por el gran cariño que ha sembrado en cada uno de nosotros, y por el apoyo que he recibido de tí





A mis dos niños que han sido uno de los mejores regalos que Dios me ha permitido conocer y por ser una gran motivación para seguir adelante “ Rodrigo y Fernando”

Gracias a mi tía Mary que ha sido una mamá segunda, de la cual he recibido tanta ternura, apoyo y amistad porque siempre he contado contigo en todos los momentos tan importantes de mi vida.

Al panzón por crecer con mi familia y por todos los momentos de diversión que hemos disfrutado juntos.

A mis mejores amigas Paty, Gaby, y Eréndira; por compartir tantos momentos tan especiales, por su apoyo en los momentos difíciles, por sus consejos y regaños por seguir juntas a pesar del tiempo, por tantas noches de alegría y música por cada lugar recorrido, por que son un gran pilar en mi vida y lo saben ... gracias.

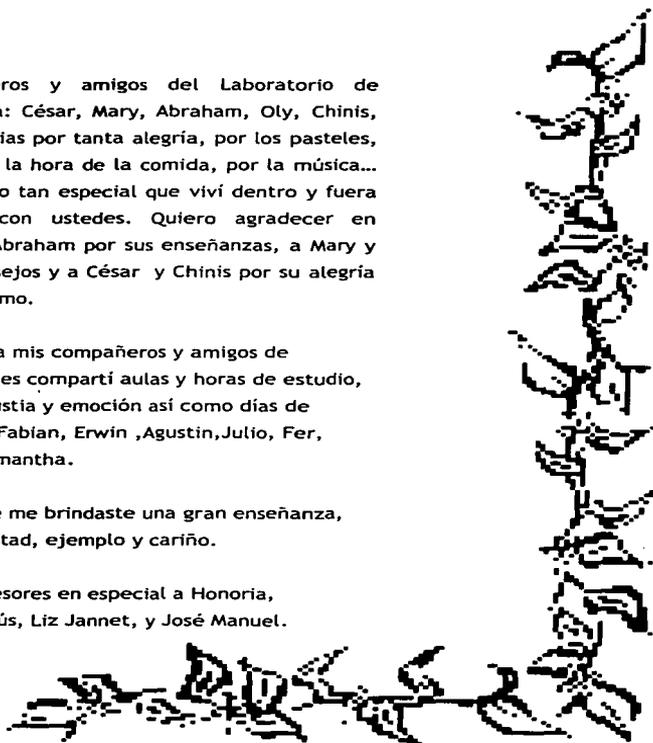
A tí Edgar, por tu amistad, el amor y la ternura que me brindas. Gracias por llegar a mi vida. Te amo

A mis compañeros y amigos del Laboratorio de farmacocinética a: César, Mary, Abraham, Oly, Chinis, Vero y Diego gracias por tanta alegría, por los pasteles, por las fotos, por la hora de la comida, por la música... por cada momento tan especial que viví dentro y fuera del laboratorio con ustedes. Quiero agradecer en especial a Oly y Abraham por sus enseñanzas, a Mary y Vero por sus consejos y a César y Chinis por su alegría y gran compañerismo.

Quiero agradecer a mis compañeros y amigos de facultad con quienes compartí aulas y horas de estudio, momentos de angustia y emoción así como días de fiesta: Pancholín, Fabian, Erwin, Agustín, Julio, Fer, Lorena, Karla y Samantha.

A ti Ale Colín † que me brindaste una gran enseñanza, gracias por tu amistad, ejemplo y cariño.

Gracias a mis profesores en especial a Honoria, Natividad, Luis Jesús, Liz Jannet, y José Manuel.







ÍNDICE



ÍNDICE

ÍNDICE	I
1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
2. GENERALIDADES	4
2.1. PANORAMA ACTUAL	4
2.2. REGLAMENTO GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD ⁽²⁾	5
2.2.1. Clasificación del tipo de prueba a realizar a los medicamentos genéricos ⁽³⁾	6
2.3. ASPECTOS IMPORTANTES SOBRE LA ABSORCIÓN Y LA DISOLUCIÓN DE UN PRINCIPIO ACTIVO	8
2.3.1. Absorción ^(4, 5, 6)	8
2.3.2. Disolución ^(4, 5, 6)	9
2.4. CRITERIOS Y REQUISITOS PARA LA EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN EN FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES DE LIBERACIÓN INMEDIATA ESTABLECIDAS EN LA NOM 177-SSA-1998	11
2.4.1. Prueba de disolución ^(5, 6)	11
2.4.2. Prueba de Perfil de Disolución ⁽⁹⁾	14
2.4.3. Evaluación del perfil de disolución ⁽⁴⁾	15
2.4.4. Validación del método analítico	16
2.5. MÉTODO DEL ESTÁNDAR ADICIONADO	18
2.6. MONOGRAFÍA DE LA CLORTALIDONA ⁽¹³⁾	20
2.6.1. Propiedades químicas	20
2.6.2. Propiedades fisicoquímicas	20
2.6.3. Aplicaciones terapéuticas ⁽¹²⁾	21
3. PARTE EXPERIMENTAL	25
3.1. SELECCIÓN DE LOS PRODUCTOS	25
3.2. EQUIPO UTILIZADO	25
3.3. REACTIVOS	26
3.4. PRUEBAS DE CONTROL FARMACÉUTICO REALIZADAS ^(15, 19)	26
3.4.1. Peso promedio	26
3.4.2. Desintegración	26
3.4.3. Friabilidad	26
3.4.4. Dureza	27
3.4.5. Uniformidad de dosis	27
3.4.6. Valoración	27
3.5. DISOLUCIÓN, VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR CLORTALIDONA EN LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN	30
3.5.1. Sistema	30
3.5.2. Método	31
3.5.3. Perfil de disolución	34
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	39

4.1. APARIENCIA	39
4.2. PRUEBAS DE CONTROL DE FARMACÉUTICO	39
4.3. VALORACIÓN Y UNIFORMIDAD	41
4.4. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO	43
4.4.1. Sistema	43
4.4.2. Método	44
4.4.3. Estabilidad de la muestra	46
4.4.4. Influencia del filtro	47
4.4.5. Perfiles de disolución	47
5. CONCLUSIONES	60
6. BIBLIOGRAFÍA	62
7. APÉNDICE I	66
8. APÉNDICE II	77
9. APÉNDICE III	85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los medicamentos genéricos	7
Tabla 2. Criterios que debe cumplir la calibración física del equipo de disolución	13
Tabla 3. Productos utilizados en el estudio	25
Tabla 4. Preparación de la curva de calibración para la valoración de Clortalidona	28
Tabla 5. Parámetros evaluados en la validación del método analítico	30
Tabla 6. Curva estándar	31
Tabla 7. Curva del producto	32
Tabla 8. Curva de Estándar Adicionado 1	32
Tabla 9. Curva de Estándar Adicionado 2	33
Tabla 10. Claves para los productos utilizados en el estudio	39
Tabla 11. Resultados de las pruebas de control de calidad	40
Tabla 12. Valoración	42
Tabla 13. Uniformidad	42
Tabla 14. Resultados a la linealidad y precisión del sistema	44
Tabla 15. Linealidad del método sin adicionado	44
Tabla 16. Linealidad del método con adicionado al 38%	45
Tabla 17. Linealidad del método con adicionado al 76%	45
Tabla 18. Repetibilidad y exactitud del método para los productos estudiados	45
Tabla 19. Reproducibilidad del método para el producto A	46
Tabla 20. Resultados de la estabilidad de la muestra	46
Tabla 21. Evaluación de filtros	47
Tabla 22. Datos obtenidos con la Técnica del estándar adicionado	48
Tabla 23. Porcentaje disuelto obtenido sin corrección	49

Tabla 24. Porcentaje disuelto obtenido por el método A	49
Tabla 25. Porcentaje disuelto obtenido con el método B FC1	49
Tabla 26. Porcentaje disuelto usando el método B FC2	50
Tabla 27. Por ciento disuelto obtenido sin corrección	51
Tabla 28. Por ciento disuelto obtenido con el método A	52
Tabla 29. Por ciento disuelto obtenido usando el método B; factor de corrección FC1	53
Tabla 30. Por ciento disuelto obtenido usando el método B; factor FC2	54
Tabla 31. Valores de F2 para cada formulación	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Etapa Biofarmacéutica	8
Figura 2. Fórmula desarrollada de la clortalidona	20
Figura 3. Curva de calibración para cuantificar clortalidona	41
Figura 4. Curva promedio de la linealidad del sistema	44
Figura 5. Comparación de perfiles sin corrección por adicionado	51
Figura 6. Comparación de perfiles usando el método A (a partir de la ecuación de la curva)	52
Figura 7. Comparación de perfiles usando el método B ; factor FC1	53
Figura 8. Comparación de perfiles usando el método A; factor FC2	54



INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS



1. Introducción y Objetivos

Actualmente en el mercado farmacéutico hay una gran variedad de productos los cuales están catalogados como medicamentos innovadores o líderes y medicamentos genéricos.

Un medicamento innovador es aquel medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial, esta patente comienza desde el descubrimiento de la molécula siguiendo con la fase química, preclínica y clínica cumpliendo con los aspectos de seguridad y eficacia y termina aproximadamente 10 años después de que ha salido a la venta el producto.

Los medicamentos genéricos se dividen en genéricos intercambiables y medicamentos genéricos de marca ambos se fabrican cuando ha caducado la patente del laboratorio innovador y cuentan con la misma sustancia activa en igual cantidad y presentación, una diferencia entre ellos es que los genéricos intercambiables han cumplido con los requisitos de intercambiabilidad (bioequivalencia o disolución según sea el caso) presentes en la NOM-177-SSA-1998, además de encontrarse identificados con las siglas GI; en tanto los genéricos de marca están exentos de cumplir con estos requisitos de intercambiabilidad.

Actualmente hay una gran circulación de productos genéricos de marca en el mercado farmacéutico de nuestro país y debido a la gran demanda de estos productos es importante el observar, analizar y registrar su comportamiento en términos de disolución y/o bioequivalencia que son pruebas relacionadas hoy en día con la eficacia del medicamento.

En este sentido, para este proyecto, se evaluó el comportamiento en términos de disolución de 4 medicamentos sólidos órales (tabletas) calidad genéricos de marca con respecto al medicamento "innovador" y que contenían 50 mg de clortalidona como principio activo, el cual es un diurético de amplio uso en nuestro país en pacientes con problemas de hipertensión arterial.

Para tal fin, es necesario contar con una metodología analítica validada, bajo los parámetros establecidos en la NOM-177-SSA 1998.



Considerando lo anterior los objetivos de este trabajo serán:

Objetivo principal:

- ❑ Comparar los perfiles de disolución de medicamentos que contienen clortalidona como principio activo.

Objetivos específicos:

- ❑ Validar el método analítico para la cuantificación de clortalidona utilizando la técnica del estándar adicionado.
- ❑ Evaluar las modalidades de la técnica del estándar adicionado.
- ❑ Comparar los resultados obtenidos de los perfiles de disolución para los productos similares y el innovador utilizando el factor de similitud F_2 .





GENERALIDADES



2. Generalidades

2.1. Panorama actual

Dentro de las modificaciones a la Ley General de Salud, desde 1997 se contempló la inclusión de la figura del "medicamento genérico intercambiable" ⁽¹⁾, en la búsqueda de brindar, a precios accesibles, medicamentos que conserven íntegras sus características terapéuticas y de inocuidad.

Genérico Intercambiable ⁽¹⁾ es un término aprobado por la SSA para nombrar a los genéricos que cumplen con una serie de pruebas adicionales (disolución y/o bioequivalencia) para asegurar la intercambiabilidad de la sustancia activa de diferentes marcas o fabricantes, el cumplimiento de estas pruebas aseguran al consumidor final que al momento de tomar el producto recibirá la misma cantidad, calidad y disponibilidad de la sustancia activa.

Un medicamento genérico de marca es aquel producto que cuenta con la misma sustancia activa, en igual concentración, y utiliza la misma vía de administración que el producto innovador o líder del cual ha caducado la patente, fabricándose ahora por diferentes laboratorios, sin embargo no está avalado por pruebas de disolución y/o bioequivalencia que demuestren su seguridad y eficacia.

En el mercado farmacéutico nacional se ha encontrado en últimas fechas una gran apertura de Farmacias Similares las cuales ofrecen para el mismo principio activo y forma farmacéutica diferentes laboratorios productores.

Cabe mencionar que los precios de los genéricos de marca y genéricos intercambiables, son inferiores hasta en un 75% con respecto al innovador. Es debido a esto que tienen gran demanda frente a los consumidores y representan una competencia para el mercado de los medicamentos innovadores ⁽¹⁾, por esto actualmente se observan tantas campañas de desprestigio en radio y televisión entre uno y otro, ambos diciendo que su producto es mejor.



2.2. Reglamento General de Insumos para la Salud ⁽²⁾.

El Reglamento General de Insumos para la Salud en su capítulo VII nos indica que los medicamentos destinados al mercado de genéricos serán únicamente las especialidades farmacéuticas que cumplan con los requisitos de intercambiabilidad, esto quiere decir las pruebas que deberán aplicarse para considerar a los medicamentos como intercambiables, según la naturaleza y forma farmacéutica de cada uno de estos; los cuales se determinarán periódicamente por el Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud, mediante publicación del Diario Oficial de la Federación⁽²⁾.

El artículo 75 nos indica que se incorporarán al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables únicamente las especialidades farmacéuticas que reúnan los siguientes requisitos ⁽²⁾:

- I. Que cuente con registro sanitario vigente;
- II. Que tengan la misma sustancia activa y forma farmacéutica, con respecto del medicamento innovador o producto de referencia, con igual concentración o potencia, utilicen la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables;
- III. Que cumplan con las pruebas determinadas por el Consejo de salubridad General y la Secretaría de Salud;
- IV. Que comprueben que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, sean equivalentes a los del medicamento innovador o producto de referencia;
- V. Que estén incluidos en el cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y en el catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel.

2.2.1. Clasificación del tipo de prueba a realizar a los medicamentos genéricos⁽³⁾.

Los criterios tomados para determinar el tipo de prueba que se debe aplicar a estos medicamentos se basa en el acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se muestran a continuación:

Fracción I. Los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia son ⁽³⁾:

- a. Las soluciones acuosas para uso parenteral, en las que se mantengan las condiciones del medicamento innovador.
- b. Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos.
- c. Los gases.
- d. Los medicamentos tópicos de uso no sistémico, cuya absorción no implique riesgo.
- e. Los medicamentos para inhalación en solución acuosa, y los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de partícula es equivalente al innovador.

Fracción II. Todos los medicamentos sólidos orales, con excepción de los mencionados en la siguiente fracción, deberán de someterse a pruebas de perfil de disolución ⁽³⁾.

Fracción III. Los medicamentos que deberán someterse a pruebas de bioequivalencia son ⁽³⁾:

- a. Los medicamentos sólidos orales, con fármacos que requieren para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa por tener un margen terapéutico estrecho.
- b. Los medicamentos empleados para enfermedades graves.
- c. Los medicamentos de los cuales se tenga conocimiento, por reportes previos de problemas de solubilidad, pobre absorción, efecto del primer paso acentuado,

metabolismo hepático mayor del 70%, eliminación presistémica, ventana de absorción y cinética no lineal.

- d. Los medicamentos que presenten propiedades fisicoquímicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otras similares.
- e. Los medicamentos que tengan una forma farmacéutica de liberación modificada.
- f. Los medicamentos que presentan una proporción elevada de excipientes respecto al principio activo.
- g. Los medicamentos que sean de administración tópica de efecto sistémico, como supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosa y otros similares.
- h. Las combinaciones fijas de principios activos para acción sistémica.
- i. Los medicamentos que sean de administración tópica de efecto no sistémico, cuya absorción sea riesgosa, los cuales deberán de mostrar mediante un estudio de bioequivalencia su no absorción y,
- j. Los antibióticos en presentación sólida con vía de administración oral, que previamente a la prueba de bioequivalencia deberán realizar, como parte de las pruebas de control de calidad, un estudio de concentración mínima inhibitoria.

En la tabla 1 se muestra la clasificación del tipo de prueba a realizar a los medicamentos genéricos intercambiables siguiendo el acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas

Tabla 1. Clasificación de los medicamentos genéricos

Clasificación	Prueba realizada
A	Pruebas farmacopéicas
B	Perfil de disolución
C	Bioequivalencia

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**

2.3. Aspectos importantes sobre la Absorción y la Disolución de un principio activo.

2.3.1. Absorción

Para ser absorbido, todo principio activo debe disolverse previamente debido a que su velocidad de absorción está en función de su velocidad de disolución en los líquidos del organismo (por ejemplo el conducto gastrointestinal) y de la velocidad de difusión de las moléculas disueltas ⁽⁴⁾.

Si el principio activo está incluido en una forma farmacéutica ("medicamento"), deberá, en primer lugar ser liberado de ésta antes de disolverse, y difundir a continuación para ser absorbido (figura 1).

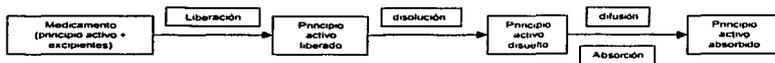


Figura 1. Etapa Biofarmacéutica

El medicamento debe permitir al principio activo alcanzar su lugar de actividad tan rápidamente y tan completamente como sea posible sin inconveniente para el paciente, este principio pone de manifiesto la importancia de la liberación del principio activo, etapa primordial en el "sistema LADME" (Liberación-Absorción-Distribución-Biotransformación-Excreción del principio activo)⁽⁴⁾.

Si la liberación se realiza a una velocidad superior a las velocidades de disolución y de difusión, tendrá poca importancia en la secuencia anterior; la disolución y la difusión se comportan, en este caso como etapas limitantes de la velocidad de absorción ⁽⁴⁾.

Si por el contrario, la liberación se realiza a una velocidad muy lenta (formas de disponibilidad modificada), dicha liberación condiciona la duración total de la secuencia

siempre y cuando la disolución, difusión y absorción consecutivas del fármaco liberado sean rápidas, lo cual es fácil de conseguir teniendo en cuenta las pequeñas cantidades presentes en los medios del organismo ⁽⁴⁾.

Así pues, la etapa más lenta de la secuencia de liberación en el organismo del principio activo será el factor limitante.

En estas condiciones, la absorción de un principio activo depende de:

- Su velocidad de disolución en el medio biológico
- Sus características fisicoquímicas propias capaces de influir en los modos de absorción (pka, coeficiente de reparto, estabilidad, etc.).

2.3.2. Disolución ^(4, 5, 6)

Para que un fármaco ejerza su acción debe ser absorbido, distribuido, biotransformado y finalmente excretado del organismo, todo esto se encuentra en función de las características fisicoquímicas y su estado físico, el cual debe ser el de molécula disuelta

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia sólida (soluto), se dispersa en el disolvente para dar una solución.

Se puede señalar que en general todo principio activo para poder ser absorbido debe disolverse previamente.

Por tanto es importante considerar la disolución de los principios activos, especialmente aquellos contenidos en una forma farmacéutica sólida, que son las formas más empleadas, y muy en particular cuando se trata de principios activos poco solubles en agua, en cuyo caso la disolución es el factor limitante de su absorción.

Es muy importante entonces, conocer los factores físicos que van a influir en la disolución de los principios activos contenidos en una forma farmacéutica sólida tanto como las condiciones mecánicas que rigen los intercambios entre el disolvente y el soluto.

Los factores fisicoquímicos del principio activo que pueden influir en la velocidad de disolución son:



- **Tamaño de partícula.** Las partículas pequeñas de sólido se disuelven más rápidamente ya que presentan mayor área disponible para interactuar con el disolvente que las partículas grandes.
- **Estado amorfo o cristalino** (generalmente las sustancias amorfas son más solubles que las cristalinas, esto se debe a que se necesita aportar más energía para arrancar una molécula de una red cristalina que a partir del estado amorfo que se encuentra en estado desorganizado).
- **Formación de sales.** Las sales de los compuestos son más fáciles de ionizar ,por lo que se disuelven más rápido, en el caso de fármacos ionizables en el conducto gastrointestinal su solubilidad se modifica durante el tracto digestivo debido a la disminución de la acidez del medio cuando el principio activo pasa del estómago al intestino ya que los principios activos básicos se disuelven más rápidamente en el estómago que en el intestino, mientras que para los principios activos ácidos ocurre lo contrario
- **Formación de ésteres.** La preparación de ésteres a partir de ciertos principios activos permite modificar su solubilidad y su velocidad de disolución. Se utilizan para evitar una degradación del producto a nivel gástrico, ya que el éster se comporta como un profármaco inactivo en el medio gástrico y se activa en el medio intestinal por hidrólisis debida a ciertas esterasas que liberan el principio activo, también se utilizan para retardar o prolongar la acción de algunos fármacos o para enmascarar un sabor desagradable.
- Los factores relacionados con la forma farmacéutica como los son los excipientes también tienen una influencia sobre la velocidad de disolución.
- Los factores de almacenaje y empaque como los son la temperatura, humedad, dureza, etc.

2.4. Criterios y requisitos para la evaluación de los perfiles de disolución en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata establecidas en la NOM 177-SSA-1998

2.4.1. Prueba de disolución ^(5,6)

La disolución es un indicador que evalúa la interferencia de los excipientes, métodos de fabricación, la liberación y disolución del principio activo.

La prueba de disolución es una herramienta que cuantifica el fármaco liberado a partir de una forma farmacéutica, a un tiempo y en condiciones "in vitro" preestablecidas. La prueba de disolución USP, se inició en 1970. En la actualidad, la USP XXIV contiene 481 monografías en las que se especifica la prueba de disolución para medicamentos sólidos simples, y 23 monografías para productos de liberación modificada. Esto muestra el interés y desarrollo de las pruebas de disolución, desde el punto de vista de control de calidad, como el enfoque hacia resultados de biodisponibilidad.

2.4.1.1. Clasificación del Equipo ^(6,7)

La Farmacopea de cada país contiene una descripción detallada acerca de las características del equipo, metodología a seguir y límites de aceptación para los productos farmacéuticos que deben ser sometidos a esta prueba.

En el caso de la Farmacopea Mexicana⁽⁷⁾ se describen 3 aparatos de los cuales el aparato 1 y 2 son los más utilizados :

• **Aparato 1 (canastilla)**. Consta de un vaso cilíndrico de vidrio o de cualquier otro material inerte y transparente, de fondo esférico de 160 mm a 175 mm de alto, de 98 mm a 106 mm de diámetro interno, con capacidad para 1000 mL, con una tapa que debe de estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso, firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua, que tenga un ligero movimiento constante y que mantenga la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$. Es conveniente que el aparato permita la observación de la muestra .El

eje transmisor mide de 6.3 mm a 6.5 mm o de 9.4 mm a 10.1 mm de diámetro debe de ser acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bamboleo. Debe de estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado para cada producto y con una variación de ± 4 por ciento. La canastilla consta de dos partes: la parte superior esta unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable tipo 316 con un orificio de 2 mm de diámetro: se ajusta a la parte inferior por medio de 3 grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, para que gire de forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación; generalmente es de acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de 36.8 mm \pm 3 mm de alto por 22.2 mm \pm 1 mm de diámetro externo, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de 5.1 mm \pm 0.5 mm de ancho, generalmente de malla No. 40. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla, debe mantenerse constante a 25 mm \pm 2 mm durante la prueba.

▪ **Aparato 2 (paletas).** El vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones que para el aparato 1, excepto que el diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4 mm a 10.1 mm. La hélice agitadora es una paleta de 4 mm \pm 1 mm de espesor y de 19 mm \pm 0.5 mm de alto, en forma de sección de un círculo de radio de 41.5 mm \pm 1 mm y de cuerdas paralelas subtendidas de 42 mm \pm 1 mm y de 74 mm a 75 mm, quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de 35.8 mm \pm 1 mm. La cuchilla pasa a través del diámetro del mango de modo que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al final del mango, formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte. Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25 mm \pm 0.2 mm entre la cuchilla y el fondo del vaso. Para detener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote, se puede utilizar una espiral de material no reactivo, como vidrio o alambre de acero inoxidable.

2.4.1.2. Calibración del equipo de disolución (5, 6, 8).

Calibración Física. Deberá cumplir con los criterios contenidos en la Tabla 2

Tabla 2. Criterios que debe cumplir la calibración física del equipo de disolución

Prueba	Límite
Vibración	Máximo 0.1 mils*
Nivelación de la base y cabezal con respecto al plano horizontal.	Debe presentar una nivelación correcta
Circularidad de flechas y paletas.	Desviación máxima de 0.125 mm
Concetricidad de las canastillas con respecto al eje de rotación	Desviación máxima de +1.0 mm
Oscilación de los ejes de agitación.	Deflexión máxima de +2 mm
Equidistancia de aspas de paleta con respecto al eje de rotación.	Desviación máxima de 0.5 mm
Perpendicularidad de los ejes de agitación con respecto a la base.	La desviación debe ser menor a 0.76°

*mils. Unidades de vibración (centímetros de desplazamiento)

Calibración Química

La USP establece que los equipos de disolución se deben calibrar con comprimidos calibradores USP tipo desintegrante y tipo no desintegrante, de acuerdo a las condiciones de operación especificadas (4).

Existen dos tipos de comprimidos calibradores

1. Tipo desintegrante: Prednisona comprimidos 50mg (excipiente: lactosa)
2. Tipo no desintegrante: ácido salicílico comprimidos 300 mg

Cada lote de tabletas calibradoras tiene un certificado en el cual se especifica el medio de disolución, velocidad de agitación, temperatura, pH del medio, y el rango de aceptación de acuerdo al método 1 ó 2 usado. Si al realizar la prueba, se cumplen las especificaciones indicadas en el certificado se concluye que el equipo y la técnica de disolución están bajo control.



El equipo se debe calibrar cada 6 meses o bien cuando se cambia de ubicación o cuando se le hace algún cambio significativo ⁽⁵⁾.

2.4.2. Prueba de Perfil de Disolución ⁽⁵⁾

La forma más adecuada para establecer las características de disolución de un fármaco a partir del medicamento que lo contiene, es a través de un perfil de de disolución para lo cual se requieren suficientes tiempos de muestreo del medio de disolución a través del tiempo de prueba.

Por esto la prueba de disolución es un método de control "in vitro" que permite evaluar las características de liberación de un fármaco desde su forma farmacéutica a un medio de disolución apropiado en condiciones experimentales cuidadosamente estandarizadas.

Un perfil de disolución proporciona mayor seguridad e información acerca del proceso global de disolución, y además datos potencialmente útiles para efectos de correlación de disolución in vitro con resultados de biodisponibilidad.

La velocidad de disolución es la cantidad de principio activo en una forma de dosificación sólida disuelta por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de temperatura, pH, y composición del medio.

Dado que la velocidad de absorción de un principio activo se correlaciona en algunos casos con la velocidad de disolución, cuando se administran formas sólidas, esta se convierte en el ensayo de elección "in vitro" para poder emitir un juicio sobre el comportamiento que tendrá el medicamento "in vivo."

2.4.2.1. Aplicaciones de la prueba de Perfil de Disolución ⁽⁶⁾.

Las aplicaciones de la prueba de perfil de disolución son:

- Como prueba fisicoquímica de control de calidad (para observar si el proceso o producto se encuentran dentro de las especificaciones).
- Durante el desarrollo del producto (para evaluar interferencias entre los excipientes sobre la liberación del principio activo).

- Como indicador de biodisponibilidad (se busca la correlación entre los parámetros de disolución in vitro con resultados de biodisponibilidad).
- En investigación (para diseñar pruebas de disolución, elaboración de normas y comparación de productos de diferentes fabricantes).

2.4.2.2. Realización del perfil de disolución de acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998 ⁽¹⁾

- Se deberán realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia.
- Las condiciones experimentales deberán ser establecidas por la FEUM o las reconocidas en farmacopeas internacionales.
- Se deben seleccionar por lo menos 5 tiempos de muestreo, excepto el tiempo cero, los cuales deberán permitir caracterizar la curva ascendente y la fase de la meseta.
- Se debe utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular la interpolación de la concentración de fármaco disuelto.
- Los muestreos deben de realizarse en los tiempos establecidos con una variación que no afecte los resultados de la prueba.
- El volumen de muestreo podrá o no ser reemplazado.

2.4.3. Evaluación del perfil de disolución ⁽¹⁾.

Una herramienta útil para evaluar los perfiles de disolución, es el factor de similitud f_2 , que sirve para comparar diferentes formulaciones. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual a 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, podremos comparar los perfiles usando el factor de similitud definido en la siguiente ecuación:



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

Donde:

n = tiempos de muestreo

R_t = % disuelto promedio en el tiempo t, del medicamento de referencia

P_t = % disuelto promedio en el tiempo t, del medicamento de prueba.

El factor de similitud, f₂ debe de encontrarse dentro del rango 50-100 para que se consideren similares los perfiles de disolución, cuando la f₂ entre los perfiles resulta ser mayor a 50, esto nos dice que la diferencia entre estos es menor al 10%.

2.4.4. Validación del método analítico

La validación es la evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado. La NOM 177-SSA-1998 ⁽¹⁾, establece los criterios y parámetros a seguir para la validación del método analítico utilizado para realizar el perfil de disolución:

2.4.4.1. Validación del sistema ⁽¹⁾.

Linealidad. Se debe demostrar realizando por triplicado una curva del estándar de al menos 5 puntos, (excepto el cero), y determinar la pendiente, ordenada de origen y coeficiente de correlación, debe de tener un coeficiente de correlación mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 2%.

Precisión. Con los datos de linealidad se debe de demostrar que el coeficiente de variación (al que abreviaremos como CV) del factor de respuesta, no debe ser mayor a 2%.

2.4.4.2. Validación del método

Se debe de realizar la validación para el medicamento de prueba y de referencia, si se cuenta con los placebos de los medicamentos se realiza mediante el porcentaje de recuperación, en caso de no contar con estos, se realiza mediante la Técnica del estándar adicionado.

Linealidad

Se debe demostrar que el método es lineal, se realiza por triplicado una curva de la muestra con al menos 5 puntos, se determina la pendiente, ordenada de origen y coeficiente de correlación, se debe obtener un coeficiente de correlación mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 3%

Exactitud

El promedio del % de recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la concentración nominal en más de 3% para cada nivel de concentración.

$$\% \text{ de recuperación} = \frac{\text{Concentración real}}{\text{Concentración teórica}} \times 100$$

$$\% \text{ Desv abs} = \frac{\text{Concentración teórica} - \text{Concentración real}}{\text{Concentración teórica}} \times 100$$

Precisión

La precisión en el método se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.

Para cada producto se determina la concentración recuperada por nivel, determinándose el promedio y el % CV para cada uno de ellos.

Repetibilidad. El coeficiente de variación del % de recuperación por nivel de concentración de los datos de linealidad no debe ser mayor al 3 %



Reproducibilidad

La reproducibilidad del método evalúa el efecto de eventos aleatorios como podrían ser los analistas, días, o equipos de trabajo. Se considera el evento a probar y se analiza una muestra homogénea del producto, por triplicado. Se determinará el coeficiente de variación global del factor de respuesta obtenido y este no deberá ser mayor al 3 %.

Estabilidad de la muestra

Se determinan las condiciones de tiempo y temperatura, en las que el compuesto permanece estable.

Evaluación de los filtros

Se evaluará la adsorción del fármaco al filtro utilizado el % de desviación absoluta con respecto a una muestra sin filtrar debe ser menor o igual al 2%.

2.5. Método del Estándar Adicionado

La técnica del Estándar Adicionado es una técnica que detecta y corrige los errores proporcionales y constantes asociados con los métodos analíticos mediante relaciones matemática. ⁽¹⁰⁾.

Este método es una de las técnicas más importantes para corregir errores sistemáticos, también es conocida como método de adiciones, método de adiciones incrementadas, método de autoestandarización, método del estándar adicionado, método de adiciones sucesivas o método mixto ⁽⁷⁾.

Este método puede ser usado en el análisis de muestras para corregir la curva de calibración y realizar el análisis de los datos así como observar la interacción de los excipientes en una muestra a analizar. Es una técnica muy útil para la detección y eliminación de desviaciones debidas a errores.

Los errores sistemáticos pueden ser causados por un efecto de la matriz, y hacen que los resultados difieran de la concentración verdadera en la misma dirección (hacia arriba o hacia abajo) ⁽⁹⁾.

Un error constante es cuando el analito presenta una respuesta positiva o negativa debida a las interferencias con la matriz o propiedades fisicoquímicas y es independiente del tamaño de la muestra ⁽¹⁰⁾ y su normalización resulta en un cambio de la ordenada de origen de la curva de la muestra con respecto de la curva del estándar.

El error proporcional es cuando se presenta un cambio positivo o negativo en la respuesta del analito y es atribuible al sistema de medición, método, o al procesamiento ⁽¹⁰⁾.

La normalización del error proporcional resulta en un cambio de la pendiente de la respuesta de la curva del adicionado con respecto de la respuesta de la curva del estándar.

Se debe tener en cuenta que para este método se preparan ^(9, 10):

1. Una curva de estándar (debe contar por lo menos de 7 puntos).
2. Una curva del producto sin adición, esta se prepara a partir de una muestra homogénea del medicamento de prueba.
3. Una curva del adicionado. Se preparará una curva de estándar y se agrega un alícuota de producto a cada punto de la curva, que equivale a un porcentaje de fármaco disuelto.

Para la curva del adicionado, la cantidad de producto adicionado podrá ser de preferencia entre el 40 y 75% de la concentración nominal; la respuesta más alta obtenida será igual a un 150% de la cantidad nominal y deberá conservar una respuesta lineal ⁽¹⁰⁾.

4. Se deberá trabajar con un blanco de producto para cada curva.

Para preparar la curva del adicionado puede llevarse a cabo de 2 maneras ⁽⁹⁾

Caso 1. Estándar constante y producto variable

Caso 2. Producto constante y estándar variable



Las ecuaciones que se obtienen de estas curvas son importantes para poder llevar a cabo las correcciones y los cálculos para cada producto que se analice

Un requerimiento importante para este método es que las soluciones que se preparen para las curvas deben de llevarse todas a un mismo volumen de aforo.

En el método del estándar adicionado puede utilizarse una o dos concentraciones diferentes de adicionado ⁽¹¹⁾:

2.6. Monografía de la Clortalidona ⁽¹³⁾

2.6.1. Propiedades químicas

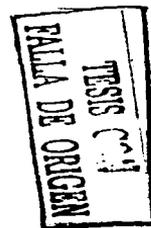
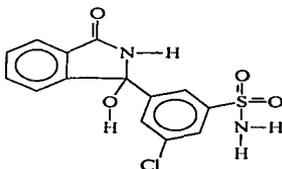


Figura 2. Fórmula desarrollada de la clortalidona

Fórmula condensada

$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$

Nombre químico de la clortalidona

2-cloro-5-(hidroxi-3-oxoisindolin-1-il) bencelsulfonamida

Nombres comerciales

Higrotón

2.6.2. Propiedades fisicoquímicas

Descripción

Polvo cristalino blanco - amarillento

Punto de fusión

Arriba de los 220°C con descomposición

Solubilidad

Insoluble en agua, soluble 1 parte en 150 de etanol, 1 en 650 de cloroformo, 1 en 25 de metanol, ligeramente insoluble en éter, soluble en soluciones de hidróxidos básicos.

Constante de disociación

pKa 9.4

2.6.3. Aplicaciones terapéuticas ⁽¹²⁾

La clortalidona es un diurético que se emplea en casos de hipertensión arterial, como terapia primaria o en combinación con otros agentes antihipertensivos, en insuficiencia cardíaca crónica estable de grado leve a moderado, edema debido a insuficiencia venosa periférica crónica; retención de líquidos en el síndrome premenstrual, ascitis debido a cirrosis hepática, edema debido a síndrome nefrótico y en profilaxis contra cálculos recurrentes de oxalato de calcio.

Los diuréticos constituyen un grupo indispensable de medicamentos terapéuticos que se usan para ajustar el volumen, o la composición, o ambos, de los líquidos corporales en diversas situaciones clínicas.

También, son fármacos, que aumentan la tasa de flujo urinario, aun así, los que son útiles en clínica también incrementan la tasa de excreción de iones sodio y de aniones cloruro. En el organismo, el cloruro de sodio es el principal determinante del volumen del líquido extracelular y casi todas las aplicaciones clínicas de los diuréticos se dirigen a reducir dicho volumen al disminuir el contenido corporal del cloruro de sodio.

2.6.3.1. Farmacocinética ^(12, 13,20)

Absorción

La biodisponibilidad de una dosis oral de 50 mg de clortalidona es aproximadamente de 64%, la concentración plasmática máxima es alcanzada después de 8 a 12 horas. Para una dosis única de 50-75 mg las concentraciones plasmáticas encontradas fueron de 0.14 a

0.26 µg/mL después de 1 a 3 horas. Para dosis diarias repetidas de 50 mg la concentración plasmática encontrada fue de 0.2 a 1.4 µg/mL.

Distribución

En la sangre, sólo una pequeña fracción de la clortalidona se encuentra libre debido a la extensa acumulación en los eritrocitos y a la unión a proteínas plasmáticas. Por la gran afinidad de unión a la anhidrasa carbónica de los eritrocitos "in vitro" la clortalidona unida a la proteína plasmática es aproximadamente de 76% y la principal proteína a la que se une es la albúmina. La clortalidona cruza la barrera placentaria y esta presente en la leche materna. Las concentraciones de clortalidona en el líquido amniótico y en la leche materna son aproximadamente de 4% del nivel correspondiente a la sangre materna.

Metabolismo

Su metabolismo y excreción biliar constituye una vía menor de eliminación. Aproximadamente 70% de la dosis es excretada en un plazo de 120 horas, en la orina principalmente en forma inalterada.

Eliminación

La mayor parte de una dosis absorbida de clortalidona es excretada por los riñones, con un promedio de depuración plasmática renal de 60 mL/min. ⁽¹²⁾

2.6.3.2. Farmacodinamia ⁽¹²⁾

La clortalidona es un diurético con acción de larga duración. La tiazida y los diuréticos tiazídicos actúan primariamente sobre el túbulo renal distal (parte sinuosa), inhibiendo la reabsorción de cloruro de sodio (por antagonismo del cotransportador de iones sodio y cloro) y promoviendo la reabsorción de calcio²⁺ (por un mecanismo no conocido). La distribución marcada de Na⁺ y agua al túbulo colector cortical y/o la tasa de flujo incrementada permite aumentar la secreción y excreción de K⁺ e H⁺.

El efecto diurético se instala después de 2 a 3 horas, y alcanza su máximo después de 4 a 24 horas y puede persistir por 2 a 3 días. La diuresis inducida por tiazida inicialmente permite disminuir el volumen plasmático, el gasto cardíaco y la presión sanguínea sistémica.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede posiblemente ser activado. En los individuos hipertensos, la clortalidona reduce lentamente la presión sanguínea elevada.





PARTE EXPERIMENTAL



3. Parte Experimental

3.1. Selección de los productos.

Para este estudio se utilizaron 9 lotes que contenían clortalidona como único principio activo en una dosis de 50 mg por tableta, los cuales fueron adquiridos en farmacias de similares a excepción del producto innovador. (Tabla 3)

Tabla 3 Productos utilizados en el estudio

Nomenclatura	Producto	Lote	Laboratorio	Presentación
A	Diuprol	1J1376	Protein-Apotex	Caja con 20 tabletas
B	Hidrona	107476	Fustery	Caja con 20 tabletas
C	Hidrona	109269		
D	Higrotón-50	110035	Novartis (Innovador)	Caja con 30 tabletas
E	Higrotón-50	111016		
F	Salimbest	010706	Best	Frasco con 20 tabletas
G	Salimbest	011120		
H	Sinhidrón	23055	Vitae	Frasco con 30 tabletas
I	Sinhidrón	12283		

3.2. Equipo utilizado

- ∂ Desintegrador Elecsa Modelo DSE30
- ∂ Probador de dureza Sicoma Schleuniger Modelo 2E/106
- ∂ Fragilizador Elecsa Modelo FE 30A
- ∂ Balanza Ohaus Modelo AS1205
- ∂ Cromatógrafo III Waters; constituido por:

Bomba isocrática Waters 510, Detector UV-VIS Waters 484, Detector de arreglo de diodos Waters 996, paquete utilizado para el procesamiento de los datos Millennium 20.10

- ∅ Potenciómetro Oakton pH 1000 series
- ∅ Agitador Horizontal Lab-line 3508
- ∅ Centrífuga Sorvall 55-3
- ∅ Espectrofotómetro Beckman DU 650
- ∅ Disolutor Hanson- Research SR8 Plus
- ∅ Parrilla de calentamiento con agitación Corning

3.3. Reactivos

- ∅ Sustancia de Referencia Clortalidona; Lote 1102846001, pureza 99.028%.
- ∅ Agua desionizada CLAR
- ∅ Metanol HPLC, J.T. Baker
- ∅ Fosfato dibásico de potasio, J.T. Baker
- ∅ Ácido fosfórico, J.T. Baker

3.4. Pruebas de control farmacéutico realizadas ^(15, 19)

3.4.1. Peso promedio

El peso promedio de las tabletas se determinó pesando con exactitud 20 tabletas calculando la desviación estándar y su coeficiente de variación.

3.4.2. Desintegración

En cada una de las canastillas del equipo se colocó 1 tableta, empleando como medio de inmersión 900 mL de agua desionizada a $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, se accionó el equipo y se registró el tiempo en el que se desintegraron las tabletas.

3.4.3. Friabilidad

En el equipo friabilizador se colocaron 10 tabletas, pesadas con exactitud, dejándolo funcionar durante 4 min. a 25 rpm. Transcurrido este tiempo se volvieron a pesar las

tabletas, el criterio a seguir en esta prueba es que la pérdida debida a la abrasión deberá ser menor o igual a 1%.

Cálculo:

$$\frac{\text{peso inicial} - \text{peso final}}{\text{peso inicial}} * 100 = \% \text{ de pérdida}$$

3.4.4. Dureza

La dureza se determinó en 10 tabletas registrándose la fuerza con la que se rompían cada una de ellas.

3.4.5. Uniformidad de dosis

De manera individual se analizaron 10 tabletas de acuerdo al MGA 0299 ⁽⁷⁾; en el cual se indica que cumple con este parámetro si la cantidad del ingrediente activo en cada una de las 10 unidades se encuentra dentro del rango de 85.0% a 115.0 % de la cantidad teórica indicada en el marbete y el coeficiente de variación debe ser $\leq 6\%$.

3.4.6. Valoración

Cuantificación de Clortalidona por HPLC.

El método seguido para la cuantificación de clortalidona fue el método indicado en la FEUM 7ª edición ⁽⁷⁾ con modificaciones (sin estándar interno). Se espera que contenga no menos del 92 por ciento y no más del 108 por ciento de la cantidad de clortalidona indicada en el marbete

3.4.6.1. Condiciones del equipo

Se utilizó una columna Xterra RP₈ 5 μm de diámetro y una longitud de 4.6 x 250 mm; detector de UV a una longitud de onda de 254 nm.

Fase móvil: Fosfato dibásico de potasio 0.01 M: metanol (3:2), ajustando con ácido fosfórico a pH de 5.5 a un flujo de 1 mL/ min e inyectando 25 μL de preparación de muestra.



3.4.6.2. Preparación de la solución de la muestra

Se pesaron 20 tabletas, calculándose el peso promedio y triturándose. Del polvo obtenido se pesó una cantidad equivalente a 10 mg de clortalidona, pasando a un matraz volumétrico de 50 mL, se agregaron 25 mL de metanol y se agitó durante 30 minutos, llevando al aforo con metanol. Centrifugar una porción de 30 mL durante 10 minutos. Se transfirió una alícuota de 25 mL del sobrenadante a un matraz de 100 mL, agregando una alícuota de 10 mL de metanol, y llevando a volumen con agua y mezclando. Esta solución conteniendo 50 $\mu\text{g/mL}$ de clortalidona, se preparó por triplicado para cada producto.

3.4.6.3. Curva de calibración para la valoración

La solución de referencia se preparó pesando 31.3 mg de clortalidona sustancia de referencia (pureza del 99.028%) y transfiriéndose a un matraz volumétrico de 250 mL; llevando a volumen con fase móvil. Esta solución contenía 125 $\mu\text{g/mL}$ de clortalidona.

A partir de esta solución se realizó la curva de calibración (Tabla 4).

Tabla 4. Preparación de la curva de calibración para la valoración de Clortalidona

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Alícuota de la solución de referencia (mL)	Aforo con agua (mL)
5	2	50
10	4	50
15	6	50
20	8	50
25	10	50
37.5	15	50
50	20	50
62.5	25	50

Previo a cada corrida analítica se inyectó por quintuplicado la solución de adecuabilidad del sistema (clortalidona 50 $\mu\text{g/ mL}$ en fase móvil), se determinaron las alturas de pico correspondientes y se calculó el porcentaje del coeficiente de variación para las 5 determinaciones de adecuabilidad del sistema el cual debía ser menor o igual a 2%.

De las muestras de cada producto se inyectaron por separado 25 μ L. Se determinaron las áreas de pico para cada producto las cuales se interpolaron en la curva de calibración para obtener la concentración correspondiente para cada una de las inyecciones.

A partir de la curva de calibración se calculó la pendiente, ordenada de origen y el coeficiente de correlación.

Cálculos:

La concentración de cada muestra se determinó a partir de la de la curva de calibración obtenida:

$$\text{Concentración extrapolada de la muestra} = \frac{y - b}{m}$$

Donde:

y = área de la muestra obtenida en el cromatograma

b = ordenada de origen

m = pendiente de la curva

Con esta concentración extrapolada obtenemos el % de principio activo presente en la muestra con respecto al marbete.

$$\% \text{ de clortalidona con respecto al marbete} = \text{Conc extrapol} * \text{FD} * \frac{1\text{mg}}{1000\mu\text{g}} * \frac{\text{peso promedio}}{\text{peso muestra}} * \frac{100}{50}$$

Donde:

Conc extrapol = concentración extrapolada

FD= factor de dilución (1000)

Especificaciones

Contiene no menos del 92 % y no más del 108 % de la cantidad de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ indicada en el marbete.



3.5. Disolución. Validación del método analítico para cuantificar Clortalidona en la prueba de disolución

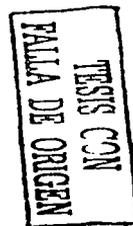
(Estándar adicionado)

La validación del método espectrofotométrico para cuantificar clortalidona, siguió las especificaciones descritas en la NOM-177-SSA-1998 ⁽¹⁾.

Los parámetros evaluados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Parámetros evaluados en la validación del método analítico

SISTEMA	Linealidad Precisión
METODO	Linealidad Exactitud Precisión Estabilidad de la muestra



3.5.1. Sistema

Soluciones empleadas

Preparación de la solución estándar

Se pesaron 33.3 mg de sustancia de referencia de clortalidona y se llevó a un matraz volumétrico de 250 mL, agregando 15 mL de metanol y sonicando durante 5 minutos, después de este tiempo se llevó a volumen con agua. Esta solución contenía 132 µg/mL de clortalidona.

Con esta solución de referencia se preparó una curva con las concentraciones indicadas en la tabla 6.

Tabla 6. Curva estándar

Concentración ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	Alícuota de la solución de referencia (132 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (mL)	Aforo con agua (mL)
5.28	2	50
7.92	3	50
13.2	5	50
26.4	10	50
39.6	15	50
52.8	20	50
66	25	50

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

Se realizó lectura a 275 nm empleando agua como blanco y una celda de cuarzo de 1 cm de diámetro y se determinó la pendiente, ordenada de origen y el coeficiente de correlación.

Linealidad

El sistema debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (excepto el cero), por duplicado con un coeficiente de correlación mayor o igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 2%. Ver figura 4

Precisión

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

3.5.2. Método

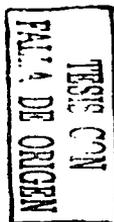
Preparación de la solución de la muestra

Se pesaron 20 tabletas de las cuales se determinó el peso promedio, se pulverizaron y homogenizaron se pesó el equivalente a 33 mg de clortalidona, transfiriendo a un matraz volumétrico de 250 mL y agregando 15 mL de metanol, sonicando durante 5 minutos y

llevando al aforo con agua desionizada (tabla 7). Se preparan para cada producto en estudio y por triplicado.

Tabla 7. Curva del producto

Alícuota de la solución de producto (132 µg/mL) (mL)	Aforo con agua (mL)	Concentración de clortalidona (µg / mL)
2	50	5.28
3	50	7.92
5	50	13.2
10	50	26.4
15	50	39.8
20	50	52.8
25	50	66



3.5.2.1. Técnica del Estándar Adicionado

Preparación de la curva de adición (MOSA)

Se prepararon 2 curvas estándar para esta técnica, en la que se adicionó a una curva una alícuota constante de producto equivalente al 38% disuelto (porcentaje bajo) y a otra curva se le adicionó una alícuota constante de producto equivalente al 76% (porcentaje alto).

Tabla 8. Curva de Estándar Adicionado 1
Alícuota equivalente al 38% disuelto (21.12 µg/mL) Porcentaje bajo

Concentración de la curva estándar (132 µg / mL)	Alícuota de la solución estándar (132 µg/mL)	Alícuota de la solución de producto (132 µg/mL)	Aforo con agua (mL)
0	-	8	50
5.28	2	8	50
7.92	3	8	50
13.2	5	8	50
26.4	10	8	50
39.8	15	8	50

Tabla 9. Curva de Estándar Adicionado 2
Alícuota equivalente al 76% disuelto (42.24 µg/mL) Porcentaje alto

Concentración de la curva estándar (132 µg / mL)	Alícuota de la solución estándar (132 µg/mL)	Alícuota de la solución de producto (132 µg/mL)	Aforo con agua (mL)
0	-	16	50
5.28	2	16	50
7.92	3	16	50
13.2	5	16	50
26.4	10	16	50
39.8	15	16	50

Estas curvas se realizaron por triplicado, determinándose la pendiente, ordenada de origen y el coeficiente de correlación realizando lectura espectrofotométrica a 275 nm utilizando una celda de cuarzo de 1 cm de diámetro.

3.5.2.2. Linealidad del método

A partir de las tres curvas de calibración de cada producto se determinó la ordenada de origen, la pendiente y el coeficiente de correlación. Se debe demostrar un coeficiente de correlación mayor o igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.

3.5.2.3. Exactitud

Para cada producto se determinó el porcentaje de recuperación para cada nivel de concentración; el promedio de este no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más del 3%. (Tabla 16).

3.5.2.4. Precisión

Repetibilidad. De los datos de linealidad se determinó el % de recuperación para cada producto, el coeficiente de variación de estos porcentajes no deberá ser mayor al 3%.

Reproducibilidad. La evaluación de este parámetro se realizó por triplicado, considerando 3 puntos (bajo, medio y alto) durante 3 días. El coeficiente de variación global no debe ser mayor a 3%

3.5.2.5. Estabilidad

En esta prueba se determinaron las condiciones de tiempo en las que el compuesto permanece estable a temperatura ambiente.

Se preparó una solución de clortalidona (55 µg/mL) la cual se mantuvo a temperatura ambiente y luz, se realizó lectura espectrofotométrica en celda de cuarzo de 1 cm de diámetro, empleando agua como blanco. Se registró cada hora la absorbancia y se determinó la estabilidad de la muestra, el % coeficiente de variación de las absorbancias obtenidas no debería ser mayor a 3%.

3.5.2.6. Evaluación de filtros.

Se realizó la evaluación de los filtros que se utilizaron; preparándose una solución de referencia de clortalidona (55 µg/mL), y agua como blanco. Se determinó la absorbancia de la solución antes de ser filtrado y después de ser filtrada. Los filtros evaluados fueron: Gelman 0.45µ nylon acrodisc 13, Gelman 0.2µ PVDF acrodisc LC13, Gelman 0.45µ GMP acrodisc 13, Filtro de la línea del automuestreador Hanson.

Este procedimiento se realizó 14 veces con el mismo filtro. La diferencia entre la respuesta inicial y después de las filtraciones realizadas no debe ser mayor a 2%.

3.5.3. Perfil de disolución

3.5.3.1. Desgasificación del medio de disolución

La técnica utilizada en este estudio para la desgasificación del medio de disolución es la recomendada por la USP XXIV ⁽²¹⁾, la cual consiste en calentar hasta 41 °C el medio de disolución con una agitación vigorosa, se filtra esta solución empleando una membrana de 45 µm de diámetro manteniendo una agitación vigorosa y vacío; dejándose agitando al vacío durante 10 minutos posteriores a la filtración.

3.5.3.2. Realización del perfil de disolución

1. Para cada perfil se preparó una curva de calibración, con los mismos puntos que la curva del sistema.
2. El equipo disolutor se encendió 30 minutos antes de iniciar la corrida, y se establecían las condiciones que seguiría el protocolo a seguir.
3. Las condiciones a trabajar fueron las especificadas en la FEUM 7a edición página 1202 :

Aparato #2: Paletas

Temperatura: 37°C

Medio de disolución: Agua

Volumen: 900 mL

Velocidad de agitación: 75 rpm

4. Desgasificación del medio de disolución.
5. Se transfiere el volumen del medio de disolución (900mL) en cada vaso del disolutor y se colocan las paletas.
6. Verificación de la temperatura (37°C) \pm 0.5 °C.
7. Para iniciar el perfil se accionó el equipo y seguido inmediatamente se colocó una tableta en cada vaso correspondiente.
8. El muestreo manual se realizó a los 10, 20, 30, 45, 60, 90, y 120 minutos tomando 3 mL de alícuota del medio de disolución usando una jeringa adaptada a una línea de muestreo, esta alícuota se filtra inmediatamente haciendo uso del filtro Gelman 0.45 μ GMP Acrodisc 13; para realizar la lectura espectrofotométrica. No se repuso el medio de disolución por lo que se realizó el ajuste al volumen final remanente.
9. Una vez terminada la corrida se realizó la lectura espectrofotométrica de las muestras tomadas a 275 nm.

10. Determinar la concentración de principio activo (mg/mL) al i-ésimo tiempo de muestreo (X_i)
11. Calcular los miligramos de principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo (E_i), tomando en cuenta que no hay reposición del medio de disolución es decir:

$$E_i = (X_i)(F_d)(v) \quad \text{donde:}$$

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

X_i = Concentración del principio activo (mg/mL) al i-ésimo tiempo de muestreo

F_d = factor de dilución de la muestra

v = Volumen de muestra tomada

12. Calcular los miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo (D_i):

$$D_i = (X_i)(F_d)(V_i) + \sum_{i=0}^{N-1} E_i$$

donde:

$$V_i = V_0 - [(N - 1) v]$$

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

X_i = Concentración del principio activo (mg/mL) al i-ésimo tiempo de muestreo

F_d = factor de dilución de la muestra

D_i = Miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo

V_i = Volumen del medio de disolución al i-ésimo tiempo de muestreo



N = Número de extracciones

13. Aplicar el factor de corrección obtenido de la aplicación del estándar adicionado.
Ver apéndice II y tabla 22.

14. Calcular el porcentaje de principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo(% Di) :

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

Donde:

Di = Miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo

Dosis = Miligramos de principio activo indicados en la etiqueta

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

Se determinó la cantidad disuelta de principio activo a cada tiempo de muestreo.



RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS



4. Resultados y Análisis de resultados

4.1. Apariencia

Para el manejo de los resultados de los productos se le asignó una clave a cada uno de ellos. (Tabla 10)

Tabla 10. Claves para los productos utilizados en el estudio

Nomenclatura	Producto	Lote	Laboratorio	Apariencia
A	Diuprol	1J1376	Protein-Apotex	Tableta redonda, color blanco, ranurada de un solo lado
B	Hidrona	107476	Fustery	Tableta redonda, color blanco, ranurada de un solo lado
C	Hidrona	109269	Fustery	Tableta redonda, color blanco, ranurada de un solo lado
D	Higrotón-50	110035	Novartis (innovador)	Tableta redonda, color crema, ranurada de un solo lado, grabada con la letra Z/A
E	Higrotón-50	111016	Novartis (innovador)	Tableta redonda, color crema, ranurada de un solo lado, grabada con la letra Z/A
F	Salimbest	010706	Best	Tableta redonda, color azul, ranurada de un solo lado
G	Salimbest	011120	Best	Tableta redonda, color azul, ranurada de un solo lado
H	Sinhidrón	23055	Vital	Tableta redonda, color verde tenue, ranurada de un solo lado
I	Sinhidrón	12283	Vital	Tableta redonda, color verde tenue, ranurada de un solo lado

4.2. Pruebas de control de farmacéutico

Las pruebas de control de calidad para este producto no se encuentran indicadas en la monografía de clortalidona, tabletas en la FEUM 7ª edición ⁽⁷⁾ pero fueron

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

realizadas para evaluar y observar la tendencia de cada fabricante y la variación encontrada entre los productos; por lo que para el peso promedio, dureza, y desintegración no hay un parámetro establecido y cada laboratorio determina las características de su producto.

En la prueba de dureza hay una variación de los valores encontrados para los lotes analizados que van desde 4.5 kp hasta 7.8 kp el valor más alto.

En la prueba de friabilidad encontramos que el producto H presentó un porcentaje de desviación del 3.4% el cual no cumple con el % CV indicado para esta prueba el cual deberá ser menor al 1%. Cabe mencionar que el producto H; presentaba ciertos defectos desde que se evaluó la apariencia física de las tabletas, ya que se encontraron varias tabletas rotas y despostilladas en el envase que las contenía.

Los demás productos se encuentran por debajo del 1%.

En la prueba de desintegración, hubo variación de acuerdo al laboratorio fabricante, hay productos que antes del minuto se desintegran, hay productos como el F, G, H, e I que van desde los 2 hasta los 6 minutos (Tabla 11).

Tabla 11. Resultados de las pruebas de control de calidad

Producto	Peso promedio(g)	Desintegración (min)	Dureza (kp) promedio	Friabilidad % CV
A	0.1101	0.05	4.57	0.18
B	0.1246	0.35	5.19	0.16
C	0.1276	0.47	6.84	0.08
D	0.1407	0.12	6.61	0.00
E	0.1391	0.13	6.17	0.07
F	0.0914	2.48	6.22	0.22
G	0.0918	3.57	7.78	0.22
H	0.1532	3.02	7.20	3.45
I	0.1530	6.00	4.60	0.61

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.3. Valoración y Uniformidad

Valoración. Para realizar la valoración de los medicamentos de prueba se preparó una curva de calibración (figura 3) a partir de la cual se determinó el porcentaje de clortalidona el cual debía cumplir con los límites indicados en la FEUM 7ª edición (7), la especificación nos indica que no menos del 92% y no más del 108% con respecto a lo indicado en el marbete. El producto F no cumplió para este parámetro ya que presentó un 90.85% de principio activo y todos los demás productos cumplen. Ver tabla 12.

Para uniformidad de dosis se cumple para todos los productos ya que se encuentran dentro del rango de 85.0% al 115% de la cantidad indicada en el marbete y el %CV es menor al 6%.

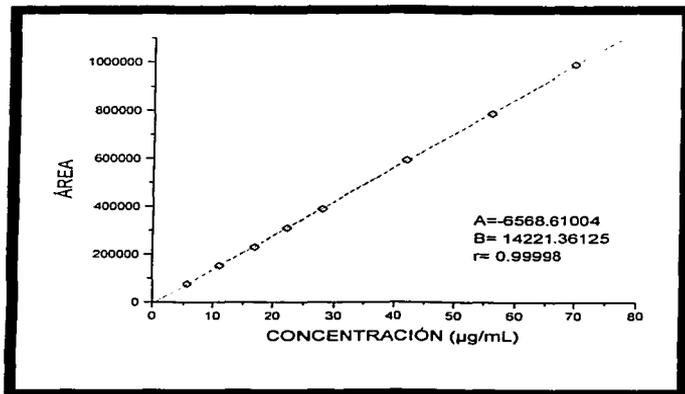


Figura 3. Curva de calibración para cuantificar clortalidona

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 12. Valoración

Producto	Valoración
A. Diuprol	98.83
B. Hidrona	96.84
C. Hidrona	95.16
D. Higrotón-50	95.59
E. Higrotón-50	96.63
F. Salimbést	90.86
G. Salimbést	94.75
H. Sinhidrón	103.66
I. Sinhidrón	103.76

Tabla 13. Uniformidad

Producto	Parámetros	Uniformidad
A Diuprol	promedio	98.78
	desvest	0.44
	% CV	0.44
B Hidrona	promedio	96.84
	desvest	0.31
	% CV	0.32
C Hidrona	promedio	107.78
	desvest	0.39
	% CV	0.36
D Higrotón-50	promedio	95.59
	desvest	0.93
	% CV	0.97
E Higrotón-50	promedio	96.63
	desvest	0.40
	% CV	0.41
F Salimbést	promedio	90.87
	desvest	0.10
	% CV	0.11
G Salimbést	promedio	94.84
	desvest	0.39
	% CV	0.41
H Sinhidrón	promedio	103.63
	desvest	0.31
	% CV	0.30

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

I Sinhidrón	promedio	103.76
	desvest	0.55
	% CV	0.53

4.4. Validación del método analítico

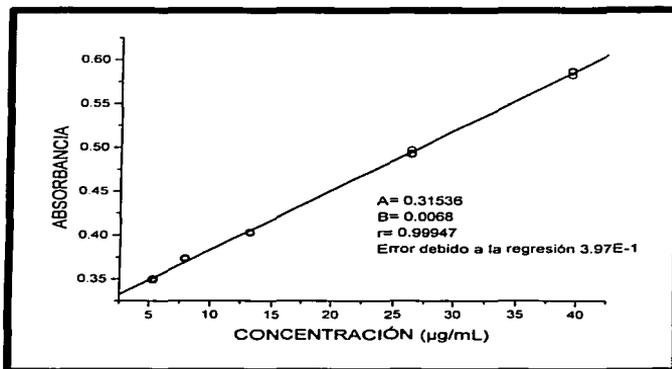
4.4.1. Sistema

4.4.1.1. Linealidad y precisión del sistema

Al realizar el análisis de la linealidad del sistema las tres curvas cumplieron ya que demostraron tener un coeficiente de regresión mayor a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor a 2% (figura 5 y tabla 13).

La precisión del sistema cumplió ya que se demostró que el coeficiente de variación del factor de respuesta fue no mayor al 2%(tabla 13).

Ver apéndice I



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

Figura 4. Curva promedio de la linealidad del sistema

Conc clortalidona µg/mL	Respuesta Abs			Factor de respuesta		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
5.28	0.0367	0.0365	0.0374	0.0070	0.0069	0.0071
7.91	0.0562	0.0570	0.0568	0.0071	0.0072	0.0072
13.19	0.0898	0.0895	0.0888	0.0068	0.0068	0.0067
26.38	0.1787	0.1781	0.1824	0.0068	0.0068	0.0069
39.57	0.2696	0.2697	0.2742	0.0068	0.0068	0.0069
52.76	0.3552	0.3581	0.3669	0.0067	0.0068	0.0070
65.95	0.4444	0.4477	0.4513	0.0067	0.0068	0.0068
be =	0.0015			Promedio	0.0069	
me =	0.0068			desvest	0.0001	
r =	0.9998			%CV	2.1	
Error	1.3633					

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

Tabla 14. Resultados a la linealidad y precisión del sistema

4.4.2. Método

Se realizó la validación del método, el cuál cumplió para todas las determinaciones realizadas linealidad, exactitud, precisión, influencia del filtro y estabilidad (ver apéndice I)

4.4.2.1. Linealidad del método

Se demostró que la linealidad del método para cada producto cumplió ya que demostró un coeficiente de correlación mayor a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%. (Ver tabla 14, 15 y apéndice I y II)

Tabla 15. Linealidad del método sin adicionado

	Producto A	Producto B	Producto D	Producto F	Producto H
mp	0.0031	0.0027	0.0024	0.0034	0.0024
bp	0.0022	-0.0019	0.0005	0.0015	0.0008
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999
Error debido a la regresión	0.7687	0.4145	0.7737	0.7690	0.6688

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 16. Linealidad del método con adicionado al 38%

	Producto A	Producto B	Producto D	Producto F	Producto H
m_{a1}	0.0068	0.0067	0.0066	0.0067	0.0068
b_{a1}	0.1454	0.1390	0.1431	0.1440	0.1587
r	0.9998	0.9999	0.9998	0.9999	0.9996
Error debido a la regresión	0.7945	0.673	0.7143	0.6548	1.1849

Tabla 17. Linealidad del método con adicionado al 76%

	Producto A	Producto B	Producto D	Producto F	Producto H
m_{a2}	0.0067	0.0067	0.0066	0.0066	0.0068
b_{a2}	0.2928	0.2790	0.2843	0.2706	0.3146
r	0.9999	0.9997	0.9999	0.9999	0.9995
Error debido a la regresión	0.1631	0.6358	0.215	0.2222	0.8187

4.4.2.2. Exactitud y Precisión del método

La **exactitud** cumplió para todos los productos ya que el promedio de los porcentajes de recuperación para los datos de la linealidad no varía más del 3% con respecto a la cantidad nominal. La **Repetibilidad** cumplió ya que el %CV del % de recuperación fue menor al 3% (ver tabla 17 y apéndice I).

Tabla 18. Repetibilidad y exactitud del método para los productos estudiados

Producto	Diuprol (A)	Hidrona (B)	Higrotón (D)	Salimbest (F)	Sinhidró (H)
Promedio del % de recuperación	99.84	100.01	100.17	100.19	99.87
% Desv abs	0.0016	0.0001	0.0017	0.0019	0.0013
% CV	0.002	0.001	0.002	0.002	0.001

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**

Reproducibilidad. Los resultados de todos los productos cumplieron para este parámetro (tabla 19).

Tabla 19.Reproducibilidad del método para el producto A

Día	Concentración Recuperada		
1	8.41	26.33	52.66
	8.25	26.36	52.68
	8.37	26.18	52.74
2	7.88	26.25	52.09
	7.99	26.00	52.34
	7.85	26.00	51.72
3	8.03	26.30	52.65
	8.13	26.66	52.80
	8.16	27.49	54.70
Conc nominal	7.91	26.38	52.76
Promedio	8.12	26.40	52.71
% desv abs	2.6	0.1	0.1

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

4.4.3. Estabilidad de la muestra

Se determinó la estabilidad que presenta una solución de clortalidona en agua a temperatura ambiente y expuesta a la luz durante 5.30 hrs.

El % de desviación se determinó para cada lectura de la siguiente manera:

$$\% \text{ desviación} = \frac{\text{abs inicial} - \text{abs leída}}{\text{abs inicial}} * 100$$

Los resultados se encuentran en la tabla 19

Tabla 20.Resultados de la estabilidad de la muestra

Tiempo (hr)	0.00	0.30	1.00	2.00	2.30	3.30	4.30	5.30
Abs	0.3705	0.3708	0.3712	0.3716	0.3721	0.3729	0.3776	0.3741
	0.3705	0.3705	0.3710	0.3714	0.3721	0.3730	0.3776	0.3739
	0.3706	0.3705	0.3712	0.3715	0.3757	0.3723	0.3776	0.3741
promedio	0.3705	0.3706	0.3711	0.3715	0.3733	0.3727	0.3776	0.3740
% desv abs		0.0002	0.0016	0.2609	0.0180	0.1619	0.2609	0.7467

La muestra que se trabajo demostró ser estable durante 5.30 horas, el tiempo de análisis para las muestras que se estudiaron fue mucho menor a este tiempo, por lo cual la estabilidad demostrada para estas muestras cumplió para nuestros fines de estudio.

4.4.4. Influencia del filtro

Se determino el % de desviación para cada lectura de absorbancia registrada determinando:

$$\% \text{ desviación} = \frac{\text{abs inicial} - \text{abs leída}}{\text{abs inicial}} * 100$$

Tabla 21. Evaluación de filtros

Filtro	% desviación
Gelman 0.45 μ nylon Acrodisc 13 (verde)	1.1025
Gelman 0.2 μ PVDF Acrodisc LC13 (azul)	0.4112
Gelman 0.45 μ GMP Acrodisc 13 (morado)	0.2061
Filtro de la línea del automuestreador Hanson	0.3511

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Por lo que se determinó utilizar para el estudio de disolución el filtro Gelman 045 μ GMP Acrodisc 13; el cual tuvo un menor % de variación en su respuesta. (Ver apéndice I)

4.4.5. Perfiles de disolución

Para determinar la cantidad disuelta de principio activo real para cada producto evaluado se empleo:

1. La forma tradicional usando la ecuación de la recta y extrapolando de la curva del producto ver figura 6.
2. Usando un factor de corrección con un solo adicionado (FC1) ver figura 7.
3. Usando un factor de corrección que involucra los 2 adicionados realizados (FC2) ver figura 8.

Como se observa se obtendrán 3 resultados para un mismo vaso, esto nos da una gran cantidad de datos con los que se trabajó, por lo que sólo se ejemplificará un solo producto. Los resultados obtenidos con cada una de las correcciones efectuadas



RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

usando la forma tradicional y los factores de corrección para todos los productos se encuentran en el Apéndice III.

Los datos obtenidos de las curvas y utilizados para estos cálculos se muestran en la tabla 21

Tabla 22. Datos obtenidos con la Técnica del estándar adicionado

Producto	Diuprol (A)	Hidrona (B)	Higrotón (D)	Salimbest (F)	Sinhidrón (H)
m_e	0.00678	0.00675	0.00673	0.00675	0.00679
b_o	-0.0022	0.0027	0.0005	0.0015	0.0007
Ep_1	0.9968	0.9895	0.9868	0.9913	1.0115
Ep_2	0.9865	1.0004	0.9751	0.9717	1.0127
ba_1	0.1454	0.1387	0.1431	0.1440	0.1587
ma_1	0.0067	0.0067	0.0066	0.0067	0.0068
ba_2	0.2920	0.2787	0.2843	0.2706	0.3146
ma_2	0.0068	0.0068	0.0065	0.0066	0.0068
Xma_1	46.528	52.1251	59.9417	41.4479	65.3116
Xma_2	93.056	104.0409	119.3092	78.2743	129.7957
FC_1	0.4692	0.4016	0.3579	0.5133	0.3545
FC_2	0.4784	0.3929	0.3667	0.5359	0.3536

Donde m_e = la pendiente del estándar

b_o = la ordenada de origen del producto

Ep_1 y Ep_2 = el error proporcional del adicionado 1 y 2

ba_1 y ba_2 = ordenada de origen del adicionado 1 y 2

FC_1 y FC_2 = factor de corrección del adicionado 1 y 2

Xma_1 y Xma_2 = cantidad de muestra en el adicionado 1 y 2

Para el producto A la cantidad obtenida sin corrección (Tabla 22).

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 23. Porcentaje disuelto obtenido sin corrección

Tiempo	% disuelto promedio	D.E.	C.V.
10	30.4096	2.5770	8.4742
20	40.6382	3.0477	7.4996
30	46.8911	3.4812	7.4240
45	53.6193	6.3307	11.8068
60	56.1015	4.0129	7.1530
90	60.8455	4.3264	7.1105
120	64.3721	4.9981	7.7644

Para el producto A usando el método A (Tabla 23).

Tabla 24. Porcentaje disuelto obtenido por el método A

tiempo	% disuelto promedio	D.E.	C.V.
10	35.0696	2.4197	6.8997
20	46.3873	3.3001	7.1141
30	53.6164	3.7289	6.9548
45	59.1900	3.7507	6.3367
60	62.8779	3.8939	6.1928
90	68.2271	4.0911	5.9964
120	73.0938	4.9392	6.7574

Para el producto A usando el método B FC1 (Tabla 24).

Tabla 25. Porcentaje disuelto obtenido con el método B FC1

tiempo	% disuelto promedio	D.E.	C.V.
10.0000	34.7025	2.7548	7.9383
20.0000	45.9024	3.7383	8.1440
30.0000	53.0547	4.2308	7.9745
45.0000	58.5664	4.3140	7.3660
60.0000	62.2145	4.4925	7.2209
90.0000	67.5050	4.7287	7.0049
120.0000	72.3255	5.6107	7.7575

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

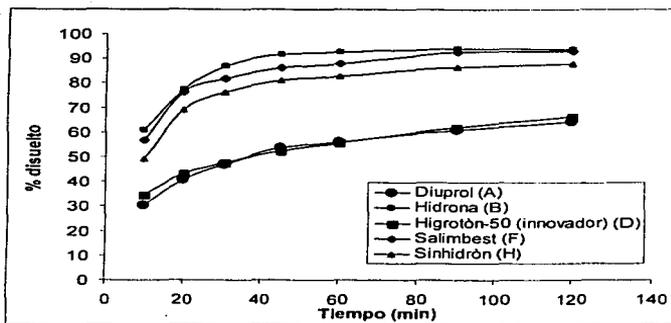
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para el producto A usando el método B que involucra los 2 adicionados FC2 (Ver tabla 25)

Tabla 26. Porcentaje disuelto usando el método B FC2

Tiempo	% disuelto promedio	D.E.	C.V.
10.0000	35,4336	2,8128	7,9383
20.0000	46,8695	3,8170	8,1440
30.0000	54,1724	4,3200	7,9745
45.0000	59,8002	4,4049	7,3660
60.0000	63,5251	4,5871	7,2210
90.0000	68,9271	4,8283	7,0049
120.0000	73,8492	5,7288	7,7575

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

Figura 5. Comparación de perfiles sin corrección por adiconado

Tabla 27. Por ciento disuelto obtenido sin corrección

Tiempo	Diuprol	Hidrona		Higrotón-50 (innovador)		Salimbést		Sinhidrón	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
10	30.41	60.94	53.98	34.70	31.34	56.81	37.89	49.26	45.36
20	40.64	77.29	75.53	43.16	39.26	76.25	59.39	69.15	69.25
30	46.89	87.13	84.90	47.75	43.94	81.82	68.68	76.24	77.32
45	53.62	91.74	91.74	52.53	48.82	86.27	75.45	81.00	83.13
60	56.10	92.74	94.54	55.97	53.60	88.00	78.72	83.01	85.86
90	60.85	94.09	97.39	62.13	59.98	92.70	83.17	86.79	89.45
120	64.37	93.91	97.48	66.40	63.63	93.14	84.22	88.18	90.95

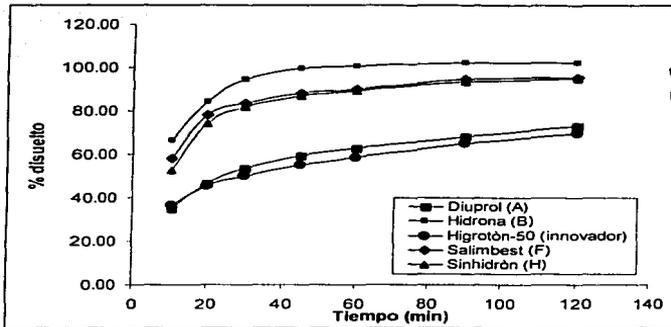
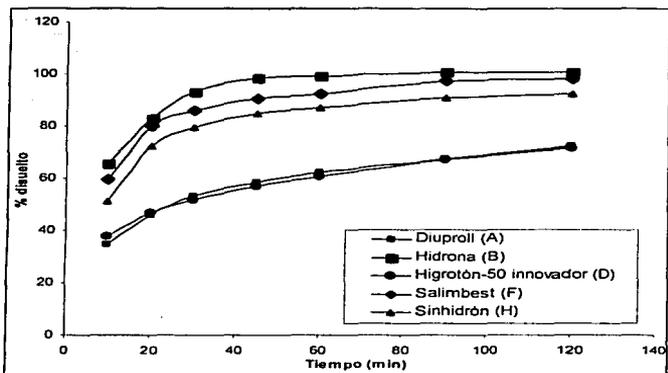


Figura 6. Comparación de perfiles usando el método A (a partir de la ecuación de la curva)

Tabla 28. Por ciento disuelto obtenido con el método A

Tiempo	Diuprol		Hidrona		Higrotón-50 (innovador)		Salimbest		Sinhidrón	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
10	35.07	66.45	58.53	36.37	32.85	58.07	40.51	52.83	48.33	
20	46.39	84.21	81.51	45.21	41.05	77.89	63.60	74.26	73.85	
30	53.62	94.74	91.52	50.01	45.91	83.51	73.53	81.85	82.43	
45	59.19	99.76	98.81	55.02	51.04	88.04	80.75	87.06	88.68	
60	62.88	100.90	101.81	58.65	55.99	89.84	84.25	89.26	91.62	
90	68.23	102.40	104.93	65.08	62.71	94.80	89.03	93.43	95.51	
120	73.09	102.28	105.04	69.54	66.60	95.27	90.19	94.99	97.11	



TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

Figura 7. Comparación de perfiles usando el método B ; factor FC1

Tabla 29. Por ciento disuelto obtenido usando el método B; factor de corrección FC1

Tiempo	Diuprol	Hidrona			Higrotón-50 (Innovador)		Salimbrest		Sinhidrón	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
10	34.70	65.47	58.21	37.57	33.89	59.71	39.71	51.49	47.44	
20	45.90	82.98	81.07	46.70	42.35	80.08	62.35	72.37	72.49	
30	53.05	93.35	91.03	51.65	47.37	85.86	72.08	79.77	80.91	
45	58.57	98.30	98.28	56.82	52.65	90.51	79.17	84.85	87.05	
60	62.21	99.43	101.27	60.58	57.76	92.37	82.60	87.00	89.93	
90	67.51	100.90	104.37	67.22	64.69	97.46	87.29	91.06	93.75	
120	72.33	100.79	104.47	71.82	68.71	97.95	88.42	92.58	95.33	

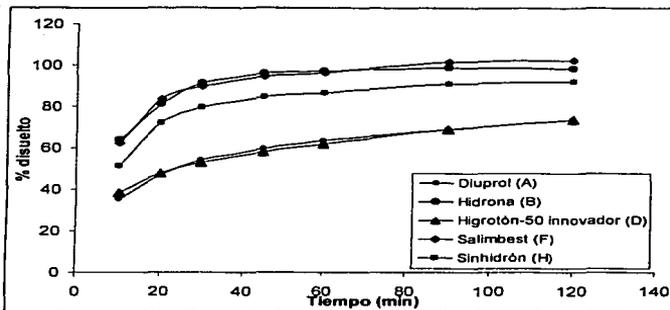


Figura 8. Comparación de perfiles usando el método A; factor FC2.

Tabla 30. Por ciento disuelto obtenido usando el método B; factor FC2

Tiempo	Diuprol	Hidrona		Higrotón-50 (Innovador)		Salimbest		Sinhidrón	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
10	35.43	64.05	56.95	38.49	34.72	62.33	41.46	51.36	47.32
20	46.87	81.18	79.31	47.84	43.39	83.59	65.09	72.19	72.31
30	54.17	91.33	89.06	52.92	48.52	89.62	75.24	79.57	80.71
45	59.80	96.18	96.16	58.21	53.94	94.48	82.64	84.63	86.83
60	63.53	97.28	99.08	62.05	59.18	96.41	86.22	86.78	89.71
90	68.93	98.72	102.11	68.86	66.27	101.73	91.11	90.84	93.52
120	73.85	98.62	102.22	73.57	70.38	102.23	92.29	92.35	95.09

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Antes de iniciar el estudio comparativo, se evaluó un perfil de disolución del producto innovador con la finalidad de establecer los tiempos de muestreo para este proyecto, dando cumplimiento a lo establecido en la NOM -177-SSA1-1998 en donde se solicita que el perfil de disolución cuente con por lo menos cinco tiempos de muestreo tales que permitan caracterizar la curva ascendente y la fase de meseta.

Debido a que el % disuelto del fármaco en el producto innovador no alcanzó la meseta a los 60 minutos como lo marca la FEUM 7a edición página 1202 se estableció como tiempos de muestro finales a los 20, 40, 60, 80, 100 y 120 minutos.

Al correr los perfiles de disolución de los productos en estudio se observaron las siguientes diferencias

El producto de innovador (producto D y E) presentó una Q menor que la que se encuentra establecida en la FEUM para la monografía de clortalidona tabletas la cual marca que $Q=70$ por ciento disuelto a los 30 minutos. Para el producto D un 58% disuelto y para el producto E un 55%.

Para el producto D se encontró que presenta un 69% disuelto y para el producto E un 66% disuelto.

El producto A presentó un 73% disuelto.

Los demás productos (B, C, F, G, H, I) cumplieron con la $Q \pm 5\%$.

4.4.5.1. Prueba de F2

Tomando en cuenta que el producto innovador no cumplió con la $Q +5\%$ establecida en la FEUM 7ª edición, no es válido usarlo como referencia. Aún así se decidió realizar la prueba de F_2 para observar el comportamiento de los productos. Sin embargo dichos resultados se tendrán que evaluar con las reservas del caso.

Debido a que no se encontraron diferencias significativas entre las técnicas usadas se determinará F_2 con el por ciento disuelto obtenido a partir de la ecuación de la curva.

Tabla 31 .Valores de F2 para cada formulación

Producto	Ecuación tradicional	
	vs. Ref. 1 (D)	Vs. Ref 2 (E)
A. Diuprol	81.6742	77.9221
B. Hidrona	21.4262	19.1570
C. Hidrona	34.2320	30.6818
F. Salimbest	20.3870	18.2211
G. Salimbest	29.8209	26.8884
H. Sinhidrón	30.7166	27.7666
I. Sinhidrón	23.1480	20.6960
E. Higrotón-50 (innovador)	71.2218	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La tabla 30 muestra los resultados de el factor de similitud F2, obtenidos al comparar los productos de prueba con respecto al innovador.

Podemos observar que al realizar la prueba de F2 entre los lotes del producto innovador la F2 nos muestra un valor mayor a 50 lo que nos dice que la diferencia entre ellos es menor al 10%. Con respecto al producto A la F2 encontrada es mayor a 50, lo que nos dice que se comporta muy parecido al innovador, en todos los demás productos se observa una F2 menor a 50, lo que nos dice que la diferencia entre ellos y el innovador es mayor al 10% y no son similares entre sí.

En este caso en particular resulta criticable el hecho de que el medicamento de referencia no este cumpliendo con este parámetro importante como lo es la Q de la disolución, y sea este medicamento el que se use como una referencia para poder comparar los perfiles obtenidos para cada producto.

Si este medicamento no esta cumpliendo con el parámetro no se puede usar como un producto de referencia.

Un medicamento por el hecho de ser fabricado por un laboratorio reconocido y contar con una patente no puede dejarse sin un monitoreo, además de que será utilizado como un medicamento de referencia es por esto que creo que es necesario

mantener un seguimiento no sólo para los medicamentos que van a salir a la venta y desean ser registrados como genéricos intercambiables, sino a aquellos que serán utilizados como referencia.

Por otro lado el comportamiento de los perfiles de los demás productos los cuales son genéricos de marca presentaron un perfil que cumplió con las especificaciones que marca la FEUM.

4.4.5.2. Técnica del Estándar Adicionado

En lo que concierne a la técnica del estándar adicionado que se utilizó para la realización de este estudio se observó que la matriz de los productos no interferían en su análisis, por lo que para este caso en particular puede no utilizarse para la determinación de la cantidad de fármaco presente en la tableta en estudio.

Al revisar los resultados entre las tres ecuaciones usadas para calcular el % disuelto de principio activo encontramos que al utilizar la ecuación tradicional, el FC1 del adicionado y el factor FC2 que involucraba a los 2 adicionados, no se encontraron diferencias entre los resultados obtenidos.

En nuestro caso el producto en estudio no mostró variación al usar los factores de corrección determinados, ya que la matriz del producto no causo problema alguno, pero es una herramienta útil, cuando se desconoce la composición de la formulación y no se cuenta con los placebos de cada formulación. Por otro lado es importante remarcar la gran diferencia que se encontró entre los productos estudiados desde las pruebas de control de calidad, valoración y uniformidad de dosis, aún siendo todos calidad genéricos de marca (excepto el innovador) ya que al ser manufacturados por diferentes laboratorios presenta cada uno características muy diferentes. En algunos casos como observamos para el producto H la calidad del producto da mucho que desear ya que presentaba despostillamientos desde su envase.

**FALTA
PAGINA**

58



CONCLUSIONES



5. Conclusiones

- La validación del método analítico para cuantificar clortalidona fue lineal y preciso. Así como también cumplió con la linealidad, precisión, exactitud y estabilidad para la muestra.
- Se realizó la evaluación de 2 modalidades de la técnica del estándar adicionado utilizando 2 factores de corrección, podemos concluir que independientemente del factor que se utilizó para realizar la corrección de los errores no se encontró diferencias entre ellas.
- Para este fármaco no es necesario realizar la técnica del estándar adicionado ya que los excipientes de estas formulaciones no interfieren con el principio activo.
- De acuerdo a los resultados obtenidos de los perfiles de disolución, no pudieron compararse entre sí, debido a que el medicamento innovador no cumplió con la Q establecida para la forma farmacéutica evaluada.

Observaciones. La SSA debe ejercer una evaluación y monitoreo constante no sólo de los productos identificados como GI, si no además en aquellos que se emplean como medicamentos innovadores. Ya que en este estudio el producto innovador no cumple con los requisitos establecidos en la FEUM para el estudio de disolución.



BIBLIOGRAFÍA



6. Bibliografía

1. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación, primera Sección, viernes 7 de mayo de 1999.
2. Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación, 3 febrero 1988.
3. Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles. Diario Oficial de la Federación, primera sección jueves 19 de marzo de 1999,
4. Añache J.M et. al. Biofarmacia. Ed. El manual moderno. 2ª edición México 1982, pág 26,27,127-144
5. Aquiles. A. et.al. Biodisponibilidad de medicamentos, Simposio Internacional I, Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Químicas y farmacéuticas, Chile 1992, págs 165, 168,171-173,177.
6. Cárdenas R. L. Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco México D.F. 1986, págs 63-69,84.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud .7 edición, México 2000, págs 238,241,245-251, 1201-1203, 1721-1723
8. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998. Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y Requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados. Diario Oficial de la Federación, Primera Sección, miércoles 25 de marzo de 1998.

9. Cardone. J.M Detection and determination of error in Analytical Methodology. Part I In the method Verification Program. Journal Assoc. Off. Anal. Chem. 1983 Volumen 66 No5, págs 1260,1262,1264,1265
10. Cardone J. M. Detection and Determination of Error in Analytical Methodology. Part II. Correction for Corrigible Systematic Error in the Course of Real Sample Analysis. Assoc. Off. Anal. Chem.1983 Vol 66 No 2, págs 1284-1286, 1290
11. Castells C. R. Castillo.M.A. Systematic errors: detection and correction by means of standard calibration, Youden calibration and standard additions method in conjunction with a method response model. Analytica Chimica Acta 423 (2000).págs 179-185
12. Goodman and Gilman .Las bases farmacológicas de la terapéutica.Ed.Mc-Graw Hill Interamericana 9a edición.Vol I y II. Cap 29 págs 735,741,742,752,836-838, 1844.
13. Clarke's. Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. The Pharmaceutical Press. 2a edición. London 1986 pág 464-465
14. Cardone J. Mario. New Technique in Chemical Assay Calculations.1. A Survey of Calculational Practices on a Model Problem. Analytical Chemistry, February 1986, Volumen 58, No 2, págs 434,436
15. Lieberman and Lachman. Tabletas. Volumen II
16. Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles. SSA. Diario Oficial de la Federación. Primera sección. 19 de marzo de 1998.
17. Acuerdo por el que se adiciona la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. SSA. Diario Oficial de la Federación. Primera sección.14 de marzo de 2000.
18. Cardone J.M New Technique in Chemical Assay Calculations.2.Correct Solution of the Model Problem and Related Concepts. Analytical Chemistry February 1986 Vol58 No 2 págs 439-441.



19. Remington. Farmacía, Editorial. Médica panamericana Buenos Aires Argentina 1991, pág 1543.
20. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Ediciones PLM. 1999 pág 948.
21. United States Pharmacopea USP XXIV (2000).



APÉNDICE I



7. Apéndice I.

Validación del método analítico

Resultados de las lecturas con los diferentes tipos de filtros evaluados

Filtro acrodisc LC13 PVDF 0.2 µc (azul)		Filtro nylon Acrodisc 13 0.45 µ German (verde)		Filtro GMP Acrodisc 13 0.45 µ Gelman (morado)		Filtro de la línea del automuestreador Hanson	
lectura	%variación	lectura	%variación	lectura	%variación	lectura	%variación
0		0		0		0	
1	0.0269	1	1.2796	1	0.108	1	0.8278
2	0.4841	2	0.8531	2	0.1888	2	0.8545
3	0.5917	3	0.6132	3	0.0000	3	0.3507
4	0.6455	4	0.9331	4	0.1888	4	1.4152
5	0.3227	5	1.173	5	0.0539	5	0.1068
6	0.2958	6	1.0131	6	0.3507	6	0.1602
7	0.4572	7	0.9597	7	0.3237	7	0.2403
8	0.5648	8	1.1997	8	0.2428	8	0.2937
9	0.4841	9	1.1464	9	0.2428	9	0.0267
10	0.3765	10	1.333	10	0.0809	10	0.2136
11	0.6993	11	1.2797	11	0.1079	11	0.2403
12	0.2421	12	1.253	12	0.3237	12	0.1335
13	0.4303	13	1.1997	13	0.5665	13	0.0267
14	0.1345	14	1.1997	14	0.1079	14	0.0267
promedio	0.4111		1.1026		0.2062		0.3512

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Sistema
Exactitud y repetibilidad

Producto B. Hidrona

Conc Clortalidona (µg/mL)	Respuesta Abs			Factor de respuesta		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
5.28	0.0354	0.0347	0.0354	0.0067	0.0066	0.0067
7.91	0.0549	0.0552	0.0544	0.0069	0.0070	0.0069
13.19	0.0899	0.0880	0.0888	0.0068	0.0067	0.0067
26.38	0.1801	0.1801	0.1835	0.0068	0.0068	0.0070
39.57	0.2677	0.2665	0.2675	0.0068	0.0067	0.0068
52.76	0.3581	0.3566	0.3549	0.0068	0.0068	0.0067
65.95	0.4463	0.4463	0.4472	0.0068	0.0068	0.0068
b =	0.0006		Promedio			0.0068
m =	0.0068		Desvest			0.0001
r =	1.0000		%CV			1.4
error	0.4145					

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Producto D. Higrotón 50

Conc clortalidona µg/mL	Respuesta Abs			Factor de respuesta		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
5.28	0.0361	0.0355	0.0361	0.0068	0.0067	0.0068
7.91	0.0515	0.0521	0.0513	0.0065	0.0066	0.0065
13.19	0.0855	0.0870	0.0870	0.0065	0.0066	0.0066
26.38	0.1743	0.1765	0.1763	0.0066	0.0067	0.0067
39.57	0.2663	0.2670	0.2671	0.0067	0.0067	0.0067
52.76	0.3527	0.3560	0.3566	0.0067	0.0067	0.0068
65.95	0.4408	0.4425	0.4434	0.0067	0.0067	0.0067
b =	-0.0011		promedio			0.0067
m =	0.0067		desvest			0.0001
r =	1.0000		%CV			1.6
error=	0.7374					

Producto F. Salimbest

Conc clortalidona µg/mL	Respuesta Absorbancia			Factor de respuesta		
	Curva 1	Curva 2	Curva3	Curva 1	Curva2	Curva 3
5.28	0.0359	0.0356	0.0368	0.0068	0.0067	0.0070
7.91	0.0558	0.0550	0.0541	0.0071	0.0069	0.0068
13.19	0.0911	0.0896	0.0897	0.0069	0.0068	0.0068
26.38	0.1815	0.1830	0.1800	0.0069	0.0069	0.0068
39.57	0.2691	0.2706	0.2659	0.0068	0.0068	0.0067
52.76	0.3592	0.3597	0.3547	0.0068	0.0068	0.0067
65.95	0.4482	0.4487	0.4422	0.0068	0.0068	0.0067
b =	0.0014		promedio	0.0068		
m =	0.0068		desvest	0.0001		
r =	0.9999		%CV	1.3		
error	0.7690					

Producto H. Sinhidrón

Conc clortalidona µg/mL	Respuesta Absorbancias			Factor de respuesta		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva3
5.28	0.0396	0.0392	0.0398	0.0069	0.0069	0.0069
7.91	0.0589	0.0590	0.0599	0.0067	0.0067	0.0068
13.19	0.0979	0.0995	0.0986	0.0068	0.0068	0.0068
26.38	0.1961	0.1971	0.1963	0.0068	0.0067	0.0068
obet7	0.2921	0.2949	0.2953	0.0067	0.0068	0.0068
52.76	0.3913	0.3960	0.3930	0.0068	0.0068	0.0067
65.95	0.4858	0.4896	0.4896	0.0067	0.0067	0.0068
b =	0.0008		promedio	0.0068		
m =	0.0074		desvest	0.0001		
r =	1.0000		%CV	0.8		
error	0.6689					

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Método.**Tablas de Absorbancias obtenidas de los productos estudiados**Producto A. Diuprol

Conc producto	Repuesta Absorbancias		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
11.63	0.0338	0.0343	0.0334
17.45	0.0517	0.0514	0.0513
29.08	0.0878	0.0892	0.0888
58.16	0.1765	0.1767	0.1755
87.24	0.2620	0.2663	0.2656
116.32	0.3553	0.3554	0.3558
145.40	0.4490	0.4445	0.4473

Producto B. Hidrona

Conc producto	Respuesta Absorbancias		
	Curva1	Curva 2	Curva 3
13.15	0.0329	0.0332	0.0336
19.73	0.0524	0.0525	0.0518
32.88	0.0864	0.0864	0.0864
65.76	0.1751	0.1751	0.1750
98.64	0.2644	0.2650	0.2651
131.52	0.3520	0.3534	0.3538
164.4	0.4411	0.4427	0.4396

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Producto D. Higrotón

Conc producto	Respuesta Absorbancias		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
14.87	0.0391	0.0387	0.0392
22.30	0.0540	0.0537	0.0542
37.16	0.0880	0.0889	0.0883
74.32	0.1770	0.1776	0.1774
111.48	0.2674	0.2671	0.2683
148.64	0.3529	0.3548	0.3523
185.8	0.4439	0.4393	0.4431

Producto F. Salimbest

Conc. producto	Respuesta Absorbancias		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
9.65	0.0339	0.0341	0.0339
14.48	0.0512	0.0512	0.0512
24.12	0.0855	0.0841	0.0845
48.24	0.1698	0.1698	0.1698
72.36	0.2512	0.2506	0.2504
96.48	0.3320	0.3320	0.3320
120.6	0.4190	0.4156	0.4134

Producto H. Sinhidrón

Conc producto	Respuesta Absorbancias		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
16.18	0.0396	0.0392	0.0398
24.26	0.0589	0.0590	0.0599
40.44	0.0979	0.0995	0.0986
80.88	0.1961	0.1971	0.1963
121.32	0.2921	0.2949	0.2953
161.76	0.3913	0.3960	0.3930
202.20	0.4858	0.4896	0.4896

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALTA DE CÍGEN**
Repetibilidad y Exactitud del método

Producto A. Diuprol

Conc nominal	Concentración recuperada			% Recobro		
	Curva1	Curva2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
5.28	5.31	5.38	5.25	99.45	98.09	100.57
7.91	7.94	7.90	7.88	99.65	100.21	100.40
13.19	13.26	13.47	13.41	99.48	97.95	98.38
26.38	26.33	26.36	26.18	100.21	100.10	100.77
39.57	38.92	39.55	39.45	101.67	100.04	100.31
52.76	52.66	52.68	52.74	100.18	100.16	100.05
65.95	66.47	65.80	66.22	99.23	100.23	99.60
			promedio	99.84		
			desvest	0.88		
			%CV	0.9		

Producto B. Hidrona

Conc nominal	Concentración recuperada			% recobro		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
5.28	5.16	5.21	5.27	102.21	99.14	98.87
7.91	8.06	8.08	7.97	98.15	99.82	101.31
13.19	13.12	13.12	13.12	100.52	100.00	100.00
26.38	26.32	26.32	26.30	100.24	100.00	100.06
39.57	39.60	39.69	39.71	99.92	99.78	99.96
52.76	52.64	52.85	52.91	100.24	99.61	99.89
65.95	65.89	66.13	65.67	100.09	99.64	100.70
			promedio	100.01		
			desvest	0.82		
			%CV	0.8		

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

APÉNDICE I

Producto D. Higrotón

Conc nominal	Concentración recuperada			% recobro		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
5.28	5.57	5.51	5.59	105.65	98.92	101.36
7.91	7.81	7.76	7.84	98.65	99.42	100.97
13.19	12.90	13.04	12.95	97.81	101.05	99.31
26.38	26.24	26.33	26.30	99.46	100.34	99.89
39.57	39.78	39.74	39.92	100.54	99.89	100.45
52.76	52.60	52.88	52.51	99.68	100.54	99.29
65.95	66.23	65.54	66.11	100.42	98.96	100.87
			promedio	100.17		
			desvest	1.54		
			%CV	1.5		

Producto F. Salimbest

Conc nominal	Concentración recuperada			% recobro		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
5.28	5.10	5.13	5.10	103.42	99.38	100.82
7.91	7.86	7.86	7.86	100.74	100.00	100.00
13.19	13.32	13.10	13.16	99.04	101.70	99.52
26.38	26.74	26.74	26.74	98.65	100.00	100.00
39.57	39.70	39.61	39.58	99.67	100.24	100.08
52.76	52.57	52.57	52.57	100.36	100.00	100.00
65.95	66.42	65.88	65.53	99.29	100.82	100.53
			promedio	100.19		
			desvest	1.00		
			%CV	1.0		

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

APÉNDICE I

Producto H. Sinhidrón

Conc nominal	Concentración recuperada			% Recobro		
	Curva1	Curva2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
5.28	5.24	5.18	5.26	99.23	98.21	99.74
7.91	7.84	7.85	7.97	99.06	99.23	100.76
13.19	13.10	13.32	13.20	99.32	100.96	100.04
26.38	26.35	26.49	26.38	99.88	100.39	99.99
39.57	39.30	39.68	39.73	99.32	100.27	100.41
52.76	52.69	53.32	52.92	99.86	101.06	100.29
65.95	65.44	65.95	65.95	99.22	99.99	99.99
			promedio		99.87	
			desvest		0.70	
			%CV		0.7	

Reproducibilidad del método

Producto A. Diuprol

Día	Concentración Recuperada		
	1	8.41	26.33
8.25		26.36	52.68
8.37		26.18	52.74
2	7.88	26.25	52.09
	7.99	26.00	52.34
	7.85	26.00	51.72
3	8.03	26.30	52.65
	8.13	26.66	52.80
	8.16	27.49	54.70
Conc nominal	7.91	26.38	52.76
Promedio	8.12	26.40	52.71
% desv. abs.	2.6	0.1	0.1

Producto B. Hidrona

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Día	Concentración Recuperada		
1	8.06	26.32	52.64
	8.02	26.50	52.88
	8.11	26.65	52.61
2	8.08	26.32	52.85
	8.00	26.53	52.73
	8.11	26.68	53.04
3	7.97	26.30	52.91
	8.05	26.30	52.55
	8.09	26.87	52.68
Conc nominal promedio	7.92	26.40	52.80
% desv. abs.	8.06	26.50	52.76
	1.7	0.4	0.1

Producto F. Salimbest

Día	Concentración Recuperada		
1	7.86	26.74	52.57
	7.86	26.74	52.57
	7.86	26.74	52.57
2	7.89	27.17	54.94
	7.88	26.98	54.86
	8.02	27.32	54.93
3	7.87	27.06	54.02
	7.87	27.16	54.40
	8.05	26.79	54.19
Conc nominal promedio	7.91	26.38	52.76
% desv abs	7.90	26.97	53.90
	0.2	2.2	2.1

Producto H. Sinhidrón

Día	Concentración Recuperada		
	1	7.84	26.35
7.85		26.49	53.32
7.97		26.38	52.92
2	7.75	25.99	52.79
	7.72	26.58	53.24
	7.75	25.99	52.69
3	7.68	26.22	52.82
	7.69	26.23	53.06
	7.64	26.43	53.41
Conc nominal	7.91	26.38	52.76
promedio	7.76	26.29	52.99
% desv abs	1.9	0.3	0.4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



APÉNDICE II



8. Apéndice II

Técnica del estándar adicionado

Glosario

Y_e = respuesta obtenida del estándar

m_e = pendiente del estándar

b_e = ordenada de origen del estándar

X_e = concentración de estándar

Y_p = respuesta obtenida del producto

m_p = pendiente del producto

b_p = ordenada del producto

X_p = concentración del producto

Y_a = respuesta del estándar adicionado (1 ó 2)

m_a = pendiente del estándar adicionado (1 ó 2)

b_a = ordenada del estándar adicionado (1 ó 2)

X_{a1} y X_{a2} = concentración de estándar adicionado (1 y 2)

Y_i = respuesta obtenida (Absorbancia)

X_c = concentración o cantidad de analito corregida por el error proporcional y constante que se encuentra presente en el producto.

X = cantidad de analito sin corregir

FC = es el factor de corrección con un adicionado

X_m = concentración de la muestra obtenida interpolando la respuesta de la muestra (disolución) en la curva de calibración del producto

Ecuaciones generadas por la Técnica del estándar adicionado

Se realizó una curva estándar (7 puntos) obtenida de graficar el tiempo de muestreo contra la respuesta obtenida, se determina la ordenada de origen, pendiente y coeficiente de correlación.

$$Y_e = m_e * x_e + b_e$$

Donde: Y_e = respuesta obtenida del estándar
 m_e = pendiente del estándar
 b_e = ordenada de origen del estándar
 X_e = concentración de estándar

Se preparó también una curva de producto sin adición, graficándose la respuesta (absorbancia) con respecto a la concentración del producto, de aquí se obtiene la ecuación de la recta: $Y_p = m_p * x_p + b_p$

donde

Y_p = respuesta obtenida del producto
 m_p = pendiente del producto
 b_p = ordenada del producto
 X_p = concentración del producto

Se preparó curva de estándar con adicionado. Se preparó una curva de estándar de 5 puntos, y se adiciona un alícuota de producto constante a cada punto de la curva, que equivale a un porcentaje de fármaco disuelto (se manejo un punto bajo 38% y un punto alto 76%). Se prepara un blanco de muestra para cada curva.

De estas 2 curvas de adicionado se obtienen 2 ecuaciones de la recta

Adicionado 1 $Y_{a1} = m_{a1} * x_{a1} + b_{a1}$

Adicionado 2 $Y_{a2} = m_{a2} * x_{a2} + b_{a2}$

Donde

Y_a = respuesta del estándar adicionado (1 ó 2)

m_a = pendiente del estándar adicionado (1 ó 2)

b_a = ordenada del estándar adicionado (1 ó 2)

X_{a1} y X_{a2} = concentración de estándar adicionado (1 y 2)

Estas ecuaciones que se obtienen son importantes para poder llevar a cabo las correcciones y los cálculos para cada producto a analizar.

Se determinó el error constante a partir de las ordenadas de la curva del estándar y de producto:

$$EC = \frac{bp - be}{Y_p}$$

En donde la Y_p es el promedio de la respuesta obtenida para la curva del producto

Se determinó el error proporcional el cual se corrige a partir de las pendientes obtenidas de la curva del estándar adicionado y del estándar

$$EP = \frac{m_a}{m_e}$$

La cantidad de fármaco disuelto (X_i) corregido por el error constante y proporcional se determinó de 2 formas^(7, 10):

Método A: $Y_i = m_e * EP * X_c + bp$

$$X_c = \frac{Y_i - bp}{m_e * EP}$$

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Método B: $X_c = X * FC$

Yi= respuesta obtenida (Absorbancia)

Xc= concentración o cantidad de analito corregida por el error proporcional y constante que se encuentra presente en el producto.

X= cantidad de analito sin corregir

FC= es el factor de corrección con un adicionado

El factor de corrección se obtiene a partir de la curva del adicionado y la curva de producto

$$FC = \frac{ba - bp}{ma * Xma}$$

Donde

FC = fracción de analito en la muestra o producto

Xm = concentración de la muestra obtenida interpolando la respuesta de la muestra (disolución) en la curva de calibración del producto

Con dos adicionados se obtiene un factor que lo llamamos FC2 y esta dado por:

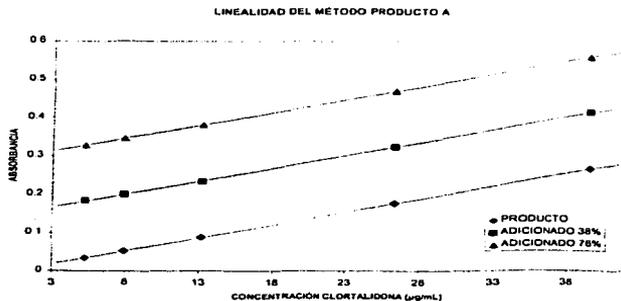
$$FC2 = \frac{ba2 - ba1}{(Xma1 * ma1) - (Xma2 * ma2)}$$

donde Xma1 y Xma2 es la cantidad o concentración de producto añadida en la alícuota usada para preparar la curva del estándar adicionado 1 y adicionado 2.

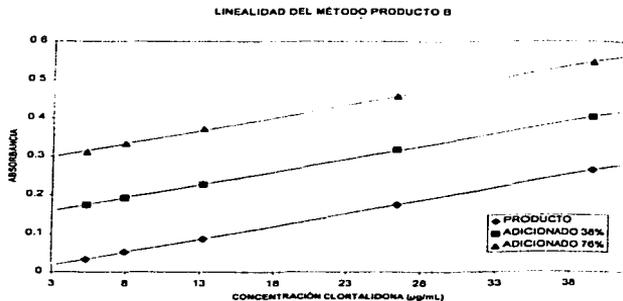
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráficas de la linealidad del método

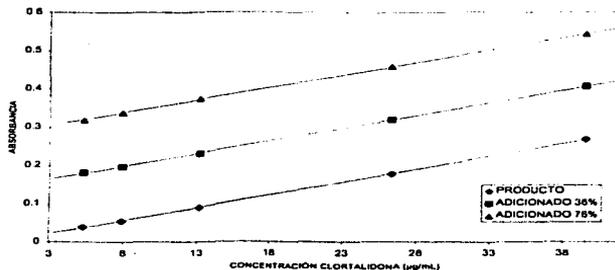


Linealidad del método producto A. Diuprol



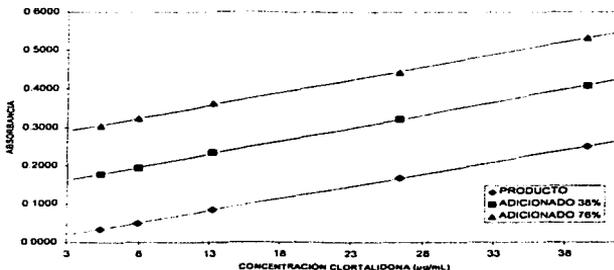
Linealidad del método producto B. Hidrons

LINEALIDAD DEL MÉTODO PRODUCTO D

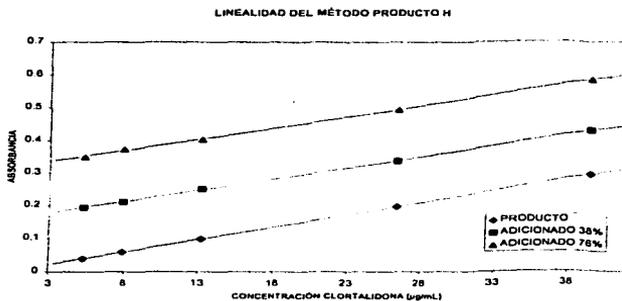


Linealidad del método producto D. Higrotón 50 (Innovador)

LINEALIDAD DEL MÉTODO PRODUCTO F



Linealidad del método producto F. Salmbest



Linealidad del método producto H. Sinhidrón

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



APÉNDICE III

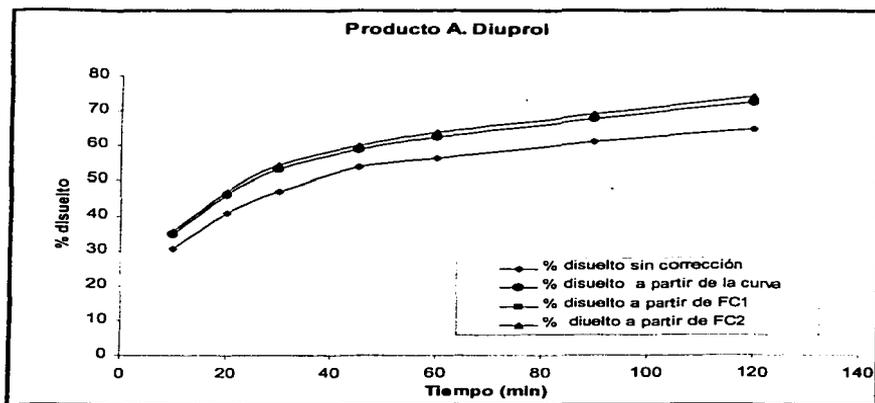


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

9. Apéndice III

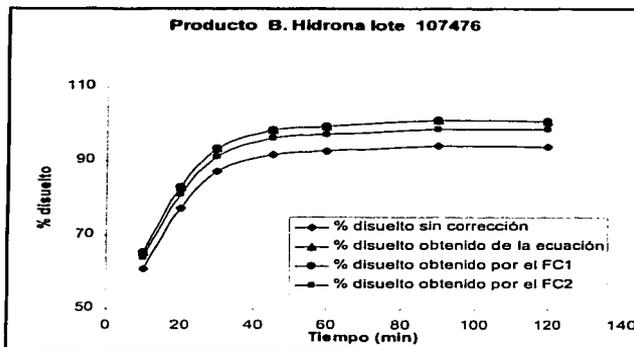
Comparación de perfiles y tablas de datos

Comparación de los perfiles de disolución obtenidos con las 4 ecuaciones estudiadas para cada producto

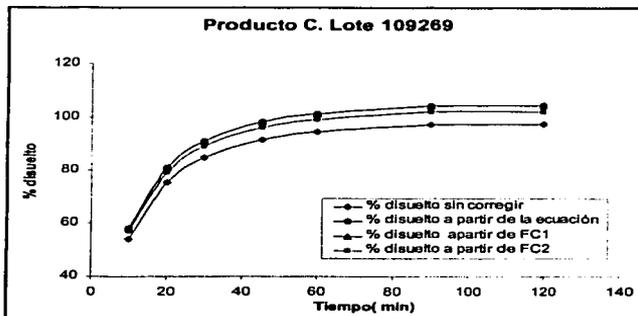


Comparación de los perfiles obtenidos con las 3 ecuaciones estudiadas para el producto A

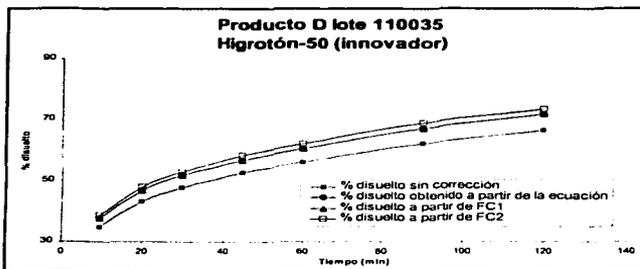
TESIS CON FALLA DE ORIGEN



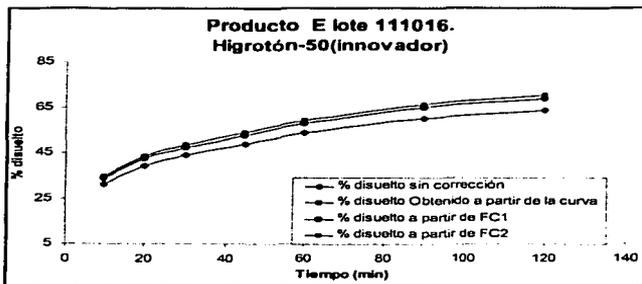
Comparación de los perfiles obtenidos con las 3 ecuaciones estudiadas para el producto B



Comparación de los perfiles obtenidos con las 3 ecuaciones estudiadas para el producto C

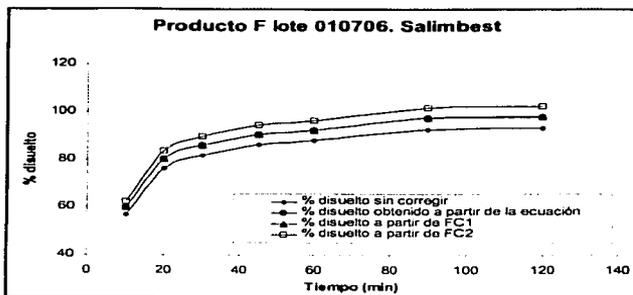


Comparación de los perfiles obtenidos con las 3 ecuaciones estudiadas para el producto D

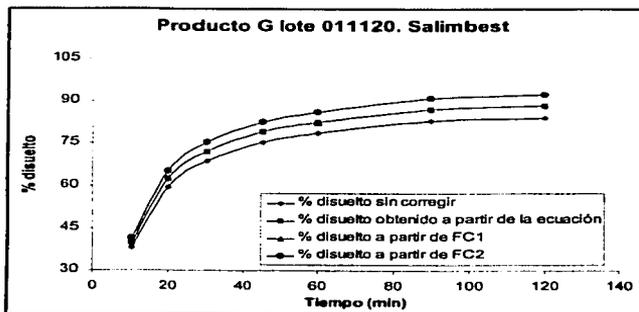


Comparación de los perfiles obtenidos con las 3 ecuaciones estudiadas para el producto E

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

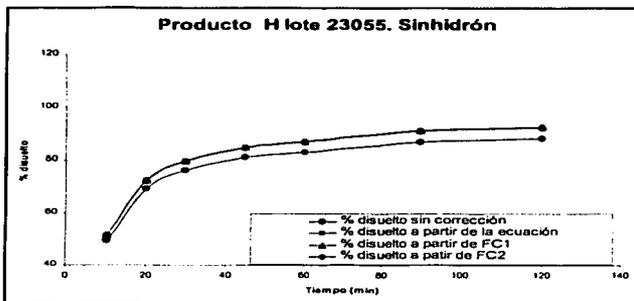


Comparación de los perfiles obtenidos con las 3 ecuaciones estudiadas para el producto F

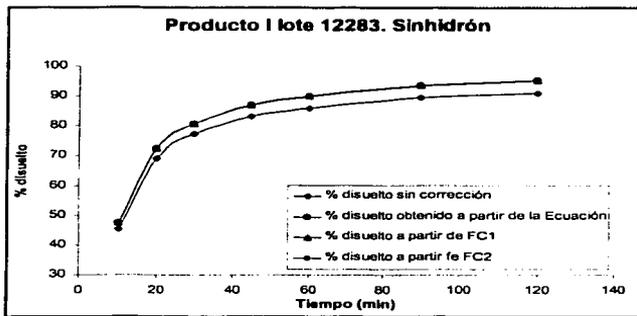


Comparación de los perfiles obtenidos con las 3 ecuaciones estudiadas para el producto G

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Comparación de los perfiles obtenidos con las 3 ecuaciones estudiadas para el producto H



Comparación de los perfiles obtenidos con las 3 ecuaciones estudiadas para el producto I

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tablas de resultados del porcentaje disuelto obtenido a partir de las diferentes ecuaciones

Producto A. Diuprol lote 1J1376

Tiempo	% disuelto sin corrección	% disuelto a partir de la ec. de la curva	% disuelto a partir de FC1	% disuelto a partir de FC2
10	30.41	34.70	34.70	35.43
20	40.64	45.90	45.90	46.87
30	46.89	53.06	53.05	54.17
45	53.62	58.57	58.57	59.80
60	56.10	62.22	62.21	63.53
90	60.85	67.51	67.51	68.93
120	64.37	72.33	72.33	73.85

Producto B Hidrona lote 107476

Tiempo	% disuelto sin corrección	% disuelto a partir de la ec. de la curva	% disuelto a partir de FC1	% disuelto a partir de FC2
10	60.94	65.47	65.47	64.05
20	77.29	82.98	82.98	81.18
30	87.13	93.35	93.35	91.33
45	91.74	98.31	98.30	96.18
60	92.74	99.43	99.43	97.28
90	94.09	100.90	100.90	98.72
120	93.91	100.79	100.79	98.62

Producto C. Hidrona lote 109269

Tiempo	% disuelto sin corrección	% disuelto a partir de la ec. de la curva	% disuelto a partir de FC1	% disuelto a partir de FC2
10	53.98	58.21	58.21	56.95
20	75.53	81.07	81.07	79.31
30	84.90	91.03	91.03	89.06
45	91.74	98.28	98.28	96.16
60	94.54	101.27	101.27	99.08
90	97.39	104.37	104.37	102.11
120	97.48	104.47	104.47	102.22

Producto D. Higrotón lote 110035

Tiempo	% disuelto sin corrección	% disuelto a partir de la ec. de la curva	% disuelto a partir de FC1	% disuelto a partir de FC2
10	34.70	37.57	37.57	38.49
20	43.16	46.70	46.70	47.84
30	47.75	51.65	51.65	52.92
45	52.53	56.82	56.82	58.21
60	55.97	60.57	60.58	62.05
90	62.13	67.21	67.22	68.86
120	66.40	71.82	71.82	73.57

Producto E. Higrotón lote 111016

Tiempo	% disuelto sin corrección	% disuelto a partir de la ec de la curva	% disuelto a partir de FC1	% disuelto a partir de FC2
10	31.34	33.89	33.89	34.72
20	39.26	42.35	42.35	43.39
30	43.94	47.37	47.37	48.52
45	48.82	52.65	52.65	53.94
60	53.60	57.76	57.76	59.18
90	59.98	64.69	64.69	66.27
120	63.63	68.70	68.71	70.38

Producto F. Salimbest lote 010706

Tiempo	% disuelto sin corrección	% disuelto a partir de la ec. de la curva	% disuelto a partir de FC1	% disuelto a partir de FC2
10	56.81	59.71	59.71	62.33
20	76.25	80.07	80.08	83.59
30	81.82	85.86	85.86	89.62
45	86.27	90.51	90.51	94.48
60	88.00	92.36	92.37	96.41
90	92.70	97.46	97.46	101.73
120	93.14	97.94	97.95	102.23

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Producto G. Salimbest lote 011120

Tiempo	% disuelto sin corrección	% disuelto a partir de la ec. de la curva	% disuelto a partir de FC1	% disuelto a partir de FC2
10	37.89	39.71	39.71	41.46
20	59.39	62.35	62.35	65.09
30	68.68	72.08	72.08	75.24
45	75.45	79.16	79.17	82.64
60	78.72	82.60	82.60	86.22
90	83.17	87.28	87.29	91.11
120	84.22	88.42	88.42	92.29

Producto H. Sinhidrón lote 23055

Tiempo	% disuelto sin corrección	% disuelto a partir de la ec. de la curva	% disuelto a partir de FC1	% disuelto a partir de FC2
10	49.26	51.49	51.49	51.36
20	69.15	72.37	72.37	72.19
30	76.24	79.77	79.77	79.57
45	81.00	84.85	84.85	84.63
60	83.01	87.00	87.00	86.78
90	86.79	91.06	91.06	90.84
120	88.18	92.58	92.58	92.35

Producto I. Sinhidrón lote 12283

Tiempo	% disuelto sin corrección	% disuelto a partir de la ec de la curva	% disuelto a partir de FC1	% disuelto a partir de FC2
10	45.36	47.44	47.44	47.32
20	69.25	72.49	72.49	72.31
30	77.32	80.91	80.91	80.71
45	83.13	87.05	87.05	86.83
60	85.86	89.93	89.93	89.71
90	89.45	93.75	93.75	93.52
120	90.95	95.33	95.33	95.09

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Absorbancias obtenidas para cada vaso en los permisos

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Producto A. Diuprol lote 1J1376

tiempo	vaso1	vaso2	vaso3	vaso4	vaso5	vaso6	vaso7	vaso8	vaso9	vaso10	vaso11	vaso12
10	0.1351	0.1131	0.1160	0.1162	0.1115	0.1019	0.1225	0.1060	0.1245	0.1186	0.1241	0.1034
20	0.1797	0.1497	0.1545	0.1554	0.1465	0.1419	0.1647	0.1429	0.1663	0.1558	0.1583	0.1412
30	0.2079	0.1762	0.1812	0.1798	0.1678	0.1622	0.1891	0.1639	0.1874	0.1827	0.1795	0.1638
45	0.2291	0.1936	0.2014	0.2005	0.1909	0.1809	0.2126	0.1856	0.2101	0.2064	0.1995	0.1794
60	0.2434	0.2033	0.2150	0.2135	0.2066	0.1925	0.2305	0.2012	0.2244	0.2229	0.2165	0.1935
90	0.2641	0.2192	0.2348	0.2363	0.2254	0.2112	0.2469	0.2161	0.2447	0.2441	0.2288	0.2101
120	0.2847	0.2315	0.2505	0.2531	0.2373	0.2302	0.2627	0.2261	0.2571	0.2548	0.2415	0.2148

Producto B. Hidrona lote 107476

tiempo	vaso1	vaso2	vaso3	vaso4	vaso5	vaso6	vaso7	vaso8	vaso9	vaso10	vaso11	vaso12
10	0.2508	0.2401	0.2471	0.2425	0.2476	0.2357	0.2571	0.2350	0.2405	0.2405	0.2399	0.2321
20	0.3074	0.2887	0.3104	0.2919	0.2987	0.2784	0.3239	0.3184	0.3203	0.3260	0.3155	0.3145
30	0.3525	0.3397	0.3552	0.3360	0.3481	0.3382	0.3502	0.3475	0.3464	0.3517	0.3479	0.3466
45	0.3696	0.3590	0.3718	0.3518	0.3685	0.3585	0.3686	0.3676	0.3637	0.3702	0.3678	0.3648
60	0.3698	0.3639	0.3736	0.3538	0.3708	0.3640	0.3710	0.3749	0.3689	0.3750	0.3736	0.3718
90	0.3722	0.3684	0.3783	0.3595	0.3769	0.3694	0.3774	0.3809	0.3729	0.3802	0.3790	0.3810
120	0.3706	0.3674	0.3772	0.3585	0.3755	0.3683	0.3755	0.3792	0.3744	0.3799	0.3816	0.3814

Producto C. Hidrona lote 109269

tiempo	vaso1	vaso2	vaso3	vaso4	vaso5	vaso6	vaso7	vaso8	vaso9	vaso10	vaso11	vaso12
10	0.2064	0.2097	0.2199	0.2158	0.2146	0.2097	0.2190	0.2212	0.2135	0.2220	0.2218	0.2104
20	0.2956	0.2917	0.3113	0.3013	0.3018	0.2918	0.3058	0.3079	0.2921	0.3058	0.3062	0.2983
30	0.3332	0.3263	0.3493	0.3372	0.3406	0.3305	0.3509	0.3449	0.3261	0.3431	0.3421	0.3327
45	0.3620	0.3561	0.3745	0.3633	0.3663	0.3538	0.3803	0.3790	0.3524	0.3703	0.3670	0.3579
60	0.3771	0.3674	0.3844	0.3722	0.3771	0.3659	0.3929	0.3896	0.3651	0.3784	0.3760	0.3703
90	0.3890	0.3788	0.3947	0.3827	0.3874	0.3747	0.4035	0.4025	0.3760	0.3914	0.3899	0.3850
120	0.3857	0.3806	0.3959	0.3833	0.3895	0.3813	0.4027	0.4003	0.3742	0.3924	0.3876	0.3849

Producto D. Higorotán lote 110035

tiempo	vaso1	vaso2	vaso3	vaso4	vaso5	vaso6	vaso7	vaso8	vaso9	vaso10	vaso11	vaso12
10	0.1451	0.1349	0.1300	0.1368	0.1412	0.1326	0.1381	0.1325	0.1377	0.1549	0.1508	0.1364
20	0.1853	0.1674	0.1604	0.1684	0.1735	0.1745	0.1776	0.1695	0.1632	0.1862	0.1889	0.1613
30	0.2082	0.1821	0.1774	0.1859	0.1909	0.1953	0.1938	0.1851	0.1769	0.2055	0.2086	0.1865
45	0.2287	0.1992	0.1957	0.2040	0.2156	0.2200	0.2096	0.2001	0.1919	0.2279	0.2297	0.2040
60	0.2446	0.2098	0.2108	0.2212	0.2352	0.2236	0.2229	0.2087	0.2031	0.2487	0.2469	0.2182
90	0.2769	0.2323	0.2342	0.2501	0.2628	0.2407	0.2553	0.2302	0.2214	0.2730	0.2728	0.2438
120	0.2950	0.2468	0.2486	0.2717	0.2827	0.2553	0.2758	0.2431	0.2430	0.2920	0.2904	0.2536

Producto E. Higrotón lote 111016

tiempo	vaso1	vaso2	vaso3	vaso4	vaso5	vaso6	vaso7	vaso8	vaso9	vaso10	vaso11	vaso12
10	0.1196	0.1293	0.1239	0.1229	0.1220	0.1267	0.1293	0.1194	0.1229	0.1295	0.1323	0.1304
20	0.1446	0.1686	0.1537	0.1557	0.1552	0.1506	0.1681	0.1486	0.1549	0.1546	0.1617	0.1671
30	0.1586	0.1923	0.1781	0.1686	0.1704	0.1622	0.1919	0.1731	0.1686	0.1691	0.1788	0.1944
45	0.1743	0.2125	0.2016	0.1790	0.1875	0.1787	0.2177	0.1900	0.1891	0.1936	0.2013	0.2163
60	0.2041	0.2357	0.2293	0.2067	0.2078	0.1961	0.2285	0.2029	0.2003	0.2133	0.2179	0.2273
90	0.2291	0.2579	0.2583	0.2415	0.2339	0.2148	0.2487	0.2190	0.2288	0.2448	0.2491	0.2548
120	0.2413	0.2688	0.2746	0.2664	0.2506	0.2260	0.2661	0.2288	0.2453	0.2638	0.2689	0.2599

Producto F. Salimbest lote 010706

tiempo	vaso1	vaso2	vaso3	vaso4	vaso5	vaso6	vaso7	vaso8	vaso9	vaso10	vaso11	vaso12
10	0.2317	0.1701	0.2483	0.2451	0.2489	0.2197	0.2137	0.2225	0.2228	0.2180	0.2336	0.2096
20	0.2909	0.2865	0.3101	0.3081	0.3123	0.2910	0.3017	0.2903	0.3121	0.3181	0.3049	0.2695
30	0.3073	0.3260	0.3232	0.3264	0.3362	0.3126	0.3250	0.3135	0.3348	0.3340	0.3182	0.2972
45	0.3279	0.3552	0.3378	0.3412	0.3526	0.3250	0.3437	0.3376	0.3491	0.3481	0.3325	0.3126
60	0.3438	0.3665	0.3434	0.3451	0.3608	0.3345	0.3515	0.3451	0.3526	0.3513	0.3401	0.3214
90	0.3503	0.3737	0.3546	0.3540	0.3721	0.3426	0.3763	0.3669	0.3862	0.3837	0.3724	0.3435
120	0.3516	0.3675	0.3519	0.3546	0.3728	0.3425	0.3762	0.3751	0.3918	0.3900	0.3740	0.3490

Producto G. Salimbest lote 011120

tiempo	vaso1	vaso2	vaso3	vaso4	vaso5	vaso6	vaso7	vaso8	vaso9	vaso10	vaso11	vaso12
10	0.1753	0.1347	0.1158	0.1609	0.1458	0.1355	0.1514	0.1361	0.1678	0.1644	0.1464	0.1573
20	0.2629	0.2153	0.2215	0.2401	0.2202	0.2037	0.2581	0.2275	0.2416	0.2554	0.2363	0.2221
30	0.2981	0.2544	0.2660	0.2770	0.2542	0.2393	0.2965	0.2701	0.2711	0.2870	0.2697	0.2581
45	0.3206	0.2900	0.2964	0.2991	0.2775	0.2765	0.3241	0.3004	0.2930	0.3112	0.2917	0.2755
60	0.3289	0.3053	0.3092	0.3117	0.2872	0.2907	0.3330	0.3203	0.3072	0.3228	0.3035	0.2941
90	0.3469	0.3274	0.3305	0.3255	0.3078	0.3061	0.3513	0.3362	0.3226	0.3438	0.3199	0.3075
120	0.3493	0.3292	0.3387	0.3308	0.3104	0.3082	0.3613	0.3383	0.3249	0.3462	0.3255	0.3136

Producto H. Sinhidrón lote 23055

tiempo	vaso1	vaso2	vaso3	vaso4	vaso5	vaso6	vaso7	vaso8	vaso9	vaso10	vaso11	vaso12
10	0.2232	0.2042	0.1751	0.2063	0.2024	0.2129	0.2128	0.1777	0.2015	0.1701	0.1846	0.1797
20	0.2903	0.2710	0.2656	0.2887	0.2793	0.2839	0.2991	0.2609	0.2649	0.2685	0.2687	0.2613
30	0.3164	0.2910	0.2945	0.3207	0.3182	0.3114	0.3352	0.2929	0.2865	0.2971	0.2935	0.2816
45	0.3382	0.3069	0.3128	0.3393	0.3297	0.3250	0.3586	0.3131	0.3041	0.3236	0.3167	0.3018
60	0.3486	0.3112	0.3242	0.3508	0.3364	0.3341	0.3625	0.3180	0.3142	0.3324	0.3248	0.3094
90	0.3637	0.3239	0.3358	0.3652	0.3499	0.3493	0.3824	0.3344	0.3288	0.3507	0.3448	0.3236
120	0.3693	0.3266	0.3416	0.3700	0.3532	0.3498	0.3898	0.3448	0.3372	0.3581	0.3519	0.3284



Producto I. Sinhidrón lote 12283

tiempo	vaso1	vaso2	vaso3	vaso4	vaso5	vaso6	vaso7	vaso8	vaso9	vaso10	vaso11	vaso12
10	0.1639	0.1883	0.1543	0.1901	0.1853	0.1779	0.2262	0.1797	0.1521	0.1909	0.1705	0.1870
20	0.2775	0.2938	0.2770	0.2565	0.2825	0.2735	0.2819	0.2692	0.2797	0.2800	0.2700	0.2764
30	0.3162	0.3119	0.3170	0.2759	0.3152	0.3061	0.3062	0.3015	0.3257	0.3094	0.2984	0.3081
45	0.3368	0.3344	0.3424	0.2945	0.3385	0.3282	0.3284	0.3297	0.3573	0.3278	0.3238	0.3300
60	0.3508	0.3451	0.3534	0.3002	0.3486	0.3331	0.3350	0.3418	0.3756	0.3425	0.3339	0.3424
90	0.3641	0.3570	0.3717	0.3168	0.3635	0.3486	0.3491	0.3583	0.3914	0.3560	0.3497	0.3508
120	0.3697	0.3616	0.3789	0.3197	0.3699	0.3507	0.3542	0.3641	0.3973	0.3633	0.3536	0.3651

