



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

*"ESTUDIO COMPARATIVO DE LA INFLUENCIA DEL pH EN
LA DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS CONTENIENDO
SULINDACO"*

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A
LIBIA MAGDALENA JIMÉNEZ DÍAZ



MÉXICO, D.F.



2004

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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


Jurado asignado:

Presidente	Prof. Helgi Helen Jung Cook
Vocal	Prof. Sofia Margarita Rodriguez Alvarado
Secretario	Prof. Lauro Misael del Rivero Ramirez
1er. Suplente	Prof. Liz Jannet Medina Reyes
2º. Suplente	Prof. Luis Jesús García Aguirre

Sitio donde se desarrolló el tema

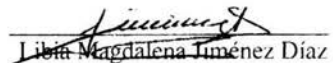
Laboratorio 112 de Biofarmacia.
Edificio "E". Facultad de Química. UNAM

Asesor del tema



Dra. Helgi Helen Jung Cook

Sustentante



Lilia Magdalena Jiménez Díaz

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a la vida, porque tengo la gran dicha de ser parte de una maravillosa familia, en la que he aprendido a reír, confiar, compartir, llorar y sobre todo a amar.

Agradezco a mis padres, ya que siempre me han impulsado a seguir adelante y a superar las adversidades que se presentan a lo largo de la vida. Que han estado conmigo en cada paso y me han apoyado en cada decisión que he tomado.

A ti mamá, te agradezco la entrega de todos estos años, tu ejemplo de vida y tu extraordinaria muestra de coraje de seguir aferrándote a la vida demostrándonos en todo momento tu amor y deseo de seguir siempre a nuestro lado.

A ti papá, te agradezco el apoyo incondicional que me has brindado, tu ejemplo de vida en el que siempre buscas seguir adelante y sobre todo por tu amor y cuidado a nuestra familia, por estar siempre a nuestro lado.

Agradezco a mis hermanos que me han brindado la oportunidad de compartir la vida y aprender con ellos, a los cuales les doy también las gracias por sus palabras en los momentos felices y difíciles en mi vida:

Lucero, te agradezco las palabras de aliento y consuelo cuando lo he necesitado, por las risas y bromas que a lo largo de nuestra vida hemos compartido, pero también te agradezco por tu ejemplo, porque siempre te estas esforzando por alcanzar lo que deseas.

René, porque sin importar lo que sucede siempre estás a mi lado, como yo lo estoy en el tuyo, por existir y ser mi hermanito.

Brenda, porque sin esperarte llegaste a mi vida y desde entonces he tenido la fortuna de que seas mi hermana, la más pequeña, pero nunca menos querida, para caminar juntas por la vida.

Agradezco a mis abuelos, porque han formado, cuidado y sobre todo amado a mis padres:

A ti mamá Cruz, porque desde mi niñez te has preocupado en cuidarme y llenarme de amor, porque cuando llego a casa tu también estás ahí.

A ti mamá Joaquinita, porque a lo largo de mi vida me has brindado tu amor, porque con sólo tu mirada me haces feliz.

A ti papá Felipe, porque siempre supiste como hacerme reír, y porque veo en tu rostro la maravilla que es vivir.

A ti papá Tomás, porque siempre has estado presente en mi vida.

También les doy las gracias:

A mis primos, porque reí y jugué con ellos.

A todos los amigos con los que he compartido parte de mi vida y que me han permitido formar parte de su vida.

A todos los maestros que me han formado a lo largo de mi vida.

A las personas con las que conviví en el desarrollo de este trabajo:

A la maestra Helgi por haberme permitido trabajar con ella, por apoyarme y por haberse tomado el tiempo para escucharme y aconsejarme.

A todos los profesores: Lourdes, Inés, Juan M., José M., y en especial a la maestra Margarita, porque el haber trabajado con ella fue una experiencia enriquecedora, y aún más satisfactorias fueron todas las conversaciones en las que me escuchó y aconsejó.

A los miembros del jurado que me apoyaron en la revisión del presente trabajo.

A todas las personas con las que conviví en el laboratorio, sobre todo a los que en algún momento me escucharon, aconsejaron y apoyaron.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
1.0 Introducción y objetivos.....	1
2.0 Generalidades	4
2.1 Antecedentes.....	5
2.2 Disolución	6
2.2.1 Factor de similitud	7
2.2.2 Factores que afectan la disolución	8
2.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)	10
2.4 Monografía del Sulindaco	13
3.0 Parte experimental	17
3.1 Selección de los productos	18
3.2 Pruebas de control de calidad	18
3.2.1 Valoración.....	18
3.2.2 Uniformidad de dosis.....	21
3.3 Validación del método analítico	21
3.3.1 Equipo.....	21
3.3.2 Reactivos y sustancias de referencia.....	22
3.3.3 Preparación de los medios de disolución	22
3.3.4 Preparación de soluciones de referencia	23
3.3.5 Linealidad del sistema	24
3.3.6 Precisión del sistema	25
3.3.7 Preparación de las soluciones	25
3.3.8 Especificidad del método	26

3.3.9	Linealidad del método	26
3.3.10	Exactitud del método	27
3.3.11	Precisión del método	27
3.3.12	Estabilidad del Sulindaco	27
3.3.13	Selección del tipo de filtro	28
3.4	Estudio de perfil de disolución	29
4.0	Resultados	32
4.1	Control de calidad	33
4.2	Validación del método analítico	34
4.2.1	Validación del sistema	34
4.2.2	Validación del método analítico	38
4.2.2.1	Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	39
4.2.2.2	Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	43
4.2.2.3	Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	47
4.2.2.4	Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	51
4.3	Selección del tipo de filtro	55
4.4	Estudios de perfil de disolución	55
4.4.1	Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	56
4.4.2	Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	58
4.4.3	Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	60
4.4.4	Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	62
5.0	Análisis de resultados	64
5.1	Control de calidad	65
5.1.1	Valoración	65
5.1.2	Uniformidad de dosis	65

5.2 Validación del método analítico	66
5.2.1 Validación del sistema	66
5.2.1.1 Linealidad	66
5.2.1.2 Precisión	66
5.2.2 Validación del método analítico	66
5.2.2.1 Linealidad	66
5.2.2.2 Exactitud	67
5.2.2.3 Precisión	67
5.2.2.4 Especificidad	67
5.2.2.5 Estabilidad	67
5.2.3 Evaluación del filtro	68
5.3 Estudios de perfil de disolución	68
5.3.1 Perfiles de disolución	68
5.3.1.1 Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	68
5.3.1.2 Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	69
5.3.1.3 Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	69
5.3.1.4 Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	70
5.3.2 Factor de similitud	70
5.3.3 Cinéticas de disolución	72
5.3.3.1 Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	72
5.3.3.2 Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	75
5.3.3.3 Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	78
5.3.3.4 Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	80
6.0 Conclusiones	82
7.0 Bibliografía	84
8.0 Apéndices	88

LISTA DE TABLAS

No.	Contenido	Pág.
1	Medicamentos utilizados en el estudio	18
2	Curva de calibración (Validación del sistema)	24
3	Curva de calibración (Validación del método)	26
4	Resultados de valoración.....	33
5	Uniformidad de dosis	33
6	Resultados de la linealidad del sistema	34
7	Resultados de la precisión del sistema	35
8	Resultados de la linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	39
9	Resultados de la exactitud del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	40
10	Resultados de la precisión del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	41
11	Resultados de los espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	41
12	Estabilidad de la muestra en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	42
13	Resultados de la linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	43
14	Resultados de la exactitud del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	44
15	Resultados de la precisión del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	45
16	Resultados de los espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	45

17	Estabilidad de la muestra en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	46
18	Resultados de la linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	47
19	Resultados de la exactitud del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	48
20	Resultados de la precisión del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	49
21	Resultados de los espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	49
22	Estabilidad de la muestra en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	50
23	Resultados de la linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	51
24	Resultados de la exactitud del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	52
25	Resultados de la precisión del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	53
26	Resultados de los espectros de absorción del Sulindaco en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	53
27	Estabilidad de la muestra en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	54
28	Influencia del filtro	55
29	Valores promedio del porcentaje disuelto de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	56
30	Valores promedio del porcentaje disuelto de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	58
31	Valores promedio del porcentaje disuelto de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	60
32	Valores promedio del porcentaje disuelto de los productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	62
33	Factor de similitud de los productos bajo estudio	71

34	Factor de similitud de los productos bajo estudio (SRF pH 7.2 vs SRF pH 6.8)	71
35	Porcentaje no disuelto de los diferentes productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	72
36	Determinación del modelo cinético de disolución de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2.....	72
37	Porcentaje no disuelto de los diferentes productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	75
38	Determinación del modelo cinético de disolución de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	75
39	Porcentaje no disuelto de los diferentes productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	78
40	Determinación del modelo cinético de disolución de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	78
41	Porcentaje no disuelto de los diferentes productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	80
42	Determinación del modelo cinético de disolución de los productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	80

LISTA DE FIGURAS

No.	Contenido	Pág.
1	Linealidad del sistema para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	36
2	Linealidad del sistema para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	36
3	Linealidad del sistema para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	37

4	Linealidad del sistema para la cuantificación de Sulindaco en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	37
5	Linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	40
6	Espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	41
7	Linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	44
8	Espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	45
9	Linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	48
10	Espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	49
11	Linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	52
12	Espectros de absorción del Sulindaco en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	53
13	Perfiles de disolución en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	57
14	Perfiles de disolución en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	59
15	Perfiles de disolución en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	61
16	Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	63
17	Cinética de disolución del producto A en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	73
18	Cinética de disolución del producto B en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	73
19	Cinética de disolución del producto C en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2	74
20	Cinética de disolución del producto A en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	76
21	Cinética de disolución del producto B en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	76
22	Cinética de disolución del producto C en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8	77
19	Cinética de disolución de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5	79
20	Cinética de disolución de los productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2	81

INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN

Como consecuencia de la reforma de la Ley General de Salud en 1997 y la inclusión de los requisitos para la incorporación de las especialidades farmacéuticas al Catálogo de Genéricos Intercambiables en el Reglamento de Insumos para la Salud, en mayo de 1999 se publicó la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos que deben seguir los terceros autorizados para demostrar que un medicamento es intercambiable.

El Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud son quienes determinan, periódicamente, las pruebas que deberán aplicarse para considerar a los medicamentos como intercambiables, dándolas a conocer a través del Diario Oficial de la Federación mediante el “Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables donde se determinan las pruebas que deberán aplicarse”, clasificando a los medicamentos en tres categorías: A, B y C.

Debido a que la absorción del principio activo luego de su administración oral depende de su liberación de la forma farmacéutica, en la Farmacopea (FEUM) se encuentra establecida la prueba de disolución, que es una prueba puntual que permite evaluar la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado.

La FDA publicó en agosto del 2000 la guía “Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System” en la que se propone la exención de estudios *in vivo* tomando como base el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB).

Esta guía indica que para aquellos fármacos que presenten alta solubilidad – alta permeabilidad, el perfil de disolución en el rango de pH de 1 – 7.5 puede ser utilizado como sustituto de un estudio *in vivo*.

El Sulindaco es un antiinflamatorio de tipo no esterooidal (AINE) utilizado en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, bursitis, tendinitis y artritis gotosa aguda, debido a su efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético.

Al revisar el “Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables donde se determinan las pruebas que deberán aplicarse”, se encontró que el Sulindaco en presentación tabletas se encuentra clasificando dentro de la categoría B.

Los objetivos del presente trabajo fueron:

- Evaluar la calidad del fármaco (Sulindaco) en forma farmacéutica tabletas conteniendo 200 mg.
- Determinar si la aplicación de la prueba de perfil de disolución de la FEUM 7ª edición es adecuada para demostrar la intercambiabilidad de productos que contienen Sulindaco.
- Comparar los resultados de disolución obtenidos al emplear el método farmacopeico (FEUM 7ª edición), una Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8, Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 y Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2 como medio de disolución.

GENERALIDADES

2.0 GENERALIDADES

2.1 ANTECEDENTES

El 19 de marzo de 1998, el Diario Oficial de la Federación publicó el “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 aplicarse”, donde los medicamentos fueron clasificados en tres categorías, siendo los requisitos y pruebas las que se exponen a continuación:

CATEGORÍA A.- Los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia son:

- 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.
- f) Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de la partícula es equivalente con el innovador.

CATEGORÍA B.- Todos los medicamentos sólidos orales que deberán someterse a pruebas de perfil de disolución.

CATEGORÍA C.- Los medicamentos que deberán someterse a estudios de bioequivalencia y que son:

- a) Los medicamentos sólidos orales, con fármacos que requieran 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, que tienen problemas de biodisponibilidad, como es el caso cuando presentan una pobre absorción, un efecto de primer paso acentuado, metabolismo hepático mayor al 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 presenten una proporción elevada de excipientes respecto del principio activo.
- g) Los medicamentos que sean de administración tópica para efecto sistémico, supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosas 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 demostrar mediante un estudio de biodisponibilidad su no absorción.
- 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.

De acuerdo a la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, el Sulindaco se encuentra clasificado dentro de la categoría B que requiere de una prueba de perfil de disolución para su inclusión.

2.2 DISOLUCIÓN

Disolución: es el proceso por el cual una sustancia sólida al entrar en contacto con el disolvente se dispersa obteniendo así una solución homogénea. ^(1,2)

Un fármaco, luego de su administración oral, debe encontrarse en solución para poder ser absorbido, siendo este proceso influenciado por las propiedades fisicoquímicas del mismo y la forma farmacéutica.

Es por ello que la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* constituye una herramienta predictiva del comportamiento *in vivo*, si el paso limitante de la absorción es la disolución.

En una prueba de disolución se cuantifica el fármaco en solución en un solo tiempo; es decir, se trata de una prueba puntual, ya que evalúa la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado, pero no proporciona información de la velocidad a la cual este se disuelve.

Es un requerimiento farmacopeico y constituye una herramienta útil en el desarrollo de productos farmacéuticos al proveer información de factores que influyen en la biodisponibilidad del fármaco; también es una prueba útil en el control de calidad, asegurando que el fármaco contenido en la forma farmacéutica será liberado, disuelto y absorbido para poder ejercer su efecto terapéutico.

En una prueba de perfil de disolución la cuantificación se lleva a cabo a diferentes tiempos, con el fin de tener un seguimiento de la liberación del fármaco a lo largo del tiempo.

2.2.1 Factor de similitud

El porcentaje disuelto se calcula con respecto a la cantidad nominal del fármaco. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual al 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual al 10% en los tiempos subsecuentes, se pueden comparar los perfiles de disolución mediante la utilización del factor de similitud (f_2), cuya fórmula es la siguiente:

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

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo

R_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del producto de referencia

P_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del producto de prueba

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

2.2.2 Factores que afectan la disolución ^(1,2)

2.2.2.1 Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco

▪ Polimorfismo

Las formas polimórficas, amorfas y cristalinas ejercen un efecto significativo en la solubilidad y por lo tanto en el grado de disolución de un fármaco. Se ha demostrado que las formas amorfas de un fármaco usualmente presentan mayor solubilidad y grado de disolución en comparación con la que presenta la forma cristalina, como por ejemplo en el caso del fenobarbital, griseofulvina y novobiocina.

▪ Tamaño de partícula

Un aumento del área superficial de las partículas que intervienen en el proceso de disolución determina un incremento proporcional en la velocidad de éste

Dado que el por ciento disuelto es directamente proporcional al área superficial del fármaco, al aumentar el área superficial efectiva se aumenta la disolución de fármacos.

▪ Forma anhidra o hidratada

Las formas solvatadas son aquellas que incorporan moléculas de disolvente en su estructura cristalina, siendo los hidratos los solvatos más comunes. Higuchi y Shefter ⁽¹⁾, mostraron que la forma anhidra se disuelve con mayor rapidez que la forma hidratada; por ejemplo, Poole, *et al.*, encontró que la forma anhidra de la ampicilina presentaba una solubilidad y disolución acuosa mayor que la ampicilina trihidratada.

▪ Formación de sales

Con la formación de sales se transforma a un fármaco ácido o básico poco ionizado en una sal ionizada y así se aumenta el grado en que se disuelve. Nelson ⁽¹⁾, estudió el grado de disolución de muchos ácidos débiles y de sus respectivas sales de sodio en soluciones acuosas teniendo valores de

pH correspondientes a los fluidos gastrointestinales; en todos los casos, el grado de disolución de las sales fueron mayores.

▪ Ácido, base

La velocidad de disolución para un ácido débil será mayor en un medio de pH elevado, ya que existe una mayor proporción de su forma ionizada, ocurriendo lo contrario con las bases débiles, cuya velocidad de disolución se incrementa a medida que disminuye el pH. Es por ello que la variación de pH modifica la velocidad de disolución.

2.2.2.2 Factores relacionados con la formulación del medicamento

El efecto de la incorporación de excipientes en la formulación, se observa claramente en la modificación del grado de disolución que presenta el fármaco puro luego de mezclarlo con excipientes como: lubricantes, diluyentes, desintegrantes, agentes granulantes, entre otros.

Como ejemplo se puede citar que en la preparación de tabletas y cápsulas, los diluyentes y desintegrantes comúnmente utilizados (como lactosa y almidón) influyen en el grado de disolución: al aumentar el contenido de almidón de un 5% - 20%, se incrementó la velocidad de disolución de tabletas de ácido salicílico (Levy).⁽²⁾

Otro ejemplo lo constituye la utilización de almidón de papa como agente desintegrante, Bolluis encontró como resultado una rápida desintegración y disolución de la tableta.

El estearato de magnesio que se utiliza como lubricante (reducir fricción previniendo la adhesión) retarda la velocidad de disolución de las tabletas debido a su carácter hidrofóbico.

2.2.2.3 Factores relacionados con la manufactura del medicamento

Los métodos utilizados en el proceso de fabricación, como la fuerza utilizada en la compresión y el método de granulación afectan la velocidad de disolución de las tabletas.

El proceso de granulación puede influenciar de una forma marcada en el grado de disolución de las tabletas; por ejemplo, la granulación por vía húmeda, generalmente, mejora el grado de disolución de fármacos poco solubles al impartirle propiedades hidrofílicas a la superficie de los granulados.

Ganderton y colaboradores ⁽²⁾, señalan que con una débil fuerza de compresión disminuye la velocidad de disolución del principio activo. Con una fuerza de compresión más elevada, la velocidad de disolución aumenta hasta un nivel máximo y luego desciende nuevamente. Estos autores atribuyeron este comportamiento a una diferencia en la velocidad de penetración del líquido al interior de los comprimidos para lograr su desintegración primaria, seguida de una fragmentación de los gránulos en la que se libera el fármaco al medio de disolución.

2.2.2.4 Factores relacionados con el equipo

Para el estudio de disolución se hace uso de aparatos que pueden influenciar negativamente en el resultado si no se controlan aspectos como la excentricidad, vibración, centrado de los vasos, variaciones en la temperatura del medio de disolución en varias posiciones (de los vasos), vibración externa, intensidad de la agitación, entre otras que pueden ser minimizadas pero nunca eliminadas.

2.3 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO (SCB) ^(8, 9, 15, 26, 27)

En agosto del 2000 la FDA publicó la guía "Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System"; que proporciona las recomendaciones para la exención de los estudios de biodisponibilidad (BA) y/o bioequivalencia (BE) para formas orales sólidas de liberación inmediata (IR). ⁽⁹⁾

Esta guía explica cuándo se puede solicitar bioexenciones para formas orales sólidas de liberación inmediata (IR) en base a un método llamado Sistema de Clasificación de Biofarmacéutico (SCB).

El BCS es una herramienta utilizada para la clasificación de los fármacos en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal, en base al reconocimiento de que son tres los factores principales que gobiernan la velocidad y absorción del fármaco a partir de formas orales sólidas de IR: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	IVIVC
I	Alta	Alta	Correlación (si la disolución es el paso limitante)
II	Baja	Alta	Se espera una IVIVC
III	Alta	Baja	Muy pequeña o nula IVIVC
IV	Baja	Baja	Muy pequeña o nula IVIVC

La FDA define a la correlación in vitro - in vivo (IVIVC) como un modelo matemático de carácter predictivo que describe la relación entre una propiedad in vitro (grado en que se disuelve o libera un fármaco) de una forma farmacéutica y una respuesta in vivo (concentración del fármaco en plasma o la cantidad de fármaco absorbido).

Por lo tanto, el objetivo principal de establecer una IVIVC, es el uso de la prueba de disolución como sustituto de un estudio en humanos (bioequivalencia). Esta prueba no puede ser utilizada en aquellos fármacos que presentan diferentes mecanismos de liberación.

Cuando la disolución in vivo de una forma farmacéutica oral sólida de IR es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el fármaco tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y el grado de absorción del fármaco dependan de la disolución y/o el tiempo de tránsito gastrointestinal del fármaco. En base a esto, es posible que los fármacos Clase I no requieran del estudio de bioequivalencia, siempre y cuando los ingredientes activos utilizados en la forma farmacéutica no afecten de manera significativa la absorción del principio activo.

Para los fármacos de Clase II, el paso limitante para la absorción del fármaco es la disolución del fármaco. En estos casos se requiere de un estudio en humanos; sin embargo se puede esperar una correlación IVIV.

En el caso de los fármacos Clase III, el paso limitante es la permeabilidad, por lo que es difícil obtener una correlación IVIV.

Y finalmente los fármacos Clase IV, presentan problemas significativos para una liberación oral efectiva.

Los métodos recomendados para determinar solubilidad, permeabilidad y disolución in vitro son:

A. Solubilidad

Uno de los objetivos del BCS es el determinar la solubilidad de equilibrio de un fármaco bajo condiciones de pH fisiológicas. El perfil de solubilidad y pH del fármaco probado deberá determinarse a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ en un medio acuoso con un pH en el intervalo de 1 a 7.5. Se deberá evaluar un número suficiente de condiciones de pH para definir con precisión el perfil de solubilidad y pH. El número de condiciones de pH para una determinación de solubilidad puede basarse en las características de ionización de la sustancia medicamentosa probada. Por ejemplo, cuando el pKa de un fármaco está en el rango de 3 a 5, se deberá determinar la solubilidad a $\text{pH} = \text{pKa}$, $\text{pH} = \text{pKa} + 1$, $\text{pH} = \text{pKa} - 1$, y a $\text{pH} = 1$ y 7.5.

Asimismo, se recomienda realizar un mínimo de tres determinaciones de solubilidad en cada condición de pH. Un fármaco se considera *altamente soluble* cuando la concentración más alta es soluble en medio acuoso en un volumen de 250 mL o inferior dentro de un intervalo de pH 1 a 7.5.

B. Permeabilidad

La permeabilidad se basa indirectamente en la medida de absorción (fracción de dosis absorbida, no biodisponibilidad sistémica) del fármaco en el ser humano y en mediciones de la velocidad de transferencia de masa a través de la membrana intestinal humana, estudios de perfusión intestinal in vivo o in situ en animales, estudios de permeabilidad a través de una monocapa de células intestinales humanas. Ante la ausencia de evidencia que sugiera inestabilidad en el sistema gastrointestinal, se considera que el fármaco es *altamente permeable* cuando la absorción en humanos es del 90% o más de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa.

C. Disolución

En esta guía ⁽⁹⁾, se considera que un medicamento de IR es de *disolución rápida* cuando se disuelve no menos del 85% de la cantidad nominal del fármaco se disuelve dentro de los 30 minutos; utilizando el Aparato I de la USP a 100 rpm ó el Aparato II a 50 rpm, en un volumen de 900 mL o inferior en cada uno de los siguientes medios: (1) 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) Solución Reguladora de pH 4.5; y (3) Solución Reguladora de pH 6.8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

Se deberán evaluar un mínimo de 12 unidades del medicamento de prueba y referencia y tomar las muestras en un número suficiente de intervalos para poder caracterizar de manera adecuada el perfil de disolución. Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución haciendo uso del factor de similitud (f_2) que es una medida de la similitud en el porcentaje (%) disuelto entre las dos curvas. Cuando en los productos tanto de prueba como de referencia se disuelve el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no se requiere realizar la comparación de perfiles con la prueba de f_2 .^(9, 14)

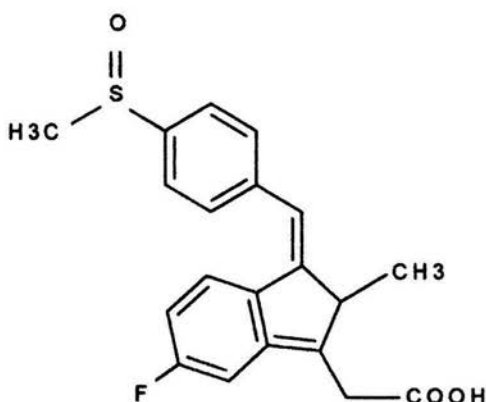
2.4 MONOGRAFÍA DEL SULINDACO^(3, 5, 10)

Propiedades químicas

- Nombre químico:

(1Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilén]-1H-indeno-3-acético

- Fórmula condensada: C₂₀H₁₇FO₂S
- Peso molecular: 356.42 g/mol
- Fórmula desarrollada



Propiedades físicas

- **Descripción:** Polvo cristalino amarillo e inodoro
- **Solubilidad**

Ligeramente soluble en acetato de etilo, acetona y cloroformo, moderadamente soluble en metanol, alcohol USP. Prácticamente insoluble en agua a pH < 4.5. La solubilidad se incrementa al incrementarse el pH a 7.0 (~3.0 mg/mL).

- **Punto de fusión:** 182-185°C
- **pKa:** (25 °C) 4.7

Propiedades farmacológicas ^(4, 5, 17, 19, 20)

I. Uso terapéutico y dosificación

El Sulindaco es un fármaco antiinflamatorio de tipo no esterooidal (AINE) que se utiliza principalmente en el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante. También se ha utilizado exitosamente en el tratamiento de la gota.

La dosificación comúnmente utilizada para los adultos es de 150 a 200 mg dos veces al día.

II. Mecanismo de acción

Existen diversas propuestas de los mecanismos de acción que explican su actividad analgésica.

Una propuesta, reside en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa responsable de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas.

Otra forma en que los AINES ejercen su actividad analgésica, es mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, porque se cree que los receptores del dolor son sensibles a las prostaglandinas.

El metabolito sulfuro es 500 veces más potente como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas que el Sulindaco. ⁽¹³⁾

III. Farmacocinética

El Sulindaco es un antiinflamatorio de tipo no esterooidal (AINE) que pertenece a la clase del ácido acético. ⁽¹⁸⁾ A pH 7.4, la solubilidad del Sulindaco es de 3.3 mg/mL. Debido a esta alta solubilidad y su carácter lipofílico (coeficiente de partición octanol: agua a pH 7.2 de 1.52), el Sulindaco se absorbe adecuadamente. ⁽²⁰⁾

Tras su absorción, el Sulindaco sufre dos biotransformaciones: una reducción reversible que da lugar al metabolito sulfuro (metabolito activo) y una oxidación irreversible en la que se forma el metabolito sulfona (metabolito inactivo).

Después de su administración oral, alrededor de un 90% del fármaco se absorbe vía difusión pasiva.

Las concentraciones plasmáticas máximas del Sulindaco se alcanzan luego de 1 hora, mientras que la de los metabolitos se alcanza de 2 a 4 horas. Los alimentos disminuyen las concentraciones plasmáticas del Sulindaco y del metabolito sulfuro, retardan el tiempo máximo de concentración (t_{max}) y reducen el área bajo la curva (ABC).

La vida media del Sulindaco es de alrededor de 7 horas, mientras que el metabolito activo (sulfuro) tiene una vida media de alrededor de 16.4 horas. Tanto el Sulindaco como sus metabolitos sulfuro y sulfona se unen extensamente a las proteínas plasmáticas en un 93.1, 95.4 y 97.9% respectivamente.

El Sulindaco y el metabolito sulfuro; así como sus conjugados se eliminan principalmente en la orina (~40 a 60 %). El metabolito sulfona y sus conjugados representan la fracción mayor excretados en la orina en una proporción de 20 y 30%. Alrededor del 25% se encuentra en las heces.

IV. Efectos adversos

Dentro de los efectos colaterales más frecuentes se encuentran los gastrointestinales que incluyen dolor abdominal, náuseas con o sin vómito, diarrea, estreñimiento, flatulencia, anorexia y cólicos; es por ello que está contraindicado en pacientes con hemorragia gastrointestinal activa.

También se han documentado efectos adversos cutáneos como erupción y prurito. En el sistema nervioso central: mareos, cefalea, nerviosismo, entre otros.

Usualmente para reducir el malestar gástrico se recomienda su administración después de haber consumido algún alimento, aunque ello puede retrasar la absorción y reducir su concentración en plasma.

V. Presentaciones comerciales

El Sulindaco se comercializa en el mercado en la forma farmacéutica de tabletas 200mg. ⁽⁴⁾

- CLINORIL, Tabletas, MSD
- COPAL, Tabletas, PROBIOMED
- SULINDACO, Tabletas, KENDRICK
- ATRISER, Tabletas, SERRAL
- CLISON, Tabletas, ALPHARMA
- VINDACIN, Tabletas, BEST

PARTE EXPERIMENTAL

3.0 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 SELECCIÓN DE LOS PRODUCTOS

Para el desarrollo de la parte experimental se seleccionaron tres presentaciones comerciales de tabletas de 200 mg de Sulindaco, las cuales se especifican en la tabla 1.

Tabla 1. Medicamentos utilizados en el estudio

LABORATORIO	NOMBRE COMERCIAL	TIPO DE MEDICAMENTO	NUMERO DE LOTE	CLAVE INTERNA
Merck Sharp & Dohme	Clinoril	Innovador	GA99A	A
Kendrick	Sulindaco	Genérico Intercambiable	3ES328 1	B
Best	Vindacin	Genérico de marca	021241	C

El producto Clinoril (A) se tomó como referencia.

3.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Las pruebas de control de calidad realizadas a los productos bajo estudio fueron las siguientes.

3.2.1 VALORACIÓN

3.2.1.1 Equipo

- Cromatógrafo de líquidos SHIMADZU modelo LC-10 AT, Sistema controlador modelo SCL-10A, Detector UV modelo SPD-10 AV, Auto Inyector modelo SIL-10 A.
- Columna L3 (Partículas de sílica porosa de 5 μ m de diámetro) Marca YMC-Pack SIL de 250 cm x 4.6 mm I.D.
- Balanza Analítica Sartorius modelo A210P
- Centrifuga Eppendorf modelo 5416

- Baño de ultrasonido Fisher Scientific modelo F S60
- Agitador Thermolyne Sybron modelo M37615

3.2.1.2 Reactivos

- Sulindaco, estandar de referencia, lote P0030121687, certificado analítico: valoración 100.7% calculado en base húmeda, donado por los Laboratorios Kendrick.
- Cloroformo HPLC Mallinckrodt, Lote 4443 KHMD
- Acetato de etilo HPLC Mallinckrodt, lote 3442 KTBK
- Ácido acético glacial J. T. Baker, lote Y45C60

3.2.1.3 Condiciones cromatográficas

Se utilizó un detector UV-VIS a una longitud de onda de 332 nm, una columna de 250 cm x 4.6 mm I.D., empacada con partículas de sílica porosa de 5 µm, 12nm; una velocidad de flujo de 2.0 mL/min.

3.2.1.4 Preparación de la fase móvil

Se mezcló cloroformo: acetato de etilo: ácido acético glacial (38:5:1), se filtró a través de una membrana y desgasificó utilizando un baño de ultrasonido en el cual se sonicó por 20 minutos.

3.2.1.5 Preparación de referencia

Se pesaron 12.5 mg de la sustancia de referencia de Sulindaco, se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 25 mL, se disolvieron y llevaron al aforo con la fase móvil y se mezcló. La concentración final fue de 0.5 mg/mL de Sulindaco.

3.2.1.6 Preparación de la muestra

Se pesaron 10 tabletas, se calculó el peso promedio y se trituraron hasta obtener un polvo fino homogéneo. Se pesó una cantidad equivalente a 25 mg de Sulindaco, se pasó a un matraz volumétrico de 50 mL, se agregó fase móvil (30 mL) y se sonicó por 15 min, se llevó a volumen con la fase móvil, se mezcló y centrifugó (2000 rpm por 7 minutos) una porción de esta solución hasta obtener un sobrenadante claro. La concentración final fue de 0.5 mg/mL de Sulindaco.

3.2.1.7 Procedimiento

Para evaluar la adecuabilidad del sistema se inyectó por quintuplicado un volumen igual a 10 μ L de la solución de referencia, se registraron los picos respuesta (Áreas). Posteriormente se inyectaron al cromatógrafo por separado y por triplicado volúmenes iguales (10 μ L) de la solución de referencia y de la muestra registrando los picos respuesta (Áreas).

3.2.1.8 Cálculos

A partir de los cromatogramas se calcularon las áreas bajo los picos. La cantidad de Sulindaco en la muestra se determinó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Cantidad (mg)} = D C (A_m / A_{ref})$$

Donde:

D = Factor de dilución de la muestra.

C = Cantidad de Sulindaco por mL en la solución de referencia

A_m = Área de la muestra

A_{ref} = Áreas de la referencia

La NOM-177-SSA1-1998 en el punto 6.1.1.5 establece que el porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos (90.0% al 110.0%) y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia.

3.2.2 UNIFORMIDAD DE DOSIS

Se pesaron individualmente 10 tabletas y calculó el peso promedio.

Utilizando el resultado de la valoración se calculó el contenido del ingrediente activo en cada una de las 10 tabletas suponiendo que el ingrediente activo estaba distribuido homogéneamente.

El contenido de Sulindaco en cada tableta se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ Sulindaco / tableta} = \frac{(\text{mg Sulindaco}) (\text{Peso tableta}) (100) \%}{(\text{Peso promedio}) (200 \text{ mg})}$$

Donde:

mg Sulindaco = Resultado de la valoración de Sulindaco

Peso tableta = Peso individual de cada tableta en mg

Peso promedio = Peso promedio de las 10 tabletas en mg

La cantidad de Sulindaco debe estar dentro del intervalo de 85.0% al 115.0% de la cantidad indicada en el marbete, y la DER debe ser menor o igual al 6.0%.

3.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE SULINDACO EN LOS DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCIÓN

Para llevar a cabo el presente trabajo se seleccionaron los siguientes medios de disolución: Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2, Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8, Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 y HCl 0.1N pH 1.2.

3.3.1 Equipo

- Balanza Analítica Sartorius modelo A210P
- Espectrofotómetro SHIMADZU modelo UV-1601
- Disolutor Vankel Modelo VK 7000-8
- Potenciómetro Thermo Orion modelo 410A+

- Micropipeta Eppendorf Research 5000
- Baño de ultrasonido Fisher Scientific modelo F S60
- Agitador Thermolyne Sybron modelo M37615
- Cronómetro Traceable, Control Company 5000
- Termómetro Brannan, división mínima 0.1 °C
- Muestreador de 10 cm de longitud Millipore
- Filtros de teflón Millipore
- Filtros de acetato de celulosa de 0.45µm
- Papel filtro Whatman número 42

3.3.2 Reactivos y sustancias de referencia

- Sulindaco, estándar de referencia, lote P0030121687, certificado analítico: valoración 100.7% calculado en base húmeda, donado por los Laboratorios Kendrick
- Fosfato de potasio monobásico, Sorensen's Mallinckrodt AR, Lote 7100 MVAP, PM 136.09 g/mol
- Hidróxido de sodio, J.T. Baker, Lote X29C54, PM 40.0 g/mol, 98.2%
- Fosfato dibásico de sodio heptahidratado, Mallinckrodt AR, Lote 7914 KJDD, PM 268.07 g/mol
- Ácido Clorhídrico, J.T. Baker, Lote V45C13, PM 36.46, 36.5 % -38.0 %

3.3.3 Preparación de los medios de disolución

- Fosfato monopotásico 0.2M

Se pesaron 27.2180g de fosfato de potasio monobásico, se transfirieron a un matraz volumétrico de 1000 mL y se llevó a volumen con agua.

- NaOH 0.2M

Se pesaron 8.1466g de hidróxido de sodio, se transfirieron a un matraz volumétrico de 1000 mL y se llevó a volumen con agua.

1. Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

Para preparar 1000 mL se mezclaron 250mL de fosfato monopotásico 0.2M y 173.5mL de hidróxido de sodio 0.2M, se llevó a volumen con agua.

2. Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

Para preparar 1000 mL se mezclaron 250mL de fosfato monopotásico 0.2M y 112mL de hidróxido de sodio 0.2M, se llevó a volumen con agua.

3. Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

Se disolvieron 35.81 g de fosfato dibásico de sodio y 13.61g de fosfato monobásico de potasio en agua para obtener 1000 mL.

4. HCl 0.1N pH 1.2

Se utilizaron 8.5 mL de ácido clorhídrico concentrado por cada 1000 mL.

3.3.4 Preparación de soluciones de referencia

- Preparación de la solución de referencia en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2 y Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

Se pesaron con exactitud 0.0100g del estándar de referencia de Sulindaco, se colocaron en un matraz de 50 mL, se agregaron 30 mL del medio de disolución correspondiente y sonicó por 5 minutos para finalmente llevar a volumen con el medio de disolución correspondiente. La concentración final fue de 200 $\mu\text{g/mL}$.

- Preparación de la solución de referencia en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

Se pesaron con exactitud 0.0100g del estándar de referencia de Sulindaco, se colocaron en un matraz de 50 mL, se agregaron 1500 μL de metanol y 30 mL del medio de disolución, se sonicó por 5 minutos y llevó a volumen con el medio de disolución. La concentración final fue de 200 $\mu\text{g/mL}$.

- Preparación de la solución de referencia en HCl 0.1N pH 1.2

Se pesaron con exactitud 0.0100g del estándar de referencia de Sulindaco, se colocaron en un matraz de 50 mL, se agregaron 30 mL de metanol, se sonicó por 5 minutos y llevó a volumen con el metanol faltante. La concentración final fue de 200 $\mu\text{g/mL}$.

En la tabla 2 se presentan las diluciones efectuadas para la preparación de la curva patrón.

Tabla 2. Curva de calibración
(Validación del sistema)

Alicuota (mL)	Aforo (mL)	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)
0.5	25	4
1.0	25	8
1.5	25	12
2.0	25	16
2.5	25	20
3.0	25	24

Con el fin de establecer si el método analítico era confiable en los diferentes medios de disolución, se llevó a cabo la validación del mismo en cada uno de ellos como se presenta a continuación.

Validación del sistema

3.3.5 Linealidad del sistema

Con el fin de determinar la linealidad del sistema se analizaron por triplicado curvas patrón independientes de Sulindaco en los diferentes medios de disolución propuestos en el rango de concentración de 4 a 24 $\mu\text{g/mL}$, se determinó la absorbancia a 326 nm y se calculó la pendiente, intercepto, coeficiente de correlación y el error relativo debido a la regresión empleando las fórmulas que se especifican en el anexo estadístico de la FEUM 7^a ed. p. 2565.

El coeficiente de regresión deberá ser mayor o igual que 0.99 y el error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

3.3.6 Precisión del sistema

Para determinar la precisión se calculó para cada punto de la linealidad del sistema el factor de respuesta (f), la suma de factores, la suma de cuadrados de factores y la media del factor necesario para calcular el coeficiente de variación.

El factor de respuesta se calculó a partir de la siguiente fórmula:

$$f = \text{Respuesta (y)} / \text{Concentración (x)}$$

El coeficiente de variación no debe ser mayor que el 2%.

Validación del método

3.3.7 Preparación de las soluciones

- Preparación de la solución de referencia y muestras en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2, Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8, Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 y HCl 0.1N pH 1.2.

a) Preparación de la solución de referencia

Se pesó con exactitud 0.0200g del estándar de referencia (Sulindaco), se colocó en un matraz de 100 mL y se agregaron 30 mL de medio de disolución, se sonicó por 5 minutos y llevó a volumen con el mismo medio. Concentración final 200 $\mu\text{g/mL}$.

b) Preparación de la muestra

Se pesaron con exactitud 10 tabletas de cada uno de los productos. Se calculó el peso promedio y se molieron hasta obtener una mezcla homogénea.

De cada producto (A, B y C) se pesó por triplicado el equivalente a 0.0200g de Sulindaco, se colocó en un matraz aforado de 100 mL y se agregaron 30 mL de medio de disolución, se sonicó por 5 minutos y llevó a volumen con el medio de disolución. Concentración final de 200 µg/mL. Se filtró la solución con papel filtro Whatman número 42 para retirar los excipientes.

En la tabla 3 se presentan las diluciones efectuadas para la preparación de las curvas de calibración.

Tabla 3. Curva de calibración
(Validación del método)

Alicuota (mL)	Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
0.5	25	4
1.0	25	8
2.0	25	16
2.5	25	20
3.0	25	24

3.3.8 Especificidad del método

Con el objetivo de evaluar que no exista interferencia de los excipientes en el análisis se preparó en cada uno de los medios de disolución una solución estándar de Sulindaco y una solución con los productos A, B y C para obtener una concentración final de 20 µg/mL.

Se obtuvieron espectrogramas en el espectrofotómetro previamente calibrado en el intervalo de longitud de onda de 300-380 nm.

3.3.9 Linealidad del método

En cada medio de disolución se prepararon las curvas de calibración de Sulindaco en el rango de concentración de 4-24 µg/mL, las cuales se leyeron en el espectrofotómetro a 326 nm. Se calculó la pendiente, el intercepto, el coeficiente de correlación y el error relativo debido a la regresión empleando las fórmulas que se especifican en el anexo estadístico de la FEUM 7^a ed. p. 2565.

El criterio de aceptación es que el coeficiente de correlación debe ser mayor o igual que 0.99 y el error relativo debido a la regresión no mayor que el 3% (NOM-177-SSA1-1998).

Este procedimiento se realizó para cada uno de los productos en estudio en cada uno de los medios de disolución.

3.3.10 Exactitud del método

La exactitud se evaluó a partir de los datos de linealidad, en el que se calculó el porcentaje de recuperación para cada punto a partir de la concentración calculada por interpolación de las absorbancias obtenidas en las curvas de calibración. El promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3 % en cada punto (NOM-177-SSA1-1998). Este procedimiento se realizó para todos los productos en cada uno de los medios de disolución.

3.3.11 Precisión del método

Para evaluar la precisión del método se calculó el coeficiente de variación de los porcentajes de recuperación de los datos de linealidad (Repetibilidad), siendo el criterio de aceptación que el coeficiente de variación no debe ser mayor que el 3% (NOM-177-SSA1-1998). Este procedimiento se realizó para todos los productos en cada uno de los medios de disolución.

3.3.12 Estabilidad del Sulindaco en los diferentes medios de disolución

Para evaluar la estabilidad de las muestras se preparó la concentración media de la curva de calibración (16µg/mL), las cuales se mantuvieron a temperatura ambiente y se determinó la absorbancia (326 nm) a los siguientes tiempos: T_0 , 2, 4, 24 y 48 h. Las muestras deben ser estables durante el tiempo de análisis. Para determinar la estabilidad de las muestras se calculó el coeficiente de variación de las lecturas, el cual no debe ser mayor al 2%.

Además, se calculó (Considerando como 100% la absorbancia al T_0), el porcentaje de las absorbancias en los tiempos de lectura establecidos.

3.3.13 Selección del tipo de filtro

Con la finalidad de elegir el filtro más adecuado, se evaluaron dos tipos de filtro:

- a) Filtro de teflón
- b) Filtro de acetato de celulosa de 0.45 μ m.

- Preparación de soluciones

Preparación del stock: Se pesaron 0.0200g de Sulindaco, se colocó en un matraz aforado de 25 mL y llevó a volumen con el medio de disolución (Previamente se agregaron 15 mL de medio de disolución y se sonicó por 5 min.), para obtener una concentración final de 800 μ g/mL.

Se tomaron alícuotas de 2mL y 5mL, se llevaron a volumen con el medio de disolución a 200mL y se obtuvieron concentraciones de 8 μ g/mL y 20 μ g/mL.

- Procedimiento

Para determinar la influencia del filtro se tomaron siete alícuotas sucesivas utilizando el mismo filtro, obteniendo como resultado siete filtrados, a los cuales se les determinó su absorbancia a 326 nm. Esto se llevó a cabo en los dos niveles de concentración.

Se consideraron las lecturas de las muestras sin filtrar como el 100%, con respecto al cual se compararon las lecturas de las muestras filtradas.

La tolerancia que indica la FEUM 7ª edición es del 2 por ciento.

3.4 ESTUDIOS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS CONTENIENDO SULINDAC) EN LOS DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCIÓN

Para llevar a cabo el estudio las condiciones empleadas fueron las siguientes:

Condiciones				
Medio de disolución	SRF pH 7.2	SRF pH 6.8	SRF pH 5.5	HCl 0.1N pH 1.2
Temperatura	37 \pm 0.5 ° C			
Velocidad (rpm)	50			
Aparato	II (paletas)			
Volumen (mL)	900			
λ (nm)	326			
Muestras a los minutos	5, 10, 15, 20, 30 y 45			
Q + 5%	85% a los 45 min. Q = 80%			

SRF = Solución Reguladora de Fosfatos

Durante la prueba no se reposo el medio de disolución, por lo que se toma en cuenta en la realización de los cálculos.

Luego de que se tomaron las alícuotas de la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta y a una distancia de por lo menos 1 cm de las paredes del vaso, sin reposición del medio en los tiempos que se especificaron en las condiciones, las alícuotas se diluyeron 1:10 utilizando medio de disolución y se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 326 nm utilizando como blanco el medio de disolución.

Los valores de absorbancia se interpolaron en la curva patrón preparada el mismo día del análisis.

El porcentaje disuelto en los diferentes tiempos de muestreo se calculó siguiendo la metodología establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición sin reposición del medio de disolución.

- Los miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al *i*-ésimo tiempo de muestreo se obtuvieron aplicando la siguiente fórmula:

$$E_i = (X_i) (F_d) (v)$$

$$X_i = Y_i - A / B$$

Donde:

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

X_i = Concentración al *i*-ésimo tiempo de muestreo

F_d = Factor de dilución de la muestra

v = Volumen de muestra tomada

Y_i = Absorbancia en la preparación de la muestra al *i*-ésimo tiempo de muestreo

A = Ordenada al origen de la curva de calibración

B = Pendiente de la curva de calibración

- Cálculo de los miligramos del principio activo disueltos al *i*-ésimo tiempo de muestreo

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

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

Donde:

D_i = Miligramos disueltos al *i*-ésimo tiempo de muestreo

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

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

V_0 = Volumen inicial del medio de disolución

- Cálculo del por ciento del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo

$$\% D_i = (D_i / \text{Dosis}) (100)$$

Donde:

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

D_i = Miligramos disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo

Dosis = Miligramos de principio activo indicados en el marbete

La comparación de los perfiles de disolución se utilizó el factor de similitud f_2 , el cual se mencionó en el apartado 2.2.1.

RESULTADOS

4.0 RESULTADOS

4.1 CONTROL DE CALIDAD

En la tabla 4 se presentan los resultados de valoración obtenidos para los diferentes productos en estudio, mientras que la tabla 5 muestra los resultados de la uniformidad de dosis.

Tabla 4. Resultados de Valoración

Producto	A	B	C
% Principio activo	93.2	92.4	92.1

Tabla 5. Uniformidad de dosis

Unidad	% Sulindaco / tableta		
	Producto A	Producto B	Producto C
1	93.3	93.1 (0.2)	91.6 (1.8)
2	92.6	92.2 (0.4)	92.7 (0.1)
3	93.5	91.9 (1.7)	93.1 (0.4)
4	93.3	92.3 (1.1)	93.0 (0.3)
5	93.4	91.8 (1.7)	92.3 (1.2)
6	92.8	92.8 (0)	91.5 (1.4)
7	93.0	92.7 (0.3)	90.3 (2.9)
8	93.0	91.7 (1.4)	92.1 (1.0)
9	93.2	92.5 (0.8)	92.0 (1.3)
10	93.5	92.7 (0.9)	92.5 (1.1)
Promedio	93.16	92.37	92.11
DER	0.32	0.51	0.90

Los valores que se encuentran entre paréntesis, son en cuanto difieren los productos de prueba con respecto al producto de referencia expresado en porcentaje.

4.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL SULINDACO EN LOS DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCIÓN

4.2.1 VALIDACIÓN DEL SISTEMA

En las tablas 6 y 7 se muestran los resultados de validación del sistema para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2, Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8, Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 y HCl 0.1N pH 1.2.

Las figuras 1, 2, 3 y 4 muestran los resultados de linealidad.

Tabla 6. Resultados de la linealidad del sistema

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Respuesta (Absorbancia a 326 nm)											
	SRF pH 7.2			SRF pH 6.8			SRF pH 5.5			HCl 0.1N pH 1.2		
	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3
4	0.149	0.153	0.149	0.145	0.149	0.144	0.155	0.151	0.155	0.156	0.156	0.155
8	0.299	0.301	0.295	0.289	0.294	0.291	0.301	0.302	0.306	0.309	0.309	0.318
12	0.446	0.450	0.441	0.428	0.439	0.433	0.451	0.454	0.455	0.466	0.466	0.460
16	0.594	0.597	0.583	0.571	0.583	0.573	0.599	0.594	0.599	0.610	0.614	0.600
20	0.741	0.741	0.724	0.711	0.726	0.716	0.748	0.744	0.751	0.785	0.798	0.791
24	0.888	0.882	0.861	0.851	0.869	0.858	0.895	0.892	0.906	0.935	0.939	0.937
A	0.0073			0.0051			0.0056			-0.0042		
B	0.0364			0.0356			0.0371			0.0392		
r	0.9996			0.9996			0.9999			0.9995		
E.R.R.	1.4 %			1.1 %			0.7 %			1.7 %		

Resultados

Tabla 7. Resultados de la precisión del sistema

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Factor de respuesta (<i>f</i>)											
	SRF pH 7.2			SRF pH 6.8			SRF pH 5.5			HCl 0.1N pH 1.2		
	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3
4	0.0373	0.0363	0.0373	0.0363	0.0373	0.0360	0.0388	0.0378	0.0388	0.0390	0.0390	0.0388
8	0.0374	0.0376	0.0369	0.0361	0.0368	0.0364	0.0376	0.0378	0.0383	0.0386	0.0386	0.0388
12	0.0372	0.0375	0.0368	0.0357	0.0366	0.0361	0.0376	0.0378	0.0379	0.0388	0.0388	0.0383
16	0.0371	0.0373	0.0364	0.0357	0.0364	0.0358	0.0374	0.0371	0.0374	0.0381	0.0384	0.0375
20	0.0371	0.0371	0.0362	0.0356	0.0363	0.0358	0.0374	0.0372	0.0376	0.0393	0.0399	0.0396
024	0.0370	0.0368	0.0359	0.0355	0.0362	0.0358	0.0373	0.0372	0.0378	0.0390	0.0391	0.0390
DE	0.0005			0.0005			0.0005			0.0006		
% CV	1.5			1.3			1.3			1.5		

C = CURVA

SRF = Solución Reguladora de Fosfatos

DE = Desviación Estándar

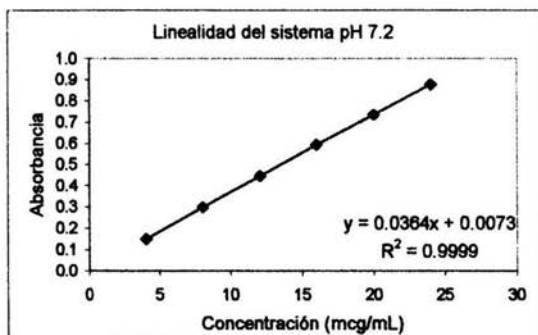


Figura 1. Linealidad del sistema para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

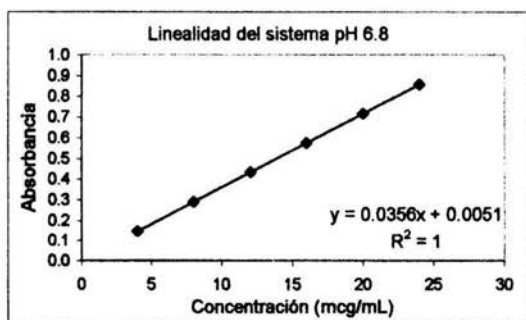


Figura 2. Linealidad del sistema para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

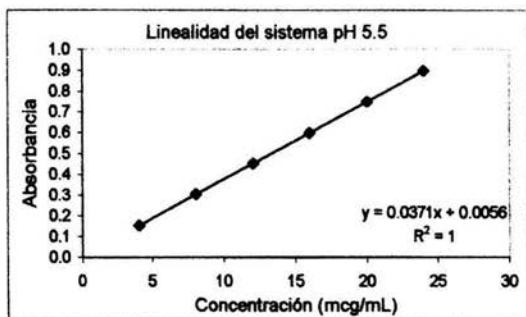


Figura 3. Linealidad del sistema para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

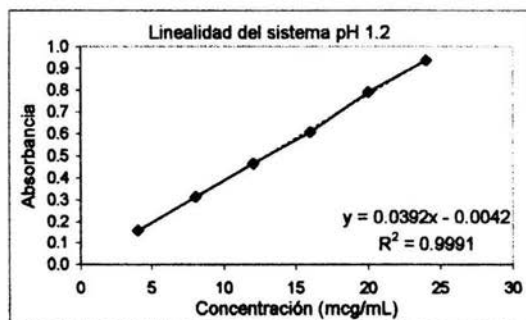


Figura 4. Linealidad del sistema para la cuantificación de Sulindaco en Ácido Clorhídrico pH 1.2

4.2.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE SULINDACO EN LOS DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCIÓN.

En las tablas 8, 13, 18 y 23 se muestran los resultados de la linealidad, en las tablas 9, 14, 19 y 24 los resultados de la exactitud y en las tablas 10, 15, 20 y 25 los resultados de la precisión del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2, Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8, Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 y HCl 0.1N pH 1.2 respectivamente.

Con el fin de determinar la especificidad del método analítico, se obtuvieron espectros de absorción del estándar y los productos en estudio (A, B y C) en cada medio de disolución. Los resultados se muestran en las tablas 11, 16, 21 y 26. Los resultados de estabilidad se muestran en las tablas 12, 17, 22 y 27 en el orden ya mencionado.

Finalmente los resultados de la linealidad del método analítico se muestran en las figuras 5, 7, 9 y 11; mientras que los resultados de la especificidad se muestran en las figuras 6, 8, 10 y 12 en el orden ya mencionado.

4.2.2.1 Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2.

4.2.2.1.1 Linealidad

Tabla 8. Resultados de la linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2.

Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad recuperada (µg/mL)								
	Producto A			Producto B			Producto C		
	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3
4	4.053	3.935	3.876	3.942	4.053	4.029	3.863	3.922	3.980
8	8.200	7.994	7.906	7.866	8.031	8.041	7.933	8.078	8.108
16	16.229	15.994	15.818	15.715	16.161	16.122	16.189	16.218	16.218
20	20.259	19.788	19.729	20.017	20.110	20.134	19.619	20.055	19.968
24	24.024	23.818	24.082	23.971	23.943	23.942	23.922	23.922	24.125
A	0.0005			0.0014			0.0014		
B	0.9986			1.0003			1.0005		
r	0.9998			0.9999			0.9998		
E.R.R.	1.2%			0.8%			1.1%		

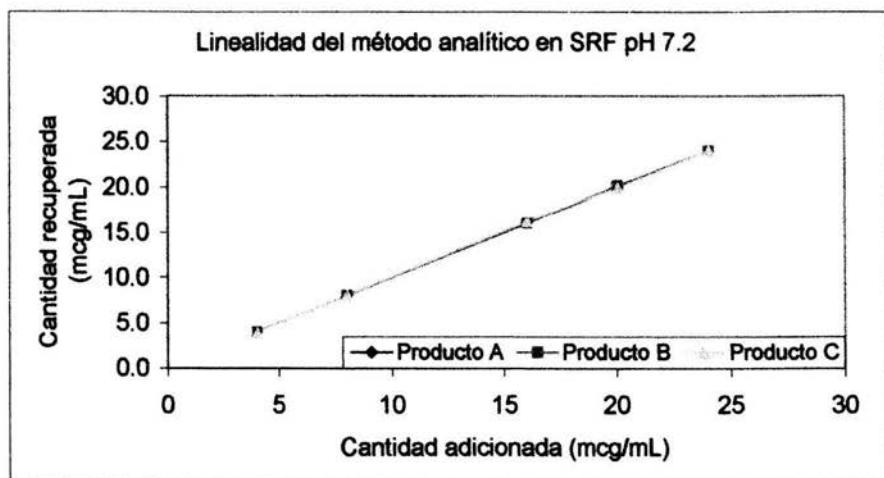


Figura 5. Linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

4.2.2.1.2 Exactitud

Tabla 9. Resultados de la exactitud del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2.

Cantidad adicionada ($\mu\text{g/mL}$)	% Recobro promedio		
	Producto A	Producto B	Producto C
4	98.873	100.203	98.038
8	100.417	99.743	100.497
16	100.086	99.997	101.302
20	99.627	100.436	99.404
24	99.894	99.800	99.956

4.2.2.1.3 Precisión

Tabla 10. Resultados de la precisión del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2.

	% Recobro		
	Producto A	Producto B	Producto C
Promedio % Recobro	99.779	100.036	99.839
Desviación estándar	0.583	0.288	1.227
% CV	0.6	0.3	1.2

4.2.2.1.4 Especificidad

Tabla 11. Resultados de los espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

Solución (20 µg/mL)	Absorbancia a 326 nm
Estándar	0.656
Producto A	0.634
Producto B	0.639
Producto C	0.634

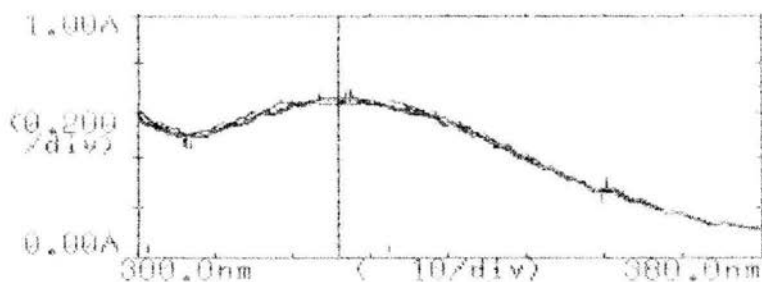


Figura 6. Espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

4.2.2.1.5 Estabilidad

Los valores entre paréntesis representan el porcentaje de la lectura de la absorbancia a cada tiempo, considerando la absorbancia a T_0 como el 100.0 %.

Tabla 12. Estabilidad de la muestra en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2.

		Tiempo (h)	T_0	2	20	44	Promedio	DE	%CV	
Concentración 16 µg/mL	PRODUCTO	A	ABS (%)	0.554 (100.0)	0.560 (101.1)	0.555 (100.2)	0.561 (101.3)	0.557 (100.5)	0.004	0.7
		B	ABS (%)	0.551 (100.0)	0.550 (99.8)	0.555 (100.7)	0.554 (100.5)	0.553 (100.4)	0.003	0.5
		C	ABS (%)	0.565 (100.0)	0.569 (100.7)	0.566 (100.2)	-	0.567 (100.4)	0.002	0.4

Resultados

4.2.2.2 Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8.

4.2.2.2.1 Linealidad

Tabla 13. Resultados de la linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8.

Cantidad adicionada ($\mu\text{g/mL}$)	Cantidad recuperada ($\mu\text{g/mL}$)								
	Producto A			Producto B			Producto C		
	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3
4	4.020	4.049	4.106	4.114	4.052	4.052	4.099	4.099	4.099
8	7.991	7.963	7.991	7.972	8.034	7.972	8.035	7.977	8.093
16	15.763	15.706	15.963	15.812	15.873	15.812	15.936	15.673	15.878
20	20.020	20.077	20.163	19.948	19.824	19.917	19.813	19.726	19.988
24	24.020	23.849	24.163	24.423	23.867	24.114	24.245	24.216	24.391
A	0.0003			-0.0001			0.0014		
B	0.9993			0.9990			1.0011		
r	0.9999			0.9998			0.9997		
E.R.R.	0.9%			1.1%			1.4%		

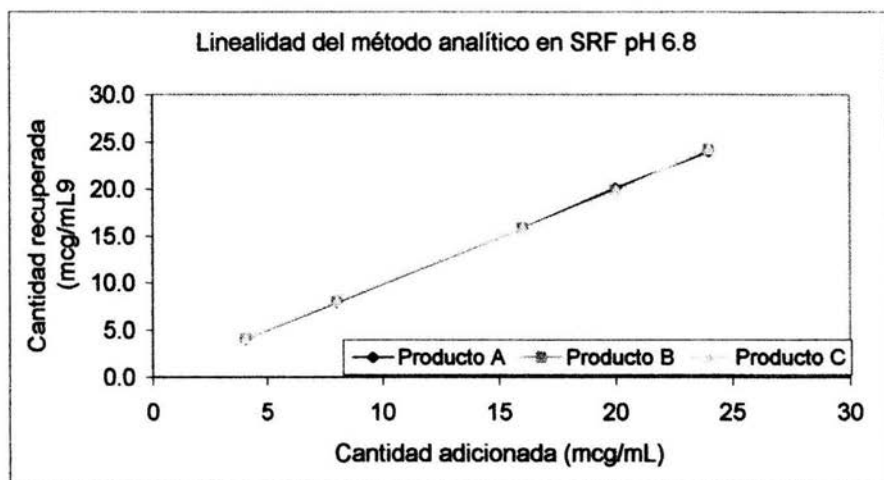


Figura 7. Linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

4.2.2.2.2 Exactitud

Tabla 14. Resultados de la exactitud del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8.

Cantidad adicionada ($\mu\text{g/mL}$)	% Recobro promedio		
	Producto A	Producto B	Producto C
4	101.452	101.826	102.478
8	99.774	99.910	100.437
16	98.815	98.952	98.931
20	100.433	99.480	99.213
24	100.044	100.562	101.182

4.2.2.2.3 Precisión

Tabla 15. Resultados de la precisión del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8.

	% Recobro		
	Producto A	Producto B	Producto C
Promedio % Recobro	100.104	100.146	100.448
Desviación estándar	0.962	1.109	1.457
% CV	1.0	1.1	1.5

4.2.2.2.4 Especificidad

Tabla 16. Resultados de los espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

Solución (20 µg/mL)	Absorbancia a 326 nm
Estándar	0.687
Producto A	0.658
Producto B	0.662
Producto C	0.656

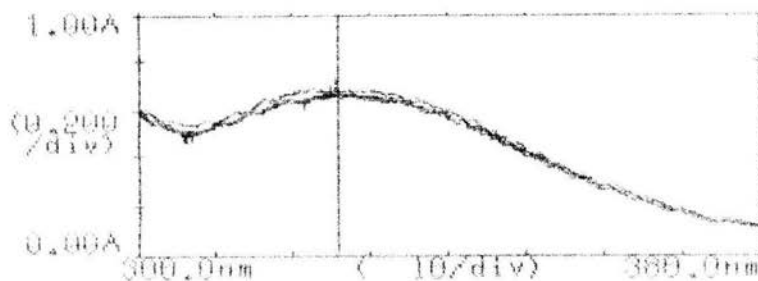


Figura 8. Espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

4.2.2.2.5 Estabilidad

Tabla 17. Estabilidad de la muestra en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8.

		Tiempo (h)	T ₀	2	4	24	48	Promedio	DE	%CV	
			Concentración 16 µg/mL	PRODUCTO	A	ABS (%)	0.556 (100.0)	0.558 (100.4)	0.540 (97.1)	0.555 (99.8)	0.560 (100.7)
B	ABS (%)	0.514 (100.0)			0.515 (100.2)	0.516 (100.4)	0.513 (99.8)	0.515 (100.2)	0.515 (100.1)	0.007	0.2
C	ABS (%)	0.540 (100.0)			0.553 (102.4)	0.542 (100.4)	0.542 (100.4)	0.543 (100.6)	0.544 (100.7)	0.004	0.9

4.2.2.3 Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5.

4.2.2.3.1 Linealidad

Tabla 18. Resultados de la linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5.

Cantidad adicionada ($\mu\text{g/mL}$)	Cantidad recuperada ($\mu\text{g/mL}$)								
	Producto A			Producto B			Producto C		
	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3
4	3.934	3.994	3.994	4.075	4.075	3.939	4.031	3.938	3.969
8	8.113	8.084	8.054	8.020	8.020	7.918	8.031	7.969	8.125
16	15.875	15.904	15.875	16.082	16.014	15.946	15.969	16.000	16.125
20	19.964	19.994	19.755	20.129	19.993	19.959	19.938	19.844	19.813
24	24.113	23.934	24.173	24.143	24.007	23.973	24.125	24.063	24.031
A	-0.0013			0.0014			0.0010		
B	0.9990			1.0013			0.9998		
r	0.9999			1.0000			0.9999		
E.R.R.	0.8%			0.5%			0.7%		

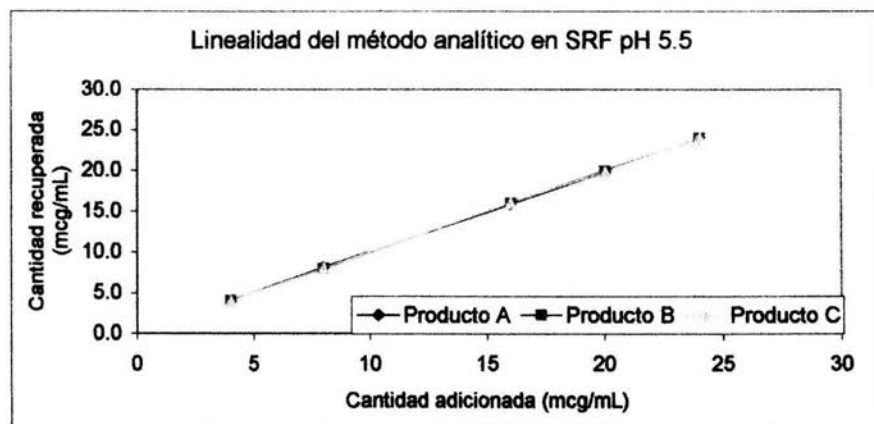


Figura 9. Linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

4.2.2.3.2 Exactitud

Tabla 19. Resultados de la exactitud del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5.

Cantidad adicionada ($\mu\text{g/mL}$)	% Recobro promedio		
	Producto A	Producto B	Producto C
4	99.353	100.737	99.479
8	101.045	99.830	100.521
16	99.279	100.085	100.195
20	99.522	100.136	99.323
24	100.307	100.170	100.304

4.2.2.3.3 Precisión

Tabla 20. Resultados de la precisión del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5.

	% Recobro		
	Producto A	Producto B	Producto C
Promedio % Recobro	99.901	100.192	99.964
Desviación estándar	0.759	0.333	0.530
% CV	0.8	0.3	0.5

4.2.2.3.4 Especificidad

Tabla 21. Resultados de los espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

Solución (20 µg/mL)	Absorbancia a 326 nm
Estándar	0.604
Producto A	0.592
Producto B	0.625
Producto C	0.595

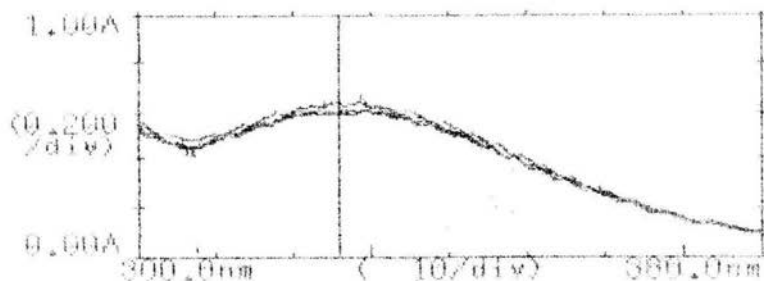


Figura 10. Espectros de absorción del Sulindaco en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

4.2.2.3.5 Estabilidad

Tabla 22. Estabilidad de la muestra en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5.

Concentración 16 µg/mL	PRODUCTO		Tiempo (h)	T ₀	2	4	24	48	Promedio	DE	%CV
			A	ABS	0.537	0.541	0.542	0.541	0.537	0.540	0.002
	(%)	(100.0)	(100.7)	(100.9)	(100.7)	(100.0)	(100.5)				
	B	ABS	0.471	0.474	0.476	0.471	0.471	0.473	0.002	0.5	
		(%)	(100.0)	(100.6)	(101.1)	(100.0)	(100.0)	(100.3)			
		ABS	0.517	0.515	0.519	0.512	0.516	0.516	0.003	0.5	
		(%)	(100.0)	(99.6)	(100.4)	(99.0)	(99.8)	(99.8)			

4.2.2.4 Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2.

4.2.2.4.1 Linealidad

Tabla 23. Resultados de la linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en HCl 0.1N pH 1.2.

Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad recuperada (µg/mL)								
	Producto A			Producto B			Producto C		
	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3	C 1	C 2	C 3
4	4.000	3.974	4.000	4.075	3.972	4.075	3.927	3.981	3.901
8	7.958	7.905	7.958	8.013	8.039	8.039	8.121	7.879	7.960
16	16.243	16.032	16.243	16.096	15.837	15.863	16.401	16.212	16.051
20	19.778	20.042	19.778	19.852	19.593	19.723	20.272	19.922	19.922
24	23.921	23.710	23.921	24.231	24.282	24.127	24.062	23.739	23.874
A	0.0391			-0.0003			0.0004		
B	0.9948			0.9992			1.0010		
r	0.9998			0.9997			0.9997		
E.R.R.	1.0%			1.3%			1.3%		

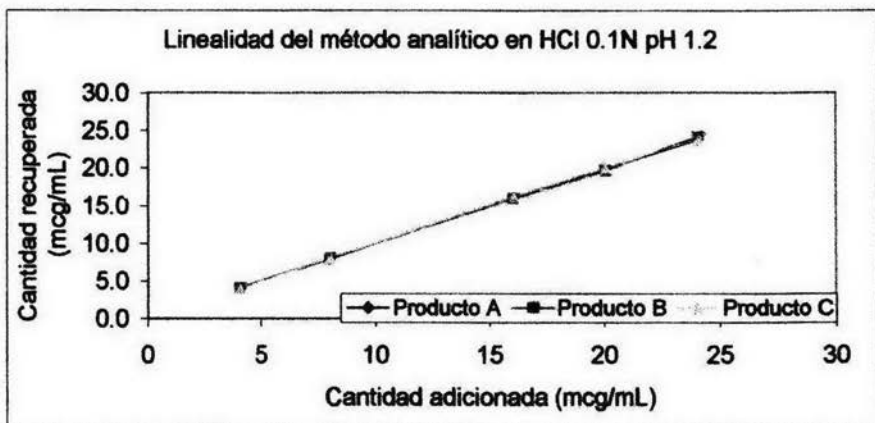


Figura 11. Linealidad del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en HCl 0.1N pH 1.2

4.2.2.4.2 Exactitud

Tabla 24. Resultados de la exactitud del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en HCl 0.1N pH 1.2.

Cantidad adicionada ($\mu\text{g/mL}$)	% Recobro promedio		
	Producto A	Producto B	Producto C
4	99.780	101.015	98.409
8	99.252	100.378	99.832
16	101.077	99.574	101.383
20	99.332	98.614	100.193
24	99.377	100.889	99.548

4.2.2.4.3 Precisión

Tabla 25. Resultados de la precisión del método analítico para la cuantificación de Sulindaco en HCl 0.1N pH 1.2.

	% Recobro		
	Producto A	Producto B	Producto C
Promedio % Recobro	99.764	100.094	99.873
Desviación estándar	0.762	1.003	1.076
% CV	0.8	1.0	1.1

4.2.2.4.4 Especificidad

Tabla 26. Resultados de los espectros de absorción del Sulindaco en HCl 0.1N pH 1.2

Solución (20 µg/mL)	Absorbancia a 326 nm
Estándar	0.730
Producto A	0.746
Producto B	0.722
Producto C	0.725

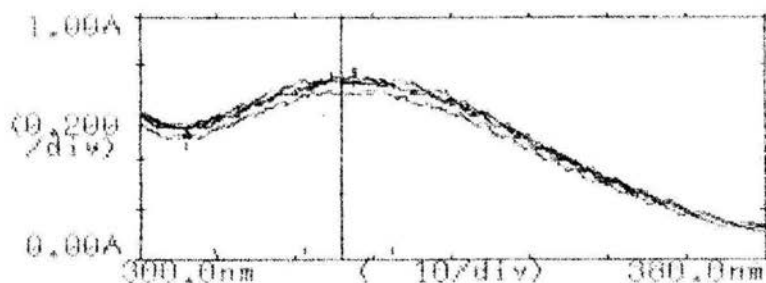


Figura 12. Espectros de absorción del Sulindaco en HCl 0.1N pH 1.2

4.2.2.4.5 Estabilidad

Tabla 27. Estabilidad de la muestra en HCl 0.1N pH 1.2.

Concentración 16 µg/mL	PRODUCTO	A	Tiempo (h)	T ₀	2	4	Promedio	DE	%CV
			ABS	0.613	0.615	0.614	0.614	0.001	0.2
			(%)	(100.0)	(100.3)	(100.2)	(100.2)		
		B	Tiempo (h)	T ₀	2	-	Promedio	DE	%CV
			ABS	0.609	0.582	-	0.596	0.019	3.2
			(%)	(100.0)	(95.6)	-	97.8		
		C	Tiempo (h)	T ₀	2	3	Promedio	DE	%CV
			ABS	0.605	0.611	0.610	0.609	0.003	0.5
			(%)	(100.0)	(101.0)	(100.8)	(100.7)		

4.3 SELECCIÓN DEL TIPO DE FILTRO

En la tabla 28 se muestran los resultados de la evaluación de la influencia del filtro. Se presentan para cada nivel de concentración los resultados después de 7 filtraciones.

Para cada nivel de concentración se promediaron las absorbancias de las soluciones sin filtrar y se consideraron como el 100%, en base al cual se compararon las absorbancias de cada uno de los filtrados, calculando finalmente el porcentaje retenido.

Tabla 28. Influencia del filtro

Solución de Sulindaco concentración (µg/mL)	FILTRO DE TEFLÓN			FILTRO DE MEMBRANA		
	ABS	%	% Retenido	ABS	%	% Retenido
20	0.730 (0.732)	99.7	0.3	0.722 (0.732)	98.6	1.4
8	0.291 (0.294)	99.0	1.0	0.288 (0.294)	98.0	2.0

Los valores que se encuentran entre paréntesis se refieren a la absorbancia de la solución sin filtrar.

Como se puede observar en la tabla anterior, se podían utilizar los dos filtros en el estudio, pero se prefirió trabajar con el filtro de teflón ya que el porcentaje retenido fue menor.

4.4 ESTUDIOS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN

En las tablas 29, 30, 31 y 32 se presentan para cada producto los valores promedio del porcentaje disuelto de los de los productos A, B y C en los diferentes tiempos de muestreo, y en las figuras 13, 14, 15 y 16 se muestran los perfiles de disolución en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2, Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8, Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 y HCl 0.1N pH 1.2 respectivamente.

Los resultados de porcentaje disuelto en los diferentes tiempos de muestreo para cada vaso se muestran en el apéndice I.

4.4.1 Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

Tabla 29. Valores promedio del porcentaje disuelto de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2.

PRODUCTO	TIEMPO (min.)	PROMEDIO % DISUELTO	DE	% CV
A	5	69.006	6.762	9.8
	10	91.200	4.818	5.3
	15	99.934	4.186	4.2
	20	102.896	3.028	2.9
	30	105.489	2.135	2.0
	45	106.385	1.930	1.8
B	5	78.822	2.721	3.5
	10	92.623	2.234	2.4
	15	96.221	2.119	2.2
	20	97.148	1.852	1.9
	30	97.873	2.032	2.1
	45	98.091	1.735	1.8
C	5	37.992	10.697	28.2
	10	64.074	7.541	11.8
	15	77.032	5.320	6.9
	20	85.121	3.095	3.6
	30	94.044	2.359	2.5
	45	101.496	0.649	0.6

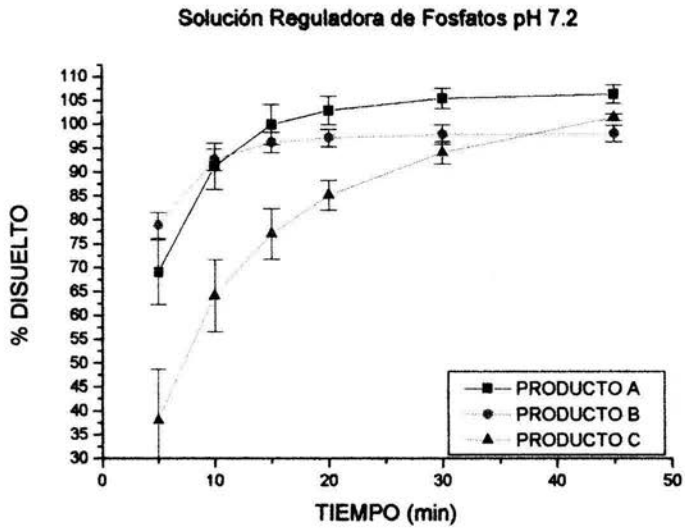


Figura 13. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

4.4.2 Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

Tabla 30. Valores promedio del porcentaje disuelto de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8.

PRODUCTO	TIEMPO (min.)	PROMEDIO % DISUELTO	DE	% CV
A	5	52.486	8.648	16.5
	10	75.571	12.037	15.9
	15	88.161	8.570	9.7
	20	95.628	6.553	6.9
	30	101.415	4.856	4.8
	45	104.716	3.929	3.8
B	5	62.713	6.237	9.9
	10	86.469	5.474	6.3
	15	96.954	4.559	4.7
	20	102.077	4.046	4.0
	30	106.116	2.960	2.8
	45	108.191	2.004	1.9
C	5	29.545	10.131	34.3
	10	52.343	8.059	15.4
	15	65.324	4.898	7.5
	20	72.653	4.026	5.5
	30	82.480	3.495	4.2
	45	91.011	2.950	3.2

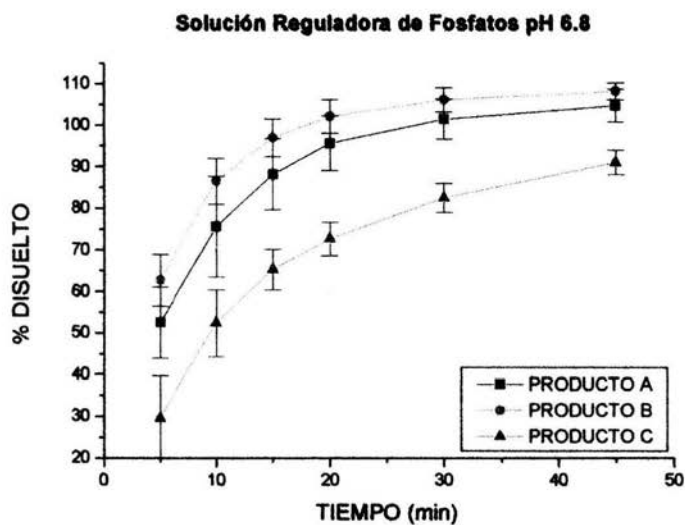


Figura 14. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

4.4.3 Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

Tabla 31. Valores promedio del porcentaje disuelto de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5.

PRODUCTO	TIEMPO (min.)	PROMEDIO % DISUELTO	DE	% CV
A	5	5.780	1.648	28.5
	10	12.265	2.522	20.6
	15	17.916	2.330	13.0
	20	22.533	2.135	9.5
	30	30.023	1.763	5.9
	45	37.955	1.338	3.5
B	5	10.087	1.006	10.0
	10	18.138	1.322	7.3
	15	23.560	1.241	5.3
	20	27.795	1.400	5.0
	30	33.571	1.272	3.8
	45	39.543	1.483	3.8
C	5	4.776	1.291	27.0
	10	11.249	1.341	11.9
	15	16.252	1.588	9.8
	20	20.200	1.671	8.3
	30	25.427	1.655	6.5
	45	31.270	1.616	5.2

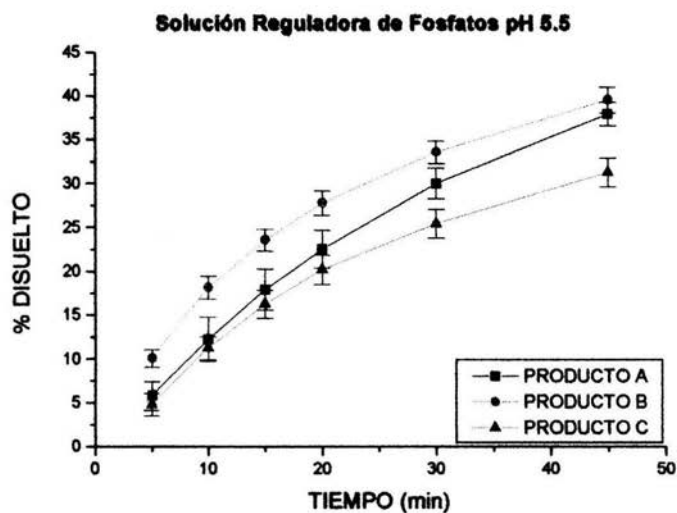


Figura 15. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

4.4.4 Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2

Tabla 32. Valores promedio del porcentaje disuelto de los productos bajo estudio en HCl 0.1N pH 1.2.

PRODUCTO	TIEMPO (min.)	PROMEDIO % DISUELTO	DE	% CV
A	5	1.005	0.053	5.3
	10	1.178	0.136	11.5
	15	1.500	0.231	15.4
	20	1.734	0.191	11.0
	30	2.434	0.266	10.9
	45	3.193	0.177	5.5
B	5	2.208	0.133	6.0
	10	2.891	0.176	6.1
	15	3.231	0.176	5.4
	20	3.590	0.127	3.5
	30	3.969	0.150	3.8
	45	4.157	0.250	6.0
C	5	1.134	0.369	32.6
	10	1.352	0.416	30.8
	15	1.612	0.631	39.1
	20	1.828	0.738	40.4
	30	2.279	0.855	37.5
	45	2.727	0.968	35.5

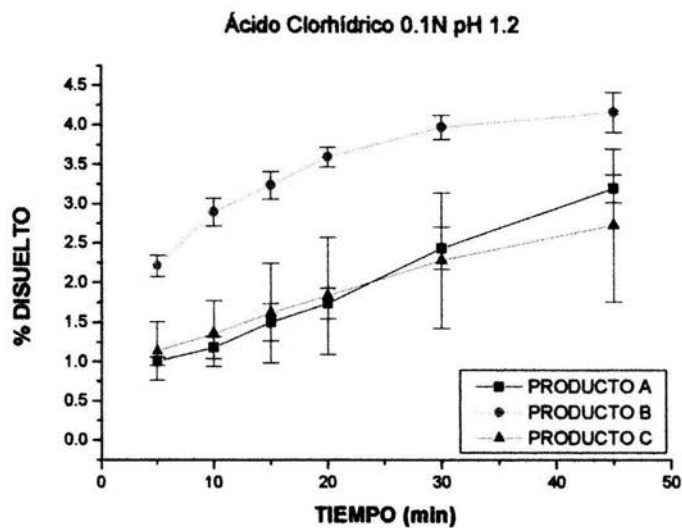


Figura 16. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en HCl 0.1N pH 1.2

ANÁLISIS
DE
RESULTADOS

5.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1 CONTROL DE CALIDAD

5.1.1 VALORACIÓN

Los resultados que se presentan en la tabla 4 de la prueba de valoración, muestran que los valores de cada producto se encuentran dentro del criterio de aceptación establecido por la FEUM 7ª edición, el cual indica que la cantidad de Sulindaco debe estar en el intervalo del 90.0% - 110.0% de la cantidad indicada en el marbete, lo cual nos indica que existe un control adecuado de calidad en el proceso.

Como se puede observar, el valor obtenido para el producto de referencia (Producto A) es mayor que el de los productos de prueba (Productos B y C), siendo el producto C el que presentó el valor más bajo.

5.1.2 UNIFORMIDAD DE DOSIS

Los resultados de la prueba de uniformidad de dosis (Tabla 5), muestran que todos los productos cumplen con el criterio de aceptación establecido por la FEUM 7ª edición y la NOM-177-SSA1-1998, que es el contar con un 85.0% a un 115.0% de Sulindaco en cada unidad con respecto a la cantidad indicada en el marbete, una desviación estándar relativa (DER) menor al 6.0% y un porcentaje de valoración de los productos de prueba que no difieren en más del 5% del producto de referencia.

Esto nos indica una homogeneidad del producto.

Con base en lo anterior, todos los productos cumplen con las pruebas farmacopeicas de control de calidad que fueron aplicadas.

5.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE SULINDACO EN LOS DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCIÓN

5.2.1 Validación del sistema

5.2.1.1 Linealidad del sistema

Con base en los resultados que se presentan en la tabla 6 se observa que en todos los medios de disolución empleados, el sistema fue lineal en el rango de concentraciones de 4 a 24 $\mu\text{g/mL}$, ya que los valores del coeficiente de regresión fueron mayores a 0.99 y el error relativo de la regresión fue menor al 2%.

5.2.1.2 Precisión del sistema

La precisión del sistema se demostró con el coeficiente de variación del factor de respuesta, el cual fue menor al 2% en todos los medios de disolución empleados (Tabla 7).

Lo anterior demuestra que el sistema empleado fue lineal y preciso en el intervalo de concentraciones empleado.

5.2.2 Validación del método analítico

Después de haber validado el sistema, se realizó la validación del método analítico para cada producto en cada uno de los medios de disolución empleados en el estudio.

5.2.2.1 Linealidad

Como se puede observar en las tablas 8, 13, 18, 23 y las figuras 5, 7, 9, 11; para todos los productos en los diferentes medios de disolución (Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2, Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8, Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 y HCl 0.1N pH 1.2 respectivamente), el coeficiente de correlación fue mayor que 0.99 y el error relativo de la regresión fue menor al 3%, lo que demuestra que el método analítico fue lineal en el rango de concentraciones de 4 a 24 $\mu\text{g/mL}$ para cada producto en cada uno de los medios de disolución.

5.2.2.2 Exactitud

Como se observa en las tablas 9, 14, 19 y 24 (Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2, Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8, Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 y HCl 0.1N pH 1.2 respectivamente), el porcentaje de recobro en cada nivel de concentración para cada producto en los diferentes medios de concentración, no variaron con respecto a la cantidad nominal en más del 3%, estando en el rango del 97.0% al 103.0% en base a lo cual se considera que el método analítico es exacto.

5.2.2.3 Precisión

Los resultados de la precisión evaluada como repetibilidad para los productos en los diferentes medios de disolución que se presentan en las tablas 10, 15, 20 y 25 (Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2, Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8, Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 y HCl 0.1N pH 1.2 respectivamente), muestran que los coeficientes de variación de los porcentajes de recobro fueron menores al 3%, lo que demuestra que el método analítico fue preciso en el rango de concentraciones de 4 a 24 $\mu\text{g/mL}$.

5.2.2.4 Especificidad

Los resultados que se presentan en las tablas 11, 16, 21, 26 y en las figuras 6, 8, 10 y 12 (Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2, Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8, Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 y HCl 0.1N pH 1.2 respectivamente), muestran que la absorbancia de cada producto no varió con respecto a la absorbancia del estándar, por lo que no existe interferencia por parte de los excipientes.

5.2.2.5 Estabilidad

De los resultados de estabilidad que se muestran en las tablas 12, 17 y 22 (Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2, Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8 y Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 respectivamente), se observa que después de analizar la misma muestra a diferentes tiempos, el coeficiente de variación fue menor al 2.0 %, por lo que el Sulindaco fue estable por más de 40

horas, mientras que en HCl 0.1N pH 1.2 (Tabla 27) el Sulindaco fue estable por 4, 3 y 2 horas en el producto A, C y B respectivamente.

Con base en estos resultados, se demuestra que el Sulindaco fue estable a temperatura ambiente durante el tiempo de la prueba del perfil de disolución, lo cual garantiza la validez de los resultados.

5.2.3 Evaluación del filtro

Como observa en la tabla 28, los filtros evaluados presentaron un porcentaje de retención menor al de la tolerancia que se indica en la FEUM 7ª edición, lo que nos indica que no existió una absorción significativa de Sulindaco en los filtros, por lo que no hubo interferencia en los procedimientos analíticos.

Se decidió trabajar con el filtro de teflón ya que se obtuvo un porcentaje de retención menor en los dos niveles de concentración en comparación con el filtro de membrana, además de la facilidad que representa trabajar con los filtros de teflón durante la toma de la alícuota.

Cabe señalar que el número de filtraciones realizadas garantiza que el filtro no interfiere en la determinación de la concentración del Sulindaco.

5.3 ESTUDIOS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS CONTENIENDO SULINDACO

5.3.1 Perfiles de disolución

A continuación se analizan los resultados obtenidos en cada uno de los medios de disolución.

5.3.1.1 Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2 (Farmacopeico)

Los productos cumplen con la prueba de disolución que se marca en la FEUM 7ª edición, ya que se alcanza el valor de la cantidad disuelta que es de 85% (Q + 5 %) en el tiempo establecido de la prueba (Q = 80 % a los 45 minutos), tabla 29, figura 13.

En cuanto a los resultados del perfil de disolución, se observa que los productos A y B a los 10 minutos se disolvió más del 85% de la cantidad disuelta, mientras que el producto C se disolvió más lentamente, alcanzando el 85% a los 20 minutos.

Las diferencias en los porcentajes de disolución entre los productos se deben probablemente a los excipientes empleados en la formulación de cada producto, al proceso de manufactura, lo cual puede afectar la liberación y disolución del principio activo.

Dado que el valor del coeficiente de variación a los 5 minutos fue alto en el producto C, se decidió eliminar los valores de este tiempo para la evaluación comparativa de los perfiles de disolución mediante la prueba del factor de similitud " f_2 ".

5.3.1.2 Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

De acuerdo con la guía "Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System", se considera que un fármaco es de rápida disolución, si se disuelve al menos un 85 % a los 30 minutos. En base a los resultados que se presentan en la tabla 30 y figura 14, los productos A, B y C se pueden considerar de rápida disolución.

En este caso también se decidió eliminar los valores del primer tiempo de muestreo para realizar la evaluación comparativa de los perfiles de disolución mediante la prueba del factor de similitud " f_2 " (Apartado 5.3.2).

5.3.1.3 Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

Como se observa en la tabla 31 y figura 15, el porcentaje disuelto de los productos bajo estudio disminuyó considerablemente en comparación con los porcentajes obtenidos en el medio de disolución farmacopeico, presentando valores en un rango del 31 % al 39 %, debido a la baja solubilidad del Sulindaco en este medio de disolución.

Debido a los altos porcentajes en el coeficiente de variación, no fue posible hacer uso de la prueba del factor de similitud " f_2 " para la llevar a cabo la comparación de los perfiles de disolución.

5.3.1.4 Ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2

Como se observa en la tabla 32 y figura 16, el Sulindaco es prácticamente insoluble a este pH, ya que los porcentajes disueltos a los 45 minutos de los productos A, B y C fueron extremadamente bajos, indicando así la poca solubilidad del Sulindaco en este medio.

Así mismo, los porcentajes del coeficiente de variación obtenidos con los productos A y C fueron muy altos, por lo que no fue posible hacer uso de la prueba del factor de similitud " f_2 " para llevar a cabo la comparación de los perfiles de disolución.

5.3.2 Factor de similitud

Con la finalidad de evaluar la similitud entre los perfiles de disolución, se realizó la comparación de los datos haciendo uso del parámetro " f_2 " conforme a lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998 referido en el apartado 2.2.1.

Cuando en los productos tanto de prueba como de referencia se disuelve el 85% o más de la cantidad del fármaco indicada en el marbete en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no se requiere realizar la comparación de perfiles mediante la prueba de " f_2 ", por lo tanto, no se compararían los perfiles de los productos A y B obtenidos en los medios de Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2 y Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8; sin embargo, con el objeto de comparar los resultados obtenidos entre estos dos medios de disolución, se decidió realizar dicha comparación.

A continuación se presentan los resultados de la comparación de los perfiles de disolución de los productos B y C contra los perfiles de disolución del producto A en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2 y Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8 respectivamente.

Tabla 33. Factor de similitud de los productos bajo estudio

Producto A contra:	SRF pH 7.2	SRF pH 6.8
B	63.0	58.4
C	38.5	36.2
Criterio	50 a 100	

De los resultados que se presentan en la tabla anterior, se observa que los perfiles de disolución del producto B son similares a los perfiles de disolución del producto A, puesto que el valor se encuentra dentro del rango de aceptación de 50 a 100 en ambos medios de disolución.

Con el fin de determinar si existen diferencias entre los resultados obtenidos con el medio de Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8 y el medio farmacopeico, se determinó el factor de similitud, cuyos resultados se presentan a continuación:

Tabla 34. Factor de similitud de los productos bajo estudio (SRF pH 7.2 contra SRF pH 6.8)

Producto	SRF pH 7.2 contra SRF pH 6.8
A	52.9
B	60.0
C	48.6

Los resultados de la tabla 34 muestran que los perfiles de disolución de los productos A y B obtenidos son similares en ambos medios de disolución; sin embargo, los perfiles de disolución del producto C son diferentes; sin embargo, hay que hacer notar que el producto C no cumplió con el valor de " f_2 " en ninguno de los medios de disolución.

5.3.3 Cinética de disolución

Con la finalidad de determinar el modelo cinético al cual se ajustan los datos (Cinética de orden cero y de primer orden), se calculó en cada uno de los medios de disolución y para cada producto el coeficiente de determinación y decidir cual es el mejor ajuste.

5.3.3.1 Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

Tabla 35. Porcentaje no disuelto de los diferentes productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

TIEMPO (min)	% NO DISUELTO		
	Producto A	Producto B	Producto C
5	30.994	21.178	62.008
10	8.800	7.377	35.926
15	0.066	3.779	22.968
20	0	2.852	14.879
30	0	2.127	5.956
45	0	1.909	0

Tabla 36. Determinación del modelo cinético de disolución de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

Producto	Coeficiente de correlación	
	Orden cero	Primer orden
A	0.969	0.999
B	0.687	0.970
C	0.927	0.999

De los resultados obtenidos que se presentan en la tabla 36, el mejor ajuste de los datos fue al modelo de la cinética de primer orden.

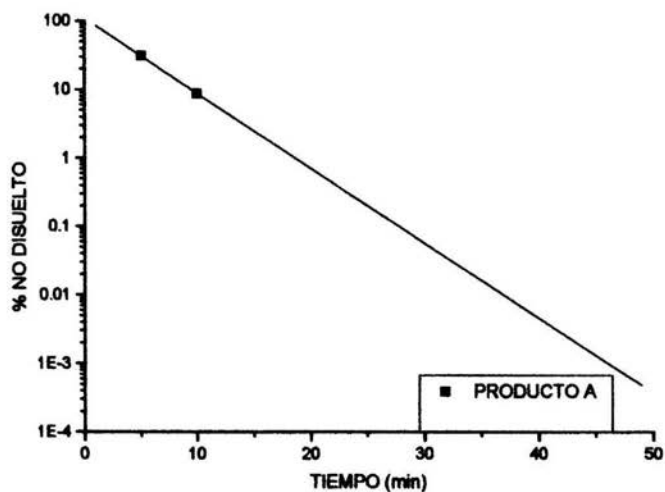


Figura 17. Cinética de disolución del producto A en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

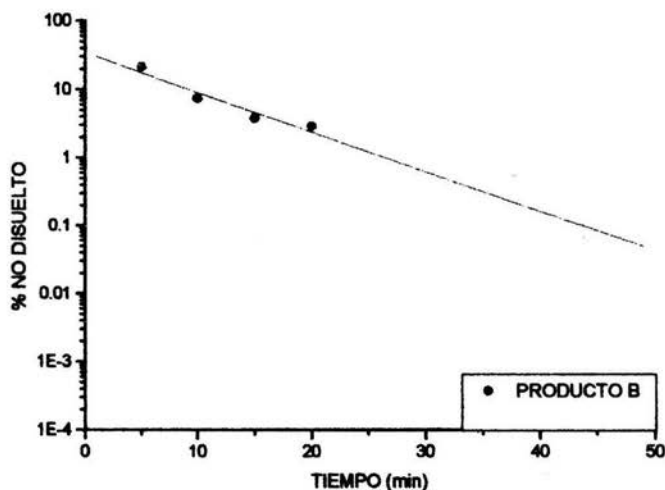


Figura 18. Cinética de disolución del producto B en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

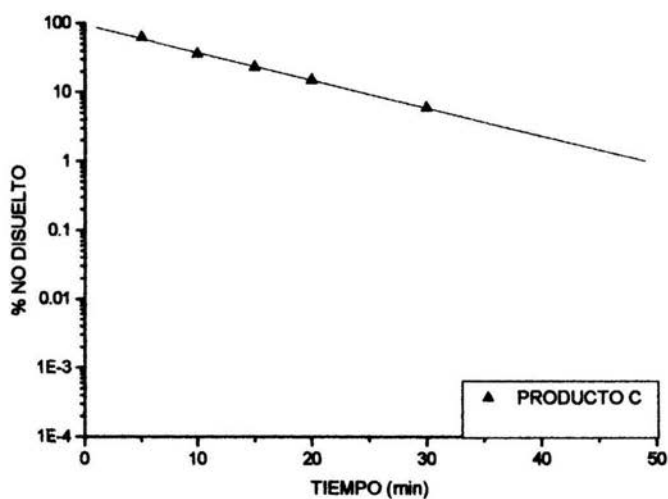


Figura 19. Cinética de disolución del producto C en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

5.3.3.2 Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

Tabla 37. Porcentaje no disuelto de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

TIEMPO (min)	% NO DISUELTO		
	Producto A	Producto B	Producto C
5	47.514	37.287	70.455
10	24.429	13.531	47.657
15	11.839	3.046	34.876
20	4.372	0	27.347
30	0	0	17.520
45	0	0	8.989

Tabla 38. Determinación del modelo cinético de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

Producto	Coeficiente de correlación	
	Orden cero	Primer orden
A	0.970	0.995
B	0.976	0.994
C	0.912	0.994

De los resultados obtenidos que se presentan en la tablas 38, el mejor ajuste de los datos fue a la cinética de primer orden, el cual se representa en la figura 18.

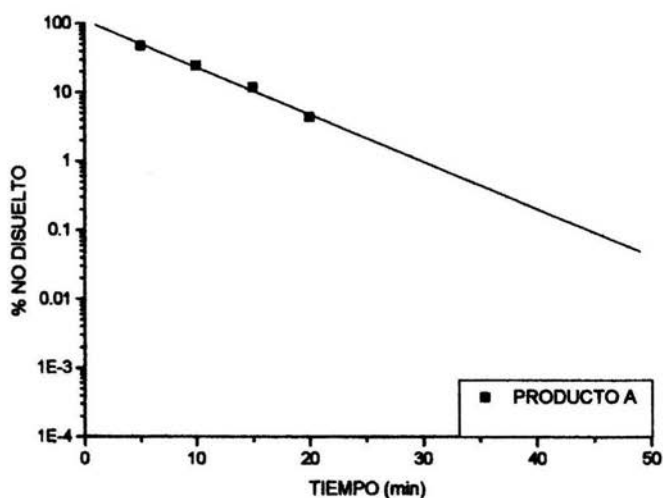


Figura 20. Cinética de disolución del producto A en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

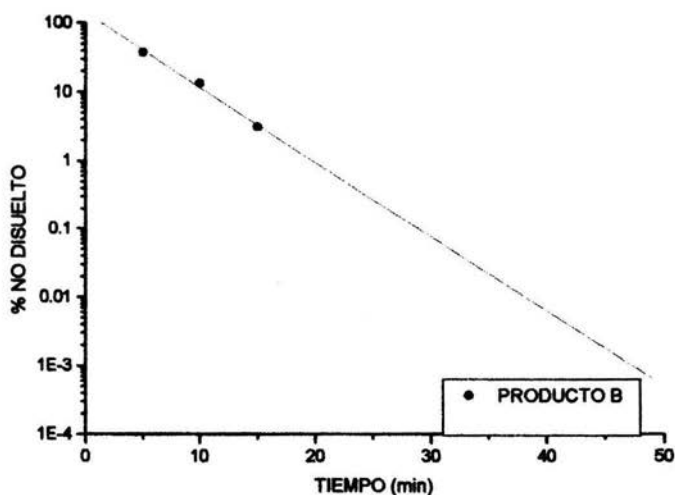


Figura 21. Cinética de disolución del producto B en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

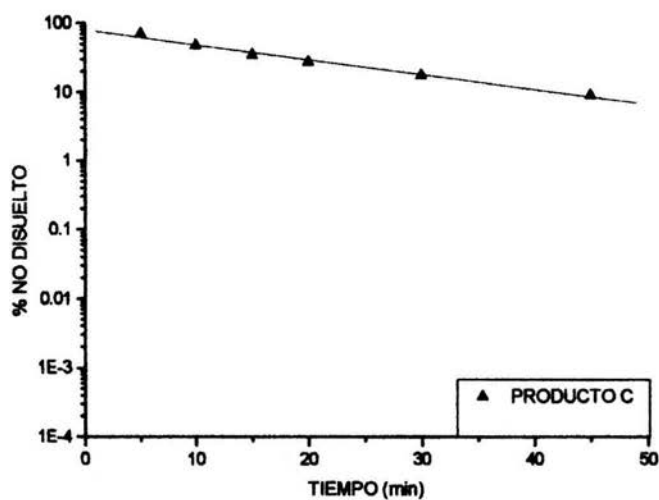


Figura 22. Cinética de disolución del producto C en Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

5.3.3.3 Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

Tabla 39. Porcentaje no disuelto de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

TIEMPO (min)	% NO DISUELTO		
	Producto A	Producto B	Producto C
5	94.220	89.913	95.224
10	87.735	81.862	88.751
15	82.084	76.440	83.748
20	77.467	72.205	79.800
30	69.977	66.429	74.573
45	62.045	60.457	68.730

Tabla 40. Determinación del modelo cinético de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

Producto	Coeficiente de correlación	
	Orden cero	Primer orden
A	0.984	0.993
B	0.961	0.977
C	0.969	0.980

De los resultados obtenidos que se presentan en la tablas 40, se encontró que el mejor ajuste de los datos fue a la cinética de primer orden, el cual se presenta en la figura 19.

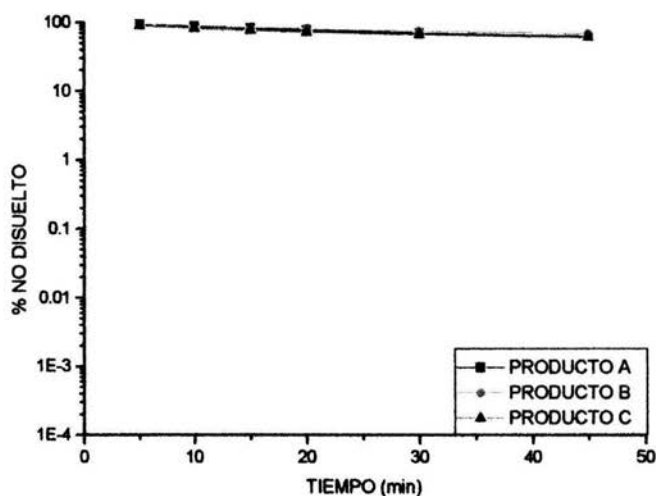


Figura 23. Cinética de disolución de los productos bajo estudio en Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

5.3.3.4 Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2

Tabla 41. Porcentaje no disuelto de los productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2

TIEMPO (min)	% NO DISUELTO		
	Producto A	Producto B	Producto C
5	98.995	97.792	98.866
10	98.822	97.109	98.648
15	98.500	96.769	98.388
20	98.266	96.410	98.172
30	97.566	96.031	97.721
45	96.807	95.843	97.273

Tabla 42. Determinación del modelo cinético de los productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2

Producto	Coeficiente de correlación	
	Orden cero	Primer orden
A	0.997	0.997
B	0.919	0.921
C	0.995	0.995

De los resultados obtenidos que se presentan en las tablas 42, el mejor ajuste de los datos fue a la cinética de primer orden, el cual se presenta en la figura 20.

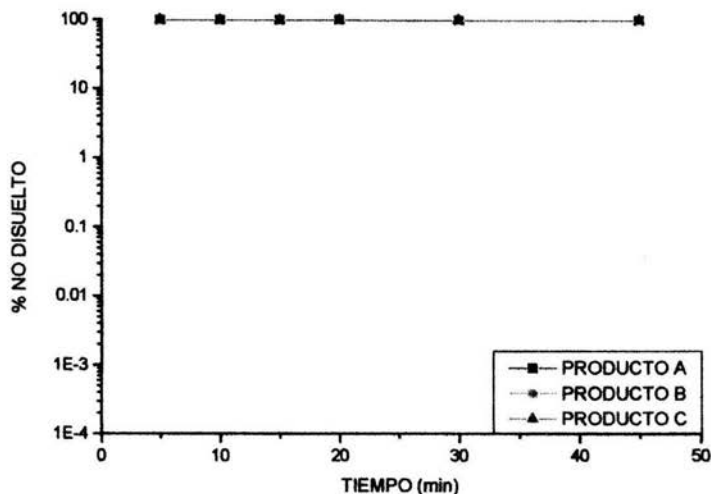


Figura 24. Cinéticas de disolución de los productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2

De los datos obtenidos se encontró que el modelo cinético es el mismo a los diferentes pH estudiados.

CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

- *Los productos estudiados conteniendo Sulindaco (A, B y C), cumplen con las especificaciones farmacopeicas de valoración y uniformidad de dosis.*
- *El método analítico empleado para la cuantificación de Sulindaco en los diferentes medios de disolución, fue lineal, exacto y preciso.*
- *El fármaco en estudio fue estable durante el periodo de prueba (2 h).*
- *Los productos estudiados cumplen con la prueba farmacopeica de disolución en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2.*
- *Al emplear los medios: Solución Reguladora de Fosfatos pH 5.5 y Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2, la disolución fue más lenta.*
- *La Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8 permite una mejor discriminación entre productos que el método farmacopeico.*
- *La disolución del Sulindaco se ajusta a una cinética de primer orden, la cual no fue modificada por el pH.*
- *De acuerdo a la clasificación biofarmacéutica, el Sulindaco es un fármaco de baja solubilidad, por lo que debería clasificarse dentro de la categoría C en el "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", donde la prueba para demostrar su intercambiabilidad es la de bioequivalencia.*

BIBLIOGRAFÍA

7.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Abdou H., Dissolution, bioavailability and bioequivalence, Mack Publishing Co., USA, 1989.
2. Banakar, U. V., Drugs and the Pharmaceutical Sciences Volume 49, Pharmaceutical Dissolution Testing. Marcel Dekker, Inc. 1992 New York, New York.
3. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids, and post-mortem material. Second edition. A.C. Moffat. London. The pharmaceutical press, 1986.
4. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Edición 48, 2002. Por el Dr. Emilio Rosenstein, Ediciones PLM, S.A. de C.V.
5. Martindale. The Extra Pharmacopoeia, Thirtieth Edition, Edited by James E.F. Reynolds. London, The pharmaceutical press, 1993.
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; FEUM 2000 séptima edición, Secretaría de Salud, (Suplemento 2, México 2002).
7. Farmacopea de los Estados Unidos; USP 24. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Twinbrook Parkway, Rockville, EUA.
8. FDA. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1997, BP.
9. FDA. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 2000 BP.
10. The Merck Index and Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, thirteen edition. Merck Research Laboratories Division of Merck & CXO. Inc., USA, 2001, p. 1602.
11. M. C. Tros de Ilarduya, C. Martín, M. M. Goñi, and M. C. Martínez-Ohárriz, Solubilization and Interaction of Sulindac with Polyvinylpyrrolidone K30 in the Solid State and in Aqueous Solution. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(3), 295-300 (1998).

12. M. C. Tros de Ilarduya, C. Martín, M. M. Goñi, and M. C. Martínez-Ohárriz, Solubilization and Interaction of Sulindac with β -Cyclodextrin in the Solid State and in Aqueous Solution. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(3), 301-306 (1998).
13. I. Kanfer, C. Brown, M. Konings and J. Swarbrick, Absorption of Sulindac from a Novel (Pro-Sorb™) liquid formulation. *Biopharm. Drug Disposit.*, 17, 209-221 (1996).
14. 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 7 de mayo de 1999.
15. Sirisuth, Nattee and Eddington, Natalie D. In-Vitro-In-Vivo Correlation Definitions and Regulatory Guidance. *International Journal of Generic Drugs*. <http://www.locumusa.com>.
16. M. C. Tros de Ilarduya, C. Martín, M. M. Goñi, and M. C. Martínez-Ohárriz, Dissolution Rate of Polymorphs and Two New Pseudopolymorphs of Sulindac. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23(11), 1095-1098 (1997).
17. <http://www.salud.gob.mx>
18. Nahlik, Linda R. Ph. An Update on Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents. *Topics In Drug Therapy*. Volume 38, Number 5 May, 1996.
19. Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Tenth edition. Mc Graw-Hill, 2001.
20. N.M. Davies, M. S. Watson. Review of clinical pharmacokinetics of Sulindac. *Clin. Pharmacokinet.* 32, 437-459 (1997).
21. M. C. Tros de Ilarduya, C. Martín, M. M. Goñi, and M. C. Martínez-Ohárriz, Polymorphism of Sulindac: Isolation and Characterization of a New Polymorph and Three New Solvates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 86, No. 2, February 1997.
22. Venkata Ramana S. Regulatory perspectives on in vitro (dissolution) / in vivo (bioavailability) correlations. *Journal of Controlled Release*. 72 (2001) 127-132.
23. Fini, A., Fazio, G., Feroci, G. Solubility and solubilization properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 126 (1995) 95-102.

24. Brater, D.C. Clinical Pharmacology of NSAIDs. *J. Clin. Pharmacol.* 1988; 28:518-523.
25. Davies, N.M, Skjodt, N.M. Choosing the Right Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug for the Right Patient. *Clin. Pharmacokinet.* 2000 May; 38(5), 377-392.
26. Löbenberg, R., Amidon, G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *European Journal of Pharmaceutics*. 50 (2000) 3-12.
27. Venkata Ramana S., Uppoor M. Pharm., Ph.D., R.Ph. Regulatory perspectives on in vitro (dissolution) / in vivo (bioavailability) correlations. *Journal of Controlled Release*. 72 (2001) 127-132.
28. 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, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de marzo de 1998.
29. <http://www.cofepris.gob.mx>
30. Gilbert S. Banker, Modern Pharmaceutics, third edition, volume 72.

APÉNDICES

APÉNDICE I

Porcentaje disuelto en los diferentes tiempos de muestreo

Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2

PRODUCTO A

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	74.400	58.893	67.658	68.736	66.039	78.310	69.006	6.762	9.8
10	93.844	83.299	88.711	94.886	90.177	96.280	91.200	4.818	5.3
15	100.779	93.834	96.713	105.688	100.179	102.414	99.934	4.186	4.2
20	103.298	99.404	99.630	107.412	104.423	103.210	102.896	3.028	2.9
30	105.144	102.436	104.113	108.598	105.873	106.770	105.489	2.135	2.0
45	105.931	104.665	104.113	109.254	106.529	107.819	106.385	1.930	1.8

PRODUCTO B

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	80.191	80.191	79.518	81.943	74.667	76.419	78.822	2.721	3.5
10	93.591	90.777	90.505	96.146	93.694	91.024	92.623	2.234	2.4
15	98.654	93.709	95.569	98.412	96.892	94.089	96.221	2.119	2.2
20	99.317	94.106	96.231	96.822	98.217	98.197	97.148	1.852	1.9
30	100.239	94.238	98.208	97.876	99.140	97.538	97.873	2.032	2.1
45	99.191	94.762	99.256	98.007	99.271	98.062	98.091	1.735	1.8

PRODUCTO C

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	40.554	47.296	33.946	26.665	26.934	52.555	37.992	10.697	28.2
10	62.680	70.495	64.253	52.546	60.594	73.877	64.074	7.541	11.8
15	74.416	81.297	76.522	68.815	77.130	84.012	77.032	5.320	6.9
20	83.566	87.530	83.948	81.148	84.688	89.847	85.121	3.095	3.6
30	92.137	95.046	93.046	91.302	94.974	97.759	94.044	2.359	2.5
45	101.315	101.078	102.487	100.611	101.661	101.823	101.496	0.649	0.6

Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8

PRODUCTO A

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	38.700	60.583	53.564	47.508	52.463	62.097	52.486	8.648	16.5
10	56.767	86.315	79.159	67.902	74.225	89.060	75.571	12.037	15.9
15	76.775	96.523	88.686	80.152	88.517	98.316	88.161	8.570	9.7
20	89.091	102.749	95.860	88.137	94.337	103.594	95.628	6.553	6.9
30	98.378	106.248	102.455	94.194	100.259	106.959	101.415	4.856	4.8
45	102.794	108.791	105.265	98.342	104.407	108.699	104.716	3.929	3.8

PRODUCTO B

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	54.658	66.774	59.064	65.535	58.789	71.456	62.713	6.237	9.9
10	79.989	91.147	83.574	89.086	81.655	93.364	86.469	5.474	6.3
15	90.474	100.815	95.284	98.073	94.182	102.895	96.954	4.559	4.7
20	96.025	106.366	100.835	102.000	100.411	106.822	102.077	4.046	4.0
30	100.873	109.059	105.144	107.251	105.931	108.438	106.116	2.960	2.8
45	104.621	110.130	107.420	108.858	108.341	109.776	108.191	2.004	1.9

PRODUCTO C

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	32.599	23.985	31.095	18.789	23.438	47.366	29.545	10.131	34.3
10	59.794	51.452	52.715	38.641	50.361	61.099	52.343	8.059	15.4
15	70.476	64.973	65.425	57.572	62.936	70.564	65.324	4.898	7.5
20	76.661	72.772	72.821	65.774	71.273	76.615	72.653	4.026	5.5
30	87.358	82.533	81.244	77.273	81.301	85.172	82.480	3.495	4.2
45	94.404	91.441	90.817	85.649	91.006	92.751	91.011	2.950	3.2

Solución Regulador de Fosfatos pH 5.5

PRODUCTO A

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	4.523	4.238	7.511	4.096	7.226	7.084	5.780	1.648	28.5
10	10.607	9.898	14.868	9.473	14.442	14.300	12.265	2.522	20.6
15	16.516	15.104	20.496	15.945	20.070	19.365	17.916	2.330	13.0
20	20.994	19.861	24.694	21.122	24.827	23.702	22.533	2.135	9.5
30	28.646	28.070	31.789	28.774	32.201	30.659	30.023	1.763	5.9
45	37.085	36.647	38.845	37.628	40.225	37.299	37.955	1.338	3.5

PRODUCTO B

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	8.816	10.511	8.958	10.087	11.217	10.934	10.087	1.006	10.0
10	16.539	18.234	16.961	17.810	19.922	19.359	18.138	1.322	7.3
15	22.264	23.959	22.267	23.256	25.508	24.107	23.560	1.241	5.3
20	26.569	27.708	26.294	27.838	30.229	28.133	27.795	1.400	5.0
30	32.506	33.783	31.955	33.913	35.614	33.656	33.571	1.272	3.8
45	38.684	39.137	37.859	39.954	42.204	39.423	39.543	1.483	3.8

PRODUCTO C

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	4.064	3.351	5.346	3.636	6.629	5.631	4.776	1.291	27.0
10	9.875	10.721	11.866	9.872	13.290	11.868	11.249	1.341	11.9
15	14.385	16.641	16.517	14.383	18.365	17.224	16.252	1.588	9.8
20	18.029	20.986	20.442	18.307	22.149	21.288	20.200	1.671	8.3
30	23.325	26.840	25.041	23.743	27.306	26.306	25.427	1.655	6.5
45	29.423	33.492	30.862	29.840	32.849	31.156	31.270	1.616	5.2

Ácido Clorhídrico 0.1N pH 1.2

PRODUCTO A

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	0.984	0.984	0.984	1.114	0.984	0.984	1.005	0.053	5.3
10	1.113	1.372	0.984	1.243	1.113	1.242	1.178	0.136	11.5
15	1.370	1.887	1.241	1.629	1.370	1.500	1.500	0.231	15.4
20	1.626	2.015	1.497	1.885	1.626	1.756	1.734	0.191	11.0
30	2.517	2.778	2.006	2.522	2.263	2.519	2.434	0.266	10.9
45	3.277	3.411	2.892	3.154	3.149	3.279	3.193	0.177	5.5

PRODUCTO B

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	2.165	2.294	2.165	2.036	2.422	2.165	2.208	0.133	6.0
10	2.934	2.935	2.806	2.677	3.192	2.806	2.891	0.176	6.1
15	3.189	3.190	3.188	3.059	3.574	3.188	3.231	0.176	5.4
20	3.569	3.570	3.568	3.439	3.828	3.568	3.590	0.127	3.5
30	4.073	3.948	3.821	3.818	4.206	3.947	3.969	0.150	3.8
45	4.073	4.199	4.071	3.818	4.582	4.197	4.157	0.250	6.0

PRODUCTO C

TIEMPO	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	PROMEDIO	DE	% CV
5	0.958	1.090	1.880	0.958	0.958	0.958	1.134	0.369	32.6
10	1.351	1.352	2.142	1.220	1.089	0.958	1.352	0.416	30.8
15	2.002	1.482	2.662	1.480	1.089	0.958	1.612	0.631	39.1
20	2.131	1.870	3.051	1.739	1.219	0.958	1.828	0.738	40.4
30	2.775	2.385	3.566	2.254	1.347	1.344	2.279	0.855	37.5
45	3.415	3.153	3.950	2.638	1.603	1.600	2.727	0.968	35.5