



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

ESTADO LIBRE Y SOBERANO DE LA BAHIA DE QUILICHUAN

METAMIZOL SODICO TABLETAS COMO MEDICAMENTO GENERICO INTERCAMBIABLE

T E S I S

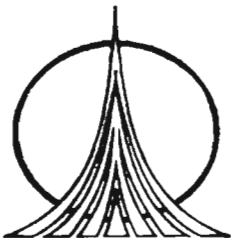
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

GABRIELA MENDEZ CORIA

PRESIDENTE: M. EN C. MARIA JOSE MARQUEZ DOS SANTOS



Unidad en la Diversidad: Zaragoza Frente al Siglo XXI

FEBRERO DE 2005.

m345428



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A MI MADRE

LLENA ESTOY DE GRATITUD
CON DIOS POR HABERME
DADO LA DICHA DE TENER UNA
MADRE TAN LINDA COMO TÚ, SIN
JAMAS DESMAYAR, SIGUIENDO POR
LA RUTA QUE TE MARCO EL DESTINO
APOYANDOME SIEMPRE.

A MI FAMILIA

POR TODO EL APOYO Y CARIÑO
QUE ME HAN DADO

A MI MAESTROS

LES ESTOY MUY AGRADECIDA
POR HABER SIDO PARTE DE MI
FORMACIÓN, ESPECIALMENTE
A LA PROFESORA LETICIA
CRUZ ANTONIO POR SU
PACIENCIA Y APOYO

ASESOR DE TESIS:
M. EN F. LETICIA CRUZ ANTONIO

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1 Medicamentos en México.....	9
2.2 Aspectos Regulatorios en México para la Intercambiabilidad de Medicamentos.....	10
2.2.1 Requisitos para realizar la prueba del perfil de disolución.....	12
2.2.2 Validación del método analítico en un estudio de disolución.....	14
2.2.2.1 Parámetros de validación de sistema	15
2.2.2.1.1 Linealidad	15
2.2.2.1.2 Precisión	15
2.2.2.2 Parámetros de validación del método	15
2.2.2.2.1 Linealidad.....	15
2.2.2.2.2 Exactitud.....	15
2.2.2.2.3 Precisión.....	16
2.2.2.2.3.1 Repetibilidad.....	16
2.2.2.2.3.2 Reproducibilidad.....	16
2.2.2.2.4 Selectividad.....	16
2.2.2.2.5 Estabilidad de la muestra.....	16
2.2.3 Evaluación de perfiles de disolución	16
2.2.3.1 Método del modelo independiente.....	16
2.3 Aspectos generales de disolución.....	18
2.3.1 Disolución.....	18
2.3.2 Procesos involucrados en la disolución.....	18
2.3.3 Aplicaciones del ensayo de disolución.....	21
2.3.4 Factores que afectan la velocidad de disolución.....	22
2.3.4.1 Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.....	22
2.3.4.2 Factores relacionados con la formulación y el método de manufactura.....	22
2.3.4.3 Factores relacionados con la técnica de disolución.....	22
2.4 Sistema de clasificación biofarmacéutica	23
2.5 Evaluación del método de cuantificación.....	25
2.5.1 Automatización.....	25

2.6 Monografía del fármaco en estudio.....	26
2.6.1 Fórmula desarrollada.....	26
2.6.2 Fórmula condensada.....	26
2.6.3 Peso molecular.....	26
2.6.4 Propiedades fisicoquímicas.....	26
2.6.5 Propiedades farmacológicas.....	27
2.6.6 Propiedades farmacocinéticas.....	27
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
4. OBJETIVOS.....	32
5. HIPÓTESIS.....	34
6. DIAGRAMA DE FLUJO.....	36
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	40
7.1 Materiales y equipo.....	40
7.1.1 Equipos e instrumentos.....	40
7.1.2 Reactivos.....	40
7.1.3 Sustancia de referencia.....	40
7.1.4 Productos farmacéuticos.....	41
7.1.5 Material de laboratorio.....	41
7.2 Descripción de los productos farmacéuticos en estudio.....	42
7.3 Pruebas de control de calidad.....	42
7.3.1 Valoración.....	42
7.3.1.1 Especificaciones.....	42
7.3.1.2 Preparación de soluciones.....	42
7.3.1.3 Condiciones cromatográficas.....	43
7.3.1.4 Procedimiento.....	44
7.3.1.5 Cálculos.....	44
7.3.2 Uniformidad de dosis.....	45
7.3.2.1 Especificaciones.....	45
7.3.2.2 Procedimiento.....	45
7.4 Influencia del filtro.....	45
7.4.1 Especificaciones.....	45
7.4.2 Preparación de soluciones.....	46
7.4.3 Procedimiento.....	46
7.5 Validación del método analítico.....	47

7.5.1 Linealidad del sistema.....	47
7.5.2 Precisión del sistema.....	48
7.5.3 Selectividad.....	48
7.5.4 Linealidad del método.....	49
7.5.5 Exactitud del método.....	50
7.5.6 Precisión.....	50
7.5.6.1 Repetibilidad.....	50
7.5.6.2 Reproducibilidad.....	50
7.5.7 Estabilidad de la muestra.....	51
7.6 Prueba de perfil de disolución.....	52
7.6.1 Aparato de disolución.....	52
7.6.2 Condiciones de prueba.....	52
7.6.3 Preparación de las soluciones.....	53
7.6.4 Procedimiento.....	54
7.6.5 Cálculos.....	55
8. RESULTADOS.....	57
8.1 Control de calidad.....	57
8.2 Influencia del filtro.....	59
8.3 Validación del método analítico.....	60
8.3.1 Parámetros del sistema.....	60
8.3.1.1 Linealidad del sistema.....	60
8.3.1.2 Precisión del sistema.....	61
8.3.2 Parámetros del método.....	62
8.3.2.1 Selectividad.....	62
8.3.2.2 Linealidad del método.....	63
8.3.2.3 Exactitud del método.....	66
8.3.2.4 Precisión del método.....	68
8.3.2.4.1 Repetibilidad.....	68
8.3.2.4.2 Reproducibilidad.....	70
8.3.3 Estabilidad de la muestra.....	74
8.4 Prueba del perfil de disolución.....	75
9. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	79
9.1 Control de calidad.....	79
9.1.1 Valoración.....	79

9.1.2 Uniformidad de contenido.....	79
9.2 Influencia del filtro.....	80
9.3 Validación del método analítico.....	80
9.3.1 Parámetros de sistema.....	80
9.3.2 Parámetros de método.....	81
9.3.2.1 Selectividad.....	81
9.3.2.2 Linealidad del método.....	81
9.3.2.3 Exactitud del método.....	82
9.3.2.4 Precisión del método.....	82
9.3.3 Estabilidad de la muestra.....	83
9.3.4 Dictamen de la validación.....	83
9.4 Perfil de disolución.....	83
10. CONCLUSIONES.....	86
11. REFERENCIAS.....	88

1.INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

En México, con la modificación de la Ley General de Salud en 1997 se sentaron las bases para que en 1998 el Reglamento de Insumos para la Salud incluyera los requisitos de incorporación de medicamentos al catálogo de genéricos intercambiables: GI, con el mismo principio activo, forma farmacéutica, concentración, potencia y vía de administración; que compruebe que sus perfiles de disolución o bioequivalencia sean lo más cercanos al del fármaco innovador. ^(1,2) Finalmente, en mayo de 1999, se dieron a conocer las pruebas y procedimientos a cumplir para demostrar la intercambiabilidad y ganar el distintivo GI.

Por otra parte, se exhiben anuncios de medicamentos con otras denominaciones y proliferan en las farmacias. Anuncian que el medicamento "es lo mismo pero más barato". Médicos y población en general deben ser alertados al respecto ya que los medicamentos que no hayan probado su equivalencia de comportamiento cinético y de bioequivalencia no pueden ostentar el logotipo GI, el cual avala y certifica la calidad del medicamento.

Una de las expectativas para el desarrollo de los fármacos genéricos intercambiables fue lograr el acceso a la terapia de alta calidad a un precio inferior a los productos que ostentan una marca comercial, que son publicitados en forma cotidiana a médicos con práctica clínica privada, donde se busca destacarlos entre las diversas opciones y cuyo costo, aun siendo adecuado, ocasionalmente resulta poco accesible a la población de menores ingresos.

La introducción de los genéricos intercambiables abre la posibilidad de frenar la automedicación y fomentar la asistencia y consejo médico. Para los profesionales de la salud representa la alternativa económica al prescribir productos con alta calidad certificada.

Con la llegada de los genéricos intercambiables llega también un cambio cultural entre médicos y público, donde este tipo de productos irá siendo conocido y aceptado en la medida de su uso y confirmación del éxito terapéutico. ⁽¹⁾

Por tal motivo, el Laboratorio Farmacéutico donde se desarrolló la tesis, es fabricante exclusivamente de formas farmacéuticas sólidas y está interesado en comercializar dichos medicamentos con la finalidad de ofrecer a la población en general productos farmacéuticos confiables a menor precio y de alta calidad comprobada; misma que es evaluada a través de estudios de bioequivalencia y de intercambiabilidad.

Actualmente se cuenta con un programa para desarrollar medicamentos genéricos intercambiables en el laboratorio, y uno de ellos es el metamizol sódico.

2. MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

2.1 MEDICAMENTOS EN MÉXICO

En México contamos con una diversidad de opciones terapéuticas divididas en grandes segmentos: el de "productos de marca" donde se incluyen las innovaciones terapéuticas y los principios activos habitualmente protegidos por patente y respaldados por el prestigio de una empresa farmacéutica. Hay otro segmento correspondiente a los "genéricos de marca", productos registrados en 1991 y que se distribuyen a través de venta a farmacias de cadena como productos semiexclusivos. Sin embargo, en un período más o menos breve desaparecerán del mercado por indicación de la Secretaría de Salud. El tercer segmento corresponde a los medicamentos del Sector Salud, éstos cuentan con un número de clave, presentación, especificaciones de concentración y forma farmacéutica son acordes a las solicitadas por el Sector Salud y aparecen en el Catálogo del Cuadro Básico de Medicamentos.

También se cuenta con el segmento de los productos de libre venta (OTC) que pueden adquirirse aun en tiendas de autoservicio. Este segmento está enfocado a la venta de fármacos que, de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no requiere receta médica. Sin embargo, también hace falta crear la cultura de salud en el público para que acudan al servicio médico para la evaluación del padecimiento y evitar, en algunos casos, el retraso en la terapéutica correcta.

Finalmente está el naciente segmento de los medicamentos genéricos intercambiables, los cuales son equivalentes farmacéuticos que están aprobados como seguros, efectivos, bioequivalentes, están adecuadamente rotulados y son manufacturados cumpliendo con las normas vigentes de buenas prácticas fabricación y que paulatinamente demostrando en cada paciente su eficacia terapéutica con un buen equilibrio en la relación costo beneficio, podrán en un futuro cercano tomar su lugar correspondiente en la prescripción por parte de los profesionales de la salud. ⁽¹⁾

2.2 ASPECTOS REGULATORIOS EN MÉXICO PARA LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Los criterios que se han seguido para designar el tipo de prueba a cada medicamento, están indicados 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”, publicado el 19 de marzo de 1998 en el Diario Oficial de la Federación.⁽⁸⁾

Los criterios así como el tipo de pruebas se mencionan a continuación:

PRUEBA A: Aplica a los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, tales como:

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

PRUEBA B: Aplica a todos los medicamentos sólidos orales, que deberán someterse a pruebas de disolución.

PRUEBA C: Aplica a los medicamentos que deberán someterse a pruebas de bioequivalencia, tales como:

- a. Los medicamentos sólido orales, con fármacos que requieren para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho;
- b. Los medicamentos empleados para enfermedades graves;
- c. Los medicamentos de los cuales se tenga conocimiento, por reportes previos, que tienen problemas de biodisponibilidad, como es el caso cuando presentan una pobre absorción, un efecto de primer paso acentuado, metabolismo hepático mayor del 70%, eliminación presistémica, ventana de absorción y cinética no lineal;
- d. Los medicamentos que presenten propiedades fisicoquímicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otras similares;
- e. Los medicamentos que tengan una forma farmacéutica de liberación modificada;
- f. Los medicamentos que presenten una proporción elevada de excipientes respecto del principio activo;
- g. Los medicamentos que sean de administración tópica para efecto sistémico, como supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosas y otros similares;
- h. Las combinaciones fijas de principios activos para acción sistémica.⁽⁸⁾

La figura 1 muestra el porcentaje de cada prueba realizada a los medicamentos genéricos intercambiables existentes en el mercado hasta noviembre del 2002.⁽¹⁹⁾

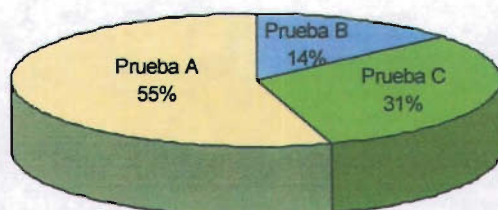


Figura 1. Porcentajes de las pruebas de intercambiabilidad realizadas a los medicamentos genéricos intercambiables

2.2.1 REQUISITOS PARA REALIZAR LA PRUEBA DE PERFIL DE DISOLUCIÓN

En la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, se describen los requisitos para realizar la prueba de perfil de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, utilizando como modelo estadístico el factor de similitud f_2 . Los requisitos para llevar a cabo este tipo de prueba son los siguientes:

- Utilizar como medicamento de referencia el indicado por la Secretaría de Salud a través del área competente, el cual debe estar comercialmente disponible y vigente.
- Los medicamentos de prueba y referencia deben tener al menos un año de vigencia antes de su fecha de caducidad al momento de realizar el estudio.

- El perfil de disolución del medicamento de prueba se debe realizar con un lote estándar de producción o bien con un lote escalado, que asegure que no se modifica significativamente la reproducibilidad de los perfiles de disolución, cuando lotes subsecuentes del medicamento sean fabricados nuevamente.
- Las pruebas deben llevarse a cabo con los mismos lotes del producto de prueba y el de referencia.
- Utilizar sustancias de referencia trazables.
- Los instrumentos de medición deben estar calibrados.
- Los medicamentos de referencia y de prueba deben cumplir con las pruebas de valoración y de uniformidad de contenido descritos en los métodos generales de análisis de la FEUM, en farmacopeas reconocidas internacionalmente o métodos validados.
- El porcentaje de valoración del medicamento de prueba no debe diferir en más del 5.0 % del medicamento de referencia.
- Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.
- Seleccionar por lo menos 5 tiempos de muestreo y utilizar una curva de calibración para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.
- Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia.

- Si se tienen disponibles los placebos realizar la validación mediante el porcentaje de recuperación; si no es posible obtener los placebos realizar la validación mediante el método de estándar adicionado.⁽²⁾

2.2.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO EN UN ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

Si se desea que los datos de disolución sean significativos y veraces, los resultados de análisis sucesivos del mismo producto deberían ser consistentes en condiciones dadas.

De tal manera, se debe encontrar buena reproducibilidad, aun cuando la prueba se realice en diferentes laboratorios o con diferente operador, lo cual significaría que todas las variables involucradas en el sistema han sido comprendidas claramente y se mantienen bajo control.⁽⁹⁾

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

Como se mencionó anteriormente, la NOM-177-SSA1-1998, establece validar el método analítico en ausencia de los placebos de los medicamentos, es decir, realizar la validación mediante el método de estándar adicionado. Esta técnica es de las más importantes para la detección y corrección de desviación en el método analítico.

El objetivo del método de estándar adicionado es evaluar el sesgo de cuantificación (error) en un método analítico, cuando se desconocen los compuestos de la matriz (excipientes de la muestra).

Esta técnica es útil para la detección y corrección del error constante y el error proporcional. Su magnitud puede ser determinada cuantitativamente y realizar la corrección correspondiente. Los parámetros que se deben evaluar para este tipo de validación son los siguientes:

2.2.2.1 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN DE SISTEMA

2.2.2.1.1 **Linealidad.** Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un coeficiente de variación debido a la regresión no mayor que el 2%.

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

2.2.2.2 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO

Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia y determinar:

2.2.2.2.1 **Linealidad.** El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un coeficiente de variación debido a la regresión no mayor que el 3%.

2.2.2.2.2 **Exactitud.** El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más del 3% en cada punto. En caso de los métodos espectrofotométricos el por ciento de recobro debe ser de 97 a 103%.

2.2.2.2.3 Precisión.

2.2.2.2.3.1 **Repetibilidad.** El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

2.2.2.2.3.2 **Reproducibilidad.** Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como los días, los analistas o los equipos. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.

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

2.2.2.2.5 **Estabilidad de la muestra.** Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otras, en las que el fármaco permanezca estable.⁽²⁾

La diferencia del por ciento recuperado no debe ser mayor que 2.0% con respecto a la cantidad inicial.⁽²⁸⁾

2.2.3 EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

2.2.3.1 MÉTODO DEL MODELO INDEPENDIENTE

Este método se basa en la utilización de los factores de ajuste propuestos por Jeffrey W. Morre y colaboradores en 1996⁽¹⁰⁾, los cuales comparan la diferencia en el porcentaje de fármaco disuelto por unidad de tiempo entre una formulación de referencia y una formulación de prueba. Este factor de ajuste es denotado por f_2 (factor de similitud) y puede ser definido por:

$$f_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - P_i)^2}}$$

Donde:

- n = Número de tiempos de muestreo
- R_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia
- P_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

El factor f_2 es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma del cuadrado del error y es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre ambas curvas.

El procedimiento específico para determinar el factor de similitud f_2 es el siguiente:

- Determinar el porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio y los coeficientes de variación.
- Calcular el factor de similitud a partir de los valores medios de disolución de ambas curvas en cada intervalo de tiempo, usando para ello la ecuación 1.

Dos curvas pueden ser consideradas similares siempre que el valor de f_2 esté cercano a 100, en un intervalo entre 50 y 100.^(2,7,10)

Este modelo independiente es aplicable para la comparación de perfiles siempre que se cumplan los siguientes requisitos:^(11,12)

- Los ensayos de disolución se deben haber realizado bajo idénticas condiciones, usando los mismos tiempos de muestreo para ambos productos.

- Se debe contar con 5 o más puntos de muestreo del perfil de disolución.
- El coeficiente de variación de los valores medios de disolución en el primer tiempo de muestreo no debe ser mayor o igual que el 20% y para el resto de los tiempos no debe exceder el 10%.

2.3 ASPECTOS GENERALES DE DISOLUCIÓN

2.3.1 Disolución

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies.

En el caso de la disolución de un sólido en un líquido, el producto a disolver (sólido) pasa al disolvente para dar origen a una solución (dispersión molecular homogénea).

Generalmente se manejan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. Uno de ellos es la disolución intrínseca y se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante. El segundo término es el de disolución aparente, el cual se aplica al proceso de disolución de fármacos contenidos en un medicamento, sin considerar una superficie constante de sólido.⁽¹⁶⁾

2.3.2 Procesos involucrados en la disolución

Al administrar un fármaco por vía oral en forma sólida, tal como una tableta, frecuentemente se encuentra que la velocidad de absorción está controlada a su vez por la velocidad con la que el fármaco se disuelve en los fluidos del sitio de absorción. Si la velocidad de disolución

es lenta o incompleta, el nivel sanguíneo alcanzado con este fármaco resultará bajo e insuficiente para lograr un efecto terapéutico adecuado.⁽¹³⁾

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

Se entiende por biodisponibilidad la cantidad y velocidad con que un fármaco inalterado llega a la circulación general, a partir del momento en que fue administrado.⁽¹⁴⁾

Para que un fármaco llegue a la circulación general y eventualmente a su sitio de acción, debe estar como fármaco libre disuelto, para lo cual debe de comprender los siguientes eventos biofarmacéuticos.

Wagner propuso el siguiente esquema que describe los procesos involucrados en la disolución. (Figura 2)⁽¹⁶⁾ :

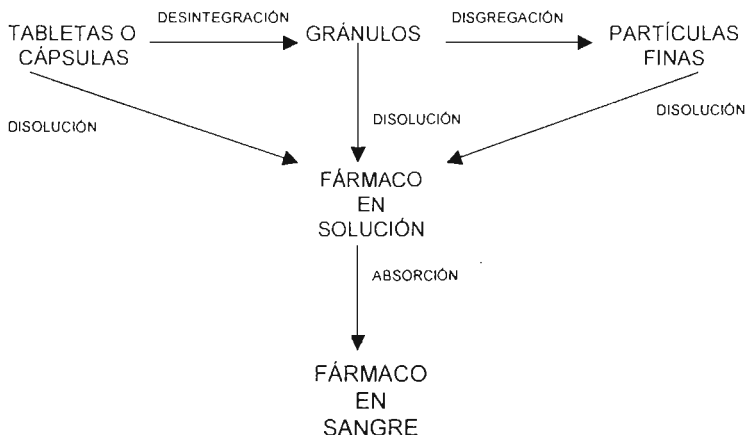


Figura 2. Etapas involucradas en la absorción de un fármaco.⁽¹⁵⁾

Más tarde, este esquema fue modificado por Cartensen, quien propuso la siguiente secuencia (Figura 3) :

- Retardo mecánico
- Humectación de la forma farmacéutica
- Penetración del medio de disolución en la forma farmacéutica
- Desintegración
- Disgregación de gránulos
- Disolución
- Oclusión, de algunas partículas del fármaco.

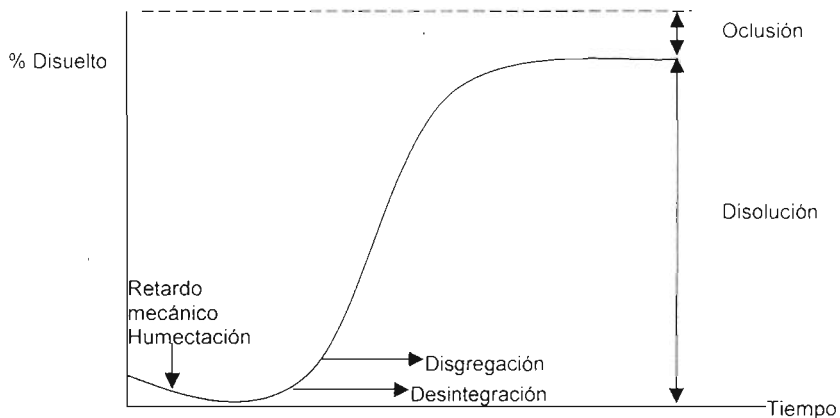


Figura 3. Esquema del perfil de disolución típica en forma de S para una forma farmacéutica sólida

La figura 3 representa la velocidad de disolución de un fármaco, que puede llegar a hacer la etapa limitante antes de que éste aparezca en sangre. De cualquier forma, cuando la forma farmacéutica se encuentra en el tracto gastrointestinal en forma sólida hay dos posibilidades de limitar la velocidad de disolución.

La forma farmacéutica debe disolverse primero, para que después el fármaco se encuentre en solución y pueda atravesar la membrana gastrointestinal. Los fármacos fácilmente solubles en agua tenderán a disolverse haciendo que la difusión pasiva y/o el transporte activo del fármaco sea el paso limitante para la absorción a través de la membrana gastrointestinal. Por el contrario, la velocidad de absorción de fármacos poco solubles estará limitada por la velocidad de disolución de fármacos sin disolver o la desintegración de la forma farmacéutica.⁽¹⁶⁾

Debido a la naturaleza de éstos eventos, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* puede ser una herramienta para la predicción del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.⁽¹⁷⁾

2.3.3 Aplicaciones del ensayo de disolución

La prueba de disolución es un requerimiento clave para el desarrollo, registro y control de calidad de formas sólidas de administración oral en la Industria Farmacéutica.

Una disolución diseñada apropiadamente sirve para una o más de las siguientes funciones:

- Como prueba fisicoquímica rutinaria de control de calidad.
- Como guía para el desarrollo de procesos y/o formulaciones.
- Para monitorear el desempeño del proceso de manufactura, tanto durante el desarrollo como en la etapa de aprobación del producto
- Para minimizar el riesgo de diferencias de bioequivalencias de lote-a-lote.
- Para la aprobación regulatoria de las formas sólidas de administración oral.⁽²⁰⁾

2.3.4 Factores que afectan la velocidad de disolución

Los factores que determinan las características del proceso de disolución aparente de fármacos se pueden agrupar en tres grandes rubros:

2.3.4.1 Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Estos incluyen: pKa, estado químico (ácido, base, sal, anhídros, hidratos), estado cristalino (amorfo, polimorfo) y tamaño de partícula.

2.3.4.2 Factores relacionados con la formulación y el método de manufactura.

Se ha demostrado que la velocidad de disolución de fármacos puros se puede ver modificada significativamente cuando son mezclados con varios excipientes durante el proceso de manufactura del producto. Estos excipientes son adicionados para satisfacer ciertas funciones farmacéuticas y puede incluir, diluentes, desintegrantes, colorantes, lubricantes, etc.⁽¹⁶⁾

Se ha observado que generalmente tabletas y cápsulas conteniendo el mismo principio activo, fabricadas por diferentes casa farmacéuticas presentan diferencias significativas en la velocidad de disolución de sus ingredientes activos.^(18,19)

2.3.4.3 Factores relacionados con la técnica de disolución.

Estos incluyen aspectos tales como geometría del agitador y del recipiente para disolución, efecto de la velocidad de agitación, gases disueltos en el medio, volumen, temperatura, pH, viscosidad del medio, excentricidad del equipo, vibración externa.^(20,21)

2.4 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (BCS)

El sistema de clasificación Biofarmacéutica nos ayuda a correlacionar la disolución del producto *in vitro* y su biodisponibilidad *in vivo*, esta propuesta se basa en el reconocimiento de que la disolución del fármaco y su permeabilidad gastrointestinal son parámetros fundamentales en el control de la velocidad y absorción del mismo.⁽²⁰⁾

Con base en la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, Amidon en 1995 recomienda el siguiente Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS):^(20,22,23)

Tabla 1. Sistema de clasificación Biofarmacéutica para productos de liberación inmediata ^(20,22,23)

Caso	Solubilidad	Permeabilidad	Probabilidad de Correlación IV/IV
1	Alta	Alta	Existe correlación si la velocidad de disolución es más lenta que la velocidad de vaciamiento gástrico.
2	Baja	Alta	Alta
3	Alta	Baja	Baja, porque la absorción es el paso determinante
4	Baja	Baja	Inapropiado para el desarrollo de formulaciones orales.

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación *in vivo-in vitro* (IVIVC) exitosa. La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL de una solución amortiguadora ajustada a un pH de entre 1,0 y 8,0. Se considera que una sustancia medicinal es altamente soluble cuando la dosis / el volumen de solubilidad de la solución es menor o igual a 250 mL. Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de

absorción mayor que 90% ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente.

El BCS sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (caso 1) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (caso 3), una disolución del 85% en 0,1N de HCl en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. En estos casos, el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico.

El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico T50% medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. Con base en esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples.

En el caso de fármacos de baja solubilidad / alta permeabilidad (caso 2), la disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco y se puede esperar una IVVC. Se recomienda un perfil de disolución en medios múltiples para los productos medicinales de esta categoría.

En el caso de fármacos de alta solubilidad / baja permeabilidad (caso 3), la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una IVVC limitada, según las velocidades relativas de disolución y tránsito intestinal. Los fármacos del caso 4 (es decir, baja solubilidad / baja permeabilidad) presentan problemas significativos para la entrega oral del fármaco.⁽²²⁾

2.5 EVALUACIÓN DEL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN

La información concerniente a las características espectrales, cromatográficas, electroquímicas y químicas de la sustancia deben ser consideradas en la evaluación de un método de cuantificación para una prueba de disolución. El método debe ser lo suficientemente sensible para determinar con exactitud la concentración del compuesto en el medio de disolución.⁽²⁰⁾

Durante mucho tiempo, la espectrofotometría UV-VIS ha sido una técnica de amplio uso en el análisis cuantitativo debido a que es sencilla, rápida y económica, por lo que se han hecho innovaciones en los equipos que mejoran o amplían sus capacidades.

Las ventajas de la espectrofotometría UV-VIS como método de cuantificación son la velocidad, la preparación de la muestra y la facilidad debida a la automatización.⁽²⁴⁾

2.5.1 Automatización.

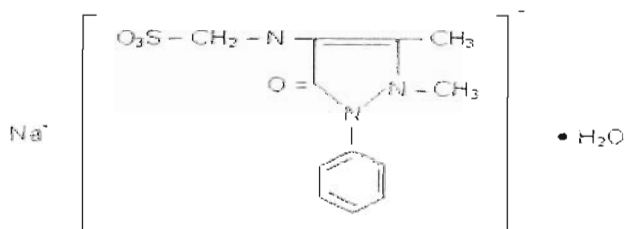
La automatización de los sistemas de disolución ha venido incrementándose paralelamente al crecimiento de esta prueba en la Industria Farmacéutica. Las ventajas de la automatización incluye beneficios como: precisión, exactitud, seguridad, mayor número de análisis en menor tiempo y contenido de la información. La automatización también alivia la rutina del manejo manual de la entrega de la dosis y el monitoreo de los parámetros de disolución.

Así mismo, otorga libertad al analista para realizar otras actividades tales como el desarrollo de nuevos métodos, interpretación de datos o realizar otro tipo de análisis. El analista no sólo se libera de la etapa de la prueba de disolución sino también de la etapa determinativa, los cálculos y la generación de los reportes.

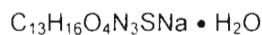
Las técnicas automatizadas tienen que ser cuidadosamente analizadas y considerar todos los efectos posibles que puedan afectar la prueba y sus resultados en el momento de que ésta sea automatizada.^(25,26, 28)

2.6 MONOGRAFÍA DEL FÁRMACO EN ESTUDIO

2.6.1 Fórmula desarrollada



2.6.2 Fórmula condensada



2.6.3 Peso molecular

351.35 g/mol

2.6.4 Propiedades fisicoquímicas

Descripción y características: Polvo cristalino blanco. Fácilmente soluble en agua, soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol, casi insoluble en éter dietílico, acetona, benceno y cloroformo.^(29,30)

2.6.5 Propiedades farmacológicas

El metamizol sódico posee efectos analgésicos, antipiréticos, antiespasmódicos y antiinflamatorios.

La acción analgésica, antipirética y espasmódica se atribuye principalmente a los metabolitos metilaminoantipirina (MAA) y formil aminoantipirina (AA) mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Dichos metabolitos son obtenidos directamente por hidrólisis en el jugo gástrico.

El metamizol ejerce su efecto terapéutico a nivel del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal) y a nivel periférico (nervios, sitios de inflamación).^(27,31)

2.6.6 Propiedades farmacocinéticas

El metamizol no se detecta en suero después de dosis orales, debido a que es hidrolizado, no enzimáticamente en el tracto gastrointestinal a metilaminoantipirina (metabolito activo) antes de ser absorbido. La metilaminoantipirina se biotransforma en el hígado a un segundo metabolito activo: la aminoantipirina.

Los niveles séricos ocurren entre 1 y 2 horas y son de 11, 21 y 41 $\mu\text{g/ml}$ después de la administración oral de 750, 1500 y 3000 mg de metamizol respectivamente. Se ha observado efecto antipirético desde entre los 30 y 60 minutos postadministración oral y reducción máxima de la temperatura entre las 4 y 6 horas.

A través de la orina se excreta principalmente y en cantidades elevadas los metabolitos inactivos 4- formilaminoantipirina (producto del metabolismo hepático de la metilaminoantipirina) y 4- acetilaminoantipirina (producto de degradación de la aminoantipirina), y solamente del 3-7% de la dosis administrada, se recupera como metilaminoantipirina y del 5 al 6% como antipirina. La vida media de eliminación es de 2 a 3 horas para la metilaminoantipirina y de 4 a 5 para la aminoantipirina.^(27,31)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios de bioequivalencia pretenden demostrar que dos formulaciones del mismo principio activo son terapéuticamente equivalentes y, por tanto, intercambiables. Constituyen la base para la autorización de la comercialización de los medicamentos genéricos intercambiables, que son formulaciones del mismo principio activo con un precio bastante inferior a los fármacos de marca, siendo ésta la principal justificación de su existencia. En la mayoría de los casos, basta con demostrar que las concentraciones plasmáticas alcanzadas son similares a las que se alcanzan con el producto original.

Se considera un producto innovador (o de marca) aquel que se ha autorizado con base en un dossier completo que incluye datos químicos, biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, tanto de eficacia como de seguridad. ⁽³⁾

En la industria farmacéutica es de vital importancia poder constatar que dos productos diferentes tienen el mismo efecto en el ser humano. Numerosas pruebas estadísticas se emplean para lograr este objetivo. Una de las mediciones llevada a cabo para demostrar la intercambiabilidad es lo que recibe el nombre de perfiles de disolución. Las tabletas son disueltas en alguna sustancia "in vitro" y se mide el porcentaje disuelto a diferentes tiempos, con estos datos se construye una gráfica de porcentaje disuelto contra tiempo, lo que permite establecer la velocidad de disolución ⁽⁴⁾

La disolución in vitro es la prueba físico-química más usada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma dosificada. Por la estrecha relación existente entre la velocidad de disolución del fármaco in vitro y la absorción in vivo ^(5,6), surge la Norma Oficial Mexicana NOM-177—SSA1-1998, en donde se establece la prueba de perfil de disolución, para la evaluación de la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, mediante el factor de similitud (f_2), en el cual se comparan los perfiles de disolución del medicamento de prueba y del medicamento de referencia. ⁽²⁾

El presente trabajo demuestra la intercambiabilidad de una formulación de tabletas de Metamizol sódico con respecto al producto de referencia (innovador) por medio de la comparación de perfiles de disolución, para presentar una formulación alternativa confiable en beneficio de la salud y economía de los pacientes, siguiendo así con la tendencia mundial del desarrollo de medicamentos genéricos intercambiables.

4. OBJETIVOS

OBJETIVOS

- 4.1 Evaluar si el método de cuantificación para la prueba de disolución es suficientemente sensible para determinar con exactitud la concentración de metamizol sódico en el medio de disolución.

- 4.2 Demostrar la intercambiabilidad de la formulación de tabletas de metamizol sódico (medicamento de prueba) con respecto al medicamento de referencia establecido por la Secretaría de Salud, utilizando como modelo estadístico el factor de similitud f_2 .

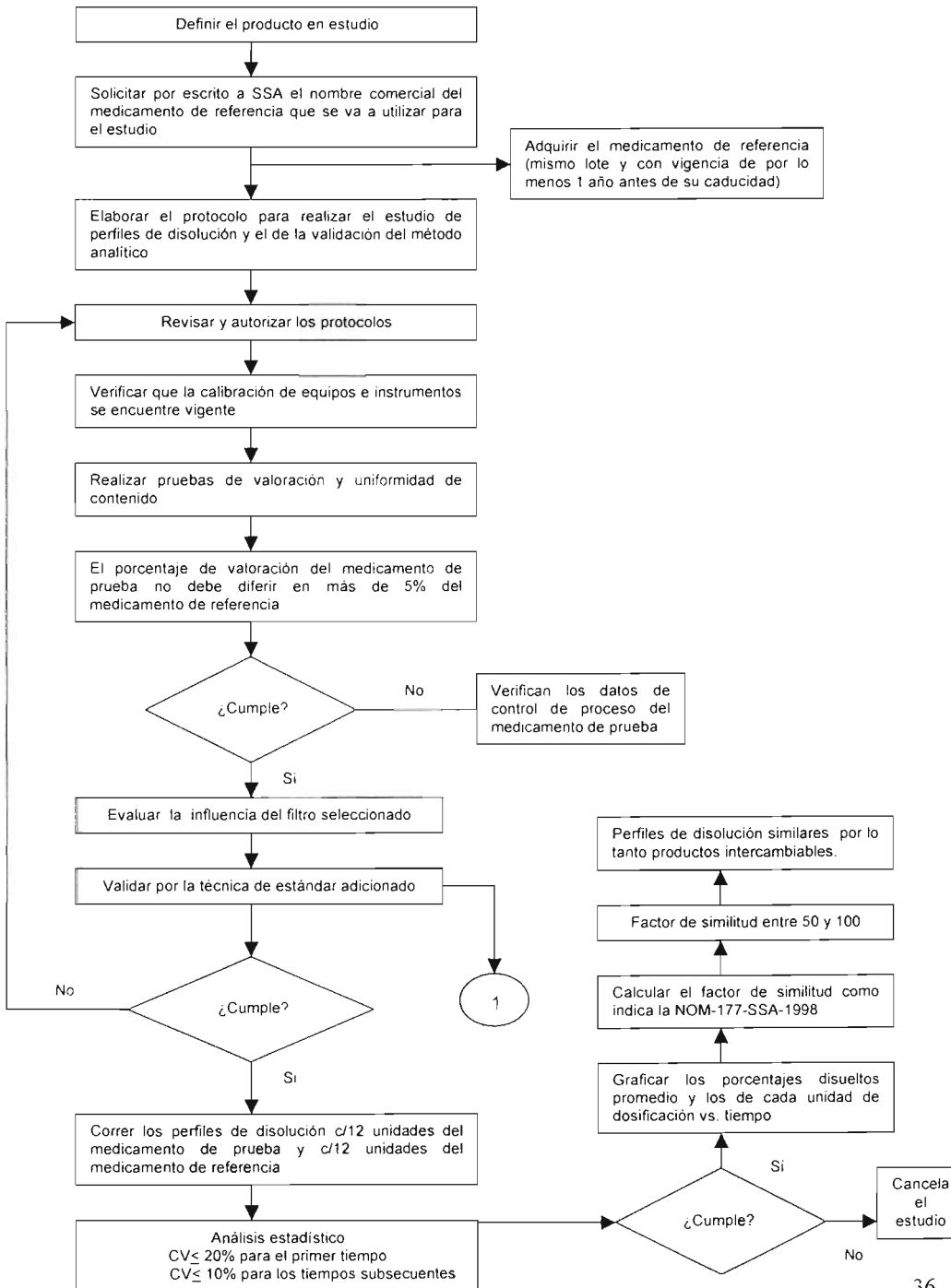
5. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

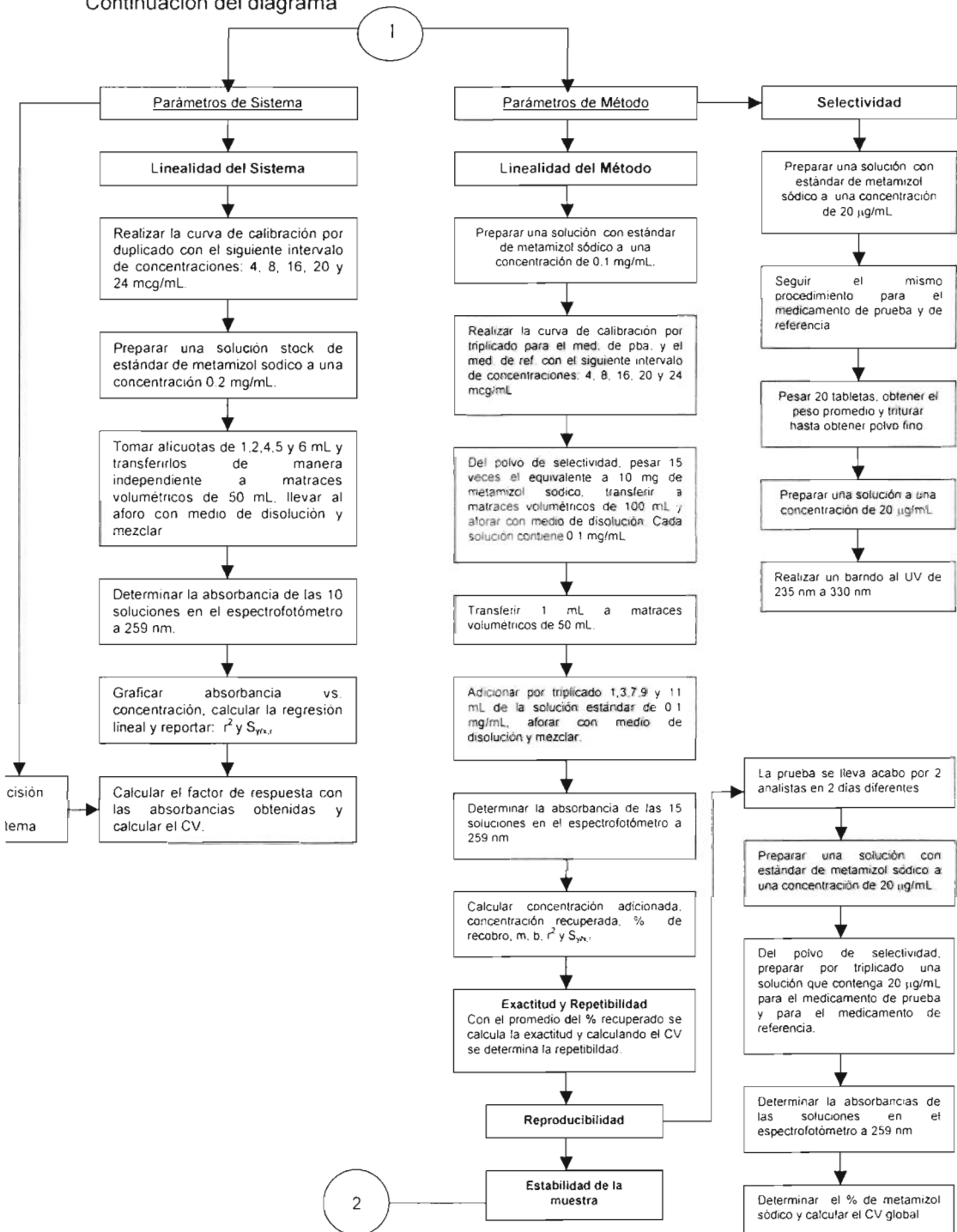
Si al determinar el factor de similitud con los perfiles de disolución obtenidos entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia el resultado de f_2 está entre 50 y 100 y los coeficientes de variación en el primer tiempo de muestreo son menores o iguales que 20% y, menor o igual que 10% en los tiempos subsecuentes, se puede concluir que los productos son similares y por tanto intercambiables según la NOM-177-SSA1-1998.

6. DIAGRAMA DE FLUJO

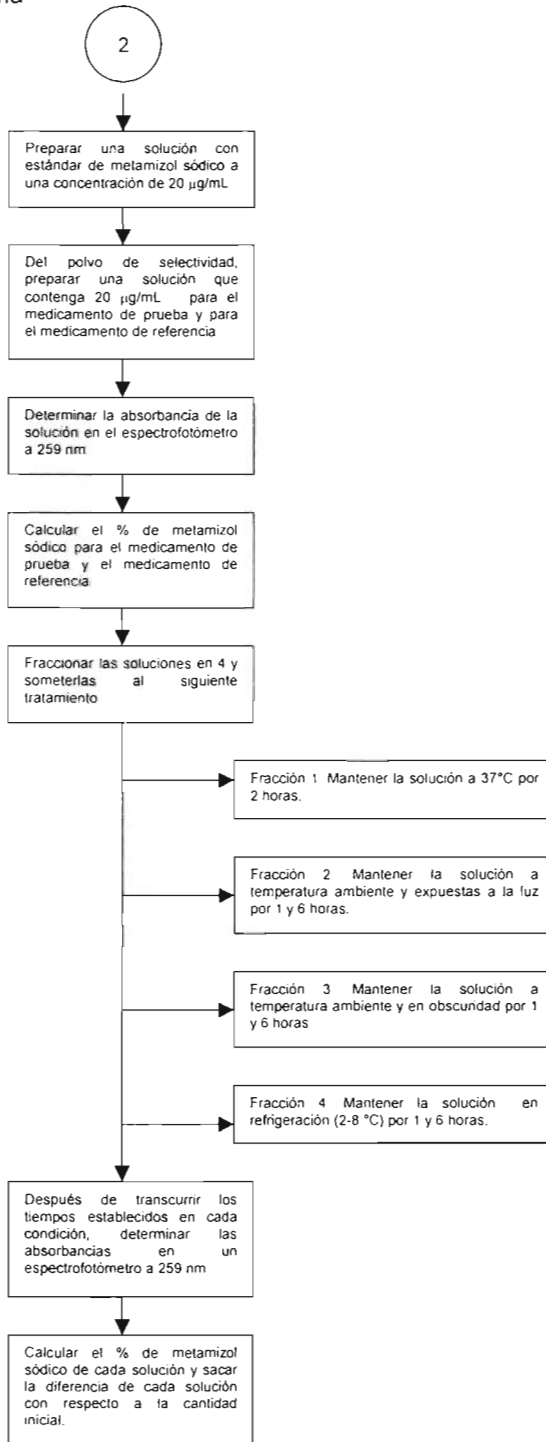
DIAGRAMA DE FLUJO



Continuación del diagrama



Continuación del diagrama



7. PARTE

EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Materiales y equipos

7.1.1 Equipos e instrumentos

- Disolutor, marca Hanson, con estación de muestreo calibrado
- Espectrofotómetro UV/Visible, marca Beckman calibrado
- Cromatógrafo de líquidos, marca HP calibrado
- Potenciómetro, marca Beckman calibrado
- Equipo de filtración
- Bomba de vacío
- Baño de ultrasonido
- Balanza analítica marca Sartorius calibrada

7.1.2 Reactivos

- Ácido clorhídrico grado reactivo
- Metanol grado HPLC
- Agua grado HPLC
- Agua desionizada

7.1.3 Sustancia de referencia

- Metamizol sódico sustancia de referencia secundaria, lote W- 102088 con pureza de 99.55% B.S.

7.1.4 Productos farmacéuticos

- Tabletas que contienen 500 mg de metamizol sódico, lote 1102528 para el medicamento de prueba y lote BCQ2033 para el medicamento de referencia.

7.1.5 Material de laboratorio

- Matraces volumétricos calibrados de 50,100,200 y 1000 mL
- Matraz kitasato de 2 L
- Pipetas volumétricas calibradas de 1,2,3,4,5,6,7,9, 10 y 11 mL
- Pipeta graduada de 10 mL
- Probeta calibrada de 1000 mL
- Vaso de precipitado de 2 L
- Barras magnéticas
- Celdas de cuarzo de 1 cm
- Filtros de membrana de celulosa con tamaño de poro de 0.45 μm , marca Millipore
- Pinzas de disección
- Vasos para disolución marca Hanson
- Mortero con pistilo de porcelana

7.2 Descripción de los productos farmacéuticos en estudio

Los medicamentos de prueba y de referencia que se utilizan en el ensayo deben ser del mismo lote y tener al menos un año de vigencia antes de su fecha de caducidad al momento de realizar el estudio.

	Medicamento prueba	Medicamento de referencia
Denominación genérica :	Metamizol sódico	Metamizol sódico
Forma farmacéutica :	Tabletas	Tabletas
Dosis :	500 mg	500 mg
No. de Lote :	1102528	BCQ2033
Fecha de caducidad :	Noviembre 04	Febrero 05

7.3 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

7.3.1 Valoración.

7.3.1.1 Especificaciones.

Contiene no menos del 95.0% y no más del 105.0% de la cantidad de metamizol sódico indicado en el marbete.⁽²⁹⁾

7.3.1.2 Preparación de soluciones

Fase móvil. Metanol-Agua (50:50)

Medir exactamente con una probeta 500 mL de metanol y 500 mL de agua desionizada, por cada litro de fase móvil. Pasar esta solución a través de filtros de 0.45 μm y desgasificar con vacío y agitación durante 5 minutos.

Solución de referencia de metamizol sódico, 100 µg/mL

Pesar alrededor de 10 mg de metamizol sódico, sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y agregar aproximadamente 50 mL de metanol, agitar en baño de ultrasonido durante 5 minutos y llevar al volumen de 100mL con metanol y mezclar. Filtrar la solución a través de un filtro de 0.45µm. Esta solución contiene aproximadamente 100 µg/mL de metamizol sódico.

Preparación de la muestra

Pesar 20 tabletas de cada producto y calcular el peso promedio. Triturar por separado, hasta obtener un polvo fino y homogéneo, pesar en cada caso, con exactitud y por triplicado el equivalente a aproximadamente 250 mg de metamizol sódico.

Transferir cada pesada a matraces volumétricos de 100 mL, agregar a cada matraz aproximadamente 50 mL de metanol y agitar durante 5 minutos en baño de ultrasonido, llevar al volumen de 100 mL con metanol y mezclar.

De cada solución transferir, con pipeta volumétrica 2 mL a matraces volumétricos de 50 mL, llevar a volumen con metanol y mezclar. Pasar las soluciones a través de un filtro de 0.45µm. Estas soluciones contienen aproximadamente 100 µg/mL de metamizol sódico.

7.3.1.3 Condiciones cromatográficas

Detector UV

Longitud de onda:	254 nm
Columna:	C ₁₈ , 30 cm x 4.0 mm, 10µm
Fase móvil:	Metanol – Agua (50:50)
Velocidad de flujo:	0.8 mL/min
Volumen de inyección:	10µL

7.3.1.4 Procedimiento

Injectar las soluciones de referencia y las muestras bajo las condiciones cromatográficas arriba descritas.

7.3.1.5 Cálculos

Determinar el porcentaje de metamizol sódico presente en cada tableta con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ metamizol} = \frac{A_{\text{mta}}}{A_{\text{sref}}} \times \frac{P_{\text{sref}}}{FD_{\text{std}}} \times \% \text{Pureza std} \times \frac{FD_{\text{mta}}}{W_{\text{mta}}} \times \frac{W_{\text{prom}}}{\text{Marbete}}$$

Donde:

- A_{mta}: Área del pico correspondiente a metamizol sódico en la solución de prueba
- A_{sref}: Área del pico correspondiente a metamizol sódico en la solución de ref.
- P_{sref}: Peso de la sustancia de referencia en mg
- FD_{std}: Factor de dilución de la sustancia de referencia
- FD_{mta}: Factor de dilución de la muestra
- W_{mta}: Peso de la muestra en mg
- W_{prom}: Peso promedio de las tabletas en mg
- Marbete: Dosis indicada en el marbete

7.3.2 Uniformidad de dosis (uniformidad de contenido)

7.3.2.1 Especificaciones.

La cantidad de metamizol sódico en cada una de las 10 unidades de dosis debe estar dentro del rango de 85.0% a 115.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y el coeficiente de variación debe ser menor o igual que 6.0%.⁽²⁹⁾

7.3.2.2 Procedimiento

Tomar al azar 10 tabletas del producto de prueba y 10 tabletas del producto de referencia. Determinar el peso individual de las 10 tabletas de cada producto y calcular el peso promedio.

Transferir cada tableta a matraces volumétricos de 200 mL, agregar a cada matraz aproximadamente 100 mL de metanol y agitar durante 10 minutos en baño de ultrasonido, llevar al volumen de 200 mL con metanol y mezclar.

De cada solución transferir, con pipeta volumétrica 2 mL a matraces volumétricos de 50 mL, llevar a volumen con metanol y mezclar. Pasar las soluciones a través de un filtro de 0.45 μ m. Estas soluciones contienen aproximadamente 100 μ g/mL de metamizol sódico.

Seguir el procedimiento como se indica en la valoración y calcular el por ciento de metamizol sódico en cada tableta.

7.4 INFLUENCIA DEL FILTRO

7.4.1 Especificaciones

El coeficiente de variación de las muestras filtradas debe ser menor al 2.0%.⁽²⁸⁾

7.4.2 Preparación de soluciones

Medio de disolución. Solución 0.1 N de ácido clorhídrico

Medir exactamente 8.5 mL de ácido clorhídrico, por cada litro de medio de disolución.

Passar esta solución a través de filtros de 0.45 μm y desgasificar con vacío y agitación durante 5 minutos.

Solución de referencia de metamizol sódico 0.2 mg/mL

Pesar con exactitud alrededor de 20 mg de metamizol sódico, sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y agregar aproximadamente 50 mL de medio de disolución, agitar en baño de ultrasonido durante 5 minutos, llevar al volumen de 100 mL con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 0.2 mg/mL de metamizol sódico.

7.4.3 Procedimiento

De la solución de referencia tomar 6 alícuotas de 10 mL y pasar a través de filtros de 0.45 μm , desechando los primeros 4 mL.

De cada filtrado transferir, con pipeta volumétrica 5 mL a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con medio de disolución y mezclar (muestras filtradas). Estas soluciones contienen 20 $\mu\text{g/mL}$ de metamizol sódico.

De la misma solución de referencia, tomar 6 alícuotas con pipeta volumétrica de 5 mL y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con medio de disolución y mezclar (muestras directas). Estas soluciones contienen aproximadamente 20 $\mu\text{g/mL}$ de metamizol sódico.

Determinar por duplicado las absorbancias de las soluciones de referencia de metamizol sódico, sin filtrar (muestras directas) y filtradas (muestras filtradas), en el espectrofotómetro, a una longitud de onda de 259 nm, empleando celdas de cuarzo de 1 cm y como blanco de ajuste el medio de disolución.

7.5 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Realizar la validación para el medicamento de prueba y de referencia como se describe a continuación:

7.5.1 Linealidad del Sistema

Solución stock de referencia de metamizol sódico 0.2 mg/mL

Pesar con exactitud alrededor de 20 mg de metamizol sódico, sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar aproximadamente 50 mL de medio de disolución, agitar en baño de ultrasonido durante 5 minutos, llevar al volumen de 100 mL con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 0.2 mg/mL de metamizol sódico.

Transferir por duplicado con pipetas volumétricas y de forma independiente 1, 2, 4, 5 y 6 mL de la solución stock de referencia a matraces volumétricos de 50 mL, llevar al volumen con medio de disolución y mezclar. Estas soluciones contienen aproximadamente 4, 8, 16, 20 y 24 µg/mL.

Determinar las absorbancias de las soluciones en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 259 nm, empleando celdas de cuarzo de 1 cm y como blanco de ajuste el medio de disolución.

7.5.2 Precisión del sistema

Con los datos obtenidos en la linealidad del sistema calcular el coeficiente de variación en el rango.

7.5.3 Selectividad (Especificidad)

Pesar con exactitud alrededor de 20 mg de metamizol sódico, sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar aproximadamente 50 mL de medio de disolución y agitar en baño de ultrasonido durante 5 minutos, llevar al volumen de 100 mL con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 0.2 mg/ml de metamizol sódico.

Transferir una alícuota de 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al volumen con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 20 $\mu\text{g/mL}$ de metamizol sódico.

Pesar 20 tabletas del medicamento de prueba y 20 tabletas del medicamento de referencia, obtener en cada caso el peso promedio y triturar por separado hasta obtener un polvo fino y homogéneo. Del polvo obtenido pesar con exactitud el equivalente a 20 mg de metamizol sódico, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y agregar aproximadamente 50 mL de medio de disolución, agitar en baño de ultrasonido por 5 minutos y llevar al volumen de 100 mL con medio de disolución y mezclar.

Tomar aproximadamente una alícuota de 10 mL de la solución anterior y pasarla a través de filtros de 0.45 μm , desechando los primeros 4 mililitros.

Del filtrado obtenido transferir con pipeta volumétrica 5 mL a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar al volumen con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 20 $\mu\text{g/mL}$ de metamizol sódico.

Determinar las absorbancias de la solución de referencia y de las soluciones muestra, en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 259 nm, empleando celdas de cuarzo de 1 cm y como blanco de ajuste el medio de disolución.

7.5.4 Linealidad del método (Técnica del estándar adicionado)

Solución stock de metamizol sódico, 0.1 mg/mL

Pesar con exactitud alrededor de 20 mg de metamizol sódico, sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar aproximadamente 50 mL de medio de disolución, agitar en baño de ultrasonido durante 5 minutos, llevar al volumen de 200 mL con medio de disolución y mezclar.

Preparar una curva de calibración de metamizol sódico sustancia de referencia como se indica en la linealidad del sistema.

Del polvo obtenido en la prueba de selectividad, pesar 15 veces el equivalente a 10 mg de metamizol sódico.

Transferir cada pesada a matraces volumétricos de 100 mL, agregar aproximadamente 50 mL del medio de disolución, agitar en baño de ultrasonido por 5 minutos, llevar al volumen de 100 mL con medio de disolución y mezclar.

De la solución anterior filtrar alícuotas de 10 mL a través de filtros de 0.45 μ m, desechando los primeros 4 mL.

Transferir con pipetas volumétricas 1 mL de los filtrados a matraces volumétricos de 50 mL, adicionar por triplicado 1,3,7,9 y 11 mL de la solución de metamizol sódico, sustancia de referencia de 0.1 mg/mL (estándar adicionado), llevar al volumen con medio de disolución y mezclar. Estas soluciones contienen aproximadamente 4,8,16,20 y 24 μ g/mL de metamizol sódico.

Determinar las absorbancias de las soluciones de referencia y de las soluciones muestras, en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 259 nm, empleando celdas de cuarzo de 1 cm y medio de disolución como blanco de ajuste.

7.5.5 Exactitud del método

Calcular el promedio del porcentaje de recuperación, para cada uno de los productos a partir de los resultados obtenidos en su correspondiente linealidad del método.

7.5.6 Precisión

7.5.6.1 Repetibilidad

Calcular el coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad del método para cada producto.

7.5.6.2 Reproducibilidad

La prueba se debe llevar a cabo por 2 analistas en dos días diferentes.

Cada analista debe pesar con exactitud alrededor de 20 mg de metamizol sódico, sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 50 mL del medio de disolución, agitar en baño de ultrasonido por 5 minutos y llevar al volumen de 100 mL con medio de disolución y mezclar.

Transferir con pipeta volumétrica, 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al volumen con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 20 µg/mL de metamizol sódico.

Con el polvo obtenido en la prueba de selectividad, pesar con exactitud y por triplicado, el equivalente a aproximadamente 20 mg de metamizol sódico, transferir a matraces volumétricos de 100 mL agregar a cada matraz aproximadamente 50 mL del medio de disolución, agitar en baño de ultrasonido durante 5 minutos, llevar al volumen de 100 mL con medio de disolución y mezclar.

Filtrar una alícuota de cada una de las soluciones de aproximadamente 10 mL a través de filtros de 0.45 μm , desechando los primeros 4 mL.

De los filtrados obtenidos, transferir con pipetas volumétricas 5 mL a matraces volumétricos de 50 mL, llevar al volumen con medio de disolución y mezclar. Estas soluciones contienen aproximadamente 20 $\mu\text{g/mL}$ de metamizol sódico.

Determinar las absorbancias de la solución de referencia y de las soluciones muestra, en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 259 nm, empleando celdas de cuarzo de 1 cm y como blanco de ajuste el medio de disolución.

7.5.7 Estabilidad de la muestra

Preparar una solución estándar y una solución muestra para cada producto, como se indica en el ensayo de reproducibilidad. Para la muestra preparar la cantidad suficiente para fraccionar en 4.

Determinar la absorbancia de la solución de referencia y de las soluciones muestra, en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 259 nm, empleando celdas de cuarzo de 1 cm y como blanco de ajuste medio de disolución.

Fraccionar en 4 las soluciones de prueba y someterlas al siguiente tratamiento:

Fracción 1: Mantener la solución a 37 °C por 2 horas

Fracción 2: Mantener las soluciones a temperatura ambiente y expuestas a la luz por 1 y 6 horas

Fracción 3: Mantener las soluciones a temperatura ambiente y en obscuridad por 1 y 6 horas.

Fracción 4: Almacenar las soluciones en refrigeración (2-8 °C) por 1 y 6 horas

Después de transcurrir los tiempos establecidos, determinar las absorbancias de las soluciones de prueba en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 259 nm, empleando celdas de cuarzo de 1 cm y como blanco de ajuste medio de disolución.

7.6 PRUEBA DE PERFIL DE DISOLUCIÓN

7.6.1 Aparato de disolución. Aparato No. 2 (Paletas)

7.6.2 Condiciones de prueba

Medio de disolución:	Solución 0.1 N de ácido clorhídrico
pH:	1.2 ± 0.05
Volumen:	900 mL
Velocidad de agitación:	50 rpm
Temperatura :	37 ± 0.5 °C
Tiempos de muestreo:	10,20,30,40,50 y 60 minutos
Unidades de dosis empleadas:	12 por producto

7.6.3 Preparación de las soluciones

Medio de disolución. Solución 0.1 N de ácido clorhídrico

Medir exactamente 8.5 mL de ácido clorhídrico, por cada litro de medio de disolución. Pasar esta solución a través de filtros de 0.45 μm y desgasificar con vacío y agitación durante 5 minutos.

Solución stock de referencia de metamizol sódico 0.2 mg/mL

Pesar con exactitud alrededor de 20 mg de metamizol sódico, sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar aproximadamente 50 mL de medio de disolución, agitar en baño de ultrasonido durante 5 minutos, llevar al volumen de 100 mL con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 0.2 mg/mL de metamizol sódico.

Curva de calibración

Transferir con pipetas volumétricas y de forma independiente 1,2,4,5 y 6 mL de la solución stock de referencia a matraces volumétricos de 50 mL, llevar al volumen con medio de disolución y mezclar. Las concentraciones que se obtienen son aproximadamente 4,8,16,20 y 24 $\mu\text{g/mL}$ de metamizol sódico.

7.6.4 Procedimiento

Programar el equipo de disolución con los parámetros del ensayo del perfil de disolución.

Medio de disolución:	Solución 0.1 N de ácido clorhídrico
pH:	1.2 ± 0.05
Volumen:	900 mL
Velocidad de agitación:	50 rpm
Temperatura :	$37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
Tiempos de muestreo:	10,20,30,40,50 y 60 minutos
Reposición de volumen:	No
Aplicar curva de calibración:	Si
Longitud de onda:	259 nm

Leer la curva de calibración a una longitud de onda de 259 nm, utilizando como blanco de ajuste el medio de disolución.

Medir exactamente con una probeta 900 mL de medio de disolución y agregarlos a los vasos del disolutor.

Permitir que se equilibre la temperatura de los vasos con el baño de agua del disolutor a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Depositar con pinzas de disección las tabletas en los vasos del disolutor, con una diferencia de 20 segundos entre sí.

Al transcurrir los tiempos indicados anteriormente, el automuestreador del equipo a través de una bomba peristáltica tomará alícuotas de aproximadamente 10 mL que pasan a través de filtros de $0.45 \mu\text{m}$, para posteriormente depositar la muestra en la celda de cuarzo del espectrofotómetro y realizar la lectura a una longitud de onda de 259 nm.

Automáticamente se efectúa el cálculo de % de disolución de metamizol sódico a cada tiempo de muestreo, mismo que aparece en el procesador del equipo.

7.6.5 Cálculos

Determinar el promedio del por ciento disuelto y los coeficientes de variación para cada tiempo de muestreo, y calcular el factor de similitud f_2 con la siguiente ecuación matemática:

$$f_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - P_i)^2}}$$

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo

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

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

8. RESULTADOS

RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos para el medicamento de prueba y referencia de acuerdo a lo estipulado en la NOM-177-SSA1-1998.

8.1 CONTROL DE CALIDAD

Los resultados de la valoración y de uniformidad de contenido para las tabletas del medicamento de prueba y el medicamento de referencia se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 2. Valoración del medicamento de prueba y de referencia

Muestra	Medicamento Prueba	Medicamento Referencia	Especificaciones
	% metamizol sódico	% metamizol sódico	
1	101.04	97.81	Contiene no menos del 95.0% y no más del 105.0% de metamizol sódico indicado en el marbete.
2	100.50	98.05	
3	101.15	98.34	
Promedio	100.90	98.07	El % de valoración no debe diferir en más del 5.0% del medicamento de referencia.
Diferencia	2.83%		

Tabla 3. Uniformidad de contenido para el medicamento de prueba y de referencia

No. Tableta	Medicamento de Prueba		Medicamento de Referencia		Especificaciones
	Peso tableta (mg)	Contenido (%)	Peso tableta (mg)	Contenido (%)	
1	660.3	102.10	554.2	98.38	La cantidad de metamizol sódico en cada unidad de dosis debe estar en el rango de 85.0% a 115.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete. CV ≤ 6.0%
2	651.6	100.75	556.4	98.77	
3	656.1	101.45	573.7	101.84	
4	647.7	100.15	538.3	95.56	
5	652.6	100.91	537.6	95.43	
6	649.4	100.41	553.3	98.22	
7	646.1	99.90	539.1	95.70	
8	649.4	100.41	561.3	99.64	
9	651.6	100.75	547.1	97.12	
10	660.4	102.11	563.6	100.05	
Promedio	652.52	100.89	552.46	98.07	
Mínimo	646.1	99.90	537.6	95.43	
Máximo	660.4	102.11	573.7	101.84	
CV (%)	0.76 %	0.76 %	2.18 %	2.18 %	

8.2 INFLUENCIA DEL FILTRO

Los resultados de la influencia del filtro de acetato de celulosa de 0.45 μm , se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 4. Influencia del filtro en el medio de disolución

Soluciones	Absorbancias ($\lambda = 259 \text{ nm}$)	
	Muestra directa (sin filtro)	Muestra filtrada (filtro acetato de celulosa de 0.45 μm)
1	0.5828	0.5795
	0.5831	0.5783
2	0.5854	0.5825
	0.5856	0.5823
3	0.5829	0.5780
	0.5829	0.5780
4	0.5814	0.5786
	0.5816	0.5782
5	0.5830	0.5802
	0.5832	0.5800
6	0.5840	0.5812
	0.5840	0.5812
\bar{X}		0.5798
S		0.0017
CV (%)		0.29
Especificaciones CV < 2.0%		

8.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

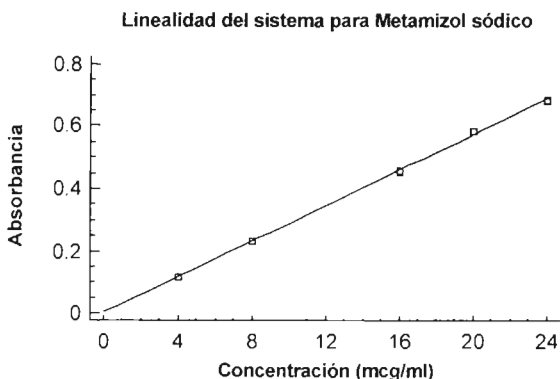
8.3.1 PARÁMETROS DEL SISTEMA

8.3.1.1 Linealidad del Sistema

En la tabla 5, se muestran las absorbancias obtenidas en el intervalo de concentraciones de 4 a 24 µg/ml, el coeficiente de determinación (r^2), el error debido a la regresión ($S_{y/x}$) y el coeficiente de variación de la regresión. En la figura 4 se muestra la gráfica de Linealidad del Sistema para la cuantificación de metamizol sódico.

Tabla 5. Linealidad del Sistema para Metamizol sódico

Nivel (%)	Concentración (µg/ml)	No. Replica	Abs (λ= 259 nm)
20	4	1	0.1172
		2	0.1167
40	8	1	0.2316
		2	0.2341
80	16	1	0.4575
		2	0.4526
100	20	1	0.5810
		2	0.5810
120	24	1	0.6843
		2	0.6785
<p>Parámetros obtenidos</p> $S_{y/x} = 0.00565335$ $r^2 = 0.999425$ $CV = \frac{0.00565335}{0.413450} * 100 = 1.36736\%$		<p>Especificaciones</p> $r^2 \geq 0.99$ $CV \leq 2.0 \%$	



$$Abs = 0.0284033 * Conc + 0.00444186$$

Figura 4. Gráfica de Linealidad del Sistema para la cuantificación de metamizol sódico

8.3.1.2 Precisión del Sistema

Con los datos obtenidos en la Linealidad del Sistema se calcularon los coeficientes de variación del factor respuesta. En la tabla 6 se muestran los datos obtenidos en precisión del sistema.

Tabla 6. Precisión del sistema para Metamizol sódico

Nivel (%)	Concentración (µg/ml)	No. Replica	Abs (λ= 259 nm)	Factor Respuesta
20	4	1	0.1172	0.0293
		2	0.1167	0.0292
40	8	1	0.2316	0.0290
		2	0.2341	0.0293
80	16	1	0.4575	0.0296
		2	0.4526	0.0283
100	20	1	0.5810	0.0290
		2	0.5810	0.0290
120	24	1	0.6843	0.0285
		2	0.6785	0.0283
Promedio				0.0288
S				0.0004
CV (%)				1.34
Especificación		CV < 2.0 %		

8.3.2 PARÁMETROS DEL MÉTODO

8.3.2.1 Selectividad (Especificidad)

Para cada uno de los productos evaluados así como para el estándar de metamizol sódico se realizó un barrido de absorción en la región UV de 235 nm a 330 nm, el cual se muestra en las Figuras 5 y 6.

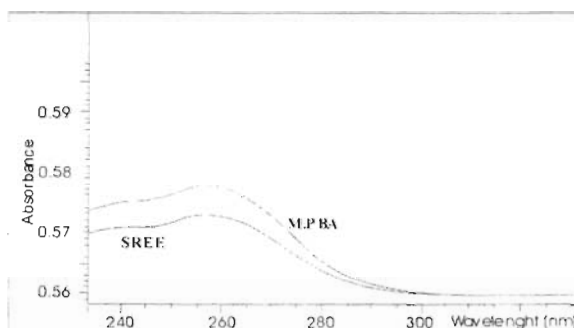


Figura 5. Espectro de absorción UV para el medicamento de prueba y el estándar de metamizol sódico

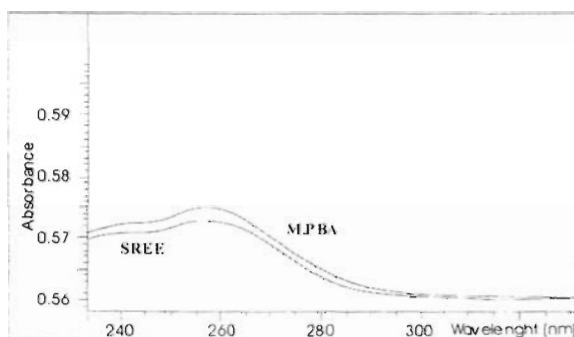


Figura 6. Espectro de absorción UV para el medicamento de referencia y el estándar de metamizol sódico

8.3.2.2 Linealidad del Método

En las tablas 7 y 8 se muestra la relación entre la concentración recuperada y adicionada en $\mu\text{g/ml}$, el por ciento de recobro y los parámetros estadísticos obtenidos para el medicamento de prueba y referencia respectivamente.

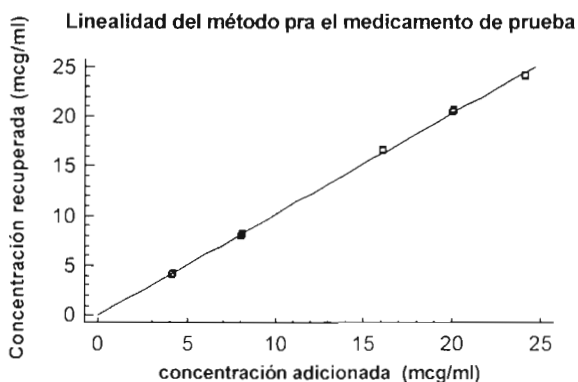
Tabla 7. Linealidad del método y parámetros estadísticos obtenidos en el medicamento de prueba

Concentración Muestra ($\mu\text{g/ml}$)	Concentración Estándar adicionado ($\mu\text{g/ml}$)	Conc. Adicionada (Mta + Std) ($\mu\text{g/ml}$)	Conc. Recuperada ($\mu\text{g/ml}$)	% Recobro	S	CV (%)
2.06	2	4.06	4.0739	100.34	0.08	1.92
2.16		4.16	4.1991	100.94		
2.06		4.06	4.0531	99.83		
2.10	6	8.10	8.2328	101.64	0.09	1.08
2.12		8.12	8.1340	100.17		
2.04		8.04	8.0573	100.22		
2.12	14	16.12	16.6862	103.51	0.11	0.69
2.06		16.06	16.4779	102.60		
2.10		16.10	16.4980	102.47		
2.04	18	20.04	20.5011	102.30	0.10	0.50
2.12		20.12	20.6927	102.85		
2.06		20.06	20.6583	102.98		
2.08	22	24.08	24.0311	99.80	0.05	0.23
2.10		24.10	24.1385	100.16		
2.06		24.06	24.0670	100.03		
Parámetros estadísticos						
<i>m</i>	1.011880			Especificaciones		
<i>b</i>	0.042678			<i>m</i> = 1		
<i>r</i> ²	0.999091			<i>b</i> = 0		
<i>S</i> _{y/x}	0.243064			<i>r</i> ² ≥ 0.99		
CV(%)	1.653490			CV < 3.0 %		

Tabla 8. Linealidad del método y parámetros estadísticos obtenidos en el medicamento de referencia

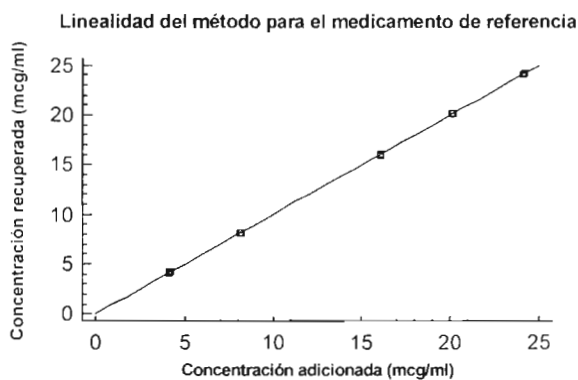
Concentración Muestra (µg/ml)	Concentración Estándar adicionado (µg/ml)	Conc. Adicionada (Mta + Std) (µg/ml)	Conc. Recuperada (µg/ml)	% Recobro	S	CV (%)
2.10	2	4.10	4.2155	102.82	0.06	1.40
2.14		4.14	4.2496	102.65		
2.10		4.10	4.1350	100.85		
2.14	6	8.14	8.1505	100.13	0.04	0.47
2.10		8.10	8.1035	100.04		
2.10		8.10	8.0755	99.70		
2.08	14	16.08	16.0242	99.65	0.02	0.13
2.08		16.08	16.0556	99.85		
2.08		16.08	16.0626	99.89		
2.14	18	20.14	20.1331	99.97	0.02	0.11
2.10		20.10	20.1069	100.03		
2.06		20.06	20.0874	100.14		
2.10	22	24.10	24.1210	100.09	0.02	0.10
2.14		24.14	24.1680	100.12		
2.14		24.14	24.1540	100.06		
Parámetros estadísticos						
<i>m</i>	0.997541			Especificaciones		
<i>b</i>	0.051834			<i>m</i> = 1		
<i>r</i> ²	0.999970			<i>b</i> = 0		
<i>S</i> _{y/x}	0.043561			<i>r</i> ² ≥ 0.99		
CV(%)	0.299950			CV < 3.0%		

En las figuras 7 y 8 se representa gráficamente la linealidad del método para el medicamento de prueba y de referencia respectivamente.



$$\text{conc recuperada prueba} = 1.01188 * \text{conc adicionada prueba} + 0.0426784$$

Figura 7. Linealidad del método para el medicamento de prueba



$$\text{conc recuperada referencia} = 0.997541 * \text{conc adicionada referencia} + 0.0518343$$

Figura 8. Linealidad del método para el medicamento de referencia

8.3.2.3 Exactitud del método

En las tablas 9 y 10 se muestran los promedios de los resultados del por ciento de recobro de cada nivel de concentración de las curvas preparadas en la linealidad del método para el medicamento de prueba y referencia respectivamente.

Tabla 9. Exactitud del método para el medicamento de prueba

Nivel (%)	Cantidad Recuperada $\mu\text{g/ml}$	% Recuperado	Promedio % Recuperado	Diferencia vs. 100 %	Especificaciones
20	4.0739	100.34	100.370	0.37	El promedio del % recuperado en cada punto es < 3.0 % con respecto a la cantidad nominal.
	4.1991	100.94			
	4.0531	99.83			
40	8.2328	101.64	100.676	0.68	
	8.1340	100.17			
	8.0573	100.22			
80	16.6862	103.51	102.862	2.86	
	16.4779	102.60			
	16.4980	102.47			
100	20.5011	102.30	102.710	2.71	
	20.6927	102.85			
	20.6583	102.98			
120	24.0311	99.80	99.995	0.005	
	24.1385	100.16			
	24.0670	100.03			

Tabla 10. Exactitud del método para el medicamento de referencia

Nivel (%)	Cantidad Recuperada $\mu\text{g/ml}$	% Recuperado	Promedio % Recuperado	Diferencia vs. 100 %	Especificaciones
2	4.2155	102.82	102.106	2.11	El promedio del % recuperado en cada punto es < 3.0 % con respecto a la cantidad nominal.
	4.2496	102.65			
	4.1350	100.85			
6	8.1505	100.13	99.957	0.04	
	8.1035	100.04			
	8.0755	99.70			
14	16.0242	99.65	99.798	0.20	
	16.0556	99.85			
	16.0626	99.89			
18	20.1331	99.97	100.045	0.05	
	20.1069	100.03			
	20.0874	100.14			
22	24.1210	100.09	100.087	0.087	
	24.1680	100.12			
	24.1540	100.06			

8.3.2.4 Precisión del método
8.3.2.4.1 Repetibilidad

En la tablas 11 y 12 se muestran los coeficientes de variación del por ciento de recobro de los datos obtenidos en la linealidad del método para el medicamento de prueba y de referencia respectivamente.

Tabla 11. Repetibilidad del método para el medicamento de prueba

Nivel (%)	Conc. adicionada (µg/ml)	Conc. recuperada (µg/ml)	% Recobro
20	4.06	4.0739	100.34
	4.16	4.1991	100.94
	4.06	4.0531	99.83
40	8.10	8.2328	101.64
	8.12	8.1340	100.17
	8.04	8.0573	100.22
80	16.12	16.6862	103.51
	16.06	16.4779	102.60
	16.10	16.4980	102.47
100	20.04	20.5011	102.30
	20.12	20.6927	102.85
	20.06	20.6583	102.98
120	24.08	24.0311	99.80
	24.10	24.1385	100.16
	24.06	24.0670	100.03
Promedio			101.32
S			1.34
CV(%)			1.32
Especificaciones CV < 3.0 % para el % recobro			

Tabla 12. Repetibilidad del método para el medicamento de referencia

Nivel (%)	Conc. adicionada (µg/ml)	Conc. recuperada (µg/ml)	% Recobro
20	4.10	4.2155	102.82
	4.14	4.2496	102.65
	4.10	4.1350	100.85
40	8.14	8.1505	100.13
	8.10	8.1035	100.04
	8.10	8.0755	99.70
80	16.08	16.0242	99.65
	16.08	16.0556	99.85
	16.08	16.0626	99.89
100	20.14	20.1331	99.97
	20.10	20.1069	100.03
	20.06	20.0874	100.14
120	24.10	24.1210	100.09
	24.14	24.1680	100.12
	24.14	24.1540	100.06
Promedio			100.40
S			0.985
CV (%)			0.981
Especificaciones CV < 3.0 % para el % recobro			

8.3.2.4.2 Reproducibilidad

En la tabla 13 se muestran los resultados obtenidos en la reproducibilidad del método analítico, para el medicamento de prueba con 2 analistas en diferente día. Además se muestra en la tabla 14 el análisis de varianza (ANDEVA).

Tabla 13. Reproducibilidad del método para el medicamento de prueba

Analista	DIA 1	DIA 2
	% Metamizol	% Metamizol
1	100.23	101.00
	100.84	102.16
	101.88	101.46
<i>Promedio</i>	100.98	101.54
2	101.02	102.17
	99.59	102.59
	101.63	101.56
<i>Promedio</i>	100.74	102.11
S	0.86	Especificaciones
CV (%)	0.85	CV global < 3.0 %

Tabla 14. ANDEVA para el medicamento de prueba

Fuente de variación	g.l.	Sumas de cuadrados	Cuadrados medios	F _{calc}	p-value
Analista	1	0.081675	0.081675	0.14	0.7218
Día	1	2.75521	2.75521	4.59	0.0545
Interacción	1	0.484008	0.484008	0.81	0.3955
Error	8	4.8038	0.600475		
Total	11	8.12469			

En el análisis de varianza se observa que los p-valores son todos mayores que 0.05, por lo que se puede decir que no existe diferencia significativa entre los analistas, ni entre los días.

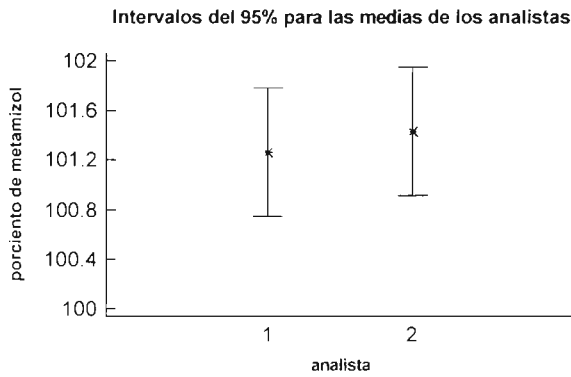


Figura 9 Intervalos del 95% para las medias de los analistas para el medicamento de prueba

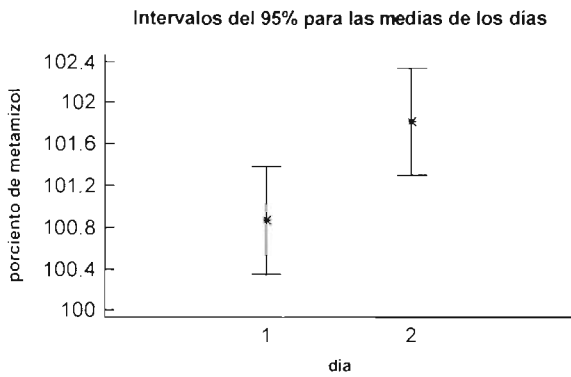


Figura 10. Intervalos del 95% para las medias de los días para el medicamento de referencia

En la tabla 15 se muestran los resultados obtenidos en la reproducibilidad del método analítico, para el medicamento de referencia con 2 analistas en diferente día. Además se muestra en la tabla 16 el análisis de varianza (ANDEVA).

Tabla 15. Reproducibilidad del método para el medicamento de referencia

Analista	DIA 1	DIA 2
	% Metamizol	% Metamizol
1	98.93	102.08
	100.08	101.90
	98.93	102.72
<i>Promedio</i>	99.31	102.23
2	102.08	100.11
	99.59	98.98
	99.81	100.53
<i>Promedio</i>	100.49	99.87
S	1.37	Especificaciones
CV (%)	1.36	CV global < 3.0 %

Tabla 16. ANDEVA para el medicamento de referencia

Fuente de variación	g.l.	Sumas de cuadrados	Cuadrados medios	F_{calc}	p-value
Analista	1	1.0443	1.0443	1.32	0.2841
Día	1	3.9675	3.9675	5.01	0.0556
Interacción	1	9.3987	9.3987	11.86	0.0088
Error	8	5.33887	0.792358		
Total	11	20.7494			

En el análisis de varianza se observa que los p-values para analista y día son mayores que 0.05, por lo que se puede decir que no existe diferencia significativa entre los analistas, ni entre los días.

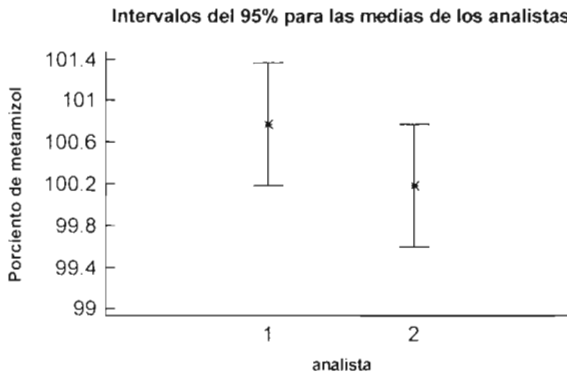


Figura 11. Intervalos del 95% para las medias de los días para el medicamento de referencia

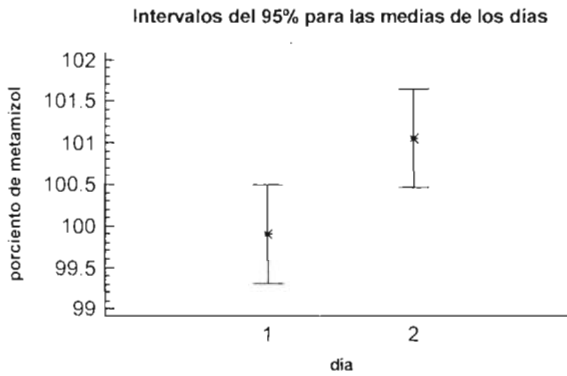


Figura 12. Intervalos del 95% para las medias de los días para el medicamento de referencia

8.3.3 Estabilidad de la Muestra

En la tabla 17 se muestra el por ciento de metamizol sódico obtenido en el estudio de estabilidad de la muestra a distintas condiciones ambientales y tiempos de 1, 2 y 6 horas, para el medicamento de prueba.

Tabla 17. Estabilidad de la muestra para el medicamento de prueba

Tiempo	Condición	% Metamizol sódico	Diferencia en %	Especificaciones
Inicio		101.56		Diferencia no mayor al 2.0% con respecto a la cantidad inicial. ⁽²⁰⁾
1 hora	Luz	101.27	0.29	
	Obscuridad	101.28	0.28	
	Refrigeración	101.33	0.23	
2 horas	Temp. de 37 °C	100.98	0.58	
6 horas	Luz	100.89	0.67	
	Obscuridad	101.07	0.49	
	Refrigeración	100.69	0.87	

En la tabla 18 se muestra el por ciento de metamizol sódico obtenido en el estudio de estabilidad de la muestra a distintas condiciones ambientales por 1.2 y 6 horas, para el medicamento de referencia.

Tabla 18. Estabilidad de la muestra para el medicamento de referencia

Tiempo	Condición	% Metamizol sódico	Diferencia en %	Especificaciones
Inicio		101.80		Diferencia no mayor al 2.0% con respecto a la cantidad inicial. ⁽²⁰⁾
1 hora	Luz	100.80	1.00	
	Obscuridad	100.76	1.04	
	Refrigeración	101.56	0.24	
2 horas	Temp. de 37 °C	101.25	0.55	
6 horas	Luz	100.60	1.20	
	Obscuridad	100.71	1.09	
	Refrigeración	101.70	0.10	

8.4 PRUEBA DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

En las Tablas 19 y 20 se presentan los resultados de por ciento disuelto de cada tableta a cada tiempo de muestreo, promedio de % disueltos, valores máximos, mínimos y coeficientes de variación para el medicamento de prueba y referencia, respectivamente. Gráficamente este comportamiento se muestra en las figuras 13 y 14.

Tabla 19. Por ciento disuelto de cada tableta a cada tiempo de muestreo y parámetros estadísticos obtenidos en el medicamento de prueba

Tiempo (min)	No. Tableta	% Disuelto						Parámetros estadísticos			
		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	S	\bar{X}	CV	
10	1	28.8522	30.6132	28.5692	27.5472	30.4088	34.7013	S	3.5277	CV	11.02
	2	32.5000	34.3082	28.3648	39.0409	35.2830	34.1195	\bar{X}	32.0257		
20	3	55.4245	60.5031	55.7075	55.5503	63.1604	60.3145	S	3.7002	CV	6.11
	4	64.3239	64.5755	60.3459	58.1761	65.5660	63.3333	\bar{X}	60.5818		
30	5	77.3113	85.5436	82.3585	80.6289	87.4843	84.7170	S	5.3628	CV	6.22
	6	87.4843	88.8054	84.9214	99.1667	89.2138	86.2264	\bar{X}	86.1551		
40	7	91.8711	98.3176	97.1855	95.6447	98.3176	99.7642	S	2.9236	CV	2.98
	8	99.1667	102.5157	95.6289	101.2579	98.4277	101.1006	\bar{X}	98.2665		
50	9	101.7925	103.6792	103.1447	101.6352	102.5786	104.0881	S	1.3559	CV	1.32
	10	102.4843	104.8899	102.1226	101.5094	101.2264	105.2987	\bar{X}	102.8708		
60	11	104.3082	105.1415	105.1887	103.8836	104.2296	104.6541	S	1.3903	CV	1.34
	12	102.8302	103.4119	103.4119	101.5723	101.3208	101.4623	\bar{X}	103.4513		

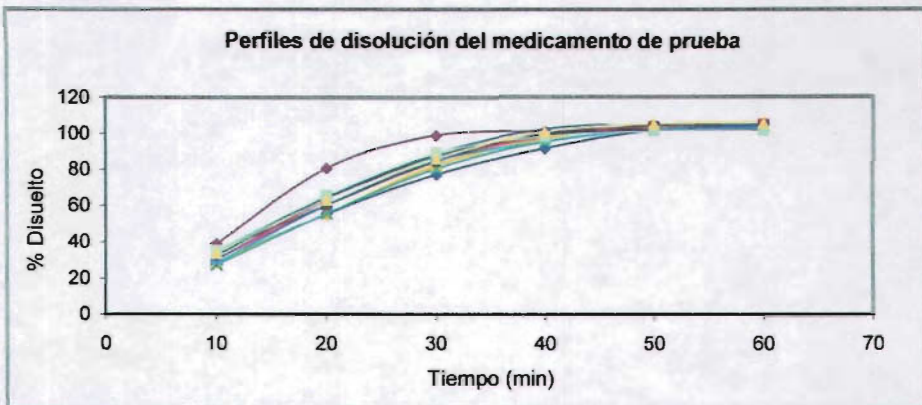


Figura 13. Perfiles de disolución de cada tableta para el medicamento de prueba

Tabla 20. Por ciento disuelto de cada tableta a cada tiempo de muestreo y parámetros estadísticos obtenidos en el medicamento de referencia

Tiempo (min)	No. Tableta	% Disuelto						Parámetros estadísticos			
		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	S	\bar{X}	CV	
10	1	35.1887	44.6226	37.4843	32.2013	37.6887	35.5975	S	4.3656	CV	11.81
	2	43.1918	34.3868	42.6572	35.8648	32.3270	32.2799	\bar{X}	36.9576		
	3	66.7453	68.2075	68.4748	59.4969	63.4906	63.5849	S	5.3479	CV	8.34
20	4	65.4717	58.5849	73.2233	68.6792	55.6289	57.6572	\bar{X}	64.1038		
	5	94.6541	96.7610	94.9686	88.9308	93.0503	95.8648	S	2.9143	CV	3.11
30	6	96.0692	90.2201	97.5472	94.2296	89.5283	91.8239	\bar{X}	93.6373		
	7	98.3176	98.1132	97.5943	96.9497	97.5000	97.7201	S	0.6672	CV	0.68
40	8	97.7044	98.1132	98.3648	95.9748	97.4371	97.2170	\bar{X}	97.5839		
	9	98.5377	98.2707	97.7516	97.3270	97.7358	97.8931	S	0.7822	CV	0.80
50	10	97.9560	98.4434	98.4119	95.6289	97.7358	97.3270	\bar{X}	97.7516		
	11	98.6006	98.3805	97.9874	97.6415	97.7830	97.9560	S	0.6872	CV	0.70
60	12	98.0503	98.6635	98.4277	96.0692	97.7516	97.5472	\bar{X}	97.9049		

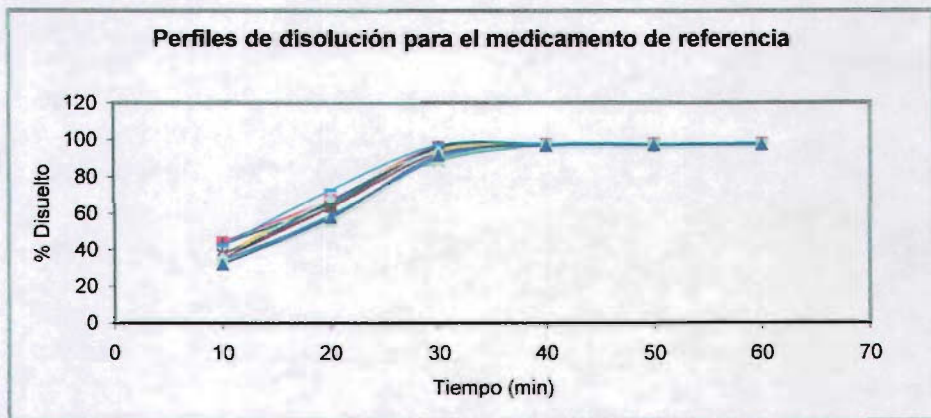


Figura 14 Perfiles de disolución de cada tableta para el medicamento de referencia

En la tabla 21 se presenta el por ciento disuelto promedio y el factor de similitud obtenido entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia.

Tabla 21. Factor de similitud (f_2) obtenido entre el medicamento de prueba y referencia

Tiempo (min)	\bar{X} % D Ref.	\bar{X} % D Pba.	f_2	Especificaciones
10	36.9576	32.0257	64.62	f_2 está entre 50 y 100, los perfiles son similares y por tanto los productos son intercambiables.
20	64.1038	60.5818		
30	93.6373	86.1551		
40	97.5839	98.2665		
50	97.7516	102.8708		
60	97.9049	103.4513		

En la figura 15 se presenta gráficamente el perfil de disolución obtenido de los por cientos disueltos promedio del medicamento de prueba y referencia.

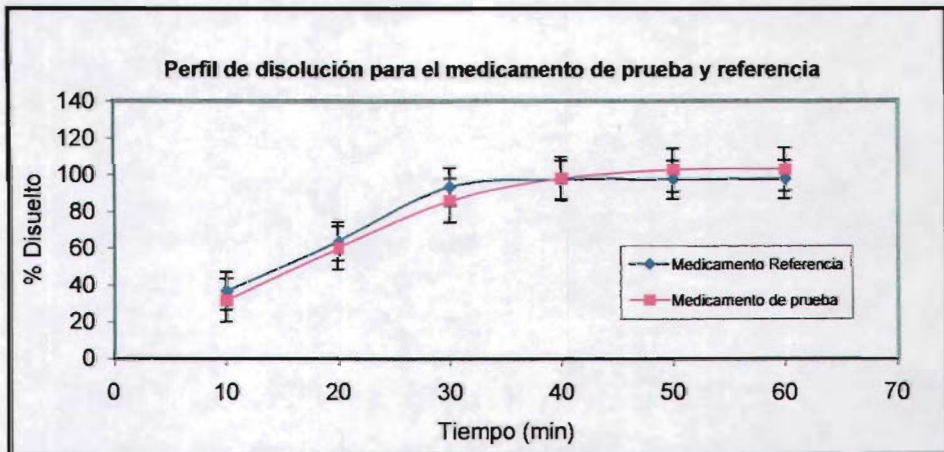


Figura 15. Perfiles de disolución para el medicamento de prueba y referencia

9. ANÁLISIS DE RESULTADOS

ANÁLISIS DE RESULTADOS

9.1 CONTROL DE CALIDAD

9.1.1 Valoración

En la tabla 2, se observa que el medicamento de prueba y referencia contienen, respectivamente 100.90 % y 98.07 % de metamizol sódico, de la cantidad indicada en el marbete.

El porcentaje de valoración del medicamento de prueba y referencia está dentro de los límites farmacopeicos entre 95 y 105%, teniendo una diferencia porcentual de 2.83%; cumpliendo así con el criterio de aceptación que indica que el porcentaje de valoración del medicamento de prueba no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia.^(2, 29)

9.1.2 Uniformidad de contenido

En la tabla 3 se observa que el valor obtenido de la uniformidad de contenido de cada una de las 10 tabletas se encuentra entre el 99.90% y el 102.11% para el medicamento de prueba y entre el 95.43% y 101.84% para el medicamento de referencia, con un coeficiente de variación de 0.76% y 2.18%, respectivamente.

Por lo tanto, se cumple con los criterios farmacopeicos que indican que la cantidad del ingrediente activo para cada una de las 10 tabletas debe estar entre el 85.0 y 115.0%, con un coeficiente de variación menor o igual que 6.0%.^(2, 29)

9.2 INFLUENCIA DEL FILTRO

Antes de realizar la prueba de disolución y cuantificar a la sustancia de interés (metamizol sódico) fue necesario evaluar la técnica de filtración, ya que este paso nos sirve para retener todas aquellas partículas de los excipientes de las tabletas que se encuentran no disueltas y que pueden en un momento dado contribuir a errores analíticos, por tal motivo la evaluación del filtro es fundamental.

En la tabla 4, se observa que el CV para las muestras filtradas de una solución de metamizol sódico, sustancia de referencia con una concentración de 20 $\mu\text{g/ml}$, es de 0.29%; lo que nos indica que el filtro de acetato de celulosa 0.45 μm es adecuado para la realización del estudio de disolución.

9.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

9.3.1 PARÁMETROS DE SISTEMA

Los resultados de las tablas 5 y 6 demuestran que el sistema es lineal y preciso en un rango de concentración de 4 a 24 $\mu\text{g/ml}$, ya que presentó un coeficiente de determinación mayor que 0.99 y un coeficiente de variación de la regresión menor que 2.0%. El coeficiente de variación del factor de respuesta resultó ser menor que 2%, cumpliendo así con los criterios establecidos.⁽²⁾

En la figura 4 se representa gráficamente la linealidad del sistema para metamizol sódico, cuya proporcionalidad entre la concentración de la muestra y la respuesta medida (absorbancia) en el intervalo de concentración (4 a 24 $\mu\text{g/ml}$) depende únicamente del comportamiento del metamizol sódico. Dicho comportamiento está descrito por una ecuación lineal.

9.3.2 PARÁMETROS DE MÉTODO

9.3.2.1 Selectividad

En las figuras 5 y 6 se observa que el espectro de absorción al UV para el medicamento de prueba y referencia es el mismo que presenta el estándar de metamizol sódico. Así mismo, en ambas figuras se aprecia que el método analítico empleado mide con certeza y específicamente la respuesta de metamizol sódico, ya que no se observa la presencia de otros compuestos en la región de trabajo.

9.3.2.2 Linealidad del método

Los resultados de las tablas 7 y 8 muestran que el método es lineal, en un rango de concentración de 4.0531 a 24.1385 $\mu\text{g/ml}$ para el medicamento de prueba y de 4.135 a 24.168 $\mu\text{g/ml}$ para el medicamento de referencia; ya que presentaron un coeficiente de determinación de 0.999091 y 0.999970, una pendiente de 1.01188 y 0.997541, respectivamente; el coeficiente de variación debido a la regresión resultó ser menor que 3.0% en ambos casos.⁽²⁾

Estos resultados demuestran que el método tiene la habilidad de reproducir resultados analíticos proporcionales a la concentración del activo, no sólo en una cantidad constante sino también en cantidades variables (4-24 $\mu\text{g/ml}$), tal y como se observa en la cantidad recuperada y por ciento de recobro de metamizol sódico en los productos evaluados.

Es importante mencionar que para evaluar la linealidad del método se utilizó la técnica de estándar adicionado debido a que este método ha demostrado ser confiable para la cuantificación del analito cuando se desconoce la matriz del producto en estudio, en este caso se desconocen los excipientes del medicamento de referencia y aún cuando se conocen los excipientes del medicamento de prueba, se decidió utilizar esta técnica en ambos productos para manejar la mismas condiciones experimentales.

En las figuras 7 y 8 se presenta gráficamente la linealidad del método para el medicamento de prueba y referencia, respectivamente.

9.3.2.3 Exactitud del método

La concordancia entre el por ciento de recobro obtenido experimentalmente y el valor de referencia (nominal) se presentan en las tablas 9 y 10, en donde se demuestra que el método analítico para cuantificar metamizol sódico en el medicamento de prueba y referencia es exacto, ya que el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos obtenidos en la linealidad del método no variaron con respecto a la cantidad nominal en más del 3.0% en cada nivel de concentración.⁽²⁾

9.3.2.4 Precisión del método

La precisión se evaluó a través de la repetibilidad y reproducibilidad, en donde se verificó la capacidad del método para repetir y reproducir la medición.

En el caso de repetibilidad, se evaluó la concordancia de los resultados (por cientos de recobro) obtenidos bajo las mismas condiciones de análisis efectuado por un mismo analista. En la reproducibilidad del método se evaluó la variabilidad relativa del por ciento de recobro a través de determinaciones analíticas independientes, con 2 analistas en diferente día, en donde se demostró que el efecto aleatorio al momento de realizar el análisis, no afecta la precisión del método.

El parámetro estadístico que se utilizó para demostrar la precisión del método fue el coeficiente de variación bajo la especificación de $CV < 3.0\%$.

Para el caso de la reproducibilidad se utilizó también el análisis de varianza.

9.3.3 Estabilidad de la muestra

Los resultados obtenidos en el ensayo de estabilidad de la muestra para el medicamento de prueba y el medicamento de referencia, que se presentan en las tablas 17 y 18, demuestran que el metamizol sódico en solución es estable hasta por 2 horas a 37°C, lo cual resulta sumamente importante e indispensable ya que esta prueba es predictiva del comportamiento del activo en el medio de disolución. Así mismo es estable hasta por 6 horas bajo las condiciones de luz y oscuridad a temperatura ambiente y refrigeración; ya que para las condiciones antes descritas la variación en el por ciento de recobro no fue mayor al 2.0% con respecto a la cantidad inicial.⁽²⁰⁾

Por lo tanto, se considera que el método utilizado para la cuantificación de metamizol sódico nos garantiza resultados confiables.

9.3.4 Dictamen de la validación

De acuerdo con los resultados de la validación, se estima que el método es confiable y puede ser utilizado para la cuantificación de metamizol sódico en el medio de disolución HCl 0.1 N, para la evaluación de los perfiles de disolución, ya que los parámetros de desempeño evaluados cumplieron satisfactoriamente con los criterios de aceptación establecidos en la NOM-177-SSA1-1998.⁽²⁾

9.4 Perfil de disolución

Antes de realizar experimentalmente el perfil de disolución fue imprescindible validar el método de disolución para comprobar con certeza que el método es lo suficientemente sensible para determinar con exactitud la concentración de metamizol sódico en el medio de disolución.

En las figuras 13 y 14 se muestra gráficamente el comportamiento de la velocidad de disolución para el medicamento de prueba y el de referencia, respectivamente; en ambos casos se observó una cinética de liberación similar en cada una de las tabletas.

Por otra parte, en la figura 15 se observa que no existe diferencia significativa en la velocidad de disolución del metamizol sódico entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia; la cinética que presentan ambos es la misma.

En las tablas 19 y 20 se presentan los parámetros estadísticos obtenidos para cada producto, en ambos los coeficientes de variación a los 10 minutos (primer tiempo de muestreo) fueron menores al 20.0% y en los tiempos subsecuentes (20, 30, 40, 50 y 60 minutos) menores del 10.0%, cumpliendo así con los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-1998.

Así mismo en la tabla 21 se muestra el resultado del factor de similitud (f_2), el cual fue de **64.62**. Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares y productos intercambiables; por lo tanto, el medicamento de prueba es equivalente al medicamento de referencia, lo que lo convierte en medicamento genérico intercambiable.

10. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Como el factor de similitud obtenido al comparar los perfiles de disolución del medicamento de prueba y del medicamento de referencia cumple con el criterio establecido en la NOM-177-SSA1-1998 de f_2 entre 50 y 100, $CV \leq 20\%$ para el primer tiempo y $CV \leq 10\%$ en los tiempos subsecuentes se concluye que el medicamento de prueba es intercambiable con respecto al medicamento de referencia establecido por la Secretaria de Salud, por tal motivo se convierte en medicamento generico intercambiable.

Así mismo, se concluye que el método de análisis utilizado para la cuantificación de metamizol sódico en el medio de disolución HCl 0.1 N es lineal, preciso, exacto y reproducible y por lo tanto confiable.

11.REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. <http://www.morgan.iaa.unam.mx/usr/humanidades/192/articulos/ramirez>
2. 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.
3. <http://www.farmaindustria.es/.../ffe914cocc1e81>
4. Dr. Sierra C.H., ITESM, Campus Monterrey, Métodos estadísticos para probar equivalencia de dos productos farmacéuticos.
5. Grundy JS, Anderson KE, Rogers JA., Studies on dissolution testing of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. I. Description of a two-phase in vitro dissolution test. J Control Release 1997;48:1-8.
6. Skelly JP, Shiu GF. In vitro/in vivo correlations in biopharmaceutics: scientific and regulatory implications. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1993;18(1):121-9.
7. http://www.infomed.sld.cu/revistas/sint/vol18_1_02/sint4102.htm
8. 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 marzo de 1998, pp.46-53.
9. Cardone M., Detection and determination of error in analytical methodology. Part.II. Analytical Chemistry 1983;66;1283-1293.
10. Moore, J. W, Flanner H. H. 1996., " Mathematical Comparison of Dissolution Profiles. " Pharmaceutical technology 1996; 20(6):64-74.

11. FDA. Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro and In Vivo Bioequivalence Documentation [SUPAC-IR]; 1995.
12. FDA. Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Modified Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro, and In Vivo Bioequivalence Documentation [SUPAC- MR]; 1997
13. Cardone M.C., New technique in chemical assay calculations. A survey of calculational practices on a model problem. *Analytical Chemistry*, 1986;58;433-445.
14. Reseigno A., "Bioequivalence". *Pharmaceuticals. Research* 1992; 9:925-928.
15. López J.Y., Disolución comparativa de tabletas con clorhidrato de ambroxol como principio activo. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM. 2002, pp.13-14.
16. Banakar V. Umesh, *Pharmaceutical Dissolution Testing. Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol.49, Marcel Dekker, Inc., USA, 1992, pp 2-4, 273-276.
17. Cárdenas H. Aspectos Biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos, Universidad Autónoma Metropolitana, 1ª. ed., México, 1996, pp.45-49, 63-69.
18. Abdou, H.M., *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack 1989, pp.73-75.
19. Carretero O.J., Disolución de medicamentos genéricos intercambiable: Indometacina y Paracetamol. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química UNAM.2003, pp.11-13.
20. Skoug J.W., Strategy for the Development and Validation Tests for Solid Oral Dosage Forms, *Pharmaceutical technology* 1996;20 (5): 58 –70.

21. Hanson A.W., Hand Book of dissolution Testing, 2nd, Aster Publishing Corporation, USA, 1991, pp.69-113.
22. <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>.FDA/Center for Drug Evaluation and Research, Guía para la industria Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata, Abril 2001, pp.1-16.
23. Guidance for Industry: Dissolution Testing of immediate Release Solid Oral Dosage Forms., U.S.Department of Health, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Clin/Phar, August, 1997.
24. Hewlett Packard; El espectrofotómetro de UV-Visible;Pharma News; 8(6); 1997;pp.34.
25. Corporación Analítica Integral; Automatización de la prueba de disolución; Pharma News;8(8);1997;pp.22.
26. Advanced Instruments de México; Análisis de disolución automático; Pharma News; 8(9); 1997;pp.30.
27. <http://www.asturmed.org/dipirona/dipi3.htm> –
28. Paul Larry W.,USP Perspectives on Analytical Methods Validation, Pharmaceutical Technology, 1991:15(3): 30-40.
29. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 7^a. Ed. 2000, Tomo I y II, pp.959-1643.
30. The Merck Index, An Enciclopedia of Chemicals, Drug and Biologicals, 12 th.ed., 1996, pp. 568.
31. Thomson PLM, Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 49 ed., 2003, pp.2105.