UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

"ESTUDIO COMPARATIVO DE CÁPSULAS DE INDOMETACINA DE LAS DISTINTAS MARCAS DE VENTA LIBRE EN LA ZONA METROPOLITANA"

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:
SANDRA ORTEGA URRUTIA

DIRECTOR
M. en C. VICENTE J. HERNÁNDEZ ABAD

ASESOR
M. en C. ELIZABETH G. SÁNCHEZ GONZÁLEZ

México D. F. **2005**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

INDICE

		Pág.
1.	**Introducción.**	5
2.	**Marco Teórico.**	6
	2.1 Clases de Medicamentos.	6
	2.1.1 Medicamentos Originales o de Patente.	6
	2.1.2 Medicamentos Genéricos Intercambiables.	7
	2.1.3 Medicamentos Genéricos de Marca.	8
	2.2 Ley General de Salud.	9
	2.2.1 Reglamento de Insumos para la Salud.	9
	2.2.2 Envasado y Etiquetado.	10
	2.2.3 Investigación y Suspensión de Actividades.	10
	2.2.4 Medicamentos Genéricos Intercambiables.	11
	2.2.5 Registros.	12
	2.3 Biodisponibilidad.	12
	2.4 Cápsulas.	13
	2.4.1 Ventajas.	14
	2.4.2 Desventajas.	14
	2.4.3 Estudios de control de Calidad que se Realizan a las Cápsulas de Gelatina Dura.	14
	2.4.3.1 Descripción.	14
	2.4.3.2 Variación de Peso.	14
	2.4.3.3 Peso Promedio.	15
	2.4.3.4 Valoración del Principio Activo.	15
	2.4.3.5 Uniformidad de Dosis.	15
	2.4.3.6 Desintegración.	15
	2.4.3.7 Disolución.	15
	2.5 Disolución.	15
	2.5.1 Importancia de la Disolución.	16
	2.5.2 Perfil de Disolución.	17
	2.5.3 Etapas de un Perfil de Disolución.	17
	2.5.3.1 Evaluación de Perfiles de Disolución	18
	2.5.3.2 Procedimiento específico para determinar los factores f_1 y f_2	19
	2.5.4 Velocidad de Disolución.	20

	2.5.5 Factores que Afectan la Velocidad de Disolución.	20
	2.5.6 Factores que Influyen en la Disolución de Formas Farmacéuticas Sólidas.	21
		Pág.
	2.5.7 Equipos Especificados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición para los estudios de Disolución.	21
	2.5.7.1 Método 1 Canastilla Giratoria.	21
	2.5.8 Duración de la Prueba de Disolución.	22
	2.6. Desintegración.	23
	2.6.1 Factores que afectan la Desintegración.	23
	2.7 Espectrofotometría UV-VIS	24
	2.7.1 Espectrofotometría.	24
	2.7.2 Ley de Lambert y Beer	24
	2.8 Indometacina.	25
	2.8.1 Nombre Químico.	25
	2.8.2 Fórmula Estructural.	25
	2.8.3 Fórmula Condensada.	25
	2.8.4 Peso Molecular.	25
	2.8.5 Descripción.	25
	2.8.6 Punto de Fusión.	26
	2.8 7 Solubilidad.	26
	2.8.8 Espectroscopia UV-VIS.	26
	2.8.9 Farmacocinética.	26
	2.8.10 Usos.	26
	2.8.11 Indicaciones Terapéuticas.	26
	2.8.12 Contenido.	27
	2.8.13 Presentaciones Comerciales.	27
3.	**Planteamiento del Problema.**	28
4.	**Objetivos.**	29
5.	**Hipótesis.**	30
6.	**Insumos necesarios para la Realización del Proyecto**	31
	6.1 Reactivos.	31
	6.2 Equipos.	31
	6.3 Material.	32

7.	**Diagrama del Flujo.**	33
8.	**Metodología.** 8.1 Análisis Inicial. 8.2 Control de Calidad de las Cápsulas de Indometacina.	34 34 34
		Pág.
	8.3 Descripción.	34
	8.4 Peso Promedio. 8.5 Variación de Peso.	35 35
	8.6 Uniformidad de Contenido	35
	8.7 Valoración	35
	8.7.1 Método I (especificado por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª.Ed.).	35
	8.7.1.2 Preparación de la Muestra.	35
	8.7.1.3 Preparación de Referencia.	36
	8.7.1.4 Procedimiento.	37
	8.7.2 Método II (Método Alternativo Desarrollado y Validado en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la FES Zaragoza).	37
	8.7.2.1 Preparación de la Muestra.	37
	8.7.2.2 Preparación de la Referencia.	38
	8.7.2.3 Preparación del Blanco.	38
	8.7.2.4 Procedimiento	38
	8.8 Humedad.	38
	8.9 Desintegración.	39
	8.10 Disolución.	39
	8.10.1 Medio de Disolución. SR de fosfatos pH 7.0-agua (1:5)	39
	8.10.2 Preparación de Referencia.	39
	8.10.3 Preparación del Blanco de Cápsulas.	40
	8.10.4 Procedimiento.	40
	8.11 Registros.	41
	8.11.1 Forma de Verificación del Desarrollo del Proyecto.	41
9.	**Resultados y Análisis de Resultados.**	42
10.	**Conclusiones.**	68
11.	**Definiciones.**	69
12.	**Referencias.**	71

1. Introducción

Actualmente en el mercado nacional existen diferentes marcas comerciales de medicamentos (Líder, genéricos intercambiables, etc.) los cuales deben contar las características indicadas en los compendios oficiales, con los cuales se garantiza su calidad.

Algunos de los medicamentos que se encuentran actualmente en el mercado no han sido evaluados mediante estudios clínicos, ni pruebas de Bioequivalencia en los que se haya evaluado su intercambiabilidad con los originales. Además que el eslogan usado en las campañas publicitarias de algunos de estos productos, son desinformativas para la población al hacer referencia de que el producto es "lo mismo pero más barato", constituyendo una oportunidad ambigua que puede inducir a confusión y que no va de acuerdo a la reglamentación vigente. Un medicamento que no ha demostrado ser equivalentes al original, no puede ser anunciado como "lo mismo" de acuerdo con el Reglamento Intercambiable de Insumos para la Salud publicado en el *Diario Oficial de la Federación el 4 de Febrero de 1998*.

En la publicidad, algunos de los productos de venta libre anuncian que al comprar sus productos el consumidor puede ahorrar hasta más del 70% en el costo de un medicamento con respecto al de patente. Estos precios tan bajos, pueden ser posibles ya que no han tenido que invertir en estudios de Bioequivalencia, y en cambio un medicamento GI ha pasado las pruebas de Bioequivalencia o intercambiabilidad con el original y cuenta con un aval por parte de la Secretaria de Salud.

Es conveniente aclarar que, con la información disponible actualmente, no es posible asegurar que los medicamentos que no han comprobado su intercambiabilidad o bioequivalencia sean de mala calidad, lo que se puede afirmar es que no han demostrado ser equivalentes al original [(16)].

Todos los medicamentos deben ser sometidos a un estricto control de calidad que asegure que todos los lotes de un mismo producto sean siempre equivalentes. Por lo cual el presente trabajo tuvo como finalidad realizar un estudio comparativo de diferentes marcas comerciales de cápsulas de Indometacina de 25mg de venta en el mercado nacional del área metropolitana.

2. MARCO TEÓRICO.

Desde hace algunos años se comercializan en México tres clases de medicamentos: de Patente, Genéricos Intercambiables (GI) y "Genéricos de Marca".

2.1 Clases de Medicamentos.

2.1.1 Medicamentos *Originales* o de Patente.

Son producidos por empresas farmacéuticas conocidas. Su sustancia activa esta patentada, es decir, solo la puede vender el laboratorio que la descubrió y cuenta con todos los estudios que respaldan su efecto terapéutico. Son los más caros, ya que invierten aproximadamente 900 millones de dólares en la investigación de un producto, la cual por lo menos lleva 10 años [15].

Ley de la propiedad Industrial (Patentes) menciona que: la Industria Química es una empresa que además de dedicarse a la manufactura y venta de medicamentos, realiza investigaciones científicas para mejorar los medicamentos ya existentes o para producir nuevos medicamentos (sintetizando nuevos principios activos) con el fin de ser competitivas en el mercado. El costo de estas investigaciones resulta muy elevado, por lo que las empresas farmacéuticas requieren recuperar su inversión; por lo que la patente tendrá una vigencia de 20 años improrrogables.

2.1.2 Medicamentos Genéricos Intercambiables.

Una vez que ha vencido la patente de la sustancia activa, otros laboratorios pueden producirla y hacer estudios de Bioequivalencia, es decir, verifican que sus efectos sean idénticos al medicamento de patente. Así mismo se le llama intercambiable por que la sustancia activa que contiene es exactamente igual a la del medicamento original en cuanto a potencia terapéutica y perfiles de disolución o biodisponibilidad.[13] Además son sometidos a pruebas de calidad contra el de patente con estándares bien definidos de íntercambiabilidad. [14]

Cuando el laboratorio cumple con lo anterior, la Secretaría de Salud permite que en el material de empaque se incluya el logotipo GI y el medicamento se comercializa con el nombre de la sustancia activa. Su precio puede ser hasta 30% más barato que el medicamento de patente.

El 4 de Febrero de 1998, se publicó en el *Diario Oficial de la Federación* el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, que incluye 74 GI producidos por 30 laboratorios farmacéuticos; aunque aún no se cuenta con GI para todos los grupos se espera incorporar en el catálogo aquellos medicamentos incluidos en el cuadro básico de medicamentos de las instituciones públicas de salud.

La Secretaría de Salud ha difundido información sobre los GI en los medios de comunicación, además de editar el Catálogo de medicamentos GI cuya primera edición ha sido distribuida en establecimientos de salud. No obstante se puede considerar que a pesar de este esfuerzo de difusión, aun no se alcanza una cobertura suficiente de proscriptores y consumidores. La disponibilidad de este medicamento en las farmacias puede fomentar la prescripción y el uso de los mismos. Además, el precio al consumidor es significativamente menor que el de los de marca, por lo que la prescripción de estos medicamentos puede contribuir a disminuir el gasto familiar. [13] El registro de un medicamento genérico es sencillo, ya que toda la documentación necesaria para obtener el registro es la misma que ha generado el de patente, lo que representa un ahorro

importante en toda la fase de la investigación. Anteriormente, los medicamentos GI no estaban sujetos a normas de calidad estrictas, las instituciones públicas de salud realizaban una serie de pruebas de calidad, pero con estándares farmacopeicos, los cuales no estaban diseñados para controlar la calidad de los medicamentos sino la homogeneidad de los lotes de producción. [14]

2.1.3 Medicamentos "Genéricos de Marca".

Esta clasificación de medicamentos no existe en el marco legal de la regulación sanitaria vigente en México, pertenecen a marcas nuevas, y aunque se afirma que tienen la misma sustancia activa, algunos de estos no cuentan con estudios de Bioequivalencia y/o intercambiabilidad, por tanto sus efectos terapéuticos pueden ser diferentes a los medicamentos de patente o al GI. La falta de información sobre que es realmente un medicamento innovador, GI y un "Genérico de Marca", es un problema de riesgo directo a la salud pública. Los "Genéricos de Marca" no cuentan con el logotipo GI otorgado por la Secretaría de Salud que certifica la intercambiabilidad, dado que no han demostrado cumplir con las condiciones necesarias para ser considerados como bioequivalentes a los originales. Su precio puede ser hasta de un 75% más barato que el producto original, pero a veces se necesita administrar dos o tres veces la misma dosis para que tengan el mismo efecto que un medicamento patente o GI. Estos precios tan bajos son posibles ya que no han invertido en estudios de Intercambiabilidad. [15]

Un punto trascendente está en la forma de preparación que puede modificar la biodisponibilidad de un fármaco, pues aún cuando las materias primas sean de la más alta calidad, durante los procesos de fabricación existen diversos factores que pueden modificar los parámetros que limitan la biodisponibilidad, como es la disolución del medicamento. [16]

Los medicamentos que se adquieren por las instituciones de salud con base en el costo por unidad, ha llevado a los fabricantes de estos productos a una lucha feroz por tener el menor precio en las licitaciones y poder vender grandes volúmenes. Esta disminución en el costo por unidad ocasiona que algunos laboratorios utilicen materias primas de muy baja calidad y sistemas de producción poco controlados y de calidad no bien definida. [14]

Si bien es cierto que uno de los aspectos a considerar en el momento de prescribir un medicamento es el costo del mismo, el enfoque debería ser el costo-tratamiento, más que el costo por unidad, en donde se valoren los riesgos y los beneficios de una manera informada y conciente.

Por esto la Regulación Mexicana Vigente requiere de la documentación para el registro de medicamentos y los estudios correspondientes para demostrar la seguridad del producto y su eficacia con estudios clínicos correspondientes, así como las pruebas descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

2.2 Ley General de Salud[9].

2.2.1 El Reglamento de Insumos para la Salud establece:

- "La Secretaría fijará las características que debe de reunir un producto para ser considerado como medicamento u otro insumo en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o en las normas correspondientes. Así mismo las especificaciones de calidad de los aditivos, fármacos y medicamentos y los procedimientos para su evaluación". (Art.8)

- "Los fabricantes de medicamentos deben analizar, identificar, almacenar, manejar y controlar los fármacos y aditivos que utilicen, a fin de asegurar que cumplen con las condiciones sanitarias de identidad, pureza, seguridad, calidad y estabilidad". (Art.10)

2.2.2 Envasado y Etiquetado.

- "Los envases de los medicamentos deben contar con sistemas de cierre, que hagan evidente al usuario que no han sido abiertos previamente a su adquisición, según se establezca en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos". (Art.21)
- "Las etiquetas deben contener, cuando menos, la siguiente información sanitaria y reunir las características y requisitos que establezca la norma correspondiente". (Art.24)

  I. La denominación genérica.
  II. La denominación distintiva, excepto cuando se trate de los Medicamentos Genéricos Intercambiables.
  III. La declaración de ingredientes activos.
  IV. La identificación y domicilio del fabricante.
  V. Las instrucciones para su conservación.
  VI. La fecha de caducidad.
  VII. El número de Lote.
  VIII. La dosis y vía de Administración.
  IX. Las leyendas precautorias; incluyendo su riesgo de uso en el embarazo.
  X. Las leyendas de advertencia.
  XI. La leyenda o símbolo que, en su caso, lo identifique como Medicamento Genérico Intercambiable.

2.2.3 Investigación y Suspensión de Actividades.

- "Cuando la Secretaría cuente con evidencia de que un insumo carece de seguridad, eficacia, pureza o estabilidad, aplicará las medidas de seguridad previstas en la ley, y en su caso,

revocará su registro, lo que notificará al titular de registro para que exponga lo que a su derecho convenga. Cuando este último satisfaga los requisitos de seguridad y de eficacia que determine la Secretaría; podrá solicitar la suspensión de medidas de seguridad, siempre y cuando no se haya revocado el registro". (Art. 37)

2.2.4 Medicamentos Genéricos Intercambiables.

- "Los medicamentos destinados al mercado de genéricos serán únicamente las especialidades farmacéuticas que, en términos del presente reglamento, sean intercambiables". (Art. 72)

- "El consejo de Salubridad General elaborará y publicará periódicamente en el *Diario Oficial del la Federación,* un catálogo que contenga la relación de los Medicamentos Genéricos Intercambiables, el cual mantendrá permanentemente actualizado". (Art. 74)

- "Se incorporarán al catalogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables únicamente las especificaciones farmacéuticas que reúnan los siguientes requisitos". (Art. 75)

  I. Que cuenten con requisito sanitario vigente.
  II. Que respecto del medicamento innovador o producto de referencia, tendrán la misma sustancia, utilicen la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas o comparables.
  III. Que cumplan con las pruebas determinadas por el Consejo de Salubridad General y la Secretaría.
  IV. Que comprueben que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son o sean equivalentes a los del medicamento innovador o producto de referencia.
  V. Que estén incluidos en el cuadro básico de insumos para el primer nivel y en el catálogo de insumos para el segundo y tercer nivel.

- "Las especialidades farmacéuticas incorporadas en el Catálogo de medicamentos Genéricos intercambiables incluyen en sus etiquetas la leyenda o sello autorizado al efecto por la Secretaría". (Art. 77)

2.2.5 Registros.

- "Cualquier modificación que se pretenda efectuar a las condiciones en que fueron registrados los insumos, deberá autorizarse por la Secretaría, para lo cual se presentará la información técnica, científica que justifique dicha modificación. Cuando se hagan cambios de fármacos o de forma farmacéutica o en la formulación, se solicitará un nuevo registro, excepto cuando se trate de una formulación indicada o acortada por la Secretaría". (Art. 184)

2.3 Biodisponibilidad.

Se define como la cantidad y velocidad en la que se absorbe un fármaco después que se administra en una forma farmacéutica, el activo llega a la circulación sistémica y el tiempo que tarda en hacerlo, es influenciada por factores como son la forma farmacéutica, el estado físico de las personas, el paso a través del tracto gastrointestinal, la fisiología del tracto gastrointestinal, así como el carácter del fármaco, de acuerdo con la siguiente clasificación biofarmacéutica con base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos:

Clase I Alta solubilidad Alta permeabilidad	**Clase II** Baja solubilidad Alta permeabilidad
Clase III Alta solubilidad Baja permeabilidad	**Clase IV** Baja solubilidad Baja permeabilidad

Figura 1. Sistema de clasificación Biofarmacéutica

En muchos casos, la rapidez con que se presenta el efecto farmacológico depende de la velocidad con que se absorbe el fármaco en el tracto gastrointestinal. Para formas farmacéuticas orales, la absorción gastrointestinal suele estar limitada por la velocidad de liberación del fármaco a partir del medicamento. La relación entre la velocidad de disolución del fármaco y la velocidad de absorción es particularmente importante en el caso de los fármacos poco solubles, por lo que se busca modificar las características de algunos de ellos con el fin de mejorar su disolución y favorecer su absorción. La absorción de un fármaco administrado oralmente se puede ver modificada por otros factores además de la velocidad de disolución, como son la motilidad gastrointestinal, el periodo de ayuno-comida, el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal, el contenido variable de la luz intestinal, el pH, las enzimas, los surfactantes, los lípidos de la dieta, los componentes de la formulación (que pueden llegar afectar la permeabilidad de las membranas) y el tiempo de dosificación. Diversos estudios han demostrado que la velocidad de disolución puede proporcionar una estimación de la biodisponibilidad, en cuanto a la velocidad; así como la cantidad disuelta sirve como predictor de la cantidad absorbida (para algunos fármacos). De tal forma que la disolución es muy importante para la absorción del fármaco y la respuesta clínica, para fármacos administrados oralmente.

2.4. Cápsulas.

La cápsulas de gelatina dura son formas farmacéuticas en las que el fármaco esta incluido en un contenedor o cubierta soluble en gelatina. Las cápsulas de gelatina pueden ser duras o blandas. La idea fundamental de su empleo es que una cápsula representa una dosis de uno o más fármacos, pueden ser de varias formas y capacidades. Los contenidos pueden ser sólidos, líquidos o de consistencia pastosa. (4, 5)

2.4.1 Ventajas.

- Son muy aceptadas por los pacientes.
- Se ingieren los medicamentos en su recipiente.
- Protege al fármaco del medio ambiente (excepto humedad).
- Protegen de la oxidación al principio activo.
- Evitan principalmente el mal sabor que tenga el medicamento.
- Su ingesta se facilita notablemente en comparación a las tabletas.
- Por su forma, tamaño y color son de fácil identificación.
- Los colores las hacen más gratas y atractivas a la vista.

2.4.2 Desventajas.

- Propensas a la humedad.
- No se pueden emplear principios activos o excipientes en forma de agujas.

2.4.3 Estudios de Control de Calidad para Cápsulas de Gelatina Dura.

Los controles que se deben hacer a las cápsulas son necesarios para verificar la calidad del producto. Se emplean diversos métodos de análisis descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª. Edición.

2.4.3.1 Descripción.

Esta prueba se emplea para describir las características físicas de un producto mencionado en su monografía individual como pueden ser forma, color homogéneo libre de fracturas e imperfecciones.

2.4.3.2 Variación de Peso.

Es un indicativo de una distribución homogénea del peso en las cápsulas, durante el proceso de encapsulado.

2.4.3.3 Peso Promedio.

Esta prueba es un indicativo de la medida de peso en un proceso de encapsulado.

2.4.3.4 Valoración del Principio Activo.

Se emplea para determinar la concentración que se tiene de principio activo en el lote.

2.4.3.5 Uniformidad de Dosis.

Esta prueba establece el rango de principio activo contenido en la forma farmacéutica, el cual proporciona información acerca del comportamiento del principio activo en la formulación, en el momento que se esta encapsulando.

2.4.3.6 Desintegración.

La prueba se basa en el tiempo requerido por las cápsulas para reblandecerse o disgregarse en un medio líquido bajo condiciones establecidas.

2.4.3.7 Disolución.

Este método se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de liberación de una determinada cantidad de activo en un tiempo establecido por la monografía. [2]

2.5 Disolución.

La palabra disolución es el proceso por el cual la sustancia sólida (soluto), se dispersa en el disolvente molecularmente, para dar una solución homogénea.

En un proceso de disolución, están involucradas la liberación y la disolución de un fármaco contenido en un medicamento, representados en la figura 2. [5]

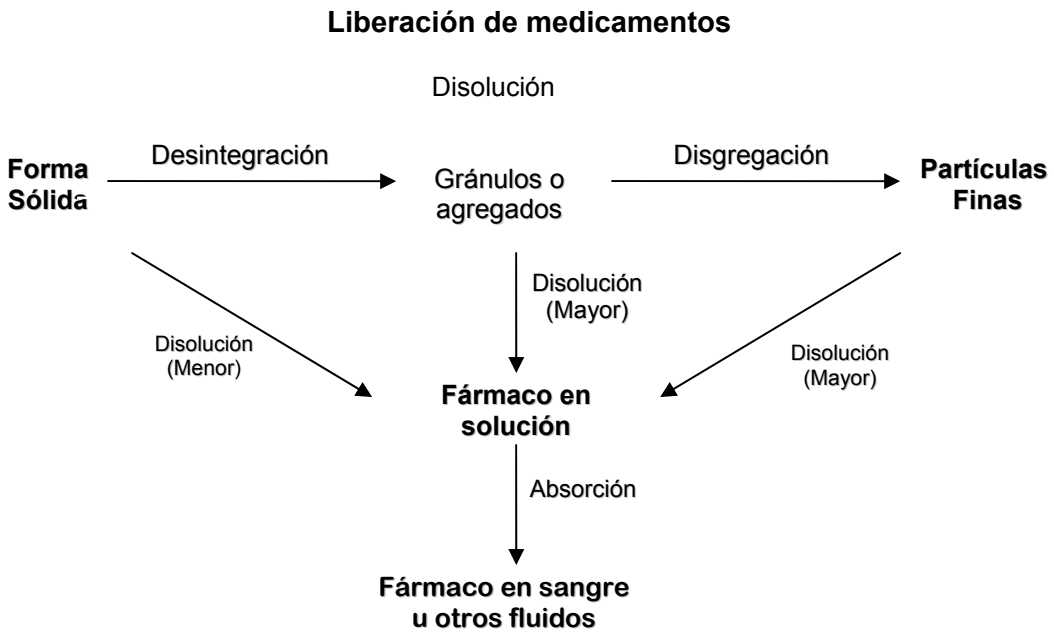


Figura 2. Disolución de formas farmacéuticas sólidas.

2.5.1 Importancia de la Disolución.

- Ser un parámetro de control de calidad para la reproducibilidad del lote.
- Evaluar la calidad de un producto farmacéutico
- Mejorar la formulación para modificar las propiedades fisicoquímicas intrínsecas.
- Ser una prueba importante para la íntercambiabilidad de fármacos.
- Influir en la Biodisponibilidad, y por lo tanto en la absorción del fármaco.
- Utilizada ampliamente para probar la estabilidad del producto.
- Es un requisito regulativo en las pruebas de evaluación de formas Farmacéuticas sólidas.
- En ciertos casos, la aprobación de los fármacos por la FDA de acuerdo al ensayo de disolución *in vitro* es una condición suficiente para aceptar su comercialización.

- Para algunos fármacos solo es necesario demostrar su biodisponibilidad si no logran una adecuada disolución cuando se comparan con el estándar de prueba.
- Los perfiles de disolución pueden ser además utilizados para establecer los requerimientos y las especificaciones "*in Vitro*" de los productos genéricos. [20]

2.5.2 Perfil de Disolución.

Un perfil de disolución representa el efecto de disolución contenido en una forma farmacéutica e indica la velocidad de disolución de un fármaco. La velocidad de disolución con respecto al tiempo para un fármaco contenido en una forma farmacéutica, se representa en la figura 3:

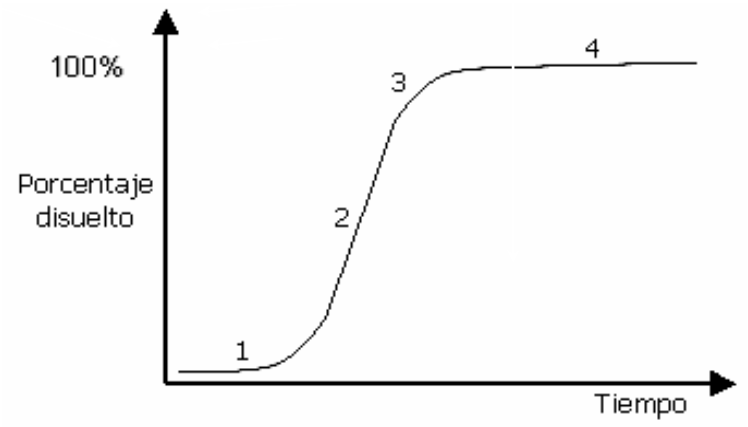


Figura 3. Representación de un perfil de disolución teórico y sus fases.

2.5.3 Etapas de un Perfil de Disolución.

1. Humectación del sólido.
2. Desintegración y disgregación del sólido.
3. Liberación del fármaco
4. Final del proceso.

- Para realizar un perfil de disolución deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero), que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. [4, 11]
- Antes de realizar el método de disolución se debe de realizar un perfil de disolución, en el cual se establezcan los tiempos de muestreo así como el volumen de muestreo.

2.5.3.1 Evaluación de Perfiles de Disolución. [11]

Este método se basa en la utilización de los factores de ajuste, 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. [20]

Estos factores de ajuste son denotados por:

f_1 (factor de diferenciación)	**f_2 (factor de similitud)**
Ecuación 1	Ecuación 2
$f_1 = \{[\sum_{t=1}^{n} \lvert R_t - T_t \rvert] / [\sum_{t=1}^{n} R_t]\} \cdot 100$	$f_2 = 50 \cdot \log \{[1+(1/n)\sum_{t=1}^{n} (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100\}$
El factor f_1 calcula la diferencia en por ciento entre las dos curvas en cada punto de muestreo y es una medida del error relativo entre las dos curvas.	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.

Dos curvas pueden ser consideradas siempre que el valor de

f_1 este cercano a 0, aunque puede encontrarse en el intervalo de 0-15	f_2 este cercano a 100, aunque puede encontrarse en un intervalo entre 50 y 100

- Nota: la ecuación 2 solo puede aplicarse cuando la diferencia en el porcentaje liberado entre la formulación de referencia y la formulación de prueba no sea $\geq$ 100, ya que se obtendría como resultado un valor negativo.

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.
Rt = es el valor del % disuelto en cada punto de muestreo para la formulación de referencia.
Pt = es el valor del % disuelto en cada punto de muestreo para la formulación de prueba.

2.5.3.2 Procedimiento específico para determinar los factores f_1 y f_2 [20]

- Calcular los factores de diferenciación y similitud a partir de los valores medios de disolución de ambas curvas en cada intervalo de tiempo, usando para ello las ecuaciones 1 y 2.
- Los ensayos de disolución se deben haber realizado bajo idénticas condiciones, usando los mismos tiempos de muestreo para ambos productos.
- El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.
- Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación.
- Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra tiempo.

- Consideraciones: si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2).

2.5.4 Velocidad de Disolución.

Es la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquida/sólida, la temperatura y la composición del medio de disolución.

2.5.5 Factores que afectan la Velocidad de Disolución.

Es evidente que la cinética de disolución de una sustancia está sujeta a la influencia de un gran número de factores fisicoquímicos, como se describen a continuación en la figura 4:

1) Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del principio activo.
2) Factores relacionados a la formulación del medicamento.
3) Factores relacionados a la forma farmacéutica.
4) Factores relacionados al aparato de la prueba de disolución.
5) Factores relacionados a los parámetros de la prueba de disolución.

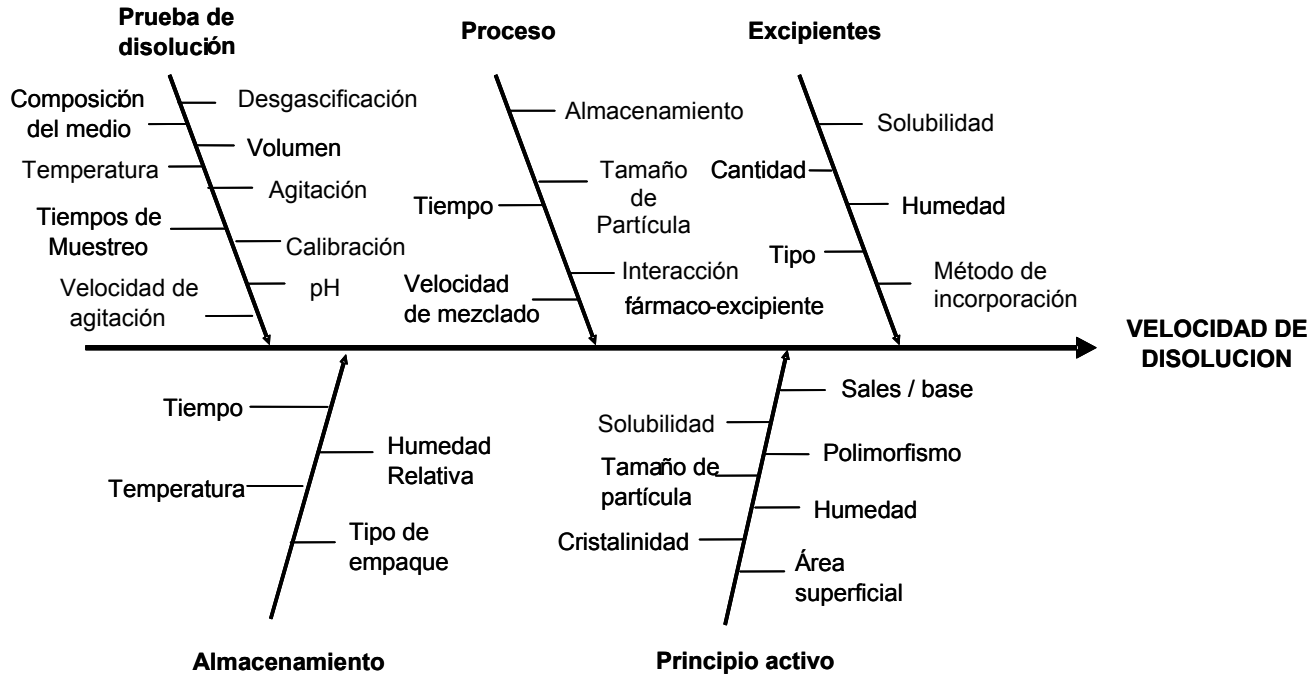


Figura 4. Factores que afectan la velocidad de disolución

2.5.6 Factores que Influyen en la Disolución de Formas Farmacéuticas Sólidas.

- Características físicas de las formas farmacéuticas sólidas.
- Capacidad de humectación de la forma farmacéutica.
- Capacidad de penetración en el medio de disolución.
- Proceso de hinchazón.
- Desintegración.
- Disgregación.

  - Nota: La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª. Edición contiene una descripción detallada de las características de los equipos y métodos a seguir para los productos farmacéuticos que se someten a esta prueba.

2.5.7 Equipos Especificados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición para Estudios de Disolución. [4]

1. Aparato 1 Canastilla Giratoria.
2. Aparato 2 Paletas Giratorias.

2.5.7.1 Método 1 Canastilla Giratoria. [4]

Consta de un vaso cilíndrico de vidrio inerte transparente, de fondo esférico de 160mm a 175mm de alto y de 98 a 106 de diámetro interno con capacidad de 1000mL, con una tapa de que debe estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de muestra, el vaso firmemente ajustado debe estar sumergido en un baño de agua de

tamaño adecuado que tenga un ligero movimiento constante y que mantenga la temperatura del medio de disolución a 37°C ± 0.5°C.

El eje transmisor debe girar suavemente y sin bamboleo. El regulador de velocidad de rotación debe mantener la velocidad constante. La canastilla consta de dos partes: la parte superior está unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable; se ajusta a la parte inferior por medio de tres ganchos para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación. La canastilla es de acero inoxidable y la malla es del número 40.

2.5.8 Duración de la Prueba de Disolución.

- Durante el desarrollo, se construyen perfiles de disolución con múltiples tiempos de muestreo.
- Se deben seleccionar suficientes tiempos de muestreo para caracterizar adecuadamente la curva ascendente y la meseta de la curva de disolución.
- Generalmente, la duración de la prueba para productos de liberación inmediata es de 30 a 60 minutos. Durante el desarrollo se deben tomar muestras cada 10-15 minutos hasta que más del 80% del fármaco este en solución.
- Para productos de liberación prolongada se deben tomar muestras hasta que por lo menos el 80% del fármaco este en solución. [11]

La disolución *in vitro* es la prueba físico-química más usada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma dosificada, evaluar la variabilidad interlote en cuanto a características de liberación y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos. Por la estrecha relación existente entre la velocidad de disolución del fármaco *in vitro* y la

absorción *in vivo*, se considera al estudio de disolución como el criterio necesario y suficiente para permitir la comercialización de un producto.

2.6. Desintegración. [4]

Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida, para desintegrarse en un medio líquido y en un tiempo determinado, bajo condiciones de operación preestablecidas.

La desintegración no implica la solubilización completa de las cápsulas o aún de sus principios activos. La desintegración completa se define como la condición en la que no quedan más residuos insolubles de la cubierta de gelatina de la muestra sobre la malla del aparato de prueba o fragmentos de cubierta que puedan eventualmente adherirse a la cara inferior del disco; pudiendo quedar una masa suave sin núcleo probable.

2.6.1 Factores que afectan la Desintegración.

1. Humectación-contacto íntimo con la partícula.
2. Capacidad de penetración.
3. Viscosidad y densidad del medio.
4. Distancia de penetración.
5. Tiempo de desintegración.

2.7. Espectrofotometría UV-VIS

2.7.1 Espectrofotometría.

- La *espectrofotometría* se refiere a los métodos, cuantitativos, de análisis químico que utilizan la luz para medir la concentración de las sustancias químicas. Se conocen como métodos espectrofotométricos y según sea la radiación utilizada como espectrofotometría de absorción.

2.7.2 Ley de Lambert y Beer.

Lambert y Beer, establecieron relaciones de la variación de la intensidad de luz transmitida por una muestra con el espesor de ella o con la concentración de la sustancia, para materiales translúcidos. Estas relaciones se conocen como la ley de *Beer* o ley general de la espectrofotometría que permite hallar la concentración de una especie química a partir de la medida de la intensidad de luz absorbida por la muestra.

Este método establece las técnicas para la identificación y cuantificación de las sustancias por espectrofotometría de absorción ultravioleta y visible.

La espectrofotometría se basa en la medida de la absorción por las diferentes sustancias, de una radiación electromagnética de longitudes de onda situadas en una banda monocromática. La banda espectral empelada en las mediciones se extiende desde las longitudes de onda corta y de zona ultravioleta (de 190nm a 380nm) hasta la visible (de 370nm a 780nm) del espectro.

En general los espectros UV y VIS de una sustancia son muy adecuados para las valoraciones cuantitativas y en el caso de muchas sustancias constituyen un medio útil de identificación adicional. La energía de un haz radiante disminuye en relación con la distancia que viaja a través de un medio absorbente. También disminuye en relación con la concentración de iones o moléculas absorbentes presentes en el medio. Estos dos factores determinan la proporción de la energía incidente total que es transmitida, el cual fue establecido cuantitativamente por la Ley de Beer. [4]

2.8 Indometacina.

La indometacina es un fármaco que pertenece al grupo de Antiinflamatorios no esteroideos, el cual actúa impidiendo la formación de prostaglandinas en el organismo.

Las prostaglandinas se producen en respuesta a una lesión, o a ciertas enfermedades, y provocan inflamación y dolor. La indometacina reduce la inflamación y el dolor. También actúa aliviando y reduciendo la fiebre. [5,12]

2.8.1 Nombre Químico.

Ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético

Ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metoxi-2-metil-3-indoacético

2.8.2 Fórmula Estructural.

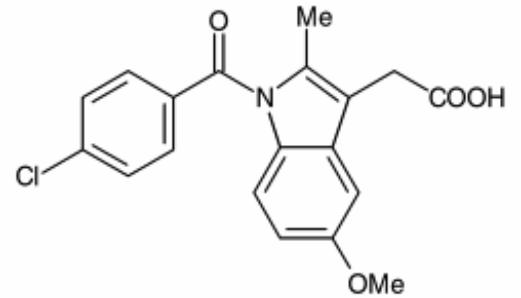


Figura 5. Estructura Química de la Indometacina

2.8.3 Fórmula Condensada: $C_{19}H_{16}ClNO_4$

2.8.4 Peso Molecular: 357.79 g/mol

2.8.5 Descripción.

Polvo cristalino de color amarillo pálido a oscuro. Inodoro o con ligero olor. Presenta polimorfismo.

2.8.6 Punto de Fusión.

158 - 162° C

2.8 7 Solubilidad.

Soluble en cloroformo, poco soluble en alcohol y éter dietílico, casi insoluble en agua. [12]

2.8.8 Espectroscopia UV-VIS.

Presenta un máximo de absorción de radiación ultravioleta (UV) a 318nm en metanol. [7]

2.8.9 Farmacocinética.

Se absorbe con rapidez después de la administración oral; los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 2 horas; el 97% de la dosis se une a las proteínas. Tiene una vida media de 2.6 a 11.2 horas; del 10% al 20% del fármaco se excreta sin alteraciones por orina. [12]

2.8.10 Usos.

Enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias: inflamación no reumática, dolor (especialmente el asociado a inflamación).

2.8.11 Indicaciones Terapéuticas. [3]

- ✓ Fármaco no esteroide con propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas.
- ✓ Artritis reumatoide.
- ✓ Artritis reumatoide juvenil moderada o intensa.
- ✓ Osteoartritis.
- ✓ Artropatía degenerativa de la cadera.
- ✓ Artritis gotosa aguda.

- ✓ Trastornos musculoesqueléticos.

- ✓ Inflamación, dolor y tumefacción consecutivos a operaciones ortopédicas o a maniobras de reducción e inmovilización de fracturas o luxaciones.

2.8.12 Contenido. [4]

Contiene no menos del 90% y no más del 110% de $C_{19}H_{16}ClNO_4$

2.8.13 Presentaciones Comerciales [3]**.**

- Forma farmacéutica: cápsulas de liberación prolongada
  Formulación:
  Cada cápsula contiene:
  Indometacina..... 60 mg
  Excipiente c.b.p..... .1 cápsula
  Presentación: Caja con 20 cápsulas

- Forma farmacéutica: cápsulas
  Formulación:
  Cada una contiene 25 mg de indometacina.
  Presentaciones: cajas con 36 y 60 cápsulas de 25 mg
  Excipiente c.b.p.....1 cápsula

- Forma farmacéutica: supositorios
  Formulación:
  Cada uno contiene 100 mg de indometacina.
  Presentaciones: caja con 15 supositorios de 100 mg
  Excipiente c.b.p. ..... 1 supositorio

Existen en el mercado nacional distintos productos de venta libre que no han demostrado ser intercambiables con los medicamentos originales, como una herramienta para asegurar la eficacia terapéutica del activo. Por lo tanto, es necesario asegurar además de que la dosis presente en el medicamento sea exactamente la indicada, garantizar que al ser administrado un medicamento, la sustancia activa podrá acceder al torrente sanguíneo (biodisponibilidad) y por lo tanto, llegar a su sitio de acción en suficiente cantidad para ejercer su efecto. Con base en la clasificación biofarmacéutica, el paso limitante para un activo como la indometacina, que presenta baja solubilidad y alta permeabilidad, será la liberación del activo, es decir la cinética de disolución del medicamento.

Con base en estos antecedentes, se desprende la necesidad de saber si existe íntercambiabilidad entre algunas de las diferentes marcas comerciales de venta libre en la zona metropolitana del Distrito Federal de cápsulas de Indometacina de 25mg con respecto a la marca de patente que se comercializa en la misma zona, a partir del estudio y comparación de sus perfiles de disolución.

P

- Comparar las características de calidad de cápsulas de Indometacina de las diferentes marcas comerciales de venta libre en la zona metropolitana.

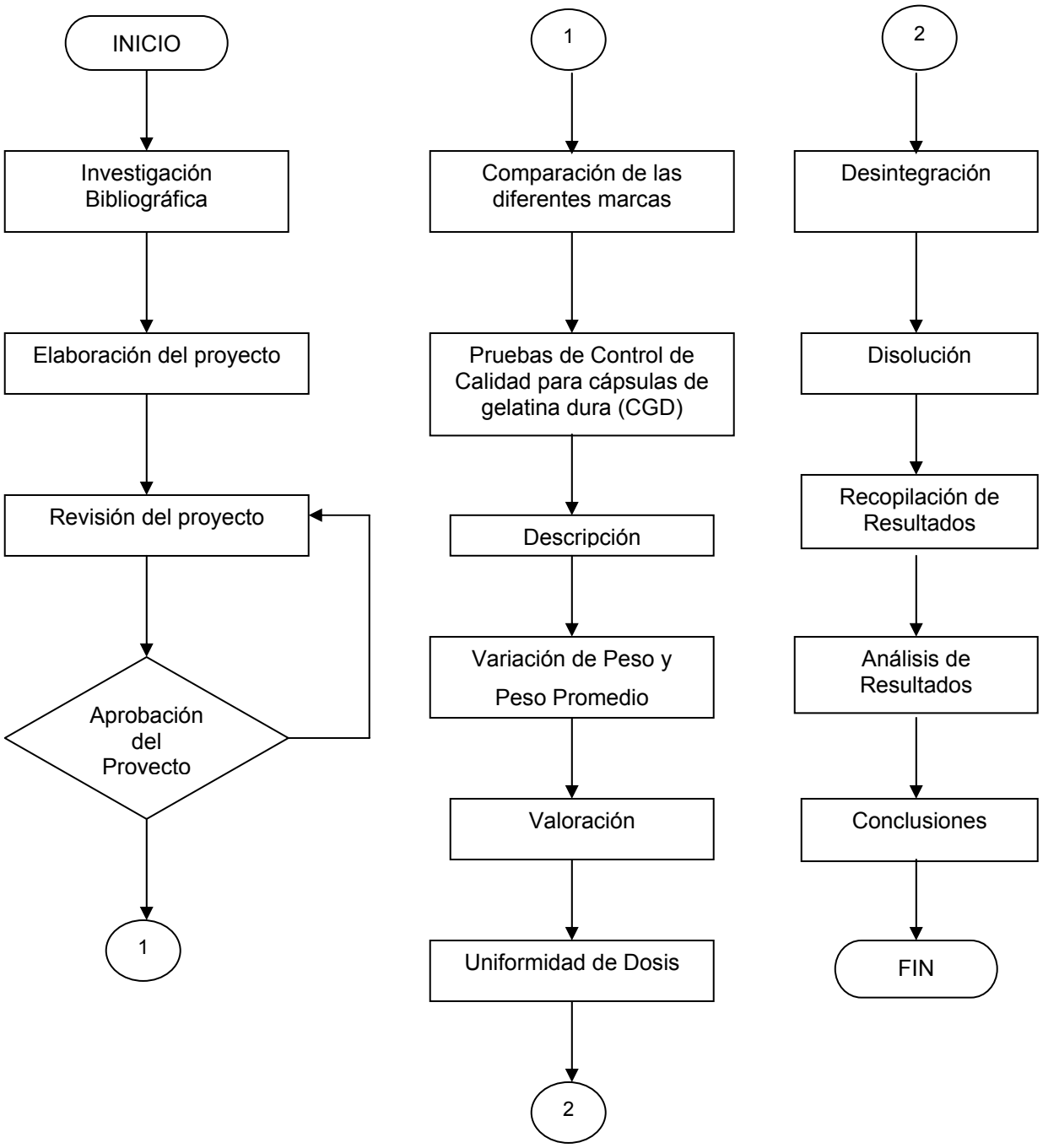
- Establecer la prueba de perfil de disolución como procedimiento para demostrar la íntercambiabilidad de los medicamentos en cumplimiento con la NOM-177-SSA1-1998.

Utilizando los resultados de los perfiles de disolución de las diferentes marcas comerciales de cápsulas de Indometacina de venta libre en la zona metropolitana, se demostrará su íntercambiabilidad con respecto a la marca líder o de patente, así como establecer si cumplen con los controles de calidad indicados en los compendios.

R	B	L
Ácido Clorhídrico	J.T. Baker	Sin Lote
Ácido Sulfúrico	J.T. Baker	Sin Lote
Cloruro de Metileno	___	___
Fosfato de Potasio Dibásico	J.T. Baker	Sin Lote
Fosfato de Potasio Monobásico	J.T. Baker	Sin Lote
Metanol	J.T. Baker	Sin Lote

E	M	M
Balanza analítica	Mettler	PLM 400
Microbalanza	Mettler	MT 5
Desintegrador	Mayasa	1379618
Disolutor	Vankel	VK700
Potenciómetro	Corning Pinnacie	2159564
Espectrofotómetro UV - VIS	Varian	Cary 50 Byo
Centrífuga	Eppendorf	5417C
Lámpara de Infrarrojo	___	___

- ✓ Accesorios para Cámara IR
- ✓ Accesorios para Calorímetro
- ✓ Accesorios para Desintegrador
- ✓ Accesorios para Disolutor
- ✓ Acrodiscos
- ✓ Anillos de acero inoxidable
- ✓ Brocha
- ✓ Bomba de vacío
- ✓ Celdas de cuarzo
- ✓ Desecador
- ✓ Embodo de separación de 125 mL
- ✓ Embudo boca ancha, tallo corto
- ✓ Gradillas
- ✓ Jeringas de 5mL
- ✓ Marcador
- ✓ Magnetos
- ✓ Matraz volumétrico 100mL
- ✓ Matraz volumétrico 25mL
- ✓ Matraz volumétrico 50mL
- ✓ Parrilla de agitación y calentamiento
- ✓ Perilla
- ✓ Pipeta volumétrica 5mL
- ✓ Probeta de 25 mL
- ✓ Probeta 1000mL
- ✓ Papel glasine
- ✓ Soporte Universal
- ✓ Termómetro 0°C – 110°C
- ✓ Tubos de ensaye
- ✓ Vaso de precipitado 1000mL
- ✓ Vaso de precipitado 500mL
- ✓ Vaso de precipitado 50mL


INICIO
Investigación Bibliográfica
Elaboración del proyecto
Revisión del proyecto
Aprobación del Provecto
1
1
Comparación de las diferentes marcas
Pruebas de Control de Calidad para cápsulas de gelatina dura (CGD)
Descripción
Variación de Peso y Peso Promedio
Valoración
Uniformidad de Dosis
2
2
Desintegración
Disolución
Recopilación de Resultados
Análisis de Resultados
Conclusiones
FIN

“

[redacted]

[redacted]

- Se identificaron los lotes de cada unas de las marcas de Indometacina cápsulas.
- Se muestrearon 20 cápsulas de cada uno de ellos.
- Se acondicionaron 20 cápsulas en un frasco por cada lote.
- Cada frasco fue identificado con la siguiente etiqueta.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTOMA DE MÉXICO **FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**
	Nombre del reactivo: Proyecto: Concentración: Cantidad: Nombre de la persona: Fecha:

- Nota: Antes de realizar cada una de las pruebas mencionadas se verificó que el material, equipos e instrumentos se encontraran en condiciones óptimas de operación considerando su limpieza, calibración o calificación, etc. Según corresponda.

[redacted]

- Se realizaron pruebas de Control de Calidad como producto terminado de las cápsulas de Indometacina.
- Las pruebas realizadas fueron: Descripción, Valoración, Variación de Peso, Peso Promedio, Uniformidad de Dosis, Desintegración y Disolución.

[redacted]

Esta prueba se realizó de manera visual, observando la forma y el color homogéneo, libre de fracturas e imperfecciones.

[redacted]

- Se pesaron de forma individual 20 cápsulas llenas, se vació su contenido completamente, y se volvió a pesar las cápsulas vacías, por diferencia de peso de determinó el peso promedio.

[redacted][4]

- Se pasaron con precisión de manera individual 20 cápsulas y se calculó el peso promedio.
- Se calculó la cantidad de principio activo contenido en cada una de las cápsulas, conforme a los resultados de la valoración indicados en el punto 9.7 y 9.7.2 respectivamente.

[redacted]

- Con los resultados de la valoración indicada en el punto 9.7, se determinó la cantidad de activo en una unidad de dosis expresada en porcentaje.

[redacted][4]

[redacted]

- Se pesaron 20 cápsulas.
- Se vació su contenido completamente
- Se limpiaron perfectamente las cápsulas vacías.
- Se determino su contenido neto promedio.

[redacted]

- Se mezcló perfectamente la muestra de cada uno de los lotes y se peso unacantidad de polvo equivalente a 25mg de Indometacina.
- Se agregó en matraz volumétrico de 200mL.

- Se disolvió la muestra con 4 mL de metanol, y se agito mecánicamente durante 10 minutos.
- Se aforó con solución reguladora de fosfatos pH 7.2
- Se paso a un tubo de centrifuga 50mL de la solución anterior.
- Se centrifugó durante 15 minutos a 3000rpm.
- Se tomó una alícuota de 25mL del líquido sobrenadante a un embudo de separación de 125mL.
- Se extrajo con 3 porciones de cloruro de metileno de 25 mL cada una.
- Se filtraron los extractos a través de una torunda de algodón.
- Se recibió el filtrado en un matraz volumétrico de 100mL.
- Se lavó el filtrado con cloruro de metileno y se aforo con el mismo disolvente.

3 [illegible]

- Se pesó una cantidad de la SRef equivalente a 12.5mg de Indometacina.
- Se agregó en un matraz volumétrico de 100mL y se disolvió con 2mL de Metanol.
- Se aforó con SR de fosfatos pH 7.2 y se mezcló.
- Se tomó una alícuota de 25mL de la solución anterior y se agrego a un embudo de separación.
- Se extrajo con tres porciones de cloruro de metileno, de 25mL cada una.
- Se filtraron los extractos a través de una torunda de algodón; se recibieron en un matraz volumétrico de 100mL.
- Se lavó el filtrado con cloruro de metileno y se aforó con el mismo disolvente.

[redacted]

- Se obtuvo la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de 318nm.
- Se empleo cloruro de metileno como blanco de ajuste
- Se calcularon los miligramos de Indometacina en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente formula:

[redacted]

Donde:

D: es el factor de dilución de la muestra.
C: es la cantidad por mL de la preparación de referencia.
Am y Aref: son las absorbancias obtenidas con la preparación de la muestra y de la preparación de referencia, respectivamente.

Criterio:

Las cápsulas de indometacina contienen no menos de 90.0% y no mas del 110.0% de la cantidad de indometacina indicada en el marbete.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- Se pasaron 10mg equivalentes de Indometacina de la muestra.
- Se agregaron en un matraz volumétrico de 25mL.
- Se disolvió con 1.5 mL de metanol.
- Se aforó con Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.0 – agua (1:5)

- Se centrifugó durante 5 minutos a 3000rpm.
- Se tomaron 5mL del centrifugado y se aforo a 100mL con Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.0 – agua (1:5)

[illegible]

- Se pesaron 10mg de Indometacina de SRef.
- Se agregaron en un matraz volumétrico de 25mL.
- Se disolvió con 1.5mL de metanol.
- Se aforó con Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.0 – agua (1:5)
- Se tomaron 5mL y se aforo a 100mL con Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.0 – agua (1:5)

[illegible]

- Se tomó una alícuota de 1.5mL de metanol.
- Se aforó a 25mL con Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.0 – agua (1:5)

[illegible]

- Se ajustó con el blanco a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318nm.
- Se obtuvo la absorbancia de la referencia y de la muestra.
- Se calcularon los mg de Indometacina en cada uno de los diferentes lotes.
- Se realizaron las valoraciones por triplicado de cada lote.

8 [illegible]

- Se colocaron 6 cápsulas en la Lámpara de infrarrojo.
- Se registró el peso de estas.
- Se realizó la determinación durante 10 minutos.

- Se registran las lecturas obtenidas en por ciento de humedad (%H) y se retiró la muestra.

[redacted][4]

- Se programó el desintegrador a 5 minutos.
- Se colocó una cápsula en cada uno de los 6 tubos de la canastilla.
- Se introdujo la canastilla en el vaso de precipitados, el cual contenía 750mL de H_2O a 37°C $\pm$ 2°C.
- Se accionó el desintegrador.
- Se registro el tiempo en el cual todas las cápsulas se desintegraron completamente.

[redacted](4)

Criterio de aceptación compendial de Q= 80%

[redacted]

Por cada litro de Solución Reguladora de Fosfatos se disolvieron 13.6g de fosfato dibásico y 4g de fosfato monobásico en 1000mL de agua destilada, se ajustó el pH con ácido sulfúrico o con cloruro de sodio dependiendo de la medición en el ajuste del pH.

[redacted]

- Se pesó una cantidad de la SRef equivalente a 10 mg de Indometacina.
- Se agregó a un matraz volumétrico de 25mL.
- Se disolvió con 1.5mL de metanol.
- Se aforó con medio de disolución y mezclar
- Se tomó una alícuota de 4mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50mL
- Se aforó con medio de disolución y se mezclo.

[redacted]

- Se vaciaron y limpiaron completamente 6 cápsulas
- Se disolvieron las cápsulas vacías en 750mL del medio de disolución y se filtro.
- Se llevó una alícuota de 10mL del filtrado anterior a un matraz volumétrico de 50mL y se aforo con medio de disolución.

- [redacted]

- Se colocó cada cápsula en las canastillas del aparato con 750mL del medio de disolución desgasificado.
- Se programo a 100rpm durante 60 minutos
- Se tomaron muestreos a los 3, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos sin reemplazo.
- Se filtraron cada una de las muestras empleando filtro Nylon de 4μ
- Se obtuvo la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra y cápsulas a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318nm.
- Se emplearon celdas de 1cm y medio de disolución como blanco de ajuste.
- Se calculó el porcentaje de indometacina disuelto en la solución por medio de la siguiente formula:

[redacted]

Donde

C: es la cantidad por mL de la preparación de referencia.
E: es la cantidad de principio activo indicada en el marbete.
Am y Aref: son las absorbancias de la preparación de la muestra, del blanco de cápsulas y de la preparación de referencia.

CANASTILLA GIRATORIA

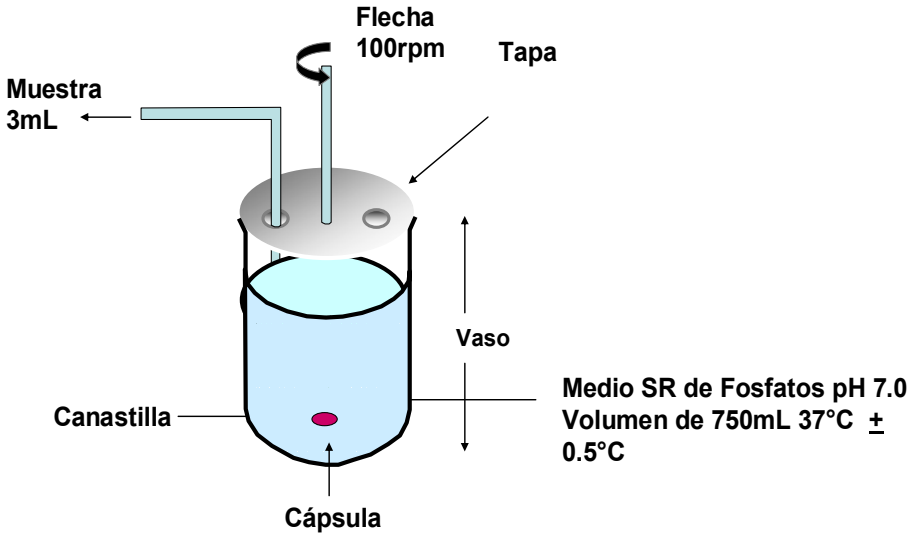


Figura 6. Canastilla Giratoria (Aparato 1)

- Se realizó lo establecido en los Procedimientos Normalizados de Operación del Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la FES Zaragoza correspondientes a los siguientes equipos: Disolutor, Desintegrador, Espectrofotómetro y Potenciómetro.

- Se realizó el método de valoración* para las capsulas de indometacina, el cuál fue desarrollado y validado en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza Campus II. (*página 37)

“ESTUDIO

En la tabla 1, se muestran los datos básicos de los productos con los que se realizó el estudio comparativo.

PRODUCTO	MARCA	PRECIO	MATERIAL DE EMPAQUE	# DE CÁPSULAS	LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	COLOR
A	Lider	$71.85 ~ $49.90	Blister	60	430LA	Abr-06	Amarillo
					119MA	Ene-07	
					394MA	Feb-07	
B		$27.30 ~ $17.00	Aluminio	24***	112305	02-Nov-05	Amarillo-Café
C	GI	$35.00	Frasco de Plastico	30	2L1531	08-Jul-04	Azul-Blanco
					3L2392	19-Ago-06	
D	G	$20.00	Frasco de Plastico	30	307944	Jul-05	Amarillo-Verde
					3091394	Sep-05	
					4072347	Jul-2006	Vino-Gris**
E	G	$28.80 ~ $20.00	Blister	30	405917	19-May-06	Azul
					408289	13-Ago-06	
					410702	27-Oct-06	
F	GI	$18.00	Blister	30 (3)	3121497	Dic-05	Blanco
		$25.00		30 (2)*	4030446	Mar-06	
					4081128	Ago-06	

- ✓ Las cápsulas se evaluaron de manera visual, observando la forma y el color homogéneo, que estuviese libre de fracturas e imperfecciones.

- ✓ Se realizo la comparación de los diferentes productos de Indometacina cápsulas, en cuanto al precio es accesible al público.

- ✓ El material de empaque y el número de lote son específicos para cada laboratorio fabricante.

- ✓ El número de cápsulas es variado con respecto a la presentación de los productos.

- ✓ La fecha de caducidad es no mayor de un año.

- ✓ Para el producto B* en su material de empaque se obtuvo el cuerpo de una cápsula vacía y sin tapa. De este producto sólo se obtuvo un lote.

- ✓ El color de las cápsulas fue homogéneo, su cuerpo libre de fracturas e imperfecciones excepto el de marca comercial D* las cuales estaban sucias de polvo blanco, además de que los envases de este medicamento no estaban bien cerrados por el hecho de que el algodón contenido en este se encontraba por la parte exterior del material de empaque.

- ✓ Para las cápsulas de Indometacina del producto D el color de la cápsula cambió en cuanto al tono amarillo-verde (cuerpo-tapa) brillante el lote 307944 y pálido el lote 3091394, y el lote 4072347 cambió el color de las cápsulas a vino-gris (cuerpo-tapa), además de que las cápsulas estaban sucias de polvo blanco.

- ✓ El material de empaque (blister) cambió para la presentación en el producto F* como se muestra en la Tabla 1, es decir, tres blister cada uno con 10 cápsulas y la otra presentación con dos blisters de 15 cápsulas cada uno.

- ✓ Los productos C y F: presentan la leyenda GI que los identifica como Medicamentos Genéricos Intercambiables. El producto C se encontraba registrado hasta el mes de febrero del 2005 en el catalogo de medicamentos Genéricos Intercambiables mientras que el producto F no se encuentra registrado.

Para los datos de control de calidad, la primera prueba realizada fue variación de peso y peso promedio de los productos, obteniendo los siguientes datos (Tablas 2 y 2.1).

CÁPSULA	PRODUCTO A			PRODUCTO B	PRODUCTO C	
LOTE	119MA	430LA	394MA	112305	2L1531	3L2393
Peso promedio del polvo (g)	4.827	5.8041	4.7739	4.8307	4.4995	4.5062
Peso promedio de cápsulas vacías (g)	0.9695	0.9796	0.9781	0.9739	0.9483	0.0954
Contenido promedio de polvo por cápsula (g)	0.2414	0.2902	0.2387	0.2415	0.2254	0.2253
%CV	2.03%	1.75%	1.02%	0.67%	0.75%	0.97%

CÁPSULA	PRODUCTO D			PRODUCTO E			PRODUCTO F		
LOTE	307944	3091394	4072347	405917	408289	410702	3121497	4081128	4030446
Peso del polvo (g)	7.5619	7.5907	7.0976	3.887	4.0531	4.1177	6.0375	6.0501	5.9882
Peso promedio de cápsulas vacías (g)	1.4907	1.5146	1.4688	1.1427	0.9542	0.9329	1.4978	1.4962	1.4919
Contenido promedio de polvo por cápsula (g)	0.3781	0.3795	0.3549	0.1944	0.2027	0.2059	0.3019	0.3025	0.2994
%CV	3.45%	3.46%	3.24%	2.45%	1.37%	1.89%	2.53%	0.67%	0.89%

9.3 V[illegible]n

[illegible]

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
A	430LA	104.3181	4.21
	119MA	97.2819	7.35
B	112305	88.6447	8.45
C	2L1531	98.5666	8.78
	3L2392	100.1873	9.23
D	307944	98.2701	9.56
	3091394	102.0452	3.98
E	405917	96.9854	9.95
	408289	97.8748	7.48

El producto F no se evaluó por este método dado que para los productos analizados el %CV no era el adecuado, se decidió no emplear más este método, para evitar la generación de más desechos. Los datos de valoración obtenidos con este método presentan un %CV superior a lo aceptado en criterios establecidos en las guías de métodos de FDA e ICH (%CV < 2%), por lo que se decidió desarrollar un método analítico alternativo al compendial que en el cuál no se requiriera emplear el cloruro de metileno, por las dificultades involucradas en la manipulación de las muestras desde la extracción hasta la lectura de las muestras en el espectrofotómetro de UV, es decir, evaporación del disolvente y toxicidad del disolvente.

[illegible]

[illegible]

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
A	430LA	95.2745	0.78	23.82
	119MA	93.5658	0.77	23.39
	394MA	95.185	0.65	23.80
B	112305	88.1346	0.70	21.53
C	2L1531	100.3826	0.35	25.10
	3L2392	102.8517	0.21	25.71
D	307944	105.1571	1.32	26.29
	3091394	105.4406	1.45	26.36
	4072347	105.441	0.56	25.70
E	405917	95.3371	0.23	23.83
	408289	99.7027	0.78	24.93
	410702	94.4428	0.98	23.61
F	3121497	101.692	0.95	25.42
	4030446	101.6947	0.98	25.42
	4081128	99.7704	0.95	24.94

Para los datos de valoración obtenidos con el método alternativo, el % de variación está de acuerdo con el criterio de aceptación establecido en el compendio, el producto debe contener no menos de 90,0 % y no más del 110% de la cantidad establecida en el marbete. Sólo el producto B contiene menos de lo establecido, sin embargo, de este producto sólo se consiguió un lote, debido a que al tratar de adquirirlo posteriormente, en las farmacias había sido reemplazado por el producto A.

[illegible]	[illegible]	[illegible]
A	430LA	1.7
	119MA	2.3
	394MA	2.8
B	112305	1.4
C	2L1531	1.8
	3L2392	3.6
D	307944	1.88
	3091394	1.9
	4072347	2.0
E	405917	3.9
	408289	2.6
	410702	2.6
F	3121497	2.2
	4030446	2.2
	4081128	2.7

La prueba de humedad, no esta indicada por la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición, sin embargo, se realizo para evaluar el efecto de las condiciones de almacenamiento, a fin de garantizar que la forma farmacéutica no presenta problemas de estabilidad relacionados con este parámetro (reblandecimiento de la cápsula, adherencia del polvo a la cápsula, formación de grumos, cambio en las propiedades organolépticas del polvo, etc). El % de humedad recomendado para polvos contenido en cápsulas de gelatina dura es %H<3 [19]. Para los casos en que el valor recomendado es superior la cápsula no tuvo alteraciones perceptibles atribuibles al exceso de humedad del polvo.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
A	430LA	4'21"
	119MA	4'33"
	394MA	4'16"
B	112305	1'23"
C	2L1531	3'8"
	3L2392	3'58
D	307944	5'4"
	3091394	5'43"
	4072347	3´11´´
E	405917	4'40"
	408289	4'38"
	410702	5'11"
F	3121497	3'35"
	4030446	4´41´´
	4081128	5´29´´

El tiempo de desintegración para cápsulas de Indometacina no esta indicado en la FEUM 7ª Edición, sin embargo, esta prueba se realizó como un control de calidad. Se consideró como tiempo de desintegración el requerido para garantizar que todas las unidades de dosis se habían desintegrado completamente.

- Para evaluar los productos se construyeron los perfiles de disolución y el valor del % disuelto de fármaco en los diferentes tiempos de muestreo para cada lote.

- Posteriormente se compararon los perfiles con la finalidad de evaluar la variación entre los productos.

- Se realizó el análisis de comparación entre lote-lote y producto-producto.

Tabla 7. Datos % liberado para el producto A Lote 119MA

PRODUCTO A Lote 119MA										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DESV EST**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	40,7812	31,5544	33,7992	24,6189	31,7247	25,2226	31,2835	5,9658	19,0701	1.2875
10	54,7452	76,4034	87,9988	79,0197	88,3704	85,2432	78,6301	12,6647	16,1066*	2.5114
15	93,3088	97,7984	97,9377	93,3243	83,6796	87,1628	92,2019	5,7398	6,2252	2.9440
20	97,7365	100,7243	91,9775	92,2561	96,8386	92,3800	95,3188	3,6484	3,8276	0.5633
30	94,9963	101,3436	99,3620	97,0243	94,2532	92,2561	96,5393	3,3834	3,5046	2.0289
45	98,3247	102,2105	100,9875	98,3093	93,9281	93,0302	97,7984	3,6848	3,7677	1.6470
60	94,8724	100,7398	99,9812	97,6591	97,5352	92,6277	97,2359	3,0628	3,1498	2.0848

* El coeficiente de variación para el segundo tiempo de muestreo excede el límite permisible del 10%.

- El valor promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 96.5393%, cumpliendo con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

Tabla 7.1 Datos % liberado para el producto A Lote 430 LA

PRODUCTO A Lote 430LA										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DESV EST**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	47,9025	48,0419	35,2235	41,7410	38,9389	52,4076	44,0426	6,4806	14,7142	11.4716
10	49,4197	81,5122	95,6620	97,5352	76,7904	59,3431	76,7104	19,2992	25,1585*	4.4311
15	99,4084	103,6658	103,0155	103,2013	97,8448	103,7122	101,8080	2,5275	2,4826	6.6621
20	100,8327	100,6005	100,6469	100,1515	86,2185	97,2720	97,6204	5,7427	5,8826	1.7382
30	92,9528	97,8758	98,9130	98,6034	98,7582	99,5013	97,7674	2,4163	2,4714	0.8007
45	96,4825	100,1051	99,6097	97,4114	97,5817	101,3436	98,7556	1,8762	1,8998	0.6898
60	98,9595	99,9503	103,0930	99,4858	99,7026	101,9009	100,5153	1,6140	1,6056	1.1946

* El coeficiente de variación para el segundo tiempo de muestreo excede el límite permisible del 10%.

- El valor promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 97.7674%, cumpliendo con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

Tabla 7.2 Datos % liberado para el producto A Lote 394MA

PRODUCTO A LOTE 394MA										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DE**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	53,4603	41,3230	26,9875	18,1322	23,0398	18,8908	30,3056	14,1408	46,6607*	2.2654
10	63,3992	78,2147	75,8616	64,5913	84,5001	53,5687	70,0226	11,4447	16,3442*	11.1189
15	74,7314	81,6515	93,3398	87,3486	95,1356	75,1185	84,5542	8,8420	10,4572	10.5917
20	90,1971	90,6925	94,2068	100,8683	97,3649	82,2243	92,5923	6,4918	7,0111	3.2898
30	93,0302	98,3867	99,9503	101,6842	102,3189	99,0833	99,0756	3,3199	3,3509	0.5074
45	99,5478	102,7369	103,3097	102,9846	101,4984	100,6160	101,7822	1,4916	1,4654	2.3368
60	91.9620	98.6499	100.9875	101.3745	101.7306	103.4645	99.6948	4.0923	4.1049	0.3741

*El coeficiente de variación para el primer tiempo y segundo tiempo de muestreo excede el límite permisible del 20 % y 10% respectivamente.

- El valor promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 99.0756%, cumpliendo con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

- Los datos de los distintos lotes del producto A presentaron gran dispersión por unidad de dosis, excediendo en algunos casos los %CV permisible. Estos datos se compararon para ver la reproducibilidad lote a lote del producto obteniendo los siguientes resultados:

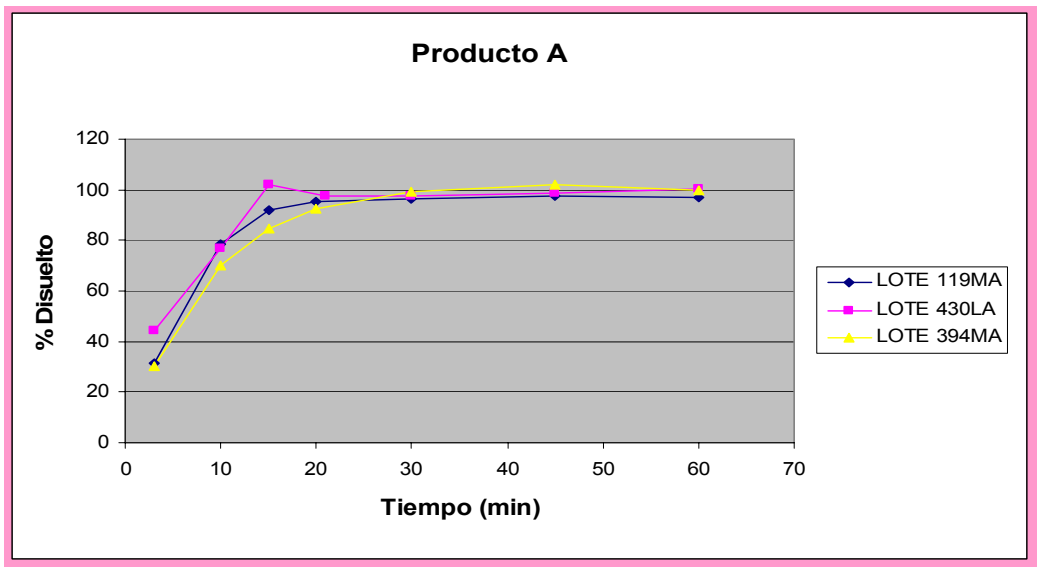


Tabla de ANOVA

Fuente	Suma de Cuadrados	Df	Media cuadrática	F-Proporción	P-Valor
Between groups	19.3054	2	9.65268	1.02	0.3833
Within groups	141.539	15	9.43592		
Total (Corr.)	160.844	17			

La proporción de F en este caso iguala 1,02297, el valor de P en la prueba de F es mayor que o igual a 0,05, estimado dentro del grupo, por lo tanto no hay diferencia estadísticamente significativa entre los tres lotes con un nivel de confianza del 95%

El análisis realizado indica que no existe diferencia significativa entre los lotes del producto A para el valor de Q, estos resultados se verifican en el siguiente gráfico (Figura 7).

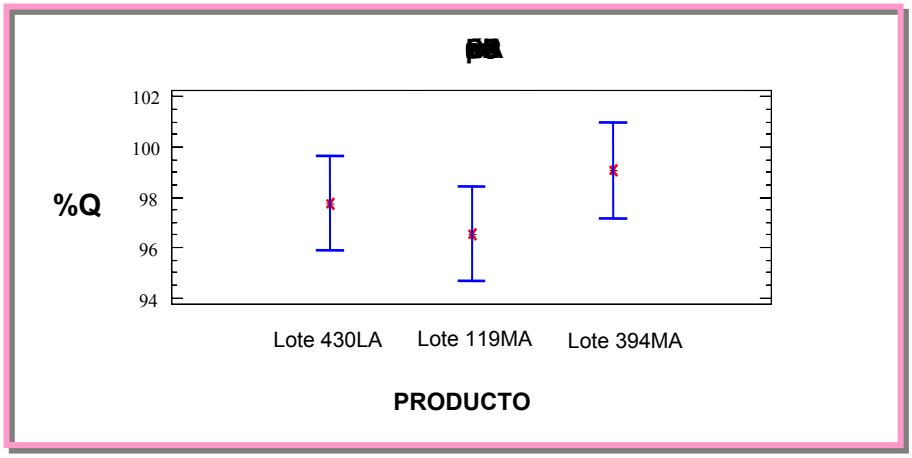


Figura 7. Comparación del %Q para el producto A

- El grafico permite observar que los lotes no presentan diferencias valor de Q_{30}.

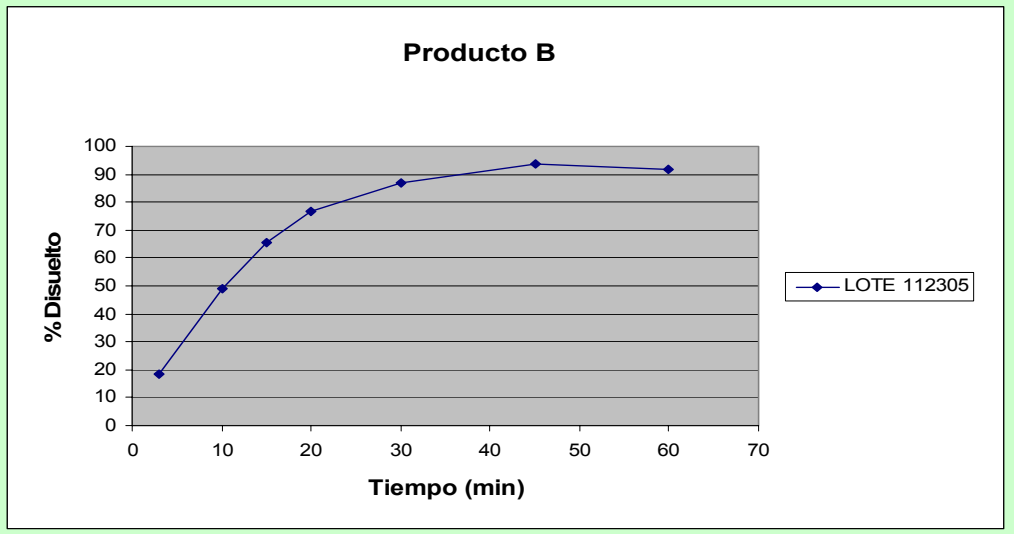
[redacted]

[redacted]

Producto B LOTE 112305										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Promedio %D	DE	CV	Promedio %DRef-%DM
3	17,4511	28,8143	20,9653	17,5749	14,1845	11,7540	18,4573	5,9756	32,3751*	14.1137
10	25,2691	43,8620	54,4820	58,9716	55,9528	55,5657	49,0172	12,7318	25,9740*	32.1243
15	66,1549	71,1088	68,0436	62,5942	60,7364	63,1205	65,2931	3,8703	5,9276	29.8529
20	76,2486	74,8088	79,9021	79,1900	72,4093	78,8494	76,9014	2,9333	3,8143	18.9808
30	86,0482	90,4913	90,1662	88,3704	84,3298	81,7289	86,8558	3,4579	3,9812	11.7124
45	90,2436	90,8319	102,1950	95,0273	92,0239	90,4448	93,4611	4,6295	4,9534	5.9843
60	94,0984	96,2348	95,3369	90,8938	83,8498	89,7482	91,6936	4,5963	5,0126	7.6271

*El coeficiente de variación para el primer tiempo y segundo tiempo de muestreo excede el límite permisible del 20 % y 10% respectivamente.

- Para el producto B sólo se logró adquirir en una ocasión, por lo que no se realizó comparación entre lotes y no se incluyó para la comparación entre productos.



[redacted]

Tabla 9. Datos % liberado para el producto C Lote 2L1531

PRODUCTO C LOTE 2L1531										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DE**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	53,7080	31,1984	15,7017	10,4381	9,3699	7,6979	21,3523	18,0272	84,4274*	11.2187
10	82,5339	79,6854	104,3314	99,9967	98,8047	97,6900	93,8404	10,1551	10,8216	12.6989
15	103,3561	107,6909	101,4984	107,0716	108,5114	107,5206	105,9415	2,8235	2,6651	10.7955
20	106,4059	110,0904	106,3440	108,2172	105,3068	102,7214	106,5143	2,5129	2,3592	10.6321
30	101,7771	108,7126	106,0499	108,1243	106,3285	104,5017	105,9157	2,5305	2,3891	7.3475
45	105,2603	108,5578	104,5637	102,0867	99,3001	99,6097	103,2297	3,5817	3,4696	3.7843
60	103,2168	108,0624	105,9260	108,7900	105,8331	102,6750	105,7506	2,4698	2,3355	6.4299

*El coeficiente de variación para el primer tiempo muestreo excede el límite permisible del 20 %.

- El valor de promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 105.9157%, cumpliendo con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

Tabla 9.1 Datos % liberado para el producto C Lote 3L2392

PRODUCTO C LOTE 3L2392										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DE**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	31.6783	23.6126	19.0921	22.1109	18.5193	7.0787	20.3486	8.0391	39.5069*	12.2224
10	81.3729	82.6888	81.0632	78.9268	84.7323	87.3176	82.6836	2.9708	3.5930	1.5421
15	92.6741	98.5724	99.5632	96.9779	100.1825	101.0804	98.1751	3.0414	3.0979	3.0292
20	101.6996	101.0649	101.9319	99.1143	105.4151	102.4273	101.9422	2.0553	2.0162	6.0600
30	101.0649	102.8143	102.9536	100.3373	103.1394	103.9909	102.3834	1.3850	1.3528	3.8153
45	98.3867	105.3068	103.4490	101.6532	104.0373	103.1704	102.6672	2.4108	2.3482	3.2218
60	98.9440	103.2787	102.3808	100.6934	104.9971	103.5109	102.3008	2.1702	2.1214	2.9801

*El coeficiente de variación para el primer tiempo muestreo excede el límite permisible del 20 %.

- El valor de promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 102.3834%, cumpliendo con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

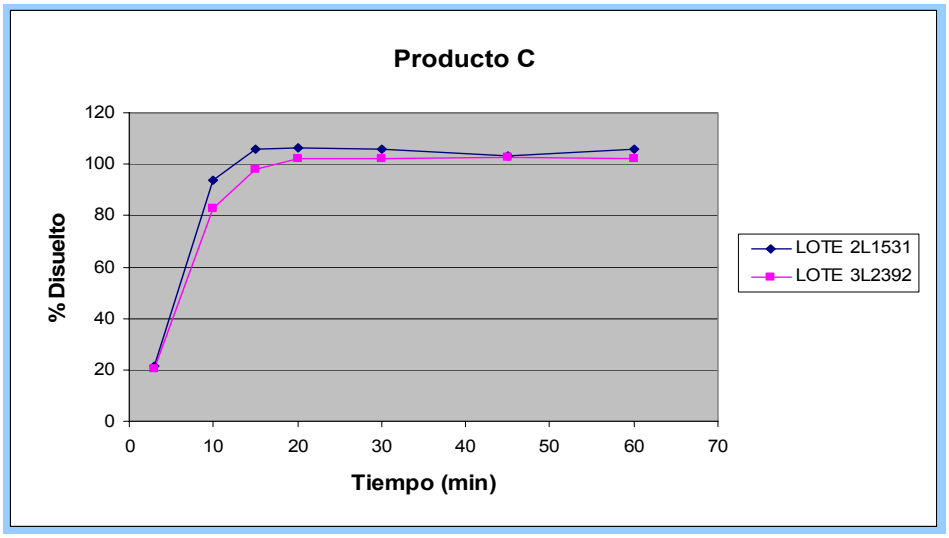


Grafico 3.[redacted]

[redacted]

Tabla de ANOVA

[redacted]

Fuente	Suma de Cuadrados	Df	Media cuadrática	F-Proporción	P-Valor
Between groups	37.4312	1	37.4312	9.00	0.0134
Within groups	41.6081	10	4.16081		
Total (Corr.)	79.0393	1			

La proporción F en este caso iguala 8,99613, el valor de P en la prueba de F es menos que 0.05 estimado dentro del grupo, por lo tanto existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos lotes con un nivel de confianza del 95%.

El análisis realizado indica que existe diferencia significativa entre los lotes del producto C para el valor de Q, estos resultados se verifican en el siguiente gráfico (Figura 8).

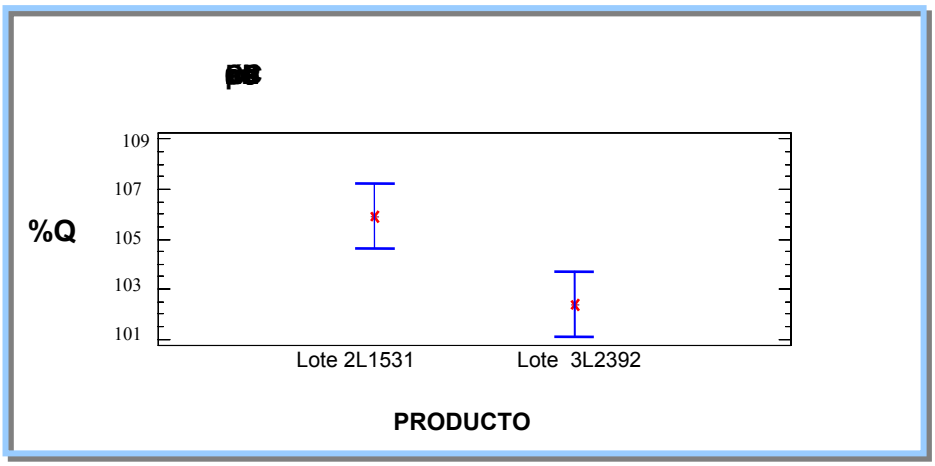


Figura 8. Comparación del %Q para el producto C

- El grafico permite observar que los lotes presentan diferencias valor de Q_{30}.

[redacted]

Tabla 10. Datos % liberado para el p[redacted]

PRODUCTO D LOTE 307944										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DE**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	25.7954	6.0879	3.8276	6.8155	10.9490	4.1992	9.6124	8.3269	86.6266*	22.9586
10	45.1314	52.2218	53.8938	56.8971	51.4168	56.5565	52.6862	4.3144	8.1889	28.4553
15	78.5398	82.2243	74.1277	79.5151	81.2800	80.3975	79.3474	2.8650	3.6106	15.7985
20	90.9093	109.9047	99.7026	94.3461	92.4264	91.5750	96.4773	7.3032	7.5698	0.5952
30	101.9009	101.5294	96.7611	100.4921	102.1950	101.6068	100.7476	2.0362	2.0211	2.1794
45	100.5231	102.3963	95.3524	101.3900	104.4553	104.4553	101.4287	3.3764	3.3288	1.9833
60	105.2294	108.8984	102.1796	113.6047	112.4745	109.0377	108.5707	4.3109	3.9705	9.2500

* El coeficiente de variación para el primer tiempo muestreo excede el límite permisible del 20 %.

- El valor de promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 100.7476%, cumpliendo con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

Tabla 10.1 Datos % liberado para el p[redacted]

PRODUCTO D LOTE 3091394										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DE**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	17.0021	16.8783	8.8126	8.7506	9.8653	4.1218	10.9051	5.0787	46.5720*	21.6659
10	62.2381	59.0645	57.6867	66.6348	66.6657	68.0436	63.3889	4.3699	6.8937	17.7526
15	80.2582	91.3427	89.7946	88.1536	85.3360	84.7632	86.6081	4.0075	4.6272	8.5379
20	81.1406	89.7172	96.2038	99.4549	80.1963	99.1762	90.9815	8.7291	9.5943	4.9007
30	99.0833	101.3591	102.3808	106.1737	101.2042	96.9005	101.1836	3.1344	3.0977	2.6155
45	93.6185	100.7708	104.0218	97.7984	99.7026	102.1331	99.6742	3.6426	3.6544	0.2288
60	105.0126	106.3130	107.4432	98.7582	98.8976	97.3494	102.2957	4.4395	4.3398	2.9750

* El coeficiente de variación para el primer tiempo muestreo excede el límite permisible del 20 %.

- El valor de promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 101.1836%, cumpliendo con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

Tabla 10.2 Datos % liberado para el p

PRODUCTO D LOTE 4072347										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DE**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	21.6619	26.3682	23.0707	18.8289	24.1389	17.5285	21.9329	3.3148	15.1135	10.6382
10	36.4000	59.4670	61.2938	61.2473	50.0854	35.2699	50.6272	12.1923	24.0824*	30.5143
15	52.1134	60.3030	64.5913	62.0369	66.6038	47.7168	58.8942	7.4117	12.5848	36.2518
20	54.7452	60.6590	69.2666	63.7708	65.6595	54.4975	61.4331	5.9686	9.7155	34.4491
30	69.0498	76.8833	74.0812	75.8616	62.8109	63.3218	70.3348	6.2435	8.8768	28.2334
45	74.5921	81.7134	83.3854	80.9549	79.8712	80.6762	80.1989	2.9930	3.7319	19.2465
60	80.6452	82.7662	77.9825	81.1097	80.8775	78.9423	80.3872	1.6946	2.1080	18.9335

* Los coeficientes de variación para el segundo tiempo de muestreo exceden el límite permisible del 20 % respectivamente.

- El valor de promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 70.3348%, por lo que no cumple con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

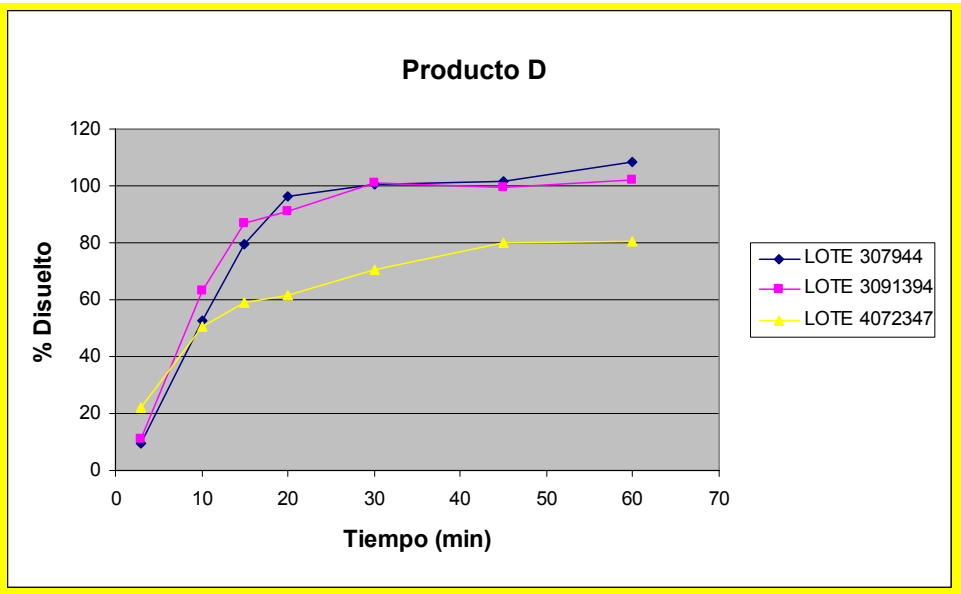


Grafico 4.F

Tabla 10.3 Tabla de ANOVA de la comparación de los valores de Q para el producto D obtenida con el software Statgraphics versión 4.

Tabla de ANOVA

[redacted]

Fuente	Suma de Cuadrados	Df	Media cuadrática	F-Proporción	P-Valor
Between groups	3753.56	2	1876.78	106.33	0.0000
Within groups	264.759	15	17.6506		
Total (Corr.)	4018.31	17			

La proporción F en este caso es igual a 106.329, el valor de P en la prueba de F es menos de 0.05 estimado dentro de grupo, por lo tanto existe diferencia estadísticamente significativa entre los tres lotes con un nivel de confianza del 95%.

El análisis realizado indica que existe diferencia significativa entre los lotes del producto D para el valor de Q, estos resultados se verifican en el siguiente gráfico (Figura 9).

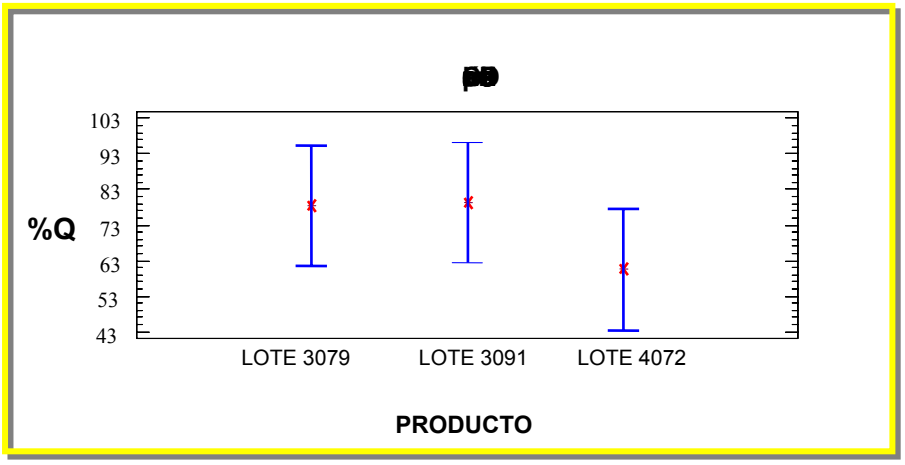


Figura 9. Comparación del %Q para el producto D

- El grafico permite observar que los lotes presentan diferencias valor de Q_{30}.

Tabla 11. Datos % liberado para el producto E LOTE 408289

PRODUCTO E LOTE 408289										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Promedio %D	DE	CV	Promedio %DRef-%DM
3	53,5996	48,8469	44,9921	36,2452	29,1394	51,7883	44,1019	9,5729	21,70627*	11.5309
10	78,3540	90,7854	78,4005	86,8068	91,1879	67,1766	82,1185	9,2801	11,3009	0.9770
15	97,6900	102,3808	106,7310	104,3779	88,7109	78,5243	96,4025	10,8303	11,2344	1.2566
20	101,8080	107,3348	112,7377	109,8273	101,5294	96,2348	104,9120	6,1261	5,8392	9.0298
30	109,5950	111,1122	116,9022	113,4653	109,7499	106,7310	111,2593	3,5294	3,1722	12.6911
45	111,4683	113,2331	115,1838	113,0783	114,7038	107,0252	112,4487	2,9649	2,6366	13.0033
60	112,8616	112,7377	118,6361	114,4252	118,1716	121,3143	116,3577	3,5245	3,0290	17.0370

*El coeficiente de variación para el primer tiempo muestreo excede el límite permisible del 20 %.

- El valor de promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 111.2593%, cumpliendo con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

Tabla 11.1 Datos % liberado para el producto E LOTE 405917

PRODUCTO E LOTE 405917										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Promedio %D	DE	CV	Promedio %DRef-%DM
3	28,9845	18,8444	22,9469	26,4611	26,1515	18,7050	23,6822	4,2580	17,9796*	8.8888
10	64,0649	67,6720	68,2758	68,7712	51,2155	71,4030	65,2337	7,2615	11,1315*	15.9078
15	83,4938	79,7628	79,1900	78,4314	73,6013	66,8825	76,8936	5,8394	7,5941	18.2523
20	83,4164	90,4603	84,3917	81,8218	85,2432	81,4348	84,4614	3,2809	3,8845	11.4208
30	83,8034	88,4632	85,5837	84,9335	82,9674	89,3921	85,8572	2,5606	2,9824	12.7109
45	88,2775	92,2716	86,6984	90,4139	87,9369	90,4293	89,3379	2,0499	2,2945	10.1075
60	85,7695	91,2344	87,8440	87,5189	84,5929	84,5465	86,9177	2,5377	2,9196	12.4030

* El coeficiente de variación para el primer y segundo tiempo de muestreo exceden el límite permisible del 20 y 10 % respectivamente.

- El valor de promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 111,2593% cumpliendo con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

Tabla 11.2 Datos % liberado para el producto E LOTE 410702

PRODUCTO E LOTE 410702										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DE**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	22,0335	25,1762	21,6929	13,7356	13,5808	15,8255	18,6741	4,9218	26,3563*	13.8969
10	67,4243	74,4992	70,5825	48,9398	49,0946	48,5063	59,8411	12,2519	20,4740*	21.3004
15	80,9394	82,7042	88,0762	81,6980	82,1934	81,0632	82,7791	2,6798	3,2372	12.3669
20	83,4164	90,4603	84,3917	81,8218	85,2432	81,4348	84,4614	3,2809	3,8845	11.4208
30	90,2745	92,7670	93,3863	87,5653	87,7511	91,6369	90,5635	2,4883	2,7475	8.0046
45	88,2775	92,2716	94,4390	90,4139	87,9369	90,4293	90,6280	2,4526	2,7062	8.8174
60	90,6306	93,6494	94,4854	90,9712	91,1879	91,6988	92,1039	1,5822	1,7178	7.2168

*El coeficiente de variación para el primer y segundo tiempo de muestreo exceden el límite permisible del 20 y 10 % respectivamente.

- El valor de promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 111.2593%, cumpliendo con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

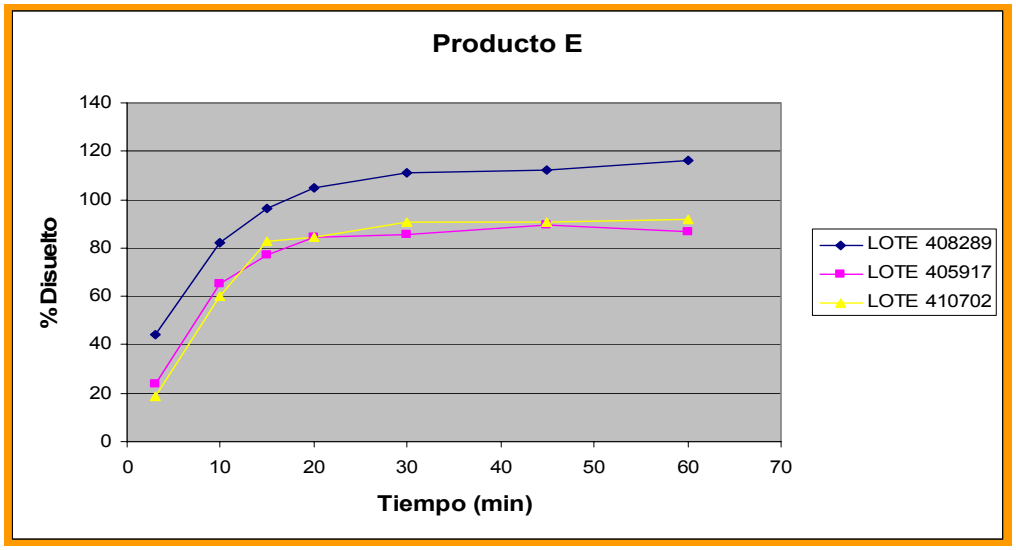


Grafico 5.[redacted]

Tabla 11.3 Tabla de ANOVA de la comparación de los valores de Q para el producto E obtenida con el software Statgraphics versión 4.

Tabla de ANOVA

Fuente	Suma de Cuadrados	Df	Media cuadrática	F-Proporción	P-Valor
Between groups	2191.45	2	1095.73	130.42	0.0000
Within groups	126.025	15	8.40167		
Total (Corr.)	2317.48	17			

La proporción F en este caso es igual a 130.418, el valor de P en la prueba de F es menos de 0.05 estimado dentro del grupo, por lo tanto existe diferencia estadísticamente significativa entre los tres lotes con un nivel de confianza del 95%.

El análisis realizado indica que existe diferencia significativa entre los lotes del producto E para el valor de Q, estos resultados se verifican en el siguiente gráfico (Figura 10).

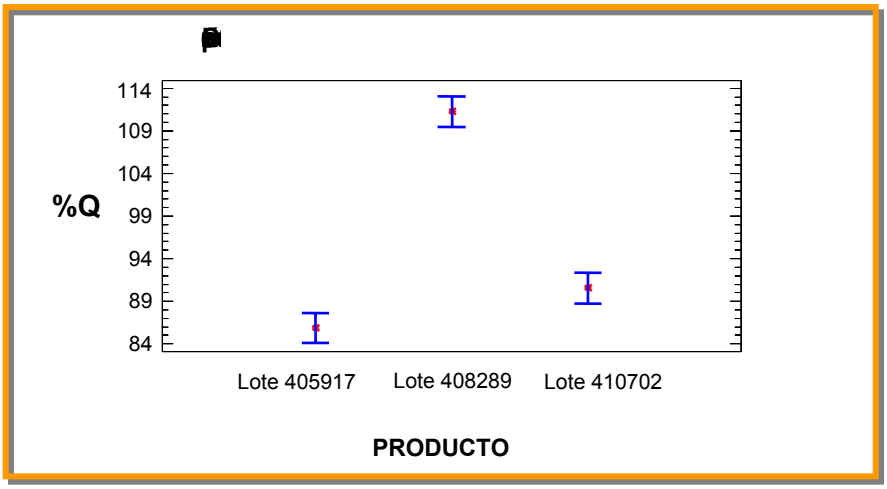


Figura 10. Comparación del %Q para el producto E

- El grafico permite observar que los lotes presentan diferencias valor de Q_{30}.

Tabla 12 Datos % liberado para el p

PRODUCTO F LOTE 3121497										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DE**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	25,6716	8,6113	16,1352	14,3858	15,2992	11,5837	15,2811	5,7905	37,8932*	17.2899
10	53,9092	38,4435	50,2712	50,8904	52,7017	48,7076	49,1539	5,5565	11,3043	31.9876
15	64,3900	55,6122	63,1515	56,8507	55,8289	53,8318	58,2775	4,3822	7,5195	36.8684
20	69,9942	66,3097	69,5298	66,8360	64,9473	63,1515	66,7947	2,6321	3,9405	29.0874
30	77,5490	73,3536	79,1745	73,2452	73,7252	72,4712	74,9198	2,7457	3,6649	23.6484
45	87,1164	83,8189	86,1101	79,4377	81,7754	82,2243	83,4138	2,8654	3,4351	16.0316
60	92,1787	86,1256	91,0331	83,6641	92,3490	88,7729	89,0206	3,5281	3,9632	10.3001

*El coeficiente de variación para el primer y segundo tiempo de muestreo exceden el límite permisible del 20 y 10 % respectivamente.

- El valor de promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 74.9198%, por lo que no cumple con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

Tabla 12.1 Datos % liberado para el p

PRODUCTO F LOTE 4081128										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DE**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	10.2523	4.5088	6.6452	10.7477	5.6854	10.2678	8.0179	2.7256	33.9945*	25.1208
10	38.6912	32.7465	33.4741	34.5423	28.1331	29.2322	32.8032	3.8134	11.6249*	51.3365
15	54.4666	54.0950	47.7632	51.4787	48.7230	44.6979	50.2041	3.8315	7.6318	43.3937
20	63.4147	62.5013	67.4398	66.7431	60.3804	60.2720	63.4586	3.0720	4.8410	32.1656
30	73.6168	74.9482	83.6950	79.4532	77.1929	77.5645	77.7451	3.5643	4.5846	24.6933
45	86.5126	89.2837	92.0084	87.1009	86.4816	82.5185	87.3176	3.1716	3.6323	12.6438
60	86.1565	92.6741	97.3340	94.8879	88.9122	90.3984	91.7272	4.0754	4.4430	7.5935

* El coeficiente de variación para el primer y segundo tiempo de muestreo exceden el límite permisible del 20 y 10 % respectivamente.

- El valor de promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 73.8748%, por lo que no cumple con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

Tabla 12.2 Datos % liberado para el p[redacted]

PRODUCTO F LOTE 4030466										
% DISUELTO										
Tiempo (min)	**Vaso 1**	**Vaso 2**	**Vaso 3**	**Vaso 4**	**Vaso 5**	**Vaso 6**	Promedio %D	**DE**	**CV**	Promedio %DRef-%DM
3	9,9427	7,0632	6,8929	7,3883	8,4875	6,4130	7,6979	1,3008	16,8979	24.8731
10	39,5582	37,8862	36,1523	39,0628	19,5255	26,9101	33,1825	8,1490	24,5579*	47.9590
15	49,0017	49,3423	49,4507	52,6243	51,6954	53,7544	50,9781	1,9924	3,9082	44.1678
20	56,0921	55,1632	54,6988	55,9218	53,1352	50,6892	54,2834	2,0562	3,7878	41.5988
30	58,2904	60,2410	62,9967	64,6222	61,1080	57,1138	60,7287	2,8177	4,6398	37.8394
45	64,1423	65,5356	66,9908	68,6318	70,9231	63,3837	66,6012	2,8456	4,2726	32.8442
60	66,0929	72,8892	70,4431	70,0252	74,8243	72,2080	71,0805	2,9985	4,2184	28.2403

* El coeficiente de variación para el segundo tiempo de muestreo excede el límite permisible del 10 %.

- El valor de promedio del % disuelto a los 30 minutos obtenido para este lote es de 60.7287%, por lo que no cumple con lo especificado por la FEUM 7ª Edición.

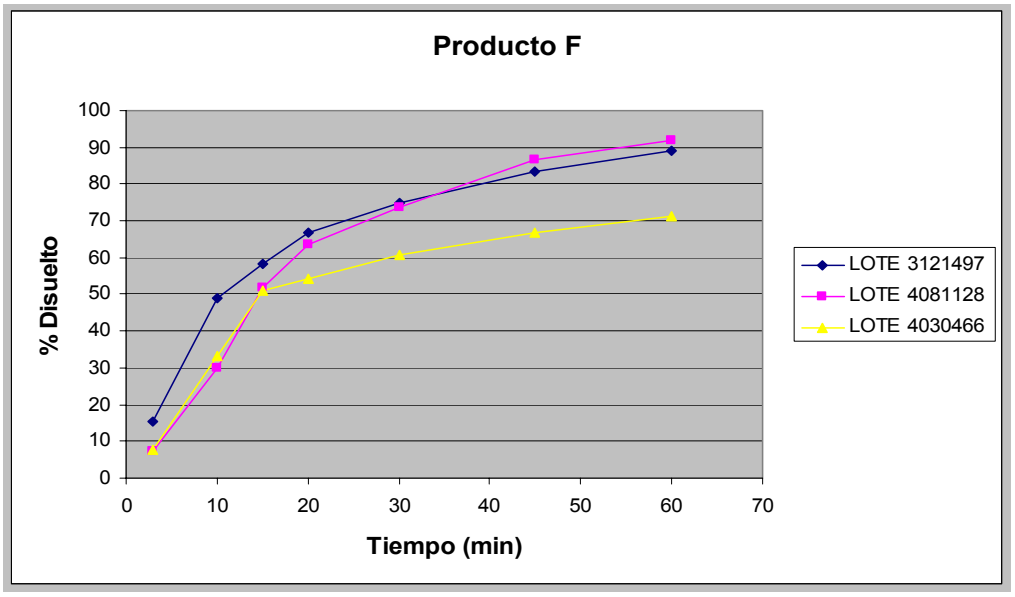


Grafico 6. P[redacted]

Tabla 12.3 Tabla de ANOVA de la comparación de los valores de Q para el producto F obtenida con el software Statgraphics versión 4.

Tabla de ANOVA

Fuente	Suma de Cuadrados	Df	Media cuadrática	F-Proporción	P-Valor
Between groups	750.598	2	375.299	15.19	0.0002
Within groups	370.516	15	24.7011		
Total (Corr.)	1121.11	17			

La proporción F en este caso es igual a 15.1936, el valor de P en la prueba de F es menos de 0.05 estimado dentro del grupo, por lo tanto existe diferencia estadísticamente significativa entre los tres lotes con un nivel de confianza del 95%.

El análisis realizado indica que existe diferencia significativa entre los lotes del producto F para el valor de Q, estos resultados se verifican en el siguiente gráfico (Figura 11).

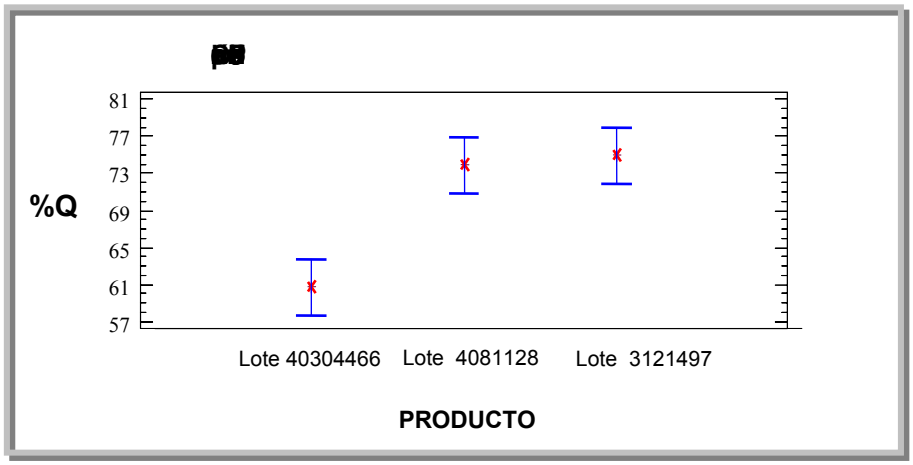


Figura 11. Comparación del %Q para el producto F

- El grafico permite observar que los lotes presentan diferencias del valor de Q_{30}.

Tabla de ANOVA

Fuente	Suma de Cuadrados	Df	Media cuadrática	F-Proporción	P-Valor
Between groups	11480.0	5	2295.99	24.86	0,0000
Within groups	7756.58	84	92.3402		
Total (Corr.)	19236.5	89			

La proporción de F que en este caso es igual a 24.8645, el valor de P en la prueba de F es menos de 0.05 estimado dentro del grupo, por lo tanto existe diferencia estadísticamente significativa entre los seis productos con un nivel de confianza del 95%.

El análisis realizado indica que existe diferencia significativa entre los lotes de los productos para el valor de Q, estos resultados se verifican en el siguiente gráfico (Figura 12).

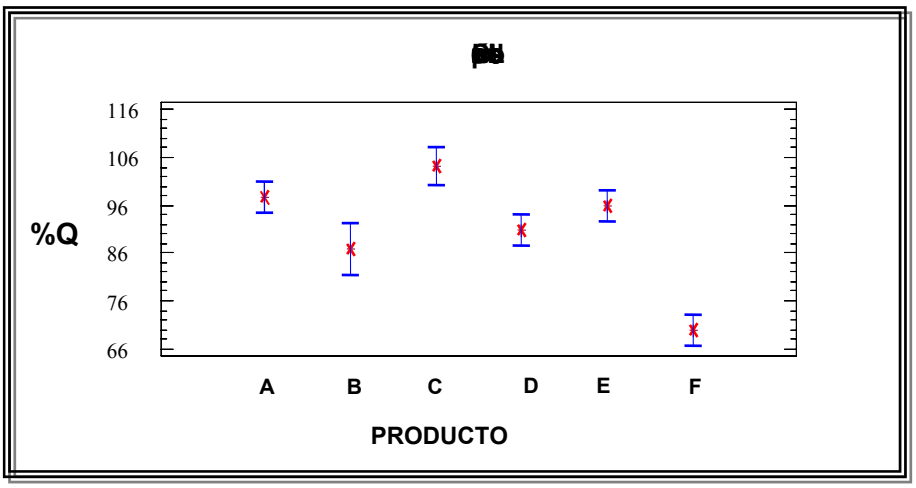


Figura 12. Comparación de los valores del %Q para los productos de los lotes analizados

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	F_1	F_2
A	430LA*	119MA	2.22**	82.49***
			4.37**	63.17***
		394MA	5.27**	60.56***
B		12305	24.99	35.26
C		2L1531	9.79**	51.09***
		3L2392	5.38**	61.69***
D		307944	14.80	40.44
		3091394	10.57**	47.22
		4072347	42.06	28.48
E		408289	9.82**	47.96
		405917	17.50	43.97
		410702	16.00	44.79
F		3121497	37.82	29.90
		4030446	48.61	24.97
		4081128	74.74	21.22

[redacted]

f_1 [redacted]sté cercano a 0, aunque puede encontrarse en el intervalo de 0-15

f_2 [redacted]sté cercano a 100, aunque puede encontrarse en un intervalo entre 50 y 100

- Consideraciones: si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2).

- Como resultado de la aplicación de ambos factores de ajuste en la comparación de curvas de disolución de los diferentes productos hemos obtenido valores de f_1 y f_2 fuera de los límites establecidos, por lo que no cumple con la NOM-177, que establece las pruebas para demostrar que un medicamento es intercambiable.

- Sin embargo, los valores que se han encontrado dentro de los límites establecidos son los del producto A y C.

“

- Los resultados obtenidos de los estudios de disolución no garantizan la intercambiabilidad de los productos, con respecto a la marca "Lider" o de referencia, por lo que no existe intercambiabilidad entre las diferentes marcas comerciales que son vendidas al público en el área metropolitana del Distrito Federal.

- Los productos analizados de Indometacina cumplen con los criterios establecidos de control de calidad, sin embargo para los estudios de equivalencia *in vitro* (Intercambiabilidad) los valores de Q, además del los perfiles de disolución son significativamente diferentes los productos B, D, E y F con respecto al producto de referencia (producto A) y el producto C.

- El valor del %Disuelto es un parámetro suficiente para evaluar la liberación de un activo; es relevante mencionar que el producto D lote 4072347 y los tres lotes del producto F no cumplen con este parámetro.

- La falta de conocimiento de la formulación de los productos, es una limitante para evidenciar si este es uno de los parámetros que haya modificado los perfiles de disolución, por lo que se sugiere realizar una revisión del proceso de fabricación e inspección de más lotes de los productos.

- Empleando los resultados de los perfiles de disolución de los diferentes productos comerciales de cápsulas de Indometecina de venta libre en la zona metropolitana se demostró que no existe intercambiabilidad de los productos B, D, E y F con respecto al producto de referencia (A), a excepción del producto C.

- Biodisponibilidad. Se define como la cantidad y velocidad en la que se absorbe un de fármaco después que se administra en una forma farmacéutica, llega a la circulación sistémica y el tiempo que tarda en hacerlo.

- Bioequivalencia. Dos medicamentos que contienen el mismo principio activo son equivalentes si en condiciones similares presentan una biodisponibilidad comparable.

- Equivalentes farmacéuticos. Medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

- Denominación distintiva. Nombre que como marca comercial le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirla de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes;

- Denominación genérica. Nombre del medicamento, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria.

- Lote. Cantidad específica de cualquier materia prima o insumo, que haya sido elaborada en un ciclo de producción, bajo condiciones equivalentes de operación durante un periodo determinado.

- Medicamento de referencia. Medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente.

- Medicamento innovador. Medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial.

- Producto cuya bioequivalencia esté determinada, que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad.

- Medicamento genérico intercambiable. Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Intercambiables y se identifica por su denominación genérica.

- Perfil de Disolución. Determinación experimental de l as cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

1) Connors Kenneth A. Curso de Análisis Farmacéutico (ensayo del medicamento) Reverte, S.A. España, 1981.

2) Banakar U. (1992) Pharmaceutical dissolution testing. USA: Marcel Dekker.

3) Diccionario de especialidades Farmacéuticas, PLM, DEF 45, México Versión Digital, 2000.

4) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Secretaria de Salud, 7ª. Edición, publicaciones e impresiones de calidad, S.A. de C.V. México D.F., 2000.

5) Remington R. Farmacia Vol. II, 19ª Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires. Argentina, 1998.

6) THE MERCK INDEX on CD-ROM version 12:1, Content copyright 1996 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

7) Florey K.; Analytical Profiles of Drugs Substances. ED. Academic Press. Londen, Vol V, 1991.

8) Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª, Mc Graw Hill, México, 1996.

9) Ley general de Salud. Diario Oficial de la Federación del 7 de Mayo de 1999.

10) Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, Secretaría de Salud.

11) Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Establece las pruebas y procedimientos para determinar que un medicamento es intercambiable, Secretaría de Salud.

12) Vademécum Farmacéutico, Información Profesional Especializada S.A. de C.V., Versión Digital 2000 9ª. Edición, Rezza editores, S.A de C.V. <E:/Vademécum/vedemecum.htm>>

13) Dr. René Leyva. Centro de Investigación en Sistemas de Salud. Instituto Nacional de Salud Pública. México. Vol. 41, No.5, Septiembre-Octubre de 1999.

14) Fermín Valenzuela. Facultad de medicina UNAM. Seminario. El Ejercicio Actual de la Medicina. México., Abril, 2005.

15) Gilberto Castañeda H. Programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables. Informacéutico. Vol. 10, No. 6; Noviembre, 2002.

16) Lic. Rafael Mijares. Genéricos Intercambiables, medicamentos con crecimiento mundial. Informacéutico. Vol. 9 No. 5; Noviembre, 2002.

17) Mario A. González. Estudios de Bioequivalencia. Informacéutico. Vol. 9 No. 3; Julio-2000.

18) Domenech J, Mariño E. III Curso de biofarmacia y farmacocinética experimental y clínica. Barcelona: Universidad, Facultad de Farmacia, 1991.

19) Lachman L, Lieberman H, Kanig J; The theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2ª Ed. Philadelphia, Ed. Lea & Febiger. 1986.

20) Reynaldo Garcia P., Maricela Lara C. y Ruben Jiménez C. Centro de Investigación y desarrollo de medicamentos (CIDEM). Consideraciones sobre algunos métodos matemáticos empleados en la comparación de perfiles de disolución. Enero – Julio, 2002.