



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

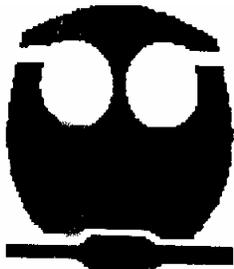
DESARROLLO DE TABLETAS DE FAMOTIDINA

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

JUAN ALEJANDRO GONZÁLEZ GONZÁLEZ



MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

| | |
|--------------|---------------------------------|
| Presidente | MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS |
| Vocal | JOSÉ JESÚS ALVARADO PÉREZ |
| Secretario | RAÚL LUGO VILLEGAS |
| 1er Suplente | IVÁN ALEJANDRO FRANCO MORALES |
| 2do suplente | CASIMIRO FRAUSTRO CAPOS |

Sitio en donde se desarrolló el tema:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

Nombre completo y firma del asesor del tema:

M. en C. María del Socorro Alpízar Ramos _____

Nombre completo y firma del supervisor técnico:

Q.F.B. Georgina Margarita Maya Ruiz _____

Nombre completo y firma del sustentante:

Juan Alejandro González González _____

Mamá Papá

Gracias por permitirme conocer el mundo, por sus cuidados, por el gran apoyo y sobre todo por creer en mi.

Ma, gracias por darme la vida, por inculcarme valores y sobre todo, por esos jalones de oreja.

Pa, eres mas que eso, gracias por tu amistad y comprensión.

Los amo, son lo mas grande que dios me ha dado, mi mayor tesoro.

Marco

Porque en ti he encontrado un gran ejemplo de perseverancia.

Gracias "carnal" por tenerme paciencia.

Eres un gran hermano.

Abuela

Gracias por ser parte integral de mi.

Te quiero muchísimo.

Maestra Ma. del Socorro Alpizar Ramos

Que le puedo decir, es usted mi ejemplo a seguir.

Agradezco la oportunidad de trabajar en su laboratorio, gracias por guiarme y por sus consejos. Me ha dejado ver el lado humano de una gran profesional, eso es algo que no voy a olvidar.

Es un HONOR conocerla, la quiero mucho.

Tia Celinda

Gracias por tu gran apoyo y por esa confianza. Me has enseñado que la familia es lo mas importante.

Susy

Lo logre princesa. Te agradezco tu amistad y el haber estado ahí cuando mas necesite de ti. Sabes que sin ti y tu ayuda, mi vida seria muy diferente. Te quiero mucho.

A mi BB

Agradezco tu amor, tu amistad, tu cariño y tu ayuda en momentos de desesperación.

Ha sido lindo crecer junto a ti en las buenas y en las malas.

Muchas gracias por tu paciencia al escucharme.

Ivonne

Gracias por enseñarme la diferencia.

Areli

Gracias por tu amistad, siempre estas en mi memoria.

Doctor Mario XXXXXXX

Director de Fundación LIOMONT, le agradezco su atención y todas las facilidades prestadas para el desarrollo de esta tesis.

Lily , Chabetty, Abeja, Jona, Apo, Gris, Lore, Elba y Manuel gracias por su amistad.

Facultad de Química, UNAM.

Porque en esta escuela, mi universidad, aprendí mucho mas que fórmulas y balanceos.
La llevo en mi corazón y le debo mucho
Gracias.

Y sobre todo a **TI**, que me has escuchado y has estado a mi lado. Nunca me olvido de ti.
Gracias.

ÍNDICE



ÍNDICE

| | Página |
|--|---------------|
| CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN | 1 |
| CAPÍTULO II OBJETIVOS | 3 |
| CAPÍTULO III GENERALIDADES | 5 |
| 3.1 Tabletas. | 6 |
| 3.2 Excipientes. | 6 |
| 3.2.1 Adsorbentes. | 7 |
| 3.2.2 Aglutinantes. | 7 |
| 3.2.3 Antiadherentes. | 8 |
| 3.2.4 Colorantes. | 8 |
| 3.2.5 Desintegrantes. | 9 |
| 3.2.6 Deslizantes. | 9 |
| 3.2.7 Diluyentes. | 10 |
| 3.2.8 Lubricantes. | 11 |
| 3.3 Compresión directa. | 12 |
| 3.4 Sistemas de liberación controlada. | 13 |
| 3.5 Disolución. | 15 |
| 3.5.1 Factores que afectan la velocidad de disolución. | 17 |
| 3.5.1.1 Propiedades fisicoquímicas del fármaco. | 18 |
| 3.5.1.2 Factores relacionados con la forma farmacéutica. | 18 |
| 3.5.1.3 Factores relacionados con el proceso de fabricación. | 19 |
| 3.5.1.4 Almacenaje y empaque. | 20 |
| 3.5.1.5 Factores relacionados con el equipo de disolución. | 20 |
| 3.5.1.6 Medio de disolución. | 21 |
| 3.5.1.6.1 pH del medio. | 21 |
| 3.5.1.6.2 Temperatura. | 21 |
| 3.5.1.6.3 Viscosidad. | 22 |
| 3.5.1.6.4 Gases disueltos. | 22 |
| 3.5.1.6.5 Adición de tensoactivos positivos. | 22 |
| 3.5.1.7 Técnicas de disolución. | 23 |



| | | |
|-----------|--|----|
| 3.5.2 | Descripción de los aparatos de disolución. | 23 |
| 3.5.2.1 | Equipos. | 25 |
| 3.5.2.1.1 | Aparato No. 1. | 26 |
| 3.5.2.1.2 | Aparato No. 2. | 28 |
| 3.5.3 | Calibración del equipo de disolución. | 30 |
| 3.5.3.1 | Calibración química. | 30 |
| 3.5.3.2 | Calibración mecánica. | 30 |
| 3.5.4 | Prueba de disolución y perfil de disolución. | 31 |
| 3.5.4.1 | Comparación de los perfiles de disolución. | 33 |
| 3.5.4.1.1 | Factor de diferencia ó f1. | 33 |
| 3.5.4.1.2 | Factor de similitud ó f2. | 34 |
| 3.6 | Validación. | 35 |
| 3.6.1 | Exactitud. | 38 |
| 3.6.2 | Especificidad. | 38 |
| 3.6.3 | Linealidad. | 38 |
| 3.6.4 | Precisión. | 38 |
| 3.6.5 | Precisión intermedia. | 38 |
| 3.7 | Monografía de famotidina. | 39 |
| 3.7.1 | Mecanismo de acción. | 41 |
| 3.7.2 | Farmacocinética. | 41 |
| 3.8 | Monografía de los excipientes. | 42 |
| 3.8.1 | Avicel pH 200. | 42 |
| 3.8.2 | Sorbitol. | 44 |
| 3.8.3 | Talco. | 46 |
| 3.8.4 | Explosol. | 48 |
| 3.8.5 | Alginato de sodio. | 50 |
| 3.8.6 | Estearato de magnesio. | 52 |



| | |
|--|-----------|
| CAPÍTULO IV DESARROLLO EXPERIMENTAL | 54 |
| 4.1 Protocolo de validación. | 55 |
| 4.1.1 Precisión del sistema. | 55 |
| 4.1.2 Linealidad del sistema. | 55 |
| 4.1.3 Exactitud del método. | 56 |
| 4.1.4 Linealidad del método. | 56 |
| 4.1.5 Precisión del método (Precisión intermedia). | 57 |
| 4.1.6 Recursos Materiales. | 58 |
| 4.1.7 Preparación de soluciones y tratamiento de muestras. | 59 |
| 4.1.7.1 Solución de fosfatos. | 59 |
| 4.1.7.2 Curva de calibración para la prueba de linealidad del sistema. | 59 |
| 4.1.7.3 Exactitud del método. | 60 |
| 4.1.7.4 Linealidad del método. | 61 |
| 4.1.7.5 Precisión del método (Precisión intermedia). | 62 |
| 4.2 Evaluación de los medicamentos. | 63 |
| 4.2.1 Dureza. | 63 |
| 4.2.2 Friabilidad. | 63 |
| 4.2.3 Tiempo de desintegración. | 63 |
| 4.2.4 Valoración. | 64 |
| 4.3 Proceso de fabricación de tabletas de famotidina TECFARM (10 mg). | 65 |
| 4.4 Perfil de disolución. | 66 |
| 4.4.1 Procedimiento. | 67 |
| 4.5 Desgasificación del medio de disolución. | 69 |
| CAPÍTULO V RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 70 |
| 5.1 Precisión del sistema. | 71 |
| 5.2 Linealidad del sistema. | 72 |
| 5.3 Exactitud del método. | 78 |
| 5.4 Linealidad del método. | 82 |
| 5.5 Precisión del método (Precisión intermedia). | 91 |



| | |
|--------------------------------------|-----|
| 5.6 Reología. | 95 |
| 5.7 Perfil de disolución. | 97 |
| 5.7.1 Producto innovador Lote J01030 | 98 |
| 5.7.2 TECFARM. | 103 |
| 5.8 Comparación de perfiles. | 105 |
| CAPÍTULO VI CONCLUSIONES | 108 |
| CAPÍTULO VII BIBLIOGRAFÍA | 110 |





INTRODUCCIÓN





En la actualidad se requiere del desarrollo de métodos analíticos apropiados para evaluar que los productos cumplan con los criterios de calidad establecidos para su comercialización.

El uso de un nuevo método analítico debe estar soportado por la validación correspondiente, que cumpla con los requisitos establecidos por Secretaría de Salud (S.SA), la cual señala en la NOM-059-SSA1-1993-Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, que se debe contar con métodos de análisis validados para producto a granel, producto terminado y materia prima.

Por lo que la validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo y fabricación de nuevas formulaciones, así como de las técnicas de análisis de control de calidad farmacéutico.

La validación se define como el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio que un método analítico es confiable para las aplicaciones analíticas deseadas. La validación se lleva a cabo mediante la evaluación de ciertos parámetros como especificidad, exactitud, precisión, entre otros.





CAPÍTULO II
OBJETIVOS





- Desarrollar la formulación de una tableta que contenga 10 mg de Famotidina.
- Validar un método analítico empleado en el parámetro de perfil de disolución de tabletas de Famotidina por espectrofotometría ultravioleta.





CAPÍTULO III
GENERALIDADES





3.1 Tabletas ^{3,15, 17.}

Una tableta es una forma farmacéutica sólida de dosificación unitaria que contiene uno o más principios activos con o sin excipientes, preparada por moldeo o compresión.

Esta forma farmacéutica sólida ha sido una de las más aceptadas en el mercado, debido a que su proceso de fabricación es sencillo y de bajo costo, así como a atributos tangibles que benefician al paciente (consumidor).

El diseño, desarrollo y fabricación de esta forma farmacéutica implica la selección de los componentes de la formulación y del método de preparación en base a las características deseables del producto, las cuales deben satisfacer totalmente las necesidades del consumidor.

La selección de los componentes de la formulación se realiza con el objetivo de conferirle ciertas características físicas a ésta (como fluidez), las cuales van a facilitar el proceso de fabricación y el cumplimiento de especificaciones.

3.2 Excipientes ^{3,15,17.}

Los excipientes son todos aquellos componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica y que proveen de estabilidad física, química y/o biológica al fármaco, favoreciendo así la dosificación de este último, brindándole características deseadas al producto.





Estos pueden clasificarse de acuerdo al papel que desempeñan en la formulación y a las características que le imparten al producto final (tableta), al procesamiento y a la compresión.

Debido a sus funciones, éstos no deben ser tóxicos, no deben poseer color u olor y ser compatibles con la formulación además de ser baratos y de fácil adquisición.

3.2.1 Adsorbentes.

Se emplean con el fin de que capten por absorción componentes líquidos o humedad.

Los más empleados son:

- Almidón (capta aceites).
- Fosfato de potasio tribásico (capta aceites y pastas).
- Celulosa microcristalina (capta aceites, agua y pastas).

3.2.2 Aglutinantes.

La función de estos materiales es formar tabletas de buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Debido a que son materiales cohesivos éstos pueden ligar partículas de polvo, mejorando así las cualidades del flujo y asegurando que los comprimidos (tabletas) permanezcan intactos después de la compresión.

Los materiales mas comúnmente utilizados como aglutinantes son:

- Almidón (de maíz, de papa y arroz).
- Azúcares (sacarosa, dextrosa, melaza, lactosa).





- Gomas naturales(acacia, tragacanto, pectina).
- Carboximetilcelulosa.
- Hidroxipropilmetilcelulosa.
- Etilcelulosa.
- Alginato de sodio
- Polivinilpirrolidona (solución alcohólica o hidroalcohólica).

3.2.3 Antiadherentes

Evitan que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones disminuyendo la fricción entre el metal y la tableta.

En esta categoría encontramos:

- Talco.
- Benzoato de sodio.
- Estearato de magnesio.

3.2.4 Colorantes.

Se emplean para eliminar colores que sean desagradables a la vista del paciente, además de que sirve como un método de identificación de productos, mejorando la presencia estética del producto.

El color ayuda al fabricante a controlar el producto durante su preparación y es de gran utilidad para que el usuario identifique el producto en específico.





3.2.5 Desintegrantes

Este es un agente que se adiciona a la tableta con el fin de facilitar su ruptura o desintegración después de su administración, para que el principio activo se libere de la matriz y se facilite su disolución en agua o en jugo gástrico.

Esto lo logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta, permitiendo que el medio de disolución penetre más fácilmente.

Los desintegrantes se adicionan en una proporción de 1 a 15%.

Algunos excipientes empleados como desintegrantes son:

- Almidón (maíz y papa).
- Crospovidona.
- Metilcelulosa.
- Croscarmelosa sódica.
- Ácido algínico.
- Alginato de sodio.
- Glicolato sódico de almidón.
- Dióxido de carbono (bicarbonato de sodio y un ácido tartárico o cítrico).

3.2.6 Deslizantes

Un deslizante es una sustancia que mejora las características de flujo de una mezcla de polvos, facilitando el flujo gránulo-gránulo, logrando que el polvo fluya de la tolva a la matriz.





Algunos agentes deslizantes son:

- Dióxido de silicio coloidal (Cab-o-sil).
- Celulosa microcristalina.
- Estearato de Magnesio.
- Talco.
- Estearato de Calcio.
- Estearato de Zinc.
- Almidón de maíz.

En general se adiciona al 1%.

3.2.7 Diluyentes

Se emplean para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, sobre todo en aquellas formulaciones en la que la dosis del principio activo es muy pequeña.

Los excipientes que se emplean como diluyentes son:

- Almidón.
- Celulosa microcristalina (Avicel).
- Cloruro de sodio.
- Glucosa.
- Lactosa.
- Sacarosa.
- Sorbitol.
- Sulfato de Calcio.





3.2.8 Lubricantes

Estos agentes cumplen varias funciones en el proceso de compresión. Previenen la adhesión de partículas a la superficie de las matrices, reducen la fricción que se genera en la compresión (partícula-partícula, partícula-metal, metal-metal entre los punzones y la matriz) y mejora la velocidad de flujo de la formulación.

La cantidad de lubricante adicionada en las formulaciones varía desde tan solo un 0.1% hasta el 5%.

Los lubricantes mas empleados en la industria farmacéutica son:

- Acetato de Sodio.
- Benzoato de Sodio.
- Estearato de Magnesio.
- Talco.





3.3 Compresión directa ^{3,15,17,23}.

La compresión directa es el proceso por el cual se obtienen las tabletas, al comprimir sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes.

Estos últimos se emplean con el fin de impartir a la formulación características necesarias para la compresión.

Para poder emplear una formulación en el proceso de compresión directa, ésta debe contar con ciertas características físicas, las cuales se pueden deber a los excipientes seleccionados:

- Fluidez elevada.
- Compresibilidad elevada.
- Altamente compactable.
- Buena lubricación.
- Gran adhesividad.
- Tamaño de partícula estrecho.

En resumen, el proceso de compresión directa involucra cuatro etapas:





3.4 Sistemas de Liberación Controlada.^{12,18}

Los sistemas de liberación controlada son una alternativa a las formas de dosificación convencionales, que presentan limitaciones para determinados fármacos que tienen una vida media reducida y que requieren repetir la administración del medicamento a pequeños intervalos de tiempo.

Los principales objetivos de los sistemas de liberación controlada son garantizar la seguridad y mejorar la eficacia de los fármacos así como elevar la calidad de vida del paciente, incrementando la duración del proceso de liberación del fármaco consiguiendo que los niveles plasmáticos efectivos se mantengan durante más tiempo.

Se clasifican estos sistemas en tres grupos:

- Sistemas de liberación continua o sostenida. Éstos son los ideales desde el punto de vista terapéutico, lo que hacen es mantener niveles constantes de fármaco en sangre o en el órgano (tejido) deseado.
- Sistemas de liberación prolongada. Proporcionan una cantidad de fármaco igual a una dosis simple, para después ceder gradualmente el resto del fármaco en un periodo de tiempo menor al total deseado.
- Sistemas de liberación repetida o diferida. Liberan el fármaco en fracciones semejantes y a determinados tiempos.





Entre los mecanismos mediante los cuales se logra la liberación controlada del principio activo están:

- Control de difusión y/o disolución.
- Reacción Química.
- Activación.

Dentro de los sistemas que principalmente liberan el principio activo mediante disolución y/o difusión se encuentran las matrices poliméricas, que son dispersiones de partículas uniformes del fármaco y un soporte (polímero).

Los polímeros son sistemas porosos que engloban al principio activo, formando el esqueleto de la matriz. Una vez en el tracto gastrointestinal, este esqueleto puede modificarse por hinchamiento y/o erosión o simplemente conservar su estructura.

Este tipo de soportes (matrices) presentan varias ventajas, como el empleo de tecnología simple, costos bajos, seguridad frente al *dose dumping* (liberación rápida y masiva del principio activo).

Las matrices se pueden clasificar de acuerdo al polímero formador del esqueleto en hidrofílicas, lipofílicas o inertes.





3.5 Disolución.^{1,5,6,8,14,17,22.}

La disolución es el proceso mediante el cual una sustancia interacciona a nivel molecular con otra, logrando dispersarse en este último formando una solución (dispersión molecular homogénea).

Esta interacción está claramente determinada por la afinidad de ambas especies, que es consecuencia de las propiedades fisicoquímicas de las sustancias, así como por el área de superficie de contacto entre ambas fases y la forma del sólido, entre otros aspectos.

La importancia de la disolución ha sido reconocida desde hace tiempo, ya que es una propiedad que en la mayoría de los casos controla la velocidad de absorción y la cantidad de fármaco disponible en el cuerpo (biodisponibilidad).

En la industria farmacéutica la prueba de disolución es una prueba físicoquímica in vitro que se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo, en un medio de disolución adecuado, midiendo así la capacidad que tiene tanto el fármaco puro, como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida para disolverse en un medio determinado bajo condiciones experimentales controladas.





La referencia preliminar a la disolución consiste en un artículo de Noyes y Whitney de 1897 acerca de "The rate of solution of solid substances in their own solution".

Ambos estudiaron la velocidad de disolución del ácido benzoico y del cianuro de plomo (ambos prácticamente insolubles en agua) y desarrollaron una relación matemática que correlaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad del sólido, sobre la base de la segunda ley de Fick para describir el fenómeno de la disolución:

$$dc/dt = kA(C_s - C_t)$$

donde

dc/dt : velocidad de disolución de la sustancia

A : área superficial del sólido expuesto al medio de disolución

C_s : concentración de saturación

C_t : concentración del sólido en el medio de disolución al tiempo t

k : es una constante de disolución

Es importante aclarar que esta ecuación se puede utilizar siempre y cuando el medio de disolución no se encuentre saturado. Cuando la disolución se lleva a cabo bajo estas condiciones, se dice que se encuentra en condiciones "sink", es decir, el volumen del medio de disolución es 5 a 10 veces mayor que el volumen requerido para preparar una solución saturada

$$C_t \ll C_s$$





Así, la velocidad de disolución incrementa si aumenta k , o si aumenta el área superficial o si se incrementa la solubilidad.

$$dc/dt = kAC_s$$

Esta ecuación ha sido la base de otras teorías en el campo de la disolución de líquidos, las cuales son empleadas para tratar de describir los mecanismos de velocidad de disolución:

- Teoría de Nerst (teoría de la película de difusión, 1904).
- Teoría de la superficie renovada (Higbie 1935, Dankwerts 1951).
- Teoría de la velocidad limitada de solvatación (Brunner 1905, Brethound 1912 y Kildsig 1972).

3.5.1 Factores que afectan la velocidad de disolución

La velocidad de disolución del principio activo contenido en una forma farmacéutica se ve afectada por:

- Las propiedades fisicoquímicas del fármaco.
- Formulación de la forma farmacéutica.
- Manufactura de la forma farmacéutica.
- Almacenaje y empaque.
- El equipo de disolución.
- Medio de disolución.
- Toma de muestra.





3.5.1.1 Propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco desempeñan un papel primario en el control de su disolución a partir de la forma farmacéutica. El conocimiento de la disolución intrínseca de una sustancia, es de vital importancia como punto de partida para formular un medicamento clínicamente efectivo.

- Estado amorfo o cristalino.
- Tamaño de partícula.
- Estado químico (ácido, base o sal).
- Solubilidad.
- Estado de hidratación (anhidra o hidratada).
- Formación de complejos.
- Densidad.
- Viscosidad.
- Capacidad de humidificación.

3.5.1.2 Factores relacionados con la forma farmacéutica.

El uso de excipientes para elaborar una forma farmacéutica puede modificar el grado de disolución, aumentando o disminuyendo la velocidad de disolución del fármaco, lo cual afecta la biodisponibilidad del fármaco.

Se ha demostrado excipientes como diluentes, desintegrantes, agentes para la granulación, fijadores, lubricantes, entre otros, alteran la velocidad de disolución.





FORMULACIÓN

- Aglutinantes.
- Desintegrantes.
- Diluyentes.
- Lubricantes.

GRÁNULO Y TAMAÑO DE PARTÍCULA

- Método de granulación.
- Tamaño de partícula.
- Densidad.
- Contenido de Humedad.
- Edad del gránulo.

3.5.1.3 Factores relacionados con el proceso de fabricación

Tanto los métodos empleados en el proceso de fabricación de tabletas como el método de granulación y la fuerza de compresión influyen en la velocidad de disolución del principio activo.

La fuerza de compresión empleada en la elaboración de tabletas influye en la densidad aparente, la porosidad, la dureza, el tiempo de desintegración y el tamaño promedio de las partículas primarias del comprimido.





Hay una relación de competencia entre el incremento de superficie por el efecto de compresión y el efecto inhibitor por el aumento en la unión de las partículas, que causa un aumento en la densidad y dureza; esto lleva a una reducción en la penetrabilidad del solvente.

- Velocidad de compresión.
- Fuerza de compresión (métodos de tableado).
- Humedad durante el proceso de compresión.

3.5.1.4 Almacenaje y empaque.

En el almacenaje y empaque, la temperatura y la humedad son factores que pueden alterar el contenido de humedad permisible para un fármaco, o sensibilizar la afinidad por la humedad de los excipientes, alterando el proceso de disolución.

3.4.1.5 Factores relacionados con el equipo de disolución.

Entre estos encontramos la geometría y estructura de los equipos y los recipientes de estos, el tipo y la intensidad (velocidad) de la agitación, la vibración del equipo y del medio circundante, así como la composición y el volumen del medio.

- Geometría del agitador.
- Velocidad de agitación.
- Geometría del recipiente para disolución(vasos).
- Calibración del disolutor.
- Vibraciones.





3.5.1.6 Medio de disolución.

3.5.1.6.1 pH del medio

La FDA recomienda que la disolución se evalúe de ser posible en condiciones fisiológicas, permitiendo así relacionar los resultados de disolución (estudio in vitro) con el comportamiento del producto in vivo.

La FDA recomienda que se utilicen medios acuosos dentro del rango de pH de 1.2 a 6.8, manteniendo a 37 ± 0.5 ° C la temperatura de éstos al momento de realizar el estudio de disolución.

Los medios que se usan generalmente son:

- Ácido Clorhídrico 0.1 N (pH 1.2)
- Solución Amortiguadora de Acetatos USP a pH 4.5
- Solución Amortiguadora de Fosfatos a pH 6.8
- Fluido gástrico simulado a pH 1.2 (sin enzimas)
- Fluido intestinal simulado a pH 6.8 (sin enzimas)

3.5.1.6.2 Temperatura

La solubilidad de un fármaco está en función de la temperatura del sistema; por lo que es necesario controlar la temperatura durante el tiempo de prueba. La temperatura no debe variar más allá de 37 ± 0.5 ° C, ya que pueden verse afectados los resultados.





3.5.1.6.3 Viscosidad

Cuando el intercambio entre moléculas en estado sólido y moléculas en estado líquido es muy rápido, el fenómeno de transporte a través de un medio viscoso será el paso limitante de la disolución.

3.5.1.6.4 Gases disueltos

La presencia de aire o gases disueltos en el medio de disolución, puede alterar los resultados por:

- Disminución de la superficie de contacto, por depósito de las burbujas sobre la forma farmacéutica.
- Alteración del patrón del flujo
- Alteración del pH del medio y la temperatura

El medio debe ser desgasificado, al menos que se demuestre que la formulación no es sensible a la presencia de aire en el medio.

3.5.1.6.5 Adición de tensoactivos positivos.

Se emplean para solubilizar principios activos que son poco solubles en agua. Pequeñas cantidades de agentes tensoactivos en el medio de disolución, disminuyen la tensión superficial, reduciendo así el ángulo de contacto.

Cuando sea necesario, se deben probar varias concentraciones de tensoactivos y seleccionar la concentración mínima.





Se considera el uso de tensoactivos generalmente cuando productos de liberación inmediata tardan más de 60 minutos para encontrarse completamente disueltos.

3.5.1.7 Técnica de disolución

Existen otro tipo de factores que no alteran de manera directa la velocidad de disolución, pero que sí pueden interferir en la cuantificación del principio activo disuelto, conduciéndonos a resultados erróneos en el estudio de disolución.

Toma de muestra

Se debe efectuar siempre en el mismo punto con la menor turbulencia posible, a fin de mantener el patrón de flujo constante y reproducible.

Hoy en día algunos equipos han sido diseñados, de tal forma que través de la flecha existe un conducto que desemboca ligeramente arriba de las canastas o paletas por el que se toma la muestra y esto, según sus diseñadores, elimina en gran medida las turbulencias que se pueden crear al tomar una muestra de forma tradicional, por medio de muestreadores.

3.5.2 Descripción de los aparatos de disolución ⁸

En la década de los años 60 del siglo pasado, se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de fármacos que provenían de productos farmacéuticamente idénticos, de acuerdo a las pruebas de laboratorio hasta entonces existentes.

Al paso del tiempo se desarrollaron varios métodos de disolución, inicialmente enfocados a fármacos con un índice terapéutico muy estrecho.





La evaluación exhaustiva de los métodos de disolución llevó a un procedimiento de prueba oficial.

Cada uno de los aparatos se probó con base a su capacidad para discriminar entre pequeñas variaciones en las características de disolución, reproducibilidad de prueba y accesibilidad; estudiando también las variables que afectan la consistencia y repetibilidad de los resultados.

Una vez establecido el método oficial de disolución, se llevaron a cabo estudios con varios fármacos, que involucraron a varios laboratorios, lamentablemente las variaciones obtenidas fueron significativas y esto inició el desarrollo de estándares para dicha prueba y el estudio del efecto de las variables que tenían mayor influencia sobre los resultados.

Al paso del tiempo se han desarrollado muchos equipos para la determinación de la velocidad de disolución, como por ejemplo el matraz rotatorio de Giibaldi y Wintraub o el aparato de flujo continuo de Tingstad, pero las condiciones comunes a la mayoría de estos equipos son:

1. El uso de agua, jugo gástrico o jugo intestinal simulado a 37°C.
2. El uso de un dispositivo para agitar a una velocidad fija, el medio y/o producto.

En la actualidad existen ocho equipos de disolución oficiales, los cuales están diseñados para evaluar las diferentes formas farmacéuticas.

Los equipos de disolución se clasifican en: equipos oficiales y no oficiales.

Los oficiales se dividen de acuerdo a su hidrodinámica.

Se reconocen dos categorías generales: los métodos con vasos y los sistemas con compartimientos.





3.5.2.1 Equipos.

Actualmente existen siete aparatos de disolución oficialmente reconocidos por la USP:

- Aparato No.1 USP. Canastilla giratoria.
- Aparato No.2 USP. Equipo de paletas.
- Aparato No.3 USP. Cilindro oscilante.
- Aparato No.4 USP. Celda de flujo continuo.
- Aparato No.5 USP. Paleta sobre disco.
- Aparato No.6 USP. Cilindro giratorio.
- Aparato No.7 USP. Soporte de Oscilación Vertical.

Los aparatos de disolución descritos en la USP se pueden usar con procedimientos de muestreo manual o automático. Los más empleados son el aparato No.1 (canastillas) y el aparato No.2 (paletas), ambos son sencillos, robustos y están bien normalizados y a su vez son flexibles, para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de productos farmacéuticos.





3.5.2.1.1 Aparato No.1⁸

Consta de un vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 mm a 175 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno con capacidad para 1000 mL, con una tapa 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 parcialmente 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 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

El eje transmisor mide de 6.3 mm a 6.5 mm o de 9.4 mm a 10.1 mm de diámetro, debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bamboleo. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado para cada producto (generalmente entre 25 y 100 rpm) y con una variación de ± 4 por ciento.

La canastilla consta de dos partes : la parte superior está unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable tipo 316 con un orificio de 2 mm de diámetro; se ajusta a la parte inferior por medio de 3 grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación; generalmente es de acero inoxidable tipo 316, formando un cilindro de $36.8 \text{ mm} \pm 3 \text{ mm}$ de alto, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de $5.1 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ de ancho, de malla número 40. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla, debe mantenerse





constante a $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ durante la prueba. En algunos casos es conveniente usar una canastilla con un recubrimiento de oro de $2.5 \mu\text{m}$ de espesor.

Ventajas

- Es útil en formas farmacéuticas que tienden a flotar.
- Se cuenta con calibradores USP.
- La forma farmacéutica se mantiene confinada en un área limitada.
- La temperatura es fácil de controlar.
- Existen equipos automatizados.
- La toma de muestra es sencilla y el sitio de muestreo está claramente definido.
- La tableta o forma farmacéutica está completamente sumergida en el medio de disolución.
- Existe poca interferencia mecánica con la forma farmacéutica.

Desventajas

- La formación de gránulos o agregados pueden obturar los claros del tamiz (malla), lo que puede causar resultados no reproducibles.
- No presenta buena inspección visual.
- En caso de no desgasificar bien el medio de disolución, el aire disuelto puede provocar la formación de burbujas alrededor de la canastilla, impidiendo que el medio de disolución esté en contacto con la forma farmacéutica.
- La canastilla empleada debe estar exenta de imperfecciones causadas por el uso continuo, ya que al estar afectada su estructura y por lo tanto su geometría, puede provocar un flujo turbulento, el cual se verá reflejado en una mala reproducibilidad de los resultados.





3.5.2.1.2 Aparato No. 2 ^{5,8}

El vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones que para el aparato 1, excepto que el diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4 mm a 10.1 mm.

La hélice agitadora es una paleta de $4 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ de espesor y de $19 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ de alto, en forma de sección de un círculo de radio de $41.5 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ y cuerdas paralelas subtendidas de $42 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ y de $74.5 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$, quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de $35.8 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$. La línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al eje transmisor al final del mango, formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte. Durante la prueba se debe mantener una distancia de $25 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ entre la cuchilla y el fondo del vaso.

Para mantener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote, se puede utilizar una espiral de material no reactivo.





Ventajas

- La temperatura es fácil de controlar.
- La toma de muestra es sencilla y el sitio de muestreo está claramente definido.
- Visualmente se puede observar fácilmente el proceso de disolución de la forma farmacéutica.
- El material del que está compuesto las paletas es inerte, por lo que no interfiere con el método analítico ni con el proceso de disolución, no alterando así el resultado.
- Existen calibradores USP para este equipo.

Desventajas

- Si no se cuenta en el laboratorio con “hundidores” como el espiral, y si la forma farmacéutica es menos densa que el medio de disolución, la forma farmacéutica tenderá a flotar, alterando la superficie de intercambio sólido - líquido y por ende, se obtendrán resultados no reproducibles.
- Alguna variación en la geometría o en la uniformidad de la superficie de la hélice, provocará un patrón de flujo distinto al esperado, lo cual altera los resultados obtenidos.
- La alineación, el centrado de los vasos, las desviaciones en la curvatura de los vasos y las vibraciones ocasionan errores significativos.
- Al desintegrarse, algunas fragmentos de las tabletas tienden a flotar, variando resultados.





3.5.3 Calibración del equipo de disolución

Debido a que una gran multiplicidad de factores pueden afectar los resultados de la prueba de disolución es necesaria la calibración del equipo, la cual se realiza siguiendo los procedimientos establecidos en la USP y la FEUM.

La calibración se divide en calibración química y mecánica y estas se deben realizar ya sea cuando se inicie un estudio, cada seis meses o cuando se mueva de lugar que equipo, lo que ocurra primero.

3.5.3.1 Calibración química

La calibración química del equipo de disolución se realiza por medio de tabletas calibradoras, fabricadas en los Estados Unidos y aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration). Las tabletas calibradoras son de dos tipos: desintegrante (Prednisona) y no desintegrante (Ácido Salicílico). Antes de utilizar las tabletas, se debe verificar la vigencia del lote de las mismas.

3.5.3.2 Calibración mecánica

Se lleva a cabo una inspección visual general en donde se detecta la limpieza del equipo, roturas, grietas u otra condición que modifique la homogeneidad del medio o el patrón de flujo. Se continúa con la inspección del nivel del baño de disolución y la búsqueda de vibración externa. En el caso del sistema de agitación se verifica el centrado y verticalidad de los vástagos que sostienen las canastillas o paletas, así como las condiciones y dimensiones de los últimos, se mide la altura de las canastillas o paletas con respecto al fondo del vaso.





Finalmente se verifica el sistema operacional, buscando que la agitación y temperatura coincidan con la indicada en el monitor del disolutor.

3.5.4 Prueba de disolución y Perfil de disolución ^{8,14,22}

Generalmente se manejan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. Uno de ellos es el de *velocidad intrínseca* de disolución y se refiere a las características de disolución del fármaco puro, en condiciones de superficie constante.

El segundo término es el de *velocidad aparente* de disolución, el cual se aplica al proceso de disolución del fármaco o fármacos contenidos en un medicamento, sin considerar una superficie constante del sólido.

En la farmacopea, la prueba de disolución es un método que se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución en tabletas establecidos en la monografía individual, excepto cuando el marbete indica que son tabletas masticables, y a menos que se especifique lo contrario en la monografía correspondiente.

La disolución es una prueba límite puntual, pues únicamente evalúa la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado (se toma una sola muestra a un solo tiempo).

El perfil de disolución es un método que nos permite cuantificar el fármaco disuelto a lo largo de un tiempo determinado.





Los perfiles de disolución obtenidos durante estudios de desarrollo del medicamento son particularmente útiles para intentar establecer correlación de parámetros de disolución “in vitro” con resultados de biodisponibilidad a efecto de establecer la bioequivalencia de productos genéricos.

En formas farmacéuticas de dosificación sólidas, como las tabletas, el perfil de disolución es empleado para:

- Evaluar el producto, empleándolo como una prueba fisicoquímica de control de calidad (se puede determinar si la materia prima o el proceso de producción están fuera de control).
- Durante el desarrollo del producto para evaluar la posible interferencia de los excipientes o el método de fabricación sobre la liberación del principio activo.
- Como indicador de la biodisponibilidad.
- Guiar el desarrollo de nuevas formulaciones.
- En investigación, en el desarrollo de pruebas de disolución.
- Establecer normas y regulaciones.
- Optimizar el producto.
- Selección de la formulación más adecuada durante la etapa de desarrollo.





3.5.4.1 Comparación de los perfiles de disolución.^{1,6,9,14,19,20}

Se han propuesto 2 métodos para comparar los perfiles de disolución

- Modelo Dependiente
- Modelo Multivariado Independiente
- Modelo Independiente.

El modelo independiente es la forma más común y simple de comparar los perfiles de disolución. En este modelo se utiliza el Factor de Diferencia, f_1 y el factor de similitud, f_2 para comparar los perfiles.

3.5.4.1.1 Factor de diferencia ó f_1 .

El factor de diferencia, f_1 , es el por ciento de la diferencia entre las dos curvas a cada tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_1 - T_1|}{\sum_{t=1}^n R_1} \right\} \times 100\%$$

Idealmente, un valor de cero para f_1 indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible, por lo tanto, un valor entre 0 y 15 para f_1 es considerado como aceptable.





3.5.4.1.2 Factor de similitud ó f_2 .

Generalmente el procedimiento empleado para la comparación de los perfiles de disolución, es el factor de similitud, f_2 .

El factor de similitud, f_2 , es inversamente proporcional a el promedio elevado al cuadrado de la diferencia entre los dos perfiles y determina la cercanía de los dos perfiles.

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

log = Logaritmo de base 10.

n = número de tiempos de muestreo.

$\sum_{t=1}^n$ = suma de todos los puntos.

R_t = disolución promedio de la referencia (antes del cambio) a cada tiempo de muestreo t

T_t = disolución promedio del producto de prueba (después del cambio) a cada tiempo de muestreo t .

Un valor de cien para f_2 indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible, por lo tanto, un valor entre 50 y 100 para f_2 es considerado como aceptable.

Los siguientes factores deben considerarse cuando se usa el factor de similitud, f_2 :

- Por lo menos 12 unidades deben usarse en la determinación de cada perfil de disolución.
- Para usar datos de disolución promedio, el por ciento del coeficiente de variación del primer punto no debe ser mayor del 20% y en los demás puntos no debe ser mayor del 10%.





- La determinación de la disolución de los productos de prueba y de referencia debe hacerse bajo las mismas condiciones de prueba.
- Debido a que la prueba de f_2 es sensible al número de puntos de disolución, se recomienda que un solo punto se incluya después que se ha disuelto el 85% del fármaco.

Para productos que se disuelven rápidamente (más del 85% en 15 minutos o menos) no es necesario que se comparen los perfiles.

3.6 Validación ^{3,7,13,17,22}

Un método analítico se define como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben de cumplir para efectuar el análisis de un compuesto específico de la muestra.

La validación se lleva a cabo mediante la evaluación de ciertos parámetros como especificidad, linealidad, exactitud, precisión y reproducibilidad, entre otros. Estos parámetros dependen de la aplicación del método, por lo que es importante conocer la clasificación según la USP de los métodos analíticos de acuerdo a su aplicación.

La NOM-059-SSA1-1993, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS, define Validación como la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.





Analíticamente se define a la Validación como el establecimiento de la evidencia documental de que un procedimiento analítico conducirá, con un alto grado de seguridad, a la obtención de resultados precisos y exactos, dentro de las especificaciones y los atributos de calidad previamente establecidos.

Esta actividad es justificada debido a que nos permite asegurar la calidad de los medicamentos que se fabrican (ya que los métodos analíticos están definidos como un sistema crítico en el Aseguramiento de Calidad), reduciendo la posibilidad de rechazos y/o reprocesos, incrementar la competitividad y productividad (reducción de costos) de la organización y cumplir con un requerimiento oficial (Reglamento de Insumos para la Salud).





En la siguiente tabla⁷ se muestran los parámetros de desempeño a estudiar en función de la aplicación analítica del método.

| PARÁMETRO DE DESEMPEÑO | CONTENIDO/ POTENCIA/ VALORACIÓN | PRUEBAS DE IMPUREZAS | | IDENTIFICACIÓN |
|---|---------------------------------------|--------------------------|--------|----------------|
| | | CONTENIDO/ VALORACIÓN | LÍMITE | |
| PRECISIÓN / ADECUABILIDAD DEL SISTEMA | SI | SI | SI | * |
| LINEALIDAD DEL SISTEMA | SI | SI | NO | NO |
| ESPECIFICIDAD ^a | SI ^c | SI | SI | SI |
| EXACTITUD Y REPETIBILIDAD | SI | SI | NO | NO |
| LINEALIDAD DEL MÉTODO | SI | SI | NO | NO |
| PRECISIÓN DEL MÉTODO O PRECISIÓN INTERMEDIA ^b | SI | SI | NO | NO |
| ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LA MUESTRA ^b | * | * | NO | NO |
| LÍMITE DE DETECCIÓN | NO | NO | SI | NO |
| LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN | NO | SI | NO | NO |
| ROBUSTEZ | * | * | * | NO |
| TOLERANCIA | * | * | * | NO |

* Puede ser requerido dependiendo de la naturaleza del método.

a La falta de especificidad de un método analítico, puede ser compensada por otra alternativa analítica de soporte, como por ejemplo cromatografía de capa fina.

b También es definido como un estudio de tolerancia.

c Un método que es exacto y lineal, por definición es específico al placebo analítico o a los otros componentes de la muestra.





3.6.1 Exactitud.

Concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia.

3.6.2 Especificidad.

Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.

3.6.3 Linealidad.

Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo definido.

3.6.4 Precisión.

Grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia.

3.6.5 Precisión intermedia.

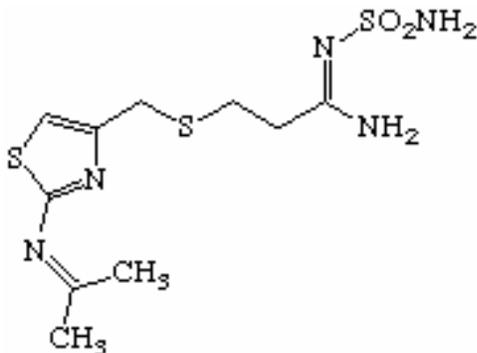
Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia relativa obtenida entre determinaciones independientes realizadas en un mismo laboratorio, por diferentes analistas, en distintos días.





3.7 Monografía de Famotidina ^{2,4,8,10,11,15,16,21,22,23,24}

Estructura química



Fórmula condensada

C₈H₁₅N₇O₂S₃ · HCl

Nombre Genérico.

Famotidina

Nombre químico.

N – (aminosulfonil)-3-[[[(diaminometileno)-amino]-4-tiazolil]-metil]tio-propanimidamida.

Masa molecular

337.43 g/mol.

Descripción.

Este compuesto es un sólido cristalino de color blanco a amarillo pálido que se funde a 163°C–164°C.

Preparación.

La Famotidina es sintetizada a partir de la S-(2 –aminotiazol-4-ilmetil) isoazida-tiourea, 3-cloropropionitrilo y benzoilisotiocianato en nueve pasos. Patente belga 882.071.





Solubilidad.

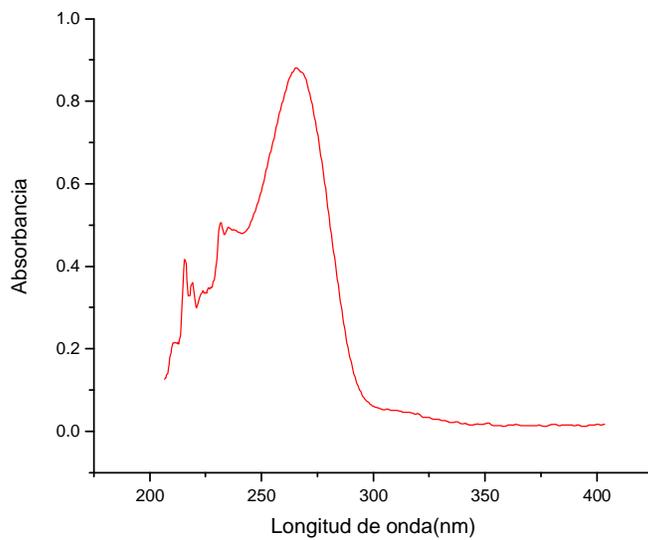
La Famotidina es totalmente soluble en ácido acético glacial, levemente soluble en metanol, muy poco soluble en agua y prácticamente insoluble en etanol.

pKa

A 25 °C, en agua, su pK_a es de 7.1.

Espectro UV.

El espectro UV de la Famotidina en fosfato de potasio monobásico 0.1M, muestra un máximo de absorción característico en 265 nm.





3.7.1 Mecanismo de Acción.

La Famotidina inhibe competitivamente la acción de la histamina de los receptores H_2 en las células parietales gástricas. Esto inhibe las secreciones gástricas ácidas basales y nocturnas que resultan de la estimulación de ciertos factores como la cafeína, comida y pentagastrina.

3.7.2 Farmacocinética.

La Famotidina se puede administrar por vía oral y parenteral. Después de la administración intravenosa, los efectos máximos se observan a los 30 minutos. Las dosis de 10 y 20 mg vía intravenosa inhiben la secreción gástrica de ácido durante 10 y 12 horas, respectivamente.

Su biodisponibilidad es de 40 – 45%.

Los efectos antisecretores son máximos al cabo de 3 horas.

La biodisponibilidad se reduce ligeramente por antiácidos y ligeramente aumentada por la ingestión de alimentos.

El 20% se encuentra unida a proteínas plasmáticas.

La mayor parte se elimina en la orina, siendo metabolizada un 35% por el hígado. El tiempo de eliminación es de 2.5 a 4 horas, aumentando notablemente en los pacientes con disfunción renal. Después de una dosis oral, se recupera en la orina un 25-30% del fármaco sin alterar.





3.8 Monografía de los Excipientes¹⁰

3.8.1 Avicel pH 200.

Nombre.

BP: Microcrystalline cellulose

USPNF: Microcrystalline cellulose

Nombre químico y número de registro.

Celulosa [9004-34-6]

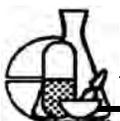
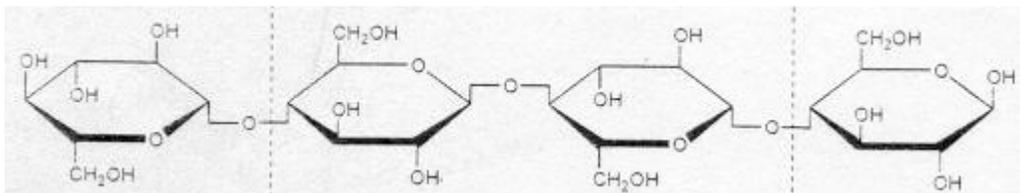
Fórmula empírica.

$(C_6H_{12}O_5)_n$

Masa molecular.

36000

Fórmula estructural.





La celulosa microcristalina es un excipiente ampliamente empleado en la industria farmacéutica, principalmente como diluyente y como aglutinante en formulaciones de tabletas orales y cápsulas.

Además de sus usos como diluyente y aglutinante presenta propiedades como lubricante y desintegrante que lo hacen útil en el proceso de tableteado.

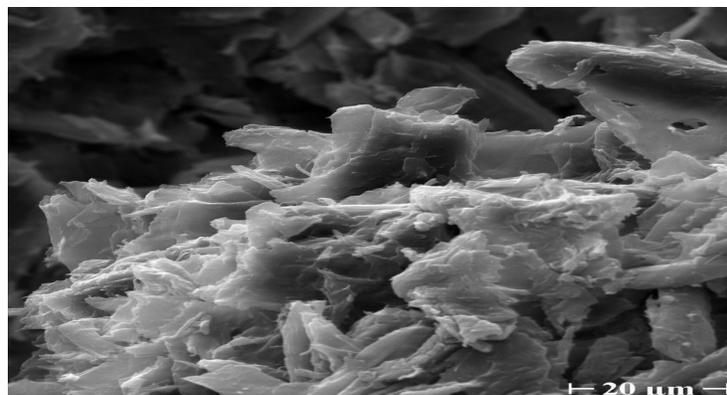
Descripción.

La celulosa microcristalina es una celulosa purificada, parcialmente despolimerizada.

Es un polvo cristalino de color blanco, sin sabor, sin olor, compuesto de partículas porosas. Comercialmente se encuentra disponible en diferentes tamaños de partícula y grados de humedad, lo que le confiere diferentes propiedades y usos.

Avicel pH 200 es una celulosa microcristalina cuyo tamaño nominal de partícula es de 180 μm y un contenido de humedad menor al 5%.

Es un material insoluble en agua, insoluble en solventes orgánicos; no compatible con agentes oxidantes fuertes. No es higroscópico y se debe mantener en un envase cerrado en un lugar frío y seco.





Método de obtención.

La celulosa microcristalina se obtiene de la hidrólisis controlada de α -celulosa en soluciones diluidas de ácidos minerales. Después de la hidrólisis, la hidrocélulosa es purificada por filtración y secada.

3.8.2 Sorbitol

Nombre.

BP: Sorbitol

USPNF: Sorbitol

Nombre químico y número de registro CAS.

D-Glucitol [50-70-4]

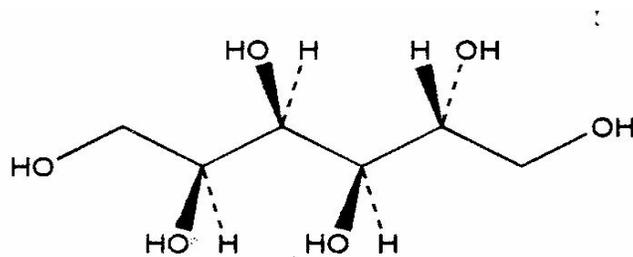
Fórmula empírica.

$C_6H_{14}O_6$

Masa molecular

182.17

Fórmula estructural.





Sorbitol es un excipiente ampliamente usado en las formulaciones farmacéuticas, en la fabricación de cosméticos y en la industria alimenticia.

Se emplea como diluyente en la formulación de tabletas, tanto por compresión directa como por vía húmeda.

Descripción.

El sorbitol es un D-Glucitol. Es un alcohol hexahídrico relacionado con la manosa y es isomérico con el manitol.

Es un polvo higroscópico, cristalino, blanco sin olor. Se conocen cuatro formas polimórficas cristalinas y una amorfa.

El sorbitol es un polvo altamente higroscópico por lo que debe mantenerse en un envase bien cerrado, sobre todo cuando se va a emplear en compresión directa.

Método de obtención.

Industrialmente el sorbitol se prepara mediante la reducción electrolítica de la glucosa y del jarabe de maíz.





3.8.3 Talco

Nombre.

BP: Purified talc

USPNF: Talc

Nombre químico y número de registro CAS.

Talco [14807-96-6]

Fórmula empírica

El talco es un silicato de magnesio purificado, hidratado, cuya fórmula aproximada es $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$, puede contener pequeñas cantidades de silicato de aluminio y hierro.

El talco fue empleado ampliamente en formulaciones de formas sólidas de dosificación como lubricante y diluyente, aunque hoy es menos común. Además se emplea como un retardador de disolución en el desarrollo de productos de liberación controlada.

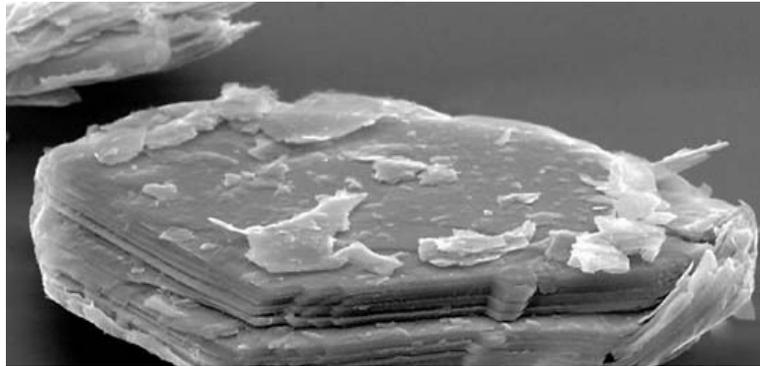
Adicionalmente, el talco es usado para la clarificación de líquidos y en la producción de cosméticos y alimentos, principalmente por sus propiedades lubricantes.

Descripción.

El talco es un polvo cristalino muy fino, blanco o blanco grisáceo, sin olor, untuoso e impalpable. Se adhiere fácilmente a la piel.

Es un material estable y puede ser esterilizado por calor a 160 °C por no menos de una hora o por exposición a óxido de etileno o radiación gamma. Debe ser mantenido en envases bien cerrados, en un lugar frío y seco.





Método de obtención.

El talco se encuentra en la naturaleza en muchas partes del mundo como Australia, China, Italia, India, Francia y Estados Unidos como un hidropolisilicato mineral. La pureza del talco varía dependiendo del país de origen.





3.8.4 Explosol

Nombre.

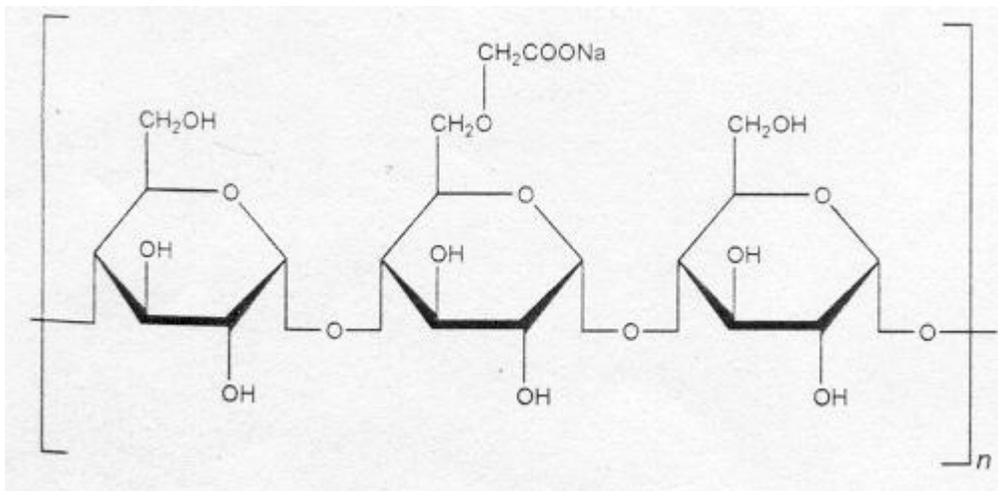
BP: Sodium starch glycollate

USPNF: Sodium starch glycolate

Masa molecular.

Su masa molecular es de 5×10^5 - 1×10^6 .

Fórmula Estructural



Comercialmente se conoce como Explotab; Primojel; Vivastar P; Explosol.

Explosol es ampliamente usado en industria farmacéutica como agente desintegrante en la fabricación de tabletas y cápsulas. Se emplea tanto en compresión directa como por vía húmeda. La concentración usual que se emplea en las formulaciones se encuentra entre 2 y 8%.



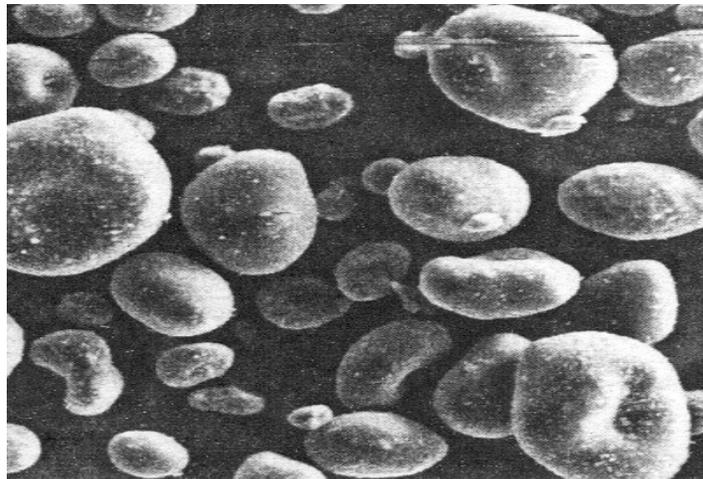


Descripción.

Gránulos ovoides o esféricos de 30 – 100 μm de diámetro, blancos, sin olor, sin sabor y libre de finos.

Prácticamente insolubles en agua. Es incompatible con ácido ascórbico. Las tabletas preparadas con explosol presentan buenas propiedades de almacenamiento.

El explosol es estable y debe ser almacenado en envases bien cerrados, que lo protejan de las variaciones de humedad y temperatura, ya que estas pueden causar endurecimiento.



Método de Obtención

Es un derivado del almidón de papa. El almidón es carboximetilado por reacción con el cloroacetato en medio alcalino, seguido de la neutralización con ácido cítrico u otro ácido. Los enlaces cruzados pueden lograrse por métodos físicos o químicos empleando reactivos como el trimetafosfato de sodio.





3.8.5 Alginato de sodio

Nombre

BP: Sodium alginate

USPNF: Sodium alginate

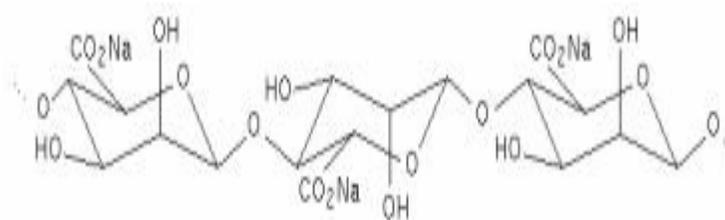
Nombre químico y número de Registro CAS.

Alginato de sodio [9005-38-3]

Fórmula empírica

El alginato de sodio es una sal sódica del ácido alginico, el cual es una mezcla de ácidos poliurónicos compuestos de residuos de ácido D-manurónico y ácido L-gulurónico.

Fórmula estructural.



El alginato de sodio es empleado en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas orales y tópicas. En la formulación de tabletas, el alginato se usa como agente desintegrante y como aglutinante. También se emplea en las formas de liberación controlada debido a que retrasa la disolución del principio activo en tabletas.

Terapéuticamente el alginato de sodio junto con antagonistas del receptor H₂ son empleados en el tratamiento de reflujo gastroesofageal.





Descripción

El alginato de sodio es un polvo blanco o café amarillento, sin olor y sin sabor.

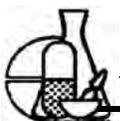
EL alginato de sodio es un polvo higroscópico, aunque es estable a humedades relativas bajas y a temperaturas bajas.

Es incompatible con derivados de acridina, cristal violeta, acetato y nitrato fenilmercúrico, sales de calcio, metales pesados y etanol en concentraciones mayores a 5%.

Debe mantenerse almacenado en envases bien cerrados, en un lugar frío y seco.

Método de manufactura

EL ácido algínico es extraído del alga café y es neutralizado con bicarbonato de sodio, para formar el alginato de sodio.





3.8.6 Estearato de magnesio

Nombre

BP: Magnesium stearate

USPNF: Magnesium stearate

Nombre químico y número de Registro CAS.

Sal de magnesio del ácido octadecanoico [557-04-0]

Fórmula empírica

$C_{36}H_{70}MgO_4$

Masa molecular

591.34

Fórmula estructural

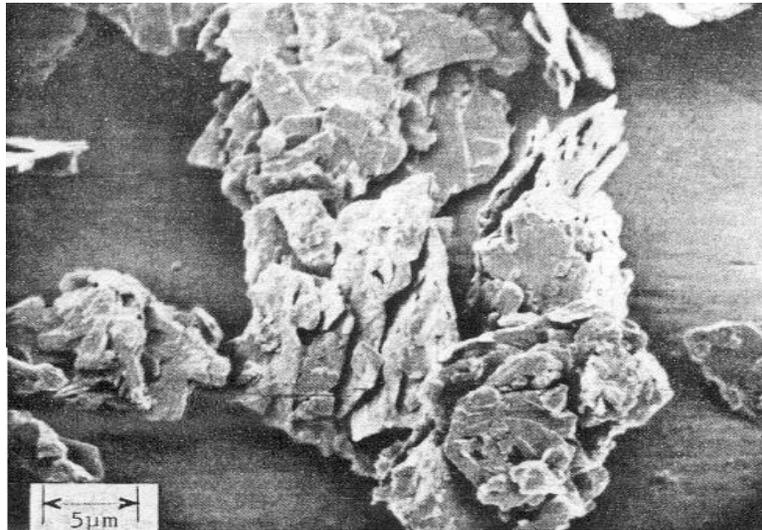
$[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

Ampliamente empleado en la fabricación de cosméticos, alimentos y en formulaciones farmacéuticas. Se emplea principalmente como lubricante a una concentración de 0.25 y 5 %.

Descripción

El estearato de magnesio es un polvo fino, blanco, de baja densidad, de olor característico; rápidamente se adhiere a la piel.





El estearato de magnesio es estable y debe ser almacenado en un lugar frío y seco.

Es incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro.

Se debe evitar la mezcla con agentes oxidantes. No debe ser empleado en productos que contengan aspirina y algunas vitaminas.





CAPÍTULO IV
DESARROLLO EXPERIMENTAL





4.1 Protocolo de validación.

Para asegurar que el método propuesto es confiable para realizar los perfiles de disolución, es necesario evaluar tanto la validez del sistema como la del método, mediante el estudio de los siguientes parámetros de desempeño.

4.1.1 Precisión del sistema

Preparar un sextuplicado de soluciones a la concentración 10 $\mu\text{g/mL}$ del analito (Famotidina) que representa el 100% de la muestra procesada para su medición.

Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones empleando una celda de cuarzo de 10 mm (Absorbancia λ de 265 nm).

Calcular el promedio (\bar{y}), la desviación estándar (S) y el coeficiente de variación (CV) de la respuesta analítica.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación de la respuesta del compuesto de interés debe ser menor o igual a 1,5% para métodos físico - químicos.

4.1.2 Linealidad del sistema

Preparar por triplicado cinco niveles diferentes de concentración de la solución de referencia de Famotidina, en un intervalo del 40 al 160% (4, 6, 8, 10, 16 $\mu\text{g/mL}$), a partir de tres soluciones patrón (pesadas independientes).

Medir la respuesta analítica (Absorbancia $\lambda = 265 \text{ nm}$) bajo las mismas condiciones.

Determinar la relación que existe entre la concentración de Famotidina vs. respuesta analítica, expresada como absorbancia.

Calcular el valor de la pendiente (β_1), la ordenada en el origen (β_0), el coeficiente de determinación (r^2) y el intervalo de confianza para la pendiente (IC (β_1)).

Criterio de aceptación: El coeficiente de determinación debe ser mayor o igual a 0,98 y el intervalo de confianza para la pendiente no debe incluir el cero.





4.1.3 Exactitud del método.

Preparar seis muestras adicionadas del analito (Famotidina), utilizando la mitad de la muestra analítica que requiere el método (tableta).

Adicionar 5 mg del analito (sustancia de referencia) hasta completar el 100% de éste en la muestra (10 mg de Famotidina por tableta).

Las muestras son analizadas bajo las mismas condiciones, utilizando como referencia la sustancia empleada en la adición de la muestra.

Calcular el porcentaje de recobro de cada muestra adicionada, al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto de la cantidad adicionada expresada en porcentaje.

Criterio de aceptación: $IC(\mu)$ debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del porcentaje de recobro se incluya en el intervalo 97 – 103 %.

El CV del porcentaje de recobro no debe ser mayor de 3%.

4.1.4 Linealidad del método.

Preparar tres curvas con tres niveles de concentración de Famotidina (40%, 100% y 160%), utilizando la mitad de la muestra analítica que requiere el método.

Adicionar Famotidina sustancia de referencia hasta completar lo que representa el 100% de cada nivel en la muestra, manteniendo constante la cantidad de muestra en los tres niveles.

Analizar las muestras bajo las mismas condiciones utilizando como referencia la sustancia de referencia de Famotidina empleada en la adición de la muestra.

Determinar la cantidad recuperada de analito.

Criterio de aceptación: la relación cantidad adicionada vs. cantidad recuperada debe presentar un coeficiente de correlación mayor a 0,98, el intervalo de confianza para la pendiente ($IC(\beta_1)$) debe incluir la unidad, el intervalo de confianza para la ordenada al origen ($IC(\beta_0)$) debe incluir el cero y el coeficiente de variación (CV) del porcentaje de recobro no debe ser mayor de 3%.





En lo que respecta al porcentaje de recobro el intervalo de confianza para la media poblacional ($IC(\mu)$) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del por ciento de recobro se incluya en el intervalo de 97 a 103%.

4.1.5 Precisión del Método (Precisión intermedia)

Preparar por triplicado una muestra homogénea del producto que tenga un nivel cercano o igual al 100%, en dos días diferentes y por dos analistas diferentes.

Utilizar la misma sustancia de referencia de Famotidina y el mismo equipo.

Informar el contenido de todas las muestras.

Calcular la media (\bar{y}), desviación estándar (S) y coeficiente de variación (CV) empleando todos los resultados obtenidos.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación del contenido debe ser menor o igual a 3% para métodos espectrofotométricos.





4.1.6 Recursos Materiales

Sustancia de Referencia

Famotidina Lote 0405000030.

Muestra

Producto Innovador Lote. J12060

Reactivos

Agua destilada.

Fosfato de Potasio Monobásico R.A.

Material de vidrio

Buretas de 50 mL.

Matraces volumétricos de 50 mL.

Matraces volumétricos de 250 mL.

Matraz volumétrico de 25 mL.

Vaso de p. p de 250 mL

Celda de cuarzo de 1 cm.

Naves.

Pipetas volumétricas de 5 mL.

Matraz volumétrico de 1 L.

Material

Propipeta.

Espátula cromo – níquel.

Equipos

Balanza Analítica Oertling NA164

Espectrofotómetro Ocean Optics SAD 500 Modelo DT 1000 CE

Baño Ultrasónico Cole Parmer 8890

Potenciómetro Orion Research Analog pH meter/Mod. 301 N. Serie 46383





4.1.7 Preparación de soluciones y tratamiento de muestras

4.1.7.1 Solución de Fosfatos:

- 1) Pesar 13,6 gramos de fosfato de potasio monobásico.
- 2) Transferirlos a un matraz volumétrico de 1 L. Disolver con agua destilada y llevar a volumen.
- 3) Determinar su pH, este debe ser de 4,5.
 - Solución de referencia de Famotidina [100 ug/mL].
 1. Pesar con exactitud aproximadamente 25 mg de Famotidina sustancia de referencia.
 2. Transferirlos a un matraz volumétrico de 250 mL, y disolver con la solución de fosfatos pH 4,5.
 3. Sonicar en baño ultrasónico durante 5 minutos.
 4. Llevar a volumen con la solución de fosfatos.

4.1.7.2 Curva de calibración para la prueba de linealidad del sistema.

1. Preparar a partir de la solución de referencia de Famotidina [100 µg/mL] los siguientes niveles de concentración:

| Nivel | Alícuota de la solución patrón de Famotidina 100 µg/mL (mL) | Aforo en solución de Fosfatos pH 4,5 (mL). | Concentración (µg/mL) |
|-------|---|--|-----------------------|
| 40 | 2,0 | 50 | 4 |
| 60 | 3,0 | 50 | 6 |
| 80 | 4,0 | 50 | 8 |
| 100 | 5,0 | 50 | 10 |
| 160 | 4,0 | 25 | 16 |





2.- Repetir lo anterior por triplicado, identificando cada una de las replicas. Cada curva emplea una solución de referencia de Famotidina [100 µg/mL] diferente, es decir, con pesadas independientes.

4.1.7.3 Exactitud del método.

Solución de referencia de Famotidina [100 µg/mL]:

1. Pesar con exactitud 25 mg de Famotidina sustancia de referencia.
2. Transferirlos a un matraz volumétrico de 250 mL, disolver con la solución de fosfatos pH 4,5.
3. Sonicar en baño ultrasónico durante 5 minutos.
4. Llevar a volumen con la solución de fosfatos pH 4,5.

Preparación de la muestra.

1. Pesar no menos de 20 tabletas y calcular su peso promedio.
2. Triturar hasta polvo fino.

Por sextuplicado:

3. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 5 mg de Famotidina.
4. Transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL.
5. Disolver adicionando 50 mL de la solución de referencia de Famotidina [100 µg/mL].
6. Sonicar en baño ultrasónico durante 5 minutos.
7. Llevar a volumen con la solución de fosfatos pH 4,5.
8. Filtrar empleando papel filtro Walthman.
9. Tomar una alícuota de 5,0 mL del filtrado y transferirlos a un matraz volumétrico de 50 mL.
10. Llevar a volumen con la solución de fosfatos pH 4,5.
11. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia de Famotidina (100 µg/mL) y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 265 nm, empleando celdas de 1 centímetro y solución de fosfatos pH 4,5 como blanco de ajuste.





4.1.7.4 Linealidad del método.

Solución de referencia de Famotidina [100 µg/mL]:

1. Pesar con exactitud 25 mg de Famotidina sustancia de referencia.
2. Transferirlos a un matraz volumétrico de 250 mL, disolver con la solución de fosfatos pH 4,5.
3. Sonicar en baño ultrasónico durante 5 minutos.
4. Llevar a volumen con la solución de fosfatos pH 4,5.

Preparación de la muestra.

1. Pesar no menos de 20 tabletas y calcular su peso promedio.
2. Triturar hasta polvo fino.

Por sextuplicado:

3. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 2, 5 y 8 mg de Famotidina por separado.
5. Transferirlos cada uno a un matraz volumétrico de 100 mL diferente.
6. Disolver adicionando 20,0, 50,0 y 80,0 mL de la solución de referencia de Famotidina [100 µg/mL] respectivamente.
7. Sonicar en baño ultrasónico durante 5 minutos.
8. Llevar a volumen con la solución de fosfatos pH 4,5.
9. Filtrar el contenido de cada matraz por separado empleando papel filtro Walthman.
10. Tomar alícuotas de 5,0, 5,0 y 4,0 mL del filtrado y transferirlos a matraces volumétricos de 50, 50 y 25 mL respectivamente.
11. Llevar a volumen cada matraz volumétrico con la solución de fosfatos pH 4,5.
12. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia de Famotidina (100 µg/mL) y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 265 nm, empleando celdas de 1 centímetro y solución de fosfatos pH 4,5 como blanco de ajuste.
13. Repetir lo anterior por triplicado, identificando cada una de las réplicas. Cada curva emplea una solución de referencia de Famotidina [100 µg/mL] diferente.





4.1.7.5 Precisión del Método (Precisión intermedia)

Preparación de la muestra.

1. Pesar no menos de 20 tabletas y calcular su peso promedio.
2. Triturar hasta polvo fino.

El análisis se realiza por sextuplicado por dos analistas diferentes:

3. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 10 mg de Famotidina.
4. Transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL.
4. Disolver adicionando 50,0 mL de la solución de referencia de Famotidina [100 $\mu\text{g/mL}$].
6. Sonicar en baño ultrasónico durante 5 minutos.
7. Llevar a volumen con la solución de fosfatos pH 4,5.
8. Filtrar empleando papel filtro Walthman.
9. Tomar una alícuota de 5,0 mL del filtrado y transferirlos a un matraz volumétrico de 50 mL.
10. Llevar a volumen con la solución de fosfatos pH 4,5.
11. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia de Famotidina (100 $\mu\text{g/mL}$) y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 265 nm, empleando celdas de 1 centímetro y solución de fosfatos pH 4,5 como blanco de ajuste.





4.2 Evaluación de los Medicamentos.

Las pruebas de control de calidad que se realizaron a cada lote de muestras en estudio, fueron las siguientes:

- Dureza
- Friabilidad
- Tiempo de desintegración
- Valoración del principio activo

4.2.1 Dureza¹⁷

Esta prueba permite conocer la resistencia que ofrece la forma farmacéutica al astillamiento, agrietamiento o ruptura.

Se sometieron a la prueba 30 unidades de dosificación.

4.2.2 Friabilidad²²

Consiste en evaluar la capacidad que tienen las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales sin perder parte de su composición por formación de polvos, despostillado en los bordes, rompimiento y decapado de su estructura.

Para tabletas convencionales la pérdida en cuanto a su peso no debe ser mayor a 1%.

4.2.3 Tiempo de desintegración.^{8,22}

Es el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y que quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro.

Las condiciones de operación es de 29 ciclos por segundo y una temperatura de $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$.





4.2.4 Valoración.

Para la cuantificación del principio activo, en la forma farmacéutica.

Muestra

1. Pesar no menos de 20 tabletas y calcular su peso promedio.
2. Triturar hasta polvo fino.

Por triplicado:

3. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 10 mg de Famotidina por separado.
4. Transferir cada uno a un matraz volumétrico de 100 mL diferente.
5. Disolver adicionando 50 mL de la solución de fosfato de potasio monobásico 0.1M pH 4.5.
6. Sonicar en baño ultrasónico durante 5 minutos.
7. Llevar a volumen con la solución de fosfatos pH 4,5.
8. Filtrar empleando papel filtro Wathman.
9. Tomar una alícuota de 5,0 mL del filtrado y transferirlos a un matraz volumétrico de 50 mL.
10. Determinar la absorbancia de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 265 nm, empleando celdas de 1 centímetro y solución de fosfatos pH 4,5 como blanco de ajuste.

Referencia.

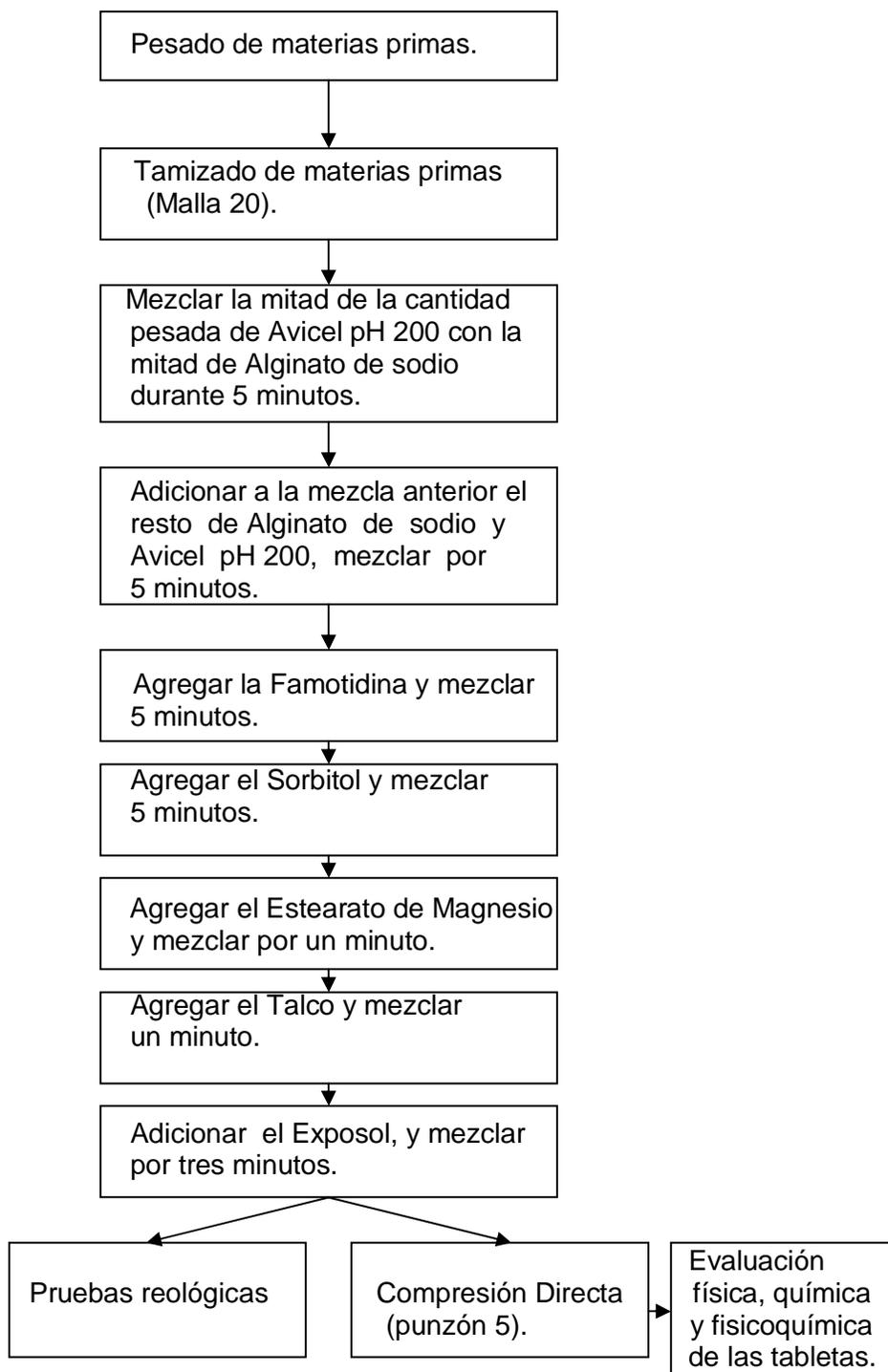
1. Preparar a partir de una solución de referencia de Famotidina [100 µg/mL] los siguientes niveles de concentración:

| Nivel | Alícuota de la solución patrón de Famotidina 100 µg/mL (mL) | Aforo en solución de Fosfatos pH 4,5 (mL). | Concentración (µg/mL) |
|-------|---|--|-----------------------|
| 40 | 2,0 | 50 | 4 |
| 60 | 3,0 | 50 | 6 |
| 80 | 4,0 | 50 | 8 |
| 100 | 5,0 | 50 | 10 |
| 160 | 3,0 | 25 | 12 |





4.3 PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS DE FAMOTIDINA TECFARM (10 mg).





4.4 Perfil de disolución.²²

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en solución con respecto al tiempo.

Recursos Materiales.

Tabletas comerciales de Famotidina de 10 mg Lote J01030 (producto innovador).

Tabletas de Famotidina de 10 mg (Lab. Tecnología Farmacéutica).

Patrón de referencia de Famotidina (Pureza 100.6%)

Buffer de fosfatos 0.1 M, pH 4.5 desgasificado.

Equipos.

Balanza Analítica Oertling NA164

Espectrofotómetro Ocean Optics SAD 500 Modelo DT 1000 CE

Baño Ultrasónico Cole Parmer 8890

Disolutor Vankel 1 Modelo VK 700 (Método 2)





Condiciones de trabajo.

| | |
|--|---|
| Aparato 2 (paletas) | 50 rpm |
| Tiempo. | 60 minutos |
| Medio de disolución Fosfato de Potasio Monobásico 0.1M ²² | 900 mL |
| Temperatura. | 37 ± 0.5 °C |
| Tiempos de muestreo. | 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 minutos |
| Método Analítico. | Detección al UV a 265 nm |
| Altura de las paletas respecto al fondo del vaso | 25 ± 2mm. |

4.4.1 Procedimiento

Perfil de disolución.

1. Conectar cada una de las seis jeringas con la manguera de plástico y el filtro, formando las tres piezas juntas una unidad. Identificar cada unidad de filtración con el número correspondiente (vaso a muestrear).
2. Colocar una tableta en cada vaso y encender el control de agitación.
3. De cada uno de los vasos tomar con una jeringa, una muestra filtrada de 5,0 mL (con filtro de teflón 35 µm) de la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta y a una distancia de a lo menos 1 cm de las paredes del vaso, sin reposición del medio (antes de tomar cada una de las alícuotas, se purgaron el filtro y el muestreador).
4. Vaciar las muestras en los tubos de ensayo previamente identificados.
5. Determinar la absorbancia de las muestras leyendo en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 265 nm.





6. Determinar la cantidad de Famotidina disuelta interpolando los valores de absorbancia en la curva patrón (preparada el mismo día), ajustada por mínimos cuadrados.

Curva Patrón.

1. Preparar a partir de la solución de referencia de Famotidina [100 µg/mL] los siguientes niveles de concentración:

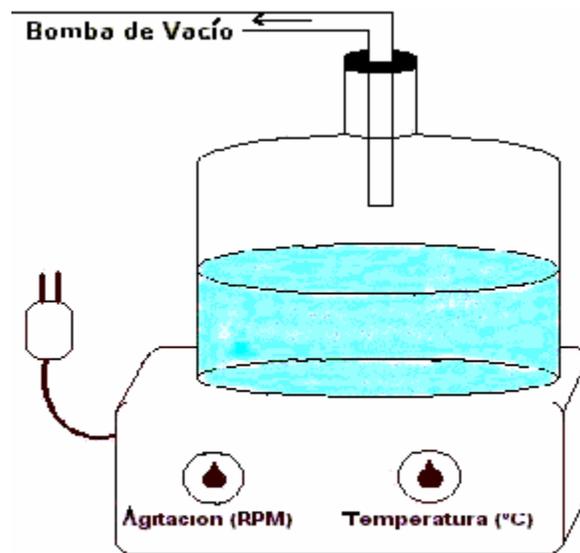
| Nivel | Alícuota de la solución patrón de Famotidina 100 µg/mL (mL) | Aforo en solución de Fosfatos pH 4,5 (mL). | Concentración (µg/mL) |
|-------|---|--|-----------------------|
| 40 | 2,0 | 50 | 4 |
| 60 | 3,0 | 50 | 6 |
| 80 | 4,0 | 50 | 8 |
| 100 | 5,0 | 50 | 10 |
| 160 | 3,0 | 25 | 12 |





4.5 Desgasificación del medio de disolución.

1. Colocar la solución de fosfato de potasio monobásico 0.1 M pH 4.5 en un garrafón de vidrio del equipo desgasificador.



2. Colocar con cuidado el agitador magnético dentro del garrafón.
3. Conectar el equipo al vacío.
4. Desgasificar un tiempo de 60 minutos para eliminar completamente el aire.





CAPÍTULO V
RESULTADOS Y DISCUSIÓN





5.1 Precisión del sistema

Los resultados correspondientes a esta prueba son los que se presentan en la siguiente tabla.

| Réplica | Peso Famotidina(mg) | Absorbancia (y) |
|---------|---------------------|-----------------|
| 1 | 25,1 | 0,330 |
| 2 | 25,2 | 0,334 |
| 3 | 25,1 | 0,333 |
| 4 | 25,2 | 0,337 |
| 5 | 25,0 | 0,330 |
| 6 | 25,0 | 0,327 |

Calculo de Σy y Σy^2 .

$$\Sigma y = (0,330 + 0,334 + 0,333 + 0,337 + 0,330 + 0,327) = 1,9910$$

$$\Sigma y^2 = (0,330^2 + 0,334^2 + 0,333^2 + 0,337^2 + 0,330^2 + 0,327^2)$$

$$\Sigma y^2 = 0,6607$$

$$n = 6$$

Calculo de \bar{y} y **S**:

$$\bar{y} = \Sigma y / n = 1,9910 / 6 = 0,3318$$

$$S = \sqrt{\frac{n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2}{n(n-1)}} = \sqrt{\frac{6(0,6608) - (1,9910)^2}{6(6-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{3,9648 - 3,9641}{30}} = \sqrt{2,3333 \times 10^{-5}}$$

$$S = 5 \times 10^{-3}$$





Cálculo de CV:

$$CV = (S / \bar{y}) 100 = (5 \times 10^{-3} / 0,3318) * 100 = 1,5 \%$$

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación de la respuesta del compuesto de interés debe ser menor o igual a 1,5 por ciento para métodos físico - químicos.

Se aprecia con los resultados de la tabla anterior que el sistema es preciso, ya que la respuesta analítica de las 6 réplicas tienen un coeficiente de variación igual al 1,5%.

5.2 Linealidad del sistema

La concentración de las soluciones de Famotidina son mayores ya que se considero la pureza del estándar.

| Replica | Absorbancia _{265.54 nm} | | | | |
|---------|----------------------------------|----------------|-------------|------------|-------------|
| | 4,024 µg/mL | 6,036 µg/mL | 8,048 µg/mL | 10,06µg/mL | 16,096µg/mL |
| 1 | 0,131 | 0,213 | 0,254 | 0,326 | 0,519 |
| 2 | 0,129 | 0,204 | 0,269 | 0,336 | 0,522 |
| 3 | 0,138 | 0,198 | 0,262 | 0,325 | 0,514 |

Cálculo de Σx , Σy , Σx^2 , Σy^2 y Σxy .

$$\Sigma x = (4,024 + 4,024 + 4,024 + 6,036 + 6,036 + 6,036 + 8,048 + 8,048 + 8,048 + 10,06 + 10,06 + 10,06 + 16,096 + 16,096 + 16,096)$$

$$\Sigma x = 132,792$$

$$\Sigma y = (0,131 + 0,129 + 0,138 + 0,213 + 0,204 + 0,198 + 0,254 + 0,269 + 0,262 + 0,326 + 0,336 + 0,325 + 0,519 + 0,522 + 0,514)$$

$$\Sigma y = 4,34$$

$$\Sigma x^2 = (4,024^2 + 4,024^2 + 4,024^2 + 6,036^2 + 6,036^2 + 6,036^2 + 8,048^2 + 8,048^2 + 8,048^2 + 10,06^2 + 10,06^2 + 10,06^2 + 16,096^2 + 16,096^2 + 16,096^2)$$





$$\Sigma x^2 = (16,1926 + 16,926 + 16,1926 + 36,4333 + 36,4333 + 36,4333 + 64,7703 + 64,7703 + 64,7703 + 101,2036 + 101,2036 + 101,2036 + 259,0812 + 259,0812 + 259,0812)$$

$$\Sigma x^2 = 1433,0430$$

$$\Sigma y^2 = (0,131^2 + 0,129^2 + 0,138^2 + 0,213^2 + 0,204^2 + 0,198^2 + 0,254^2 + 0,269^2 + 0,262^2 + 0,326^2 + 0,336^2 + 0,325^2 + 0,519^2 + 0,522^2 + 0,514^2)$$

$$\Sigma y^2 = (0,172 + 0,0166 + 0,0190 + 0,0454 + 0,0416 + 0,0392 + 0,0645 + 0,0724 + 0,0686 + 0,1063 + 0,1129 + 0,1056 + 0,2694 + 0,2725 + 0,2642)$$

$$\Sigma y^2 = 1,5154$$

$$\Sigma xy = (0,131 \cdot 4,024) + (0,129 \cdot 4,024) + (0,138 \cdot 4,024) + (0,213 \cdot 6,036) + (0,204 \cdot 6,036) + (0,198 \cdot 6,036) + (0,254 \cdot 8,048) + (0,269 \cdot 8,048) + (0,262 \cdot 8,048) + (0,326 \cdot 10,06) + (0,336 \cdot 10,06) + (0,325 \cdot 10,06) + (0,519 \cdot 16,096) + (0,522 \cdot 16,096) + (0,514 \cdot 16,096)$$

$$\Sigma xy = (0,5271 + 0,5191 + 0,5553 + 1,2857 + 1,2313 + 1,1951 + 2,0442 + 2,1649 + 2,1086 + 3,2796 + 3,3802 + 3,2695 + 8,3538 + 8,4021 + 8,2733)$$

$$\Sigma xy = 46,5899$$

$$n = 15$$

Cálculo de β_1 , β_0 y r^2 .

- Pendiente

$$\beta_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$\beta_1 = \frac{[15 \cdot 46,5899] - [132,792 \cdot 4,34]}{[15 \cdot 1433,0430] - [132,792]^2}$$

$$\beta_1 = \frac{[698,8485] - [576,3173]}{[21495,6450] - [17633,7153]}$$





$$\beta_1 = \frac{[122,5312]}{[3861,9297]}$$

$$\beta_1 = 0,0317$$

- **Ordenada al origen (β_0):**

$$\beta_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

$$\beta_0 = \frac{4,34 - (0,0317 \times 132,792)}{15}$$

$$\beta_0 = \frac{4,34 - 4,2095}{15}$$

$$\beta_0 = \frac{0,1305}{15}$$

$$\beta_0 = 0,0087$$

- **Coeficiente de Determinación:**

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

$$r^2 = \frac{[(15 \times 46,5899) - (132,792 \times 4,34)]^2}{((15 \times 1433,0430) - (132,792)^2)((15 \times 1,5154) - (4,34)^2)}$$

$$r^2 = \frac{[(698,8485) - (576,3173)]^2}{((21495,645) - (17633,7153))(22,731 - (18,8356))}$$

$$r^2 = \frac{(122,5312)^2}{(3861,9297)(3,8954)}$$





$$r^2 = \frac{15013,8950}{15043,7609}$$

$$r^2 = 0,9980$$

- Intervalo de Confianza para la pendiente $IC(\beta_1)$.

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0,975,n-2} S_{b1}$$
$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$
$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{1,5154 - (0,0317 \times 46,5899) - (0,0087 \times 4,34)}{15-2}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{1,5154 - 1,4769 - 0,0377}{13}}$$

$$S_{y/x} = 7,84 \times 10^{-3}$$





$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{b1} = 7,84 \times 10^{-3} \sqrt{\frac{1}{1433,0430 - \frac{(132,792)^2}{15}}}$$

$$S_{b1} = 7,84 \times 10^{-3} \sqrt{\frac{1}{1433,0430 - 1175,5810}}$$

$$S_{b1} = 7,84 \times 10^{-3} \sqrt{\frac{1}{257,462}}$$

$$S_{b1} = 7,84 \times 10^{-3} (0,0039)$$

$$S_{b1} = 3 \times 10^{-5}$$

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0,975, n-2} S_{b1}$$

$$IC(\beta_1) = 0,0317 \pm 2,1604(3 \times 10^{-5})$$

$$IC(\beta_1) = 0,0317 \pm 6,5 \times 10^{-5}$$

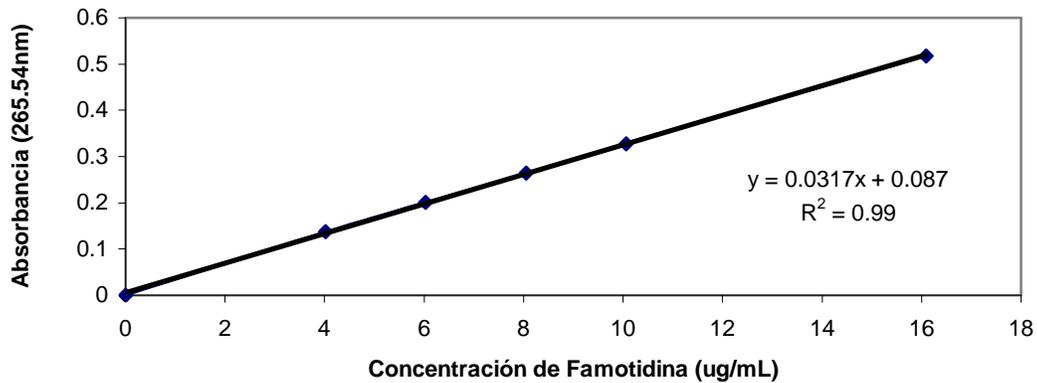
$$0,0316 \leq IC(\beta_1) \leq 0,0318$$





Relación concentración de Famotidina vs. respuesta analítica, expresada como absorbancia.

Gráfico Concentración de Famotidina vs. Absorbancia



Al hacer el análisis de los valores de la respuesta analítica (Absorbancia) contra la concentración de Famotidina se observa que estadísticamente existe una relación significativa entre los $\mu\text{g/mL}$ adicionados de Famotidina y la respuesta analítica (Absorbancia $\lambda = 265\text{nm}$). Este modelo describe una relación que se ajusta a una línea recta con un coeficiente de correlación de 0,99. Este último es mayor a 0,98 cumpliendo así con el criterio de aceptación establecido para esta prueba, siendo:

$$\text{Pendiente}(\beta_1) = 0,0317$$

$$\text{Ordenada al origen } (\beta_0) = 0,0087$$

$$0,0316 \leq \text{IC}(\beta_1) \leq 0,0318$$





El Intervalo de Confianza para la pendiente $IC(\beta_1)$ no incluye el cero. Cumpliendo con el criterio de aceptación, este comportamiento lineal es observado en el intervalo de concentración de Famotidina de 4,024 a 16,096 $\mu\text{g/mL}$.

Por lo que de acuerdo a lo expuesto anteriormente se cumple con los criterios de aceptación establecidos para esta prueba.

5.3 Exactitud del método.

- Peso promedio

| Tableta | Peso(mg) | Tableta | Peso(mg) |
|---------|----------|---------|----------|
| 1 | 160,1 | 11 | 159,0 |
| 2 | 157,4 | 12 | 160,1 |
| 3 | 160,2 | 13 | 161,8 |
| 4 | 156,8 | 14 | 159,7 |
| 5 | 158,1 | 15 | 159,2 |
| 6 | 157,8 | 16 | 155,2 |
| 7 | 163,2 | 17 | 156,4 |
| 8 | 157,4 | 18 | 153,1 |
| 9 | 156,0 | 19 | 158,2 |
| 10 | 156,2 | 20 | 157,6 |

$$\text{Peso promedio} = (160,1 + 157,4 + 160,2 + 156,8 + 158,1 + 157,8 + 163,2 + 157,4 + 156,0 + 156,2 + 159,0 + 160,1 + 161,8 + 159,7 + 159,2 + 155,2 + 156,4 + 153,1 + 158,2 + 157,6)/20$$

$$\text{Peso promedio} = 158,2 \text{ mg / tableta}$$





Curva patrón

Cantidad de Famotidina: 0,0256 gramos

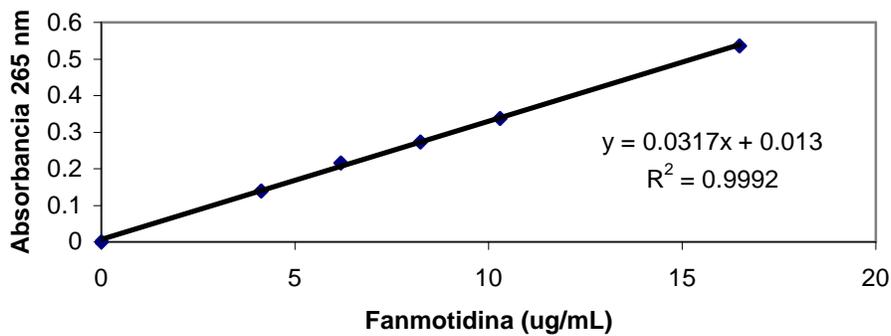
$0,0256\text{gramos} (1000\text{mg}/1\text{ gramo})(100,6/100) = 25,7536\text{ mg Famotidina}$

El contenido real de Famotidina en la muestra pesada es de 25,7536 mg (tomando en cuenta la pureza del estándar).

La concentración real de la solución patrón es:

$25,7536\text{ mg} (1000\mu\text{g}/1\text{mg})(1/250\text{ mL}) = 103,01\ \mu\text{g}/\text{mL}$

| | Concentración Famotidina ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | Absorbancia |
|---|---|-------------|
| 1 | 4,1204 | 0,139 |
| 2 | 6,1806 | 0,216 |
| 3 | 8,2408 | 0,273 |
| 4 | 10,301 | 0,338 |
| 5 | 16,4816 | 0,535 |





▪ Muestras

| Concentración | Absorbancia |
|---------------|-------------|
| 1 | 0,340 |
| 2 | 0,333 |
| 3 | 0,324 |
| 4 | 0,343 |
| 5 | 0,336 |
| 6 | 0,327 |

Cálculo:

$$(y-0,013)/0,0317 = x \text{ (Concentración Famotidina)}$$

$$(0,340-0,013)/0,0317 = 10,3154 \cong 10,3 \mu\text{g/mL}$$

$$10,3\mu\text{g/mL}(50\text{mL}/5\text{mL})(100\text{mL})(1\text{mg}/1000 \mu\text{g})=10,3 \text{ mg Famotidina recuperados.}$$

$$\% \text{ Recobro} = (\text{cantidad recuperada} / \text{cantidad adicionada}) * 100$$

$$\% \text{ Recobro} = (10,3/10,1) * 100 = 101,9802 \cong 101,98$$

| Muestra | Cantidad adicionada de Famotidina (mg) | Cantidad recuperada de Famotidina (mg) | % Recobro (Y) | Y ² |
|---------|--|--|---------------------|--------------------------|
| 1 | 10,1 | 10,3 | 101,98 | 10399,9204 |
| 2 | 10,2 | 10,1 | 99,02 | 9804,9604 |
| 3 | 10,1 | 9,8 | 97,03 | 9414,8209 |
| 4 | 10,3 | 10,4 | 100,97 | 10194,9409 |
| 5 | 10,4 | 10,2 | 98,08 | 9619,6864 |
| 6 | 10,0 | 9,9 | 99,00 | 9801 |
| | | | $\Sigma y = 596,08$ | $\Sigma y^2 = 59235,329$ |

Media Aritmética del % Recobro:

$$\bar{Y} = (101,98+99,02+97,03+100,97+98,08+99,00)/6$$

$$\bar{Y} = 99,35$$





Desviación estándar:

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{6(59235,329) - (596,08)^2}{6(5)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{355411,974 - 355311,3664}{30}}$$

$$S = \sqrt{\frac{100,6076}{30}}$$

$$S = 1,8313$$

Coefficiente de Variación:

$$CV = (S / \bar{Y}) * 100$$

$$CV = (1,8313 / 99,35) * 100 = 1,84\%$$

Intervalo de Confianza para la media poblacional:

$$IC(\mu) = \bar{y} \pm t_{0,975,n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$IC(\mu) = 99,35 \pm 2,5706 (1,8313 / \sqrt{6})$$

$$IC(\mu) = 99,35 \pm 2,5706(0,7676)$$

$$IC(\mu) = 99,35 \pm 1,92$$

$$97,43 \leq \mu \leq 101,27$$

Se observa que los porcentajes de recuperación a un nivel de 100% de concentración cumplen con los criterios especificados para esta prueba: un coeficiente de variación de 1,84, menor al 3% especificado y el intervalo de confianza para la media poblacional incluye el valor del cien por ciento.





5.4 Linealidad del método.

Peso promedio = 158,2 mg / tableta

Curva patrón

Cantidad de sustancia de referencia Famotidina: 0,0271 gramos

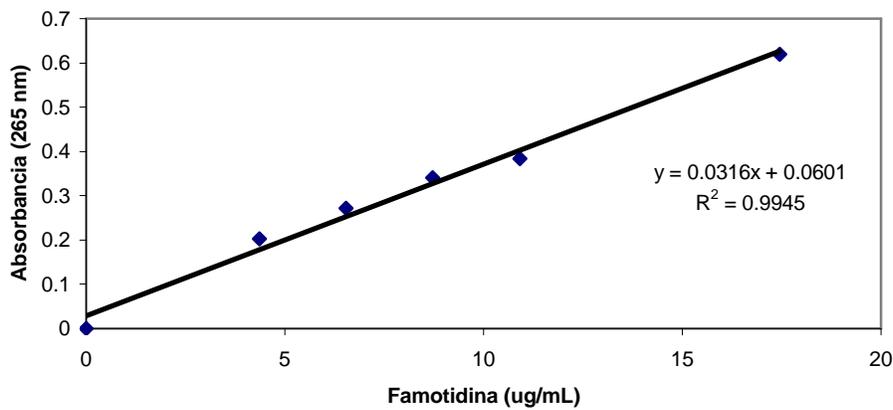
$0,0271 \text{ gramos} (1000 \text{ mg} / 1 \text{ gramo}) (100,6 / 100) = 27,2626 \text{ mg Famotidina}$

El contenido real de Famotidina en la muestra pesada es de 27,2626 mg (tomando en cuenta la pureza del estándar).

La concentración real de la solución patrón es:

$27,2626 \text{ mg} (1000 \mu\text{g} / 1 \text{ mg}) (1 / 250 \text{ mL}) = 109,05 \mu\text{g} / \text{mL}$

| | Concentración Famotidina ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | Absorbancia |
|---|--|-------------|
| 1 | 4,36 | 0,202 |
| 2 | 6,54 | 0,271 |
| 3 | 8,72 | 0,340 |
| 4 | 10,91 | 0,384 |
| 5 | 17,45 | 0,620 |





▪ Muestras

| Muestra | Absorbancia |
|---------|-------------|
| 1 | 0,190 |
| 2 | 0,194 |
| 3 | 0,189 |
| 4 | 0,385 |
| 5 | 0,379 |
| 6 | 0,388 |
| 7 | 0,577 |
| 8 | 0,572 |
| 9 | 0,569 |

Cálculo:

$(y-0,0601)/0,0316 = x$ (Concentración Famotidina)

$(0,190-0,0601)/0,0316 = 4,1108 \cong 4,1 \mu\text{g/mL}$

$4,1 \mu\text{g/mL}(50\text{mL}/5\text{mL})(100\text{mL})(1\text{mg}/1000 \mu\text{g}) = 4,1 \text{ mg Famotidina recuperados.}$

% Recobro = $(\text{cantidad recuperada} / \text{cantidad adicionada}) * 100$

% Recobro = $(4,1/4,2) * 100 = 97,6190 \% \cong 97,6\%$

| Muestra | Cantidad adicionada de Famotidina (mg) | Cantidad recuperada de Famotidina (mg) | % Recobro (Y) |
|---------|--|--|---------------|
| 1 | 4,2 | 4,1 | 97,6 |
| 2 | 4,2 | 4,2 | 100,0 |
| 3 | 4,2 | 4,1 | 97,6 |
| 4 | 10,4 | 10,3 | 99,0 |
| 5 | 10,4 | 10,1 | 97,1 |
| 6 | 10,4 | 10,3 | 99,0 |
| 7 | 16,1 | 16,4 | 101,9 |
| 8 | 16,1 | 16,2 | 100,6 |
| 9 | 16,1 | 16,1 | 100,0 |





$$\Sigma x = 4,2+4,2+4,2+10,4+10,4+10,4+16,1+16,1+16,1$$
$$\Sigma x = 92,1$$

$$\Sigma y = 4,1+4,2+4,1+10,3+10,1+10,3+16,4+16,2+16,1$$
$$\Sigma y = 91,8$$

$$\Sigma x^2 = (4,2)^2+(4,2)^2+(4,2)^2+(10,4)^2+(10,4)^2+(10,4)^2+(16,1)^2+(16,1)^2+(16,1)^2$$
$$\Sigma x^2 = 1155,03$$

$$\Sigma y^2 = (4,1)^2+(4,2)^2+(4,1)^2+(10,3)^2+(10,1)^2+(10,3)^2+(16,4)^2+(16,2)^2+(16,1)^2$$
$$\Sigma y^2 = 1156,06$$

$$\Sigma xy = (4,2 \times 4,1)+(4,2 \times 4,2)+(4,2 \times 4,1)+(10,4 \times 10,3)+(10,4 \times 10,1)+(10,4 \times 10,3)+(16,1 \times 16,4)+(16,1 \times 16,2)+(16,1 \times 16,1)$$
$$\Sigma xy = 1155,43$$

$$n = 9$$

Cálculo de β_1 , β_0 y r^2 .

- Pendiente

$$\beta_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$\beta_1 = \frac{[9 \times 1155,43] - [92,1 \times 91,8]}{[9 \times 1155,03] - [92,1]^2}$$

$$\beta_1 = \frac{[10398,87] - [8454,78]}{[10395,27] - [8482,41]}$$

$$\beta_1 = \frac{[1944,09]}{[1912,86]}$$

$$\beta_1 = 1,0163$$





- Ordenada al origen (β_0):

$$\beta_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

$$\beta_0 = \frac{91,8 - (1,0163 \times 92,1)}{9}$$

$$\beta_0 = \frac{91,8 - 93,6012}{9}$$

$$\beta_0 = \frac{-1,8012}{9}$$

$$\beta_0 = -0,2001$$

- Coeficiente de Determinación:

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

$$r^2 = \frac{[(9 \times 1155,43) - (92,1 \times 91,8)]^2}{((9 \times 1156,06) - (92,1)^2)((9 \times 1156,06) - (91,8)^2)}$$

$$r^2 = \frac{[(10398,87) - (8454,78)]^2}{((10404,54) - (8482,41))((10404,54) - (8427,24))}$$

$$r^2 = \frac{(1944,09)^2}{(1922,13)(1977,3)}$$

$$r^2 = \frac{3779485,9281}{3800627,649}$$

$$r^2 = 0,9944$$

este coeficiente de correlación es mayor a 0,98.





- Intervalo de Confianza para la pendiente IC(β_1).

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0,975,n-2} S_{b1}$$
$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$
$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{1156,06 - (1,0163 \times 1155,43) - (-0,2001 \times 91,8)}{9-2}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{1156,06 - 1174,263509 + 18,36918}{7}}$$

$$S_{y/x} = 0,1538$$

$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{b1} = 0,1538 \sqrt{\frac{1}{1155,03 - \frac{(92,1)^2}{9}}}$$

$$S_{b1} = 0,1538 \sqrt{\frac{1}{1155,03 - 942,49}}$$





$$S_{b1} = 0,1538 \sqrt{\frac{1}{212,54}}$$

$$S_{b1} = 0,1538 (0,0686)$$

$$S_{b1} = 0,0106$$

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0,975,n-2} S_{b1}$$

$$IC(\beta_1) = 1,0163 \pm 2,3646(0,0106)$$

$$IC(\beta_1) = 1,0163 \pm 0,0251$$

$$0,9912 \leq IC(\beta_1) \leq 1,0414$$

El intervalo incluye la unidad.

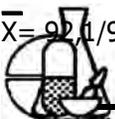
- Intervalo de Confianza para la ordenada al origen $IC(\beta_0)$.

$$IC(\beta_0) = b_0 \pm t_{0,99,n-2} S_{b0}$$

$$S_{b0} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(\bar{x})^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$\bar{X} = \sum x/n$$

$$\bar{X} = 92,1/9 = 10,2333$$





$$S_{b_0} = 0,1538 \sqrt{\frac{1}{9} + \frac{10,2333}{1155,03 - (92,1)^2/9}}$$

$$S_{b_0} = 0,1538 \sqrt{(1/9) + 0,0481}$$

$$S_{b_0} = 0,1538 (0,3990)$$

$$S_{b_0} = 0,0614$$

$$IC(\beta_0) = -0,2001 \pm 3.499 (0,0614)$$

$$IC(\beta_0) = -0,2001 \pm 0.2148$$

$$-0.4149 \leq IC(\beta_0) \leq 0.0147$$

El intervalo de confianza incluye el cero.

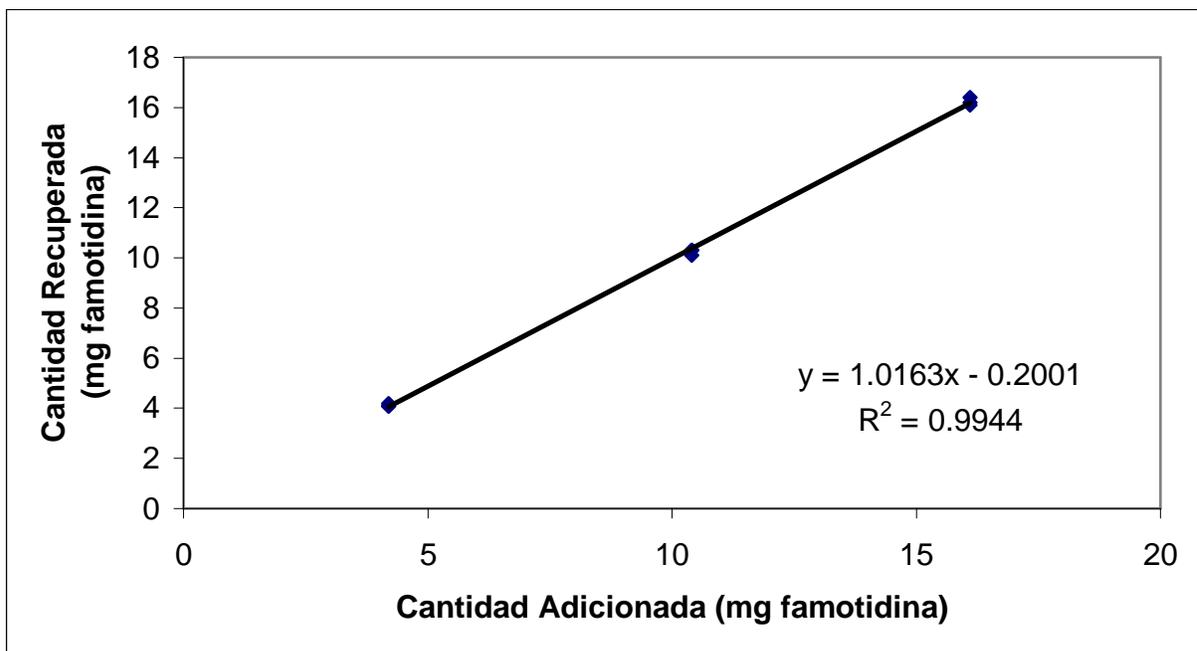




- Coeficiente de Variación del porcentaje de recobro

$$\bar{Y} = 91,8/9 = 10,2$$

$CV_{y/x} = (0,1538/10,2)100 = 1,51\%$, este coeficiente es menor al especificado (3%)



- Intervalo de confianza para la media poblacional.

Media aritmética

$$Y = \sum y/n$$

$$\bar{Y} = 892,92 / 9 = 99,2133$$

Desviación estándar (S)

$$S = \sqrt{\frac{n(88609,3104) - (892,92)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{797483,7936 - 797306,1264}{9(8)}}$$





$$S = \sqrt{\frac{10404,54 - 8427,24}{72}}$$

$$S = 1,5709$$

$$CV = (S/\bar{Y}) * 100$$

$$CV = (1,5709/99,2133) * 100 = 1,6\%, \text{ este coeficiente es menor al especificado (3\%)}$$

$$IC(\mu) = 99,2133 \pm 2,3060(1,5709/\sqrt{9})$$

$$IC(\mu) = 99,2133 \pm 2,3060(1,2074)$$

$$IC(\mu) = 99,2133 \pm 2,7842$$

$$96,4291 \leq IC(\mu) \leq 101,9975$$

El intervalo incluye el valor de 100%.

Al hacer el análisis de los valores de recobro obtenidos durante la experimentación la relación cantidad adicionada vs. cantidad recuperada presenta un coeficiente de correlación de 0,99, que es mayor al especificado, el intervalo de confianza para la pendiente incluye la unidad y el coeficiente de variación es de 1,6%, (menor al 3%).

En lo que respecta al porcentaje de recobro el intervalo de confianza para la media poblacional ($IC(\mu)$) incluye el 100%.

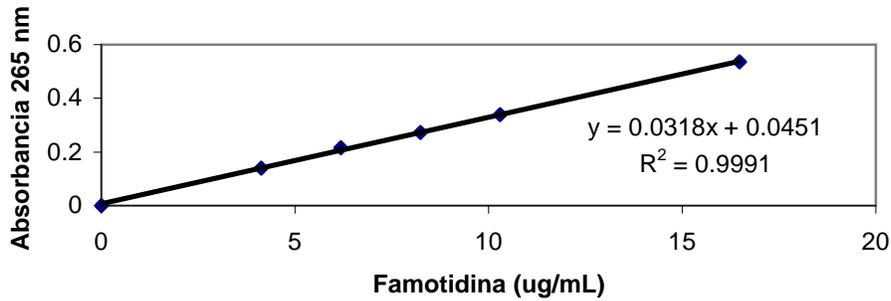
Por lo que de acuerdo a lo expuesto anteriormente y con base a los estudios de exactitud y linealidad del método, podemos concluir que el método analítico es exacto.

Por definición un método analítico es específico al placebo analítico o a los otros componentes de la muestra si dicho método es exacto y lineal. Por lo que podemos concluir que nuestro diseño analítico es también específico.





5.5 Precisión del Método (Precisión intermedia)



| DÍA | | ANALISTA | |
|-----|--|----------|-------|
| | | 1 | 2 |
| | | 1 | 0,350 |
| | | 0,366 | 0,360 |
| | | 0,356 | 0,361 |
| 2 | | 0,351 | 0,370 |
| | | 0,360 | 0,357 |
| | | 0,347 | 0,367 |

Cálculo:

$$(y-0,0451)/0,0318 = x \text{ (Concentración Famotidina)}$$

$$(0,351-0,0451)/0,0318 = 9,6194 \cong 9,6 \mu\text{g/mL}$$

$$\mu\text{g/mL}(50\text{mL}/5\text{mL})(100\text{mL})(1\text{mg}/1000 \mu\text{g}) = \text{mg Famotidina recuperados.}$$

| DÍA | | ANALISTA (Contenido en mg Famotidina/ tableta) | |
|-----|--|---|------|
| | | 1 | 2 |
| | | 1 | 9,6 |
| | | 10,1 | 9,9 |
| | | 9,8 | 9,9 |
| 2 | | 9,6 | 10,2 |
| | | 9,9 | 9,8 |
| | | 9,5 | 10,1 |





$$\Sigma y = 9,6 + 10,1 + 9,8 + 9,6 + 9,9 + 9,5 + 10,1 + 9,9 + 9,9 + 10,2 + 9,8 + 10,1$$
$$\Sigma y = 118,5$$

$$\Sigma y^2 = (9,6)^2 + (10,1)^2 + (9,8)^2 + (9,6)^2 + (9,9)^2 + (9,5)^2 + (10,1)^2 + (9,9)^2 + (9,9)^2 + (10,2)^2 + (9,8)^2 + (10,1)^2$$
$$\Sigma y^2 = 1170,75$$

$$\bar{Y} = \Sigma y / N = 118,5 / 12 = 9,875$$

$$S = \sqrt{\frac{(12 \times 1170,75) - (118,5)^2}{12(11)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{14049 - 14042,25}{132}}$$

$$S = 0,2261$$

$$CV = (S/\bar{Y}) * 100$$

$$CV = (0,2261/9,875) * 100 = 2,3\%$$

El coeficiente de variación del contenido obtenido a partir de los datos anteriores es menor al 3% especificado para métodos espectrofotométricos, por lo que el método es reproducible.





ANÁLISIS DE VARIANZA

| ANALISTA (Contenido en mg Famotidina/ tableta) | |
|---|------|
| 1 | 2 |
| 9,6 | 10,1 |
| 10,1 | 9,9 |
| 9,8 | 9,9 |
| 9,6 | 10,2 |
| 9,9 | 9,8 |
| 9,5 | 10,1 |

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2$$

$$H_a : \mu_1 \neq \mu_2$$

Regla de decisión:

Si la F calculada es mayor a la F de tablas para el nivel 5 por 100 se rechaza la hipótesis nula. Y se acepta H_a .

| ANALISTA1 (X1) | ANALISTA2 (X2) | (X1) ² | (X2) ² |
|--------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| 9.6 | 10.1 | 92.16 | 102.01 |
| 10.1 | 9.9 | 102.01 | 98.01 |
| 9.8 | 9.9 | 96.04 | 98.01 |
| 9.6 | 10.2 | 92.16 | 104.04 |
| 9.9 | 9.8 | 98.01 | 96.04 |
| 9.5 | 10.1 | 90.25 | 102.01 |
| $\Sigma X1 = 58.5$ | $\Sigma X2 = 60$ | $\Sigma(X1)^2 = 570.63$ | $\Sigma(X2)^2 = 600.12$ |
| $\mu1 = 9.75$ | $\mu2 = 10$ | | |





SUMA TOTAL DE CUADRADOS:

$$\Sigma X^2 = \Sigma X^2 - \frac{(\Sigma X)^2}{N}$$

$$\Sigma X^2 = (570.63 + 600.12) - (58.5 + 60)/12$$

$$\Sigma X^2 = 1170.75 - 1170.1875$$

$$\Sigma X^2 = 0.5625$$

SUMA DE CUADRADOS “ENTRE” GRUPOS:

$$\Sigma X^2_e = [\Sigma (\Sigma X)^2/n] - (\Sigma XT)^2/N$$

$$\Sigma X^2_e = (3422.25/6 + 3600/6) - 14042.25/12$$

$$\Sigma X^2_e = (570.375 + 600) - 1170.1875$$

$$\Sigma X^2_e = 1170.375 - 1170.1875$$

$$\Sigma X^2_e = 0.1875$$

SUMA DE CUADRADOS “DENTRO” DE LOS GRUPOS:

$$\Sigma X^2_d = \Sigma X^2_t - \Sigma X^2_e$$

$$\Sigma X^2_d = 0.5625 - 0.1875$$

$$\Sigma X^2_d = 0.375$$

| Origen de variación | gl | Suma de cuadrados | Cuadrados medios | F calculada | F tablas 0.05 |
|------------------------|----|-------------------|------------------|-------------|------------------|
| “Entre” grupos. | 1 | 0.1875 | 0.1875 | 5.05 | 4.96 |
| “Dentro” de los grupos | 10 | 0.375 | 0.0375 | | |
| Total | 11 | 0.5625 | | | |

El valor de la F se interpreta mediante una tabla de distribución F de Snedecor. Para el nivel 5 por 100, se lee el valor de 4.96.





Como el valor calculado de F es superior a 4.96, se rechaza la hipótesis nula (H_0), esto es, existe una diferencia significativa de las medias de los analistas al nivel 5 por 100, aun cuando el método es reproducible.

EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

5.6 Reología.

Para llevar a cabo el desarrollo de las tabletas es necesario conocer las características y el comportamiento reológico del principio activo con el fin de elegir adecuadamente los excipientes que se usarán en la formulación; así como también el comportamiento de la formulación resultante con el fin de prevenir problemas en el proceso de compresión.

Los resultados obtenidos de la reología del principio activo son:

| | |
|--------------------------------------|-------------------|
| Distribución de tamaño de partícula. | Malla 40 (62.41%) |
| Densidad aparente(g/mL) | 0.22 |
| Densidad compactada(g/mL) | 0.32 |
| % Compresibilidad | 50.45 |
| Velocidad de flujo(g/seg) | 0.24 |
| Ángulo de reposo | No fluye |

Debido a que no tiene ángulo de reposo y el % de compresibilidad es de 50.45, podemos ver que presenta un flujo pésimo. Para mejorar esto, debemos adicionar excipientes que mejoren por mucho estos parámetros.

Con base a esto y al tiempo de desintegración, se eligieron los siguientes excipientes y su proporción:

| | |
|-----------------------|--------|
| Famotidina | 20.6 % |
| Avicel pH 200 | 13.0% |
| Alginato de Sodio | 13.0% |
| Sorbitol | 46.4% |
| Talco | 2.0% |
| Estearato de Magnesio | 2.0% |
| Explosol | 3.0% |





Perfil reológico del principio activo con excipientes.

| | |
|--------------------------------------|------------------|
| Distribución de tamaño de partícula. | Malla 40 (49.2%) |
| Densidad aparente (g/mL) | 0.58 |
| Densidad compactada (g/mL) | 0.68 |
| % Comprensibilidad | 15.25 |
| Velocidad de flujo (g/seg) | 1.6 |
| Ángulo de reposo | 22.47 |

En lo que respecta a la etapa de compresión, se obtuvieron los siguientes resultados.

| | | |
|-------------|------------------------------------|---|
| Formulación | Apariencia | Tabletas color crema, superficie lisa y libre de fisuras. |
| | Dimensiones (mm) | 0.51 x 0.17 |
| | Peso promedio (mg) | 48.7 |
| | Dureza | 3.8 |
| | % Friabilidad | 1.73 |
| | Tiempo de desintegración (minutos) | 18.1 |

Los resultados de peso promedio y la valoración para las tabletas de Famotidina se muestran en la tabla siguiente.

| | INNOVADOR LOTE J01030 | TECFARM |
|-------------------|-----------------------|---------|
| Peso promedio(mg) | 160.0 | 48.7 |
| Valoración(%) | 99.7 | 101.2 |

Ambos productos cumplen con la especificación farmacopéica, que es de 90.0 – 110.0 %.





5.7 PERFIL DE DISOLUCIÓN.

Curva Estándar.

Cantidad Pesada de STD : 25.7 mg

$$25.7 \text{ mg} \left(\frac{100.6}{100} \right) = 25.85 \text{ mg}$$

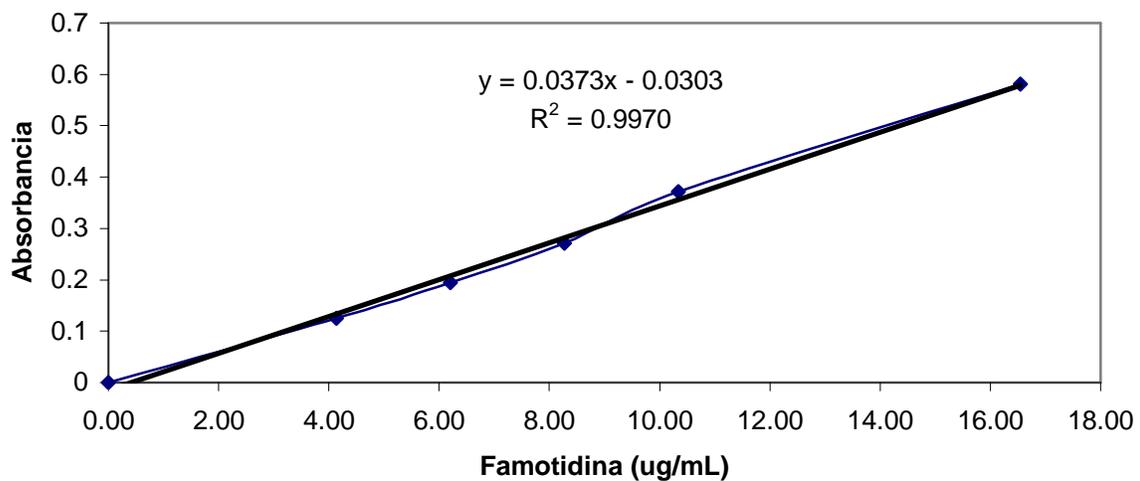
25.85 mg es la cantidad de estándar de Famotidina considerando su pureza.

Considerando los volúmenes de disolución y la alícuota, se calcula la cantidad de Famotidina por mililitro en cada uno de los cinco puntos de la curva.

Por ejemplo:

$$\left[\frac{25.85 \text{ mg}}{250 \text{ mL}} \right] \left[\frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} \right] \left[\frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \right] = 10.34 \mu\text{g/mL}$$

| Std ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia |
|--------------------------|-------------|
| 4.136 | 0.1255 |
| 6.205 | 0.1947 |
| 8.272 | 0.2712 |
| 10.34 | 0.3714 |
| 16.544 | 0.5816 |





5.7.1 Producto Innovador lote J01030

Debido a que no se repuso medio, los miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo se obtuvieron aplicando la siguiente fórmula:

$$E_i = (X_i)(v), \text{ donde } X_i = \frac{Y_i - A}{B}$$

Donde:

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

X_i = Concentración al i-ésimo tiempo de muestreo

v = Volumen de muestra tomada

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

A = Ordenada al origen de la curva de calibración

B = Pendiente de la curva de calibración

| tiempo(min) | Vaso (Absorbancia 265 nm) | | | | | |
|-------------|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5 | 0.274 | 0.281 | 0.251 | 0.265 | 0.261 | 0.272 |
| 10 | 0.378 | 0.349 | 0.335 | 0.358 | 0.387 | 0.368 |
| 15 | 0.395 | 0.396 | 0.384 | 0.38 | 0.382 | 0.396 |
| 20 | 0.403 | 0.400 | 0.39 | 0.396 | 0.402 | 0.392 |
| 25 | 0.403 | 0.399 | 0.396 | 0.398 | 0.400 | 0.389 |
| 30 | 0.404 | 0.402 | 0.391 | 0.406 | 0.399 | 0.386 |
| 35 | 0.401 | 0.396 | 0.394 | 0.400 | 0.401 | 0.398 |
| 40 | 0.403 | 0.401 | 0.392 | 0.399 | 0.398 | 0.403 |
| 45 | 0.404 | 0.396 | 0.400 | 0.401 | 0.406 | 0.404 |





Concentración de Famotidina en la muestra tomada.

$$(0.274+0.0303)/0.0373 = 8.1582$$

| Tiempo (minutos) | Muestra (Famotidina $\mu\text{g/mL}$) | | | | | |
|------------------|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5 | 8.1582 | 8.3458 | 7.5416 | 7.9169 | 7.8097 | 8.1046 |
| 10 | 10.9464 | 10.1689 | 9.7936 | 10.4102 | 11.1877 | 10.6783 |
| 15 | 11.4021 | 11.4290 | 11.1072 | 11.0000 | 11.0536 | 11.4290 |
| 20 | 11.6166 | 11.5362 | 11.2681 | 11.4290 | 11.5898 | 11.3217 |
| 25 | 11.6166 | 11.5094 | 11.4290 | 11.4826 | 11.5362 | 11.2413 |
| 30 | 11.6434 | 11.5898 | 11.2949 | 11.6971 | 11.5094 | 11.1609 |
| 35 | 11.5630 | 11.4290 | 11.3753 | 11.5362 | 11.5630 | 11.4826 |
| 40 | 11.6166 | 11.5630 | 11.3217 | 11.5094 | 11.4826 | 11.6166 |
| 45 | 11.6434 | 11.4290 | 11.5362 | 11.5630 | 11.6971 | 11.6434 |

Cantidad de Famotidina contenida en la alícuota tomada.

$$8.1582\mu\text{g/mL} (5 \text{ mL}) = 40.7910 \mu\text{g}.$$

| Tiempo (minutos) | Vaso (Cantidad de Famotidina en μg contenida en 5.0 mL de alícuota) | | | | | |
|------------------|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5 | 40.7910 | 41.7292 | 37.7078 | 39.5845 | 39.0483 | 40.5228 |
| 10 | 54.7319 | 50.8445 | 48.9678 | 52.0509 | 55.9383 | 53.3914 |
| 15 | 57.0107 | 57.1448 | 55.5362 | 55.0000 | 55.2681 | 57.1448 |
| 20 | 58.0831 | 57.6810 | 56.3405 | 57.1448 | 57.9491 | 56.6086 |
| 25 | 58.0831 | 57.5469 | 57.1448 | 57.4129 | 57.6810 | 56.2064 |
| 30 | 58.2172 | 57.9491 | 56.4745 | 58.4853 | 57.5469 | 55.8043 |
| 35 | 57.8150 | 57.1448 | 56.8767 | 57.6810 | 57.8150 | 57.4129 |
| 40 | 58.0831 | 57.8150 | 56.6086 | 57.5469 | 57.4129 | 58.0831 |
| 45 | 58.2172 | 57.1448 | 57.6810 | 57.8150 | 58.4853 | 58.2172 |





Para el cálculo de los miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo

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

donde:

$$V_i = V_o - [(N-1) \times v]$$

Donde :

D_i = Miligramos disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo

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

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

V_o = Volumen inicial del medio de disolución

Ejemplo del cálculo de la cantidad de Famotidina disuelta en el medio de disolución a un tiempo i .

$$10.9464 \mu\text{g/mL} (895 \text{ mL}) + 40.7910 = 9837.819$$

| Tiempo (minutos) | Cantidad de Famotidina disuelta en el medio de disolución (μg). | | | | | |
|------------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5 | 7342.3592 | 7511.2601 | 6787.3995 | 7125.2011 | 7028.6863 | 7294.1019 |
| 10 | 9837.8190 | 9142.8954 | 8802.9491 | 9356.7024 | 10052.0107 | 9597.5871 |
| 15 | 10202.6408 | 10222.6139 | 9934.4102 | 9842.0509 | 9893.6595 | 10225.1609 |
| 20 | 10337.7212 | 10266.6756 | 10027.8016 | 10169.6247 | 10312.2520 | 10076.8633 |
| 25 | 10280.7105 | 10185.9383 | 10113.8204 | 10161.8097 | 10209.7989 | 9948.9410 |
| 30 | 10246.0858 | 10198.6327 | 9940.1877 | 10292.3324 | 10128.3914 | 9821.9571 |
| 35 | 10118.0295 | 10001.1394 | 9953.0161 | 10094.9732 | 10117.3592 | 10045.6434 |
| 40 | 10106.1930 | 10059.1421 | 9850.1609 | 10013.2976 | 9990.2413 | 10105.7909 |
| 45 | 10071.4343 | 9886.7158 | 9977.7346 | 10001.7292 | 10116.8767 | 10071.4343 |





Para el cálculo por ciento del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo se utilizó la siguiente fórmula:

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

Donde:

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

Di = Miligramos disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo

Dosis = Miligramos de principio activo indicados en el marbete

$$(9837.8190 \mu\text{g Famotidina}) / (9970 \mu\text{g Famotidina}) \times 100 = 98.7 \approx 99\%$$

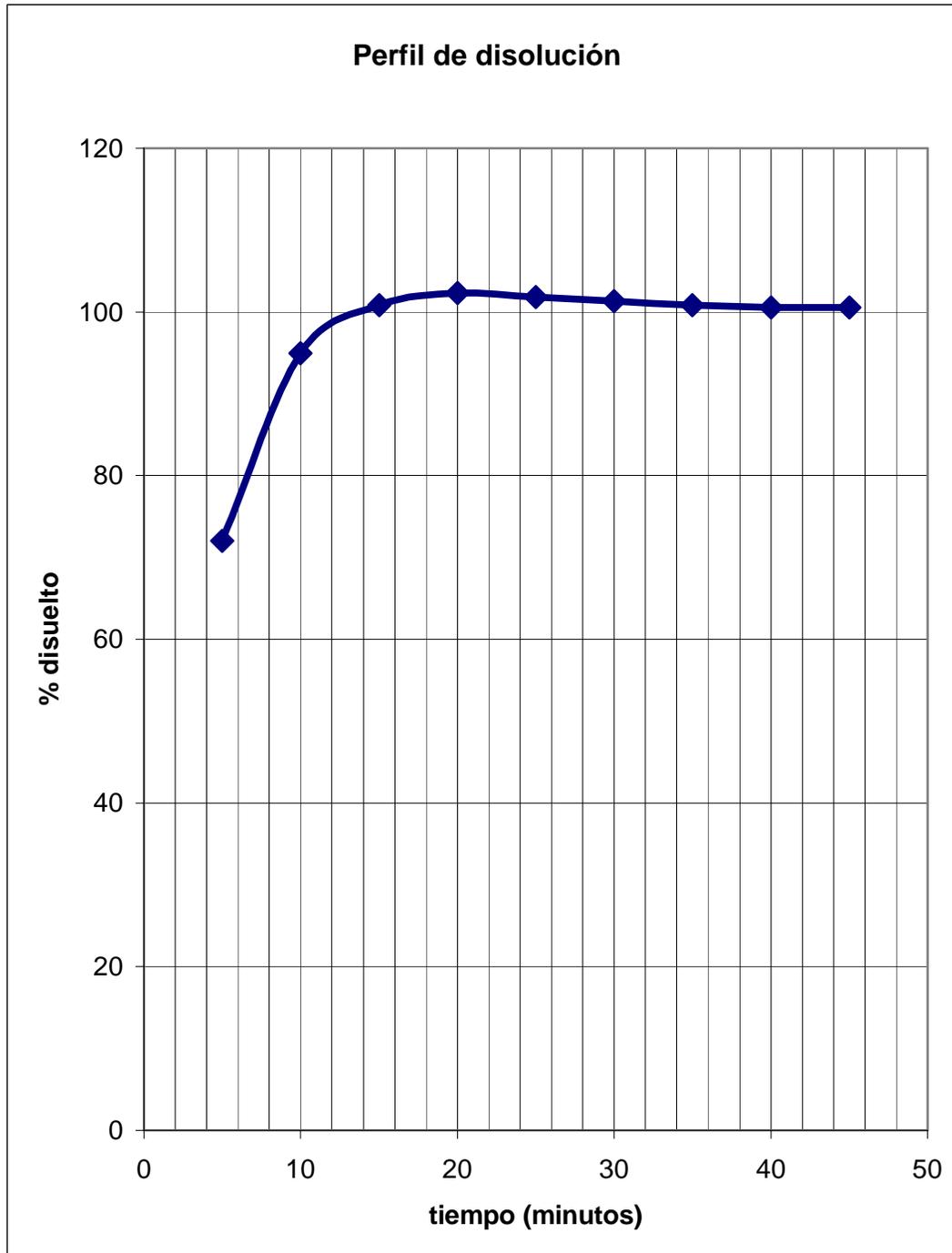
| Tiempo (minutos) | % Disuelto | | | | | |
|------------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5 | 74 | 75 | 68 | 72 | 71 | 73 |
| 10 | 99 | 92 | 88 | 94 | 101 | 96 |
| 15 | 102 | 103 | 100 | 99 | 99 | 103 |
| 20 | 104 | 103 | 101 | 102 | 103 | 101 |
| 25 | 103 | 102 | 101 | 102 | 102 | 100 |
| 30 | 103 | 102 | 100 | 103 | 102 | 99 |
| 35 | 102 | 100 | 100 | 101 | 102 | 101 |
| 40 | 101 | 101 | 99 | 100 | 100 | 101 |
| 45 | 101 | 99 | 100 | 100 | 102 | 101 |

Cálculo del promedio de % disuelto.

$$101 + 99 + 100 + 100 + 102 + 101 = 100.5 \approx 101\%$$

| Tiempo(minutos) | Promedio (% disuelto) |
|-----------------|-----------------------|
| 5 | 72 |
| 10 | 95 |
| 15 | 101 |
| 20 | 102 |
| 25 | 102 |
| 30 | 101 |
| 35 | 101 |
| 40 | 101 |
| 45 | 101 |





Perfiles de disolución del producto Innovador Lote J01030 bajo estudio en Fosfato de potasio monobásico 0.1M





5.7.2 TECFARM

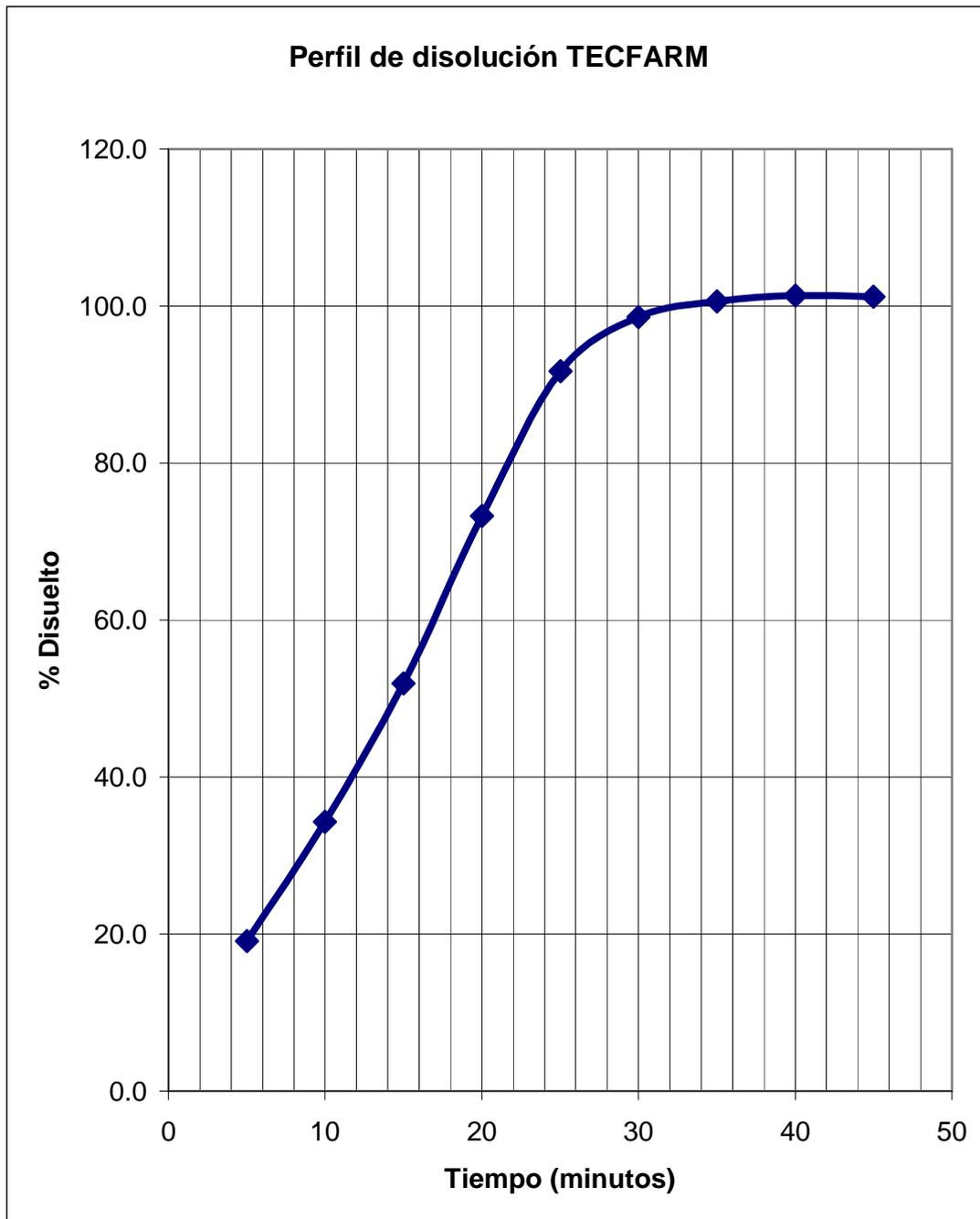
Los datos obtenidos se procesaron de la misma manera que en el caso de las tabletas del producto innovador LOTE J01030, y los resultados obtenidos se presentan en las tablas siguientes:

| Tiempo (min) | Vaso (Absorbancia 265 nm) | | | | | |
|--------------|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5 | 0.057 | 0.06 | 0.036 | 0.041 | 0.059 | 0.047 |
| 10 | 0.116 | 0.102 | 0.127 | 0.123 | 0.093 | 0.122 |
| 15 | 0.179 | 0.189 | 0.196 | 0.188 | 0.181 | 0.201 |
| 20 | 0.295 | 0.276 | 0.306 | 0.267 | 0.256 | 0.286 |
| 25 | 0.35 | 0.366 | 0.384 | 0.369 | 0.343 | 0.356 |
| 30 | 0.378 | 0.388 | 0.401 | 0.392 | 0.404 | 0.393 |
| 35 | 0.421 | 0.396 | 0.407 | 0.388 | 0.395 | 0.415 |
| 40 | 0.416 | 0.406 | 0.4 | 0.399 | 0.412 | 0.423 |
| 45 | 0.42 | 0.399 | 0.401 | 0.411 | 0.417 | 0.419 |

| Tiempo (minutos) | % Disuelto | | | | | |
|------------------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5 | 20.8 | 21.5 | 15.8 | 17.0 | 21.3 | 18.4 |
| 10 | 34.8 | 31.5 | 37.4 | 36.4 | 29.4 | 36.2 |
| 15 | 49.5 | 51.9 | 53.6 | 51.7 | 50.0 | 54.7 |
| 20 | 76.5 | 72.1 | 79.1 | 70.0 | 67.4 | 74.5 |
| 25 | 89.1 | 92.8 | 97.0 | 93.5 | 87.4 | 90.5 |
| 30 | 95.1 | 97.5 | 100.5 | 98.4 | 101.2 | 98.6 |
| 35 | 104.6 | 98.8 | 101.4 | 97.0 | 98.6 | 103.2 |
| 40 | 102.9 | 100.5 | 99.2 | 98.9 | 101.9 | 104.5 |
| 45 | 103.2 | 98.4 | 98.8 | 101.1 | 102.5 | 103.0 |

| Tiempo (minutos) | promedio |
|------------------|----------|
| 5 | 19.1 |
| 10 | 34.3 |
| 15 | 51.9 |
| 20 | 73.3 |
| 25 | 91.7 |
| 30 | 98.6 |
| 35 | 100.6 |
| 40 | 101.3 |
| 45 | 101.2 |





Perfiles de disolución del producto TECFARM bajo estudio en
Fosfato de potasio monobásico 0.1M





5.8 Comparación de perfiles

Para determinar la similitud de los perfiles de disolución, se realizó la comparación de los datos empleando el factor de similitud, conocido como f_2 .

Para realizar esta comparación es necesario que los perfiles de disolución cumplan con ciertos requisitos establecidos por la FDA y por la S.SA.

De acuerdo a la guía de la FDA de exención, cuando los productos de referencia y de prueba se disuelven más del 85% en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no se requeriría la comparación de perfiles por la prueba de f_2 . En este caso el producto de innovador cumple con esta condición, pero el producto TECARM no, por lo que se realiza la comparación de perfiles en solución de fosfato de potasio monobásico 0.1M pH 4.5.

La NOM-177-SSA-1998, QUE ESTABLECE LAS PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS PARA DEMOSTRAR QUE UN MEDICAMENTO ES INTERCAMBIABLE, indica que el coeficiente de variación de los datos de disolución promedio del primer tiempo no debe ser mayor al 20% y en los restantes tiempos no debe ser mayor al 10%. Los coeficientes de variación de ambos productos en el medio de fosfato de potasio monobásico 0.1M pH 4.5 cumplen con esta especificación.

Así mismo esta norma indica que para calcular el factor de similitud, el porcentaje de la valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no deben diferir en más del 5% del medicamento de referencia. La diferencia en la valoración entre ambos productos fue de 1.2%, por lo que cumple también con ésta especificación.





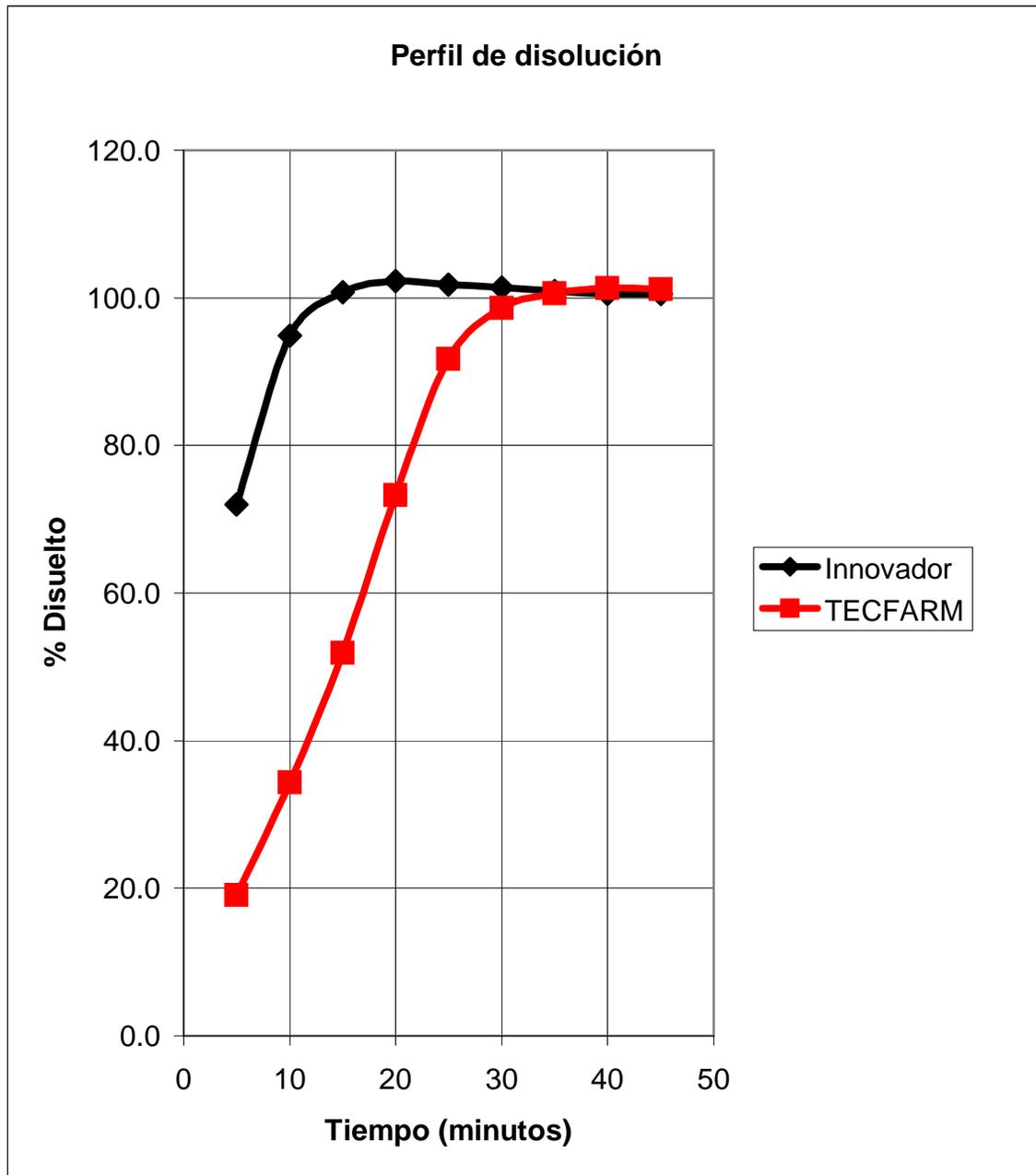
Tomando en cuenta que los criterios anteriores se cumplen, calculamos el factor de similitud.

| Producto | Solución fosfato de potasio monobásico 0.1M (valor de f_2) |
|---------------------|--|
| INNOVADOR / TECFARM | 176 |

Factor de similitud.

Un valor de f_2 entre 50 y 100 indica que los perfiles de disolución de ambos medicamentos son similares, en el caso del producto TECFARM se encontró que no es similar al producto innovador ya que el resultado obtenido es de 176.





Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en
Fosfato de potasio monobásico 0.1M





CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES





Se desarrolló un método analítico por espectrofotometría UV confiable, sencillo y selectivo para cuantificar el perfil de disolución de Famotidina en tabletas.

Los resultados de los parámetros del proceso de validación fueron satisfactorios, por lo que se consideró al método analítico confiable para la cuantificación del principio activo en el medio de disolución utilizado.

El método analítico desarrollado cumple con los requerimientos de la Guía de Validación de Métodos Analíticos publicado por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos A.C.

Al realizar los estudios de perfil de disolución para comparar el producto TECFARM en relación al producto Innovador, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo que nos lleva a concluir que los perfiles de disolución de los productos no son similares.

Los objetivos planteados se cumplieron satisfactoriamente debido a que se desarrolló una formulación que contiene 10 mg de Famotidina y el método analítico fue validado.





**CAPÍTULO VII
BIBLIOGRAFÍA**





1. Abdou, H. Dissolution, bioavailability and bioequivalence. Mack Publishing Co, USA, 1989.
2. Abu Zuhri, Ali Z.; Bada, Ghassan M; Shubietah, Raqi M. Extractional – spectrophotometric determination of famotidine in pharmaceutical formulations. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1999, 21 p. 459-465.
3. Alpizar, S. Tecnología Farmacéutica II (1747). Material didáctico. Facultad de Química. UNAM. 2003.
4. Ayad, M. Potentiometric Determination of famotidine in pharmaceutical formulations. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.29 (2002) 247–254.
5. Cárdenas, Hilda L.; Cortés, Alma R.; Aspectos Biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. Universidad Autónoma Metropolitana. 2000
6. Carretero, Jorge. Disolución de medicamentos genéricos intercambiables: Indometacina y Paracetamol. Tesis de licenciatura, UNAM, México, 2003.
7. Comisión de validación de métodos analíticos. Guía de Validación de métodos analíticos”. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C. 2002.
8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM séptima edición, Secretaría de Salud, México, 2000.
9. Gohel, M. Refinement of Lower Acceptance Value of the Similarity Factor f_2 in Comparison of Disolution Profiles. Disolution Technologies. p.1-5 .February 2002.
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 4a Ed. The Bath press. 2003
11. Katzung, B. Basic and Clinical Pharmacology, Mc Graw-Hill, 2001, USA.
12. Kydonieus, A. Treatise on controlled drug delivery. Ed. Marcel Dekker. New York. 1992.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA-1993. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Diario Oficial de la Federación 31 de julio de 1998.





14. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación 7 mayo de 1999.
15. PLM. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 49º Edición, México, 2003.
16. Rahman, Nasifur. Kinetic Spectrophotometric Determination of famotidine in comercial Dosage Forms. Analytical Sciences, 2003.Vol 19. p.907-911
17. Remington. Farmacía, Tomo I, 20º Edición. Editorial Médica Panamericana, 2003.
18. Robinson, J; Lee, V. Controlled Drug Delivery. Ed. Marcel Dekker. United States of America. 1987
19. Shah, Vinod P.; Tsong, Yi; et al. In Vitro Dissolution Profile Comparison: Statistics and Analysis, Model Dependent Approach. Pharmaceutical Research, 1996, 13(12) p.1799-1803 .
20. Shah, Vinod P.; Tsong, Yi; et al. In Vitro Dissolution Profile Comparison – Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f_2 . Pharmaceutical Research, 1998, 15(6) p. 889-896.
21. The Merck Index, Thirteen editions USA, 2001.
22. United States Pharmacopeia USP XXVII, 28th edition, Washington D.C. USA Inc, 2005
23. Urbina, Mariana. Desarrollo de tabletas de Famotidina 40 mg por compresión directa. Tesis de licenciatura, UNAM, México, 2005.
24. Velasco, A. Farmacología Fundamental. 1ª Edición. Mc Graw – Hill Panamericana. México. 2003

