



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TRES  
PRODUCTOS COMERCIALES DE CLORHIDRATO DE  
AMBROXOL EN 3 pH's DIFERENTES**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**  
P R E S E N T A :  
**PAULINA AMANDA FLORES FABIÁN**



MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Presidente	Prof. Inés Fuentes Noriega
Vocal:	Prof. Helgi Helen Jung Cook
Secretario	Prof. Lauro Misael del Rivero Ramírez
1er. Suplente	Prof. Liz Jannet Medina Reyes
2do. Suplente	Prof. Luis Jesús García Aguirre

Sitio donde se realizó el tema:

Facultad de Química, conjunto E  
Laboratorios 112 y 113 Biofarmacia

---

Asesor: Dra. Inés Fuentes Noriega

---

Sustentante: Paulina Amanda Flores Fabián

## Agradecimientos

Gracias a Dios por darme la vida y otorgarme todas las facultades necesarias para haber llegado hasta aquí.

Gracias a la Dra. Inés Fuentes por asesorarme en este trabajo, por su gran paciencia y apoyo.

Gracias a los programas PAPIME-PE205805 y PAIP-6390-05 por el apoyo brindado para la elaboración de esta tesis

Gracias a la UNAM y a la Facultad de Química por ser mi segunda casa y proporcionarme las herramientas para mi desarrollo profesional, vocacional y personal. No sólo me han dado una formación académica, sino también humana.

Gracias también a todos los chicos del laboratorio 112 por hacer más amena mi estancia en el conjunto E.

Gracias a Claudia Hernández y a Ramón Reséndiz por ser mis mejores amigos, ustedes son los que me conocen mejor. Aunque sus vidas ya han tomado caminos diferentes al mío, siguen estando presentes.

Gracias a los amigos que conocí a lo largo de la carrera QFBs, QAs, IQs, Qs, y estoy segura que hubo algún IQM, con los que me divertí, sufrí, aprendí pero sobre todo disfruté momentos que han sido de los mejores de mi vida.

### *Dedicado a...*

Este trabajo está dedicado a mis papás Mario y Mary por todo el amor y apoyo brindado a lo largo de mi vida, espero retribuirles con creces todo lo que me han dado. Muchas gracias, los amo.

Gracias a mi hermano Mario B. por los buenos momentos. Ya vas trazándote tu propio camino y eso nos da mucha alegría. Te quiero mucho.

Muchas gracias a todos los integrantes de las familias Flores y Fabián, los que están y los que ya no están, por el cariño y apoyo que siempre me han hecho sentir.

A todas las personas que han estado a mi lado y formado parte de mi vida.

## Índice por temas

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
2.1 Prueba de disolución.....	4
2.2 Factores que afectan la velocidad de disolución.....	5
2.2.1 Factores que se relacionan con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.....	6
2.2.2 Factores que se relacionan con la formulación del producto.....	7
2.2.3 Factores relacionados con la forma farmacéutica.....	8
2.2.4 Factores relacionados con la técnica de disolución.....	9
2.2.5 Factores relacionados con el aparato de disolución.....	11
2.2.6 Factores relacionados a los parámetros de disolución.....	13
2.3 Clasificación biofarmacéutica.....	15
2.4 Correlación in Vitro-in vivo (IVIV).....	17
2.5 Monografía del clorhidrato de ambroxol.....	20
3. Objetivos.....	23
4. Desarrollo experimental.....	24
4.1 Material y Equipo.....	24
4.1.1 Reactivos.....	24
4.1.2 Preparación de soluciones.....	24
4.2 Medicamentos utilizados.....	25
4.3 Pruebas de control de calidad.....	26

4.3.1 Valoración.....	26
4.3.2 Uniformidad de contenido.....	28
4.4 Validación del método analítico para cuantificar clorhidrato de ambroxol.....	28
4.4.1 Validación del sistema analítico.....	29
4.4.1.1 Linealidad del sistema.....	29
4.4.1.2 Precisión del sistema.....	29
4.4.2 Validación del método analítico.....	30
4.4.2.1 Linealidad del método.....	30
4.4.2.2 Precisión.....	30
4.4.2.2.1 Repetibilidad.....	30
4.4.2.2.2 Reproducibilidad.....	31
4.4.2.3 Exactitud del método.....	31
4.4.2.4 Selectividad.....	31
4.4.2.5 Estabilidad de la muestra.....	31
4.4.2.6 Influencia del filtro.....	32
4.4.3 Perfiles de disolución.....	32
5. Resultados y análisis de resultados.....	34
5.1 Pruebas de control de calidad.....	34
5.2 Validación del sistema analítico.....	34
5.2.1 Linealidad del sistema y precisión.....	34
5.3 Validación del método analítico.....	36
5.3.1 Linealidad.....	36
5.3.2 Precisión.....	39
5.3.2.1 Repetibilidad.....	39
5.3.2.2 Reproducibilidad.....	39
5.3.3 Exactitud.....	40
5.3.4 Selectividad.....	42

5.3.5 Estabilidad de la muestra.....	44
5.3.6 Influencia del filtro.....	45
5.4 Perfiles de disolución.....	46
6. Conclusiones.....	50
7. Bibliografía.....	51
8. Apéndices.....	54

### Índice de tablas

Tabla I. Correlación IVIV.....	18
Tabla II. Medicamentos utilizados.....	26
Tabla III. Puntos curva patrón de clorhidrato de ambroxol .....	29
Tabla IV. Contenido de p.a. obtenido(%)en la valoración y en uniformidad de contenido .....	34
Tabla V. Resultados de linealidad y precisión del sistema.....	35
Tabla VI. Linealidad del método para cuantificar clorhidrato de ambroxol en HCL 0.1 N.....	36
Tabla VII Linealidad del método para cuantificar clorhidrato de ambroxol en SA acetatos pH=4.5.....	37
Tabla VIII Linealidad del método para cuantificar clorhidrato de ambroxol en SA fosfatos pH=6.8.....	38
Tabla IX Repetibilidad (CV%).....	39
Tabla X Reproducibilidad (CV% Global).....	39
Tabla XI Exactitud del método analítico, HCL 0.1 N (DEA %).....	40
Tabla XII Exactitud del método analítico, SA Acetatos pH=4.5 (DEA%).....	41

Tabla XIII Exactitud del método analítico, SA Fosfatos pH=6.8 (DEA%).....	41
Tabla XIV Estabilidad del clorhidrato de ambroxol en los diferentes medios estudiados.....	44
Tabla XV Influencia del filtro 10 $\mu\text{m}$ .....	45
Tabla XVI Influencia del filtro 35 $\mu\text{m}$ .....	45
Tabla XVII %Disuelto de clorhidrato de ambroxol al utilizar HCl 0.1 N como medio de disolución.....	46
Tabla XVIII %Disuelto de clorhidrato de ambroxol al utilizar SA acetatos pH=4.5 como medio de disolución.....	47
Tabla XIX %Disuelto de clorhidrato de ambroxol al utilizar SA fosfatos pH=4.5 como medio de disolución.....	48
Tabla XX Producto A, HCl 0.1 N.....	54
Tabla XXI Producto B, HCl 0.1 N.....	55
Tabla XXII Producto C, HCl 0.1 N .....	55
Tabla XXIII Producto A, SA acetatos pH=4.5.....	56
Tabla XXIV Producto B, SA acetatos pH=4.5.....	56
Tabla XXV Producto C, SA acetatos pH=4.5.....	57
Tabla XXVI Producto A, SA fosfatos pH=6.8.....	57
Tabla XXVII Producto B, SA fosfatos pH=6.8.....	58
Tabla XXVIII Producto C, SA fosfatos pH=6.8.....	58

## Índice de figuras

Figura 1 Diferentes aplicaciones de la prueba de disolución.....	5
Figura 2 Clorhidrato de ambroxol.....	20

Figura 3 Espectros de solución std y productos ambroxol en HCl 0.1 N.....	42
Figura 4 Espectros de solución std y productos ambroxol en SA Acetatos pH=4.5.....	43
Figura 5 Espectros de solución std y productos ambroxol en SA Fosfatos pH=6.8.....	43
Figura 6 Estabilidad de la muestra en los diferentes medios .....	44
Figura 7 Perfil de disolución de los productos conteniendo clorhidrato de ambroxol al utilizar HCl 0.1 N como medio de disolución.....	47
Figura 8 Perfil de disolución de los productos conteniendo clorhidrato de ambroxol al utilizar SA acetatos pH=4.5 como medio de disolución.....	48
Figura 9 Perfil de disolución de los productos conteniendo clorhidrato de ambroxol al utilizar SA fosfatos pH=6.8 como medio de disolución.....	49
Figura A Espectro de absorción de clorhidrato de ambroxol en 3 diferentes medios.....	54
Gráfica B %Disuelto producto A en medio HCl 0.1 N.....	59
Gráfica C %Disuelto producto B en medio HCl 0.1 N.....	59
Gráfica D %Disuelto producto C en medio HCl 0.1 N.....	60
Gráfica E %Disuelto producto A en SA pH=4.5.....	60
Gráfica F %Disuelto producto B en SA pH=4.5.....	61
Gráfica G %Disuelto producto C en SA pH=4.5.....	61
Gráfica H %Disuelto producto A en SA pH=6.8.....	62
Gráfica I %Disuelto producto B en SA pH=6.8.....	62
Gráfica J %Disuelto producto C en SA pH=6.8.....	63

---

---

## **1. Introducción**

La prueba de disolución ha sido utilizada como una importante herramienta en el desarrollo de nuevos fármacos y como prueba de control de calidad. En el primer caso sirve de guía en el desarrollo de la formulación y para escoger una formulación adecuada para las pruebas in vivo. En control de calidad se utiliza para comparar lotes antes de ser liberados al mercado. También se utiliza para identificar posibles problemas de biodisponibilidad y determinar la necesidad de estudios de bioequivalencia relacionados con el escalamiento y cambios post aprobatorios.<sup>(7,13)</sup>

Pero en la última década esta prueba ha tomado otro giro, basándose en la clasificación biofarmacéutica surge el concepto de bioexención de la prueba de bioequivalencia de formas sólidas orales de liberación inmediata que contengan principios activos de clase I (altamente solubles y altamente permeables), la cual se basa en la comparación de los perfiles de disolución entre los medicamentos de prueba y el medicamento de referencia mediante la prueba estadística (f2) en caso de ser necesaria. Se utiliza también para extrapolar los resultados a los medicamentos que presenten la misma forma farmacéutica, que tengan una dosis menor y conserven la proporcionalidad en la fórmula cuantitativa de sus componentes.

Con todo lo anterior se abren nuevas posibilidades en el desarrollo de medicamentos genéricos intercambiables, que puede traer consigo la disminución de los costos de su desarrollo y el tiempo invertido en ello.

En el presente trabajo se realizó una comparación de los perfiles de disolución de tres productos comerciales de clorhidrato de ambroxol en tres pH's diferentes, encontrándose que este principio activo es de rápida disolución y por tanto no debería presentar problemas al disolverse en el tracto digestivo, ni absorberse y por tanto en su biodisponibilidad.

## **2. Antecedentes**

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia sólida (solute) se dispersa en otra (disolvente) a nivel molecular para formar una solución. Fundamentalmente el proceso de disolución está controlado por la afinidad entre ambas especies. <sup>(15)</sup>

Las formas farmacéuticas sólidas al ser administradas, sufren un proceso de disolución en el medio biológico, seguido por la absorción del principio activo en la circulación sistémica. En la determinación de la velocidad de disolución de los principios activos de las formas farmacéuticas sólidas bajo condiciones estandarizadas, deben considerarse un número de procesos fisicoquímicos además de los procesos involucrados en la disolución de sustancias químicas puras. <sup>(14)</sup>

Generalmente se manejan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. Uno de ellos es la disolución intrínseca y se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante. El segundo término es la disolución aparente, el cual se aplica al proceso de disolución de fármacos contenidos en un medicamento, sin considerar una superficie constante de sólido. <sup>(15)</sup>

La cuantificación de los cambios de concentración del soluto en la solución respecto al tiempo, representa un proceso cinético denominado "velocidad de disolución".

## **2.1 Prueba de disolución**

Se denomina perfil de disolución a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. <sup>(17)</sup>

Como ya se mencionó, esta prueba se utiliza básicamente como prueba fisicoquímica de control de calidad pero también tiene otras aplicaciones tales como:

\*Indicador durante los estudios de desarrollo del producto

Para evaluar la posible interferencia de los excipientes o del método de fabricación sobre la liberación del principio activo. <sup>(14)</sup>

\*Indicador de biodisponibilidad

Los perfiles de disolución obtenidos durante los 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. <sup>(14)</sup>

\*Para evaluar la estabilidad

Otro uso que se le puede dar a los perfiles de disolución es el poder evaluar datos de estudios de estabilidad y precisamente en este caso también es de gran utilidad el cálculo del factor de similitud, cuando la forma gráfica de los perfiles de disolución con respecto al tiempo no permite advertir si hay un cambio. <sup>(14)</sup>

\*En investigación

Para el diseño de pruebas de disolución, en la elaboración de normas o bien en la comparación entre lotes de diferentes fabricantes.<sup>(14)</sup>

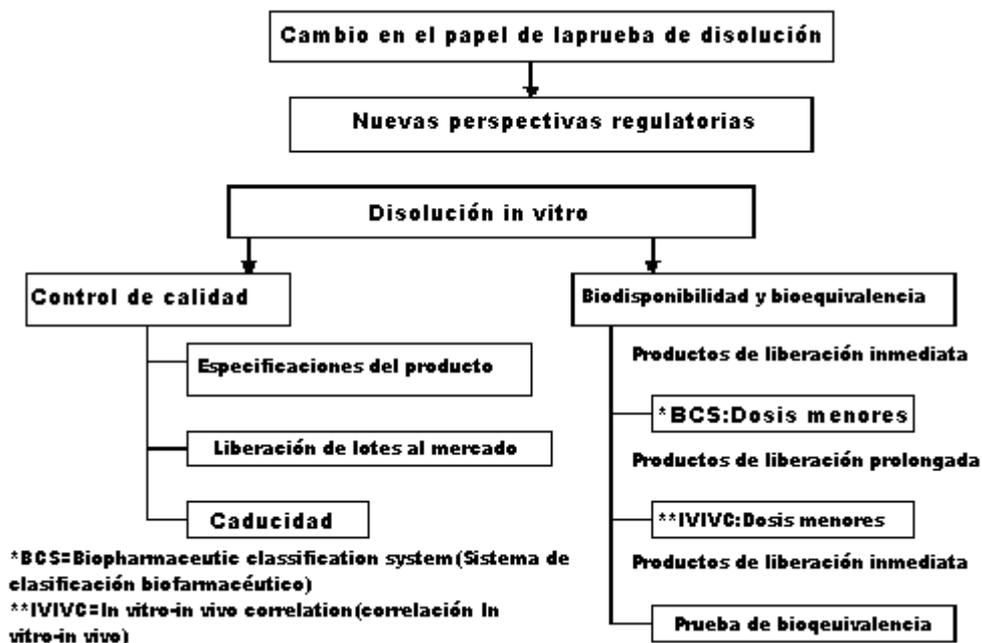


Figura 1 Diferentes aplicaciones de la prueba de disolución <sup>(6)</sup>

## 2.2 Factores que afectan la velocidad de disolución

Los factores que afectan la velocidad de disolución de los preparados farmacéuticos pueden clasificarse en cuatro categorías principales:

### 2.2.1 Factores que se relacionan con las propiedades fisicoquímicas del fármaco

\* Estado químico

La mayoría de los medicamentos generalmente tienen carácter ácido o básico débiles, por lo que en algunos casos la formación de la sal es el recurso químico más utilizado para aumentar la solubilidad.  
(15)

\* Estado cristalino o amorfo

Generalmente las sustancias amorfas son más solubles que las cristalinas, esto debido a que se necesita aportar más energía para una molécula de una red cristalina que a partir del estado amorfo, en el cual las moléculas se encuentran más desorganizadas.<sup>(1,8)</sup>

\* Tamaño de partícula

Existe una relación directa entre el área superficial del fármaco y su velocidad de disolución. Dado que el área superficial aumenta con la disminución del tamaño de las partículas, pueden lograrse velocidades de disolución mayores por medio de la reducción del tamaño de las partículas.<sup>(1,8)</sup>

Este simple aumento de área superficial no siempre garantiza un aumento equivalente de la velocidad de disolución. Más bien, es el aumento del área de superficie efectiva o el área expuesta al medio de disolución y no el área de superficie absoluta lo que es directamente proporcional a la velocidad de disolución.<sup>(1,8)</sup>

### **2.2.2 Factores que se relacionan con la formulación del producto.**

#### **\*Excipientes y aditivos**

Se ha demostrado que la velocidad de disolución de un fármaco puro puede ser alterada en forma significativa cuando se mezcla con diversos aditivos durante el proceso de fabricación.<sup>(8)</sup>

#### **\*Diluyentes y desintegrantes**

El aumento en la velocidad de disolución se debe a una mejor desintegración y más completa, ya que los cristales de principios activos hidrófobos adquieren una capa superficial de finas partículas del aditivo que imparte una propiedad hidrófila y así aumenta el área de superficie efectiva.<sup>(8)</sup>

#### **\*Agentes fijadores y de granulación.**

En general se ha demostrado que la granulación húmeda mejora las velocidades de disolución de los fármacos poco solubles por medio de la adjudicación de propiedades hidrófilas ala superficie de los gránulos.<sup>(8)</sup>

#### **\*Lubricantes**

Diversos estudios muestran que los lubricantes hidrófobos tienden a retardar la velocidad de disolución, mientras que un lubricante activo de superficie hidrosoluble la incrementa.<sup>(8)</sup>

### **2.2.3 Factores relacionados con la forma farmacéutica**

#### **\*Método de fabricación**

Un gran número de estudios reportados en la literatura ha demostrado que el proceso de granulación puede influenciar marcadamente la velocidad de disolución de las tabletas resultantes.

- 1) Granulación vía húmeda
- 2) Granulación vía seca
- 3) Compresión directa

El primer método ha mostrado mejorar el proceso de disolución de fármacos con solubilidad muy baja, como ya se mencionó mediante la impartición de propiedades hidrofílicas a la superficie de los gránulos. <sup>(8,14)</sup>

#### **\*Fuerza de compresión**

Siempre hay una relación de competencia entre el efecto incrementador debido al aumento del área de superficie por medio del efecto de aplastamiento y el efecto inhibidor debido al aumento de unión de las partículas que causa un aumento de la densidad y la dureza y en consecuencia una reducción de la penetrabilidad del disolvente. <sup>(8,14)</sup>

La alta presión también puede inhibir la capacidad de humidificación del comprimido debido a la formulación de una carga selladora más firme y eficaz por medio del lubricante bajo las altas presiones y temperaturas que en general acompañan a una fuerte fuerza de compresión. <sup>(8,14)</sup>

**\*Interacciones principio activo-excipiente**

Conocer las interacciones físicas de los excipientes y el principio activo utilizados en una forma farmacéutica es esencial para el desarrollo de una forma farmacéutica efectiva. Estas interacciones pueden ocurrir dentro de una operación unitaria como molienda, mezclado, secado y/o granulación resultando en un cambio en el patrón de disolución de la forma farmacéutica. <sup>(14)</sup>

**2.2.4 Factores relacionados con la técnica de disolución.****\*Tipo de aparato.**

Uno de los factores más prominente que puede influenciar el desempeño de la prueba de disolución es el tipo de aparato utilizado ya que cada uno de ellos tiene una mecánica diferente y condiciones de trabajo particulares. Un gran número de aparatos de disolución se encuentran descritos en la literatura.

La FEUM describe los aparatos oficiales para la determinación de la prueba de disolución de acuerdo a la siguiente clasificación:

Aparato I. Canastillas

Aparato II. Paletas

Aparato III.

Aparato IV. Biodisk

Los aparatos 1 y 2 son aparatos simples, robustos y adecuadamente estandarizados que han sido utilizados alrededor del mundo dado que están respaldados por una amplia experiencia experimental. Dadas estas ventajas estos aparatos son recomendados por diversas guías como primera elección para la prueba de disolución *in vitro* para formas farmacéuticas tanto de

liberación inmediata como controlada<sup>(12)</sup>. Ambos aparatos presentan las mismas características a excepción de los vástagos. Estas características comunes se describen a continuación.

El vaso cilíndrico debe ser de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 mm a 175 mm de alto y de 98 mm a 106 mm de diámetro interno con capacidad para 1000 mL; la tapa debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro. El vaso firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en el baño de agua, el cual debe tener un ligero movimiento constante y mantener la temperatura del medio de disolución a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>(15)</sup>

#### Aparato 1 Canastillas

Este aparato se utiliza para formas farmacéuticas que pueden flotar en el medio de disolución como las cápsulas. Los vástagos para este aparato se conforman por un eje metálico que finaliza en una canastilla cilíndrica de acero inoxidable, malla 40.

#### Aparato 2 Paletas

Este aparato se recomienda para formas farmacéuticas que no flotan como las tabletas. Como medio de agitación tiene una paleta de material inerte, la cual se coloca de manera tal que su eje no esté a más de 2 mm de cualquier punto del eje del vaso y gire suavemente sin vibraciones y mantiene una distancia de  $25\text{ mm} \pm 2\text{ mm}$  de la paleta al fondo del vaso.<sup>(15)</sup>

### **2.2.5 Factores relacionados con el aparato de disolución.**

El diseño del aparato afecta los resultados de la disolución a través de una cantidad de factores. Estos incluyen la geometría y estructura del recipiente, el tipo y la intensidad de la agitación así como la composición y el volumen del medio de disolución. Estos factores a su vez afectan la velocidad de erosión del preparado sólido intacto sobre las partículas, la dispersión de las partículas desintegradas, la homogeneidad del líquido de disolución y finalmente la reproducibilidad del sistema de una corrida a otra.

#### **\*Excentricidad del agitador.**

La excentricidad es la desviación de la circunferencia de una parte como un rotor o una flecha.

Los compendios en uso especifican que los vástagos de agitación deben rotar suavemente sin causar bamboleo significativo. Los efectos causados por la excentricidad que uno puede esperar son la inducción y propagación en las condiciones hidrodinámicas y en los patrones de flujo, que en su momento pueden influenciar el comportamiento de la disolución del producto en cuestión.<sup>(8,14)</sup>

#### **\*Vibración.**

Se puede definir como la oscilación o el movimiento repetitivo de un objeto alrededor de una posición de equilibrio.

Puede efectuar un cambio en los patrones de flujo del medio de disolución. Adicionalmente puede introducir energía extra al sistema en cuestión. Los dos efectos pueden resultar en cambios significativos en la velocidad de disolución.<sup>(8,14)</sup>

**\*Intensidad del agitador.**

Se puede afirmar con alto grado de certeza que el grado de agitación es una de las variables más importantes a considerar en la prueba de disolución. La velocidad de rotación en los aparatos I y II producen un patrón de flujo que resulta en una interfase sólido-líquido muy cambiante entre el medio de disolución y la forma farmacéutica.<sup>(8,14)</sup>

**\*Filtros**

La filtración es un requerimiento en la prueba de disolución y que puede interferir en la determinación de la disolución, causada por el efecto del material del filtrante sobre el principio activo. No existe un filtro estándar para todas las aplicaciones. Cada método debe ser evaluado individualmente para establecer la estrategia de filtración más apropiada.<sup>(14)</sup>

El filtro con un tamaño de poro nominal no mayor a 1 mm, debe ser inerte, sin causar la absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no debe interferir con los procedimientos analíticos prescritos.<sup>(14)</sup>

**\*Sistema de muestreo**

Manual. En este sistema los químicos analistas toman la muestra de cada vaso con las condiciones señaladas por la FEUM. La principal desventaja es que al realizarse el perfil de disolución se requiere el empleo de mucho tiempo por parte del analista y por lo mismo disminuye el número de análisis diarios y se incrementa la posibilidad de errores en la toma de muestra y en la manipulación de la misma.<sup>(15)</sup>

Automatizados. Estos sistemas se basan en la toma automática de la muestra de disolución mediante tomadores colocados dentro de los vasos y a través de los cuales es transportada la muestra por medio de una fuerza de succión.<sup>(14)</sup>

\*Cuantificación.

Los sistemas de cuantificación más utilizados son los UV-VIS, que a través de una medición de absorbancia permiten generar datos cuantitativos del porcentaje disuelto del fármaco en el medio de disolución. Una de las ventajas de este tipo de detección es que permite obtener resultados rápidamente, sobre todo si se encuentra acoplado al disolutor.<sup>(14)</sup>

El otro sistema de cuantificación que le sigue en frecuencia de utilización es el que utiliza cromatografía de Líquidos de alta resolución (CLAR) con cualquier tipo de detector (principalmente UV-VIS). Además por ser una técnica de separación permite cuantificar mezclas de fármacos en concentraciones pequeñas. La principal desventaja de realizar disoluciones por CLAR la encontramos en casos en los que se evalúan perfiles de disolución ya que al tener más número de muestras por prueba se incrementa el tiempo de análisis total.<sup>(14)</sup>

### **2.2.6 Factores relacionados a los parámetros de disolución**

\*Temperatura.

La solubilidad es un fenómeno dependiente de la temperatura, por ello este parámetro debe estar debidamente controlado. Algunos estudios realizados comprueban que la temperatura afecta la velocidad de disolución aumentándola en la mayoría de los casos. Por otro lado es importante que el nivel del baño esté al mismo nivel que

el medio de disolución contenido en los vasos, y los vasos deben taparse para evitar la evaporación del medio.<sup>(8)</sup>

**\*Medio de disolución.**

La constitución, naturaleza y algunas otras características del medio de disolución tienen una influencia significativa dentro del desempeño de la prueba de disolución. Por ello dependiendo de las características del principio activo en cuestión deberá elegirse el medio de disolución adecuado, además la funcionalidad y la economía también deben ser considerados.<sup>(8)</sup>

**\*Gases disueltos.**

A ciertas condiciones de presión y temperatura una porción de gas puede disolverse en el medio de disolución. Este hecho puede resultar en que con la agitación este gas se libere en forma de burbujas de aire que alteren el patrón de flujo o interferir en la interfase sólido-líquido. En algunos medios, como el agua destilada, el contenido de gas disuelto puede variar el pH.<sup>(8,14)</sup>

**\*Composición y pH.**

La velocidad de disolución puede verse influida por la composición del medio y el pH del mismo.<sup>(8,14)</sup>

**\*Almacenamiento.**

En ocasiones se preparan grandes cantidades de medio de disolución para utilizarse posteriormente, se debe tener mucho cuidado de guardarlo en recipientes libres de iones para evitar interferencias. También es importante evitar cualquier evaporación que puede ser acompañada de cambios en el pH.<sup>(14)</sup>

### **2.3 Clasificación biofarmacéutica**

El sistema de clasificación biofarmacéutico es un marco científico para clasificar los principios activos en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Cuando se combinan con las características de disolución *in vitro* de un producto farmacéutico, la BCS toma en cuenta tres factores principales: solubilidad, permeabilidad intestinal y velocidad de disolución, las cuales son reconocidas como los parámetros fundamentales que controlan la velocidad y la cantidad del fármaco absorbido en las presentaciones orales de liberación inmediata. <sup>(1, 2, 8)</sup>

La clasificación de solubilidad en la BCS está basada en la dosis más alta de un producto de liberación inmediata. El principio activo se considera altamente soluble cuando la mayor dosis del fármaco es soluble en 250 mL o menos de un medio acuoso dentro de un rango de pH entre 1.0-7.5. Se toma este volumen porque es el mínimo esperado en el estómago cuando se toma una forma farmacéutica en ayunas con un vaso de agua <sup>(1, 2)</sup> y es el volumen utilizado en los protocolos de estudios de bioequivalencia cuando se administra el producto farmacéutico a voluntarios en ayuno.

La clasificación de permeabilidad se basa directamente en la velocidad de absorción intestinal de un principio activo en humanos o indirectamente en la medición de la velocidad de transferencia de masa a través de la membrana intestinal.<sup>(10)</sup> Se considera un principio activo altamente permeable cuando la velocidad de absorción intestinal es mayor o igual a 90%, con documentación de que no existe inestabilidad en el tracto gastrointestinal.<sup>(1,14)</sup>

Un producto se clasifica como de rápida disolución cuando no menos del 85% de la cantidad de principio activo indicada en el marbete se disuelve en 30 minutos utilizando el aparato I a 100 rpm o el aparato II a 50 rpm en 900 mL o menos de cada uno de los siguientes medios: 1) HCl 0.1 N, 2) solución amortiguadora pH=4.5, 3) solución amortiguadora pH=6.8, dado que el tiempo promedio de vaciamiento gástrico es de 15-20 minutos en condiciones de ayuno <sup>(1,9)</sup> se considera que si en el perfil de disolución se obtiene tal porcentaje disuelto a los 15 minutos del producto tanto de prueba como de referencia, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba f2. <sup>(2, 17)</sup>

Esta clasificación fue propuesta inicialmente para identificar productos orales sólidos de liberación inmediata para los cuales podría no ser necesario realizar pruebas de bioequivalencia *in vivo* y predecir problemas de biodisponibilidad que puedan surgir durante sus diversas etapas de investigación. <sup>(1)</sup> Las cuatro clases en las que se dividen los fármacos son: <sup>(1, 2, 9, 11)</sup>

- ☞ Clase I: Fármacos con alta solubilidad y alta permeabilidad
- ☞ Clase II: Fármacos con baja solubilidad y alta permeabilidad
- ☞ Clase III: Fármacos con alta solubilidad y baja permeabilidad
- ☞ Clase IV: Fármacos con baja solubilidad y baja permeabilidad

Los fármacos de clase I si se disuelven rápidamente cuando se presentan en formulaciones de liberación inmediata y serían transportados rápidamente a través de la pared intestinal. Por tanto, salvo que formen complejos insolubles, sean inestables en los líquidos gástricos o sufran aclaramiento presistémico deberían absorberse rápidamente y presentar buena biodisponibilidad. Ejemplos de

fármacos de clase I son los betabloqueantes, propanolol y metoprolol.<sup>(1)</sup>

## **2.4 Correlación in vitro-in vivo(IVIV)**

La correlación IVIV es un modelo predictivo que describe la relación entre propiedades in vitro de una forma de dosificación farmacéutica (tiempo de liberación o disolución del fármaco) y su pertinente respuesta in vivo (concentración del fármaco en plasma o cantidad de fármaco absorbido).<sup>(14, 15)</sup>

De acuerdo a la USP, la correlación IVIV es el establecimiento de una relación entre una propiedad biológica o un parámetro derivado de una propiedad biológica producida por una forma dosificada, y una característica fisicoquímica de la misma forma dosificada. Para la FDA, la correlación IVIV es mostrar una relación entre dos parámetros. Típicamente se obtiene una relación entre la velocidad de disolución in vitro y la velocidad de entrada al torrente sanguíneo in vivo.<sup>(2, 12, 14)</sup>

El estudio y establecimiento de métodos de disolución in vitro, obedece a la necesidad de disponer de modelos experimentales que reflejen lo más fidedignamente posible las condiciones in vivo, especialmente aquellas que pueden afectar la velocidad de disolución y, por tanto, la biodisponibilidad de los medicamentos en el organismo. También son útiles para predecir las características de absorción de los fármacos, una vez establecidas las correlaciones IVIV correspondientes.<sup>(2, 12, 14)</sup>

**Tabla I Correlación IVIV <sup>(14)</sup>**

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Correlación IVIV
I	Alta	Alta	Correlación IVIV si la velocidad de disolución es más lenta que la velocidad de vaciamiento gástrico, de otra forma sería limitada o no hay correlación. Se sustituye prueba en humanos por la disolución <i>in vitro</i> .
II	Baja	Alta	Se espera la correlación <i>in vitro-in vivo</i> si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i> , a menos que la dosis sea muy alta.
III	Alta	Baja	La absorción (permeabilidad) es el paso determinante y no existe una correlación <i>in vitro-in vivo</i> o es limitada dado que la permeabilidad es el paso limitante por lo que no se sustituye la prueba en humanos,
IV	Baja	Baja	No se espera una correlación <i>in vitro-in vivo</i> o es difícil hacer consideraciones. Hay problemas de absorción por lo que es necesario aplicar la prueba en humanos.

Para obtener una correlación, es imprescindible desarrollar y validar un método de disolución que sea lo suficientemente sensible, como para detectar diferencias en las velocidades de disolución entre los distintos lotes, de forma tal que pueda ser utilizado como sustituto del estudio *in vivo*. Se pueden diseñar estudios con diferentes aparatos, a distintos valores de pH, con diferentes velocidades de agitación, entre otros tantos factores. <sup>(14)</sup>

Actualmente ya se cuentan con documentos de diferentes organismos como la FDA, que describen bajo que condiciones se deben llevar a cabo las pruebas, en México existe la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es

intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. En ella se plantea <sup>(17)</sup>:

-Se recomienda usar el aparato I para cápsulas o productos que flotan, mientras que para tabletas se recomienda el aparato II.

-Se realizan los perfiles de disolución con 12 unidades de cada medicamento para cada medio y se deben seleccionar por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar apropiadamente la fase ascendente y la fase de meseta.

En cada uno de los medios de disolución utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la cantidad de fármaco disuelto.

-Se debe validar el método de cuantificación del fármaco.

El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.

-Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo en cada uno de los medios de disolución.

-Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio en cada uno de los medios de disolución.

-Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución

mediante el factor de similitud (f2). El cual se calcula de la siguiente manera:

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

- Si el valor de f2 es mayor a 50, en los 3 medios de disolución, los perfiles de disolución son similares.

-En el caso que tanto el producto de prueba como el de referencia se disuelvan más del 85% en menos de 15 minutos en los tres medios de disolución, no es necesario emplear el factor de similitud y los productos se clasifican como de rápida disolución.

## 2.5 Monografía de clorhidrato de ambroxol

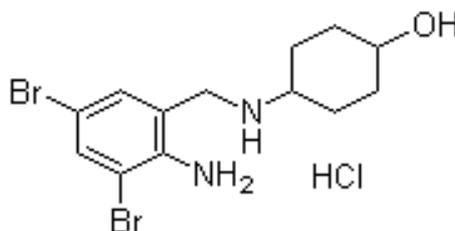


Figura 2. Clorhidrato de ambroxol <sup>(22)</sup>

### Nombre químico

Clorhidrato de, 4-[[[(2-amino-3,5dibromo fenil) metil amino] ciclohexanol <sup>(21)</sup>

### Fórmula condensada

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O <sup>(21)</sup>

### Peso molecular

414.569 g/mol <sup>(21,23)</sup>

**pka**8.03<sup>(23)</sup>**Descripción**Polvo cristalino blanco, inodoro. <sup>(21)</sup>**Solubilidad**

Soluble en metanol, dimetilformamida; poco soluble en agua; casi insoluble en cloruro de metileno, insoluble en cloroformo y metileno.  
(20,21)

**Punto de fusión**233-234.5 °C <sup>(21)</sup>**Clasificación (BCS)**Clase I. Alta solubilidad, alta permeabilidad. <sup>(22)</sup>**Indicaciones terapéuticas**

Es un mucolítico, indicado como coadyuvante en casos de enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas asociadas con secreción mucosa anormal y deterioro en el transporte del moco, como podría ser un aumento en la viscosidad y adherencia del moco, en las que es necesario mantener las vías aéreas libres de secreciones.<sup>(18)</sup>

**Farmacocinética y farmacodinamia**

Preclínicamente el ambroxol ha demostrado incrementar la secreción del tracto respiratorio, aumentar la producción de surfactante pulmonar y activar el mecanismo de depuración mucociliar. Estas acciones resultan en un mejor flujo y transporte del moco.

También el mecanismo de depuración mucociliar se ha demostrado en estudios clínico farmacológicos, éste junto con el aumento de la secreción fluida, facilita la expectoración y mejoran la tos. <sup>(18)</sup>

La absorción de todas las formas orales no retardadas de ambroxol es rápida y casi completa, la linealidad de la dosis está en el rango terapéutico. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre 0.5 y 3 horas. La unión a proteínas es de aproximadamente 90%.<sup>(18)</sup>

La distribución de ambroxol administrado por vía oral, de la sangre al tejido es rápida y pronunciada, la concentración más alta de la sustancia activa se ha encontrado en los pulmones. <sup>(18)</sup>

La vida media plasmática es de 7 a 12 horas, no se ha observado acumulación. La biotransformación en el ser humano sigue un esquema sencillo y claro. Se transforma en diversos productos metabólicos inactivos que se eliminan en su mayor parte en forma de conjugados hidrosolubles fácilmente filtrables por el riñón como glucurónidos y ácido dibromoantranílico; casi el 90% de la dosis administrada se elimina por vía urinaria. <sup>(18)</sup>

### 3. Objetivos

☞ Validar el método analítico para cuantificar ambroxol en tres diferentes medios de disolución.

☞ Comparar los perfiles de disolución en 3 pH's diferentes de tres productos que contienen clorhidrato de ambroxol, que sirva como antecedente para una futura bioexención de las pruebas de bioequivalencia de otros productos de éste fármaco y de otros fármacos de clase I.

## 4. Desarrollo experimental

### 4.1 Material y Equipo

- \*Potenciómetro Termo Orion, 410 Aplus
- \*Espectrofotómetro Shimadzu
- \*Balanza analítica Sartorius
- \*Balanza analítica Ohaus
- \*Disolutor Vankel 7000

#### 4.1.1 Reactivos

- \*Clorhidrato de ambroxol sustancia de referencia, lote 552727 pureza 100.5%, Laboratorio Boheringer- Ingelheim PROMECO
- \*Ácido clorhídrico 36.5-38% J.T. BAKER, lote A48C18
- \*Fosfato monobásico de potasio (cristales) J.T. BAKER, lote A38142
- \*Acetato de sodio trihidratado (cristales) MERCK, lote 111678
- \*Ácido acético glacial J.T. BAKER, lote V45C60
- \*Hidróxido de sodio J.T. BAKER, lote A18C66

#### 4.1.2 Preparación de soluciones:<sup>(19)</sup>

##### Solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M

Disolver 27.22 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  en agua y diluir a un volumen de 1000 mL.

##### Solución de hidróxido de sodio 0.2 M

Disolver 8 g en agua y diluir a un volumen de 1000 mL.

**Solución de ácido acético 2N**

Añadir 116 mL de ácido acético glacial a un matraz de 1000 mL, aforar después de enfriar.

**Solución stock de clorhidrato de ambroxol**

Se pesan 10 mg de SR y se llevan a un volumen de 25 mL con agua. Esta solución contiene 400 µg/mL de clorhidrato de ambroxol.

Se utilizaron 3 diferentes medios: HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH=4.5, solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8. Los cuales se prepararan según la USP 24. <sup>(19)</sup>

**Solución de ácido clorhídrico 0.1 N**

Añadir 8.5 mL de HCl a un matraz de 1000 mL, agitar y aforar.

**Solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 ± 0.05**

Colocar 2.99 g de acetato de sodio trihidratado en un matraz volumétrico de 1000 mL y 14.0 mL de solución de ácido acético glacial 2 N. Ajustar pH con una solución de ácido acético 0.2 N y aforar.

**Solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8 ± 0.05**

Colocar 50 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M a un matraz volumétrico de 200 mL y añadir 22.4 mL de una solución de NaOH 0.2 M. Ajustar pH con una solución de NaOH 0.2 N y aforar.

**4.2 Medicamentos utilizados**

En el siguiente cuadro se muestran los medicamentos elegidos para el estudio. Se utilizaron tabletas de una dosis de 30 mg. El producto de referencia (A) viene enlistado como tal en la Relación de

compuestos innovadores y/o productos de referencia de la COFEPRIS.<sup>(24)</sup>

**Tabla II Medicamentos utilizados**

Producto	Marca	Lote	Laboratorio
A	Mucosolvan	552727	Promeco
B	Mucovibrol	H08029	Liomont
C	Ambrofur	412152	IVAX

### 4.3 Pruebas de control de calidad

Como pruebas de control de calidad se realizaron la valoración y uniformidad de contenido para cada uno de los medicamentos según la FEUM 8ª edición.

#### 4.3.1 Valoración<sup>(20)</sup>

Preparación de referencia. Se pesó la cantidad de SR equivalente a 35 mg de clorhidrato de ambroxol, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió y se llevó al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N, mezclándose. Se transfirió una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL. Se llevó al aforo y se mezcló. Esta solución contenía 70 µg/mL de clorhidrato de ambroxol.

Preparación de la muestra. Se trituraron hasta polvo fino 20 tabletas de cada medicamento, se pesó una cantidad de polvo equivalente a 35 mg de clorhidrato de ambroxol, se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL, agregándose 60 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N, se mezcló por 15 minutos y se aforó con la misma

solución. Después se filtró haciéndose pasar a través de un embudo revestido de papel filtro.

Del filtrado se pasó una alícuota de 10 mL del a un matraz volumétrico de 50 mL, llevándose al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N y se mezcló.

Procedimiento. Se determinaron las absorbancias de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 307 nm, utilizando celdas de 1 cm y solución de ácido clorhídrico 0.1 N como blanco de ajuste. Se calculó la cantidad de  $C_{13}H_{19}Br_{12}Cl N_2O$  en la muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{mg de p.a. en muestra} = C \times D \times (A_m/A_{ref}) \quad (1)$$

Donde:

C=Cantidad por mililitro de clorhidrato de ambroxol en la preparación de referencia.

D=Factor de dilución de la muestra

$A_m$ =Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra

$A_{ref}$ =Absorbancia obtenida con la preparación de referencia

El porcentaje de clorhidrato de ambroxol se calculó con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Clorhidrato de ambroxol} = \frac{\text{Peso promedio} \times \text{mg de p.a. en muestra} \times 100}{\text{Peso de muestra} \times 30 \text{ mg p.a. en marbete}} \quad (2)$$

El criterio de aceptación indicado para esta prueba es que el porcentaje de ambroxol contenido por la forma farmacéutica debe encontrarse en el rango de 95-105% de la cantidad indicada por el marbete.

#### **4.3.2 Uniformidad de contenido<sup>(20)</sup>**

Debido a que la cantidad de clorhidrato de ambroxol en cada tableta es menor a 50 mg y no representa el 50% del peso promedio de cada tableta se aplica esta prueba en vez de la variación de masa como sigue:

Se seleccionaron 30 tabletas, analizándose individualmente 10 unidades como se indica en la valoración. El criterio de aceptación para esta prueba es que el porcentaje ambroxol contenido por tableta debe encontrarse dentro del rango de 85-115% de la cantidad que indica el marbete y el valor del CV% no debe ser mayor al 6%.

#### **4.4 Validación del método analítico para cuantificar clorhidrato de ambroxol.**

Se realizó un barrido del espectro de absorción para determinar la  $\lambda$  de máxima absorción del compuesto y escoger las concentraciones para cada punto de las curvas a preparar, de tal manera que se obtienen absorbancias de 0.2 -0.8 aproximadamente.

#### 4.4.1 Validación del sistema analítico

##### 4.4.1.1 Linealidad del sistema

A partir de la solución stock se prepararon curvas por duplicados como muestra la tabla III.

**Tabla III Puntos curva patrón de clorhidrato de ambroxol**

Punto	Alícuota sol. Patrón (μL)	Aforo (mL)	Concentración (μg/mL)
1	100	25	1.6
2	165	25	2.64
3	295	25	4.72
4	500	25	8
5	625	25	10
6	750	25	12

Se leyeron las absorbancias a una longitud de onda de 244.5 nm, utilizando una celda de cuarzo de 1 cm. Se realizó un espectro de absorción para verificar la longitud de onda a la que absorbe el compuesto (ver apéndice I). Se determinó el coeficiente de correlación y el error relativo debido a la regresión, el cual se calcula como indica la ecuación (3). Los valores deben ser:  $R \geq 0.99$  y el error relativo debido a la regresión no mayor al 2%.

$$S_{y/x,r} = \frac{\sqrt{\frac{\sum y^2 - b_0 \sum y - b_1 \sum xy}{n-2}}}{\bar{y}} \times 100 \quad (3)$$

##### 4.4.1.2 Precisión del sistema

Se evaluó obteniendo el factor de respuesta (Absorbancia/concentración) y calculando el coeficiente de variación

de los datos de linealidad. El criterio de aceptación para esta prueba es que el valor de CV% no debe ser mayor al 2%.

#### **4.4.2 Validación del método analítico**

##### **4.4.2.1 Linealidad del método**

Se molieron 10 tabletas de cada medicamento y se pesó la cantidad equivalente a 10 mg de clorhidrato de ambroxol, se disolvió y aforó a 25 mL para cada medio. Esta solución se filtró para separar los excipientes y su concentración fue de 400  $\mu\text{g/mL}$  de clorhidrato de ambroxol.

Se preparó por triplicado una curva con 6 puntos a partir de la solución anterior y de acuerdo al mismo esquema que para el sistema, leyéndose las absorbancias a 244.5 nm. De igual manera se obtuvo el coeficiente de correlación y el error debido a la regresión. El criterio de aceptación es que el valor de R debe ser mayor o igual a 0.99 y el error debido a la regresión no mayor al 3% respectivamente.

##### **4.4.2.2 Precisión**

###### **4.4.2.2.1 Repetibilidad**

Ésta se evaluó con el coeficiente de variación de los datos obtenidos para evaluar la linealidad, el valor no debe ser mayor al 3% para cada punto.

#### 4.4.2.2.2 Reproducibilidad

Se probó la precisión del método analítico con una condición diferente, en este caso un día diferente y se evalúa el coeficiente de variación global cuyo valor no debe ser mayor al 3%.

#### 4.4.2.3 Exactitud del método

Se evaluó interpolando las absorbancias obtenidas para cada punto de las curvas del método en la curva ajustada del sistema y con el promedio de los datos de concentración obtenidos se calcula la DEA (desviación estándar absoluta). El criterio de aceptación es que el valor obtenido no debe ser mayor al 3%.

$$\%DEA = 100 \times \left| \frac{\text{Conc. Nominal} - \text{Conc. Interpolada}}{\text{Conc. Nominal}} \right| \quad (4)$$

#### 4.4.2.4 Selectividad

Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra. Se corrió un espectro de una solución de 25  $\mu\text{g/mL}$  de cada producto contra una solución estándar de clorhidrato de ambroxol para observar las diferencias en los espectros, que pudieran ser producidas por los excipientes de cada producto.

#### 4.4.2.5 Estabilidad de la muestra

Se sometieron soluciones de 30  $\mu\text{g/mL}$  de clorhidrato de ambroxol en cada medio a un baño de 37° C durante 4 horas, ya que

bajo esta condición se llevó a cabo el estudio de perfil de disolución; cada hora se determinó la absorbancia y se calculó el coeficiente de variación respecto al tiempo inicial.

#### **4.4.2.6 Influencia del filtro**

Para asegurar que no hubiera adherencia del fármaco al filtro que se utilizó para muestrear durante la disolución y que por lo tanto se vieran afectadas las absorbancias registradas. Se evaluaron filtros de teflón de 10 y 35  $\mu\text{m}$  respectivamente, tomando con ellos 6 alícuotas de dos soluciones de clorhidrato de ambroxol (6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para cada medio, para posteriormente determinar la absorbancia y compararla contra la de una alícuota de cada concentración sin filtrar. Criterio de aceptación: el CV% que no debe ser mayor al 2%.

#### **4.4.3 Perfiles de disolución**

La evaluación de los perfiles de disolución se realizó con 12 unidades de cada medicamento en cada medio en un disolutor Vankel en las siguientes condiciones:

Aparato 2: paletas

Volumen: 900 mL

Temperatura  $37 \pm 0.5$  ° C

Velocidad: 50 rpm

Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 15, 30 y 45 minutos.

Volumen de la alícuota tomada: 5 mL, sin reposición del medio de disolución.

El medio se degasificó con ayuda de vacío antes de ser utilizado y se le midió la temperatura antes y después de la prueba para verificar que no hubiera variado fuera del rango permitido.

Se leyeron las absorbancias a cada tiempo, obteniéndose la concentración de clorhidrato de ambroxol y el porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo con respecto a la dosis nominal del fármaco de acuerdo a las siguientes fórmulas:

$$\text{Cantidad disuelta} = \frac{Y'_{mi} \times V_i}{1000} + \sum_{i=0}^{t=6} E_i \quad (5)$$

Donde:

$Y'_{mi}$  = concentración de clorhidrato de ambroxol al tiempo  $i$ ; en ( $\mu\text{g/mL}$ )

$V_i$  = volumen del vaso al tiempo  $i$ ; en (mL).

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

Para obtener el porcentaje disuelto de principio activo al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo (%Disuelto) tenemos lo siguiente:

$$\% \text{ Disuelto} = \frac{\text{Cantidad disuelta} \times 100}{30} \quad (6)$$

Se graficaron los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 5.1 Pruebas control de calidad

**Tabla IV Contenido de principio activo obtenido(%) en la valoración y en uniformidad de contenido.**

Producto	Valoración(% de clorhidrato de ambroxol)	Uniformidad de contenido		
		%Clorhidrato de ambroxol promedio/tableta	Desviación estándar	CV%
A	100.2	99.5	0.512	0.515
B	99.7	99.8	0.404	0.405
C	98.5	99.2	0.537	0.541

Todos los productos cumplen con la cantidad de principio activo establecida (95 – 105%) para la valoración, además la diferencia en el porcentaje entre los tres productos es menor al 5% lo cual es un requisito indispensable para poder llevar a cabo la prueba del perfil de disolución. Para la uniformidad de contenido ninguna tableta sale del intervalo de 85 – 115% de principio activo indicado en el marbete y la desviación estándar entre las unidades evaluadas es menor al 6% lo cual nos indica que el principio activo está distribuido de manera homogénea entre todas las tabletas.

### 5.2 Validación del sistema analítico

#### 5.2.1 Linealidad del sistema y precisión

A continuación se presentan los resultados de la evaluación de la linealidad y precisión del sistema.

Resultados y análisis de resultados

Tabla V Resultados de linealidad y precisión del sistema.

Conc. (µg/mL)	HCl 0.1 N				Conc. (µg/mL)	Acetatos pH=4.5			
	ABS1	ABS2	F respuesta	F respuesta		ABS1	ABS2	F respuesta	F respuesta
	0.1032	0.1043	0.0258	0.0261	1.6	0.1001	0.0973	0.0250	0.0243
	0.1704	0.1648	0.0255	0.0247	2.64	0.1613	0.1662	0.0241	0.0249
	0.2921	0.2884	0.0250	0.0247	4.72	0.2887	0.286	0.0247	0.0245
	0.4914	0.4932	0.0246	0.0247	8	0.4736	0.4781	0.0237	0.0239
	0.6263	0.6271	0.0251	0.0251	10	0.5958	0.6025	0.0238	0.0241
	0.7365	0.7412	0.0246	0.0247	12	0.7095	0.7108	0.0237	0.0237
m	0.0245	0.0247	Promedio	0.0250	m	0.0234	0.0236	Promedio	0.0242
b	0.0060	0.0018	Desv. Est.	0.0005	b	0.0078	0.0070	Desv. Est.	0.0005
r	0.9998	0.9999	CV%	2.0	r	0.9999	0.9999	CV%	2.0
r2	0.9997	0.9997			r2	0.9997	0.9997		
Error RR	1.4%	1.5%			Error RR	1.5%	1.1%		

Conc. (µg/mL)	Fosfatos pH=6.8			
	ABS1	ABS2	F respuesta	F respuesta
1.6	0	0		
2.64	0.0901	0.0885	0.0225	0.0221
4.72	0.1477	0.1446	0.0221	0.0216
8	0.2613	0.2554	0.0224	0.0219
10	0.4416	0.4393	0.0221	0.0220
12	0.5401	0.5491	0.0216	0.0220
1.6	0.6538	0.6553	0.0218	0.0218
m	0.0216	0.0219	Promedio	0.0220
b	0.0053	-0.0001	Desv. Est.	0.0003
r	0.9999	1.0000	CV%	1.2
r2	0.9997	1.0000		
Error RR	1.6%	0.4%		

Se obtuvo para cada medio un coeficiente de variación mayor a 0.99 y un error relativo a la regresión no mayor que el 2%. Así mismo el CV% del factor de respuesta obtenido para cada medio fue no mayor al 2%.

Se puede decir que el método es lineal y preciso dentro del intervalo de 1.6 a 12 µg/mL.

### 5.3 Validación del método analítico

#### 5.3.1 Linealidad

En las tablas VI, VII y VIII se presentan los resultados obtenidos en los diferentes medios y por producto.

**Tabla VI Linealidad del método para cuantificar clorhidrato de ambroxol en HCl 0.1 N**

A	Día 1			Día 2		
HCl 0.1 N	C1	C2	C3	C1	C2	C3
m	0.0245	0.0245	0.0243	0.0245	0.0245	0.0243
b	0.0065	0.0064	0.0085	0.0067	0.0063	0.0080
r	0.9997	0.9996	0.9995	0.9997	0.9996	0.9995
r <sup>2</sup>	0.9994	0.9991	0.9989	0.9995	0.9991	0.9989
ERR	1.5%	1.7%	1.6%	1.2%	1.7%	1.5%

B	Día 1			Día 2		
HCl 0.1 N	C1	C2	C3	C1	C2	C3
m	0.0245	0.0245	0.0249	0.0246	0.0246	0.0249
b	0.0013	0.0036	-0.0001	0.0013	0.0033	0.0007
r	0.9997	0.9999	0.9997	0.9997	0.9999	0.9997
r <sup>2</sup>	0.9994	0.9998	0.9994	0.9994	0.9998	0.9993
ERR	2.4%	0.9%	2.1%	2.1%	0.7%	2.2%

C	Día 1			Día 2		
HCl 0.1 N	C1	C2	C3	C1	C2	C3
m	0.0241	0.0245	0.0251	0.0241	0.0245	0.0252
b	0.0031	0.0089	-0.0008	0.0038	0.0111	-0.0023
r	0.9998	0.9998	0.9997	0.9999	0.9998	0.9997
r <sup>2</sup>	0.9997	0.9996	0.9993	0.9997	0.9995	0.9994
ERR	1.6%	0.6%	2.1%	1.3%	0.9%	1.8%

**Tabla VII Linealidad del método para cuantificar clorhidrato ambroxol en SA acetatos pH=4.5**

A	Día 1			Día 2			
	pH=4.5	C1	C2	C3	C1	C2	C3
m		0.0245	0.0245	0.0243	0.0245	0.0245	0.0243
b		0.0065	0.0064	0.0085	0.0067	0.0063	0.0080
r		0.9997	0.9996	0.9995	0.9997	0.9996	0.9995
r <sup>2</sup>		0.9994	0.9991	0.9989	0.9995	0.9991	0.9989
ERR		1.5%	1.7%	1.6%	1.2%	1.7%	1.5%

B	Día 1			Día 2			
	pH=4.5	C1	C2	C3	C1	C2	C3
m		0.0245	0.0245	0.0249	0.0246	0.0246	0.0249
b		0.0013	0.0036	-0.0001	0.0013	0.0033	0.0007
r		0.9997	0.9999	0.9997	0.9997	0.9999	0.9997
r <sup>2</sup>		0.9994	0.9998	0.9994	0.9994	0.9998	0.9993
ERR		1.4%	1.0%	1.4%	1.2%	1.1%	1.3%

C	Día 1			Día 2			
	pH=4.5	C1	C2	C3	C1	C2	C3
m		0.0241	0.0245	0.0251	0.0241	0.0245	0.0252
b		0.0031	0.0089	-0.0008	0.0038	0.0111	-0.0023
r		0.9998	0.9998	0.9997	0.9999	0.9998	0.9997
r <sup>2</sup>		0.9997	0.9996	0.9993	0.9997	0.9995	0.9994
ERR		0.5%	0.7%	0.7%	0.5%	0.7%	0.7%

**Tabla VIII Linealidad del método para cuantificar clorhidrato de ambroxol en SA fosfatos pH=6.8**

A	Día 1			Día 2		
pH=6.8	C1	C2	C3	C1	C2	C3
m	0.0245	0.0245	0.0243	0.0245	0.0245	0.0243
b	0.0065	0.0064	0.0085	0.0067	0.0063	0.0080
r	0.9997	0.9996	0.9995	0.9997	0.9996	0.9995
r <sup>2</sup>	0.9994	0.9991	0.9989	0.9995	0.9991	0.9989
ERR	1.5%	1.7%	1.6%	1.2%	1.7%	1.5%

B	Día 1			Día 2		
pH=6.8	C1	C2	C3	C1	C2	C3
m	0.0245	0.0245	0.0249	0.0246	0.0246	0.0249
b	0.0013	0.0036	-0.0001	0.0013	0.0033	0.0007
r	0.9997	0.9999	0.9997	0.9997	0.9999	0.9997
r <sup>2</sup>	0.9994	0.9998	0.9994	0.9994	0.9998	0.9993
ERR	1.4%	0.2%	0.7%	1.2%	0.2%	0.8%

C	Día 1			Día 2		
pH=6.8	C1	C2	C3	C1	C2	C3
m	0.0241	0.0245	0.0251	0.0241	0.0245	0.0252
b	0.0031	0.0089	-0.0008	0.0038	0.0111	-0.0023
r	0.9998	0.9998	0.9997	0.9999	0.9998	0.9997
r <sup>2</sup>	0.9997	0.9996	0.9993	0.9997	0.9995	0.9994
ERR	0.6%	1.3%	1.7%	0.4%	1.2%	1.8%

Se obtuvieron coeficientes de correlación mayores 0.99 y el error relativo a la regresión menor al 3%. El método es lineal en el intervalo de concentraciones establecido.

### 5.3.2 Precisión

#### 5.3.2.1 Repetibilidad

El CV% calculado a partir de los datos de linealidad del método se presentan en la tabla IX. Se obtuvieron valores menores al 3%, lo que indica que el método es repetible.

**Tabla IX Repetibilidad (CV%)**

Producto	HCl 0.1 N			SA Acetatos pH=4.5			SA fosfatos pH=6.8		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
[µg/mL]	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%
1.6	0.5	1.2	2.0	2.2	0.9	1.4	0.6	1.3	2.3
2.64	0.5	0.9	2.8	1.4	0.4	1.6	2.9	1.7	1.6
4.72	0.5	2.2	2.4	0.2	0.3	0.3	0.6	0.4	0.5
8	0.7	0.9	2.9	0.3	0.5	0.4	0.4	1.7	1.4
10	0.5	1.7	2.1	0.3	0.2	0.9	0.2	1.0	0.3
12	0.6	0.8	1.4	0.3	0.2	0.2	0.2	0.8	0.4

#### 5.3.2.2 Reproducibilidad

El CV% global obtenido al evaluar la reproducibilidad del método en cada medio se presenta en la tabla X.

**Tabla X Reproducibilidad (CV% Global)**

Producto	HCl 0.1 N			SA Acetatos pH=4.5			SA Fosfatos pH=6.8		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
[µg/mL]	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%
1.6	0.5	1.1	3.0	2.2	0.9	1.2	0.5	0.9	1.8
2.64	0.6	0.9	2.5	1.1	0.4	1.5	3.0	1.6	1.6
4.72	0.4	1.9	2.1	0.3	0.3	0.3	0.5	0.4	0.4
8	0.6	0.8	3.0	0.2	0.5	0.4	0.4	1.5	1.3
10	0.4	1.5	1.9	0.4	0.2	0.8	0.7	0.8	0.4
12	0.5	0.7	1.2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.7	0.3

Resultados y análisis de resultados

Dado que los valores de CV% obtenidos son menores o iguales al 3% ello nos indica que el método es reproducible.

5.3.3 Exactitud

Los resultados de desviación estándar absoluta (DEA%), por cada medio para cada producto y por nivel (concentración) se presentan en las tablas XI, XII y XIII.

**Tabla XI Exactitud del método analítico para cuantificar clorhidrato de ambroxol en HCL 0.1 N (valores de desviación estándar absoluta)**

Medio/Producto	A					B				
HCl 0.1 N	Concentración interpolada					Concentración interpolada				
Conc. Teórica	1	2	3	Conc. Promedio	DEA%	1	2	3	Conc. Promedio	DEA%
1.6	1.64	1.63	1.63	1.63	2.2	1.60	1.60	1.63	1.61	0.6
2.64	2.61	2.62	2.60	2.61	1.2	2.68	2.69	2.69	2.69	1.9
4.72	4.81	4.81	4.80	4.81	1.8	4.68	4.67	4.53	4.63	2.0
8	8.10	8.01	8.02	8.04	0.5	8.00	7.95	8.01	7.99	0.1
10	10.05	10.02	10.02	10.03	0.3	10.06	10.07	10.19	10.11	1.1
12	11.88	11.88	11.84	11.87	1.1	12.02	12.07	12.03	12.04	0.3

Medio/Producto	C				
HCl 0.1 N	Concentración interpolada				
Conc. Teórica	1	2	3	Conc. Promedio	DEA%
1.6	1.62	1.62	1.64	1.63	1.7
2.64	2.61	2.62	2.61	2.61	1.0
4.72	4.78	4.76	4.62	4.72	0.0
8	8.08	8.09	8.21	8.13	1.6
10	10.18	10.18	10.19	10.18	1.8
12	12.12	11.92	12.10	12.04	0.4

Resultados y análisis de resultados

**Tabla XII Exactitud del método analítico para cuantificar clorhidrato de ambroxol en SA Acetatos pH=4.5 (valores de desviación estándar absoluta)**

Medio/Producto	A					B				
Acetatos pH=4.5	Concentración interpolada					Concentración interpolada				
Conc. Teórica	1	2	3	Conc. Promedio	DEA%	1	2	3	Conc. Promedio	DEA%
1.6	1.61	1.60	1.67	1.63	1.8	1.60	1.61	1.60	1.60	0.1
2.64	2.69	2.70	2.70	2.70	2.3	2.70	2.69	2.70	2.70	2.3
4.72	4.79	4.78	4.80	4.79	1.5	4.76	4.77	4.78	4.77	1.1
8	8.05	8.08	8.06	8.06	0.8	8.03	8.03	7.98	8.01	0.1
10	9.67	9.66	9.68	9.65	3.3	9.89	9.89	9.88	9.89	1.1
12	12.16	12.12	12.13	12.14	1.1	12.09	12.05	12.06	12.07	0.5

Medio/Producto	C				
Acetatos pH=4.5	Concentración interpolada				
Conc. Teórica	1	2	3	Conc. Promedio	DEA%
1.6	1.60	1.62	1.61	1.61	0.4
2.64	2.69	2.68	2.68	2.68	1.7
4.72	4.69	4.70	4.71	4.70	0.5
8	8.02	8.01	8.03	8.02	0.2
10	9.96	10.06	9.96	9.99	0.1
12	12.02	12.03	12.03	12.03	0.2

**Tabla XIII Exactitud del método analítico para cuantificar clorhidrato de ambroxol en SA Fosfatos pH=6.8 (valores de desviación estándar absoluta)**

Medio/Producto	A					B				
Fosfatos pH=6.8	Concentración interpolada					Concentración interpolada				
Conc. Teórica	1	2	3	Conc. Promedio	DEA%	1	2	3	Conc. Promedio	DEA%
1.6	1.63	1.63	1.62	1.63	1.7	1.58	1.58	1.58	1.58	1.0
2.64	2.67	2.65	2.65	2.66	0.7	2.67	2.63	2.64	2.64	0.2
4.72	4.74	4.71	4.72	4.72	0.1	4.69	4.68	4.70	4.69	0.6
8	7.99	8.01	8.02	8.01	0.1	8.05	7.87	8.03	7.98	0.2
10	10.01	10.04	10.05	10.03	0.3	10.04	10.03	9.95	10.01	0.1
12	12.00	11.97	11.99	11.99	0.1	11.92	11.91	11.88	11.90	0.8

**Tabla XIII(cont.) Exactitud del método analítico para cuantificar clorhidrato de ambroxol en SA Fosfatos pH=6.8(valores de desviación estándar absoluta)**

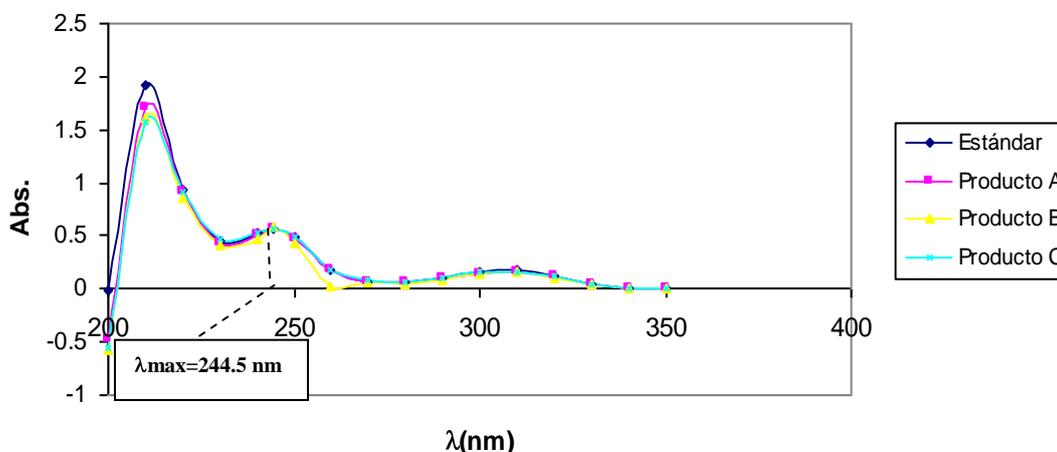
Medio/Producto	C				
Fosfatos pH=6.8	Concentración interpolada				
Conc. Teórica	1	2	3	Conc. Promedio	DEA%
1.6	1.64	1.62	1.63	1.63	2.0
2.64	2.64	2.63	2.65	2.64	0.0
4.72	4.73	4.75	4.72	4.73	0.3
8	8.07	8.07	7.90	8.01	0.2
10	10.01	10.02	10.03	10.02	0.2
12	12.03	12.00	12.04	12.02	0.2

Los valores obtenidos cumplen con la especificación, excepto por la concentración de 10 µg/mL para el producto A en el medio de acetatos. Esta desviación se consideró no significativa.

### 5.3.4 Selectividad

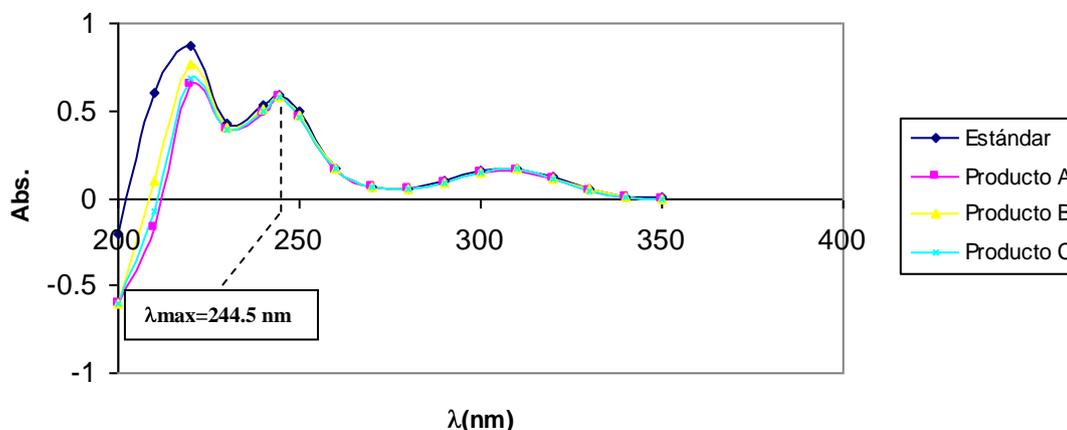
En las figuras 3, 4 y 5 se muestran los espectros de absorción del clorhidrato de ambroxol obtenidos de los productos bajo estudio y el estándar de referencia en los diferentes medios de disolución.

**Espectros de solución std y productos ambroxol en SA de HCl 0.1 N**



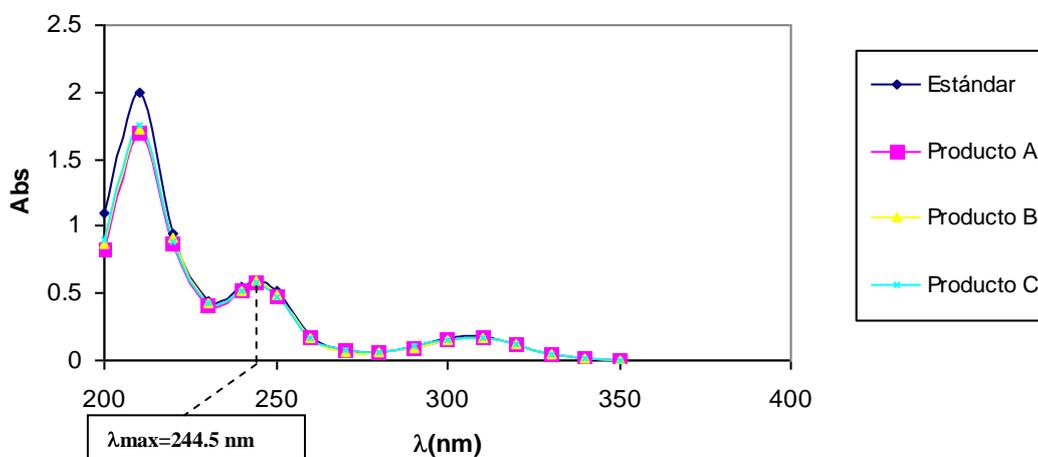
**Figura 3 Espectros en HCl 0.1 N**

**Espectros de solución std y productos ambroxol en SA de acetatos  
pH=4.5**



**Figura 4 Espectros en SA acetatos pH=4.5**

**Espectros de solución std y productos ambroxol en SA de fosfatos  
pH=6.8**



**Figura 5 Espectros en SA fosfatos pH=6.8**

Los resultados muestran que los espectros de los tres productos fueron iguales al espectro del estándar en HCl 0.1 N y a pH=6.8, mientras que a pH=4.5 a valores de  $\lambda$  por debajo de 225 nm la absorbancia de los tres productos disminuye considerablemente respecto a la del estándar. Sin embargo dado que al valor de 244.5

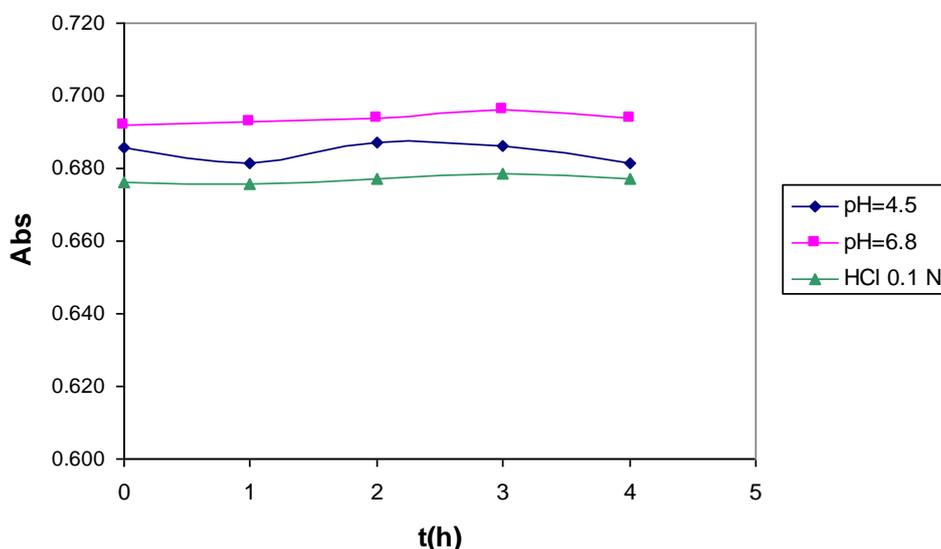
nm la absorbancia fue semejante, se demuestra que los excipientes no interfieren en el análisis esta longitud de onda.

### 5.3.5 Estabilidad de la muestra

Las absorbancias obtenidas al verificar la estabilidad de la muestra bajo las condiciones en que se llevarían a cabo los perfiles de disolución se presentan en la tabla XIII y en la figura 6.

**Tabla XIV Estabilidad del clorhidrato de ambroxol en los diferentes medios estudiados**

Medio	Abs <sub>t0</sub>	1 h	2h	3h	4h	Promedio	DE	CV%
HCl 0.1 N	0.676	0.676	0.677	0.678	0.677	0.677	0.001	0.2
pH=4.5	0.686	0.681	0.687	0.686	0.682	0.684	0.003	0.4
pH=6.8	0.692	0.693	0.694	0.696	0.694	0.694	0.002	0.2



**Figura 6 Estabilidad de la muestra en los diferentes medios**

En la tabla se observa que la variación en la respuesta fue pequeña (< 0.5%), por lo que las condiciones (temperatura, pH y

Resultados y análisis de resultados

tiempo) en las que se llevan a cabo los perfiles de disolución no influyen significativamente en ella.

5.3.6 Influencia del filtro

Los CV% obtenidos para los filtros evaluados (teflón 10 y 35 µm) se presentan en las tablas XIV y XV.

Tabla XV Influencia del filtro 10 µm

	SA HCl		SA Acetatos		SA Fosfatos	
	6.68 µg/mL	25 µg/mL	6.68 µg/mL	25 µg/mL	6.68 µg/mL	25 µg/mL
	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs
Sin filtrar	0.165	0.589	0.16	0.596	0.16	0.597
1	0.174	0.587	0.164	0.552	0.165	0.585
2	0.167	0.587	0.159	0.582	0.162	0.595
3	0.167	0.59	0.16	0.59	0.161	0.594
4	0.164	0.586	0.16	0.59	0.163	0.595
5	0.163	0.586	0.158	0.591	0.164	0.593
6	0.164	0.585	0.158	0.59	0.162	0.594
Media	0.167	0.587	0.160	0.583	0.163	0.593
DE	0.0040	0.0017	0.0022	0.0153	0.0015	0.0038
CV%	2.4	0.3	1.4	2.6	0.9	0.6

Tabla XVI Influencia del filtro 35 µm

	SA HCl		SA Acetatos		SA Fosfatos	
	6.68 µg/mL	25 µg/mL	6.68 µg/mL	25 µg/mL	6.68 µg/mL	25 µg/mL
	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs
Sin filtrar	0.168	0.561	0.158	0.583	0.155	0.58
1	0.168	0.572	0.158	0.577	0.157	0.582
2	0.167	0.559	0.158	0.581	0.157	0.581
3	0.167	0.556	0.158	0.581	0.156	0.582
4	0.169	0.555	0.157	0.581	0.156	0.582
5	0.169	0.556	0.157	0.58	0.155	0.582
6	0.172	0.558	0.158	0.579	0.156	0.58
Media	0.169	0.559	0.158	0.580	0.156	0.582
DE	0.0019	0.0064	0.0005	0.0016	0.0008	0.0008
CV%	1.1	1.1	0.3	0.3	0.5	0.1

Se observa que al utilizar el filtro del 35  $\mu\text{m}$  los valores de CV% fueron menores al 2% para todos los medios, lo que implica que el efecto de este filtro sobre la respuesta (por absorción del principio activo) no es significativa, por lo que este fue el filtro elegido para realizar el muestreo en los perfiles de disolución.

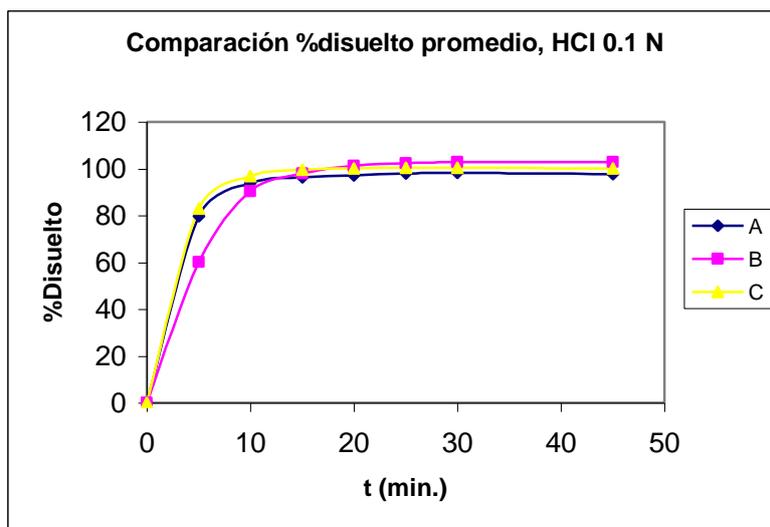
#### 5.4 Perfiles de disolución

En las tablas XVII, XVIII y XIX se presentan los resultados del porcentaje disuelto promedio para cada producto y para cada medio de disolución, en función del tiempo. La representación gráfica se presenta en las figuras 6, 7 y 8. Los valores individuales se presentan en el apéndice.

**Tabla XVII Valores promedio de %Disuelto de clorhidrato de ambroxol al utilizar HCl 0.1 N como medio de disolución**

HCl 0.1 N

Tiempo (min.)	% Disuelto (promedio)		
	A	B	C
0	0	0	0
5	80	60	83
10	94	90	97
15	96	98	100
20	97	101	100
25	98	102	100
30	98	103	100
45	98	103	100

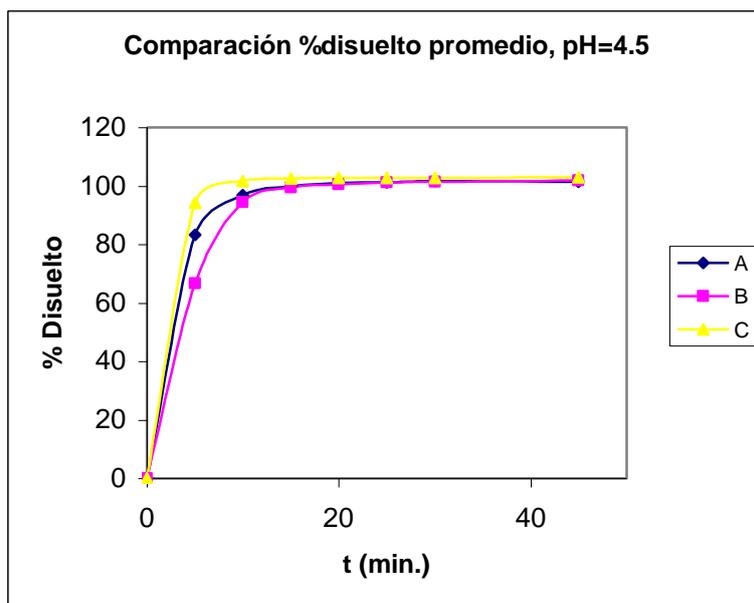


**Figura 7 Perfil de disolución de los productos conteniendo clorhidrato de ambroxol al utilizar HCl 0.1 N como medio de disolución**

**Tabla XVIII Valores promedio de %Disuelto de clorhidrato de ambroxol al utilizar SA acetatos pH=4.5 como medio de disolución**

pH=4.5

Tiempo (min.)	% Disuelto (promedio)		
	A	B	C
0	0	0	0
5	83	67	94
10	97	94	102
15	100	99	103
20	101	101	103
25	101	101	103
30	102	102	103
45	101	102	103

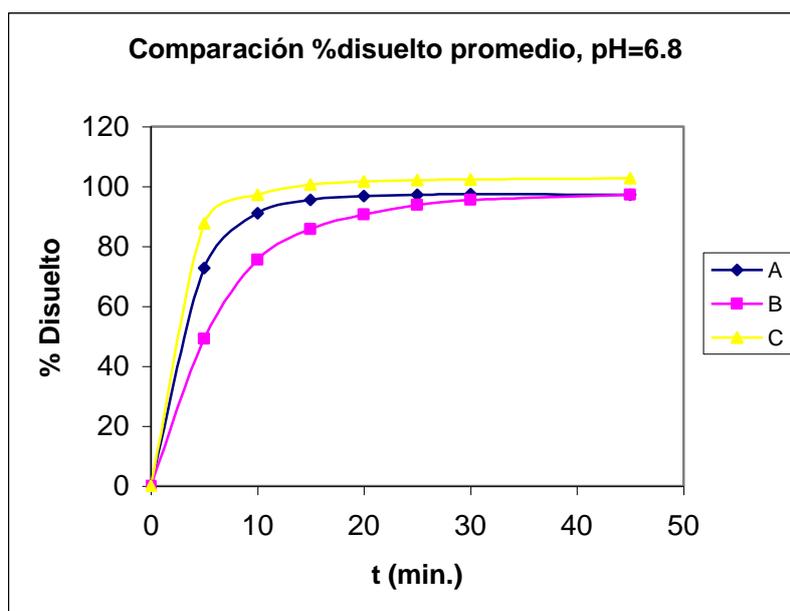


**Figura 8 Perfil de disolución de los productos conteniendo clorhidrato de ambroxol al utilizar SA acetatos pH=4.5 como medio de disolución**

**Tabla XIX Valores promedio de %Disuelto de clorhidrato de ambroxol al utilizar SA fosfatos pH=4.5 como medio de disolución**

pH=6.8

Tiempo (min.)	% Disuelto (promedio)		
	A	B	C
0	0	0	0
5	73	49	88
10	91	76	97
15	96	86	101
20	97	91	102
25	97	94	102
30	97	96	102
45	97	97	103



**Figura 9 Perfil de disolución de los productos conteniendo clorhidrato de ambroxol al utilizar SA fosfatos pH=6.8 como medio de disolución**

La especificación en la FEUM indica que el  $85 \pm 5\%$  del principio activo debe estar disuelto a los 30 minutos. En este caso se observa que todos los productos en los tres medios se disolvieron más del 85% a los 15 minutos de iniciada la prueba.

Debido a esta rápida disolución no fue necesario comparar los perfiles mediante la prueba f2.

## 6. Conclusiones

- ☞ Los resultados obtenidos en la validación cumplen los criterios de linealidad, exactitud y precisión, así como la estabilidad de la muestra.
  
- ☞ Los medicamentos evaluados son de rápida disolución ( $Q > 85\%$  a los 15 min.) por lo que no requieren la comparación de los perfiles mediante  $f_2$ .
  
- ☞ La rápida solubilidad del clorhidrato de ambroxol puede explicarse ya que es una especie básica ( $pK_a=8$ ) por lo que a los valores de pH a los que se realizaron los perfiles de disolución (menores al valor de  $pK_a$ ) este principio activo se disuelve en un tiempo menor al vaciamiento gástrico promedio (15-20 minutos en ayuno) y a valores más altos (como en el intestino) regresaría a su forma no ionizada y por tanto se absorbería fácilmente.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Aulton, E. Michael. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª Ed. Elsevier España, 2004. pp 235-242, 255, 273.
- 2) Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. FDA, 2000.
- 3) X.Yu, L., Amidon, G.L, et. all Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions, Pharmaceutical Research, Vol 19,No. 7(2002), pp.921-924
- 4) Williams, Roger L., Foster, Thomas S., Dissolution: a continuing perspective, Dissolution Technologies Vol 11, No. 3(2004), pp. 6-7
- 5) Dressman, Jennifer B., Future directions for Academic research in dissolution testing, Dissolution technologies, Vol 11, No. 3(2004), pp. 8-9
- 6) Shah, Vinod P., Dissolution: A Quality Control Test vs.A Bioequivalence Test, Dissolution technologies Vol. 8, No. 4 (2001), pp. 1-2
- 7) Shah, Vinod P., Role of dissolution testing: Regulatory perspectives, Dissolution technologies, Vol 11, No. 3 (2004), pp.11-13
- 8) Remington, Farmacia, Tomo I, 20a ed., Ed. Panamericana, 2000, pp.764-778
- 9) Amidon, G.L., Lennernäs, Hans, A theoretical basis for a Biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability, Pharmaceutical Research, Vol. 12, No. 3 (1995), pp.413-420
- 10) Nehal A. Kasim, et al., Molecular properties of WHO Essential Drugs and provisional biopharmaceutical classification, Molecular pharmaceuticals (2004), Vol. 1, No.1, pp.85-96

- 11)** Marc Lindenberg, Sabine Kopp, Jennifer B. Dressman, Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 58 (2004), pp. 265-278
- 12)** Federation Internationale Pharmaceutique, FIP Guidelines for dissolution testing of solid oral products, Drug Information Journal , Vol. 30 (1996), pp.1071-1084
- 13)** D. Hörter, J.B. Dressman, Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 46 (2001), pp. 75-87
- 14)** Ciprián Hdez. Maricela. El proceso de disolución y los factores que lo influyen como herramientas en el desarrollo de medicamentos genéricos en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata. Tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2005
- 15)** López Jarquín Yeriley. Disolución comparativa de tabletas con clorhidrato de ambroxol como principio activo. Tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2002
- 16)** Jack A. Cook, Howard N. Bockbrader, An Industrial Implementation of the Biopharmaceutics Classification System, Dissolution Technologies disponible en [http://www.dissolutiontech.com/DTresour/0502art/DTMay02\\_art1.htm](http://www.dissolutiontech.com/DTresour/0502art/DTMay02_art1.htm) , consultado el 05 de Mayo del 2006
- 17)** Norma Oficial Mexicana NOM-177-1998-SSA1 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.
- 18)** Diccionario de Especialidades farmacéuticas DEF. Ediciones PLM 2000, 46ª edición, México (2000). Disponible en

[http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib\\_vv=6](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6),

consultado el 15 de Febrero del 2006.

**19)** United States Pharmacopeia USP; USP Pharmacopeial Convention Rockville, MD, Washington.

**20)** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM 8ª ed., México (2004), pp 1938, 1939.

**21)** The Merck Index, CD version

**22)** "Solubilidad y permeabilidad del clorhidrato de ambroxol", disponible en <http://www.tsrlinc.com/search3.cfm>, consultado el 14 de Mayo del 2006.

**22)** "Clorhidrato de ambroxol (fig.2)", disponible en <http://www.chemblink.com/products/23828-92-4.htm>, consultado el 14 de Mayo del 2006.

**23)** "pka", disponible en [http://medicine.cug.net/drug/06/06\\_02.htm](http://medicine.cug.net/drug/06/06_02.htm), consultado el 20 de Septiembre del 2006.

**24)** Relación de compuestos innovadores y/o productos de referencia. México, COFEPRIS, SSA(2005).

8. APÉNDICES

Apéndice I

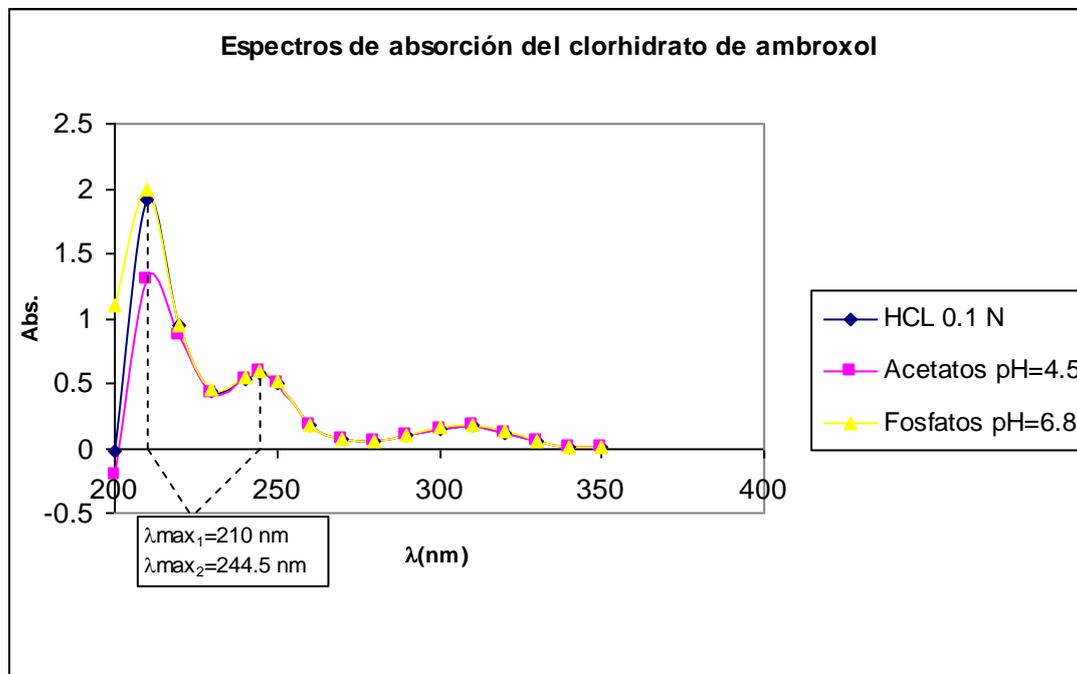


Figura A Espectro de absorción de clorhidrato de ambroxol en 3 diferentes medios.

Apéndice II

**% Disuelto de clorhidrato de ambroxol para cada medio por unidad por tiempo**

Tabla XX Producto A, HCl 0.1 N

Producto	Tiempo de muestreo						
	5	10	15	20	25	30	45
<b>A</b>	<b>% Disuelto</b>						
<b>Unidad</b>	<b>Medio HCL 0.1 N</b>						
1	87.4	98.1	99.4	100.4	102.6	101.4	101.4
2	83.8	94.1	95.6	95.6	96	96.2	97.6
3	87.5	95.8	97.2	97.2	97.7	98.5	97.5
4	64.4	87.9	96	99.1	98.7	98.5	98.3
5	74.3	92.2	95.3	96.3	96.5	96.1	96.7
6	83	94.5	95.6	96.6	96.8	97	97.8
7	78.4	93.2	96.1	96.4	98.2	97.2	98.2
8	81.1	103.7	98.7	98.9	99.7	98.9	97.9
9	87.6	94.1	96	95.8	96	102.3	95.8
10	83.5	94.3	96.2	97	98	98	98
11	81.8	94.1	95.5	96.6	96.8	97.2	97
12	63.9	84	93.1	96.6	99.7	96.6	96.8

**Tabla XXI Producto B, HCl 0.1 N**

Producto	Tiempo de muestreo						
	5	10	15	20	25	30	45
<b>B</b>	% Disuelto						
<b>Unidad</b>	Medio HCL 0.1 N						
1	70.8	93.9	99.6	101	102	102	102
2	59	87	95	100	102	102	102
3	62	94	100	101	101	101	101
4	63	94	100	102	102	103	103
5	54	88	96	101	103	103	103
6	61	93	101	103	104	104	105
7	53	85	95	99	101	103	102
8	46.6	79.3	93.7	98.3	99.9	101	102
9	68.7	92	98.3	101	102	103	103
10	55	89	98	101	103	103	103
11	70	96	103	105	105	105	105
12	58	91	98	101	103	104	105

**Tabla XXII Producto C, HCl 0.1 N**

Producto	Tiempo de muestreo						
	5	10	15	20	25	30	45
<b>C</b>	% Disuelto						
<b>Unidad</b>	Medio HCL 0.1 N						
1	83.1	96.5	99.1	98.8	99.4	99.8	100
2	85	97	101	100	100	100	100
3	86	98	100	100	102	101	101
4	84	94	97	97	99	99	99
5	88	96	99	99	100	100	99
6	89	99	101	102	101	101	100
7	89	99	99	101	101	101	101
8	83	96.6	99.7	101	101	101	101
9	66.4	95.8	99.1	99.1	98.9	99.3	99.1
10	84	99	101	101	102	102	102
11	74	95	100	102	101	101	101
12	84	97	99	100	100	100	100

**Tabla XXIII Producto A, SA acetatos pH=4.5**

Producto	Tiempo de muestreo						
	5	10	15	20	25	30	45
<b>A</b>	% Disuelto						
<b>Unidad</b>	Medio Acetatos pH=4.5						
1	66	92	100	103	103	102	102
2	70.1	89.9	94.5	96.5	97.6	97.8	97.4
3	87.7	96.1	98.8	99.4	98.1	99.4	99
4	89.7	100	100	100	100	101	100
5	86.7	99.4	102	102	103	104	104
6	91.7	99.4	100	101	101	103	101
7	58.8	84.5	94.6	99.3	102	102	103
8	85.4	96.7	104	102	103	102	102
9	92.6	101	102	103	103	105	103
10	95.5	102	102	102	102	102	102
11	79.3	101	101	102	103	103	103
12	95.1	99.2	99	100	101	99.8	101

**Tabla XXIV Producto B, SA acetatos pH=4.5**

Producto	Tiempo de muestreo						
	5	10	15	20	25	30	45
<b>B</b>	% Disuelto						
<b>Unidad</b>	Medio Acetatos pH=4.5						
1	52.4	83.2	90.5	95	96.8	97.8	98.8
2	70.1	97.5	99.7	101.1	101.9	101.5	101.9
3	75.9	99.1	101.6	101.6	102.2	101.8	101.6
4	80.7	94.6	99.1	100.1	100.1	100.3	100.3
5	68.5	95.4	98.9	100.3	101.7	102.1	103.1
6	53.8	89.3	95.7	97.7	98.7	100.3	101.7
7	75.7	99.5	102.6	102.6	102.2	104.6	102.6
8	67	92.1	101.7	99.3	99.5	99.9	99.5
9	58.8	89	95.3	98.8	100	99.2	100
10	66.2	102.4	104.8	106.4	105.8	106.2	106.4
11	67.2	95.6	99.3	99.7	100.1	100.7	100.7
12	64.8	95	103.3	104.1	104.5	103.9	105.1

**Tabla XXV Producto C, SA acetatos pH=4.5**

Producto	Tiempo de muestreo						
	5	10	15	20	25	30	45
<b>C</b>	% Disuelto						
<b>Unidad</b>	Medio Acetatos pH=4.5						
1	95.2	98.4	98.8	98.4	98.4	98.2	98.4
2	97.6	101	101.4	101	101	101.2	101.2
3	99.9	103.7	103.3	102.9	103.5	103.3	103.7
4	83.5	101.9	104.1	104.9	104.7	104	103.6
5	98.6	102.5	102.5	101.8	102.9	102.7	102.9
6	97.6	102.2	102	102.9	103.1	103.1	103.1
7	97.4	101.4	102.2	103.7	102.5	102.7	102.9
8	98.8	103.1	102.7	103.1	103.7	103.3	103.7
9	97.4	102.7	103.5	103.1	103.3	103.1	103.5
10	96.1	99.9	100.1	100.1	100.5	100.5	100.3
11	75.6	100.2	106.3	106.3	106.1	106.3	107
12	92.6	102.4	103.7	104.1	104.3	104.3	104.1

**Tabla XXVI Producto A, SA fosfatos pH=6.8**

Producto	Tiempo de muestreo						
	5	10	15	20	25	30	45
<b>A</b>	% Disuelto						
<b>Unidad</b>	Medio Fosfatos pH=6.8						
1	78.1	95.4	97.5	98.6	98.4	99	99
2	61.3	85	92.4	95.2	95.6	95.6	95.6
3	82.9	93.8	95	95.6	96.6	96.8	96.2
4	82.3	94.2	95.4	95.2	96.2	98	96.6
5	60.5	88.8	95.9	97.5	97.7	97.7	97.7
6	85	95	96.6	97	97.8	97.6	97.4
7	76	92.3	95.8	96.6	97	96.8	96.6
8	68.6	88.9	95.1	96.3	96.1	96.7	96.5
9	86.2	94.6	96.6	97.2	97.6	97.2	97.4
10	60	82.8	92	95.8	96.6	96.2	96.6
11	67.7	93.5	97.3	97.3	97.5	97.7	98.1
12	65.6	89.7	96.9	99.9	99.5	99.1	99.3

**Tabla XXVII Producto B, SA fosfatos pH=6.8**

Producto	Tiempo de muestreo						
	5	10	15	20	25	30	45
<b>B</b>	% Disuelto						
<b>Unidad</b>	Medio Fosfatos pH=6.8						
1	56.5	80.6	88.6	94	97.1	98.3	99.7
2	46.5	78.9	88	91.9	94.7	96.2	98
3	48.8	73.9	83.8	88.7	92	93.2	95.7
4	55	82.2	90.7	95	97.1	98.1	99.5
5	41	71.8	82.9	89.7	93.4	96.2	98.9
6	41.8	73	83.1	87.9	90.1	92	94.4
7	51.9	75.8	84.9	90.4	93.9	94.9	96.5
8	51.1	72	84.2	89.2	92.6	94.7	96.9
9	49.8	74.9	87.3	93.3	95.6	97.4	97.6
10	44.5	73	86.3	90.8	94.1	95.3	96.5
11	51.2	73.1	82.6	87.9	92.8	94.7	96.9
12	50.9	77	86.5	89.6	92.7	95.1	97.1

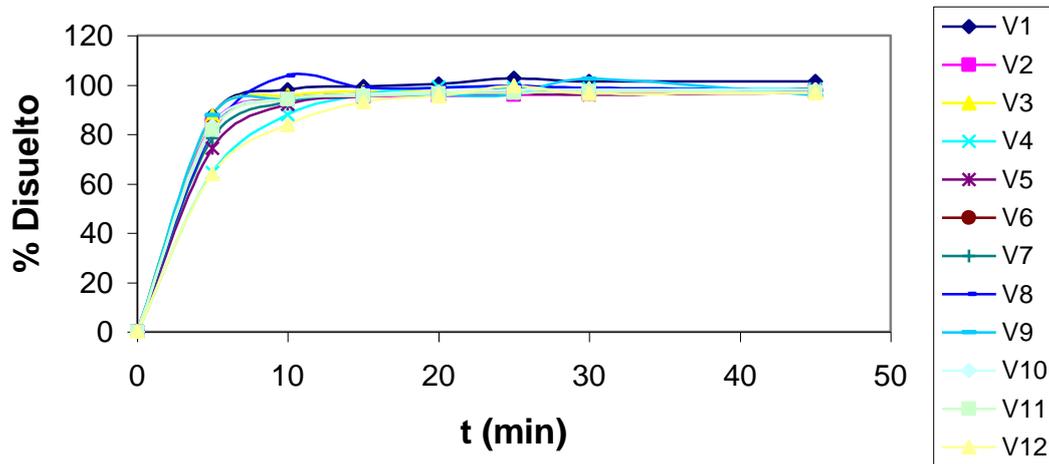
**Tabla XXVIII Producto C, SA fosfatos pH=6.8**

Producto	Tiempo de muestreo						
	5	10	15	20	25	30	45
<b>C</b>	% Disuelto						
<b>Unidad</b>	Medio Fosfatos pH=6.8						
1	85.3	93.8	96.9	99.2	99.7	99	100.3
2	90.2	100.4	103.5	104.2	104.4	104.8	105
3	88.7	98.2	100.6	102	102.2	102.2	101.8
4	88.9	96.1	103.3	104.1	104.3	104.3	104.1
5	88.2	96.5	99.9	100.8	101	102.2	102
6	88.5	98	101	102.2	102.7	102.7	102.7
7	87.4	96.1	99.1	99.5	99.7	99.9	100.3
8	87.2	100.1	103.5	104.6	105	105.2	105.6
9	92.7	100.2	103.1	104.2	104.4	104.6	106.3
10	88.9	98.7	102	102.5	103.1	102.5	102.5
11	72.9	90.1	94.3	96.4	97.7	98.7	99.9
12	92.1	98.9	101.6	101.9	102.3	102.7	102.5

**Apéndice III**

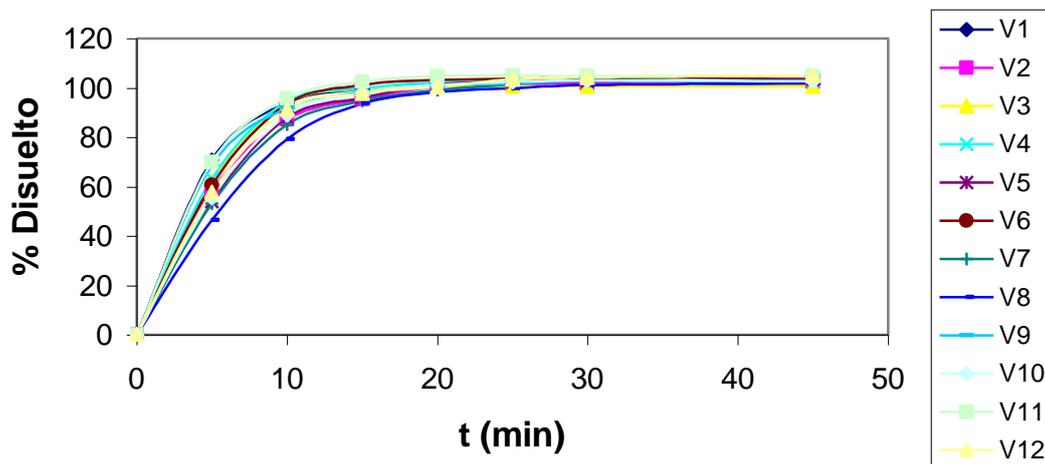
**Gráficas de perfiles de disolución.**

**Producto A, HCl 0.1N**



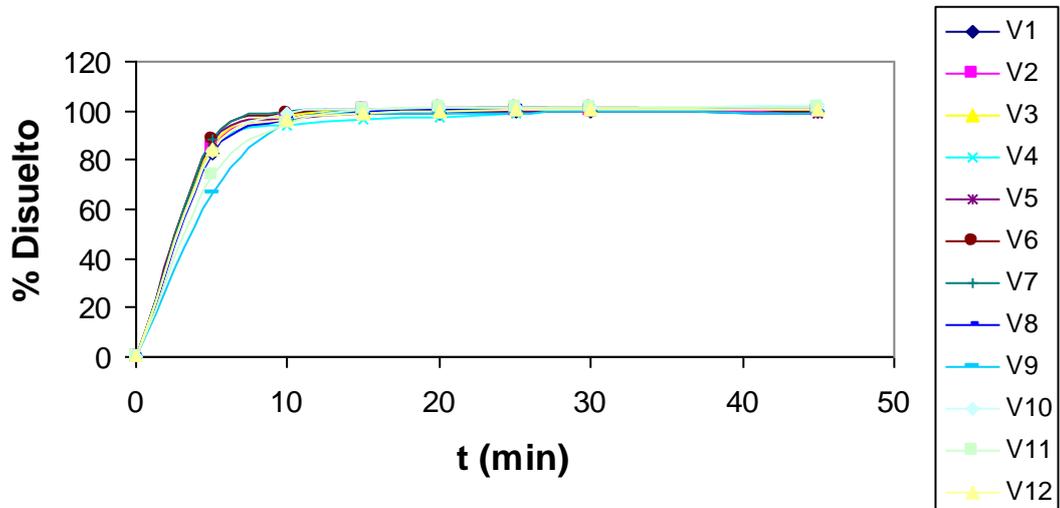
**Gráfica B %Disuelto producto A en medio HCl 0.1 N**

**Producto B, HCl 0.1 N**



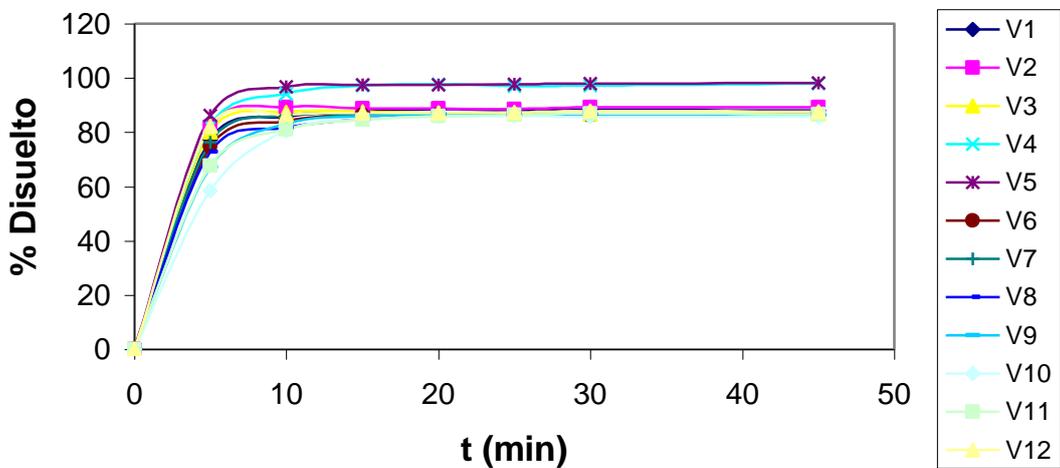
**Gráfica C %Disuelto producto B en medio HCl 0.1 N**

**Producto C, HCl 0.1 N**



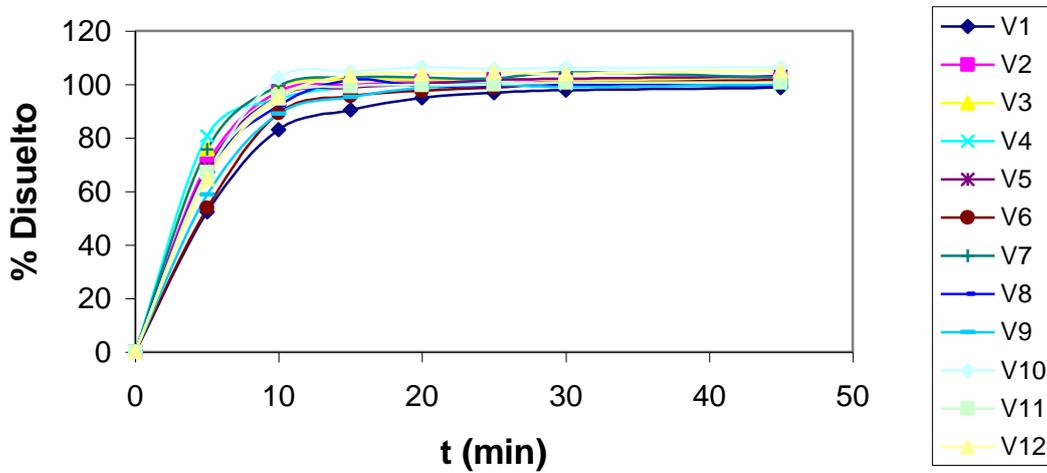
**Gráfica D %Disuelto producto C en medio HCl 0.1 N**

**Producto A, SA pH=4.5**



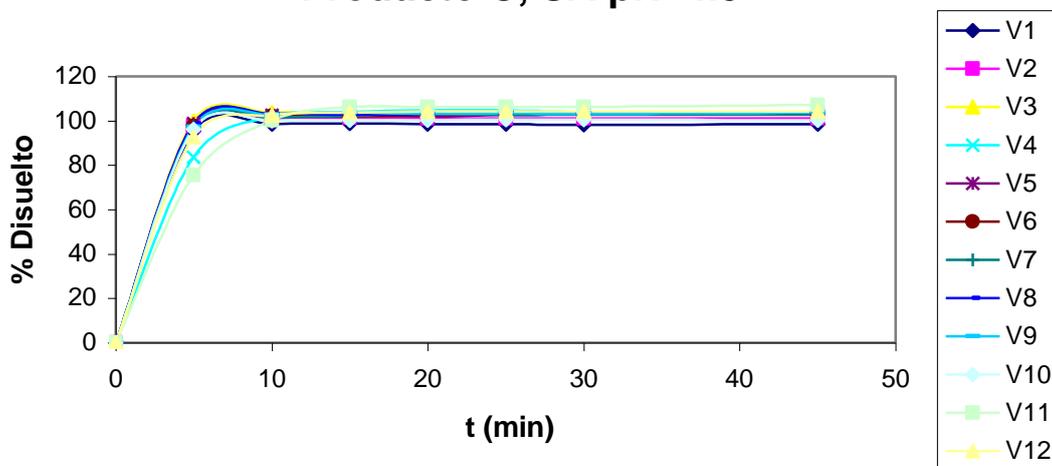
**Gráfica E %Disuelto producto A en SA pH=4.5**

**Producto B, SA pH=4.5**



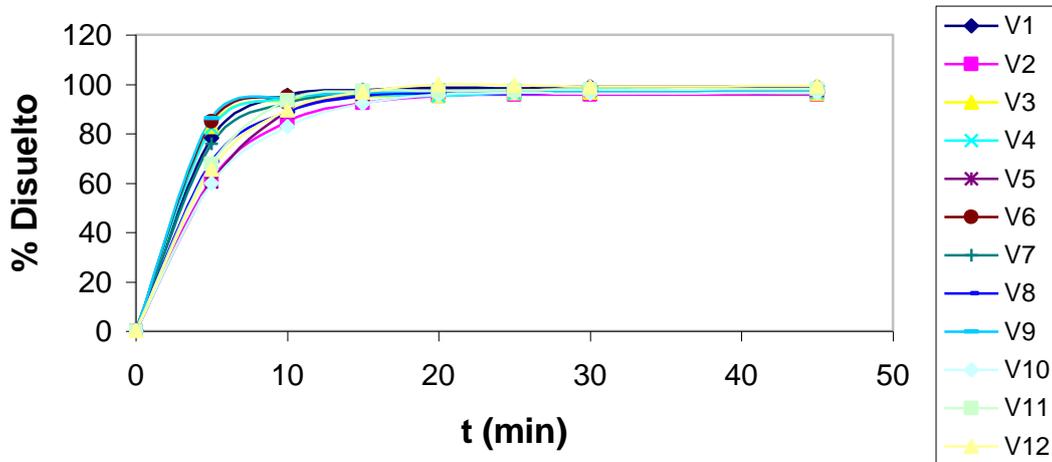
**Gráfica F %Disuelto producto B en SA pH=4.5**

**Producto C, SA pH=4.5**



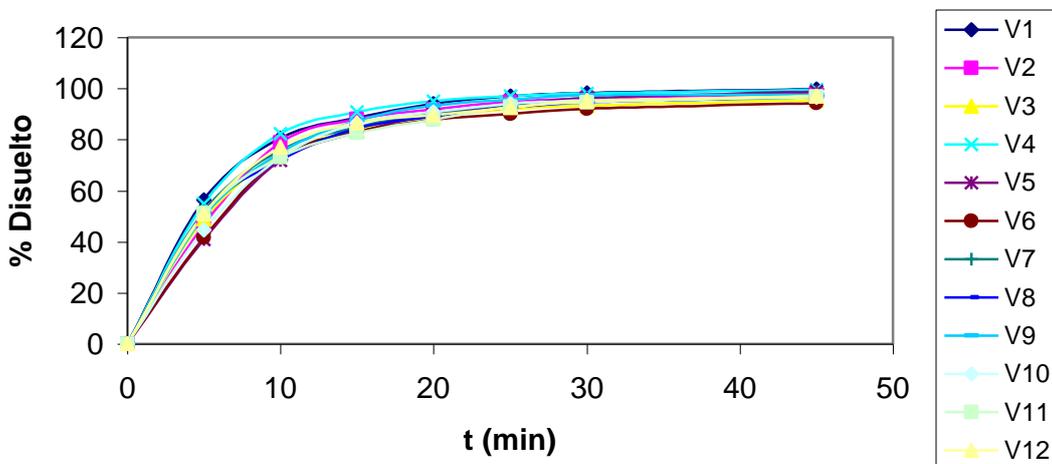
**Gráfica G %Disuelto producto C en SA pH=4.5**

**Producto A, SA pH=6.8**



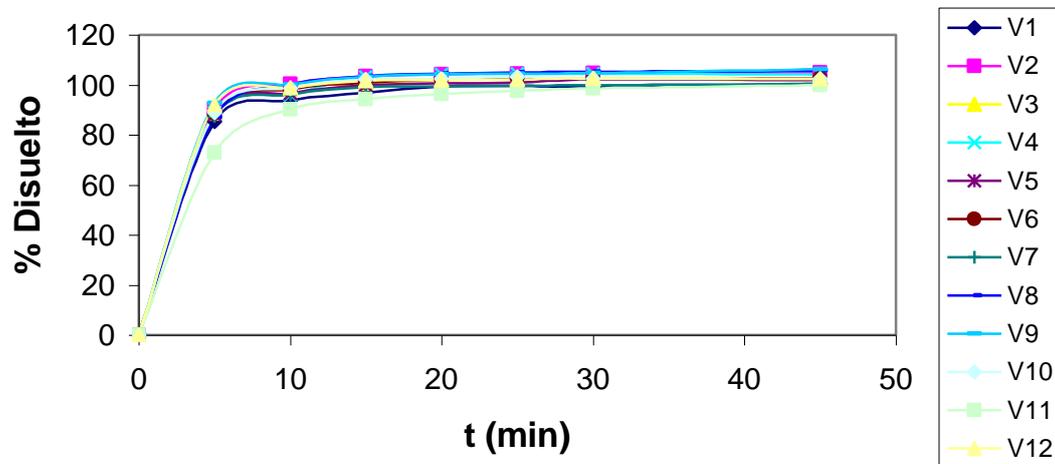
**Gráfica H %Disuelto producto A en SA pH=6.8**

**Producto B, SA pH=6.8**



**Gráfica I %Disuelto producto B en SA pH=6.8**

Producto C, SA pH=6.8



Gráfica J %Disuelto producto C en SA pH=6.8