



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**PERFILES DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS
COMERCIALES DE METOCLOPRAMIDA
COMO PARTE DE LA PROPUESTA DEL
PLAN TRABAJO EN EL LABORATORIO DE
BIOFARMACIA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A

MARÍA DEL MAR SÁNCHEZ GUTIÉRREZ

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.

DEDICATORIAS

A mis papás María del Rosario Gutiérrez F. y Juan Sánchez E. porque me han guiado en esta vida por el camino correcto. Gracias por su amor, comprensión, tolerancia, dedicación y apoyo incondicional. Este logro es también de ustedes.

A mis hermanos Irene del Rosario, Juan Carlos, Luis Alberto y José Eduardo, por compartir las alegrías y tristezas. Gracias por ser mis compañeros de juegos y aventuras y por enseñarme las cosas importantes de la vida, ella no sería la misma sin ustedes. Mi éxito también es suyo.

A tí Karlita por ser una luz en mi vida, porque con tu alegría e inocencia me has recordado que no debemos dejar de ser niños.

A Vero y a Pao por su apoyo y cariño. Gracias por las experiencias compartidas.

A mis abuelos Irene Elizondo, Juan Sánchez, Benita Flores y Lino Gutiérrez, a ustedes que me dieron su tiempo, cuidados y enseñanzas y que son parte fundamental del pilar que hoy me sostiene.

A todos mis tíos, tías, primos, primas, sobrinos y sobrinas de las familias Gutiérrez Flores y Sánchez Elizondo, por influir de alguna forma en mi vida. Gracias por sus ánimos y consejos, por quererme y apoyarme siempre. Gracias por darme esa maravillosa Familia.

Esto es para ustedes. ¡ Los amo !

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme todo lo que tengo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme el honor de pertenecer a ella y permitir mi desarrollo personal y profesional.

A la Facultad de Química por todas las enseñanzas y experiencias recibidas.

A la Dra. Inés Fuentes Noriega por su tiempo y conocimientos compartidos. Mi admiración y total gratitud.

A los proyectos: PAPIME PE 201807 y PAIP 6390-05 por el apoyo para la realización de este trabajo.

A la Dra. Helgi Helen Jung Cook y a la Maestra María de Lourdes Mayet Cruz por su revisión y consejos para este trabajo.

A ustedes con quienes he compartido tantas cosas, que son parte fundamental de mi historia. Gracias por todas las alegrías y tristezas, por sus consejos, conocimientos y apoyo incondicional. Ustedes son parte de mi familia...

Karlita Ángeles, Erika Ayala, Elena Barrios, Nancy Castillo, Lucy Franco, Luis García, Néstor Gaytán, Vic Hernández, Román Ibarra, Rod Jiménez, Rafa Magaña, Sarahí Martínez, Itzel Mejía, Grecia Ortiz, Marco Pozos, Leslie Sandoval, Alina Suriano y Luis Suriano.

¡ Los quiero mucho !



ÍNDICE

SIMBOLOS Y ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABLAS

RESUMEN

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN 1

CAPÍTULO 2

GENERALIDADES

2.1 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS 3

2.2 EL LABORATORIO DE BIOFARMACIA 6

2.3 DISOLUCIÓN 7

2.4 PRUEBA DE DISOLUCIÓN IN VITRO. 8

2.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN. 9

2.6 COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN 12

2.7 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (BSC) 14

2.8 BIOEXENCIONES 15

2.9 MONOGRAFÍA DEL CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA 16

2.9.1 Fórmula estructural 16

2.9.2 Descripción 17

2.9.3 Fórmula condensada 17

2.9.3 Fórmula condensada 17

2.9.4 Nombre Químico 17

2.9.5 Indicaciones terapéuticas 17

2.9.6 Farmacodinamia 18

2.9.7 Farmacocinética 19

2.9.8 Contraindicaciones 20

2.9.9 Reacciones secundarias y adversas 20



2.9.10 Interacciones medicamentosas y de otro género	20
2.9.11 Dosis y vía de administración	21
2.9.12 Presentaciones	21
CAPÍTULO 3	
OBJETIVOS	22
CAPÍTULO 4	
HIPÓTESIS	23
CAPITULO 5	
MATERIAL Y METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	24
5.1 PRODUCTOS ANALIZADOS	24
5.2 SUSTANCIAS, REACTIVOS, SOLUCIONES Y EQUIPOS	24
5.2.1 Sustancias de Referencia	24
5.2.2 Reactivos	24
5.2.3 Soluciones	25
5.2.4 Equipos	25
5.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO	25
5.3.1 Validación del sistema	25
5.3.1.1 Linealidad del sistema	25
5.3.1.2 Precisión del sistema	27
5.3.2 Validación del método	27
5.3.2.1 Linealidad del método	27
5.3.2.2 Precisión del método	28
5.3.2.3 Exactitud	28
5.3.2.4 Especificidad	28
5.3.2.5 Influencia del filtro	29
5.3.2.6 Estabilidad de Temperatura	29
5.4 VALORACIÓN	29
5.5 ESTUDIO DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN	30
5.5.1 Condiciones de la prueba	30



5.5.2 Procedimiento	31
5.6 Constante de disolución	32
5.7 Vida media de disolución	32
CAPÍTULO 6	
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	
6.1 VALIDACIÓN DEL SISTEMA ANALÍTICO	33
6.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.	34
6.2.1 Linealidad y Precisión del Método para el Producto Innovador Plasil	34
6.2.2 Linealidad y Precisión del Método para el Producto Genérico Intercambiable (GI).	35
6.2.3 Linealidad y Precisión del Método para el Producto Genérico Synespramid	37
6.2.4 Exactitud.	38
6.2.4.1 Producto Innovador Plasil	38
6.2.4.2 Producto Genérico Intercambiable	39
6.2.4.3 Producto Genérico Synespramid	39
6.2.5 Especificidad	40
6.2.5.1 Producto Innovador Plasil	40
6.2.5.2 Producto Genérico Intercambiable	41
6.2.5.3 Producto Genérico Synespramid	42
6.2.6 Influencia del Filtro	43
6.2.6.1 Producto Innovador Plasil	44
6.2.6.2 Producto Genérico Intercambiable	44
6.2.6.3 Producto Genérico Synespramid	45
6.2.7 Estabilidad de Temperatura	45
6.2.7.1 Producto Innovador Plasil	46
6.2.7.2 Producto Genérico Intercambiable	47
6.2.7.3 Producto Genérico Synespramid	49
6.3 VALORACIÓN	50



6.4 PERFILES DE DISOLUCIÓN.	51
6.4.1 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Metoclopramida del Producto Innovador Plasil.	52
6.4.2 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Metoclopramida del Producto GI.	53
6.4.3 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Metoclopramida del Producto Genérico Synespramid.	54
6.5 COMPARACIÓN DE PROMEDIOS DE DISOLUCIÓN	55
6.6 DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE DE DISOLUCIÓN	57
6.7 DETERMINACIÓN DE LA VIDA MEDIA DE DISOLUCIÓN	59
CAPÍTULO 7	
CONCLUSIONES	60
CAPÍTULO 8	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXO 1	
Desgasificación del medio de disolución	65



SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

C.V.	Coeficiente de variación
D.E.	Desviación estándar
DEA	Desviación estándar absoluta
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
NOM	Norma Oficial Mexicana
SSA	Secretaría de Salud
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
μg	Microgramos
nm	Nanómetros
λ	Longitud de onda
T	Temperatura
rpm	Revoluciones por minuto
ln	Logaritmo natural
%	Porcentaje
\pm	Más, menos
f_2	Factor de similitud
K_{dis}	Constante de disolución
F_R	Factor de respuesta
Abs	Absorbancia



LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Curva No. 1 de Metoclopramida en agua.	33
2	Curva No. 2 de Metoclopramida en agua.	34
3	Curva de linealidad promedio de Metoclopramida en agua.	35
4	Curva de linealidad promedio de Metoclopramida genérico en agua.	36
5	Curva de linealidad promedio de Metoclopramida similar en agua.	37
6	Espectro de absorción del Producto innovador.	40
7	Espectro de absorción del Producto genérico.	41
8	Espectro de absorción del Producto similar.	42
9	Curva de estabilidad de temperatura de metoclopramida de concentración 5 µg/mL, producto innovador.	46
10	Curva de estabilidad de temperatura de metoclopramida de concentración 11 µg/mL, producto innovador.	47
11	Curva de estabilidad de temperatura de metoclopramida de concentración 5 µg/mL, producto genérico.	48
12	Curva de estabilidad de temperatura de metoclopramida de concentración 11 µg/mL, producto genérico.	48
13	Curva de estabilidad de temperatura de metoclopramida de concentración 5 µg/mL, producto genérico.	49
14	Curva de estabilidad de temperatura de metoclopramida de concentración 11 µg/mL, producto similar.	50
15	Perfil de disolución de tabletas de Metoclopramida del producto innovador lote B7A963.	52
16	Perfil de disolución de tabletas de Metoclopramida del producto GI lote 7G1450.	53
17	Perfil de disolución de tabletas de Metoclopramida del producto genérico Synespramid lote 07H028.	54
18	Promedio de % disuelto de Metoclopramida de los productos analizados.	55
19	Gráfica de Kdis, producto innovador.	58
20	Gráfica de Kdis, producto genérico.	58
21	Gráfica de Kdis, producto similar.	58
22	Equipo desgasificador	65



LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Productos analizados.	24
2	Metodología para preparar curvas de calibración para evaluar la linealidad del sistema (pipetas automáticas).	26
3	Metodología para preparar curvas de calibración para evaluar la linealidad del sistema (bureta).	26
4	Condiciones para realizar los perfiles de disolución	31
5	Validación del sistema analítico en medio de disolución agua.	33
6	Linealidad y precisión del método analítico para Metoclopramida del producto innovador.	35
7	Linealidad y precisión del método analítico para Metoclopramida del producto genérico.	36
8	Linealidad y precisión del método analítico para Metoclopramida del producto similar.	38
9	Exactitud del método analítico para Metoclopramida del producto innovador.	38
10	Exactitud del método analítico para Metoclopramida del producto genérico.	39
11	Exactitud del método analítico para Metoclopramida del producto similar.	39
12	Longitudes de onda máxima y mínima del producto innovador.	40
13	Longitudes de onda máxima y mínima del producto genérico.	41
14	Longitudes de onda máxima y mínima del producto similar.	42
15	Especificidad de los productos de prueba con respecto al producto innovador.	43
16	Influencia del filtro, producto innovador.	44
17	Influencia del filtro, producto genérico.	44
18	Influencia del filtro, producto similar.	45
19	Estabilidad de metoclopramida a la temperatura del producto innovador.	46
20	Estabilidad de metoclopramida a la temperatura del producto genérico.	47



21	Estabilidad de metoclopramida a la temperatura del producto similar.	49
22	Contenido de Metoclopramida de los productos analizados.	50
23	% Disuelto de tabletas de Metoclopramida del producto innovador.	52
24	% Disuelto de tabletas de Metoclopramida del producto genérico.	53
25	% Disuelto de tabletas de Metoclopramida del producto similar Synespramid.	54
26	Cantidad remanente de los productos.	57
27	Constante de disolución de los productos analizados.	59
28	Vida media de disolución de los productos analizados.	59



RESUMEN

De acuerdo al plan de estudios de la licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo, en la Facultad de Química de la UNAM, se imparte la asignatura de Biofarmacia como parte integral de la formación de los alumnos. El laboratorio de Biofarmacia, en su programa incluye prácticas de control farmacéutico de tabletas, validación del método analítico empleado en perfiles de disolución, así como estudios de disolución y un estudio de Biodisponibilidad relativa de productos farmacéuticos. Esto se ha hecho con medicamentos que contienen Ácido Acetilsalicílico y Acetaminofén, por lo que se decidió desarrollar con medicamentos que contienen Clorhidrato de Metoclopramida, la parte correspondiente a Estudio de Disolución Aparente de Productos Farmacéuticos Sólidos para incluirla en las actividades experimentales del Laboratorio de Biofarmacia.

Para realizar dicha parte del plan de trabajo experimental del Laboratorio de Biofarmacia, se validó el método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de Metoclopramida empleando para ello el producto Innovador, un G I y un medicamento de marca de Metoclopramida y así poder aplicarlo correctamente en los estudios de Disolución.

Posteriormente se determinaron los perfiles de disolución de cada uno de los productos empleando el aparato I (de canastillas) a 50 rpm y agua como medio de disolución, a 37° C. Se tomaron muestras a diferentes tiempos durante un período de 45 minutos para su posterior análisis.

Los resultados obtenidos dejan ver que el producto G I de Apotex presenta una muy rápida disolución bajo las condiciones de prueba, mientras que el producto de referencia Plasil y el producto Synespramid presentan una rápida disolución. Debido a ello, no se pudieron caracterizar correctamente sus



curvas de disolución por lo que sus perfiles no pudieron ser comparados mediante la prueba de f2.

En base a esto se consideró que estos productos que contienen Clorhidrato de Metoclopramida como principio activo, no son convenientes para realizar la parte experimental de Estudios de Disolución en el laboratorio de Biofarmacia.



CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o solubilización en condiciones fisiológicas. Para evaluar la disolución de los fármacos, se hacen las pruebas de disolución o los perfiles de disolución. Se ha determinado que para algunos fármacos la velocidad de disolución *in vitro* puede ser una predicción del comportamiento *in vivo*.⁴

Actualmente la industria farmacéutica tiene un particular interés en calibrar los equipos y validar los métodos analíticos empleados en las determinaciones de materias primas y principios activos, para de esta forma asegurar la calidad de los medicamentos.² La validación del método analítico para perfil de disolución comienza a partir de la filtración; se realiza con el medicamento de referencia y con el medicamento de prueba y utiliza la misma técnica de para ambos medicamentos, ya sea la técnica de estándar adicionado o la de técnica de porcentaje de recuperación.

Las pruebas de disolución evalúan la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento, pero no proporcionan información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve.

Un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. Si una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva



a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamiento semejante en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable.

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor de similitud (f_2), que es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba. Si el valor de f_2 es igual o mayor que 50 (entre 50 y 100), los perfiles son similares.¹

Dichas pruebas de comparación de perfiles, se encuentran incluidas en 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.³



CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

2.1 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

En el desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, es indispensable que el método analítico utilizado esté sujeto a varios requisitos de acuerdo con la normatividad vigente, así como con otros documentos normativos nacionales e internacionales. De esta forma, el químico se da cuenta si la secuencia de pruebas y análisis empleado es adecuado para el estudio que está siendo evaluado sistemáticamente y si cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado. Un proceso que permite cumplir este fin, es la validación.^{13, 14, 16, 17}

La validación de un método analítico es el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.

La validación proporciona, a quien aplica la metodología, una seguridad de la confiabilidad de dichos métodos y puede tomar la decisión final con certeza. La validación de métodos analíticos también impacta en otras áreas relacionadas a la calidad de un producto (estabilidad, limpieza de equipos, entre otras).¹⁴

Los métodos analíticos para fines de validación se clasifican en cuatro categorías:

Categoría I. Métodos para cuantificar a un componente específico en muestras de producto terminado o en pruebas de estabilidad, en fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos, u otros analitos de interés.



Categoría II. Métodos para determinación de impurezas en muestras de fármacos, preparados farmacéuticos y aditivos. Pueden incluir determinaciones cuantitativas o pruebas límite. Incluye métodos de pureza.

Categoría III. Métodos para determinación de un analito en una muestra para evaluar una característica de desempeño del preparado farmacéutico.

Categoría IV. Pruebas de identificación de un analito en muestras de fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos.

El proceso de validación de los métodos analíticos puede comprender pero no está limitado al estudio de las características de desempeño que se describen a continuación:

**Características de desempeño analítico recomendadas
en la validación de los métodos analíticos.**

Verificación del sistema

Precisión del sistema

Linealidad del sistema

Especificidad/Selectividad del método

Exactitud

Linealidad

Precisión

Límite de detección

Límite de cuantificación

Robustez

Tolerancia

Verificación del sistema. Pruebas utilizadas para verificar que el sistema (instrumento, analista, equipo, sustancia de referencia, entre otros) funciona correctamente, con base a criterios preestablecidos, que permitan asegurar la confiabilidad de los resultados de un método analítico.



Precisión del sistema. Grado de concordancia relativa de la respuesta analítica de soluciones de referencia de concentración o magnitud conocida.

Linealidad del sistema. Verificación de que la respuesta analítica y la concentración del analito se ajustan al modelo matemático, en un intervalo de concentraciones pertinentes a la aplicación analítica.

Especificidad/Selectividad del método. Capacidad de un método de obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.

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

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

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

Repetibilidad. Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos instrumentos y método.

Reproducibilidad. Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios.



Límite de detección. Concentración mínima del analito en una muestra, que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.

Límite de cuantificación. Concentración mínima del analito, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables, bajo las condiciones de operación establecidas.

Robustez. Capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método.

Tolerancia. Reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos, por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones normales de operación como pueden ser: diferentes laboratorios, analistas, instrumentos, días, lotes de reactivos, etc.

2.2 EL LABORATORIO DE BIOFARMACIA.

La asignatura de Biofarmacia representa una materia integradora importante para el QFB, ya que requiere como antecedentes conocimientos de Matemáticas, Fisicoquímica, Estadística, Anatomía, Fisiología, Farmacología, Química Clínica, Química Analítica, Procesos Cinéticos y debe de interaccionar con Tecnología Farmacéutica, Desarrollo Analítico y Desarrollo de medicamentos.

Este curso pretende enseñar al alumno los conceptos básicos de Biofarmacia y farmacocinética mediante los cuáles podrá comprender la relación entre las características fisicoquímicas del fármaco, la forma farmacéutica en la cuál se presenta y la interacción con el organismo, determinando las características cinéticas de absorción, distribución, metabolismo y excreción del principio



activo y a aplicar los principios de farmacocinética al uso adecuado de medicamentos en la clínica en enfermos con un padecimiento con características específicas. Le permite también al alumno contar con los elementos adecuados para poder aplicar la metodología biofarmacéutica en áreas como desarrollo de nuevos fármacos y medicamentos; evaluación de diferentes formas farmacéuticas; uso de medicamentos en la clínica.

Una parte muy importante de este aprendizaje es la realización e interpretación de estudios de bioequivalencia de medicamentos, pues se tiene gran interés en ello en la industria farmacéutica actual. En algunos casos, la comparación de perfiles de disolución entre productos farmacéuticos mediante pruebas de disolución in vitro pueden ser suficientes para exentar al fármaco del estudio de bioequivalencia.⁴

2.3 DISOLUCIÓN

La disolución es el proceso por el cual un fármaco entra en solución en presencia de un disolvente. Participan entonces diversos procesos fisicoquímicos como la humidificación de la superficie de los preparados sólidos, controlándose así el acceso de disolvente hacia la superficie del sólido. Posteriormente ocurre la desintegración del preparado a gránulos o agregados y finalmente la desagregación de ellos a partículas finas que al disolverse, podrán ser absorbidas dentro de un sistema biológico.^{6,7}

La velocidad a la cual los fármacos con poca solubilidad acuosa se disuelven a partir de una forma de dosificación intacta o desintegrada en el tracto gastrointestinal controla la velocidad de la absorción sistémica del fármaco. Así que las pruebas de disolución son discriminantes de los factores de formulación que pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco.⁶



2.4 PRUEBA DE DISOLUCIÓN IN VITRO.

La prueba de disolución es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma farmacéutica que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba. Las condiciones óptimas para la realización de este tipo de pruebas difieren de acuerdo con la formulación de cada producto farmacéutico.

En la industria farmacéutica el uso de las pruebas de disolución *in vitro* cumplen diferentes propósitos, ya sea en el desarrollo de nuevos productos, en el control de calidad para conocer la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica, para evaluar la variabilidad interlote o bien para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos.⁸

Los perfiles de disolución que se obtienen durante los estudios de desarrollo del medicamento son particularmente útiles para intentar establecer la correlación de parámetros de disolución *in vitro* con resultados de biodisponibilidad para establecer la bioequivalencia de productos genéricos.⁶

Durante las tres últimas décadas la prueba de disolución se ha convertido en una valiosa herramienta para caracterizar la calidad de los productos farmacéuticos orales. En un primer momento, se usaba exclusivamente como una prueba de control de calidad y actualmente está surgiendo como un sustituto de la prueba de bioequivalencia para ciertas categorías de productos farmacéuticos de administración oral. Para estos productos una semejanza

comparativa de sus perfiles de disolución *in vitro* puede ser usada para documentar su equivalencia.⁵



Este tipo de prueba *in vitro* sirve como una guía durante el desarrollo de una forma farmacéutica, para evaluar la cantidad de fármaco que está siendo liberado por unidad de tiempo en un medio de disolución determinado. La disponibilidad fisiológica de las formas farmacéuticas normalmente no puede ser determinada por un simple estudio de desintegración *in vitro*. Hasta la fecha la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* parecen ser los predictores más sensibles y confiables del desempeño *in vivo*. La disolución de una forma de dosificación es frecuentemente el factor que determina la disponibilidad fisiológica de un fármaco, la medida de la velocidad de disolución *in vitro* es más probable que brinde una indicación significativa de disponibilidad fisiológica.⁹

2.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

En cuanto a la formulación del producto farmacéutico o en su proceso, los cambios durante el desarrollo, manufactura u optimización del producto pueden influir directamente en su disolución y en su biodisponibilidad.¹⁰ Los datos de velocidad de disolución pueden ser significativos solo si los resultados de pruebas sucesivas en la misma forma de dosificación son consistentes. Deben existir resultados reproducibles incluso cuando se desarrolla en diferentes laboratorios o por personal diferente. Para lograr una reproducibilidad alta, todas las variables que influyen la prueba deben ser claramente entendidas y posiblemente controladas.

La variedad de factores que pueden afectar la velocidad de disolución *in vitro* es considerable. Pueden clasificarse de la siguiente manera:

1. Factores que se relacionan con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.
 - Solubilidad: la solubilidad acuosa del fármaco es el principal factor que determina la velocidad de disolución



- Tamaño de partícula: existe una relación directa entre el área de superficie del fármaco y su velocidad de disolución. El área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de partícula, pudiéndose lograr una velocidad de disolución mayor por medio de la reducción del tamaño de las partículas.
- Estado cristalino: las características de la fase sólida de los fármacos, como la amorficidad, la cristalinidad, el estado de hidratación y la estructura polimórfica, tienen influencia significativa sobre la velocidad de disolución. La forma amorfa tiene una mayor solubilidad y mayor velocidad de disolución que la forma cristalina. Lo mismo ocurre con la forma anhidra y con la forma más estable del fármaco cuando existen polimorfos.

2. Factores que se relacionan con la forma de dosificación sólida.

- Formulación: la velocidad de disolución de un fármaco puro puede ser alterada en forma significativa cuando se mezcla con diversos adyuvantes (diluyentes, tinturas, fijadores, agentes de granulación, desintegrantes y lubricantes) durante el proceso de elaboración de preparados sólidos. Una mala formulación causa una marcada reducción de la biodisponibilidad y una alteración de la respuesta clínica.
- Diluyentes y desintegrantes: el tipo y en ocasiones cantidad de estos componentes tienen un efecto importante en la velocidad de disolución del fármaco, pues ayuda a una desintegración mejor y más completa de la forma farmacéutica.
- Aglutinantes y agentes de granulación: la diferencia en los aglutinantes utilizados para los comprimidos dan como resultado características de disolución variables. En general, la granulación húmeda mejora las velocidades de disolución de fármacos escasamente solubles por medio de la adjudicación de propiedades hidrófilas a la superficie de los gránulos.
- Lubricantes: los lubricantes hidrófobos reducen el área de interfase efectiva fármaco-solvente por modificación de las características de superficie de los comprimidos, dando como resultado una disminución de su capacidad de humidificación y la prolongación de su tiempo de desintegración. Lubricantes



hidrosolubles, generalmente aumentan la humidificación y mejoran la penetración del solvente en los comprimidos y gránulos, lográndose así la disminución de la tensión interfacial entre la superficie sólida y el solvente.

- Factores de procesamiento: muchos factores de procesamiento involucrados en la elaboración de los comprimidos influyen enormemente sobre la velocidad de disolución de los fármacos. El método de granulación, la densidad, el contenido de humedad y la edad de los gránulos así como la fuerza de compresión contribuyen a las características de la velocidad de disolución del producto final.

3. Factores relacionados a los aparatos de la prueba de disolución.

- Diseño de los equipos: incluyen la geometría y la 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.

4. Factores relacionados a los parámetros de la prueba de disolución.

- Agitación: la relación entre la intensidad de agitación y la velocidad de disolución varía en forma considerable con el tipo de agitación usado, el grado de flujo laminar y turbulento en el sistema, la forma y el diseño del agitador y las propiedades fisicoquímicas del sólido.

- Temperatura: Dado que la solubilidad de los fármacos depende de la temperatura su control cuidadoso durante el proceso de disolución es muy importante y debe mantenerse dentro de un espectro de 0,5 grado.

- Medio de disolución: la elección del líquido apropiado para las pruebas de disolución depende ampliamente de la solubilidad del fármaco, así como de simples motivos económicos y prácticos. Es importante cuidar su pH, tensión superficial y viscosidad.⁷



Debido a la naturaleza propia de la prueba en su conjunto y para asegurar resultados confiables y reproducibles, es necesario asegurar la calidad en los siguientes aspectos:

- Trabajar siempre con Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).
- Contar con métodos analíticos validados, para la cuantificación del principio activo.
- Estandarización de la toma de muestras.
- Calificar el equipo de disolución, con instrumentos y materiales certificados, de manera periódica y en situaciones que impliquen por ejemplo, adquisición de equipo nuevo, cambio de lugar físico del equipo, cambio de piezas mayores como bandas, bomba, termostato, flechas, etc.
- Utilizar el disolvente indicado en la monografía del producto.
- Evitar la presencia de gases disueltos en el medio de disolución.
- Ninguna parte del equipo, incluyendo el medio ambiente cercano a éste, debe contribuir significativamente con movimiento, agitación o vibración ajena al que produce la rotación del agitador.
- Los materiales no deben reaccionar o interferir con la muestra.¹

2.6 COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

La aprobación de productos de prueba utilizando estudios comparativos de disolución *in vitro* deben estar basadas en la comparación de perfiles de disolución en lugar de un único punto en la prueba de disolución. Los perfiles de disolución pueden ser comparados utilizando un factor de similitud (f_2). Se trata de un modelo matemático independiente para comparar los perfiles de disolución de dos productos. El perfil de disolución del producto de prueba y del producto de referencia debe realizarse en las mismas condiciones de prueba, ya sea utilizando el método de paletas a 75 rpm, o el método de



canastillas a 100 rpm en soluciones amortiguadoras a pH 1.2, 4.5 y 6.8 a 37°C.

Las muestras deben ser recolectadas en un número suficiente de intervalos para caracterizar completa la curva del perfil de disolución del medicamento. Deben evaluarse un mínimo de 12 unidades de dosificación de cada producto.

En el perfil de disolución, los datos con un coeficiente de variación menor del 20% en el primer tiempo de muestreo y menos del 10% en los siguientes tiempos, pueden ser empleados para el cálculo de f_2 , tomando en cuenta un tiempo de muestreo después de que se tiene el 85% de fármaco disuelto.

Un valor de f_2 de 50 o más (50-100) refleja similitud de las dos curvas y, por lo tanto, la equivalencia en el rendimiento *in vitro* de los dos productos.

El factor de similitud f_2 puede ser calculado usando la siguiente ecuación: ⁵

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

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

P_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de Prueba.

2.7 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO (BSC) ^{8, 4, 5, 11, 12}



Este Sistema fue propuesto en 1995 por Amidon et al. Divide a los fármacos en cuatro grupos, según sus propiedades de solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Las cuatro categorías son:

Clase I: “alta” solubilidad – “alta” permeabilidad.

Clase II: “baja” solubilidad – “alta” permeabilidad.

Clase III: “alta” solubilidad – “baja” permeabilidad.

Clase IV: “baja” solubilidad – “baja” permeabilidad.

Esta clasificación puede ser utilizada como base para las especificaciones de la disolución *in vitro* y puede proveer también una base para predecir la probabilidad de lograr un éxito en la correlación *in vitro-in vivo*.

Con respecto a las propiedades de disolución de las formas farmacéuticas de liberación inmediata, se pueden clasificar como de "muy rápida" ó "rápida" disolución.

La clasificación de solubilidad se determina al calcular que el volumen de un medio acuoso es suficiente para disolver la dosis más alta. Cuando la dosis más alta del fármaco se disuelve en menos de 250 mL de un medio acuoso a 37°C en un rango de pH de 1.2 – 6.8 éste puede ser clasificado como “altamente soluble”.

Los estudios del grado de absorción en humanos o los métodos de permeabilidad intestinal pueden ser utilizados para determinar la clasificación de las características de permeabilidad de un fármaco. Cuando un fármaco tiene un grado de absorción mayor al 85%, se considera “altamente permeable”.



La disolución se puede clasificar en base a la velocidad de disolución *in vitro* de productos farmacéuticos de liberación inmediata, bajo condiciones de prueba específicas, y pretende indicar una rápida disolución *in vitro* en relación a la velocidad promedio de vaciamiento gástrico en humanos bajo condiciones de ayuno.

Se considera que un producto farmacéutico es de disolución muy rápida cuando no menos del 85% de la cantidad declarada en la etiqueta del fármaco se disuelve en 15 minutos o menos utilizando el aparato de paletas a 75 rpm o el de canastillas a 100 rpm en un volumen de agua de 900 mL o menos, en cada uno de los siguientes medios de disolución: 1) solución de HCl a pH 1.2; 2) buffer de acetatos a pH de 4.5; y 3) buffer de fosfatos a pH de 6.8.

Se considera que un producto farmacéutico es de rápida disolución cuando no menos del 85% de la cantidad declarada en la etiqueta del fármaco se disuelve en 30 minutos o menos utilizando el aparato de paletas a 75 rpm o el de canastillas a 100 rpm en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios de disolución: 1) solución de HCl a pH 1.2; 2) buffer de acetatos a pH de 4.5; y 3) buffer de fosfatos a pH de 6.8.

2.8 BIOEXENCIONES ^{4,5}

Bioexención significa que los estudios de biodisponibilidad *in vivo* y/o bioequivalencia pueden ser exentos para la aprobación del producto. Se pueden sustituir estudios *in vivo* caros y que consumen tiempo, por una prueba de disolución para equivalentes farmacéuticos.

Tomando como base a la clasificación biofarmacéutica del fármaco, las características de disolución del producto farmacéutico, la similitud del perfil de disolución de los productos de prueba y referencia en medios a pH de 1.2,

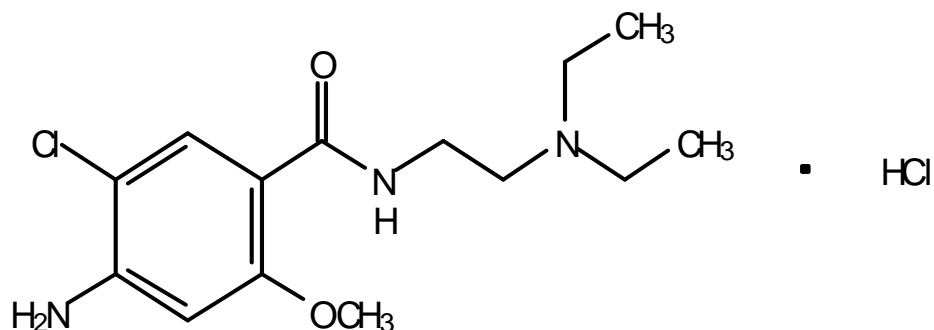


4.5 y 6.8, los excipientes usados en la formulación, el riesgo del fármaco en términos del índice terapéutico y las indicaciones para el ingrediente activo; se puede autorizar la bioexención de productos de prueba.

Actualmente la OMS permite la exención de pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo de productos farmacéuticos de liberación inmediata que contengan principios activos clase 1 del BCS. Así mismo, ha ampliado dicha exención para productos farmacéuticos de BCS clase III, si los productos comparados son de muy rápida disolución (85% o más del fármaco disuelto en un plazo de 15 minutos o menos, en medio a pH 1,2, 4,5 y 6,8 usando aparato de paletas a 75rpm o aparato de canastas a 100 rpm). De igual forma a productos de BCS II que son ácidos débiles, siempre y cuando se disuelvan rápidamente (85% o más en 30 minutos o menos, a pH de 6.8), y que los perfiles de disolución del producto de referencia y el de prueba sean similares en un pH de 1.2, 4.5 y 6.8 bajo las condiciones indicadas de prueba.

2.9 MONOGRAFÍA DEL CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA.

2.9.1 Fórmula estructural. ^{18, 19, 1, 20, 21}



Pertenece al grupo de las benzamidas sustituidas que son derivadas del ácido para-aminobenzoico y son estructuralmente relacionadas con la procainamida.



2.9.2 Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro o prácticamente inodoro.

2.9.3 Fórmula condensada: $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$

2.9.4 Nombre Químico: Clorhidrato de 4-amino-5-cloro-*N*-[2-(dietil-amino)etil]-*o*-anisamida, monohidrato.

2.9.5 Indicaciones terapéuticas. ^{20, 21, 22}

Dosis bajas, tomadas antes de los alimentos y a la hora de acostarse, resultan útiles para trastornos de la motilidad gastrointestinal, incluyendo reflujo gastroesofágico y gastroparesia diabética. La administración oral de este agente puede resultar útil para prevenir la náusea y el vómito de origen central y periférico asociados con: cirugía, enfermedades metabólicas o infecciosas; migraña; cefaleas o fármacos (quimioterapia oncológica). Para facilitar la intubación del intestino delgado y estudios radiológicos del tracto gastrointestinal.

Aunque no se han detectado en estudios animales efectos importantes en el desarrollo fetal, no se han efectuado estudios bien controlados en embarazadas, y el fármaco debe administrarse durante el embarazo solo cuando los beneficios esperados superen a los peligros potenciales no identificados para el feto.

Como es una sustancia bien tolerada en dosis intravenosas altas, se administra para controlar la émesis durante la quimioterapia del cáncer, sobre todo cuando se utilizan agentes muy emetógenos, como cisplatino o ciclofosfamida. Aunque la metoclopramida suele combinarse con



difenhidramina, la administración concomitante de lorazepam puede reducir también la incidencia de síntomas distónicos.

Se puede combinar con gran eficacia con un corticoesteroide, una benzodiazepina y un agente antimuscarínico o un canabinoide y un antagonista H1, para contrarrestar el vómito causado por quimioterapia.

Entre las benzamidas sustituidas, la metoclopramida es el antiemético preferido y más eficaz.

2.9.6 Farmacodinamia.

Es un antagonista dopaminérgico, bloquea los receptores dopaminérgicos, especialmente los de tipo D₂ en el área de excitación de los quimiorreceptores, sin presentar actividad antipsicótica o tranquilizante. Igualmente la metoclopramida es menos sedante que otros antagonistas de la dopamina. Sus efectos antieméticos resultan del antagonismo dopaminérgico central y de sus efectos gastrocinéticos. Además, posee efectos antagonistas sobre los receptores 5-HT₃, también implicados en los mecanismos de la náusea y el vómito. El bloqueo de la dopamina en el sistema nervioso central produce efectos extrapiramidales, y a nivel de la pituitaria y el hipotálamo estimula la secreción de prolactina. Es un agente procinético que estimula la motilidad del músculo liso del tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta la parte proximal del intestino delgado sin estimular las secreciones pancreáticas, biliares o gástricas. Al parecer, sensibiliza los tejidos a la acción de la acetilcolina. Aumenta el tono y la amplitud de las contracciones gástricas, relaja el esfínter pilórico y el duodeno y yeyuno, lo que acelera el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal y reduce el reflujo desde duodeno y estómago hacia esófago. También aumenta el tono en reposo del esfínter esofágico inferior.



2.9.7 Farmacocinética.

Se absorbe con rapidez después de su administración oral. La biodisponibilidad es cercana al 80%. El fármaco se distribuye rápidamente hacia la mayor parte de los tejidos, y cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y la placenta; su concentración en leche materna puede sobrepasar a la del plasma.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 30 a 60 minutos después de la administración oral. Después de la inyección intravenosa, los efectos antieméticos se manifiestan en 1-3 minutos, mientras que después de la administración intramuscular los efectos se observan a los 10-15 minutos.

Prácticamente no es metabolizada. La excreción ocurre principalmente por orina. Una parte es eliminada en la bilis después de su conjugación con sulfato o ácido glucurónico. La vida media plasmática es de 4 a 6 horas, pero puede ser hasta de 24 horas en los pacientes con daño renal.

Se ha descrito su uso, con un buen nivel de seguridad, en pacientes con enfermedad hepática avanzada y cuya función renal era normal.

De acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, el Clorhidrato de Metoclopramida es un fármaco Clase III: “alta” solubilidad – “baja” permeabilidad.⁴



2.9.8 Contraindicaciones.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la metoclopramida o a cualquiera de sus componentes.

Cuando la estimulación de la motilidad pudiera ser peligrosa (presencia de hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación).

Pacientes con feocromocitoma porque puede causar crisis hipertensiva.

Pacientes con epilepsia o pacientes tratados con fármacos que pudieran causar reacciones extrapiramidales, pues se puede aumentar la frecuencia y la severidad de las reacciones extrapiramidales o de las crisis epilépticas.

2.9.9 Reacciones secundarias y adversas.

Inquietud, somnolencia, cansancio y laxitud. Con menor frecuencia: síntomas extrapiramidales, insomnio, cefalea, mareos, náuseas, galactorrea, ginecomastia, eritema, incluyendo urticaria o trastornos intestinales.

2.9.10 Interacciones medicamentosas y de otro género.

Sus efectos sobre la motilidad son anticolinérgicos y los analgésicos narcóticos.

Pueden potenciarse los efectos sedantes cuando se administra conjuntamente con alcohol, sedantes, hipnóticos, narcóticos o tranquilizantes.

Uso en pacientes hipertensos: El hallazgo de que la metoclopramida libera catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial, sugiere que en estos casos debe ser usada cautelosamente, al menos en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa.



Uso en pacientes diabéticos: La parálisis gástrica (o estasis gástrica) puede ser responsable de la dificultad en el control de algunos pacientes diabéticos. La insulina administrada puede comenzar a actuar antes de que los alimentos hayan desalojado el estómago, y llevar al paciente a una hipoglucemia.

Teniendo en cuenta que la metoclopramida puede acelerar el tránsito alimenticio de estómago al intestino y consecuentemente el porcentaje de absorción de sustancias, la dosis de insulina y el tiempo de administración pueden requerir ser ajustados en estos pacientes.

Puede disminuir la absorción de fármacos que se absorben en el estómago (ej. digoxina), y acelerar la de fármacos que se absorben en el intestino delgado (ej. paracetamol, tetraciclina, levodopa, etanol).

2.9.11 Dosis y vía de administración.

Adultos: 1 comprimido (10 mg) 3 veces al día, 10 minutos antes de las comidas.

Niños: no exceder de 0.5 mg/kg/día.

Pacientes de quimioterapia oncológica ematogénica: con fármacos altamente ematogénicos, la dosis inicial debe ser de 2 mg/kg. Regímenes menos ematogénicos, 1 mg/kg por dosis.

2.9.12 Presentaciones.

Caja con 20 ó 30 comprimidos de 10 mg.

Caja con frasco con 20 ml y tapón gotero.

Solución inyectable 10 mg



CAPÍTULO 3

OBJETIVOS

Evaluar la confiabilidad del método analítico espectrofotométrico empleado para la cuantificación de Metoclopramida, para su aplicación en el estudio de perfiles de disolución dentro de las prácticas del Laboratorio de Biofarmacia.

Realizar la parte correspondiente a Estudio de Disolución Aparente de Productos Farmacéuticos Sólidos, del Laboratorio de Biofarmacia, con los productos innovador, genérico intercambiable y genérico Synespramid de Metoclopramida para determinar sus perfiles de disolución y realizar así su comparación mediante la prueba de f_2 y evaluar si existen diferencias significativas entre los productos de prueba y el producto de referencia.



CAPÍTULO 4

HIPÓTESIS

La Metoclopramida es un buen candidato para ser utilizado como fármaco prueba en el laboratorio de Biofarmacia.

Los productos en estudio presentarán un perfil de disolución similar al del producto de referencia, teniendo un valor de f_2 mayor a 50.



CAPITULO 5

MATERIAL Y METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

5.1 PRODUCTOS ANALIZADOS

Se analizaron tres productos comerciales diferentes conteniendo clorhidrato de metoclopramida como principio activo; los productos corresponden al producto innovador, a un genérico intercambiable y a un producto genérico de marca.

Tabla 1. Productos analizados.

Producto	Marca comercial	Laboratorio	Lote
Tabletas de clorhidrato de metoclopramida de liberación inmediata de 10 mg	Plasil (innovador)	Sanofi -	B7A963
	GI Apotex (genérico intercambiable)	Aventis	7G1450
	Synespramid (genérico)	Apotex	07H028
		Ultra laboratorios, S. A. de C. V.	

5.2 SUSTANCIAS, REACTIVOS, SOLUCIONES Y EQUIPOS

5.2.1 Sustancias de Referencia

Sustancia de referencia de clorhidrato de metoclopramida

Lote B40278 Pureza: 100.14%

Procedencia: Laboratorio Sanofi-Aventis de México, S.A de C. V.

5.2.2 Reactivos

Ácido clorhídrico (HCl). R. A. Baker' ASC. Lote: E37C30

Hidróxido de sodio (NaOH), perlas. R. A. Baker' ACS. Lote: A38C62

Cloroformo (CHCl₃). Q. P. Química Barsa, S. de R. L.



Sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4). Técnica Química, S. A.

Agua destilada.

5.2.3 Soluciones

Ácido clorhídrico (HCl) 0.1M

Hidróxido de sodio (NaOH) 1.25M

5.2.4 Equipos

Balanza analítica Sartorius, modelo A210P

Espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV-1601

Disolutor Pharma Alliance Group con canastillas, modelo TDT-08L

Jeringas de 10 mL provistas de muestreadores de plástico y filtros de teflón $45\mu\text{m}$

5.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

5.3.1 Validación del sistema

5.3.1.1 Linealidad del sistema

Se prepararon dos curvas de calibración con cinco puntos de concentración en el medio de disolución agua destilada, se graficaron los valores de absorbancia obtenidos contra concentración y de ahí se obtuvo el coeficiente de regresión r^2 , la pendiente m y el intercepto b .

Curva de calibración para metoclopramida en el medio de disolución agua destilada.

Procedimiento

Se colocaron 100mg de la sustancia de referencia de clorhidrato de metoclopramida en un matríz volumétrico de 100mL, se disolvió y se llevó a la marca del aforo con el medio de disolución agua destilada. Esta solución



contenía 1000 $\mu\text{g/mL}$ de clorhidrato de metoclopramida. A partir de ella se preparó la solución stock de 11 $\mu\text{g/mL}$ diluyendo 0.11 mL en 10 mL de medio de disolución.

A partir de la solución stock de metoclopramida, se realizaron las diluciones correspondientes para preparar el resto de las soluciones de la curva de acuerdo a la tabla siguiente:

Tabla 2. Curvas de calibración para evaluar la linealidad del sistema (PIPETA AUTOMÁTICA).

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Alícuota (mL)	Aforo (mL)
0.5	0.45	10
2.5	1.14	5
5.0	2.3	5
7.5	3.4	5

Se hicieron las consideraciones necesarias para preparar las curvas de calibración de acuerdo al material del que se dispone para el trabajo experimental en el laboratorio de biofarmacia. La solución stock se preparó de igual forma que la descrita anteriormente y para preparar el resto de las soluciones de la curva se siguió la metodología de la siguiente tabla:

Tabla 3. Curvas de calibración para evaluar la linealidad del sistema (BURETA).

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Alícuota (mL)	Aforo (mL)
0.55	0.5	10
2.2	1.0	5
5.5	2.5	5
7.7	3.5	5

Luego de preparar las curvas de calibración, se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 309 nm.



Especificación: se debe demostrar una linealidad del sistema con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%. NOM-177-SSA1-1998.³

5.3.1.2 Precisión del sistema

Con los datos obtenidos de linealidad se calculó el factor de respuesta dividiendo la respuesta obtenida para cada uno de los puntos de la curva entre su concentración correspondiente. Posteriormente se determinó el coeficiente de variación del factor de respuesta.

Especificación: a partir de los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no es mayor que el 2%.

5.3.2 Validación del método

5.3.2.1 Linealidad del método

Se prepararon tres curvas de clorhidrato de metoclopramida para cada uno de los productos analizados disolviendo la cantidad equivalente a 25 mg de metoclopramida de tabletas pulverizadas, en 25 mL de medio de disolución y se tuvo así una solución de 1000 $\mu\text{g/mL}$ a partir de la cual se preparó la solución stock de 11 $\mu\text{g/mL}$ de igual forma que para la validación del sistema y se prepararon las soluciones de la curva a las concentraciones de 0.5, 2.5, 5.0, 7.5 $\mu\text{g/mL}$. Para cada curva se calculó la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de correlación.

Especificación según la NOM-177-SSA1-1998: el método debe demostrar una linealidad con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.



5.3.2.2 Precisión del método

Se evaluó como repetibilidad, calculando media (\bar{x}), desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV%) para cada una de las concentraciones de los datos obtenidos de la tres curvas de linealidad del método.

Criterio de aceptación: el coeficiente de variación no debe ser mayor al 3% en métodos espectrofotométricos.

5.3.2.3 Exactitud

Se evaluó calculando el porcentaje de la desviación estándar relativa para cada una de las concentraciones de la curva promedio mediante la siguiente ecuación:

$$DEA\% = \left| \frac{\text{Concentración nominal} - \text{Concentración experimental}}{\text{Concentración nominal}} \right| \times 100$$

El valor de desviación estándar relativa (DEA) debe ser menor del 3%.

5.3.2.4 Especificidad

Se prepararon soluciones de cada uno de los productos en medio de disolución a una concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$. Se realizó un barrido espectrofotométrico en un rango de longitud de onda de 200 a 350 nm. Se obtuvieron así las absorbancias para cada una de las soluciones a las λ máxima y mínima de los espectros y se obtuvieron las relaciones de las absorbancias mediante las fórmulas siguientes:

$$A_{\lambda, \text{max Ref}} / A_{\lambda, \text{max Pba}}$$

$$A_{\lambda, \text{min Ref}} / A_{\lambda, \text{min Pba}}$$



Criterio de aceptación: Se debe demostrar la especificidad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al 4%, en relación a los espectros de cada producto tomando en cuenta 2 longitudes de onda.

5.3.2.5 Influencia del filtro

A partir de una solución patrón de 1000 $\mu\text{g/mL}$ se prepararon soluciones a concentraciones 0.5 y 11.0 $\mu\text{g/mL}$ para cada producto. De estas soluciones se tomaron por separado 6 alícuotas empleando el filtro de teflón y una alícuota sin filtro, todas ellas de 3 mL y se determinó la absorbancia de cada una de ellas a 309 nm.

Especificación: La diferencia entre el promedio de las soluciones directas y el promedio de las soluciones filtradas no debe ser mayor al 2%.

5.3.2.6 Estabilidad a Temperatura

Se prepararon soluciones a concentraciones de 5.0 y 11.0 $\mu\text{g/mL}$ como puntos control de cada uno de los productos y se mantuvieron a temperatura ambiente, a 37°C y a 4°C. Se tomaron alícuotas a los 0, 20, 40 y 60 minutos y se leyó su absorbancia a 309 nm. Se calculó el porcentaje no degradado de fármaco a cada una de las temperaturas y para cada tiempo y se graficaron dichos valores.

5.4 VALORACIÓN ²³

Se pesó el equivalente a 10 mg de metoclopramida en tabletas pulverizadas de cada producto y 10 mg de sustancia de referencia; se colocaron en un



matr az volumétrico de 100 mL y se llevó al aforo con agua. Se tomó una alícuota de 20 mL y se extrajo con cloroformo en un embudo de separación. Los extractos se llevaron a un matr az volumétrico de 100 mL y se llevó al aforo con cloroformo. Finalmente se leyó la absorbancia de cada muestra a una longitud de onda de 305 nm empleando cloroformo como blanco. La cantidad de metoclopramida se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{mg clorhidrato de Metoclopramida} = C_{\text{Ref}} \times F.D.M \times (A_M / A_{\text{Ref}})$$

Donde:

- C_{Ref} = concentración de la solución de referencia
- $F.D.M$ = factor de dilución de la muestra
- A_M = Absorbancia de la muestra
- A_{Ref} = Absorbancia de la referencia

Especificación: Contiene no menos del 90,0 por ciento y no más del 110,0 por ciento de la cantidad de clorhidrato de metoclopramida indicada en el marbete.

5.5 ESTUDIO DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

5.5.1 Condiciones de la prueba ¹

Las condiciones empleadas para evaluar los perfiles de disolución de cada producto se describen en la tabla 4.



Tabla 4. Condiciones para realizar los perfiles de disolución

CONDICIÓN	
Unidades evaluadas	12
Medio de disolución	Agua destilada
Aparato disolutor	I (canastillas)
Velocidad de agitación (rpm)	50
Temperatura del medio (°C)	37 ± 1°C
Volumen de disolución (mL)	900
Volumen de la muestra (mL)	4 mL sin reposición de volumen
Tiempos de muestreo (min)	2, 5, 10, 15, 25, 45
Longitud de onda	309 nm

5.5.2 Procedimiento

Se colocó el medio de disolución desgasificado en cada uno de los vasos del aparato disolutor y se pusieron en el baño de agua para alcanzar la temperatura indicada.

Se colocaron cada una de las unidades en la canastilla correspondiente, se sujetaron a los vástagos y se introdujeron al medio para iniciar la rotación de las mismas. Se tomaron muestras a los tiempos de muestreo establecidos utilizando el filtro de teflón conectado al muestreador de la jeringa correspondiente a cada vaso. Las muestras obtenidas se leyeron en el espectrofotómetro a longitud de onda de 309 nm en celdas de cuarzo de 1cm utilizando medio de disolución como blanco.

Las absorbancias obtenidas se interpolaron en una curva de calibración preparada el mismo día de análisis y se calculó la concentración del principio



activo a cada tiempo. Posteriormente se determinó el porcentaje disuelto con respecto a la dosis nominal de fármaco. Se calculó el coeficiente de variación.

Especificaciones:

Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente.

Si el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo mayor a 15 minutos es necesario comparar los perfiles de disolución mediante el cálculo del factor de similitud (f_2), tomando en cuenta lo siguiente: si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes.

5.6 Constante de disolución

A partir de los datos de cantidad de metoclopramida disuelta a través del tiempo, se obtuvo la cantidad remanente por disolver a cada tiempo. Posteriormente se graficó el logaritmo natural contra el tiempo y a partir de la pendiente de la recta de regresión se determinó la constante de disolución (K_{dis}) para cada producto.

5.7 Vida Media de Disolución

Se calculó la vida media de disolución para los productos Innovador, GI y Genérico a partir de la Constante de disolución, de la siguiente forma:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_{dis}}$$



CAPÍTULO 6

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 VALIDACIÓN DEL SISTEMA ANALÍTICO

En la tabla 5 se presentan los resultados obtenidos de las curvas preparadas del estándar de referencia de Metoclopramida en el medio de disolución. Las gráficas correspondientes se encuentran en las figuras 1 y 2.

- *Linealidad y Precisión*

Tabla 5. Validación del sistema analítico en medio de disolución agua.

Conc. $\mu\text{g/mL}$	Curva No. 1		Curva No. 2	
	Abs	F_R	Abs	F_R
0.5	0.018	0.0360	0.017	0.0340
2.5	0.083	0.0332	0.086	0.0344
5.0	0.176	0.0352	0.175	0.0350
7.5	0.258	0.0344	0.255	0.0340
11.0	0.380	0.0354	0.391	0.0350

Promedios

$$F_R = 0.03466$$

$$\sigma = 5.939 \times 10^{-4}$$

$$\% \text{ C. V.} = 1.71$$

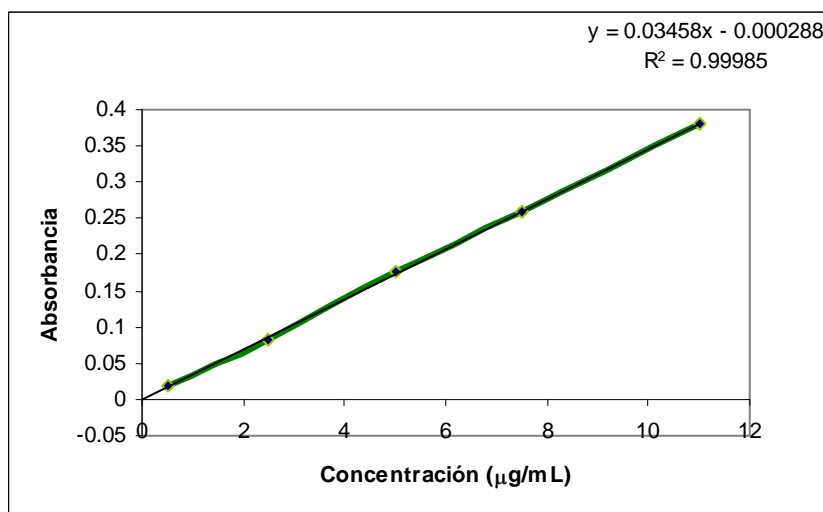


Figura 1 . Curva No. 1 de Metoclopramida en agua.

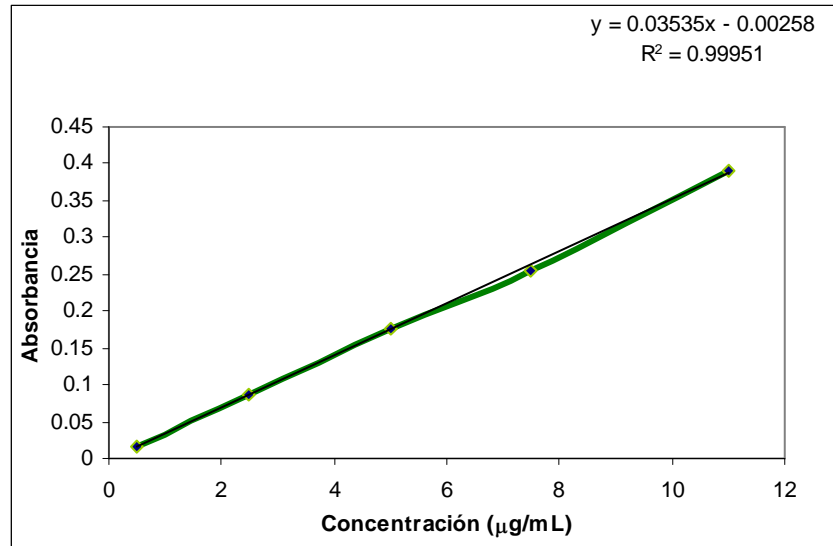


Figura 2. Curva No. 2 de Metoclopramida en agua.

El sistema analítico fue lineal ya que en las rectas de regresión de las curvas se obtuvo un coeficiente de regresión (r^2) mayor a 0.99; así mismo se puede observar la precisión del sistema, evaluada como factor de respuesta que presentó un coeficiente de variación menor al 2%, lo cual indica que el sistema proporcionará resultados correctos y directamente proporcionales a la concentración del analito en las muestras.

6.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

6.2.1 Linealidad y Precisión del Método para el Producto Innovador Plasil

En la tabla 6 se muestran los valores obtenidos de las curvas de calibración. En ella se puede observar que el método para la cuantificación de Metoclopramida del Producto de Referencia Plasil, es lineal ya que en las rectas de regresión de las curvas realizadas se obtuvo un valor de correlación superior a 0.99; ello indica que se tiene una relación directamente proporcional entre la absorbancia y la concentración. De igual forma, se



encontró un coeficiente de variación menor al 3% con lo que se puede decir que el método analítico también es preciso.

Tabla 6. Linealidad y precisión del método analítico para Metoclopramida del producto innovador

Concentración µg/mL	Abs 1	Abs 2	Abs 3	Media	Desv est	% C.V
0.5	0.016	0.016	0.017	0.016	0.0005	3.0
2.5	0.080	0.083	0.082	0.081	0.001	1.2
5.0	0.168	0.169	0.168	0.168	0.0005	0.3
7.5	0.246	0.252	0.250	0.249	0.003	1.2
11.0	0.367	0.373	0.370	0.370	0.003	0.8
Intercepto (b)	-0.0016	-0.0014	-0.0008	-0.0012		
Pendiente (m)	0.0334	0.0339	0.0336	0.0336		
Correlación (r²)	0.9997	0.9999	0.9999	0.9999		

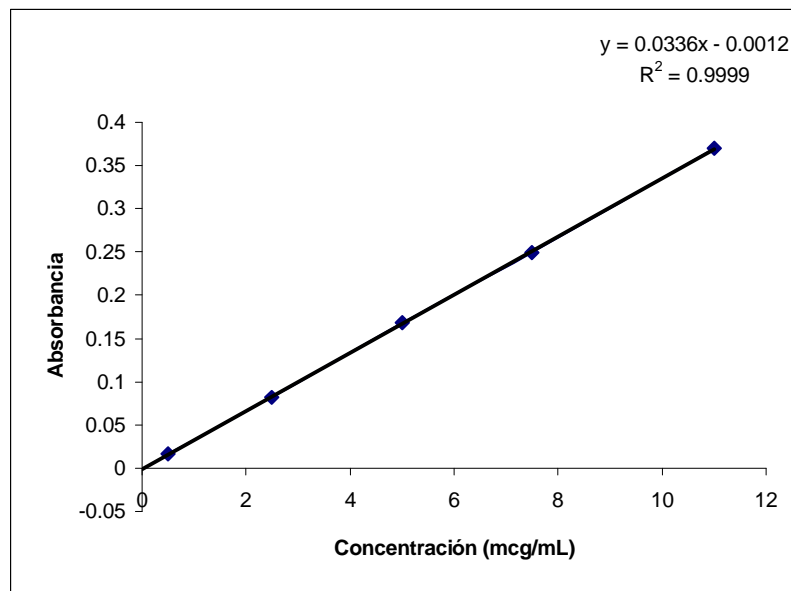


Figura 3. Curva de linealidad promedio de Metoclopramida en agua.

6.2.2 Linealidad y Precisión del Método para el Producto Genérico Intercambiable (GI).

En la tabla 7 se presentan los resultados de las curvas evaluadas para el producto GI, en ellas se muestran los coeficientes de variación para cada concentración.



Al no exceder el 3% el coeficiente de variación global indica que el método empleado es preciso. De igual manera se muestra que los coeficientes de regresión de cada una de las curvas son menores que 0.99 por lo que el método también presenta linealidad. Dicho comportamiento también se puede observar en la figura 4.

Tabla 7. Linealidad y precisión del método analítico para Metoclopramida del producto GI.

Concentración $\mu\text{g/mL}$	Abs 1	Abs 2	Abs 3	Media	Desv est	% C.V
0.5	0.014	0.014	0.015	0.014	0.0005	3.5
2.5	0.074	0.074	0.073	0.073	0.0005	0.6
5.0	0.146	0.147	0.139	0.144	0.004	2.7
7.5	0.217	0.221	0.218	0.218	0.0020	0.9
11.0	0.325	0.319	0.322	0.322	0.003	0.9
Intercepto (b)	-0.0009	0.0009	-0.0016	-0.0005		
Pendiente (m)	0.0295	0.0291	0.0292	0.0293		
Correlación (r^2)	0.9998	0.9998	0.9993	0.9999		

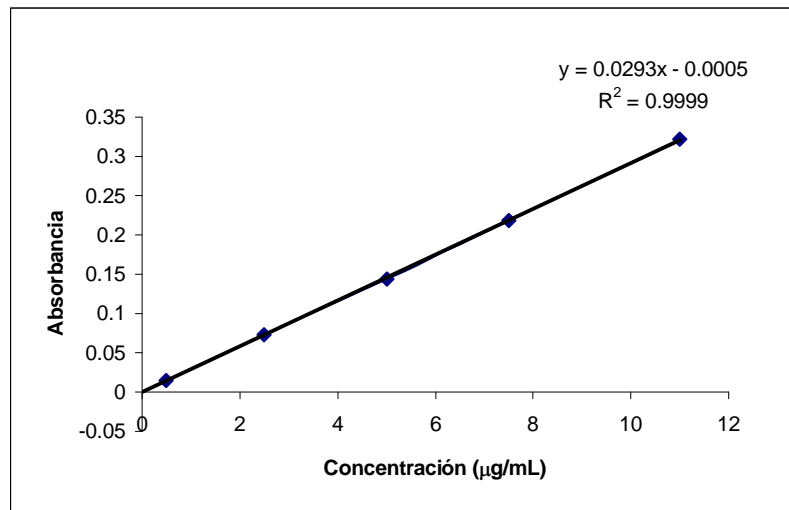


Figura 4. Curva de linealidad promedio de Metoclopramida GI en agua.



6.2.3 Linealidad y Precisión del Método para el Producto Genérico Synespramid

La tabla 8 concentra los resultados obtenidos de las curvas preparadas a partir del producto genérico Synespramid evaluado.

Tabla 8. Linealidad y precisión del método analítico para Metoclopramida del producto genérico.

Concentración $\mu\text{g/mL}$	Abs 1	Abs 2	Abs 3	Media	Desv est	% C.V
0.5	0.013	0.012	0.013	0.012	0.0005	4.1
2.5	0.059	0.054	0.057	0.056	0.002	3.5
5.0	0.124	0.127	0.131	0.127	0.003	2.3
7.5	0.184	0.181	0.177	0.180	0.003	1.6
11.0	0.273	0.268	0.268	0.269	0.002	0.7
Intercepto (b)	-0.001	-0.0019	0.0007	-0.0007		
Pendiente (m)	0.0248	0.0246	0.0242	0.0246		
Correlación (r^2)	0.9998	0.9983	0.9967	0.9987		

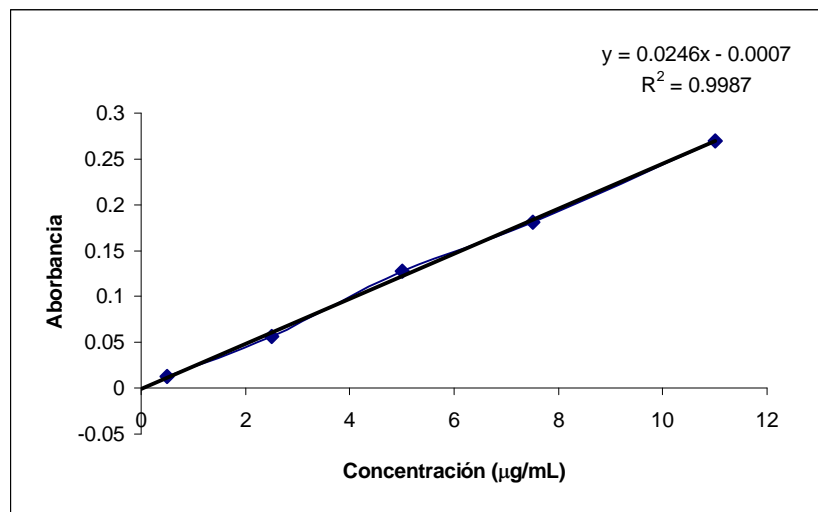


Figura 5. Curva de linealidad promedio de Metoclopramida genérico en agua.

La tabla y la gráfica anterior correspondiente al promedio de las tres curvas preparadas a partir del producto genérico, muestra la linealidad del método



para la cuantificación de Metoclopramida en el medio de disolución, puesto que las rectas de regresión obtenidas presentan un coeficiente de regresión mayor de 0.99. Al estar por debajo del 3% el coeficiente de variación global, se muestra que el método analítico es preciso.

6.2.4 Exactitud.

En las tablas 9, 10 y 11 se presentan los valores de concentración nominal y experimental, obtenidas a partir de los datos de las tres curvas de linealidad empleadas para de esta forma determinar la exactitud del método.

6.2.4.1 Producto Innovador Plasil

Tabla 9. Exactitud del método analítico para Metoclopramida del producto innovador.

Concentración Nominal $\mu\text{g/mL}$	Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$)			Promedio	% de recuperación	% DEA.
	Abs 1	Abs 2	Abs 3			
0.5	0.526	0.513	0.532	0.523	104.6	4.6
2.5	2.446	2.485	2.467	2.466	98.64	1.3
5.0	5.080	5.014	5.026	5.040	100.8	0.8
7.5	7.416	7.455	7.467	7.446	99.28	0.7
11.0	11.038	11.014	11.038	11.030	100.27	0.2
					Promedio	1.6

Conc. 0.5 $\mu\text{g/mL}$

Promedio	D.E.	C.V.(%)
0.523	0.009	1.8

El método analítico para evaluar metoclopramida en el medio de disolución presentó exactitud puesto que la DEA fue menor a 3%. En la concentración de 0.5, a pesar de tener una desviación estándar pequeña y un coeficiente de variación de 1.8, la DEA fue superior al 3%, lo cual puede deberse a la baja absorbancia que presenta, dando lugar a una mayor variación.



6.2.4.2 Producto Genérico Intercambiable

Tabla 10. Exactitud del método analítico para Metoclopramida del producto GI.

Concentración Nominal µg/mL	Concentración Experimental (µg/mL)			Promedio	% de recuperación	% DEA.
	Abs 1	Abs 2	Abs 3			
0.5	0.505	0.450	0.568	0.507	101.4	1.5
2.5	2.539	2.408	2.554	2.501	100.04	0.0
5.0	4.979	5.020	4.815	4.938	98.76	1.2
7.5	7.386	7.563	7.520	7.490	99.86	0.1
11.0	11.047	10.931	11.082	11.020	100.18	0.1
					Promedio	0.6

Al tenerse una DEA menor de 3% se tiene que el método evaluado para el producto genérico intercambiable es exacto.

6.2.4.3 Producto Genérico Synespramid

Tabla 11. Exactitud del método analítico para Metoclopramida del producto genérico.

Concentración Nominal µg/mL	Concentración Experimental (µg/mL)			Promedio	% de recuperación	% DEA.
	Abs 1	Abs 2	Abs 3			
0.5	0.564	0.565	0.508	0.545	109	9.1
2.5	2.419	2.272	2.326	2.339	93.56	6.4
5.0	5.040	5.239	5.384	5.221	104.42	4.4
7.5	7.459	7.434	7.285	7.393	98.57	1.4
11.0	11.048	10.971	11.045	11.021	100.19	0.1
					Promedio	4.3

Al evaluar el producto Synespramid, se encontró que de acuerdo a la NOM-177 el método no es exacto ya que el porcentaje de la desviación estándar relativa es mayor del 3%. Estas diferencias pueden deberse a fallas en el mezclado de las tabletas que fueron pulverizadas, ya que el contenido de fármaco en cada una de ellas corresponde aproximadamente al 10% del peso total, lo que dificulta el obtener un contenido homogéneo de fármaco en las muestras pesadas.



6.2.5 Especificidad

Las figuras 6, 7 y 8 presentan los barridos obtenidos de las soluciones de cada uno de los productos analizados. Así mismo se muestra el espectro de absorción de los tres productos.

6.2.5.1 Producto Innovador Plasil

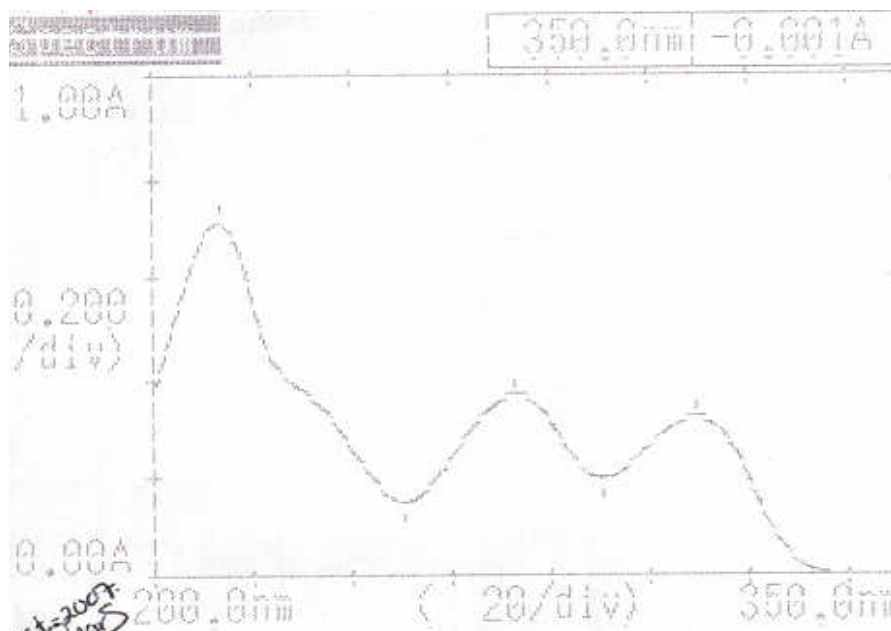


Figura 6. Barrido Espectrofotométrico del Producto Innovador.

Tabla 12. Longitudes de onda máxima y mínima del Producto Innovador

	Absorbancia <i>Sol. Innov (10μg/mL)</i>
$\lambda_{\text{m\acute{a}x}}=309.4$	0.322
$\lambda_{\text{m\acute{i}n}}=213.6$	0.712



6.2.5.2 Producto Genérico Intercambiable

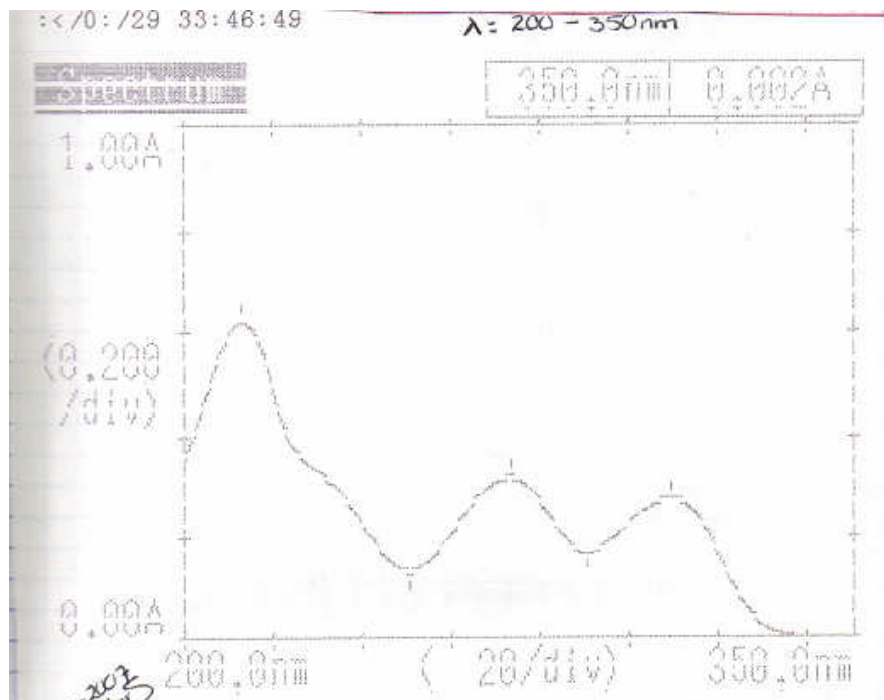


Figura 7. Barrido Espectrofotométrico del Producto Genérico Intercambiable.

Tabla 13. Longitudes de onda máxima y mínima del producto GI.

	Absorbancia Sol. GI (10 µg/mL)
λ máxima=309.4	0.277
λ mínima=213.6	0.623



6.2.5.3 Producto Genérico Synespramid

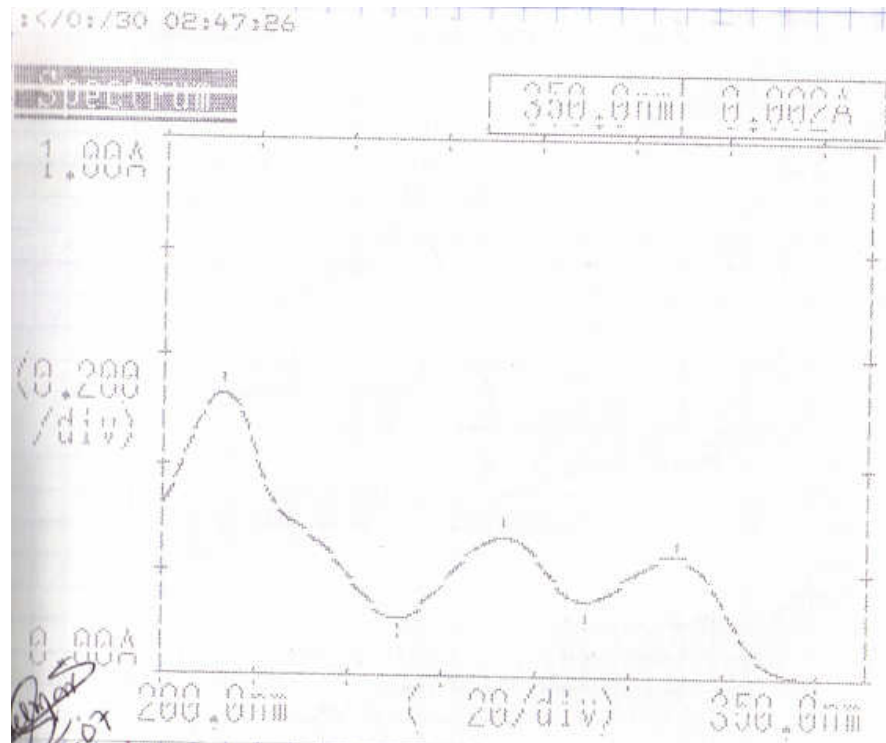


Figura 8. Barrido Espectrofotométrico del Producto Genérico.

Tabla 14. Longitudes de onda máxima y mínima del producto Genérico

	Absorbancia <i>Sol. Genérico (10 µg/mL)</i>
λ máxima=309.4	0.232
λ mínima=213.6	0.533

Como se puede observar, el fármaco muestra un máximo de absorción a una longitud de onda de 309 nm en los tres productos analizados.

Al comparar los espectros obtenidos de los tres productos, se observa que presentan semejanza entre sí, lo cual puede indicar que no existe



interferencia de otras sustancias en el análisis de las muestras por lo que el método empleado es específico para Metoclopramida.

En la tabla 15 se concentran los valores obtenidos de la relación de absorbancias de los productos de prueba, con respecto al producto innovador. Dichos valores también indican que el método es específico para Metoclopramida al no encontrar interferencias que produzcan un error mayor al 4%.

Tabla 15. Especificidad de los productos de prueba con respecto al producto innovador.

	Producto de Prueba	
	Producto GI	Producto Genérico
Abs ($\lambda_{\text{máx}}$ Innov/ $\lambda_{\text{máx}}$ Prod Pba)	1.16%	1.38%
Abs (λ_{min} Innov/ λ_{min} Prod Pba)	1.14%	1.33%

6.2.6 Influencia del Filtro

En las tablas 16, 17 y 18 se muestran los resultados obtenidos de las soluciones filtradas y sin filtrar para cada uno de los productos evaluados a cada una de las concentraciones establecidas. Para todos los casos se presentan los coeficientes de variación y el porcentaje retenido, determinando así la influencia del uso de los filtros de teflón.



6.2.6.1 Producto Innovador Plasil

Tabla 16. Influencia del filtro, producto innovador.

	Absorbancia (309 nm)	
	<i>5.0 µg/mL</i>	<i>11.0 µg/mL</i>
Sin filtrar	0.168	0.347
1	0.162	0.333
2	0.169	0.331
3	0.167	0.330
4	0.160	0.332
5	0.170	0.329
6	0.165	0.329
Promedio	0.165	0.330
DE	0.004	0.001
%CV	2.42	0.498
% Retenido	0.3	1.6

6.2.6.2 Producto Genérico Intercambiable

Tabla 17. Influencia del filtro, producto GI.

	Absorbancia (309 nm)	
	<i>5.0 µg/mL</i>	<i>11.0 µg/mL</i>
Sin filtrar	0.141	0.294
1	0.132	0.278
2	0.135	0.280
3	0.134	0.278
4	0.134	0.282
5	0.139	0.281
6	0.133	0.282
Promedio	0.134	0.280
DE	0.002	0.001
%CV	1.49	0.642
% Retenido	0.7	1.4



6.2.6.3 Producto Genérico Synespramid

Tabla 18. Influencia del filtro, producto genérico.

	Absorbancia (309 nm)	
	5.0 $\mu\text{g/mL}$	11.0 $\mu\text{g/mL}$
Sin filtrar	0.116	0.256
1	0.110	0.245
2	0.108	0.245
3	0.111	0.246
4	0.111	0.247
5	0.111	0.248
6	0.110	0.241
Promedio	0.110	0.245
DE	0.001	0.002
%CV	0.90	0.979
% Retenido	0.6	1.1

De los resultados obtenidos se puede observar que el filtro de teflón usado no interfiere en el análisis de la muestra, puesto que la retención no fue mayor del 2%. Esto hace posible su uso para la toma de muestras en los perfiles de disolución.

6.2.7 Estabilidad a Temperatura

En las tablas 19, 20 y 21 se muestran los resultados obtenidos para los tres productos sometidos a 37 °C, 4 °C y a temperatura ambiente, a las concentraciones de 5.0 y 11.0 $\mu\text{g/mL}$. De igual forma en las figuras 9 a 14, se muestra el comportamiento a través del tiempo de cada uno de ellos y a cada una de las temperaturas.



6.2.7.1 Producto Innovador Plasil

Tabla 19. Estabilidad de metoclopramida a la temperatura del producto innovador.

Tiempo (min)	5.0 µg/mL % no degradado			11.0 µg/mL % no degradado		
	T	T=37°C	T=4°C	T amb	T=37°C	T=4°C
0	100	100	100	100	100	100
20	100	99.99	100	100	99.68	100.63
40	100	100.70	100	100	99.36	100.63
60	99.29	99.99	99.30	100	98.72	100.63
Promedio	100.4	100.1	100	100	100	100.9
D.E.	0.2	0.7	0	0.2	0.4	0.6
% C.V	0.7	0	0.8	0.2	0.4	0.6

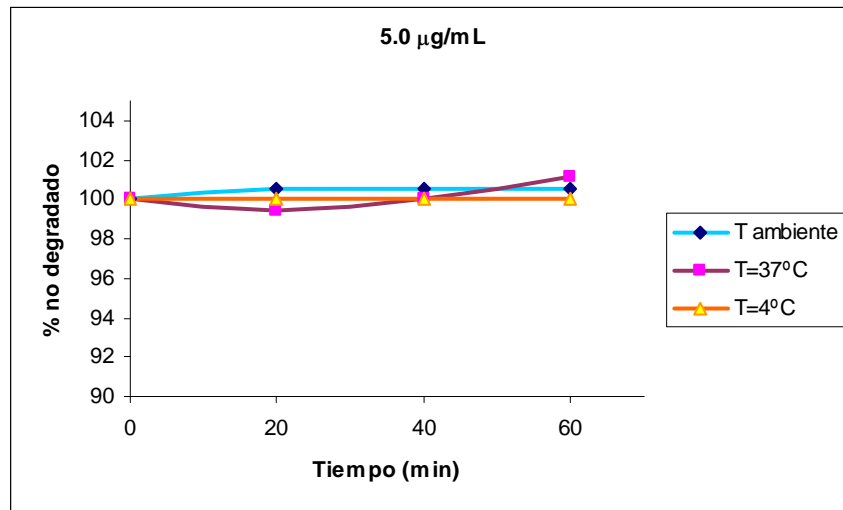


Figura 9. Curva de estabilidad de temperatura de metoclopramida de concentración 5 µg/mL, producto innovador.

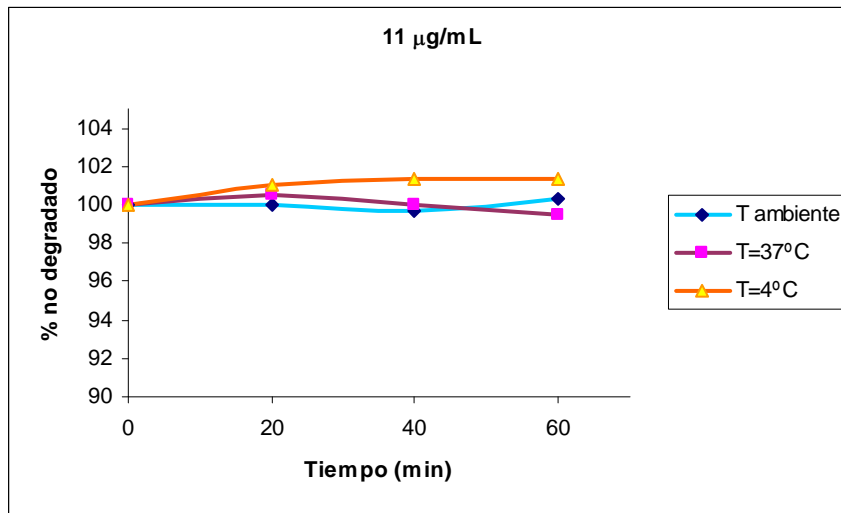


Figura 10. Curva de estabilidad de temperatura de metoclopramida de concentración 11 µg/mL, producto innovador.

El producto innovador permanece estable a las tres temperaturas evaluadas. En las figuras 9 y 10 se puede observar que el comportamiento de las soluciones no tiene variaciones significativas.

6.2.7.2 Producto Genérico Intercambiable

Tabla 20. Estabilidad de metoclopramida a la temperatura del producto GI.

Tiempo (min)	5.0 µg/mL			11.0 µg/mL		
	% no degradado			% no degradado		
	T amb	T=37°C	T=4°C	T amb	T=37°C	T=4°C
0	100	100	100	100	100	100
20	100.57	99.42	100	100	100.52	101.04
40	100.57	99.99	100	99.73	100	101.30
60	100.57	101.14	100	100.26	99.47	101.30
Promedio	99.8	100.1	99.8	100	99.4	100.4
D.E.	0.3	0.3	0.3	0	0.5	0.3
% C.V	0.3	0.3	0.2	0	0.5	0.3



Al evaluar los resultados del producto Genérico Intercambiable se encontró que los valores no varían considerablemente a ninguna de las temperaturas evaluadas. En las figuras 11 y 12 se corrobora dicho comportamiento.

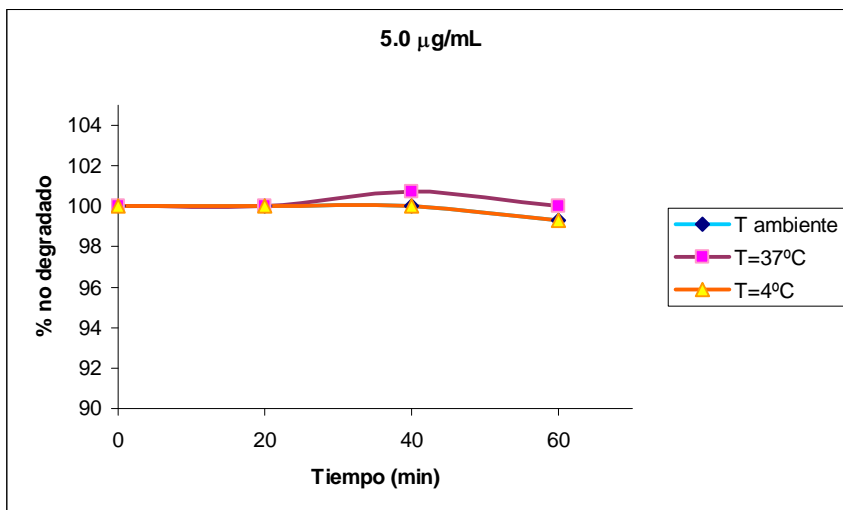


Figura 11. Curva de estabilidad de temperatura de metoprolol de concentración 5 µg/mL, producto GI.

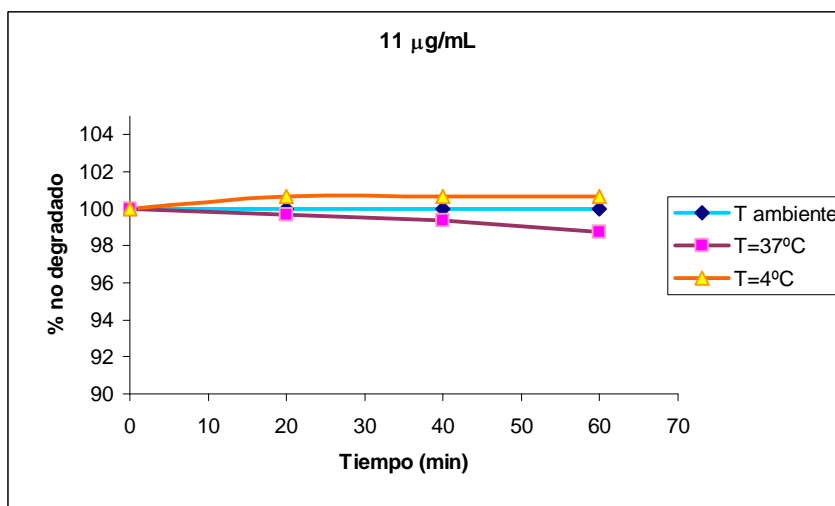


Figura 12. Curva de estabilidad de temperatura de metoprolol de concentración 11 µg/mL, producto GI.



6.2.7.3 Producto Genérico Synespramid

Las dos soluciones de metoclopramida del producto genérico de marca no tienen variaciones considerables en su concentración a ninguna de las temperaturas a las que fueron evaluadas, por lo tanto son estables a estas condiciones.

Tabla 21. Estabilidad de metoclopramida a la temperatura del producto genérico.

Tiempo (min)	5.0 µg/mL % no degradado			11.0 µg/mL % no degradado		
	T amb	T=37°C	T=4°C	T amb	T=37°C	T=4°C
0	100	100	100	100	100	100
20	100	100	101.74	100	100	100.79
40	100.87	100	102.61	100	100.39	101.58
60	101.74	99.13	101.74	100	99.20	100.79
Promedio	100.6	99.7	101.5	100	99.9	100.7
D.E.	0.8	0.4	1.0	0	0.4	0.6
% C.V	0.4	1.0	0	0	0.5	0.6

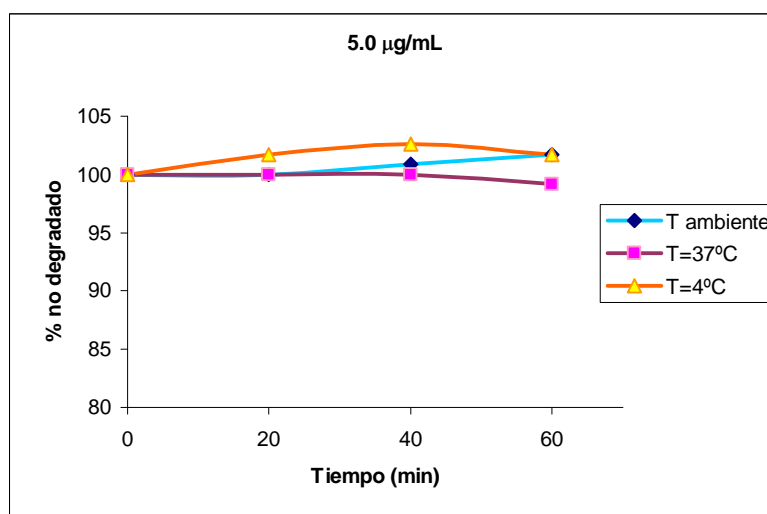


Figura 13. Curva de estabilidad de temperatura de metoclopramida de concentración 5 µg/mL, producto genérico.

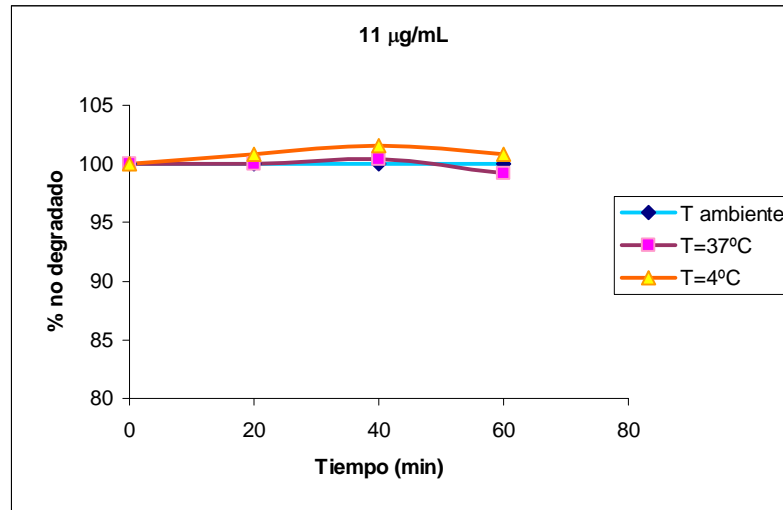


Figura 14. Curva de estabilidad de temperatura de metoclopramida de concentración 11 µg/mL, producto genérico.

6.3 VALORACIÓN

A continuación se presentan los resultados obtenidos de la valoración de cada uno de los productos analizados.

Tabla 22. Contenido de Metoclopramida de los productos analizados.

	P. Innovador	P. GI	P. Genérico
% contenido 1	95.8	117.9	131.5
% contenido 2	98.1	120.0	105.6

Como se observa en la tabla anterior, el producto innovador es el único de los 3 analizados que cumple con la especificación farmacopéica (90.0 % – 110.0%). El producto Synespramid y el GI están por arriba de la especificación.

Las diferencias del porcentaje de contenido obtenidas entre las dos determinaciones son grandes, que pueden deberse al procedimiento



realizado, puesto que al ser extracciones es un tanto complicado obtener las mismas cantidades de fármaco extraídas en cada una de ellas. De igual forma, puede deberse al mezclado de las tabletas pulverizadas, pues al tenerse el fármaco en una cantidad pequeña respecto al peso total de la tableta, es más complicado tener una mezcla uniforme entre el fármaco y los aditivos empleados en la formulación. Otra posible causa de la variación en la cuantificación de Metoclopramida pudiera deberse a que el cloroformo estuviese solubilizando a alguno o algunos de los excipientes usados en las formulaciones GI y genérica, llevando esto a un aumento en la respuesta. También puede deberse a la probable formación de productos de degradación o sales durante el tratamiento dado a la muestra que pudieran estar provocando un incremento de la respuesta.

De acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998, se espera que estos productos no pasen la prueba del perfil de disolución, por encontrarse fuera de límites farmacopeicos y por diferir en más del 5% del medicamento de referencia.

Por lo anteriormente mencionado es posible que este fármaco no sea la mejor elección para trabajarlo en el laboratorio de Biofarmacia.

6.4 PERFILES DE DISOLUCIÓN.

Los perfiles de disolución se llevaron a cabo empleando el aparato 1 (canastillas) para los tres productos estudiados conteniendo metoclopramida en medio de disolución agua. Los resultados obtenidos se presentan en las siguientes tablas. En ellas se muestran los valores promedio del porcentajes disuelto a cada tiempo de muestreo, así como su desviación estándar y su coeficiente de variación. Las figuras muestran el comportamiento del porcentaje de fármaco disuelto en función del tiempo, para cada tableta analizada.



6.4.1 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Metoclopramida del Producto Innovador Plasil.

A continuación se presenta la tabla 23 que contiene los resultados obtenidos del porcentaje de clorhidrato de metoclopramida disuelto a los 6 tiempos de muestreo para cada una de las 12 tabletas analizadas.

Tabla 23. % Disuelto de tabletas de Metoclopramida del producto innovador.

Tiempo	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	PROM.	D.E.	%C.V.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	19.7	19.2	20.5	20.2	26.3	20.0	17.7	20.7	17.5	22.5	21.3	20.7	20.5	2.3	11.15
5	34.5	39.0	36.5	40.0	39.5	36.2	36.5	38.5	35.7	36.5	38.7	39.2	37.6	1.8	4.75
10	54.8	58.8	60.5	60.3	70.0	57.0	55.0	61.0	59.0	56.8	56.3	59.3	59.1	4.0	6.84
15	72.0	75.9	74.2	76.4	82.2	73.7	73.7	76.7	71.0	74.2	72.0	75.2	74.8	3.0	3.95
25	92.7	97.6	96.9	99.1	95.2	94.9	93.7	98.4	91.0	92.4	95.4	94.4	95.1	2.5	2.64
45	99.7	103.6	111.0	99.4	107.3	99.4	98.7	103.8	97.4	99.2	98.4	98.7	101.4	4.2	4.13

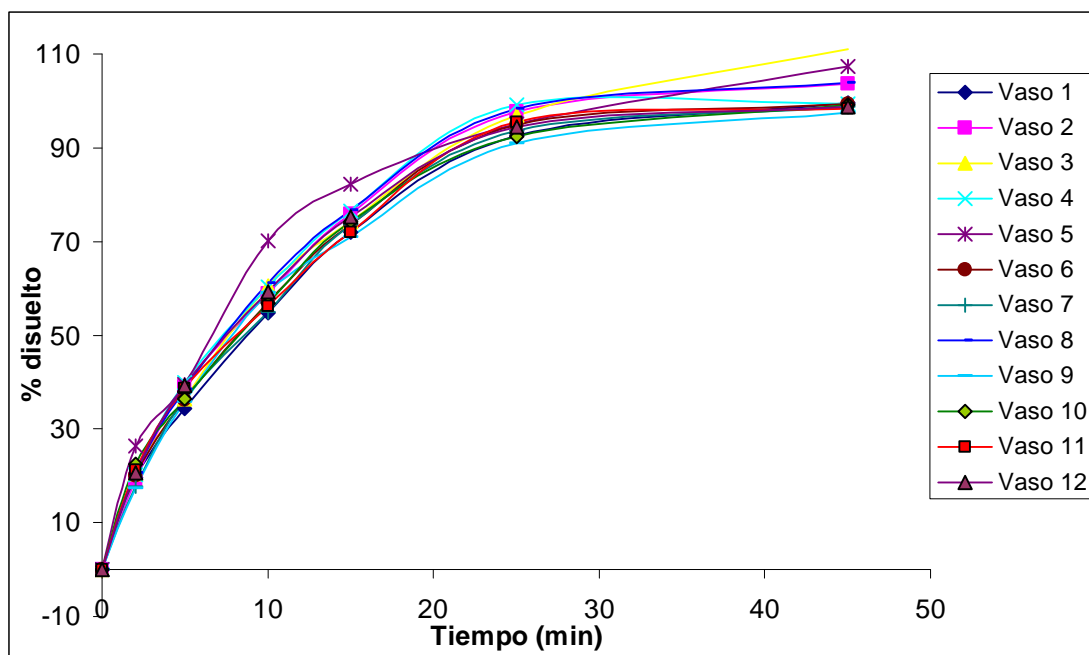


Figura 15. Perfil de disolución de tabletas de Metoclopramida del producto innovador.



6.4.2 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Metoclopramida del Producto GI.

En la tabla 24 se muestran los resultados obtenidos del por ciento disuelto de cada una de las 12 tabletas analizadas del producto de referencia a cada tiempo de muestreo.

Tabla 24. % Disuelto de tabletas de Metoclopramida del producto GI.

Tiempo	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	PROM.	D.E.	%C.V.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	85.5	83.7	89.7	80.0	85.5	78.5	81.5	86.0	84.0	79.7	83.7	85.5	83.6	3.2	3.84
5	85.4	88.4	90.6	83.1	87.4	80.6	85.9	87.4	83.9	87.4	87.4	82.4	85.8	2.8	3.32
10	84.5	87.7	90.4	82.0	85.2	79.3	87.5	87.7	86.2	88.7	88.7	90.2	86.5	3.3	3.84
15	81.9	85.8	88.1	80.1	83.4	77.4	88.3	89.0	86.3	89.0	89.0	88.6	85.6	4.0	4.65
25	81.0	85.0	88.4	78.6	82.5	75.3	88.6	88.9	85.9	88.9	88.4	87.2	84.9	4.6	5.38
45	80.6	83.3	86.0	78.4	82.4	76.2	88.2	89.0	87.5	88.0	88.5	88.2	84.7	4.4	5.19

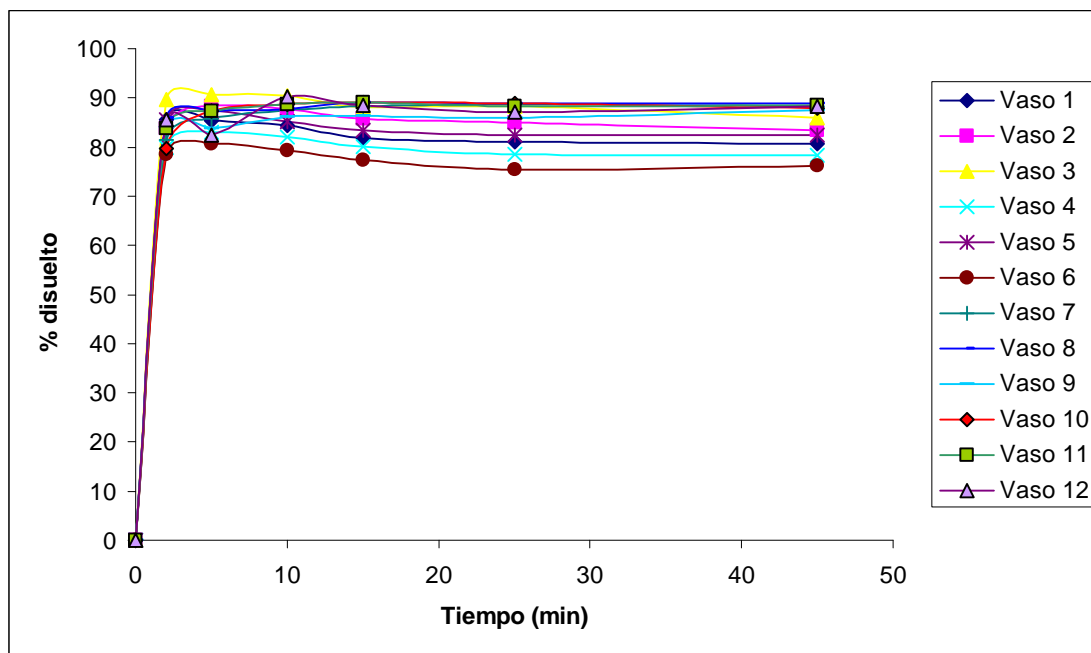


Figura 16. Perfil de disolución de tabletas de Metoclopramida del producto GI.



6.4.3 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Metoclopramida del Producto Genérico Synespramid.

La tabla 25 concentra los resultados obtenidos del porcentaje disuelto de cada una de las 12 tabletas analizadas a los tiempos de muestreo.

Tabla 25. % Disuelto de tabletas de Metoclopramida del producto genérico Synespramid.

Tiempo	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	PROM.	D.E.	%C.V.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	26.1	25.1	23.1	28.9	25.9	26.9	23.1	22.8	28.7	26.6	28.9	24.1	25.8	2.3	8.80
5	77.9	71.3	77.6	74.6	75.9	77.4	76.6	69.8	73.8	71.6	75.9	76.4	74.9	2.7	3.62
10	83.1	76.5	82.6	84.1	83.3	82.1	80.8	79.8	80.6	80.3	83.6	82.8	81.6	2.1	2.62
15	85.2	76.9	86.7	88.7	83.2	84.7	82.0	82.0	82.5	82.2	85.5	85.5	83.7	3.0	3.60
25	86.3	83.6	88.3	87.3	84.8	83.8	83.1	84.3	84.6	82.8	87.1	87.3	85.3	1.9	2.22
45	87.2	84.7	88.9	89.4	85.2	84.7	84.7	84.7	84.9	83.2	86.2	86.4	85.9	1.9	2.16

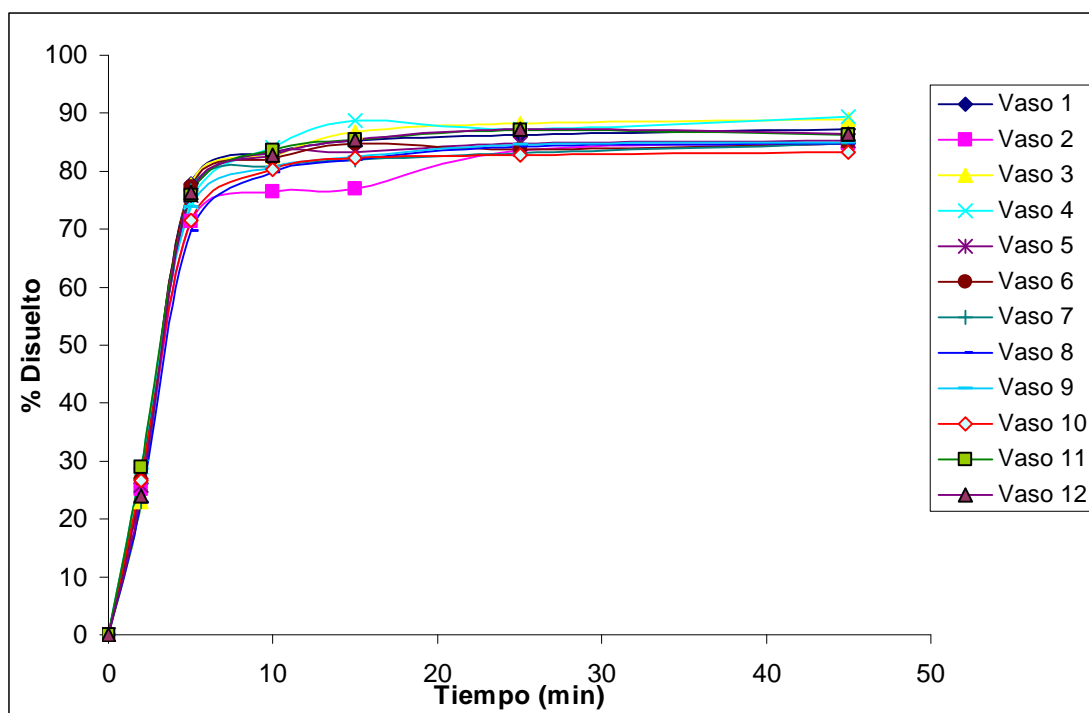


Figura 17. Perfil de disolución de tabletas de Metoclopramida del producto genérico Synespramid.



En las figuras 15, 16 y 17 se muestran los perfiles de disolución obtenidos a partir de las tabletas de cada uno de los tres productos evaluados, en ellas se puede observar como es el comportamiento del porcentaje de clorhidrato de metoclopramida disuelto en función del tiempo en condiciones controladas y por tanto constantes. Dichos valores se presentan concentrados en tablas y se encuentran acompañados de su respectivo coeficiente de variación. Estas variaciones se encuentran dentro de los límites establecidos por la NOM-177-SSA1-1998 para los coeficientes de variación es decir, menor o igual al 20% en el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, esto cuando se desean comparar perfiles de disolución usando el factor de similitud f_2 .

6.5 COMPARACIÓN DE PROMEDIOS DE DISOLUCIÓN

A continuación se muestra la gráfica en donde se comparan los valores correspondientes a los promedios de disolución de las tabletas analizadas de cada producto.

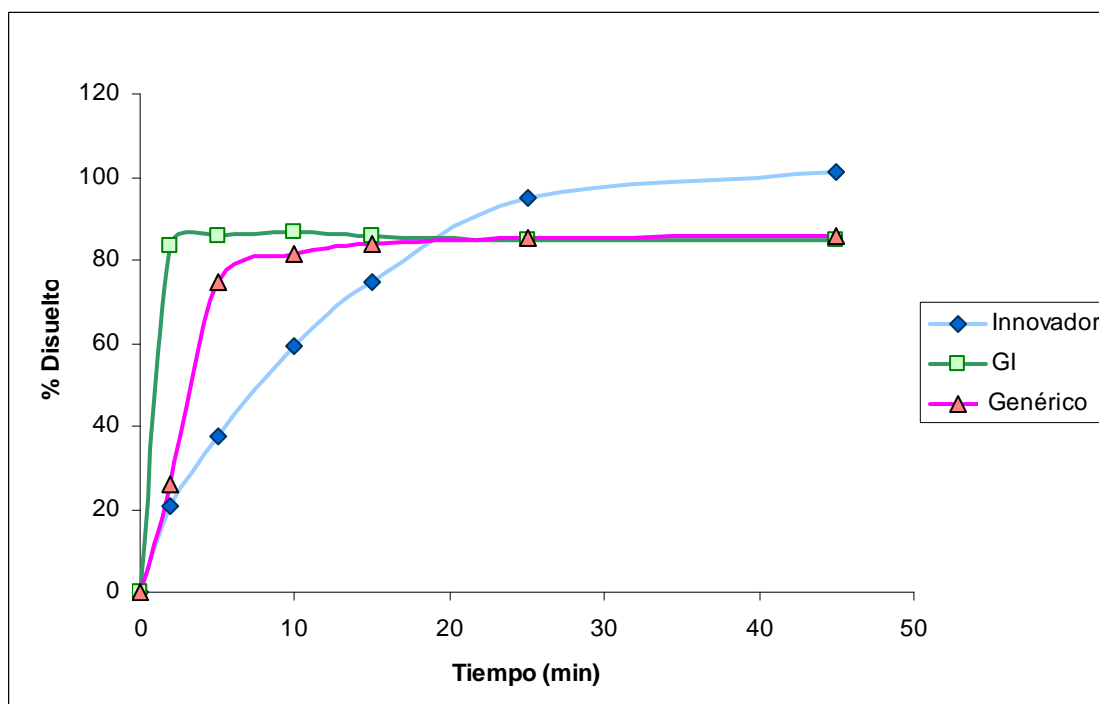


Figura 18. Promedio de % disuelto de Metoclopramida de los productos analizados.



En la gráfica se puede observar que el producto innovador presenta un perfil de disolución en donde la curva ascendente y la meseta se encuentran caracterizadas correctamente. Los perfiles correspondientes a los productos Genérico Intercambiable y Genérico de marca, que muestran una gran similitud entre ellos, difieren visiblemente del perfil mostrado por el producto Innovador.

Debido a que el principio activo exhibe una muy rápida disolución en el producto Genérico Intercambiable, al tenerse el 85% del fármaco disuelto antes de los quince minutos, ocasionó que no se pudiera caracterizar completa la curva de disolución. El producto Genérico de marca también presenta una rápida disolución, que hace tener el 85% del fármaco disuelto en veinte minutos, por lo que la fase ascendente de la curva tampoco se pudo definir bien.

Estas diferencias en la disolución pueden deberse a la calidad del principio activo presente en cada uno de los productos. De igual forma, el tipo de excipientes usados en las formulaciones, al ser diferentes, puede influir en la velocidad de liberación del fármaco, ya sea porque presentan mayor compatibilidad con el principio activo, tardando más en liberarlo; o bien porque interactúan de una forma mejor con el medio de disolución, causando una liberación más rápida del principio activo. La tecnología y condiciones de fabricación de las tabletas pueden influir también de forma importante en la velocidad de liberación del fármaco contenido en ellas.

A pesar de que los coeficientes de variación de los por cientos disueltos, cumplen con las especificaciones de la NOM-177-SSA1-1998, el hecho de que las curvas de disolución no estén correctamente caracterizadas como lo establece la misma norma, hace que los perfiles de los productos de prueba no puedan ser comparados con el producto de referencia mediante la prueba



de f_2 . Esto llevó a la determinación de la constante de disolución (K_{dis}) para cada uno de los productos.

6.6 DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE DE DISOLUCIÓN

Partiendo de las cantidades disueltas de principio activo, se obtuvieron las cantidades remanentes a cada tiempo de muestreo y en seguida se calculó el logaritmo natural de ellas para lograr así una linealidad y poder determinar de esta forma la constante de disolución a partir de la pendiente (m) de la recta de regresión.

A continuación se presenta la tabla 26 que contiene los datos de cada producto para la determinación de la K_{dis} . Se muestran también las gráficas logarítmicas de los tres productos, que representan la cantidad remanente de fármaco respecto al tiempo, con su pendiente, intercepto y correlación. La pendiente representa la constante de disolución, lo cual indica que la cinética de disolución es de primer orden.

Tabla 26. Cantidad remanente de los productos.

Tiempo (min)	Producto Innovador		Producto Genérico Intercambiable		Producto Genérico	
	Remanente	ln remanente	Remanente	ln remanente	Remanente	ln remanente
2	36.596	3.599	42.749	3.755	41.141	3.717
5	32.830	3.491	34.170	3.531	33.652	3.516
10	26.922	3.292	25.519	3.239	25.489	3.238
15	19.446	2.967	16.961	2.830	17.114	2.840
25	10.138	2.316	8.472	2.136	8.585	2.150

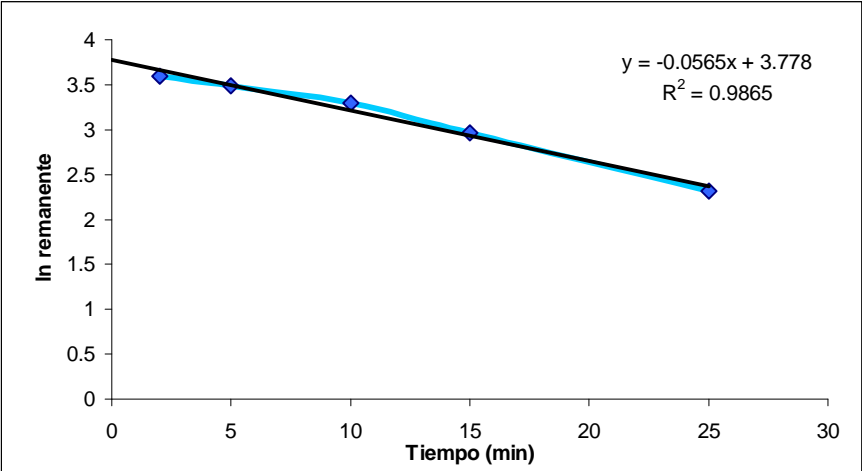


Figura 19. Gráfica de cantidad remanente por disolver del producto innovador.

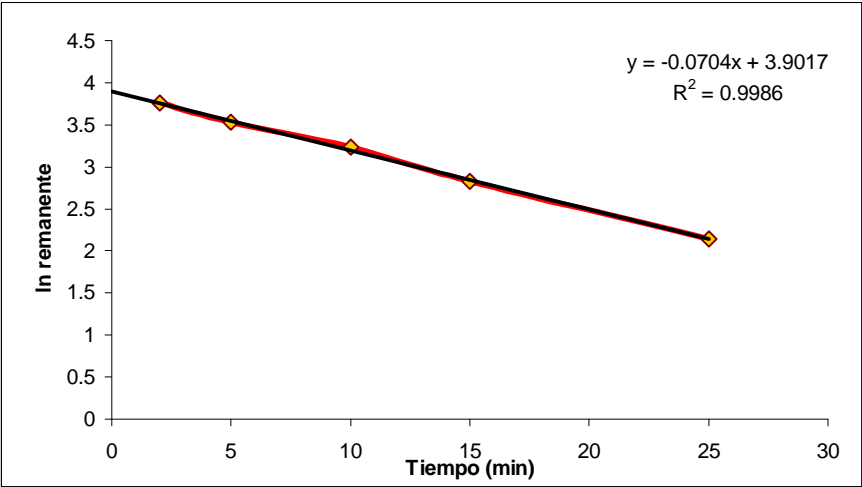


Figura 20. Gráfica de remanente por disolver del producto GI.

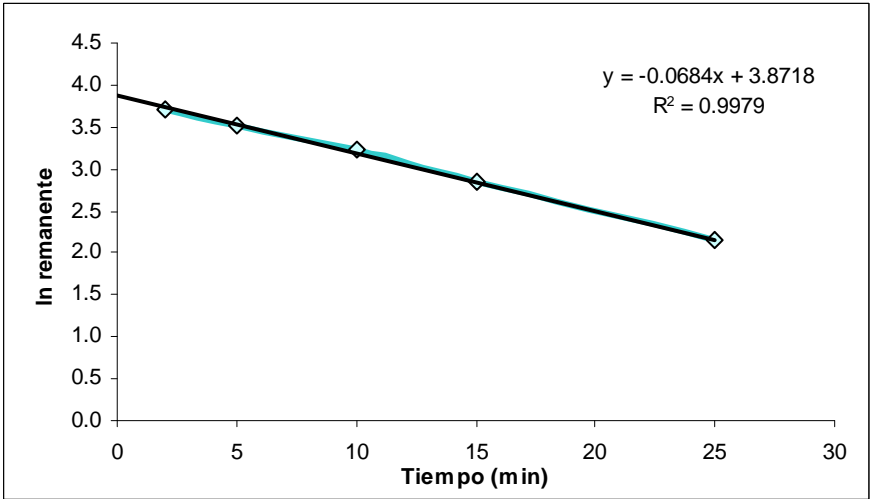


Figura 21. Gráfica de remanente por disolver del producto genérico.



En la tabla 27, se concentran los valores de K_{dis} de cada uno de los productos analizados.

Tabla 27. Constantes de disolución de los productos analizados.

	Innovador	GI	Genérico
K_{dis} disolución (min^{-1})	0.0565	0.0704	0.0648

De igual forma que en los perfiles de disolución, con la constante de disolución se puede ver el comportamiento de cada uno de los productos, pues el producto innovador tiene una K_{dis} menor a la de los productos GI y Genérico, lo que indica que es el producto que tarda más tiempo en conseguir su disolución, mientras tanto el producto GI es el que tiene la K_{dis} más grande, pues es el producto que alcanza su disolución en un período de tiempo más corto.

6.7 DETERMINACIÓN DE LA VIDA MEDIA DE DISOLUCIÓN

A continuación se presentan los valores de los tiempos de vida media de disolución para los tres productos estudiados.

Tabla 28. Vida media de disolución de los productos analizados.

	Innovador	GI	Genérico
$t_{1/2}$ disolución (min)	12.26	9.84	10.69

El producto GI tiene la menor vida de disolución pues es el producto que presenta una disolución más rápida. De él le sigue el producto Genérico que tiene una disolución más rápida que el producto innovador, aunque menor a la del producto GI; y finalmente el producto innovador tiene una vida media de disolución mayor a la de los productos GI y Genérico de marca, pues al tener una velocidad de disolución menor, tardará más tiempo en completar su disolución.



CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados de las pruebas de validación realizadas, el método espectrofotométrico empleado para la cuantificación de Metoclopramida, es adecuado para su aplicación en el estudio de perfiles de disolución como parte de las prácticas de Biofarmacia, ya que el material y el tiempo empleado es adecuado en el programa que se trabaja.

El producto G.I. Apotex presenta una muy rápida disolución bajo las condiciones de prueba, mientras que el producto de referencia Plasil y el producto genérico Synespramid presentan una rápida disolución. Pese a que el perfil de disolución de los productos G.I. Apotex y genérico Synespramid, presentan gran semejanza entre ellos y una visible diferencia con el del producto de referencia Plasil, sus perfiles de disolución no pueden ser comparados mediante la prueba de f2.

Con base a estos resultados, los productos de Clorhidrato de Metoclopramida estudiados, no representan la mejor opción para realizar los Estudios de Disolución dentro del laboratorio de Biofarmacia debido a que por su rápida disolución, resultaría difícil cumplir con los objetivos de la práctica.

No obstante, al ser un principio activo con BCS clase III, se recomienda continuar con los estudios de disolución en medios a pH de 1.2, 4.5 y 6.8 para poder someterlo a Bioexención.



CAPÍTULO 8

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. FEUM 8va edición. Secretaría de Salud, México, 2004. (pp. 1874, 1875, 2133, 2134)
2. Laboratorio de Biofarmacia 2006. Facultad de Química.
3. NOM-177-SSA1-1998 Norma Oficial Mexicana. 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.
4. World Health Organization (WHO). Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for the WHO Model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms. USA (30 October 2005).
5. World Health Organization (WHO). Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. USA (30 November 2005).
6. Di Piro J. T. Biopharmaceuticals. Encyclopedia of Clinical Pharmacy. Ed. Merce Dekker. USA, 2003. (pp. 82-101).
7. Remington, A. R. Farmacia, Tomo I, edición 19. Ed. Panamericana. Argentina, 1995. (pp. 867-886).



8. FDA Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, 2002. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Food and Drug Administration. USA.
9. Banakar U. V. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Pharmaceutical Dissolution Testing. Vol. 49. Ed. Dekker. USA, 1992. (pp. 133-179).
10. Skelly JP., Van Burskirk GA., Savello DR., et al. Workshop report, Scale-up of immediate release oral solid dosage forms. Ed. Pharm Res. 1993. (pp. 313-316).
11. Amidon GJ., Lennernas H., et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Ed. Pharma Res. 1995 (pp. 413-420).
12. Nehal A. Kasim, Marc Whitehouse, Marival Bermejo, et al. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. Molecular Pharmaceutics. USA, 2004.
13. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. FEUM 9^a edición. Validación de Métodos Analíticos. Vol. I. Secretaría de Salud. México, 2008. (pp. 2427-2434)
14. Guía de Validación de Métodos Analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C. 2002
15. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 31. The official compendia of standards. Vol. I USA 2008 (pp. 683-687).



16. ICH. 1994. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Q2A.
17. ICH. (1996). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of Analytical Procedures: Methodology. Q2B.
18. The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Merck Research Laboratories. 13a edición. USA, 2001 (pp. 6162)
19. Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceuticals Press. Gran Bretaña, 1974. (pag. 428).
20. Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. Vol. I, 9ª edición. Ed. Mac Graw Hill Interamericana. México, 1996.
21. Goodman & Gilmans. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11ª edición. Ed. Mc Graw-Hill. USA, 2006.
22. PLM, Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Tomo II, Edición 53. Ed. Thomson. México, 2007. (pp. 3025, 3026).
23. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. FEUM 5ª edición. Secretaría de Salud, México, 1994. (pp. 1326, 1327).
24. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 29. Edición en español. Volumen II. USA, 2006. (pp. 1576, 1577).
25. Farmacopea Británica. B.P. 5ª edición. Vol. II. London, 1993. (pp. 1010, 1011).



Referencias Electrónicas:

<http://www.fda.gov/cder/guidance/1713bp1.pdf>

<http://www.dissolutiontech.com/DTresour/899Art/DissProfile.html>

<http://www.libreriamedica8a.com/ingrediente/1685.htm>

<http://www.libreriamedica8a.com/productos/864.htm>

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/medmaster/a684035-es.html>

<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m033.htm>

<http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/579/57937407.pdf>

<http://www.quimica.unam.mx/IMG/pdf/1947Biofarmacia.pdf>

<http://www.quimica.unam.mx/IMG/pdf/1706Biofarmacia-2.pdf>

<http://www.tsrlinc.com/srervices/bcs/results.cfm>



ANEXO 1

DESGASIFICACIÓN DEL MEDIO DE DISOLUCIÓN

Colocar el medio de disolución agua en el garrafón No.2 del equipo desgasificador y conectar al vacío. Abrir la llave de vacío y esperar a que pase todo el medio de disolución al garrafón No.1. Cerrar la llave de vacío e invertir las conexiones de los garrafones. Repetir la operación por tres ocasiones para eliminar completamente el aire.

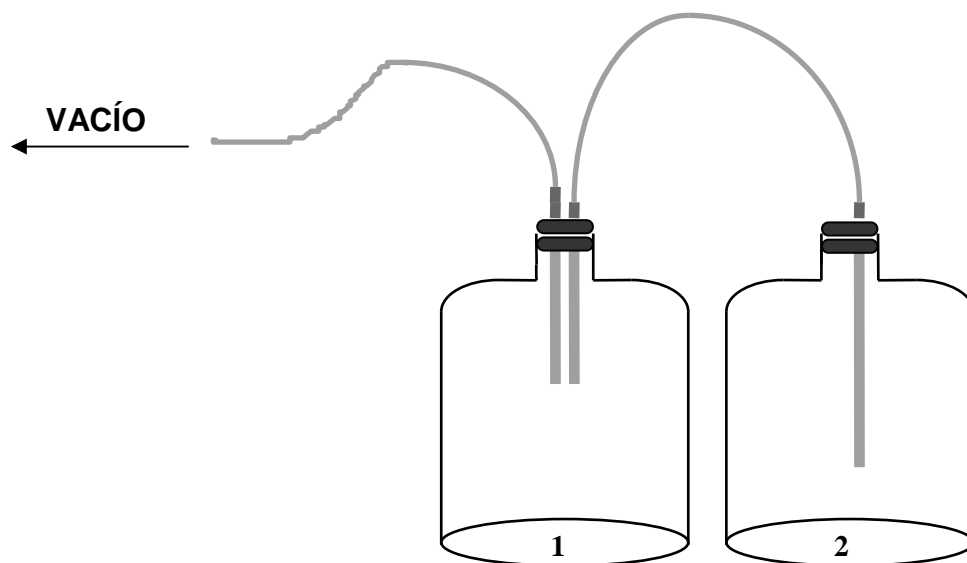


Figura 22. Equipo desgasificador.