



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN
DE PRODUCTOS COMERCIALES
CONTENIENDO AMLODIPINO A 3 pH's**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A
CLAUDIA MARISOL SORIANO RAZO



MÉXICO D.F.

2009





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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PROFRA. HELGI HELEN JUNG COOK

VOCAL: PROFRA. SOFÍA MARGARITA RODRÍGUEZ ALVARADO

SECRETARIO: PROF. LUIS JESÚS GARCÍA AGUIRRE

1er. SUPLENTE: PROFRA. MARÍA DE LOURDES MAYET CRUZ

2° SUPLENTE: PROF. LAURO MISAEL DEL RIVERO RAMÍREZ

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:
LABORATORIO 112 Y 113 EDIFICIO E, FACULTAD DE QUÍMICA.
CIUDAD UNIVERSITARIA**

ASESOR DEL TEMA



DRA. HELGI HELEN JUNG COOK

SUPERVISOR TÉCNICO



M. EN C. MARIA DE LOURDES MAYET CRUZ

SUSTENTANTE



CLAUDIA MARISOL SORIANO RAZO

Díos

Gracias por darme una vida rodeada de las personas que necesito, personas maravillosas que me han ayudado a alcanzar mis sueños. Gracias por enseñarme que todo llega en el momento justo y por una razón en particular, por las dificultades que se presentan en mi camino pues me hacen sentirme orgullosa de lo que he logrado hasta hoy y por permitirme vivir la maravillosa experiencia de pertenecer a la Universidad Nacional Autónoma de México.

Agradecimientos

A la Dra. Helgi Jung por el tiempo dedicado a este proyecto, por ser una persona admirable y servir como ejemplo a muchos de los estudiantes que tenemos el gusto de conocerla.

A la profesora Margarita Rodríguez y a la profesora Lourdes Mayet por su tiempo para las revisiones durante el desarrollo de este trabajo. Maestra Margarita gracias por su interés y paciencia para aclarar mis dudas en todo momento.

Al Profesor Luis García por el tiempo invertido en la corrección de este trabajo y por darme la oportunidad de continuar con mi vida profesional,

DEDICATORIAS

A mis padres Esther y Francisco por su ayuda incondicional y su paciencia infinita durante todo este tiempo. Este logro es para ustedes y de ustedes. Gracias por dejarme tomar mis decisiones y apoyarme en todo momento, por darme la seguridad de que siempre cuento con ustedes.

A Adriana, porque con solo existir eres un motivo para salir adelante, eres la parte más divertida de mi vida, gracias por todos los momentos compartidos mana.

A mis abuelas Francisca y Soledad por sus oraciones y su cariño.

A mis tí@s gracias por enseñarme a lo largo de mi vida que las diferencias de carácter no separan a las personas sino que sirven para enriquecerlas y unir las más, por fomentar nuestra unión familiar y porque cada uno con su vida han sido un ejemplo para mí.

A mis prim@s por enriquecer mi vida con sus diferentes personalidades y por su compañía a lo largo de mi vida, han sido una gran motivación.

A Leslie por todas las experiencias compartidas y por hacer más divertido y llevadero mi paso por la Facultad de Química. A Miguel por tus consejos y tu amistad incondicional. Son unos excelentes amigos.

Al profesor Pedro Villanueva gracias a sus consejos tanto profesionales como personales, por marcar la diferencia en mi vida académica. A Rafael Vilchis y a aquellos con los que compartí mi estancia en el laboratorio 3D.

A Rodrigo y a Piotr por compartir sus conocimientos conmigo y permitirme tratarlos como amigos

A Jes por ser mi mejor ejemplo de paciencia y tolerancia, por tu apoyo, tu confianza, por ayudarme a encontrar la solución a las dificultades y por motivarme a continuar hasta cuando ya no quería hacerlo, gracias por no dudar ni un minuto en que llegaría hasta este momento. Te Amo.

... Porque sabrás que a una mujer
conocerás por su vivir
no hay que hablar, ni que decir,
ni recordar, ni que fingir ...
ahora sé que puedo seguir
hasta el final a mi manera...

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. GENERALIDADES	4
2.1 MONOGRAFÍA DEL AMLODIPINO	5
2.1.1. Propiedades Fisicoquímicas del Amlodipino	5
2.1.2. Propiedades fisicoquímicas del Besilato de Amlodipino	6
2.1.3. Farmacocinética	7
2.2 MEDICAMENTOS GENÉRICOS.....	8
2.3 BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD.....	9
2.4 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO.....	10
2.4.1. Alta solubilidad	11
2.4.2. Alta permeabilidad.....	11
2.4.3. Muy rápida disolución.....	12
2.4.4. Rápida disolución	12
2.5 BIOEXENCIÓN.....	12
2.5.1. Excepciones para la bioexención	13
2.6 PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	14
2.6.1. Condiciones generales para las pruebas de disolución	15
2.6.2. Calibración del disolutor	18
2.6.3. Modelos para la comparación de perfiles	21
2.7 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	23
2.7.1. Validación del sistema.....	24
2.7.2. Validación del método.	24

3. METODOLOGÍA	26
3.1 PRODUCTOS ANALIZADOS.....	27
3.2 EQUIPO Y MATERIAL.....	28
3.3 REACTIVOS.....	28
3.4 SOLUCIONES.....	29
3.5 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	31
3.5.1. Validación del sistema.....	31
3.5.2. Validación del método	34
3.6. PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	37
3.6.1. Condiciones del perfil de disolución	37
3.6.2. Consideraciones antes de empezar la disolución	38
3.6.3. Cálculos	39
4. RESULTADOS.....	41
4.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	42
4.1.1. Validación del sistema.....	42
4.1.2. Validación del método	45
4.2. PERFIL DE DISOLUCIÓN.....	52
4.2.1. Perfil de disolución en HCl 0.1 N pH=1.2	52
4.2.2. Perfil de disolución en Solución Amortiguadora de Acetatos pH=4.5..	54
4.2.3. Perfil de disolución en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH=6.8..	55
5. CONCLUSIONES	61
6. BIBLIOGRAFÍA	63
6.1 Fuentes Electrónicas	65

7. APÉNDICE.....	66
A. Valoración de los productos de estudio.....	67
B. Reproducibilidad 2° día.....	68
C. Estabilidad de la muestra.....	69
D. Selectividad.....	70
E. Perfiles de disolución del producto A por tableta.....	72
F. Perfiles de disolución del producto B por tableta.....	75
G. Perfiles de disolución del producto C por tableta.....	78
H. Perfiles de disolución del producto D por tableta.....	81

FIGURAS Y GRÁFICAS

Figura 1. Estructura química de Amlodipino.....	5
Figura 2. Estructura química de Besilato de Amlodipino	6
Figura 3. Equipo desgasificador	39
Gráfica 1. Selectividad en medio HCl 0.1 N pH=1.2.....	51
Gráfica 2. Selectividad en medio Solución Amortiguadora de Acetatos pH=4.5 ...	51
Gráfica 3. Selectividad en medio Solución Amortiguadora de Fosfatos pH=6.8 ...	51
Grafica 4. Comparación de los perfiles de disolución en HCl 0.1 N pH=1.2.....	53
Grafica 5. Comparación de los perfiles de disolución en medio Solución Amortiguadora de Acetatos pH=4.5	55
Grafica 6. Comparación de los perfiles de disolución en medio Solución Amortiguadora de Fosfatos pH=6.8.....	56
Grafica 7. Comparación de perfiles de disolución del producto A en 3 pH's.	58
Gráfica 8. Comparación de perfiles de disolución del producto B en 3 pH's.....	58
Grafica 9. Comparación de perfiles de disolución del producto C en 3 pH's.....	59
Grafica 10. Comparación de perfiles de disolución del producto D en 3 pH's.....	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Rango de pH a lo largo del tracto gastrointestinal	11
Tabla 2. Parámetros para calibrar un disolutor.....	20
Tabla 3. Modelos cinéticos para describir la disolución de un fármaco.....	23
Tabla 4. Curva patrón.....	30
Tabla 5. Longitud de onda para cada medio de disolución.	31
Tabla 6. Condiciones de disolución.....	37
Tabla 7. Resultados obtenidos para evaluar linealidad del sistema.....	42
Tabla 8. Resultados obtenidos para evaluar precisión del sistema.....	43
Tabla 9. Influencia del filtro.....	44
Tabla 10. Linealidad del método producto de referencia.....	45
Tabla 11. Exactitud del método en medio HCl 0.1 N pH=1.2	46
Tabla 12. Exactitud del método en solución amortiguadora Acetatos pH=4.5	46
Tabla 13. Exactitud del método en solución amortiguadora Fosfatos pH=6.8.....	47
Tabla 14. Repetibilidad del método	48
Tabla 15. Reproducibilidad del método en HCl 0.1 N pH=1.2	49
Tabla 16. Reproducibilidad del método en Solución Amortiguadora de Acetatos pH=4.5.....	49
Tabla 17. Reproducibilidad del método en Solución Amortiguadora de Fosfatos. pH=6.8	49
Tabla 18. Estabilidad de la muestra en los tres medios.	50
Tabla 19. Perfil de disolución en HCl 0.1 N pH=1.2	52
Tabla 20. Perfil de disolución en Solucion Amortiguadora de Acetatos pH=4.5....	54
Tabla 21. Perfil de disolución en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH=6.8	56
Tabla 22. Comparación de perfiles de disolución mediante f_2	57

1. INTRODUCCIÓN

El amlodipino es un agente cardiovascular usado como tratamiento de primera elección para la hipertensión arterial y en el control de la presión arterial sanguínea. La presentación farmacéutica más común son las tabletas en dosis de 5 mg.

La normatividad mexicana establece que para que un medicamento pueda ser considerado como genérico intercambiable debe de cumplir con las pruebas de intercambiabilidad, que consisten en evaluar el perfil de disolución de los productos y un estudio de bioequivalencia en voluntarios sanos.

El estudio de bioequivalencia se aplica principalmente a formas farmacéuticas sólidas, el objetivo principal de dicho estudio es asegurar que una vez que el medicamento es ingerido se absorbe a la circulación general en un tiempo similar al del medicamento innovador.

Para que un fármaco pueda ser absorbido es necesario que se encuentre en solución, los parámetros que controlan la velocidad y grado de absorción de los fármacos son su solubilidad y su permeabilidad a lo largo del tracto gastrointestinal.

El sistema de clasificación biofarmacéutico es una herramienta de utilidad para clasificar a los fármacos en cuatro clases diferentes dependiendo de la solubilidad y la permeabilidad. Las guías de la FDA permiten actualmente la exención de estudios de bioequivalencia para fármacos de clase 1 (alta solubilidad y alta permeabilidad) bajo ciertas condiciones y se ha recomendado la bioexención para fármacos de la clase 3 (alta solubilidad, baja permeabilidad), esto quiere decir que en lugar de llevar a cabo una prueba *in vivo* se evaluará el perfil de disolución de los productos.

Estas bioexenciones permitirían reducir el costo de los medicamentos mientras que su eficacia y calidad siguen garantizadas. Este hecho tendrá notables repercusiones en facilitar el registro de medicamentos genéricos a menor costo pero con calidad garantizada.

Dado que el Amlodipino es un fármaco que se encuentra en la clase 1 del sistema de clasificación biofarmacéutico se llevó a cabo el presente trabajo cuyos objetivos fueron:

- Evaluar el perfil de disolución de formas farmacéuticas solidas orales de liberación inmediata que contienen amlodipino como principio activo, en las condiciones que establece la OMS.
- Determinar si es posible exentar del estudio de bioequivalencia a las formas farmacéuticas solidas orales de liberación inmediata que contienen amlodipino como principio activo.

2. GENERALIDADES

2.1 MONOGRAFÍA DEL AMLODIPINO 2, 7, 8, 19, 20

El amlodipino es una dihidropiridina antagonista del calcio. Se recomienda como monoterapia para la hipertensión arterial y es el tratamiento de primera elección en la angina de pecho.

Actualmente el amlodipino se encuentra en el mercado en forma de tres sales, sin embargo, la más común es el Besilato de Amlodipino sólo o en combinación con otros antihipertensivos. Las formas farmacéuticas disponibles son tabletas o cápsulas de 5 y 10 mg.

2.1.1. Propiedades Fisicoquímicas del Amlodipino

En la figura 1 se muestra la estructura química del amlodipino.

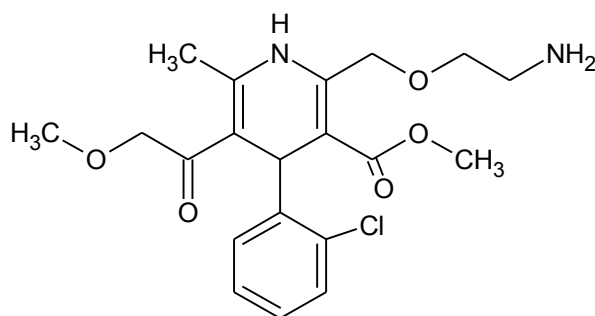


Figura 1. Estructura química de amlodipino

CATEGORIA: Agente cardiovascular

SUBCATEGORIA: Antagonista del calcio

FORMULA: C₂₀ H₂₅ Cl N₂ O₅

PESO MOLECULAR: 408.88 g/mol

pKa: 8.6

2.1.2. Propiedades fisicoquímicas del Besilato de Amlodipino

FORMULA ESTRUCTURAL

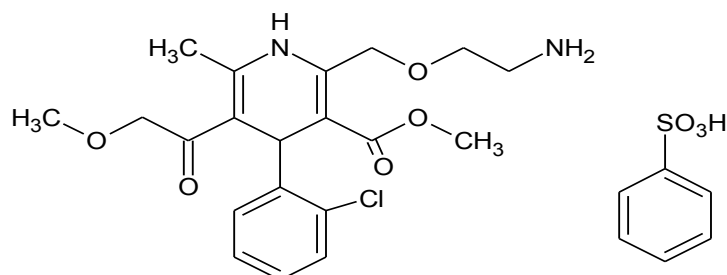


Figura 2. Estructura química de Besilato de Amlodipino

NOMBRE QUÍMICO:

- BENCENOSULFONATO DE (±)-2[(2-AMINOETOXI)METIL]-4-(2-CLOROFENIL)-3-ETOXICARBONIL-5-METOXICARBONIL-6-METIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA
- BENCENOSULFONATO DE 2-[(2-AMINOETOXI)METIL]-4-(2-CLOROFENIL)-1,4-DIHIDRO-6-METIL-3,5-PIRIDINOCARBOXILICO 3-ETIL-5-METIL ESTER

FORMULA CONDENSADA: $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

PESO MOLECULAR: 567.1

APARIENCIA: Polvo blanco o casi blanco.

SOLUBILIDAD: Poco soluble en agua y en isopropanol; soluble en alcohol absoluto; fácilmente soluble en metanol.

ALMACENAMIENTO: Conservar en envases herméticos. Proteger de la luz.

2.1.3. Farmacocinética⁸

Absorción y distribución

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, el amlodipino se absorbe lentamente desde el tracto gastrointestinal. La absorción no se ve afectada por la ingesta de alimentos. La biodisponibilidad absoluta del compuesto inalterado se estima entre el 64% y 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen entre 6 y 12 horas después de la administración. El volumen de distribución es aproximadamente de 20 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es del 98%.

Metabolismo y eliminación

La vida media de eliminación varía de 35 a 50 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan después de 7 u 8 días. El amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado a metabolitos inactivos de los cuales el 10% se excreta en forma de amlodipino inalterado. Alrededor del 60% de la dosis administrada se elimina por la orina.

Ancianos

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima en ancianos es equivalente al de los pacientes más jóvenes. En esta población el aclaramiento puede verse reducido de manera que, a pesar de ello, el área bajo la curva y la vida media de eliminación se incrementan. El régimen posológico recomendado en ancianos es el mismo que en jóvenes, aunque se deberá tener precaución al incrementar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no tienen relación directa con el grado de insuficiencia renal. El amlodipino puede administrarse a las dosis habituales en estos pacientes. Este fármaco no es dializable.

Pacientes con insuficiencia hepática

La vida media de eliminación de amlodipino se prolonga en pacientes con disfunción hepática.

2.2 MEDICAMENTOS GENÉRICOS¹⁶

En los últimos años se ha incrementado el uso de los llamados “Medicamentos Genéricos”, los cuales surgen cuando ha vencido la patente del producto innovador. En México se emplea el término de Medicamento Genérico Intercambiable para nombrar a una especialidad farmacéutica con el mismo principio activo, igual concentración o potencia, misma vía de administración y especificaciones farmacopeicas similares o comparables, que ha demostrado por su perfil de disolución y/o biodisponibilidad que tiene el mismo efecto terapéutico que el medicamento innovador o producto de referencia.

Para demostrarlo los medicamentos deben de cumplir con diferentes tipos de pruebas dependiendo de la naturaleza del medicamento, y se dividen en tres clases generales:

Clase A: medicamentos que no requieren cumplir con pruebas de disolución o bioequivalencia. Los laboratorios que fabrican medicamentos de esta clase tienen que cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura, que son una serie de reglas para asegurar el manejo y desarrollo apropiado del producto. En esta clase se encuentran los líquidos orales, inyectables, pomadas, oftálmicos y medicamentos para inhalación.

Clase B: Sólo requieren cumplir con las pruebas de disolución. Podrán exentar las pruebas de bioequivalencia aquellos fármacos que, demuestren experimentalmente o mediante el empleo de equivalencia publicada en fuentes indexadas, que tienen una alta solubilidad. Si este fuera el caso se deberán realizar pruebas de perfil de disolución en tres diferentes pH's (1.2, 4.5 y 6.8). En caso de que los perfiles de disolución no sean satisfactorios siempre se podrá realizar la prueba de bioequivalencia a la que se considera como el estándar de oro.

Clase C: Los medicamentos en esta clase deben de cumplir con las pruebas de perfil de disolución y el estudio de bioequivalencia.

Las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, se deben llevar a cabo según lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

El amlodipino se encuentra en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. El tipo de prueba que requiere para ser autorizado como medicamento genérico intercambiable es de clase C y el producto de referencia con el que se debe comparar es el producto Norvas del laboratorio Pfizer.

2.3 BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD ^{3,9}

La biodisponibilidad se define como “La proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración del medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo”.

La bioequivalencia es una comparación de la biodisponibilidad de equivalentes farmacéuticos y se define como “La ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa se hace disponible en el sitio de acción cuando se administran en la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente”.

La bioequivalencia de dos productos (prueba y referencia) se evalúa comparando la velocidad y cantidad de fármaco absorbido en sujetos sanos, mediante un diseño denominado estudio cruzado 2x2. Las características de este estudio se establecen en la NOM-177-SSA1-1998.

Los resultados de bioequivalencia son importantes para determinar la intercambiabilidad entre un producto de referencia o innovador y un genérico intercambiable. Para que dos productos farmacéuticos sean bioequivalentes, el ingrediente activo o fracción activa del fármaco en estudio, deberá mostrar que la velocidad y la cantidad absorbida son similares al fármaco de referencia.

2.4 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACEUTICO 5, 11, 13, 14

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS) es un marco científico para clasificar los principios activos en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. El BCS toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.

Según el BCS, los fármacos se clasifican de la siguiente manera:

Clase 1: Alta solubilidad - Alta permeabilidad

Clase 2: Baja solubilidad - Alta permeabilidad

Clase 3: Alta solubilidad - Baja permeabilidad

Clase 4: Baja solubilidad - Baja permeabilidad

Respecto a la disolución se pueden clasificar en fármacos de “muy rápida disolución”, “rápida disolución” y “disolución lenta”.

2.4.1. Alta solubilidad

Un fármaco se considera *altamente soluble* cuando la dosis más alta es soluble en 250 mL o menos de solución acuosa en el intervalo de pH = 1.2 – 6.8. Los cálculos de solubilidad a diferentes pH's se hacen a 37°C y por triplicado. Las primeras guías del BCS sugerían que el rango de pH's para medir solubilidad debe ser de 1.2 – 7.5, sin embargo tomando en cuenta la variación de pH a lo largo del tracto gastrointestinal se considera más apropiado el rango de 1.2 – 6.8.

El cambio en el rango de pH se basa en que, en general, un fármaco tarda aproximadamente 85 minutos para llegar al íleon, por lo tanto si el fármaco es de rápida disolución cuando llega al íleon está casi completamente disuelto, entonces evaluar la solubilidad a pH's mayores de 6.8 es innecesario.

Tabla 1. Rango de pH a lo largo del tracto gastrointestinal

Región	Estómago	Duodeno	Jejuno	Íleon	Colon
pH	1.2 – 3.5	4.6 – 6.0	6.3-7.3	7.6	7.5 – 8.0

El cálculo de volumen de 250 mL se deriva de protocolos de bioequivalencia que prescriben la administración de un producto medicamentoso a voluntarios en ayuno con un vaso de agua.

2.4.2. Alta permeabilidad

Un fármaco estable en el sistema gastrointestinal, se considera *altamente permeable* cuando la cantidad absorbida es de 85% o más en base a la determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa. Inicialmente se proponía que una alta permeabilidad correspondía al 90% del fármaco absorbido, sin embargo este límite excluía a fármacos que eran considerados como bien absorbidos o completamente absorbidos.

2.4.3. Muy rápida disolución

Un fármaco se considera de *muy rápida disolución* cuando al menos el 85% de la cantidad indicada en el marbete se ha disuelto en 15 minutos o menos, usando el aparato de paletas a 75 rpm o el aparato de canastillas a 100 rpm en 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: a) solución de HCl pH=1.2, b) solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 y c) solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8.

2.4.4. Rápida disolución

Un fármaco se considera de *rápida disolución* cuando al menos el 85% de la cantidad indicada en el marbete se ha disuelto en 30 minutos o menos, usando el aparato de paletas a 75 rpm o el aparato de canastillas a 100 rpm en 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: a) solución de HCl pH=1.2, b) solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 y c) solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8.

2.5 BIOEXENCIÓN ^{1, 5, 12, 14, 15}

Las guías de la FDA proponen que los fármacos de clase 1 y algunos de clase 3 pueden ser exentos de la prueba de bioequivalencia, bajo ciertas condiciones. Una de las ventajas de esta consideración es facilitar la aprobación del producto sólo con la comparación de los perfiles de disolución, de esta forma se reducirían costos en cuanto a tiempo y recursos empleados.

El criterio de bioexención considera que cuando la disolución in vivo de una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el fármaco tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y la cantidad absorbida dependan de la disolución y/o el tiempo de tránsito gastrointestinal del fármaco.

Para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata que contienen fármacos de clase 1 (alta solubilidad, alta permeabilidad) se considera la bioexención si:

1. Son productos de rápida disolución y los perfiles de disolución del producto de referencia y el de prueba son similares en medios de pH=1.2, pH4.5 y pH=6.8. La similitud de los perfiles de disolución se demuestran mediante la prueba f_2 o un criterio estadístico equivalente.
2. El perfil de disolución del producto de prueba y el del producto de referencia son de muy rápida disolución. En este caso los productos se consideran equivalentes y no es necesario evaluar la similitud mediante alguna prueba estadística.

Adicionalmente al criterio de disolución rápida se debe considerar que los excipientes de la formulación pueden afectar la velocidad y la cantidad absorbida. Previo a la decisión de aprobar una bioexención, es necesario evaluar el riesgo-beneficio en términos de salud pública y el riesgo individual para los pacientes.

2.5.1. Excepciones para la bioexención

La bioexención a base del BCS no es aplicable para los siguientes productos:

1. Fármacos de estrecho margen terapéutico

Los fármacos de estrecho margen terapéutico son aquellos que requieren tener una concentración con una variación mínima pues pequeñas variaciones en su concentración plasmática provocan cambios en la respuesta del fármaco, que pueden ser la eficacia, la ineficacia o la toxicidad del fármaco.

2. Productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral

2.6 PERFILES DE DISOLUCIÓN ^{4,9}

La absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, tras la administración oral depende, de la liberación del principio activo del producto, la disolución en las condiciones fisiológicas y la permeabilidad en el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del proceso *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.

En base a esta consideración, se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* de las formas farmacéuticas solidas orales, para:

1. Evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote;
2. Guiar el desarrollo de nuevas formulaciones;
3. Asegurar la calidad y el rendimiento continuo del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación.

Un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. En la literatura han demostrado que 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 comportamientos semejantes 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 , un valor puntual que proviene de un modelo matemático, que permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba. Esta aproximación es válida bajo las siguientes consideraciones:

- Los tiempos de muestreo son idénticos para ambos productos.
- Se cuenta con al menos 3 o 4 tiempos de muestreo. La norma NOM-177-SSA1-1998 establece 5 tiempos de muestreo para lograr una mejor caracterización de la curva.
- Los perfiles se realizan en las mismas condiciones operacionales.
- El coeficiente de variación del porcentaje disuelto no es mayor del 20% para el primer tiempo y no es mayor que el 10% para los tiempos subsecuentes.
- La curva de disolución se evalúa en su parte ascendente y en su meseta.
- Si $f_2 \geq 50$ (50 – 100) se considera que los perfiles son similares.

2.6.1. Condiciones generales para las pruebas de disolución

2.6.1.1. Aparatos

Los aparatos de disolución más usados son los aparatos I y II de la USP (canastillas y paletas respectivamente), pues son sencillos, robustos, están normalizados y son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de productos medicinales. Las medidas de cada componente de los aparatos se describen en el MGA 0291 de la FEUM.

2.6.1.2. Medio de disolución

En lo posible, las pruebas de disolución se deben realizar bajo condiciones fisiológicas para predecir el rendimiento del producto *in vivo*. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas de la sustancia medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma farmacéutica tras la administración oral.

Por lo general el volumen del medio de disolución es de 500, 900 ó 1000 mL. Es deseable pero no obligatorio tener condiciones SINK. Se debe utilizar un medio acuoso en el rango de pH de 1.2 a 6.8.

Todas las pruebas de disolución para formas farmacéuticas orales solidas de liberación inmediata se deben realizar a $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

El uso de enzimas, tensoactivos, pH's superiores a 6.8 o aparatos diferentes al I y II de la USP se deben evaluar caso por caso.

2.6.1.3. Agitación

Por lo general, se deberá mantener condiciones de agitación suave durante la prueba para mantener un flujo laminar que proporcione resultados más consistentes y reproducibles, además de permitir un poder de discriminación máximo entre los perfiles y detectar productos con un pobre rendimiento *in vivo*. Utilizando el aparato de canastas (USP I) la velocidad de agitación generalmente es de 50 o 100 rpm y con el aparato de paletas (USP II) es de 50 o 75 rpm.

Antes de iniciar la prueba se debe asegurar que los vástagos de cada vaso cumplan con las revoluciones por minuto (rpm) específicas y las canastillas o paletas estén a la misma distancia del fondo de los vasos para asegurar que la agitación sea la misma en cada vaso.

2.6.1.4. Temperatura

La solubilidad es un fenómeno dependiente de la temperatura, por lo tanto se debe controlar la temperatura del medio de disolución y mantenerse dentro de un rango de $\pm 0.5^{\circ}$ C. El medio de disolución puede calentarse en los vasos del disolutor ya colocados en el baño, el cual debe tener la temperatura deseada y cubrir un nivel superior al de los vasos, o bien en un matraz, en cualquiera de los casos se debe medir el volumen de medio requerido en frío y tapar los vasos para que durante el calentamiento se evapore el menor volumen posible.

La temperatura del medio se mide en la distancia media entre la superficie del medio de disolución y el fondo de la canastilla/paleta y a no menos de 1.0 cm de la pared del vaso

2.6.1.4. Gases o aire disuelto en el medio

La presencia de gases o aire disuelto en el medio de disolución pueden alterar los resultados de disolución ya que con la agitación se libera en forma de burbujas alterando el flujo y pueden adherirse a la superficie de la forma farmacéutica alterando la superficie de contacto entre el sólido y el medio de disolución. La presencia de aire puede generar también cambios en el pH del agua destilada y de algunos medios preparados con ácidos débiles.

La desgasificación del medio puede hacerse por el método de ultrasonido y vacío, que proporciona una reducción de aproximadamente el 95% de oxígeno disuelto. Otro método es el de calentamiento a 45° C con vacío y filtración, este método proporciona una reducción del 85% del oxígeno disuelto. De no ser posible usar estos métodos se puede usar otro método que demuestre igual eficacia.

Es necesario emplear el medio inmediatamente después de desgasificarlo y evitar agitación o burbujas al momento de vaciarlo a los vasos.

2.6.1.5. Composición del medio de disolución

Los medios de disolución deben ser soluciones acuosas preparadas como se indica en las farmacopeas, teniendo especial cuidado en usar las sales y las soluciones en la concentración especificada. El ajuste de pH debe ser a ± 0.05 unidades del pH especificado.

2.6.1.7. Almacenaje del medio

Cuando el medio de disolución se almacena se debe cuidar que los recipientes de almacenaje estén libres de iones y estén bien cerrados para asegurar que no hay evaporación del medio.

2.6.1.8. Toma de muestra

El muestreo debe efectuarse siempre en el mismo sitio y con la menor turbulencia posible, con la finalidad de no alterar el flujo. La toma de la muestra se debe hacer en los tiempos establecidos dentro de una tolerancia de $\pm 2\%$. La FEUM especifica que el muestreo se debe hacer a 1 cm de la pared del vaso y la distancia media entre el medio de disolución y la paleta.

Los dispositivos para la toma de muestras y los filtros deben de ser inertes, con el fin de no causar adsorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no debe interferir con los procedimientos analíticos.

2.6.2. Calibración del disolutor

Para que las pruebas de disolución sean reproducibles se debe calibrar el disolutor lo menos cada seis meses. La calibración del disolutor puede ser química o mecánica.

2.6.2.1. Calibración Química.

Esta calibración se realiza con estándares de disolución denominados tabletas calibradores siendo las más utilizadas las de prednisona (desintegrantes) y de ácido salicílico (no desintegrante).

2.6.2.2. Calibración Mecánica.⁹

La calibración mecánica del equipo, requiere una serie de instrumentos calibrados que son: termómetro, medidor de vibraciones, dispositivo calibrador para centrado, medidor de profundidad, tacómetro, medidor de balanceo o desviación de la vertical, medidor de nivel horizontal y cronómetro. En la Tabla 2 se muestran las variables que se evalúan en la calibración mecánica del disolutor.

Tabla 2. Parámetros para calibrar un disolutor.

Variable	Límite	Observaciones
Linealidad del dispositivo de agitación	± 1 mm	Medir a lo largo del eje. Guardar los vástagos y paletas en un soporte adecuado para conservarlos derechos o alineados
Verticalidad de los vástagos a 90°	1.5° con respecto a la perpendicular	Guardar los vástagos y paletas en un soporte adecuado para conservarlos derechos o alineados
Bamboleo	Sin bamboleo	Es la desviación de la vertical con las flechas en movimiento rotatorio.
Centrado de los agitadores	± 2 mm	Verificar posición y estado del perno clocado de fábrica y la posición de cada vaso.
Profundidad	25 mm ± 2 mm	Medir individualmente la distancia entre el fondo del vaso y la canastilla/paleta.
Velocidad	$\pm 4\%$	Emplear un tacómetro calibrado.
Nivelación horizontal	$\pm 0.5\%$	Realizar la medición en varios puntos de equipo y de la mesa donde está colocado.
Vibración	0.00254 mm de desplazamiento	Verificar que siempre se mantenga al mínimo.
Temperatura	± 0.1 °C	Usar termopar calibrado.

2.6.3. Modelos para la comparación de perfiles

Los perfiles de disolución generalmente se comparan mediante la prueba f_2 , sin embargo cuando no es posible aplicar esta prueba se utilizan otros modelos matemáticos. Los perfiles de disolución se pueden comparar utilizando un método modelo independiente o modelo dependiente.

2.6.3.1. Método modelo independiente utilizando un factor de similitud

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n | R_t - T_t |] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} \cdot 100$$

dónde n es el número de puntos temporales, R_t es el valor de disolución del lote de referencia al tiempo t y T_t es el valor de disolución del lote de prueba al tiempo t .

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual entre las dos curvas.

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

Para que los perfiles se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0 ($\leq 15\%$), y los valores de f_2 deberán estar cerca de 100 (entre 50 y 100).

El método modelo independiente es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay tres o más puntos temporales de disolución disponibles.

Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos. Así mismo, el coeficiente de variación en el primer tiempo de muestreo no deberá ser más del 20%, y en los puntos subsecuentes no deberá ser más del 10%.

2.6.3.2. Procedimiento independiente de modelo multivariado

En casos donde el coeficiente de variación es más del 15% de coeficiente de variación, se recomienda utilizar un modelo multivariado para la comparación de los perfiles de disolución. Para este procedimiento se considera que el perfil del producto de prueba es similar al perfil del producto de referencia si el límite superior del intervalo de confianza es igual a o menor al límite de similitud.

2.6.3.3. Enfoques dependientes de modelos

En la literatura se han descrito varios modelos matemáticos para comparar los perfiles de disolución como los modelos lineal, cuadrático, logístico, probit y Weibull.

En la tabla 3 se presentan los modelos de disolución más utilizados.

Tabla 3. Modelos cinéticos para describir la disolución de un fármaco.

MODELO	ECUACIÓN	APLICACIÓN
Cinética de Orden cero	$\% Q = k_0 \cdot t$	Se puede utilizar para formas de dosificación que no desintegren y bajo la hipótesis que la superficie permanece constante durante la liberación del fármaco
Cinética de primer orden	$\% Q = 100(1 - e^{-kt})$	La cantidad de fármaco liberado depende de la difusión y/o disolución. La velocidad de liberación disminuye con el tiempo.
Hixson-Crowell (Ley de la Raíz Cúbica)	$1 - (1 - F)^{1/3} = k_{hc} \cdot t$	Modelo cinético para disolución de polvos; es utilizada para describir la liberación desde matrices isométricas erodibles (p.ej., esferas y cubos).
Higuchi	$\% Q = kH \cdot t^{0.5}$	Es un modelo de liberación controlada por difusión desde matrices homogéneas y matrices granulares.
Weibull	$\% Q = 100 [1 - e^{-(t-t_0/b)^a}]$	Describe curvas de disolución de tipo exponencial y de formas sigmoidales.

%Q : porcentaje de fármaco disuelto; F: fracción de fármaco liberado; a : parámetro escalar que define el tiempo del proceso; b : parámetro que define la forma de la matriz

2.7 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO 6, 9, 10

Se entiende por validación a la evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado. Para asegurar la validez de los perfiles de disolución es necesario que el método analítico que se utilice esté debidamente validado. La NOM-177-SSA1-1998 establece que los parámetros mínimos con los que debe cumplir dicho método y se divide en dos partes:

2.7.1. Validación del sistema.

Se evalúa que el equipo elegido cumpla con los parámetros de:

- **Linealidad.** Capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra.
- **Precisión.** es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto.

2.7.2. Validación del método.

En esta parte se evalúan las posibles interferencias de los excipientes de cada producto. La validación del método se debe hacer con cada uno de los productos de prueba y el de referencia. Un método validado debe de cumplir con:

- **Linealidad.**
- **Exactitud.** Concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor nominal.
- **Precisión.** Para la validación del método, la precisión, se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.
 - **Repetibilidad:** es la precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.

- **Reproducibilidad intralaboratorio:** es la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo, columnas o analistas.

- **Estabilidad de la muestra.** Es la propiedad del compuesto por analizar, de conservar sus características, desde el momento de muestreo hasta su análisis.

- **Selectividad.** Es la capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente al compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra.

3. METODOLOGÍA

PRODUCTOS ANALIZADOS

Para llevar a cabo el presente trabajo se evaluaron los siguientes productos:

Producto de Referencia:

- NORVAS. Tabletas 5 mg.
Lote: 7180500101
Fabricante: Pfizer S. A. de C.V.
Caducidad: 01-Mayo-2009
***CLAVE: A**

Productos de Prueba:

- AMLODIPINO. Tabletas 5 mg.
Lote: N037175
Fabricante: Laboratorios Pisa S.A. de C.V.
Caducidad: Marzo-2009
***CLAVE: B**

- SPINODIN. Tabletas 5 mg.
Lote: 050761
Fabricante: Laboratorios DIBA S.A.
Caducidad: 01-Mayo-2009
***CLAVE: C**

- AMLODIPINO. Tabletas 5 mg.
Lote: 2111060301
Fabricante: Probiomed S.A. de C.V.
Caducidad: sin caducidad
***CLAVE: D**

⁺ A cada uno de los productos se les asignó una clave la cual se empleó a lo largo de este trabajo:

3.1 EQUIPO Y MATERIAL

- Balanza Analítica Sartorius A210P
- Espectrofotómetro UV-Vis Shimadzu
- Espectrofotómetro Beckman DU-68
- Disolutor Vankel Modelo VK7000-8
- Potenciómetro Thermo Orion Modelo 410
- Sonicator Transsonic 700 H
- Agitador vortex
- Termómetro
- Cronómetro
- Micropipeta Eppendorf de 100 – 1000 μL
- Micropipeta Eppendorf de 500 – 5000 μL
- Jeringas de 5 mL
- Filtros de teflón de 35 μm
- Papel Filtro Whatman No. 4
- Matraces volumétricos 25, 50, 100, 250 y 1000 mL
- Probetas 250 y 1000 mL
- Tubos de ensayo de 13x100 mm
- Gradilla
- Equipo desgasificador (2 garrafrones y mangueras)

3.2 REACTIVOS

- Ácido Clorhídrico concentrado.
Marca J.T. Baker. Lote E37C30

- Ácido acético glacial
Marca J.T. Baker. Lote Y45C60

- Acetato de sodio trihidratado.
Marca J. T. Baker. Lote C17C016

- Fosfato monobásico de potasio
Marca J. T. Baker. Lote C37C03

- Hidróxido de sodio (perlas)
Marca J. T. Baker. Lote A38C62

- Estándar Secundario de Besilato de Amlodipino
Lote: MP05207
Caducidad: Junio 2008

3.3 SOLUCIONES

Solución de HCl 0.1 N pH=1.2

En un matraz volumétrico de 1000 mL agregar aproximadamente 300 mL de agua destilada y adicionar 8.5 mL de HCl concentrado. Llevar al aforo con agua destilada. Ajustar a pH=1.2 de ser necesario.

Solución Amortiguadora de Acetatos 0.05 M pH=4.5

Pesar 2.99 g de acetato de sodio trihidratado, colocarlo en un matraz volumétrico de 1000 mL y disolver en 200 mL de agua destilada, adicionar 1.66 mL de ácido acético glacial, llevar al aforo con agua destilada. Ajustar a pH=4.5 con ácido acético glacial o hidróxido de sodio según sea el caso.

Solución de Hidróxido de Sodio 0.5 M

Pesar 2 g de hidróxido de sodio, colocarlos en un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con agua destilada.

Solución Amortiguadora de Fosfatos 0.05 M pH=6.8

En un matraz volumétrico de 1000 mL colocar 6.8 g de fosfato monobásico de potasio y disolver en 300 mL de agua destilada. Agregar 50 mL de solución de NaOH 0.5 M, mezclar y diluir con agua destilada. Verificar el pH y en caso necesario ajustar a pH=6.8.

Solución estándar de Besilato de Amlodipino

Pesar 0.0139 g de Besilato de Amlodipino estándar y llevarlo a volumen en un matraz volumétrico de 100 mL con el medio de disolución correspondiente. Cada mililitro de esta solución contiene 139 μg de Besilato de Amlodipino, equivalente a 100 μg de Amlodipino.

Curva patrón

Preparar la siguiente curva de calibración para la validación del sistema y para la evaluación de los perfiles de disolución.

Tabla 4. Curva patrón

Solución	Alícuota (μL) de Sol. Estándar (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	Aforo (mL) con medio de disolución	Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1	1750	25	7
2	1500	25	6
3	1000	25	4
4	750	25	3
5	500	25	2
6	250	25	1

3.5. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

3.5.1. Validación del sistema

- Linealidad del sistema

Se prepararon tres curvas patrón en cada uno de los medios de disolución y se determinó la absorbancia de cada solución a las longitudes de onda que se indican en la tabla 5 dependiendo del medio de disolución.

Tabla 5. Longitud de onda para cada medio de disolución.

Medio de disolución	HCl 0.1N pH=1.2	S. A. Acetatos	S. A. fosfatos
Longitud de onda (λ)	245	250	250

Para cada curva se graficó la absorbancia en función de la concentración, en cada gráfica se determinó el coeficiente de correlación (r), pendiente (m) e intercepto (b) y se calculó el error relativo debido a la regresión (ERDR) con los datos de las tres curvas.

La linealidad del sistema se demuestra con un coeficiente de correlación mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 2.0%.

El error relativo debido a la regresión se calcula con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Error relativo debido a la regresión} = \frac{S_{x/y}}{\bar{y}} * 100$$

En donde:

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - (\text{pendiente} * \sum yx) - (\text{ordenada} * \sum y)}{N - 2}}$$

$S_{x/y}$ = error estándar de la regresión

\bar{y} = promedio de las absorbancias

x = concentración

y = absorbancia

N = número de muestras

- **Precisión del sistema**

A partir de los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no es mayor que el 2.0%.

Para calcular el factor de respuesta se dividió la absorbancia obtenida para cada uno de los puntos de las curvas entre la concentración correspondiente. A partir de estos resultados se calculó el coeficiente de variación para cada punto del sistema y el coeficiente de variación para todos los puntos del sistema (18 datos en cada medio).

- **Influencia del filtro**

Para la evaluar la influencia del filtro se preparó una solución estándar de 100 µg/mL de Amlodipino, usando como disolvente cada uno de los medios de disolución y a partir de ella se tomaron alícuotas de 3500 µL y 500 µL para preparar 50 mL de una solución de 7 µg/mL y 1 µg/mL respectivamente.

De cada solución se separaron 5 mL en un tubo de ensaye, el cual se identificó como muestra sin filtrar.

De la solución restante de cada concentración se tomaron seis alícuotas de 5 mL cada una, con ayuda de jeringas de 5 mL provistas de un muestreador y un filtro de teflón, cada alícuota se depositó en un tubo de ensaye. Posteriormente se leyó la absorbancia de la muestra sin filtrar y de las muestras filtradas a la longitud de onda correspondiente a cada medio de disolución según la tabla 5.

Con las absorbancias obtenidas se calculó el promedio de las muestras filtradas y el porcentaje retenido en cada solución.

La diferencia en la respuesta entre la muestra sin filtrar y el promedio de las muestras filtradas no debe ser mayor que el 2.0%.

El porcentaje retenido se calculó con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Retenido} = 100 - \left(\frac{100 * Abs_{prom}}{Abs_{sf}} \right)$$

En donde:

Abs_{prom} = absorbancia promedio de las
muestras filtradas

Abs_{sf} = absorbancia de la muestra sin filtrar

3.5.2. Validación del método

- Linealidad del método

Se determinó el peso promedio de 10 tabletas del producto de referencia y se molieron en un mortero hasta obtener un polvo fino.

Para preparar la solución patrón se pesó la cantidad de polvo equivalente a 10 mg de amlodipino, se transfirió a un matraz de volumétrico de 100 mL y se aforó con medio de disolución. Cada mililitro de esta solución contiene 100 µg de amlodipino.

Se filtró la solución a través de papel filtro Watman #4. A partir de la solución estándar se preparó la curva patrón que se indica en la tabla 4.

Se prepararon tres curvas en cada medio de disolución (HCl 0.1 N pH=1.2, S.A. Acetatos pH=4.5, S.A. Fosfatos pH=6.8) y se leyó la absorbancia a la longitud de onda correspondiente.

Los valores de absorbancia de cada curva se graficaron contra la concentración y se calculó el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m) y el intercepto (b). El error relativo debido a la regresión se calculó de la misma manera que en la linealidad del sistema.

La linealidad del método se demuestra con un coeficiente de regresión mayor a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 3.0%.

- Exactitud del método

Para calcular la exactitud del método se calcularon las concentraciones experimentales a partir de las absorbancias obtenidas en las curvas patrón para el cálculo de linealidad con la siguiente ecuación:

$$\text{Conc. Exp.} = \frac{\text{Absorbancia} - \text{intercepto}}{\text{pendiente}}$$

La concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor nominal se evalúa por la siguiente fórmula para cada una de las concentraciones de la curva promedio:

$$\%DEA = \frac{\text{concentración nominal} - \text{concentración experimental}}{\text{concentración nominal}} \times 100$$

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

- Precisión del método

Repetibilidad

El método es repetible cuando el coeficiente de variación de los datos de linealidad es menor al 3%. Para demostrar lo anterior se determinó el promedio de las absorbancias de las tres curvas de linealidad en cada nivel de concentración y su respectivo coeficiente de variación.

Reproducibilidad

La reproducibilidad del método evalúa la variación de la respuesta obtenida en días diferentes. Para ello se prepararon tres curvas patrón en días diferentes a las preparadas para el cálculo de linealidad. Se calculó para cada concentración la media, la desviación estándar (DESVEST) y el coeficiente de variación (%C.V.).

Si el coeficiente de variación es menor de 3.0% el método es reproducible.

- Estabilidad de la muestra

Se preparó por triplicado una solución estándar de amlodipino de 7 µg/mL en cada medio de disolución. Se midió la absorbancia de cada solución a las 0, 1, 2 y 3 horas, la solución restante se guardó en tubos de ensaye en la gaveta a temperatura ambiente y se midió la absorbancia a las 24 horas. Para los datos obtenidos se determinó la media, desviación estándar y %DEA.

- Selectividad

Se prepararon soluciones de 7 µg/mL del estándar y de cada producto de análisis y se realizó un barrido de 200 a 300 nm para cada uno de los medios.

Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

3.6. PERFILES DE DISOLUCIÓN

3.6.1. Condiciones del perfil de disolución

Tabla 6. Condiciones de disolución

Medio de disolución	1) HCl 0.1 N pH=1.2 2) SA Acetatos pH=4.5 3) SA Fosfatos pH=6.8
Volumen del medio	500 mL
Aparato USP	2 (paletas)
Velocidad	75 rpm
Temperatura	37.0°C ± 0.5°C
Tiempos de muestreo	10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos
Volumen de la alícuota	5 mL Sin reposición del medio
Celda	1.0 cm
Longitud de onda	1) 245 nm 2) 250 nm 3) 250 nm

Los medios de disolución, la solución estándar y la curva patrón se prepara como se indica en la sección 3.4.

Se sometieron 12 unidades de cada producto a las condiciones de disolución indicadas, en cada tiempo de muestreo se tomaron 5 mL de medio con ayuda de jeringas provistas de muestreador y filtro de teflón. De las muestras obtenidas se tomó una alícuota de 3 mL y se diluyó a 6 mL agregando 3 mL de medio de disolución correspondiente.

Para cada tableta se calculó el promedio del porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, la desviación estándar y el coeficiente de variación. El promedio del porcentaje disuelto se graficó contra el tiempo.

Se considera que un medicamento es de muy rápida disolución si el 85% se encuentra disuelto en 15 minutos.

3.6.2. Consideraciones antes de empezar la disolución

- Encender el baño del disolutor antes de efectuar la prueba para mantener una temperatura constante a $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5$.
- Colocar los vasos en su lugar dentro del baño, colocar las paletas en sus respectivos lugares y ajustarlas al fondo de los vasos para que todas estén a la misma distancia, colocar el anillo correspondiente para que las paletas queden a $2.5\text{ cm} \pm 2\text{ mm}$ del fondo del vaso.
- Revisar que cada una de las paletas gire a 75 rpm.
- Checar que el pH del medio sea el adecuado dentro de un rango de ± 0.05 .
- Desgasificar el medio. Colocar el medio en el garrafón No.2 (figura 1) del equipo desgasificador y conectar al vacío, esperar a que todo el medio pasa al otro garrafón, cerrar la llave del vacío e invertir las conexiones y repetir la operación tres veces más.
- Medir con una probeta 500 mL de medio y agregarlo a cada uno de los vasos. Resbalar el medio por las paredes para evitar la formación de burbujas. Tapar los vasos para evitar la evaporación del medio.
- Cuando el medio en cada vaso alcance una temperatura de $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5$. bajar las paletas, depositar una tableta en cada vaso cuidando que no golpee con la paleta e iniciar la rotación.
- Transcurrido el tiempo tomar las alícuotas en los tiempos especificados.

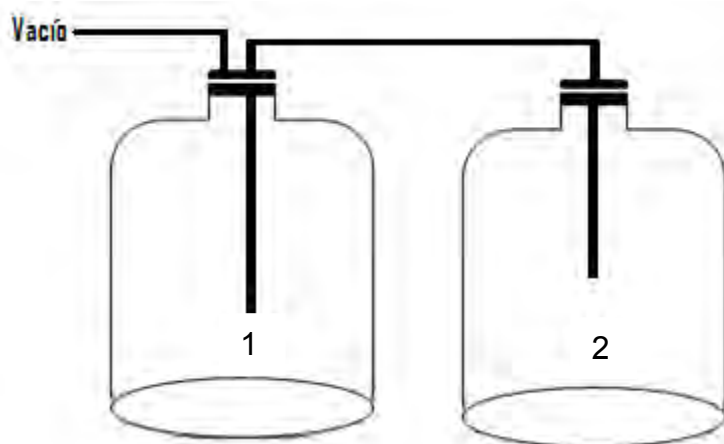


Figura 3. Equipo desgasificador

3.6.3. Cálculos

El porcentaje disuelto a cada tiempo se calculó de la siguiente manera:

1. Concentración de amlodipino en la alícuota tomada:

$$C = \frac{Abs - b}{m}$$

Donde: C = Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Abs = absorbancia de las muestras

b = ordenada al origen de la curva patrón

m = pendiente de la curva patrón

2. Cálculo de microgramos de amlodipino disueltos en la muestra tomada:

$$\mu\text{g da} = C * Fd * Va$$

Donde: C = Concentración ($\mu\text{g/mL}$). Calculada en el punto 1

Va = Volumen de la muestra tomada (5mL)

Fd = factor de dilución.

$$Fd = \frac{3 \text{ mL}}{6 \text{ mL}} = 2$$

3. Cálculo de microgramos de amlodipino en el vaso al tiempo de muestreo:

$$\mu\text{g } dv = C * Fd * Vf$$

Donde: C = Concentración ($\mu\text{g/mL}$). Calculada en el punto 1

Fd = factor de dilución (2).

Vf = volumen final

$$Vf = 500 - [(N - 1) * 5]$$

N = numero de extracciones.

4. Cálculo de microgramos totales disueltos al tiempo de muestreo:

$$\mu\text{g } \textit{totales} = \mu\text{g } dv + \sum_{i=0}^{N-1} \mu\text{g } da$$

5. Cálculo el porcentaje disuelto al tiempo de muestreo:

$$\% \textit{ disuelto} = \frac{\mu\text{g } \textit{totales}}{5000 \mu\text{g}} * 100$$

4. RESULTADOS

4.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

4.1.1. Validación del Sistema

- Linealidad

La tabla 7 muestra las absorbancias obtenidas en cada una de las curvas preparadas para evaluar la linealidad del sistema en los tres medios de estudio, la pendiente (m), la ordenada al origen (b) y el coeficiente de regresión (r) para cada curva, así como el error relativo debido a la regresión en cada uno de los medios.

Tabla 7. Resultados obtenidos para evaluar linealidad del sistema.

CONC. ($\mu\text{g/mL}$)	HCl 0.1 N pH=1.2			SA Acetatos pH=4.5			SA Fosfatos pH=6.8		
	ABS ($\lambda=245$ nm)			ABS ($\lambda=250$ nm)			ABS ($\lambda=250$ nm)		
	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3
1	0.039	0.040	0.039	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
2	0.075	0.076	0.076	0.061	0.062	0.062	0.063	0.063	0.063
3	0.116	0.115	0.116	0.093	0.093	0.093	0.096	0.097	0.097
4	0.156	0.158	0.157	0.123	0.123	0.125	0.130	0.129	0.128
6	0.231	0.230	0.234	0.187	0.187	0.187	0.196	0.196	0.196
7	0.273	0.273	0.272	0.217	0.219	0.218	0.232	0.233	0.232
m	0.039	0.039	0.039	0.031	0.031	0.031	0.033	0.033	0.033
b	0.0011	0.0000	0.0007	-0.0001	-0.0029	0.0003	-0.0030	-0.0031	-0.0030
r	0.9997	0.9994	0.9999	0.9998	0.9998	0.9999	0.9997	0.9996	0.9996
ERDR	1.1			0.7			1.2		

Los resultados muestran que el sistema es lineal en los tres medios ya que para cada curva el coeficiente de regresión es mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión no es mayor que el 2.0%.

- **Precisión**

En la tabla 8 se muestra la media, la desviación estándar (DESVEST) y el coeficiente de variación (%C.V.) del factor de respuesta para cada concentración, obtenido a partir de las curvas evaluadas para linealidad. En la última fila (n=18) se muestran los resultados obtenidos al evaluar los 18 datos de cada medio.

Tabla 8. Resultados obtenidos para evaluar precisión del sistema

Conc. (µg/mL)	HCl 0.1 N pH=1.2			SA ACETATOS pH=4.5			SA FOSFATOS pH=6.8		
	FACTOR DE RESPUESTA			FACTOR DE RESPUESTA			FACTOR DE RESPUESTA		
	Media	DESVEST	% C.V.	Media	DESVEST	% C.V.	Media	DESVEST	% C.V.
1	0.0393	0.0006	1.47	0.0320	0.0000	0.00	0.0320	0.0000	0.00
2	0.0378	0.0003	0.76	0.0308	0.0003	0.94	0.0315	0.0000	0.00
3	0.0386	0.0002	0.50	0.0310	0.0000	0.00	0.0322	0.0002	0.60
4	0.0393	0.0003	0.64	0.0309	0.0003	0.93	0.0323	0.0003	0.78
6	0.0386	0.0003	0.90	0.0312	0.0000	0.00	0.0327	0.0000	0.00
7	0.0390	0.0001	0.21	0.0311	0.0001	0.46	0.0332	0.0001	0.25
n=18	0.0388	0.0006	1.52	0.0312	0.0004	1.36	0.0323	0.0006	1.71

El sistema es preciso ya que el coeficiente de variación del factor de respuesta es menor al 2.0%, en los tres medios bajo estudio.

- **Influencia del Filtro**

En la tabla 9 se muestran las absorbancias obtenidas de la solución sin filtrar, las soluciones filtradas, el promedio de las soluciones filtradas y el porcentaje retenido en cada una de las soluciones.

Las absorbancias de las muestras filtradas son similares a las absorbancias de la muestra sin filtrar tanto en las soluciones de concentración más baja (1 µg/mL) como en las de concentración más alta (7 µg/mL) en los tres medios de disolución.

Tabla 9. Influencia del filtro.

Medio	HCl 0.1 N pH=1.2		SA Acetatos pH=4.5		SA Fosfatos pH=6.8	
Muestra	ABS (λ=245)		ABS (λ=250)		ABS (λ=250)	
	[1 µg/mL]	[7 µg/mL]	[1 µg/mL]	[7 µg/mL]	[1 µg/mL]	[7 µg/mL]
S Filtrar	0.034	0.258	0.038	0.229	0.029	0.221
filtrada 1	0.036	0.255	0.038	0.230	0.029	0.222
filtrada 2	0.033	0.261	0.041	0.231	0.028	0.217
filtrada 3	0.033	0.258	0.037	0.228	0.028	0.222
filtrada 4	0.033	0.258	0.037	0.229	0.028	0.219
filtrada 5	0.033	0.262	0.039	0.229	0.029	0.222
filtrada 6	0.034	0.258	0.038	0.231	0.029	0.216
PROMEDIO	0.034	0.259	0.038	0.230	0.029	0.220
% Retenido¹	0.0	0.4	0.0	0.4	0.0	0.5

La farmacopea establece que el porcentaje retenido no debe ser mayor al 2.0%, por lo tanto, es posible usar el filtro de teflón en la toma de muestra ya que no interfiere con la determinación de la disolución.

¹ Resultados obtenidos al redondear el promedio de las muestras filtradas a tres cifras significativas.

4.1.2. Validación del método

- Linealidad

La tabla 10 muestra la pendiente (m), la ordenada al origen (b), el coeficiente de correlación (r) obtenido al graficar la absorbancia contra la concentración de cada una de las curvas preparadas con el producto de referencia y el error relativo debido a la regresión (ERDR).

Tabla 10. Linealidad del método producto de referencia

Medio	HCl 0.1 N pH=1.2			SA Acetatos pH=4.5			SA Fosfatos pH=6.8		
CONC.	ABS (λ=245 nm)			ABS (λ=250 nm)			ABS (λ=250 nm)		
(µg/mL)	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3
1	0.037	0.038	0.038	0.032	0.032	0.031	0.029	0.029	0.029
2	0.074	0.074	0.074	0.062	0.061	0.062	0.058	0.058	0.058
3	0.111	0.111	0.111	0.089	0.09	0.089	0.087	0.086	0.086
4	0.148	0.15	0.148	0.121	0.118	0.121	0.115	0.117	0.115
6	0.222	0.223	0.222	0.181	0.181	0.182	0.172	0.172	0.178
7	0.258	0.259	0.257	0.208	0.208	0.208	0.203	0.205	0.203
m	0.0369	0.0370	0.0367	0.0295	0.0296	0.0297	0.0288	0.0291	0.0293
b	0.0003	0.0007	0.0011	0.0023	0.0017	0.0016	0.0001	-0.0004	-0.0010
r	1.0000	0.9999	0.9999	0.9996	0.9996	0.9995	0.9998	0.9996	0.9993
ERDR	0.6%			1.2%			1.3%		

Dado que el coeficiente de regresión de cada una de las curvas es mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión es menor al 3.0%, que se demuestra que el método es lineal para el producto de referencia.

- **Exactitud**

Las tablas 11, 12 y 13 muestran las concentraciones experimentales que se obtienen a partir de las tres gráficas de linealidad para cada medio de disolución, así como la media y la desviación estándar relativa (%DEA) correspondientes a cada concentración.

Tabla 11. Exactitud del método en medio HCl 0.1 N

HCl 0.1 N pH=1.2					
CONC. (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)			Media	%DEA
	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3		
1	0.9955	1.0081	1.0054	1.0030	0.30
2	1.9987	1.9814	1.9875	1.9892	0.54
3	3.0019	2.9817	2.9968	2.9935	0.22
4	4.0051	4.0361	4.0061	4.0158	0.40
6	6.0115	6.0097	6.0247	6.0153	0.26
7	6.9875	6.9830	6.9795	6.9833	0.24

Tabla 12. Exactitud del método en SA Acetatos

SA Acetatos pH=4.5					
CONC. (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)			Media	%DEA
	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3		
1	1.0061	1.0248	0.9902	1.0070	0.70
2	2.0219	2.0061	2.0332	2.0204	1.02
3	2.9361	2.9874	2.9417	2.9551	1.50
4	4.0196	3.9349	4.0184	3.9909	0.23
6	6.0511	6.0666	6.0709	6.0629	1.05
7	6.9653	6.9802	6.9457	6.9637	0.52

Tabla 13. Exactitud del método en SA Fosfatos

SA Fosfatos pH=6.8					
CONC. (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)			Media	%DEA
	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3		
1	1.0009	1.0109	1.0222	1.0113	1.13
2	2.0067	2.0070	2.0104	2.0080	0.40
3	3.0125	2.9689	2.9644	2.9819	0.60
4	3.9836	4.0337	3.9526	3.9900	0.25
6	5.9606	5.9230	6.0993	5.9943	0.10
7	7.0358	7.0565	6.9511	7.0145	0.21

La concordancia entre el valor experimental y el valor nominal, reportado como % DEA, es menor al 3.0% en cada una de las concentraciones para las curvas de cada medio, por lo que el método es exacto para el producto de referencia.

- **Precisión**

Repetibilidad

De acuerdo con la norma NOM-177-SSA1-1998 el coeficiente de variación del porcentaje recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3.0%.

En la tabla 14 se presenta la media, desviación estándar (DESVEST) y coeficiente de variación (%C.V.) obtenidos. En ella se puede observar que en ninguno de los medios el coeficiente de variación es mayor al 3.0%, por lo tanto el método es repetible para el producto de referencia.

Tabla 14. Repetibilidad del método

CONC. (µg/mL)	HCl 0.1 N pH=1.2			SA Acetatos pH=4.5			SA Fosfatos pH=6.8		
	Media	DESVEST	% C.V.	Media	DESVEST	% C.V.	Media	DESVEST	% C.V.
1	0.038	0.0006	1.53	0.032	0.0006	1.82	0.029	0.0000	0.00
2	0.074	0.0000	0.00	0.062	0.0006	0.94	0.058	0.0000	0.00
3	0.111	0.0000	0.00	0.089	0.0006	0.65	0.086	0.0006	0.67
4	0.149	0.0012	0.78	0.120	0.0017	1.44	0.116	0.0012	1.00
6	0.222	0.0006	0.26	0.181	0.0006	0.32	0.174	0.0035	1.99
7	0.258	0.0010	0.39	0.208	0.0000	0.00	0.204	0.0012	0.57

Reproducibilidad

Las tablas 15, 16, y 17 se presentan las concentraciones experimentales, media, desviación estándar y el coeficiente de variación global (%C.V.) en los tres medios de disolución. Los datos se obtuvieron de las curvas preparadas en dos días distintos, las curvas del día 1 corresponden a los datos usados para linealidad, exactitud y repetibilidad del método. Las absorbancias del día 2 se presentan en el Anexo B.

En los resultados obtenidos se observa que el método es reproducible ya que en ninguno de los tres medios el coeficiente de variación global en cada concentración de las curvas es mayor al 3.0%.

Tabla 15. Reproducibilidad del método en HCl 0.1 N

HCl 0.1N pH=1.2									
CONC. (µg/mL)	DIA 1 (Conc. Experimental (µg/mL))			DIA 2 (Conc. Experimental (µg/mL))			Media	DESVEST	%C.V
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
1	0.9955	1.0081	1.0054	1.0264	0.9848	0.9885	1.0014	0.0152	1.52
2	1.9987	1.9814	1.9875	2.0050	2.0175	2.0137	2.0006	0.0143	0.71
3	3.0019	2.9817	2.9968	3.0093	3.0244	3.0132	3.0045	0.0147	0.49
4	4.0051	4.0361	4.0061	3.9363	3.9796	3.9871	3.9917	0.0334	0.84
6	6.0115	6.0097	6.0247	5.9707	5.9676	5.9862	5.9951	0.0236	0.39
7	6.9875	6.9830	6.9795	7.0523	7.0261	7.0113	7.0066	0.0288	0.41

Tabla 16. Reproducibilidad del método en SA Acetatos

SA Acetatos pH=4.5									
CONC. (µg/mL)	DIA 1 (Conc. Experimental (µg/mL))			DIA 2 (Conc. Experimental (µg/mL))			Media	DESVEST	%C.V.
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
1	1.0061	1.0248	0.9902	1.0088	1.0035	0.9944	1.0046	0.0122	1.21
2	2.0219	2.0061	2.0332	1.9839	2.0023	1.9983	2.0076	0.0175	0.87
3	2.9361	2.9874	2.9417	2.9927	2.9677	3.0023	2.9713	0.0276	0.93
4	4.0196	3.9348	4.0184	4.0351	4.0331	4.0062	4.0079	0.0373	0.93
6	6.0511	6.0666	6.0708	5.9518	5.9973	6.0141	6.0253	0.0464	0.77
7	6.9653	6.9802	6.9457	7.0278	6.9961	6.9846	6.9833	0.0279	0.40

Tabla 17. Reproducibilidad del método en SA Fosfatos.

SA Fosfatos pH=6.8									
CONC. (µg/mL)	DIA 1 (Conc. Experimental (µg/mL))			DIA 2 (Conc. Experimental (µg/mL))			Media	DESVEST	%C.V.
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
1	1.0009	1.0109	1.0222	0.9803	0.9913	1.0023	1.0013	0.0146	1.46
2	2.0067	2.0070	2.0104	1.9984	1.9878	2.0362	2.0078	0.0162	0.80
3	3.0125	2.9689	2.9644	3.0918	3.0213	2.9594	3.0031	0.0507	1.69
4	3.9836	4.0337	3.9526	3.9590	4.0179	3.9933	3.9900	0.0319	0.80
6	5.9606	5.9230	6.0993	5.8820	5.9741	5.9874	5.9710	0.0736	1.23
7	7.0358	7.0565	6.9511	7.0885	7.0076	7.0213	7.0268	0.0467	0.66

- **Estabilidad de la muestra**

La tabla 18 muestra la media de las absorbancias de cada muestra. También se muestra la desviación estándar absoluta (%DEA) que indica que la muestra es estable a temperatura ambiente hasta por 24 horas pues es menor al 3.0% en los tres medios.

En el Apéndice C se muestran las absorbancias obtenidas en al tiempo cero, una, dos, tres y 24 horas para cada muestra en los medios de disolución.

Tabla 18. Estabilidad de la muestra en los tres medios.

Medio	HCl 0.1 N pH=1.2			SA Acetatos pH=4.5			SA Fosfatos pH=6.8		
No Mtra	MEDIA	DESVEST	%DEA	MEDIA	DESVEST	%DEA	MEDIA	DESVEST	%DEA
1	0.292	0.0071	2.01	0.247	0.00365	0.64	0.215	0.0037	1.56
2	0.298	0.0085	2.04	0.248	0.00251	-0.24	0.216	0.0040	1.91
3	0.299	0.0061	2.35	0.244	0.00321	-0.58	0.214	0.0034	1.83

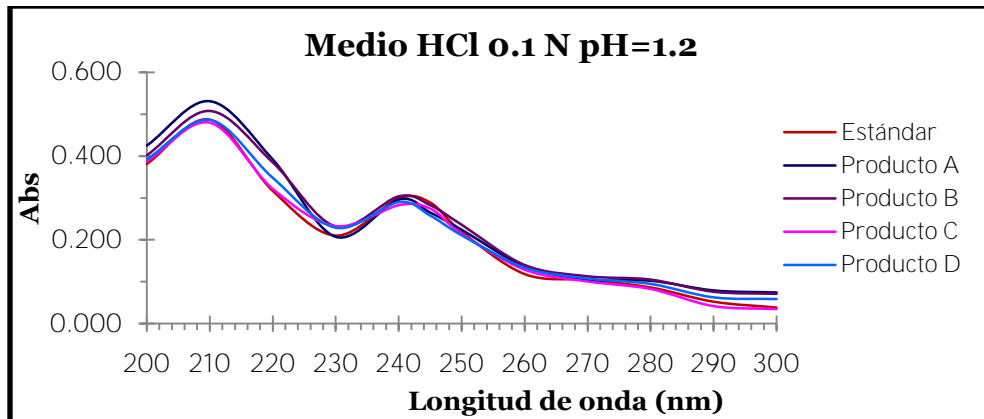
- **Selectividad**

Las gráficas 1, 2 y 3 muestran los barridos realizados a las muestras de estándar y de cada uno de los productos analizados preparadas en los tres diferentes medios de disolución.

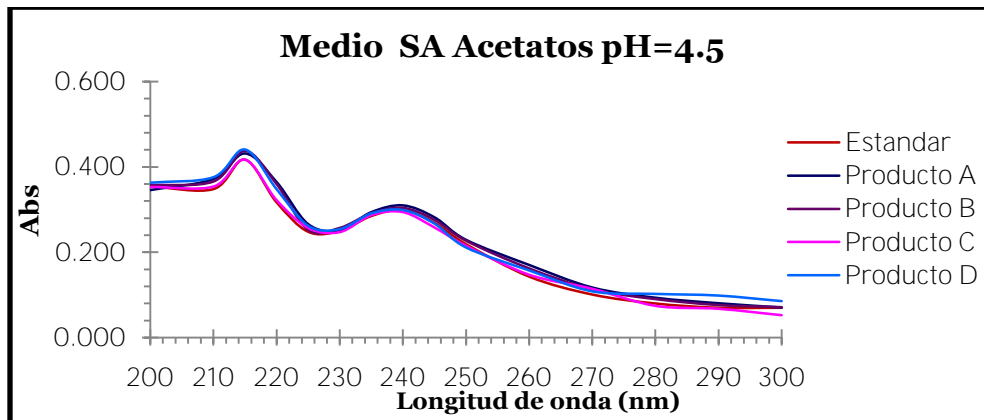
En los barridos obtenidos se puede ver que los excipientes de los cuatro productos que se analizan no interfieren en la lectura del Besilato de Amlodipino ya que son muy similares al barrido del estándar.

Los cálculos del porcentaje de interferencia y las longitudes de onda de cada barrido se presentan en el Apéndice D.

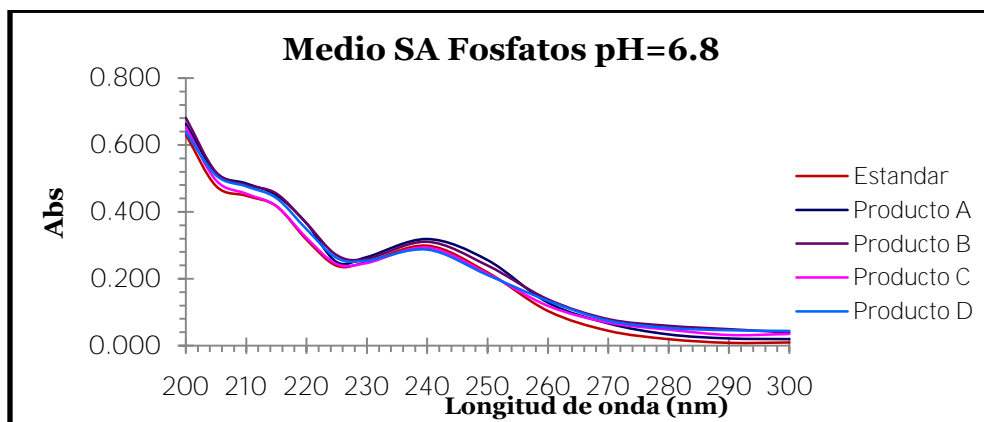
Gráfica 1. Selectividad en medio HCl 0.1 N pH=1.2



Gráfica 2. Selectividad en medio SA Acetatos pH=4.5



Gráfica 3. Selectividad en medio SA Fosfatos pH=6.8



4.2. PERFIL DE DISOLUCIÓN

4.2.1. Perfil de disolución en HCl 0.1 N pH=1.2

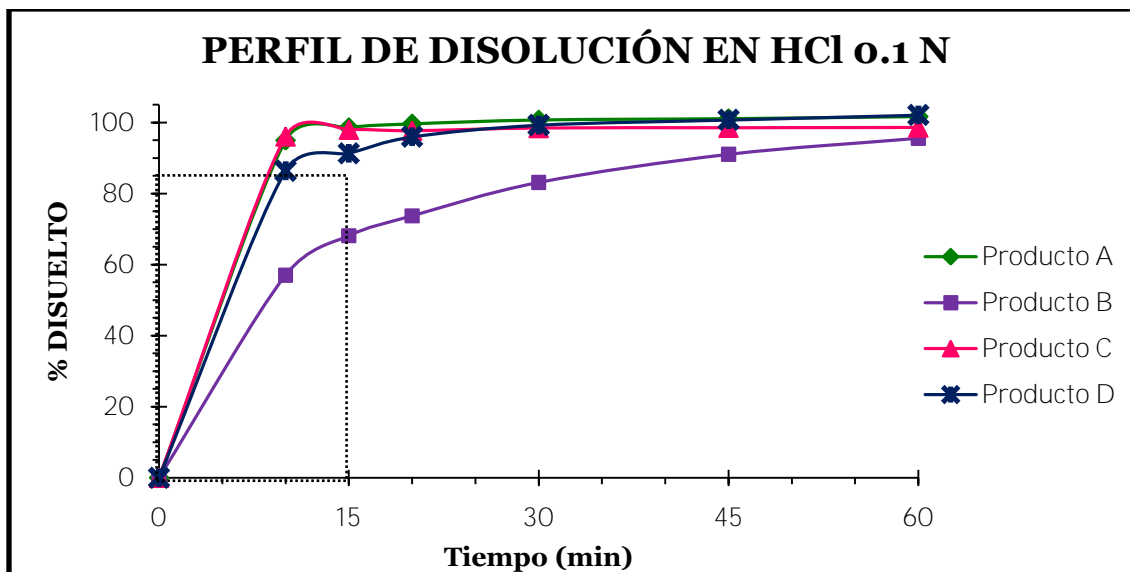
La tabla 19 muestra los resultados del porcentaje promedio obtenido de la disolución de 12 unidades de cada producto en medio HCl 0.1 N pH=1.2, así como el coeficiente de variación en cada uno de los tiempos de muestreo. En la grafica 4 se comparan los perfiles de disolución de los tres productos de prueba (B, C y D) y el producto de referencia (A) en medio HCl 0.1 N.

La línea punteada en las gráficas indica el tiempo y el porcentaje disuelto para que el producto sea considerado de disolución muy rápida.

Tabla 19. Perfil de disolución en HCl 0.1 N

Medio HCl 0.1N pH=1.2								
Producto	A		B		C		D	
Tiempo (min)	%Disuelto Promedio ± DESVEST	%C.V.	%Disuelto Promedio ± DESVEST	%C.V.	%Disuelto Promedio ± DESVEST	%C.V.	%Disuelto Promedio ± DESVEST	%C.V.
10	94.955±5.22	5.49	57.030±6.28	11.00	96.101±2.55	2.66	86.402±6.53	7.56
15	98.549±5.73	5.83	68.130±5.93	8.70	97.994±3.23	3.29	91.326±5.62	6.15
20	99.603±6.23	6.28	73.728±5.32	7.21	97.717±2.88	2.95	95.954±4.36	4.54
30	100.70±5.70	5.68	83.138±4.89	5.88	98.473±3.22	3.27	99.263±2.90	2.92
45	101.07±5.42	5.38	91.048±3.84	4.22	98.552±3.05	3.09	100.73±2.50	2.49
60	101.65±5.17	5.09	95.574±2.91	3.04	98.631±2.82	2.86	102.09±2.55	2.50

Grafica 4. Comparación de los perfiles de disolución en HCl 0.1 N pH=1.2



En los resultados de la tabla 19 y la gráfica 4 se puede observar que el producto de referencia A es de rápida disolución al igual que C y D ya que desde los diez minutos se disuelve más del 85%. El producto B llega a disolverse más del 90% al igual que los demás productos a los 60 minutos, sin embargo su disolución es lenta pues a los 15 minutos sólo tiene disuelto el 68.1% por lo tanto este no se puede considerar un producto de rápida disolución, es probable que la baja disolución se deba a características físicas del producto como la dureza de la tableta o bien algún excipiente que retarde la disolución pues a los 60 minutos llega a la misma disolución que el resto de los productos.

En los cuatro productos se cumple con el coeficiente de variación menor al 20% en el primer tiempo y menor al 10% en los tiempos subsecuentes como indica la norma, sin embargo no es necesario comparar los perfiles de disolución mediante la prueba f_2 pues los productos son de rápida disolución.

4.2.2. Perfil de disolución en SA Acetatos pH=4.5

La tabla 20 muestra los resultados del porcentaje promedio obtenido de la disolución de 12 unidades de cada producto en solución amortiguadora de acetatos, considerando la desviación estándar y el coeficiente de variación en cada uno de los tiempos de muestreo. En la grafica 5 se comparan los perfiles de disolución de los tres productos de prueba y el producto de referencia en medio SA Acetatos pH 4.5.

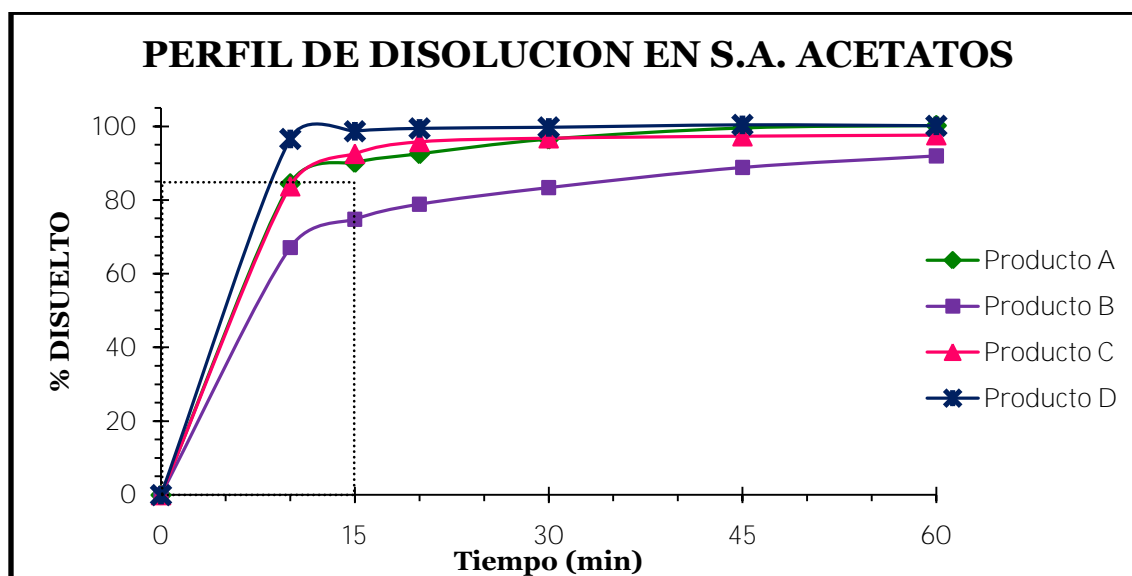
Tabla 20. Perfil de disolución en SA Acetatos pH=4.5

Medio SA Acetatos pH=4.5								
Producto	A		B		C		D	
Tiempo (min)	%Disuelto Promedio ± DESVEST	% C.V.	%Disuelto Promedio ± DESVEST	% C.V.	%Disuelto Promedio ± DESVEST	% C.V.	%Disuelto Promedio ± DESVEST	% C.V.
10	84.460±6.08	7.20	67.094±7.08	10.55	83.812±7.91	9.44	96.587±6.34	6.56
15	90.209±4.55	5.05	74.785±5.50	7.36	92.605±5.46	5.90	98.700±3.88	3.93
20	92.580±3.94	4.26	78.872±6.18	7.83	95.840±4.30	4.49	99.438±3.57	3.59
30	96.544±3.91	4.05	83.368±5.72	6.86	96.832±3.65	3.76	99.735±2.97	2.98
45	99.590±2.80	2.81	88.845±4.74	5.34	97.374±2.90	2.97	100.39±2.98	2.96
60	100.25±2.80	2.79	91.975±4.70	5.11	97.662±2.71	2.77	100.17±2.29	2.29

En los resultados de la tabla 20 y la grafica 5 se puede ver que los productos C y D son de rápida disolución al igual que el producto de referencia A, sin embargo el producto B no puede considerarse de rápida disolución ya que a los 15 minutos solo se ha disuelto el 74.8%.

Los perfiles obtenidos en la solución de acetatos pH=4.5 son muy similares a los obtenidos a pH=1.5, nuevamente el producto B presenta una menor disolución pero a los 60 minutos el porcentaje disuelto es similar a los otros tres productos. Al igual que en HCl 0.1 N en todos los productos se tiene un coeficiente de variación menor al 10% en todos los tiempos de muestreo. Debido a que los productos son de rápida disolución no es necesario hacer la comparación de perfiles con la prueba f₂.

Grafica 5. Comparación de los perfiles de disolución en medio SA Acetatos pH=4.5



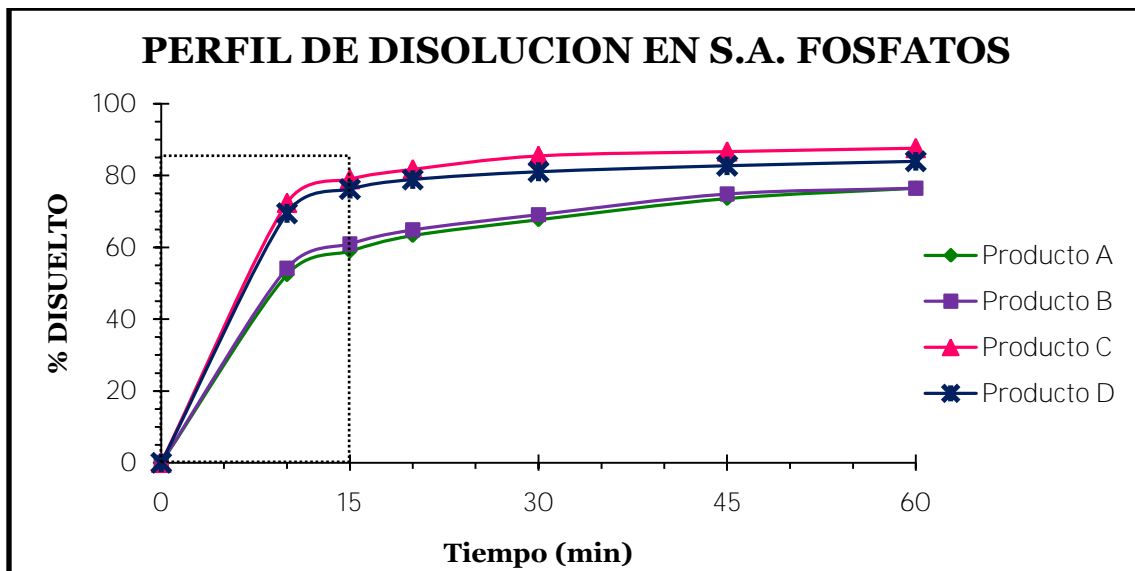
4.2.3. Perfil de disolución en SA Fosfatos pH=6.8

La tabla 21 muestra los resultados del porcentaje promedio obtenido de la disolución de 12 unidades de cada producto en medio SA Fosfatos pH=6.8, considerando la desviación estándar y el coeficiente de variación en cada uno de los tiempos de muestreo. En la grafica 6 se comparan los perfiles de disolución de los tres productos de prueba y el producto de referencia en solución amortiguadora de fosfatos.

Tabla 21. Perfil de disolución en SA Fosfatos pH6.8

Medio SA Fosfatos pH=6.8								
Producto	A		B		C		D	
Tiempo (min)	%Disuelto Promedio ± DESVEST	% C.V.	%Disuelto Promedio ± DESVEST	% C.V.	%Disuelto Promedio ± DESVEST	% C.V.	%Disuelto Promedio ± DESVEST	% C.V.
10	52.363±9.36	17.87	54.194±6.08	11.21	72.415±4.51	6.23	69.474±1.92	2.76
15	58.920±7.15	12.14	60.998±5.52	9.05	78.990±4.18	5.30	76.199±2.71	3.56
20	63.287±6.60	10.42	64.893±5.75	8.86	81.758±4.84	5.92	78.900±1.60	2.03
30	67.702±6.91	10.20	69.148±5.20	7.52	85.511±4.34	5.08	81.065±2.89	3.56
45	73.599±5.41	7.36	74.909±5.26	7.02	86.716±4.36	5.03	82.739±2.85	3.44
60	76.489±4.99	6.52	76.524±4.74	6.19	87.660±4.21	4.80	83.959±2.62	3.12

Grafica 6. Comparación de los perfiles de disolución en medio SA Fosfatos



Los resultados de la tabla 21 y la grafica 6 muestran que solo el producto C alcanza una disolución del 85% a los 30 minutos, por lo tanto no se puede considerar que a pH=6.8 los productos A, B y D sean de rápida disolución.

En la gráfica 6 se puede ver que el producto de referencia A tiene un perfil de disolución similar al del producto B a diferencia de lo que sucede en pH=1.2 y pH=4.5, los productos C y D mantienen un porcentaje de disolución alto con respecto al medicamento de referencia A, estas diferencias podrían deberse a la presencia de algún excipiente que modifica la disolución a este pH.

Se compararon los perfiles de disolución mediante la prueba f_2 , los resultados se muestran en la tabla 22 y como se puede ver sólo el producto B cumple con una f_2 mayor a 50 y los otros dos productos no pues, como se ve en la grafica 6, presentan mayor disolución que el producto de referencia.

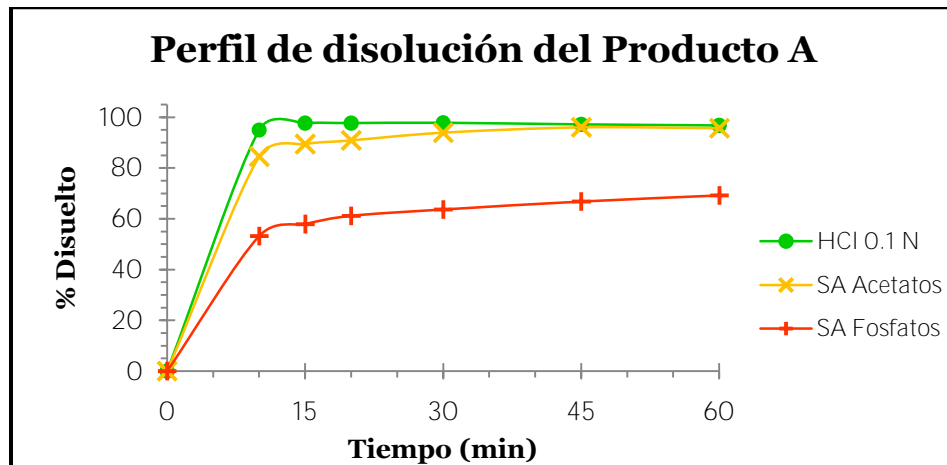
Tabla 22. Comparación de perfiles de disolución mediante f_2

Producto	B	C	D
f_2	72	37	41
Similitud con Norvas	SI	NO	NO

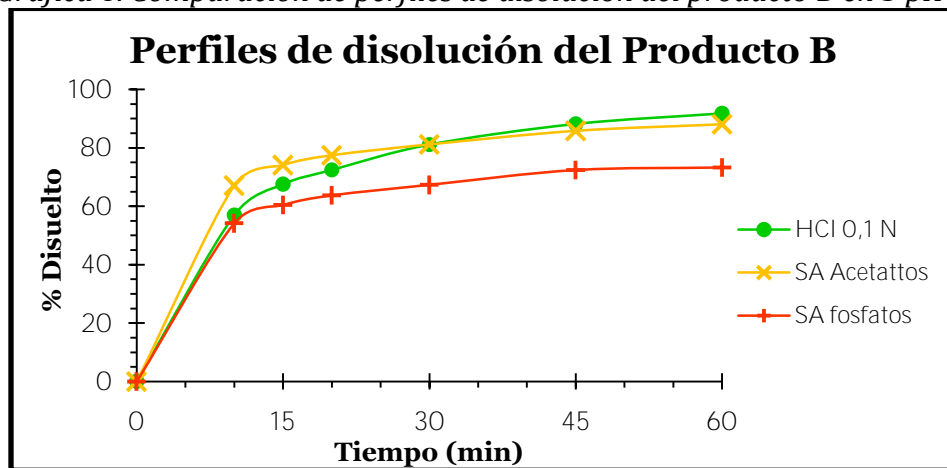
Las gráficas 7, 8, 9 y 10 muestran la comparación de los perfiles de disolución de cada producto en cada uno de los medios de disolución, en ellas se puede ver que en los cuatro productos el perfil de disolución en HCl 0.1 N es similar al perfil de disolución en SA Acetatos y en los cuatros casos el porcentaje disuelto en SA Fosfatos es menor en cada tiempo con respecto a los otros dos medios de disolución.

Los perfiles del producto C (gráfica 9) son los que presentan menos diferencia entre sí, mientras que el perfil en SA Fosfatos del producto A esta muy por debajo del porcentaje disuelto a pH=1.2 y pH=4.5. En el caso del producto B (gráfica 4) se puede observar que en los dos primeros tiempos el porcentaje disuelto es similar al obtenido en los otros dos medios, pero en los tiempos subsecuentes el porcentaje disuelto aumenta con mayor rapidez en los medios de HCl 0.1N y la solución amortiguadora de acetatos.

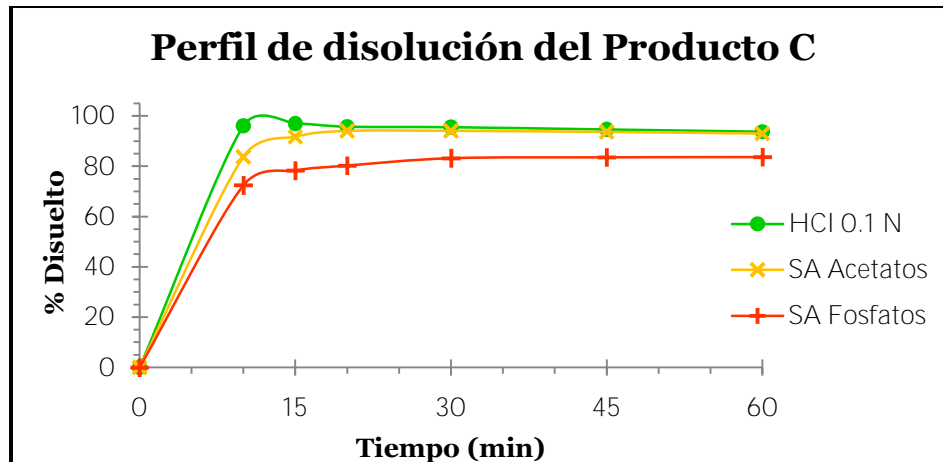
Gráfica 7. Comparación de perfiles de disolución del producto A en 3 pH's.



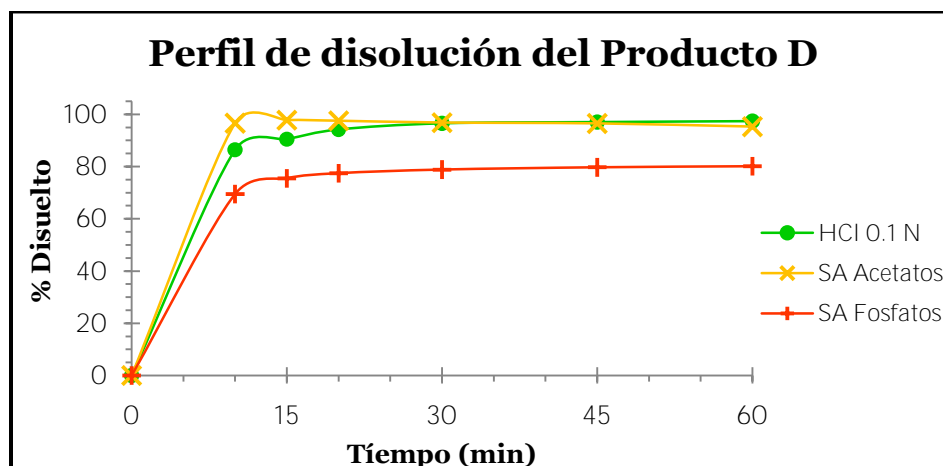
Gráfica 8. Comparación de perfiles de disolución del producto B en 3 pH's.



Grafica 9. Comparación de perfiles de disolución del producto C en 3 pH's.



Grafica 10. Comparación de perfiles de disolución del producto D en 3 pH's.

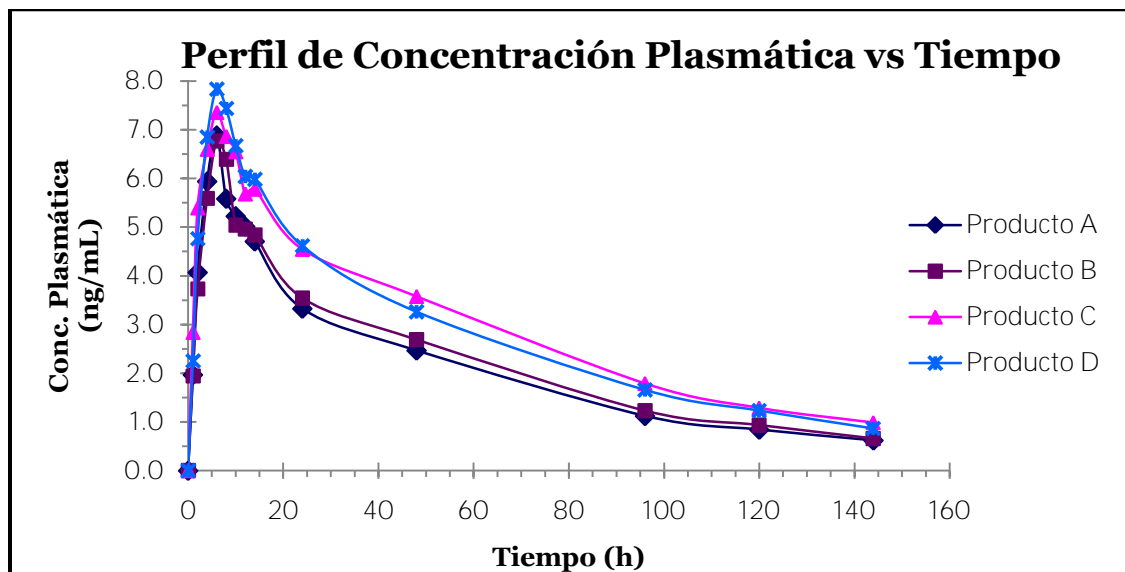


En la figura 11 se presentan los resultados promedio de concentración plasmática contra tiempo, de los de los productos bajo estudio. Esta información fue proporcionada por el laboratorio que realizó el estudio "in vivo"².

Los resultados mostraron que no existen diferencias significativas entre el producto de referencia y los productos de prueba, por lo que estos fueron bioequivalentes.

² CAEBIO. Centro Analítico para Estudios Biofarmacéuticos. Investigación, ciencia y tecnología internacional, S.A. de C.V.

Gráfica 11. Perfil de concentración plasmática contra tiempo de los productos bajo estudio



Al comparar los resultados de disolución con los datos “*in vivo*”, se encontró que a pesar de que los productos son bioequivalentes, los perfiles de disolución de los productos C y D en medio de fosfatos pH=6.8 no son similares al producto de referencia. En el caso del producto B este solo demostró ser similar sólo al emplear la solución amortiguadora de pH=6.8 como medio de disolución.

La guía de la FDA sobre bioexención establece que para exentar a un producto conteniendo un fármaco de clase 1 de un estudio de bioequivalencia, el producto la prueba deberá ser de rápida o muy rápida disolución en los tres pH's.

Los resultados del presente trabajo muestran que ninguno de los productos de prueba conteniendo Amlodipino cumplió con este requisito, sin embargo los estudios *in vivo* mostraron que éstos son bioequivalentes.

Con base a lo mencionado anteriormente, el amlodipino no puede considerarse como un candidato para la bioexención pues además de que la disolución a pH 6.8 fue muy lenta para los cuatro productos, no se encontró correlación *in vitro-in vivo*.

5. CONCLUSIONES

El método analítico para cuantificar amlodipino en los medios de disolución: HCl 0.1N pH=1.2, solución amortiguadora de acetatos 0.05 M pH=4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8, fue lineal, preciso y exacto en el rango de concentraciones de 1 – 7 µg/mL.

La disolución del producto de referencia A y los productos de prueba C y D fue muy rápida en los medios de HCl 0.1N pH=1.2 y en solución amortiguadora de acetatos pH=4.5, mientras que el producto B presentó una disolución lenta en ambos medios.

En solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8, todos los productos presentaron una disolución lenta. La prueba de factor de similitud f_2 mostró que el perfil de disolución del producto B fue similar al producto de referencia, mientras los productos C y D al presentar una mayor disolución no cumplieron con el factor de similitud.

Dado que perfiles de disolución de amlodipino no reflejaron lo que sucede “*in vivo*”, la prueba de disolución no puede ser utilizada como sustituto de bioequivalencia.

Se sugiere realizar un nuevo estudio de disolución a 3 pH's utilizando 900 mL de medio de disolución con el fin de determinar si existe una mejor correlación con los datos *in vivo*.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Amidon L. G., Etal. —A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in vitro* Drug Product Dissolution and *in vivo* Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, Vol.12, No. 3, 1995.
2. British Pharmacopeia. Vol. 1. 2005. pp 126-128.
3. CDER. —Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations”. 2003
4. CDER. —Guía para la Industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata”. 1997
5. CDER. —Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.” 2000
6. ICH-Q2A. —Guideline for Industry. Text on Validation of Analytical Procedures”. 1995
7. Merk & Company. —The Merk Index”. 13th ed. United States. 2001
8. Tomson PLM. —Diccionario de Especialidades Farmacéuticas”. Edición 54.2008
9. Secretaría de Salud. —Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos”. Volumen 1 y 2. 9° edición. 2008
10. Secretaría de Salud. —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.”
11. Rodríguez E. Celso. —Bioisponibilidad y Bioequivalencia; una meta de la USAM”. *Revista SOMOS* Julio-Diciembre 2007; Año IX; No. 27; páginas 8 – 11.
12. Olaya R. Francisco. —Exención de un Estudio de Bioequivalencia”. *Magazine CECIF*. 2006
13. Herrera Ruiz Dea. —¿Qué sabe usted acerca del sistema de clasificación biofarmacéutico?”. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Vol.36. No.004. pp. 56-58
14. World Health Organization. Annex 8 —Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for the WHO Model List of Essential Medicines immediate release, solid oral dosage forms.” 2005

15. World Health Organization. —“Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish Interchangeability”. 2005

6.1 Fuentes Electrónicas

16. www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/medicamentos_genericos
Fecha última consulta: 29 marzo 2009
17. www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm
Fecha última consulta: 29 marzo 2009
18. www.medicamentos.gob.mx/DocHTM/18014.htm
Fecha última consulta: 29 marzo 2009
19. www.vademecum.es
Fecha última consulta: 29 marzo 2009
20. www.tsrlinc.com/services/bcs/results.cfm
Fecha última consulta: 29 marzo 2009

7. APÉNDICE

A. Valoración de los productos de estudio*Tabla A.1. Resultados de valoración*

Producto	Valoración	% con respecto al marbete
A	4.92 mg	98.4
B	4.98 mg	99.6
C	4.73 mg	94.6
D	4.90 mg	98.0

Los resultados de la valoración fueron proporcionados por CAEBIO S.A. de C.V. y se realizaron siguiendo las especificaciones de la Farmacopea Europea.

El porcentaje de valoración del producto de prueba y los productos de referencia están dentro de los límites farmacopeicos y ningún medicamento de prueba difiere en más del 5% del medicamento de referencia.

B. Reproducibilidad 2° día

Los resultados que se presentan en las tablas B.1, B.2 y B.3 corresponden al 2° día para la evaluación de la precisión del método en días diferentes (reproducibilidad).

Tabla B.1. Resultados de reproducibilidad en HCl 0.1N pH=1.2

CONC. (µg/mL)	ABS (λ=245 nm)			2° DIA		
	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	Media	DESVEST	% C.V.
1	0.04	0.039	0.039	0.0393	0.0006	1.4678
2	0.078	0.079	0.079	0.0787	0.0006	0.7339
3	0.117	0.118	0.118	0.1177	0.0006	0.4907
4	0.153	0.155	0.156	0.1547	0.0015	0.9876
6	0.232	0.232	0.234	0.2327	0.0012	0.4963
7	0.274	0.273	0.274	0.2737	0.0006	0.2110
M	0.0388	0.0387	0.0390			
B	0.0001	0.0009	0.0004			
r ²	0.9996	0.9999	0.9998			

Tabla B.2. Resultados de reproducibilidad en SA Acetatos pH=4.5

CONC. (µg/mL)	ABS (λ=250 nm)			2° DIA		
	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	Media	DESVEST	% C.V.
1	0.029	0.029	0.029	0.0290	0.0000	0.0000
2	0.058	0.059	0.059	0.0587	0.0006	0.9841
3	0.088	0.088	0.089	0.0883	0.0006	0.6536
4	0.119	0.12	0.119	0.1193	0.0006	0.4838
6	0.176	0.179	0.179	0.1780	0.0017	0.9731
7	0.208	0.209	0.208	0.2083	0.0006	0.2771
M	0.0297	0.0300	0.0299			
B	-0.0010	-0.0011	-0.0007			
r ²	0.9998	0.9999	0.9999			

Tabla B.3. Resultados de reproducibilidad en SA Fosfatos pH=6.8

CONC. (µg/mL)	ABS (λ=250 nm)			2° DIA		
	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	Media	DESVEST	% C.V.
1	0.03	0.029	0.029	0.0293	0.0006	1.9682
2	0.057	0.056	0.057	0.0567	0.0006	1.0189
3	0.086	0.084	0.082	0.0840	0.0020	2.3810
4	0.109	0.111	0.11	0.1100	0.0010	0.9091
6	0.16	0.164	0.164	0.1627	0.0023	1.4197
7	0.192	0.192	0.192	0.1920	0.0000	0.0000
M	0.0265	0.0271	0.0271			
B	0.0040	0.0021	0.0019			
r ²	0.9988	0.9999	0.9998			

C. Estabilidad de la muestra

En las siguientes tablas se presentan la absorbancia de cada muestra medida al tiempo cero, una, dos, tres y 24 horas.

Tabla C1. Estabilidad de la muestra en HCl 0.1 N

HCl 0.1 N								
No. Mtra	ABS					MEDIA	DESVEST	%DEA
	t0	1 hr	2 hr	3 hr	24 hr			
1	0.298	0.297	0.289	0.295	0.281	0.2920	0.00707	2.01
2	0.304	0.305	0.296	0.300	0.284	0.2978	0.00850	2.04
3	0.306	0.303	0.293	0.300	0.292	0.2988	0.00614	2.35

Tabla C2. Estabilidad de la muestra en SA Acetatos

S.A. ACETATOS								
No. Mtra	ABS					MEDIA	DESVEST	%DEA
	t0	1 hr	2 hr	3 hr	24 hr			
1	0.249	0.248	0.249	0.250	0.241	0.2474	0.00365	0.64
2	0.247	0.248	0.248	0.251	0.244	0.2476	0.00251	-0.24
3	0.243	0.243	0.244	0.250	0.242	0.2444	0.00321	-0.58

Tabla C3. Estabilidad de la muestra en SA Acetatos

S.A. FOSFATOS								
No. Mtra	ABS					MEDIA	DESVEST	%DEA
	t0	1 hr	2 hr	3 hr	24 hr			
1	0.218	0.214	0.214	0.218	0.209	0.2146	0.00371	1.56
2	0.220	0.212	0.215	0.220	0.212	0.2158	0.00402	1.91
3	0.218	0.214	0.213	0.216	0.209	0.214	0.00339	1.83

D. Selectividad

En las tablas D.1, D.2 y D.3 se muestran las absorbancias obtenidas en el barrido de cada producto en los diferentes medios de disolución.

Las celdas sombreadas en cada tabla indican la longitud de onda a la que se leyeron las muestras.

Tabla D.1. Barrido en HCl 0.1N pH=1.2

λ	Estándar	A	B	C	D
200	0.381	0.425	0.392	0.402	0.388
210	0.487	0.531	0.486	0.508	0.480
220	0.317	0.392	0.348	0.385	0.322
230	0.210	0.207	0.229	0.232	0.233
240	0.299	0.296	0.290	0.304	0.283
245	0.289	0.265	0.258	0.283	0.275
250	0.219	0.224	0.211	0.236	0.215
260	0.118	0.137	0.134	0.140	0.129
270	0.104	0.105	0.108	0.113	0.101
280	0.086	0.102	0.095	0.105	0.083
290	0.052	0.079	0.063	0.076	0.042
300	0.038	0.074	0.059	0.071	0.035

Tabla D.2. Barrido en SA Acetatos pH=4.5

λ	Estándar	A	B	C	D
200	0.354	0.346	0.363	0.357	0.353
210	0.348	0.372	0.376	0.366	0.354
215	0.417	0.432	0.441	0.438	0.417
220	0.317	0.365	0.348	0.36	0.322
225	0.248	0.266	0.262	0.252	0.257
230	0.25	0.252	0.254	0.257	0.247
235	0.285	0.294	0.291	0.291	0.287
240	0.299	0.310	0.299	0.304	0.294
245	0.269	0.282	0.267	0.276	0.258
250	0.219	0.229	0.211	0.227	0.215
260	0.143	0.170	0.157	0.162	0.147
270	0.101	0.117	0.108	0.113	0.114
280	0.080	0.093	0.102	0.090	0.074
290	0.070	0.080	0.098	0.076	0.067
300	0.070	0.070	0.085	0.071	0.052

Tabla D.3. Barrido en SA Fosfatos pH=6.8

λ	Estándar	A	B	C	D
200	0.630	0.663	0.638	0.681	0.653
205	0.477	0.517	0.509	0.519	0.494
210	0.448	0.485	0.476	0.481	0.454
215	0.417	0.450	0.441	0.455	0.417
220	0.317	0.366	0.348	0.366	0.322
225	0.239	0.250	0.262	0.271	0.244
230	0.25	0.265	0.254	0.260	0.247
240	0.299	0.319	0.287	0.311	0.293
250	0.219	0.256	0.211	0.240	0.215
260	0.104	0.129	0.134	0.139	0.119
270	0.045	0.067	0.075	0.080	0.069
280	0.020	0.034	0.053	0.060	0.048
290	0.009	0.022	0.046	0.050	0.032
300	0.010	0.020	0.044	0.040	0.035

Para calcular la interferencia de los excipientes se obtuvo la relación de absorbancias de la siguiente manera:

$$interferencia = \frac{Absorbancia\ producto}{Absorbancia\ estándar}$$

Los resultados se muestran en la tabla C.4.

Tabla C.4. Interferencia de los excipientes

	A	B	C	D
HCl 0.1 N	0.9	0.9	1.0	1.0
SA Acetatos	1.0	1.0	1.0	1.0
SA Fosfatos	1.2	1.0	1.1	1.0

E. Perfiles de disolución del producto A por tableta.

En las siguientes tablas se muestran los resultados de los perfiles de disolución de cada tableta (unidad) evaluada del producto de referencia A , así como las curvas patrón respectivas, en cada uno de los medios de estudio.

1. Perfiles de disolución en HCl 0.1 N pH=1.2

Tabla E.1. Absorbancias de cada unidad del producto A en HCl 0.1 N

Tiempo (min)	Absorbancia (λ =245 nm)											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	0.168	0.151	0.167	0.168	0.162	0.166	0.173	0.171	0.193	0.193	0.181	0.194
15	0.165	0.160	0.164	0.181	0.165	0.170	0.198	0.183	0.199	0.196	0.187	0.201
20	0.167	0.160	0.165	0.171	0.17	0.174	0.203	0.190	0.205	0.199	0.187	0.202
30	0.172	0.165	0.172	0.172	0.171	0.171	0.201	0.195	0.207	0.201	0.189	0.203
45	0.173	0.167	0.174	0.173	0.168	0.174	0.206	0.197	0.202	0.199	0.192	0.203
60	0.179	0.170	0.173	0.174	0.170	0.172	0.203	0.199	0.202	0.201	0.194	0.205

Tabla E. 2. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto A en HCl 0.1 N

Tiempo (min)	% Disuelto en HCl 0.1 N pH1.2											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	94.59	85.94	94.08	94.59	91.54	93.57	91.49	90.41	102.30	102.30	95.81	102.84
15	93.08	90.47	92.57	101.14	93.05	95.59	104.86	96.83	105.50	103.90	99.02	106.58
20	94.08	90.47	93.07	96.15	95.54	97.58	107.51	100.54	108.68	105.49	99.02	107.11
30	96.54	92.94	96.52	96.64	96.03	96.10	106.46	103.16	109.73	106.54	100.07	107.63
45	97.03	93.92	97.50	97.13	94.57	97.57	109.06	104.19	107.14	105.50	101.63	107.63
60	99.93	95.37	97.02	97.62	95.54	96.60	107.52	105.22	107.14	106.53	102.65	108.66

Tabla E.3. Curvas patrón utilizadas para el producto A en HCl 0.1 N

Curva Patrón		
Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Abs	
	Unidades 1 - 6	Unidades 7 -12
1	0.023	0.040
2	0.062	0.081
3	0.100	0.115
4	0.139	0.152
6	0.222	0.228
7	0.260	0.266
m	0.0397	0.0374
b	-0.0179	0.0036
r	0.9998	0.9997

2. Perfiles de disolución en solución amortiguadora de acetatos pH=4.5

Tabla E.4. Absorbancias de cada unidad del producto A en SA Acetatos pH=4.5

Tiempo (min)	Absorbancia (λ 250 nm)											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	0.142	0.132	0.141	0.142	0.119	0.132	0.121	0.125	0.144	0.140	0.120	0.130
15	0.147	0.140	0.147	0.149	0.135	0.138	0.131	0.135	0.150	0.151	0.135	0.138
20	0.149	0.144	0.143	0.149	0.138	0.146	0.136	0.141	0.155	0.155	0.140	0.145
30	0.15	0.147	0.148	0.154	0.148	0.145	0.145	0.148	0.158	0.166	0.154	0.154
45	0.156	0.153	0.152	0.15	0.155	0.152	0.155	0.159	0.162	0.165	0.157	0.160
60	0.157	0.151	0.151	0.156	0.155	0.151	0.160	0.161	0.161	0.162	0.161	0.163

Tabla E.5. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto A en SA Acetatos pH=4.5

Tiempo (min)	% Disuelto en SA Acetatos pH = 4.5											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	90.74	84.28	90.09	90.74	75.90	84.28	77.11	79.69	91.94	89.36	76.47	82.91
15	93.93	89.40	93.93	95.21	86.12	88.12	83.50	86.08	95.77	96.39	86.04	88.02
20	95.20	91.93	91.40	95.21	88.02	93.18	86.66	89.87	98.94	98.92	89.20	92.45
30	95.82	93.81	94.53	98.34	94.28	92.55	92.29	94.25	100.8	105.8	97.96	98.08
45	99.54	97.52	97.01	95.86	98.62	96.89	98.48	101.0	103.2	105.1	99.82	101.8
60	100.2	96.30	96.39	99.54	98.62	96.28	101.5	102.2	102.6	103.3	102.2	103.6

Tabla E.6. Curvas patrón utilizadas para el producto A en SA Acetatos pH=4.5

Curva Patrón		
Conc. (µg/mL)	Abs	Abs
	Unidades 1 - 6	Unidades 7 - 12
1	0.033	0.033
2	0.064	0.064
3	0.094	0.094
4	0.127	0.127
6	0.193	0.193
7	0.218	0.218
m	0.0313	0.0313
b	0.0014	0.0014
r	0.9991	0.9991

3. Perfiles de disolución en solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8

Tabla E. 7. Absorbancias de cada unidad del producto A en SA Fosfatos pH=6.8

Tiempo (min)	Absorbancia (λ 250 nm)											
	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6
10	0.090	0.106	0.086	0.090	0.079	0.092	0.066	0.074	0.083	0.079	0.063	0.089
15	0.099	0.111	0.09	0.096	0.086	0.098	0.082	0.088	0.094	0.092	0.082	0.105
20	0.101	0.115	0.098	0.101	0.093	0.105	0.089	0.097	0.105	0.102	0.088	0.113
30	0.109	0.123	0.106	0.108	0.098	0.111	0.102	0.101	0.109	0.110	0.093	0.122
45	0.115	0.127	0.113	0.115	0.109	0.119	0.109	0.114	0.121	0.125	0.11	0.131
60	0.120	0.129	0.118	0.118	0.114	0.125	0.117	0.120	0.128	0.129	0.113	0.134

Tabla E.8. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto A en SA Fosfatos pH=6.8

Tiempo (min)	% Disuelto en SA Fosfatos pH = 6.8											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	59.08	69.82	56.40	59.08	51.70	60.42	39.37	44.29	49.81	47.35	37.53	53.49
15	65.06	73.15	59.06	63.07	56.35	64.41	49.10	52.79	56.50	55.26	49.08	63.22
20	66.38	75.78	64.32	66.36	60.96	69.02	53.31	58.21	63.11	61.27	52.69	68.03
30	71.59	80.99	69.53	70.92	64.21	72.93	61.05	60.59	65.50	66.04	55.67	73.39
45	75.46	83.57	74.05	75.43	71.31	78.09	65.18	68.26	72.57	74.88	65.69	78.70
60	78.65	84.85	77.24	77.35	74.50	81.92	69.85	71.76	76.66	77.21	67.44	80.45

Tabla E.9. Curvas patrón utilizadas para el producto A en SA Fosfatos pH=6.8

Curva Patrón		
Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Abs	Abs
	Unidades 1 - 6	Unidades 7-12
1	0.029	0.035
2	0.065	0.067
3	0.092	0.101
4	0.124	0.133
6	0.183	0.201
7	0.211	0.231
m	0.0301	0.0329
b	0.0020	0.0019
r	0.9990	0.9998

F. Perfiles de disolución del producto B por tableta.

En las siguientes tablas se muestran los resultados de los perfiles de disolución de cada tableta (unidad) evaluada del producto de prueba B, así como las curvas patrón respectivas, en cada uno de los medios de estudio.

1. Perfiles de disolución en HCl 0.1 N pH=1.2

Tabla F.1. Absorbancias de cada unidad del producto B en HCl 0.1 N

Tiempo (min)	Absorbancia (λ 245 nm)											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	0.116	0.097	0.112	0.089	0.094	0.108	0.107	0.130	0.120	0.114	0.103	0.095
15	0.138	0.119	0.134	0.115	0.115	0.130	0.124	0.147	0.141	0.132	0.120	0.115
20	0.139	0.130	0.144	0.130	0.123	0.138	0.136	0.160	0.150	0.144	0.133	0.128
30	0.160	0.152	0.159	0.147	0.144	0.153	0.158	0.176	0.166	0.159	0.149	0.144
45	0.174	0.171	0.169	0.163	0.165	0.172	0.170	0.188	0.178	0.169	0.165	0.163
60	0.178	0.182	0.175	0.179	0.180	0.183	0.174	0.190	0.182	0.175	0.178	0.175

Tabla F.2. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto B en HCl 0.1 N

Tiempo (min)	% Disuelto en HCl 0.1 N pH=1.2											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	63.08	52.59	60.87	48.18	50.94	58.67	55.88	68.43	62.98	59.70	53.70	49.34
15	75.11	64.62	72.90	62.39	62.42	70.69	65.07	77.61	74.32	69.43	62.88	60.14
20	75.65	70.57	78.31	70.50	66.74	75.02	71.48	84.57	79.13	75.84	69.84	67.09
30	86.89	82.35	86.34	79.61	77.99	83.05	83.13	93.04	87.60	83.78	78.31	75.56
45	94.31	92.42	91.64	88.09	89.12	93.12	89.42	99.32	93.89	89.02	86.69	85.52
60	96.41	98.20	94.79	96.48	96.99	98.89	91.49	100.36	95.96	92.13	93.43	91.74

Tabla F.3. Curvas patrón utilizadas para el producto B en HCl 0.1 N

Curva Patrón		
Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Abs	
	Unidades 1 - 6	Unidades 7 - 12
1	0.038	0.043
2	0.076	0.078
3	0.111	0.115
4	0.147	0.152
6	0.223	0.226
7	0.257	0.265
m	0.0366	0.0370
b	0.0017	0.0046
r	0.9998	0.9999

2. Perfiles de disolución en solución amortiguadora de acetatos pH=4.5

Tabla F.4. Absorbancias de cada unidad del producto B en SA Acetatos pH=4.5

Tiempo (min)	Absorbancia (λ 245 nm)											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	0.122	0.117	0.126	0.117	0.120	0.120	0.122	0.121	0.123	0.113	0.112	0.131
15	0.138	0.136	0.143	0.135	0.138	0.148	0.129	0.136	0.137	0.121	0.121	0.135
20	0.147	0.148	0.150	0.144	0.143	0.163	0.133	0.145	0.150	0.124	0.124	0.138
30	0.162	0.162	0.159	0.156	0.151	0.179	0.138	0.146	0.158	0.130	0.130	0.142
45	0.178	0.177	0.171	0.173	0.157	0.186	0.145	0.153	0.161	0.142	0.142	0.153
60	0.182	0.180	0.180	0.181	0.163	0.197	0.154	0.157	0.163	0.147	0.147	0.159

Tabla F.5. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto B en SA Acetatos pH=4.5

Tiempo (min)	% Disuelto en SA Acetatos											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	61.84	59.31	63.86	59.31	60.83	60.83	74.20	73.59	74.81	68.75	68.14	79.66
15	69.85	68.83	72.38	68.32	69.84	74.85	78.40	82.60	83.21	73.55	73.54	82.06
20	74.31	74.77	75.85	72.79	72.32	82.28	80.78	87.94	90.93	75.33	75.32	83.84
30	81.67	81.64	80.26	78.67	76.25	90.14	83.72	88.53	95.64	78.86	78.85	86.19
45	89.44	88.93	86.09	86.93	79.16	93.54	87.79	92.61	97.38	85.84	85.84	92.59
60	91.37	90.37	90.42	90.78	82.04	98.82	92.98	94.91	98.53	88.72	88.72	96.05

Tabla F.6. Curvas patrón utilizadas para el producto B en SA Acetatos pH=4.5

Curva Patrón		
Conc. (µg/mL)	Abs	Abs
	Unidades 1 - 6	Unidades 7 - 12
1	0.040	0.034
2	0.080	0.066
3	0.118	0.098
4	0.160	0.133
6	0.240	0.200
7	0.279	0.233
m	0.0399	0.0333
b	-0.0003	-0.0004
r	0.9999	0.9999

3. Perfiles de disolución en solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8

Tabla F.7. Absorbancias de cada unidad del producto B en SA Fosfatos pH=6.8

Tiempo (min)	Absorbancia (λ 250 nm)											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	0.074	0.080	0.086	0.085	0.087	0.083	0.089	0.105	0.101	0.094	0.082	0.093
15	0.087	0.094	0.100	0.098	0.101	0.097	0.092	0.116	0.111	0.100	0.096	0.105
20	0.092	0.102	0.104	0.104	0.105	0.102	0.106	0.121	0.120	0.107	0.102	0.111
30	0.101	0.110	0.113	0.111	0.114	0.111	0.109	0.126	0.125	0.114	0.110	0.120
45	0.109	0.120	0.125	0.123	0.124	0.122	0.119	0.134	0.137	0.126	0.120	0.125
60	0.115	0.124	0.125	0.126	0.126	0.125	0.123	0.134	0.139	0.126	0.124	0.131

Tabla F.8. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto B en SA Fosfatos pH=6.8

Tiempo (min)	% Disuelto en SA Fosfatos											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	44.78	48.29	51.80	51.21	52.38	50.04	55.55	65.42	62.95	58.64	51.24	58.02
15	52.31	56.40	59.91	58.74	60.49	58.15	57.39	72.13	69.05	62.30	59.78	65.34
20	55.17	60.98	62.20	62.18	62.78	61.02	65.84	75.15	74.49	66.53	63.41	68.97
30	60.28	65.52	67.31	66.15	67.89	66.12	67.64	78.14	77.48	70.71	68.19	74.35
45	64.77	71.14	74.05	72.89	73.51	72.30	73.56	82.87	84.58	77.81	74.11	77.31
60	68.11	73.36	74.05	74.56	74.62	73.97	75.90	82.87	85.75	77.81	76.45	80.82

Tabla F.9. Curvas patrón utilizadas para el producto B en SA Fosfatos pH=6.8

Curva Patrón		
Conc. (µg/mL)	Abs	Abs
	Unidades 1 - 6	Unidades 7 - 12
1	0.033	0.032
2	0.066	0.066
3	0.101	0.096
4	0.134	0.128
6	0.206	0.196
7	0.239	0.229
m	0.0345	0.0328
b	-0.0026	-0.0011
r	0.9998	0.9997

G. Perfiles de disolución del producto C por tableta.

En las siguientes tablas se muestran los resultados de los perfiles de disolución de cada tableta (unidad) evaluada del producto de prueba C, así como las curvas patrón respectivas, en cada uno de los medios de estudio.

1. Perfiles de disolución en HCl 0.1 N pH=1.2

Tabla G.1. Absorbancias de cada unidad del producto C en HCl 0.1 N

Tiempo (min)	Absorbancia ($\lambda=245$ nm)											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	0.184	0.179	0.179	0.173	0.172	0.179	0.181	0.184	0.176	0.178	0.184	0.175
15	0.185	0.182	0.183	0.176	0.178	0.187	0.177	0.189	0.177	0.183	0.191	0.178
20	0.184	0.183	0.181	0.176	0.175	0.185	0.178	0.188	0.179	0.182	0.191	0.178
30	0.188	0.184	0.184	0.180	0.175	0.185	0.178	0.19	0.18	0.182	0.192	0.179
45	0.188	0.186	0.184	0.176	0.176	0.184	0.182	0.19	0.179	0.186	0.19	0.178
60	0.187	0.184	0.182	0.177	0.176	0.186	0.182	0.191	0.179	0.186	0.191	0.18

Tabla G.2. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto C en HCl 0.1 N

Tiempo (min)	% Disuelto en HCl 0.1 N											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	100.90	98.11	98.11	94.76	94.20	98.11	95.54	97.12	92.90	93.96	97.12	92.38
15	101.46	99.77	100.32	96.42	97.52	102.53	93.45	99.74	93.43	96.57	100.78	93.94
20	100.91	100.32	99.23	96.42	95.87	101.44	93.97	99.22	94.46	96.05	100.78	93.94
30	103.08	100.86	100.85	98.58	95.87	101.44	93.97	100.24	94.97	96.05	101.29	94.46
45	103.08	101.93	100.85	96.44	96.41	100.90	96.00	100.24	94.47	98.08	100.28	93.95
60	102.55	100.87	99.79	96.97	96.41	101.97	96.00	100.74	94.47	98.08	100.78	94.95

Tabla G.3. Curvas patrón utilizadas para el producto C en HCl 0.1 N

Curva Patrón		
Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Abs	
	Unidades 1 -6	Unidades 7 - 12
1	0.038	0.037
2	0.076	0.078
3	0.115	0.114
4	0.146	0.153
6	0.222	0.232
7	0.255	0.266
m	0.0361	0.0383
b	0.0034	-0.0001
r	0.9994	0.9997

2. Perfiles de disolución en solución amortiguadora de acetatos pH=4.5

Tabla G.4. Absorbancias de cada unidad del producto C en SA Acetatos pH=4.5

Tiempo (min)	Absorbancia (λ 250 nm)											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	0.111	0.134	0.146	0.134	0.122	0.159	0.133	0.137	0.133	0.142	0.149	0.148
15	0.131	0.153	0.156	0.156	0.144	0.166	0.155	0.148	0.145	0.156	0.157	0.154
20	0.142	0.162	0.162	0.164	0.156	0.167	0.156	0.151	0.151	0.158	0.158	0.158
30	0.147	0.163	0.163	0.164	0.158	0.167	0.161	0.153	0.153	0.16	0.16	0.156
45	0.152	0.165	0.164	0.161	0.159	0.167	0.155	0.155	0.161	0.16	0.158	0.159
60	0.154	0.165	0.164	0.16	0.158	0.167	0.155	0.155	0.161	0.162	0.16	0.161

Tabla G.5. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto C en SA Acetatos pH=4.5

Tiempo (min)	% Disuelto en SA Acetatos											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	67.57	81.90	89.38	81.90	74.42	97.48	81.07	83.50	81.07	86.53	90.77	90.17
15	79.91	93.62	95.55	95.47	87.99	101.80	94.28	90.10	88.27	94.93	95.57	93.77
20	86.63	99.12	99.21	100.36	95.32	102.41	94.87	91.88	91.84	96.12	96.17	96.14
30	89.65	99.72	99.82	100.36	96.53	102.41	97.81	93.06	93.02	97.30	97.35	94.97
45	92.64	100.92	100.41	98.56	97.13	102.41	94.32	94.22	97.68	97.30	96.18	96.71
60	93.83	100.92	100.41	97.97	96.54	102.41	94.32	94.22	97.68	98.45	97.33	97.87

Tabla G.6. Curvas patrón utilizadas para el producto C en SA Acetatos pH=4.5

Curva Patrón		
Conc. (µg/mL)	Abs	
	Unidades 1 -6	Unidades 7 - 12
1	0.035	0.033
2	0.067	0.064
3	0.099	0.100
4	0.134	0.134
6	0.197	0.199
7	0.229	0.232
m	0.0324	0.0333
b	0.0026	-0.0007
r	0.9999	0.9998

3. Perfiles de disolución en solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8

Tabla G.7. Absorbancias de cada unidad del producto C en SA Fosfatos pH=6.8

Tiempo (min)	Absorbancia (λ 250 nm)											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	0.110	0.123	0.122	0.126	0.109	0.118	0.115	0.105	0.126	0.12	0.109	0.120
15	0.123	0.134	0.131	0.138	0.118	0.131	0.126	0.116	0.134	0.128	0.123	0.128
20	0.129	0.14	0.136	0.144	0.122	0.135	0.129	0.119	0.14	0.132	0.124	0.134
30	0.135	0.147	0.139	0.146	0.126	0.141	0.138	0.129	0.148	0.139	0.132	0.138
45	0.137	0.147	0.143	0.15	0.128	0.143	0.138	0.131	0.148	0.141	0.133	0.143
60	0.137	0.149	0.144	0.151	0.129	0.145	0.141	0.137	0.15	0.141	0.134	0.143

Tabla G.8. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto C en SA Fosfatos pH=6.8

Tiempo (min)	% Disuelto en SA Fosfatos											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	68.12	76.28	75.65	78.17	67.49	73.14	71.17	64.90	78.06	74.30	67.41	74.30
15	76.20	83.12	81.25	85.63	73.08	81.23	77.99	71.73	83.02	79.26	76.09	79.26
20	79.90	86.82	84.33	89.32	75.55	83.69	79.83	73.57	86.71	81.72	76.71	82.95
30	83.55	91.08	86.16	90.54	77.99	87.35	85.31	79.65	91.57	85.98	81.57	85.38
45	84.76	91.08	88.57	92.96	79.19	88.55	85.31	80.85	91.57	87.18	82.17	88.39
60	84.76	92.28	89.17	93.55	79.79	89.75	87.09	84.43	92.76	87.18	82.77	88.39

Tabla G.9. Curvas patrón utilizadas para el producto C en SA Fosfatos pH=6.8

Conc. (µg/mL)	Curva Patrón	
	Abs	Abs
	Unidades 1 - 6	Unidades 7 -12
1	0.034	0.033
2	0.065	0.066
3	0.098	0.100
4	0.131	0.129
6	0.195	0.195
7	0.226	0.227
m	0.0322	0.0322
b	0.0016	0.0014
r	0.9999	0.9998

H. Perfiles de disolución del producto D por tableta.

En las siguientes tablas se muestran los resultados de los perfiles de disolución de cada tableta (unidad) evaluada del producto de prueba D, así como las curvas patrón respectivas, en cada uno de los medios de estudio.

1. Perfiles de disolución en HCl 0.1 N pH=1.2

Tabla H.1. Absorbancias de cada unidad del producto D en HCl 0.1 N

Tiempo (min)	Absorbancia (λ 245 nm)											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	0.137	0.121	0.122	0.144	0.133	0.125	0.159	0.159	0.193	0.163	0.161	0.158
15	0.147	0.131	0.132	0.152	0.143	0.140	0.161	0.167	0.194	0.166	0.17	0.169
20	0.150	0.149	0.142	0.156	0.153	0.142	0.171	0.180	0.197	0.174	0.175	0.178
30	0.160	0.155	0.148	0.154	0.152	0.151	0.181	0.186	0.197	0.184	0.182	0.187
45	0.163	0.152	0.155	0.153	0.151	0.151	0.191	0.191	0.197	0.187	0.186	0.193
60	0.162	0.156	0.154	0.156	0.151	0.151	0.195	0.197	0.200	0.193	0.189	0.197

Tabla H. 2. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto D en HCl 0.1 N

Tiempo (min)	% Disuelto en HCl 0.1 N											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	89.49	78.96	79.62	94.09	86.85	81.59	84.22	84.22	102.44	86.37	85.29	83.69
15	96.00	85.47	86.13	99.30	93.37	91.36	85.28	88.47	102.98	87.96	90.07	89.52
20	97.93	97.08	92.58	101.88	99.82	92.65	90.54	95.30	104.55	92.16	92.70	94.25
30	104.32	100.91	96.41	100.61	99.18	98.40	95.74	98.42	104.55	97.36	96.34	98.93
45	106.21	99.02	100.83	99.97	98.55	98.40	100.88	100.99	104.55	98.91	98.40	102.02
60	105.59	101.52	100.21	101.85	98.55	98.40	102.92	104.05	106.08	101.96	99.92	104.06

Tabla H.3. Curvas patrón utilizadas para el producto D en HCl 0.1 N

Curva Patrón		
Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Abs	Abs
	Unidades 1 - 6	Unidades 7 - 12
1	0.032	0.039
2	0.063	0.078
3	0.092	0.114
4	0.124	0.154
6	0.186	0.227
7	0.216	0.266
m	0.0307	0.0376894
b	0.001	0.0018571
r	0.9999	0.9999

2. Perfiles de disolución en solución amortiguadora de acetatos pH=4.5

Tabla H.4. Absorbancias de cada unidad del producto D en SA Acetatos pH=4.5

Tiempo (min)	Absorbancia (λ 250 nm)											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	0.153	0.153	0.15	0.155	0.153	0.154	0.149	0.146	0.147	0.153	0.147	0.149
15	0.152	0.154	0.144	0.152	0.155	0.152	0.154	0.158	0.153	0.165	0.155	0.157
20	0.147	0.154	0.152	0.154	0.156	0.154	0.157	0.158	0.156	0.163	0.156	0.158
30	0.15	0.153	0.152	0.153	0.156	0.152	0.16	0.159	0.157	0.163	0.157	0.159
45	0.151	0.154	0.151	0.153	0.157	0.154	0.166	0.161	0.158	0.163	0.157	0.159
60	0.147	0.154	0.152	0.152	0.156	0.150	0.163	0.161	0.161	0.164	0.159	0.161

Tabla H.5. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto D en SA Acetatos pH=4.5

Tiempo (min)	% Disuelto en SA Acetatos pH=4.5											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	102.53	102.53	100.53	103.86	102.53	103.19	90.96	89.10	89.72	93.43	89.72	90.96
15	101.87	103.19	96.59	101.88	103.84	101.88	94.02	96.46	93.40	100.79	94.62	95.86
20	98.61	103.19	101.80	103.19	104.50	103.18	95.84	96.46	95.22	99.58	95.23	96.47
30	100.55	102.54	101.80	102.54	104.50	101.89	97.65	97.06	95.82	99.58	95.83	97.07
45	101.19	103.18	101.16	102.54	105.13	103.17	101.21	98.25	96.41	99.58	95.83	97.07
60	98.66	103.18	101.79	101.91	104.50	100.64	99.45	98.25	98.18	100.17	97.01	98.25

Tabla H.6. Curvas patrón utilizadas para el producto D en SA Acetatos pH=4.5

Conc. (µg/mL)	Curva Patrón	
	Abs	Abs
	Unidades 1 - 6	Unidades 7 - 12
1	0.028	0.034
2	0.060	0.067
3	0.091	0.100
4	0.120	0.135
6	0.181	0.197
7	0.211	0.230
m	0.0304	0.0326
b	-0.0013	0.0021
r	0.9999	0.9997

3. Perfiles de disolución en solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8

Tabla H.7. Absorbancias de cada unidad del producto D en SA Fosfatos pH=6.8

Tiempo (min)	Absorbancia (λ 250 nm)											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	0.109	0.108	0.110	0.106	0.110	0.112	0.108	0.107	0.113	0.108	0.107	0.101
15	0.121	0.122	0.118	0.114	0.117	0.129	0.118	0.118	0.121	0.12	0.117	0.112
20	0.123	0.123	0.122	0.122	0.123	0.130	0.122	0.121	0.126	0.124	0.121	0.122
30	0.133	0.125	0.129	0.121	0.125	0.135	0.126	0.124	0.131	0.128	0.124	0.12
45	0.129	0.127	0.129	0.126	0.128	0.135	0.128	0.128	0.136	0.138	0.128	0.122
60	0.131	0.131	0.137	0.130	0.132	0.139	0.132	0.131	0.129	0.134	0.13	0.122

Tabla H.8. Porcentaje disuelto de cada unidad del producto D en SA Fosfatos pH=6.8

Tiempo (min)	% Disuelto en SA Fosfatos pH=6.8											
	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U 9	U 10	U 11	U 12
10	69.83	69.19	70.48	67.91	70.48	71.76	69.43	68.80	72.59	69.43	68.80	65.00
15	77.45	78.08	75.55	72.99	74.92	82.55	75.69	75.68	77.59	76.94	75.05	71.89
20	78.71	78.71	78.07	78.02	78.69	83.18	78.16	77.54	80.69	79.41	77.53	78.08
30	84.93	79.95	82.42	77.40	79.94	86.29	80.62	79.38	83.76	81.87	79.37	76.86
45	82.47	81.19	82.42	80.48	81.78	86.29	81.83	81.81	86.79	87.94	81.80	78.07
60	83.69	83.62	87.30	82.91	84.22	88.73	84.23	83.61	82.59	85.53	83.00	78.07

Tabla H. 9. Curvas patrón utilizadas para el producto D en SA Fosfatos pH=6.8

Curva Patrón		
Conc. (µg/mL)	Abs	Abs
	Unidades 1 - 6	Unidades 7 - 12
1	0.032	0.031
2	0.065	0.061
3	0.092	0.094
4	0.126	0.126
6	0.188	0.190
7	0.222	0.222
m	0.0315	0.0320
b	0.0001	-0.0019
r	0.9995	0.9999