



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH=6.8 DE DOS PRODUCTOS
COMERCIALES CONTENIENDO DEXAMETASONA CUANTIFICADOS POR
HPLC.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA**

P R E S E N T A

YOLANDA JIMÉNEZ NICOLÁS



MÉXICO, D.F.

2010



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 Profesor: **INÉS FUENTES NORIEGA**

VOCAL Profesor: **HELGI HELEN JUNG COOK**

SECRETARIO Profesor: **SOFIA MARGARITA RODRIGUEZ ALVARADO**

1er SUPLENTE Profesor: **MARÍA DE LOURDES MAYET CRUZ**

2° SUPLENTE Profesor: **LUIS JESÚS GARCÍA AGUIRRE**

SITIO DONDE SE REALIZÓ EL TEMA:

**FACULTAD DE QUÍMICA, CONJUNTO E
LABORATORIOS 112 Y 113. BIOFARMACIA**

ASESOR DEL TEMA: **INÉS FUENTES NORIEGA** _____

SUSTENTANTE: **YOLANDA JIMÉNEZ NICOLÁS** _____

1.0	Introducción	1
1.1	Objetivos.....	2
2.0	Generalidades	3
2.1	Proceso de disolución.....	3
2.2	Disolución.....	4
2.3	Absorción y velocidad de disolución y de difusión del principio activo en los medios biológicos.....	5
2.4	Factores que afectan la velocidad de disolución.....	7
2.4.1	Factores fisicoquímicos del fármaco.....	7
2.4.2	Factores de la forma farmacéutica.....	8
2.4.3	Factores que dependen del medio de disolución.....	9
2.4.4	Factores que dependen del sistema de disolución.....	10
2.5	Aparatos empleados.....	12
2.6	Perfil de disolución.....	15
2.7	Evaluación de perfiles de disolución.....	16
2.8	Sistema de clasificación biofarmacéutica.....	17
2.8.1	Solubilidad.....	17
2.8.2	Permeabilidad.....	17
2.8.3	Disolución.....	18
2.9	Cromatografía.....	18
2.10	Monografía de la Dexametasona.....	21
3.0	Parte experimental	25
3.1.1	Material.....	25
3.1.2	Estándar empleado.....	25
3.1.3	Sustancias y reactivos.....	25
3.1.4	Equipo utilizado.....	25
3.2	Medicamentos estudiados.....	26
3.3	Pruebas de control de calidad.....	26
3.3.1	Peso promedio.....	26
3.3.2	Valoración.....	26
3.3.3	Cromatografía de Líquidos de alta resolución.....	27
3.3.4	Preparación de la referencia.....	27
3.3.5	Preparación de la muestra.....	27
3.4	Validación del método analítico.....	28
3.4.1	Validación del sistema.....	28
3.4.1.1	Linealidad.....	29
3.4.1.2	Precisión.....	30
3.4.2	Validación del método.....	31
3.4.2.1	Linealidad.....	31
3.4.2.2	Precisión.....	32
3.4.2.3	Repetibilidad.....	32
3.4.2.4	Reproducibilidad.....	32
3.4.2.5	Exactitud.....	33
3.5	Selectividad.....	33
3.6	Estabilidad de la muestra.....	34

3.7	Influencia del filtro.....	34
3.8	Estudio de perfiles de disolución.....	35
3.8.1	Condiciones.....	35
3.8.2	Procedimiento.....	36
3.8.3	Cálculos que se siguieron.....	36
4.0	Resultados y análisis de resultados.....	37
4.1.1	Peso promedio.....	37
4.2	Valoración.....	37
4.2.1	Validación del método analítico.....	38
4.2.1	Validación del Sistema.....	38
4.2.2.1	Linealidad.....	38
4.2.1.2	Precisión del Sistema.....	40
4.2.2	Validación del método.....	40
4.2.2.1	Linealidad.....	40
4.2.2.2	Precisión.....	43
4.2.2.3	Repetibilidad.....	43
4.2.2.4	Reproducibilidad.....	45
4.2.2.5	Exactitud.....	47
4.2.2.6	Selectividad.....	48
4.3	Estabilidad de la muestra.....	50
4.4	Influencia del filtro.....	51
4.5	Perfiles de Disolución.....	52
5.0	Conclusiones.....	56
6.0	Bibliografía.....	57

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1 Aparatos de disolución.....	12
Tabla 2 Clasificación Biofarmacéutica.....	18
Tabla 3 Solubilidad de la Dexametasona.....	22
Tabla 4 Medicamentos estudiados.....	26
Tabla 5 Condiciones Cromatográficas.....	27
Tabla 6 Elaboración de la curva de calibración.....	29
Tabla 7 Condiciones cromatográficas.....	30
Tabla 8 Elaboración de la curva de calibración.....	32
Tabla 9 Pesos promedio de dexametasona tabletas 0.5mg de dos productos comerciales.....	37
Tabla 10 Resultados de valoración de dos productos comerciales conteniendo dexametasona 0.5mg.....	37
Tabla 11 Linealidad del sistema para la cuantificación de Dexametasona en medio de fosfatos pH 6.8.....	38
Tabla 12 Precisión del sistema para Dexametasona en medio de fosfatos pH 6.8.....	40
Tabla 13 Linealidad del método de tabletas de Dexametasona 0.5mg, producto ALIN, Lote: ZFG601.....	41
Tabla 14 Linealidad del método de tabletas de Dexametasona 0.5mg, producto DEXAGRIN, Lote: 61066.....	42
Tabla 15 Repetibilidad del método en tabletas de Dexametasona 0.5mg, producto ALIN lote: ZFG601.....	44
Tabla 16 Repetibilidad del método en tabletas de Dexametasona 0.5mg, producto DEXAGRIN Lote: 61066.....	44
Tabla 17 Reproducibilidad del método en tabletas de Dexametasona 0.5mg, producto ALIN lote: ZFG601.....	46
Tabla 18 Reproducibilidad del método en tabletas de Dexametasona 0.5mg, producto DEXAGRIN lote: 61066.....	46
Tabla 19 Exactitud del método en tabletas de Dexametasona 0.5mg, producto ALIN lote: ZFG601.....	47

INDICE DE TABLAS.

	Página
Tabla 20 Exactitud del método en tabletas de Dexametasona 0.5mg, producto DEXAGRIN lote: 61066.....	47
Tabla 21 Longitudes de onda de un barrido espectrofotométrico realizado de 200 a 300nm de los productos estudiados.....	48
Tabla 22 Estabilidad de la muestra en las condiciones de estudio del perfil de disolución.....	51
Tabla 23 Influencia del filtro.....	51
Tabla 24 Promedio del % Disuelto de 12 tabletas de dexametasona 0.5mg de dos lotes diferentes, marca ALIN.....	52
Tabla 25 Promedio del % Disuelto de 12 tabletas de dexametasona 0.5mg de dos lotes diferentes, marca DEXGRIN.....	53

INDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1	Aparato I. Canastilla..... 14
Figura 2	Formula estructural de la Dexametasona..... 21
Figura 4	Linealidad del sistema para la cuantificación de Dexametasona en medio de fosfatos pH 6.8..... 39
Figura 5	Linealidad del Método. ALIN Tabletás de Dexametasona de 0.5mg. Lote: ZFG601..... 41
Figura 6	Linealidad del Método. DEXAGRIN Tabletás de Dexametasona de 0.5mg. Lote: 61066..... 42
Figura 7	Comparación de Linealidad del Método los dos productos estudiados..... 43
Figura 8	Cromatograma del blanco en medio de fosfatos a pH 6.8 48
Figura 9	Cromatograma del estándar de dexametasona en medio de fosfatos a pH 6.8..... 49
Figura 10	Cromatograma del producto farmacéutico Alin lote 61066 en medio de fosfatos a pH 6.8..... 49
Figura 11	Cromatograma del producto farmacéutico Dexa-grin lote ZFG601 en medio de fosfatos a pH 6.8..... 50
Figura 12	Comparación de los perfiles de disolución de dos lotes marca ALIN..... 53
Figura 13	Comparación de los perfiles de disolución de dos lotes marca DEXAGRIN..... 54
Figura 14	Comparación de los perfiles de disolución de dos productos comerciales marca ALIN y DEXAGRIN..... 55

1.0 INTRODUCCIÓN

La dexametasona es un glucocorticoide sintético con acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras por inhibición de la infiltración leucocitaria en el lugar de la inflamación, interfiriendo en la función de los mediadores de la respuesta inflamatoria y supresión de la respuesta inmune humoral.

La absorción de un fármaco desde una forma farmacéutica sólida tras la administración oral depende de la liberación del fármaco, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y su permeabilidad en el tracto gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del rendimiento *in vivo*. Es por ello que la prueba de disolución para las formas farmacéuticas sólidas se emplea para evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote, guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y asegurar la calidad y el rendimiento del producto después de ciertas modificaciones, como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el escalamiento del proceso de fabricación.

En la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, se establecen los requisitos para llevar a cabo la evaluación de los perfiles de disolución en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata y en la guía de la FDA Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata en base al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico. (Waiver of *In vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biofarmaceutics classification system); establece que cuando la disolución *in vivo* de una forma farmacéutica oral sólida 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 magnitud de la absorción del fármaco dependan de la disolución y/o el tiempo de tránsito gastrointestinal, por lo que bajo tales circunstancias, es posible que no sea necesaria la

demostración de Biodisponibilidad o Bioequivalencia in vivo para los fármacos que contienen principios activos clase I (alta solubilidad, alta permeabilidad). Se ha propuesto que para los fármacos clase III (alta solubilidad, baja permeabilidad) la disolución también podría ser un sustituto de la bioequivalencia, ya que la permeabilidad a través de la membrana intestinal, sería el paso limitante de la velocidad de absorción del medicamento, por lo que la biodisponibilidad no es dependiente de las propiedades de liberación del fármaco, si estos son de disolución rápida.

La FDA propone exentar a un nuevo medicamento de clase I de las pruebas de bioequivalencia si en la prueba de disolución a tres pH diferentes muestra una velocidad rápida, es decir un 85% disuelto antes de los 30 minutos.

La OMS (Organización Mundial de la Salud) considera a la dexametasona como un fármaco de alta solubilidad pero en permeabilidad no está exactamente establecido por lo que de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) puede ser clase I o III.

Se llevo acabo el estudio de perfiles de disolución en tabletas de Dexametasona de 0.5mg. La presentación farmacéutica de referencia es el Decadrón, pero debido a que se encuentra descontinuado en el mercado mexicano se decidió llevar acabo el estudio de perfiles de disolución de dos productos comerciales diferentes cuyas marcas son (Alin y Dexagrin) y en dos lotes diferentes de cada una de las presentaciones en uno de los tres medios de disolución (solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8), utilizando disolutor aparato I, a 100 rpm, 37°C

1.1 Objetivos

- Desarrollar un método analítico para cuantificar la Dexametasona en medio de fosfatos a pH 6.8 por medio de CLAR.
- Validar el método analítico para cuantificar la Dexametasona.
- Realizar los perfiles de disolución correspondientes y comparar dos productos comerciales conteniendo 0.5mg de Dexametasona tabletas en medio de fosfatos pH 6.8.

2.0 GENERALIDADES

2.1 Proceso de disolución

La actividad terapéutica es el resultado de una serie de fenómenos consecutivos a la administración de un medicamento. Estos fenómenos dependen de la calidad biofarmacéutica uniforme y reproducible del producto el cual constituye su evolución temporal “in vivo”, pero dependen también del estado fisiopatológico del individuo al que se administra este medicamento existiendo así una interacción permanente entre ambos factores.

Para que un fármaco pueda ejercer su efecto terapéutico debe ser absorbido, distribuido, biotransformado y excretado por el organismo.

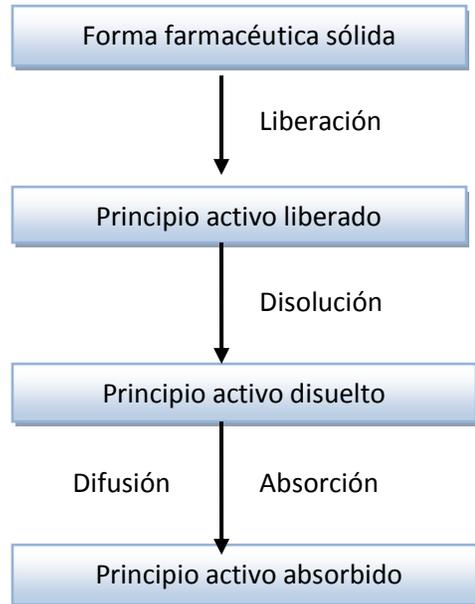
Para entrar al torrente sanguíneo un fármaco debe ser adsorbido de su sitio de administración. El índice y la eficiencia de la absorción difieren dependiendo de la vía de administración; siendo de nuestro interés la administración oral, la cual puede verse afectada por diversas causas ya que el fármaco es sometido al proceso digestivo de forma semejante al que sufren los alimentos.

2.2 Disolución

La disolución es un proceso por el cual un sólido interacciona con un solvente para dar una solución en la cual existe una transferencia de masa. Cuando el fármaco se encuentra dentro de una formulación sólida, los procesos de disolución se verán modificados debido a los componentes de la misma.

La prueba de disolución, es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba.

PROCESO DE DISOLUCIÓN



Aspectos Históricos^{1,8,9}.

1987-Noyes y Whitney publican la teoría de la velocidad de disolución.

1904-Nemsty Brunner establecen la relación entre la constante de la velocidad de disolución y el coeficiente de difusión.

1931-Hixon y Crowell desarrollan la ley de difusión de raíz cúbica.

1934-La Farmacopea Helvética de Suiza, es el primer cuerpo regulatorio que introduce una prueba de desintegración de tabletas.

1950-La prueba de desintegración se oficializa en la USP XIV.

1958-Se desarrolla el método de botella rotatoria para estudiar las formulaciones de liberación prolongada.

En los años 60s:

Se reconoce que la desintegración es un proceso esencial para la biodisponibilidad.

El Panel conjunto USP-NF reconoce la necesidad de una prueba de disolución estandarizada.

La USP experimenta con diversas canastillas y dispositivos de agitación.

1970-Aparece en la USP XVIII la primera prueba oficial de disolución.

La USP y la FDA enfatizan la necesidad de obtener una prueba de disolución estandarizada.

1975-La USP recomienda dos aparatos para las pruebas de disolución.

Aparato 1 (canastilla) y Aparato 2 (paleta)

1978-La USP establece el uso de Calibradores.

La USP publica un estudio para tres Calibradores: Prednisona (desintegrable), Ácido salicílico (no desintegrable), y Nitrofurantoina (desintegrable).

A partir de 1980 la disolución llegó a ser esencial para el desarrollo y evaluación de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata. En esa época se realizaron ciertas consideraciones para simular in vitro las condiciones in vivo como son: pH cercano a 1 para el estómago, pH entre 4-5 para el duodeno y gradualmente incrementa el pH a alcalino para el tracto intestinal restante.

1990-Se incorpora a la USP XXII aparatos 3,4, 5, 6 y 7.

La disolución tiene un papel importante en la liberación de fármacos de formas farmacéuticas. Esta es una herramienta importante para caracterizar la calidad biofarmacéutica de un producto en los diferentes estados de su ciclo de vida.

2.3 Absorción y velocidad de disolución y de difusión del principio activo en los medios biológicos^{8,9}.

La velocidad de disolución se define como la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interface líquido/sólido, temperatura y condición del solvente.

La ecuación de Noyes y Whithney muestra que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie efectiva del principio activo en contacto con el disolvente.

dC/dt = Velocidad de disolución

A = Superficie de intercambio entre el producto no disuelto y el disolvente.

C_s = Concentración de fármaco en la capa de disolvente que rodea el principio activo.

C = Cantidad de principio disuelto a tiempo t en el volumen total de disolvente.

k = Constante de velocidad de disolución.

En la ecuación anterior se observa la influencia de la diferencia entre C_s y C sobre la velocidad de disolución. Si el principio activo no es rápidamente absorbido después de la disolución, su concentración en el volumen total de disolvente tiende hacia la concentración de saturación (C_s) y toda disolución posterior se encuentra retardada. La absorción del principio activo está entonces limitada por su velocidad de difusión en el medio y en la membrana. Si por el contrario, el principio activo se absorbe más rápido de lo que se disuelve, el término C es despreciable frente a C_s y la disolución se produce en condiciones tales que la velocidad de absorción del fármaco está limitada por su velocidad de disolución.

Si el valor de C_s puede ser incrementado, la velocidad de disolución aumenta de manera paralela por lo que se comprende el interés de las modificaciones fisicoquímicas sobre el principio activo.

2.4 Factores que afectan la velocidad de disolución ^{8,9}

2.4.1 Factores fisicoquímicos del fármaco:

- ❖ **Tamaño de partícula.** El área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de partículas por lo que pueden lograrse velocidades de disolución mayores. No obstante, el simple aumento del área de superficie de la droga no siempre garantiza un aumento equivalente a la velocidad de disolución. Más bien es el aumento del área expuesta al medio de disolución y no el área de superficie absoluta lo que es directamente proporcional a la velocidad de disolución.
- ❖ **Forma cristalina o amorfa.** Las partículas sólidas se presentan en forma cristalina o amorfa, los cristales tienen una forma definida según los sistemas cristalográficos establecidos y a pesar de que a menudo es difícil identificar el sistema cristalino las sustancias cristalinas lo conservan incluso después de una trituration fina, puesto que la organización de las moléculas en la red permanece intacta. Los productos amorfos no poseen una estructura definida sino que presentan una irregularidad en tres dimensiones. Generalmente las sustancias amorfas son más solubles que los cristales. Se necesita mayor energía para arrancar una molécula de una red organizada en forma cristalina que para arrancarla del conjunto desorganizado de una estructura amorfa.
- ❖ **Influencia del polimorfismo.** Esto es cuando una sustancia puede cristalizar en varios sistemas cristalinos distintos en función de la temperatura, la presión y las condiciones de conservación.
- ❖ **pKa.** Está definido como el pH de una solución donde la mitad de las moléculas disueltas de principio activo están protonadas y la otra mitad no lo están.

Este es de gran ayuda para poder seleccionar el tipo de buffer y pH del medio de disolución.

- ❖ Solubilidad. La velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad del principio activo.
- ❖ Formación de sales. Las sustancias ionizadas son más solubles en agua que las no ionizadas. La formación de sales a partir de un principio activo tiene por finalidad transformar una sustancia, ácida o básica, poco ionizada y poco hidrosoluble, en una sal ionizada más hidrosoluble.
- ❖ Formación de ésteres. La preparación de ésteres a partir de ciertos principios activos permite modificar su solubilidad y su velocidad de disolución; en forma general lo que se consigue es un retardo de la disolución, para evitar una degradación del producto a nivel gástrico, para retardar o prolongar la acción de algunos fármacos o para enmascarar un sabor desagradable.
- ❖ Formación de solventes e hidratos

2.4.2 Factores de la forma farmacéutica ^{8,9}

- ❖ Interacción entre el fármaco y los excipientes. Esto es porque pueden alterar la velocidad de disolución de una droga pura en forma significativa cuando se mezcla con diversos aditivos durante el proceso de elaboración de preparados sólidos.
- ❖ Procesos de manufactura.
- ❖ Capacidad de humectación de la forma farmacéutica. Esta mejora las velocidades de disolución de las drogas escasamente solubles por medio de la adjudicación de propiedades hidrófilas a la superficie de los gránulos.
- ❖ Capacidad de penetración en el medio de disolución.
- ❖ Proceso de hinchazón
- ❖ Desintegración, disgregación

- ❖ Dureza de las tabletas. Hay una relación de competencia directa entre el efecto incrementador debido al aumento del área de superficie por medio del efecto de aplastamiento y el efecto inhibitor debido al aumento de unión de las partículas que causa un aumento de la densidad y la dureza y en consecuencia una reducción de la penetrabilidad del solvente.
- ❖ Condiciones de almacenamiento.
- ❖ Caducidad

2.4.3 Factores que dependen del medio de disolución ^{8,9}

- ❖ Mezcla de disolventes
- ❖ pH del medio y pKa del fármaco. La solución ácida tiende a desintegrar los comprimidos algo más rápidamente que el agua y por lo tanto puede incrementar la velocidad de disolución por medio del aumento del área de superficie efectiva.
- ❖ Tensión superficial. La tensión superficial tiene un efecto significativo sobre la velocidad de disolución de las drogas y su velocidad de liberación de preparados sólidos. Las sustancias tensoactivas y los agentes humidificantes reducen el ángulo de contacto y por lo tanto mejoran el proceso de penetración de la matriz por el medio de disolución.
- ❖ Volumen
- ❖ Temperatura. La solubilidad de las drogas depende de la temperatura, por lo que su control cuidadoso durante el proceso de disolución es muy importante y debe mantenerse dentro de un espectro de 0.5 grado. En general se mantiene una temperatura de 37 grados durante las determinaciones de disolución.

El efecto de las variaciones de la temperatura del medio de disolución depende principalmente de las curvas de temperatura/solubilidad de la droga y los excipientes en el preparado. Para una molécula disuelta, el coeficiente de difusión, D , depende de la temperatura T de acuerdo a la ecuación de Stokes.

$$D=kT/6$$

Donde k es la constante de Boltzmann y $(6$ es la fuerza de Stokes para una molécula esférica. (η es la viscosidad en poise o cgs y r es el radio de la molécula).

- ❖ Gases disueltos
- ❖ Viscosidad. En el caso de procesos de disolución controlados por difusión sería de esperar que la velocidad de disolución disminuyera con un aumento de la viscosidad. Sin embargo en el caso de los procesos de disolución controlados a nivel de la interfase la viscosidad debe tener poco efecto.

2.4.4 Factores del sistema de disolución ^{8,9}

Estos factores afectan la velocidad de erosión del preparado sólido intacto sobre las partículas, la dispersión de las partículas desintegradas, la homogeneidad del líquido de disolución y finalmente la reproducibilidad del sistema de una corrida a otra.

- ❖ Tipo de aparato
- ❖ Capacidad
- ❖ Geometría del disolutor
- ❖ Geometría del agitador
- ❖ Velocidad de agitación. Cuando se usa un dispositivo agitador, como la cesta, una paleta, un filtro giratorio etcétera, la velocidad de agitación genera un flujo que continuamente modifica la interface líquido-sólido entre el solvente y la droga en una forma similar a la velocidad de flujo en el aparato de disolución.

Para prevenir la turbulencia y mantener un flujo laminar reproducible, que es esencial para obtener resultados confiables, ya sea la velocidad de agitación o la velocidad de flujo, según el tipo de aparato empleado, debe mantenerse con un nivel relativamente bajo.

Los estudios del efecto de la agitación sobre la velocidad de reacciones heterogéneas llevó a la relación empírica entre la velocidad de disolución y la intensidad de agitación donde N es la velocidad de agitación, K es la velocidad de disolución y a y b son constantes. $K=a(N)^b$

Si el proceso de disolución es controlado por difusión, el valor de b debe ser de 1 o cercano a 1 de acuerdo con la teoría de Nernst-Brunner, que dice que el espesor de la película es inversamente proporcional a la velocidad de agitación. Sin embargo si el proceso de disolución es controlado puramente por una reacción inter-fase, la velocidad de agitación no tendría ninguna influencia sobre la disolución y b debe aproximarse a cero. Si están involucrados ambos procesos el valor de b debe caer entre 0 y 1.

Otros factores que afectan la correlación entre la agitación y la velocidad de disolución agitador, el recipiente de disolución y el calor de la solución del soluto.

- ❖ Vibración
- ❖ Calibración del equipo. Esto es necesario porque la prueba de disolución implica una serie de variables de origen diverso que afecta el patrón de flujo hidrodinámico de la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados repetibles de la prueba.

2.5 Aparatos empleados

El desarrollo de un método se debe hacer utilizando aparatos de disolución calibrados y siguiendo las recomendaciones descritas en la FEUM 9ª Edición 2009, en las diferentes guías de la FDA y la USP^{3,7,10}.

Los aparatos de disolución más empleados son el aparato 1 (método de canastilla) y el aparato 2 (método de paleta).

Los métodos de canastilla y paleta son simples, robustos, estándares, y se utilizan mundialmente.

Los aparatos 3, 4, 5, 6 y 7 deben usarse para un producto o forma farmacéutica en particular.

Tabla 1 Aparatos de disolución

Aparatos de Disolución	
Aparato 1	Canastilla: Productos de liberación inmediata/extendida y liberación retardada. (Cápsulas de gelatina dura y blanda, tabletas sin cubierta, tabletas con cubierta simple y cubierta entérica).
Aparato 2	Paleta: Productos de liberación inmediata/extendida, liberación retardada.
Aparato 3	Cilindro Oscilante: Productos de liberación extendida y liberación retardada.
Aparato 4	Celda de flujo continuo: Productos de liberación extendida y liberación retardada.
Aparato 5	Paleta sobre disco: Productos transdérmicos.
Aparato 6	Cilindro: Productos transdérmicos.
Aparato 7	Soporte de oscilación vertical: Productos transdérmicos y de liberación extendida.

Para Llevar acabo el estudio de los Perfiles de Disolución de la Dexametasona se empleó el Aparato I de la USP.

Aparato I⁴

El aparato I consta de un baño de agua y de seis unidades de prueba, donde cada una esta constituida por:

- ❖ Un vaso cilíndrico con tapa: el cual debe de ser de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 mm a 210 mm de alto y de 98 mm a 106 mm de diámetro interno con capacidad para 1000 mL; la tapa debe de estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua, el cual debe tener un ligero movimiento constante y mantener la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
- ❖ Un eje transmisor: este debe de ser de 6.3 mm a 6.5 mm o de 9.4 mm a 10.1 mm de diámetro, de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bamboleo. Debe de estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2.0mm de cualquier punto del eje vertical del vaso.
- ❖ Un regulador de velocidad de rotación: este debe mantener la velocidad de acuerdo a lo indicado para cada producto; generalmente entre 25 rpm y 150 rpm, y con una variación no mayor de ± 4.0 por ciento.
- ❖ Una canastilla: esta consta de dos partes; la parte superior está unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable tipo 316 con un orificio de salida de $2.0 \text{ mm} \pm 0.5$ de diámetro, se ajusta a la parte inferior por medio de tres grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla, debe mantenerse constante a $25 \text{ mm} \pm 2.0 \text{ mm}$ durante la prueba.

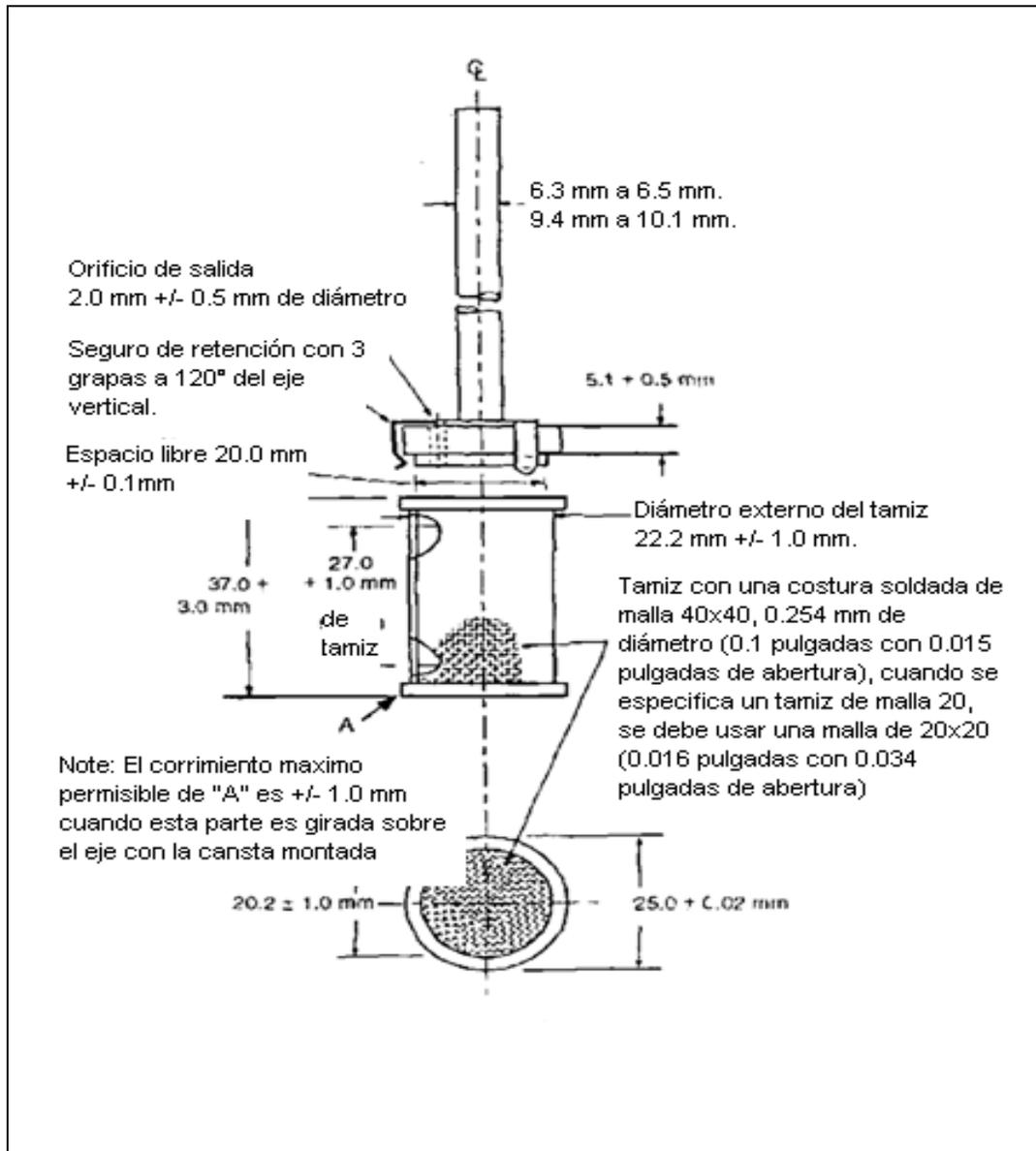


Figura 1. Aparato I. Canastilla.

2.6 Perfil de disolución

La prueba de perfil de disolución se lleva a cabo de acuerdo a lo indicado en la NOM-177-SSA1-1998.⁵

1. Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.
2. Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.
3. Durante la realización del perfil de disolución, los muestreos deben realizarse, dentro de los tiempos establecidos en el método de evaluación con una variación que no afecte los resultados de la prueba.
4. El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.
5. Para analizar el perfil de disolución se debe utilizar un método analítico debidamente validado.

2.7 Evaluación de perfiles de disolución

1. Los resultados obtenidos de cada tiempo de muestreo se interpolan en las curvas de calibración realizadas.
2. Se obtiene el porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación con respecto a la dosis nominal.
3. Se obtienen los porcentajes disueltos promedio y los coeficientes de variación.
4. Se grafican los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.
5. Para comparar la similitud de un perfil de disolución de un medicamento de prueba con respecto a uno de referencia se utiliza el Factor de similitud f_2 , método matemático descrito por Moore & Flanner.

El factor de similitud f_2 se utiliza si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes. Se considera que los perfiles de disolución son similares si el factor de similitud f_2 esta entre 50 y 100.

En casos en que el porcentaje de fármaco disuelto supera el 85% del valor declarado, dentro de los primeros quince minutos del ensayo, los perfiles pueden aceptarse como similares sin necesidad de una evaluación estadística adicional.

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

n=Número de tiempos de muestreo

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

P_t=Porcentaje disuelto en el tiempo t del medicamento de prueba

2.8 Sistema de clasificación biofarmacéutica ^{1,2,11}

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS es una estructura científica para clasificar a los fármacos basándose en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. El BCS para regular la velocidad y el grado de absorción de un fármaco de forma sólida de liberación inmediata de dosificación oral toma en cuenta tres factores principales: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal.

Los métodos recomendados para la determinación de la solubilidad, permeabilidad y disolución in vitro son las siguientes:

2.8.1 Solubilidad

Para clasificar a un fármaco de liberación inmediata, es necesario determinar su límite de solubilidad. Esto se consigue utilizando la dosificación más alta que se encuentre del fármaco. Un fármaco se considera altamente soluble cuando la dosis más alta es soluble en 250 mL o menos del medio acuoso en un rango de pH entre 1-7.5 a 37°C ±1°C.

2.8.2 Permeabilidad

El límite de permeabilidad para clasificar a un fármaco se basa indirectamente cuantificando el grado de absorción de fármaco en el organismo humano y directamente midiendo la velocidad de transferencia de masa a través de la membrana del intestino humano.

En ausencia de indicios de inestabilidad en las vías del tracto gastrointestinal; un fármaco es considerado como altamente permeable cuando el grado de absorción en el ser humano esta determinado en un 90% o más de la dosis administrada basado en una determinación del balance de masa o en comparación con una dosis de referencia vía intravenosa.

2.8.3 Disolución.

Un fármaco de liberación inmediata se considera de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad indicada en el marbete se disuelve dentro de 30 minutos, utilizando el aparato I a 100 rpm o el aparato II a 50 rpm en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: HCl 0.1 N o Líquido Gástrico Simulado sin enzima USP, un buffer de pH 4.5 y un buffer de pH 6.8 o Fluido Intestinal Simulado sin enzima USP.

La clasificación es la siguiente.

Tabla 2 Clasificación Biofarmacéutica

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

2.9 Cromatografía

La cromatografía es una técnica fisicoquímica que nos ayuda a separar y cuantificar los componentes de muestras complejas. Esta se basa en el intercambio de los solutos entre dos fases. Las fases empleadas en cromatografía se denominan fase móvil y fase estacionaria. La fase móvil fluye, arrastrando consigo los solutos, los cuales se reparten entre ambas fases.

En Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC, CLAE, CLAR), la fase estacionaria es un lecho estacionario de extensa superficie que se encuentra empacado dentro de un tubo. La fase móvil consiste en un disolvente o mezcla de estos que fluye sobre la fase estacionaria.

Características de esta técnica:

- ❖ Se opera en columna.
- ❖ Se trabaja por elución.
- ❖ Separa mezclas complejas y/o solutos muy parecidos.
- ❖ Es rápida (minutos)
- ❖ Usa poca muestra (μL)
- ❖ Utiliza instrumentación especial
- ❖ Trabaja a altas presiones
- ❖ Proporciona información cualitativa y cuantitativa.

Elementos de un Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución.¹⁶

1. Fuente de fase móvil. Se utilizan disolventes de alta pureza 99.8% conocidos como grado CLAR. Estos deben ser inertes, no tóxicos y adecuados con el detector que se utilice. Se requiere eliminar los gases disueltos en general oxígeno y nitrógeno ya que estos interfieren formando burbujas en los sistemas de detección.

En CLAR la fase móvil es un disolvente o mezcla de estos. Los disolventes más utilizados para fase normal son cloroformo, hexano y diclorometano y para fase reversa acetonitrilo, metanol y agua.

2. Sistema de bombeo. Se pueden utilizar bombas mecánicas (recíprocas y de desplazamiento), o bien bombas neumáticas. Con el sistema de bombeo se puede trabajar la separación de los compuestos por técnica isocrática o elución con gradiente.
3. Sistema de introducción de muestra. Para introducir la muestra al inyector normalmente las muestras sólidas se introducen disueltas en alguno de los disolventes que formen la fase móvil además de que las muestras no deben reaccionar con ningún componente de sistema y por medio de jeringas se carga en la válvula de inyección. Se inyectan del orden de 10 a 250 μL .

4. Sistema de separación. Esto se realiza a través de columnas analíticas las cuales se eligen basándose en la naturaleza de la fase estacionaria y el proceso de separación.
5. Sistema de detección. Estos miden alguna propiedad del eluyente, o del soluto generando una señal eléctrica la cual es proporcional a la concentración de soluto.
6. Los sistemas de detección pueden ser:
 - ❖ Espectroscópicos (Detector UV-Vis de λ fija o variable, detector de fluorescencia, detector de refractometría).
 - ❖ Electroquímicos (Conductímetro, Voltamperímetro, amperímetro o coulombímetro)
 - ❖ Acoplados (Espectrómetro de masas)
7. Sistema de registro. (Registradores, integradores o computadoras con tarjetas A/D).

2.10 Monografía de la Dexametasona ^{13,14,15}

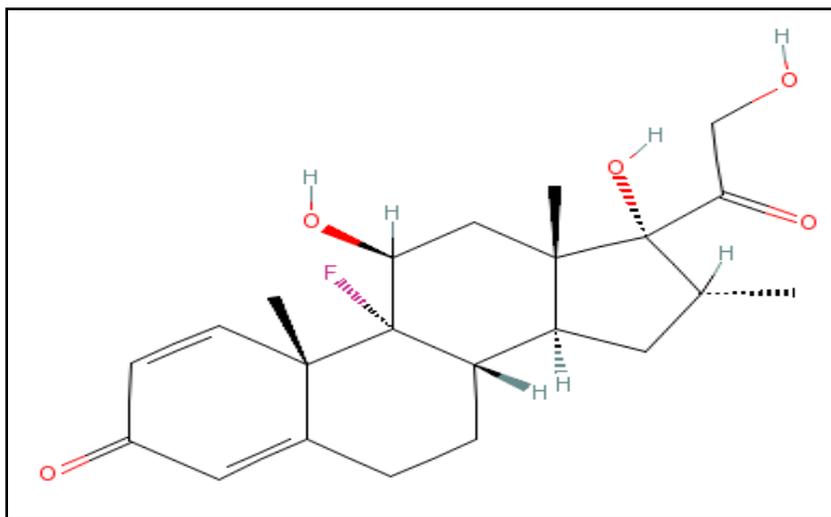


Figura 2. Formula estructural de la Dexametasona.

Nombre químico: 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona.

Formula Condensada: C₂₂H₂₉FO₅

Peso molecular: 392.45 g/mol

Descripción: Polvo cristalino, inodoro y de color blanco.

Punto de fusión: 263°C

pKa: 1.72

Coeficiente de partición: log P en n-octanol/agua 1.75

Solubilidad:

Tabla 3 Solubilidad de la Dexametasona

Solvente	Solubilidad
Acetona	Soluble
Metanol	Poco soluble
Cloroformo	1 en 65
Etanol	1 en 42
Agua destilada a 25°C	8.4 mg/100mL
Agua destilada a 37°C	11.6 mg/100mL

Indicaciones terapéuticas.

Trastornos en los que son deseables los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los corticosteroides especialmente para el tratamiento intensivo durante periodos cortos.

Farmacocinética y Farmacodinamia.

La dexametasona es un glucocorticoide 25 veces más potente que la hidrocortisona, tiene un menor efecto sobre la retención de sodio que ésta y sus derivados. Se liga a las proteínas del plasma el 68% con una vida media de 3 a 4 horas y vida media biológica de 36 a 54 horas. El volumen de distribución es 0.75 l/kg.

La dexametasona, al igual que los demás glucocorticoides, actúa a nivel celular ligándose a los receptores esteroides citoplásmicos intracelulares y ejerce su efecto antiinflamatorio a nivel de todos los tejidos, previniendo la respuesta tisular y la reacción en cascada del proceso inflamatorio por bloqueo en la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Su concentración en los tejidos estabiliza las enzimas lisosomales y actúa manteniendo la integridad capilar y evitando la migración de complejos inmunes de a través de las membranas del basamento.

Su efecto sobre los distintos componentes celulares del proceso inflamatorio se ejerce alterando la función de los monocitos, macrófagos y Linfocitos T. Durante la reacción antígeno anticuerpo previene la reacción del macrófago y del mastocito a los factores de migración y de la granulación de este último; asimismo inhibe la fagocitosis y digestión del antígeno.

La dexametasona se absorbe casi por completo cuando se administra por vía oral en forma de dexametasona base con una disponibilidad del $78 \pm 14\%$, se distribuye en casi todos los tejidos y líquidos corporales, se excreta el 2.6% por la orina.

Contraindicaciones.

Micosis sistémicas e hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Administración de vacunas de virus vivos. Las dosis elevadas de corticosteroides pueden causar aumento de la presión arterial, retención de sal y agua y aumento de la excreción de potasio.

La suspensión brusca del tratamiento puede causar insuficiencia adrenocortical secundaria. Al suspender un tratamiento prolongado con corticosteroides puede aparecer un síndrome de abstinencia que incluye fiebre, mialgias, artralgias y malestar general, aun cuando no haya signos de insuficiencia suprarrenal.

Reacciones secundarias o adversas.

Trastornos musculoesqueléticos, gastrointestinales cutáneos, neurológicos, endocrinológicos, oftálmicos, metabólicos, cardiovasculares. Retención de sodio, retención de líquidos, hipertensión arterial, debilidad muscular, gastritis y úlcera péptica, distensión abdominal, dermatitis alérgica, urticaria, convulsiones, irregularidades menstruales. Su uso prolongado determina deficiencia de la cicatrización de heridas, piel delgada y frágil, síndrome de Cushing, manifestación de la diabetes mellitus latente, aumento de peso, osteoporosis y riesgo de fracturas vertebrales por compresión.

Dosis y vía de administración oral.

Tabletas de 0.5 a 10 mg/día. La dosis debe mantenerse los días necesarios para obtener el efecto buscado, reduciendo paulatinamente la dosis hasta llegar a la dosis de sostén que varía entre 0.5 y 1.5 en términos generales.

La Dexametasona también se encuentra en las siguientes formas farmacéuticas.

Solución inyectable	Fosfato sódico de dexametasona equivalente a 4mg de fosfato de dexametasona.
Suspensión inyectable	21-isonicotinato de dexametasona equivalente a 8 mg de dexametasona.
Solución gotas Nasales	Fosfato sódico de dexametasona equivalente a 0.050g de fosfato de dexametasona.
Solución gotas oftálmicas.	Fosfato sódico de dexametasona equivalente a 0.90mg de fosfato de dexametasona.

Nombre Comercial.

Adrecort, Alin, Bexine, Cortidex, Cryometasona, Dexagrin, Dexicar, dibsona, Indarzona-N, Metax, Decadrón, Decadronal, Decorex, Taprodex, Taxyl, Polideltaxin.

3.0 PARTE EXPERIMENTAL

3.1.1 Material

3.1.2 Estándar empleado.

Estándar Secundario de Dexametasona Base. Lote: MP-511373. Pureza 99.82%.
Laboratorios Grin.

3.1.3 Sustancias y reactivos

- ❖ Acetonitrilo grado HPLC, Lote: ACN254, TECNOLAB.
- ❖ Hidróxido de sodio. Lote: 3131-73-2. JT Baker
- ❖ Metanol grado HPLC, Lote: MET267, TECNOLAB.
- ❖ Fosfato monobásico de potasio. JT BAKER.
- ❖ Agua destilada
- ❖ Agua desionizada.

3.1.4 Equipo utilizado

- ❖ Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución, Shimatzu LC-10AT, con detector UV-VIS. SCL 10^a.
- ❖ Espectrofotómetro Shimatzu Mod. UV-1601, serie 60121R.
- ❖ Balanza analítica Sartorius analytic Mod A21OP, serie 40040065.
- ❖ Potenciómetro Corning pH meter model 7, Termo Orion.
- ❖ Disolutor TDT-08L Marca: Pharma ALLIANCE GROUP.
- ❖ Desionizador Millipore.
- ❖ Sonicador Transsonic T70014.
- ❖ Termómetro.
- ❖ Cronómetro.
- ❖ Micropipeta Eppendor.
- ❖ Columna analítica Spherisorb S5ODS2

- ❖ Columna analítica μ Bondapak™ C18 Waters, 3.9 x 300 mm.
- ❖ Baño maría Lab-line Aquabath™.

3.2 Medicamentos Estudiados

Para el estudio se seleccionaron dos lotes de farmacia de similares y dos lotes de un producto genérico.

Tabla 4. Medicamentos estudiados.

Producto	Marca comercial	Lote 1	Lote 2
Dexametasona Tabletas de 0.5 mg.	DEXA-GRIN (Farmacia de similares)	61066	5K064
	ALIN (genérico)	ZFG601	ZEL601

3.3 Pruebas de control de calidad

Las pruebas descritas a continuación están basadas en la FEUM 9ª Edición 2008.

3.3.1 Peso promedio.

Se pesaron 20 tabletas de cada producto a estudiar, con precisión e individualmente y se calculó la masa promedio.

3.3.2 Valoración

Contiene no menos del 90.0% y no más del 110% de la cantidad de Dexametasona indicada en el marbete.

3.3.2.1 Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.

Tabla 5. Condiciones cromatográficas.

Cromatógrafo	Shimadzu LC-10AT
Detector	UV-VIS SCL 10A
Columna	μ Bondapack Waters, 3.9 x 300mm
Fase móvil	Acetonitrilo:Agua (3:5)
Velocidad de flujo	1 mL /min
Longitud de onda	254 nm
Volumen de inyección	100 μ L

3.3.2.2 Preparación de la referencia.

Pesar con exactitud 10.0 mg de Dexametasona base y colocarlo en un matraz aforado de 10 mL, disolver y llevar a volumen con una mezcla de metanol:agua (1:1). Tomar una alícuota de 1.0 mL y transferirlo a un matraz aforado de 10 mL y llevar a volumen con una mezcla de metanol:agua (1:1). Concentración final 100 μ g/mL.

3.3.2.3 Preparación de la muestra.

Pulverizar las 20 tabletas.

Pesar un equivalente a 0.5 mg de dexametasona y transferirlo a un matraz aforado de 10 mL, disolver y llevar a volumen con la mezcla metanol: agua (1:1). Filtrar una alícuota de la solución. Concentración final 50 μ g/mL.

Inyectar por quintuplicado, volúmenes iguales de la solución de referencia y de la solución de muestra.

El coeficiente de variación de cinco inyecciones repetidas de la muestra debe ser menor al 3%.

Cálculos.

Calcular la cantidad de $C_{22}H_{29}FO_5$ por medio de la siguiente fórmula:

$$CD (Hm/HRef)$$

Donde:

C = Concentración de la solución estándar

D = Factor de dilución de la muestra

Hm = Altura de la muestra

HRef = Altura de la referencia.

3.4 Validación del método analítico para determinar dexametasona en perfiles de disolución.

El método analítico se validó empleando para su cuantificación Cromatografía de Líquidos de alta Resolución, en medio de fosfatos a pH 6.8; previo al estudio de perfiles de disolución.

3.4.1. Validación del sistema

Preparación del medio de fosfatos pH 6.8

En un matraz volumétrico de 1000 mL mezclar 62.5 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.05M, con 29.5 mL de solución de hidróxido de sodio 0.05 M. Llevar a volumen con agua.

Preparación de la Solución de referencia

Pesar el equivalente a 0.01 g de referencia de Dexametasona y transferirlos a un matraz aforado de 10 mL, disolver y llevar a volumen con metanol. Tomar una alícuota de 200 μ L, transferirla a un matraz aforado de 100 mL y llevar a volumen con el medio de disolución. Esta solución tiene una concentración de 2 μ g/mL.

Elaboración de la curva de calibración.

De la solución de referencia tomar las alícuotas indicadas en la siguiente tabla para obtener las concentraciones requeridas llevando a volumen con el medio de fosfatos pH 6.8.

Tabla 6. Elaboración de la curva de calibración.

Matraz	Alícuota (μL)	Volumen final (mL)	Concentración final (μg/mL)	Concentración (%)
1	1390	10	0.278	50
2	1940	10	0.388	70
3	2220	10	0.444	80
4	2500	10	0.500	90
5	2775	10	0.555	100
6	3190	10	0.638	115

3.4.1.1. Linealidad.

Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

La linealidad se determinó realizando por duplicado una curva de calibración en donde se utilizó como respuesta (concentración-Área), en un intervalo de 0.2775 a 0.6638 µg/mL; 50-115%.

Las Áreas se determinaron por HPLC, utilizando como blanco el medio de fosfatos pH 6.8.

Condiciones del equipo.

Tabla 7. Condiciones cromatograficas

Cromatógrafo	Shimadzu LC-10AT
Detector	UV-VIS SCL 10A
Columna	Spherisorb S5 ODS2 de 4.6x250 mm
Fase móvil	Acetonitrilo:Agua (4:5)
Velocidad de flujo	1 mL /min
Longitud de onda	242 nm
Volumen de inyección	100 µL

3.4.1.2. Precisión

De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

El factor de respuesta se calcula dividiendo el área obtenida para cada punto entre la concentración correspondiente a cada punto.

3.4.2. Validación del Método

Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia, en el medio de disolución de fosfatos pH 6.8.

3.4.2.1. Linealidad

Determinar la linealidad para cada una de las formulaciones a estudiar en medio de fosfatos a pH 6.8, preparando tres curvas de calibración en un intervalo de 0.2775 a 0.6660 $\mu\text{g/mL}$.

El método es lineal si se obtiene un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error debido a la regresión no mayor que el 3%.

Preparación de la solución de referencia

Pesar 10 tabletas del producto a probar, calcular su peso promedio y triturar hasta obtener un polvo fino. Pesar un equivalente a 0.25 mg, transferir a un matraz aforado de 10 mL, disolver y llevar a volumen con el medio de disolución. Tomar una alícuota de 4 mL y transferirla a un matraz aforado de 50 mL, llevar a volumen con el medio de disolución. Esta solución tiene una concentración de 2 $\mu\text{g/mL}$.

Elaboración de la curva de calibración.

De la solución de referencia del método tomar las alícuotas indicadas en la siguiente tabla para obtener las concentraciones requeridas llevando a volumen con el medio de disolución.

Tabla 8. Elaboración de la curva de calibración.

Matraz	Alícuota (µL)	Volumen final (mL)	Concentración final (µg/mL)	Concentración (%)
1	1390	10	0.278	50
2	1940	10	0.388	70
3	2220	10	0.444	80
4	2500	10	0.500	90
5	2775	10	0.555	100
6	3050	10	0.610	110
7	3330	10	0.666	120

Las condiciones cromatograficas están indicadas en la tabla 7.

3.4.2.2. Precisión

3.4.2.3. Repetibilidad

Se determino por medio del coeficiente de variación obtenido en cada punto de la linealidad del método de las tres curvas; donde el %CV no debe ser mayor al 3%.

3.4.2.4. Reproducibilidad

Esta se determinó cuantificando por duplicado en días distintos el procedimiento de linealidad del método. Con los resultados obtenidos se cálculo la ecuación de la curva y con ella, la concentración en cada punto a partir del valor de área obtenidos. Con los resultados se calculó el coeficiente de variación.

3.4.2.5. Exactitud

El promedio de la concentración experimental de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

Este parámetro se determinó a partir de la ecuación de linealidad de cada curva; calculando la concentración en cada punto a partir de las áreas obtenidas.

El porcentaje de desviación estándar relativa (%DEA) se calculo a partir de la siguiente ecuación:

$$\% \text{ DEA} = \frac{(\text{Concentración teórica} - \text{Concentración experimental})}{\text{Concentración Teórica}} \times 100$$

3.5. Selectividad

Se determinó la selectividad haciendo un barrido de 200 a 400nm de una muestra de cada producto farmacéutico y del estándar.

Se trabajo con una concentración de 100% siguiéndose para su preparación lo indicado en el punto 3.4.1.1 para el estándar y en el punto 3.4.2.1 para cada uno de los productos bajo estudio.

3.6. Estabilidad de la muestra

Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.

El % DEA debe ser menor al 3%.

La estabilidad de la muestra se evaluó a partir de una solución que contenía 0.555 µg/mL de dexametasona en medio de fosfatos a pH 6.8. Esta solución se realizó por triplicado y se colocó en un baño de agua a 37°C ±0.5°C. Se muestreó a los 0, 3, 5, 15, 30, 60 y 90 minutos cada una de las muestras y se leyó en el cromatografo de líquidos, utilizando las mismas condiciones que en la validación del sistema.

Con los resultados de áreas se calculó la desviación estándar relativa (DEA) a partir de la siguiente ecuación:

$$\% \text{ DEA} = \frac{(\text{Concentración } T_0 - \text{Concentración } T_t)}{\text{Concentración } T_0} \times 100$$

3.7. Influencia del filtro

La evaluación del filtro se realizó preparando dos soluciones de referencia de 0.3885 y 0.5555 µg/mL. Estas soluciones se prepararon de acuerdo a las concentraciones utilizadas en la validación del sistema. Se utilizaron filtros de teflón de 0.45 µm de adaptación directa.

Se tomó una alícuota sin filtrar de ambas soluciones y posteriormente se tomaron 3 alícuotas de las soluciones con los filtros adaptados.

El coeficiente de variación del área entre la solución filtrada y la no filtrada no debe ser mayor al 2%.

$$\% \text{ Retenido} = [(A-B)/A] * 100$$

A= Muestra sin filtrar

B= Muestra filtrada

3.8. Estudio de Perfiles de Disolución.

El estudio de perfiles de disolución se realizó en solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.8 ± 0.05 .

La metodología utilizada es la propuesta en la FEUM 8ª Edición 2004, cambiando el medio de disolución para el desarrollo de la prueba, donde el valor de Q no debe ser menor a 70% en 30 minutos.

3.8.1. Condiciones:

Medio de disolución: Fosfatos a pH 6.8

Aparato utilizado: No 1 canastillas a 100 rpm

Volumen del medio de disolución: 900 mL

Temperatura del medio: $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$

Tiempos de muestreo: 3, 5, 15, 30 y 45 minutos.

Volumen de la alícuota tomada: 3 mL sin reposición de medio.

3.8.2 Procedimiento:

Se ajustó el sistema y se adicionaron en cada vaso del disolutor 900 mL del medio de disolución previamente desgasificado, y a una temperatura de $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5$. Posteriormente se colocó en el interior de cada una de las seis canastillas una tableta del producto a estudiar y se inició la agitación.

Se tomó una alícuota de 3 mL con filtración inmediata a los 3, 5, 15, 30 y 45 minutos.

Las muestras se analizaron por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución, utilizando como blanco el medio de disolución.

Las condiciones cromatograficas son las mismas que las indicadas en la tabla 7.

Se inyectó una curva de calibración preparada de la misma forma que para la linealidad del sistema.

3.8.3. Cálculos que se siguieron:

- ❖ Las áreas obtenidas se interpolaron en la curva de calibración correspondiente y se calculó la concentración de principio activo en cada una de las muestras tomadas.
- ❖ Se obtuvo la cantidad en mg de principio activo multiplicando la concentración por el volumen del medio de disolución y sumando los μg tomados en cada alícuota del tiempo de muestreo anterior.
- ❖ Se determinó el % disuelto en cada tiempo de acuerdo a lo indicado en el marbete.
- ❖ Se graficó el %Disuelto vs tiempo para cada lote estudiado.
- ❖ El coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual al 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes.



4.0 RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

4.1. Pruebas de control de calidad

4.1.1 Peso promedio

Tabla 9. Peso promedio de 20 tabletas de Dexametasona de 0.5mg de dos productos comerciales.

	Lote	Peso promedio (mg/tableta)
DEXAGRIN	61066	178.2
	5K064	181.8
ALIN	ZFG601	79.4
	ZEL601	79.3

4.1.2. Valoración

Contiene no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad de Dexametasona indicada en el marbete.

Tabla 10. Resultados de valoración de dos productos comerciales conteniendo Dexametasona 0.5mg.

Producto Comercial	Lote	% Principio activo	mg	Coficiente de variación
DEXAGRIN	61066	101.4	0.507	2.60
	5K064	100.8	0.504	1.09
ALIN	ZFG601	92.5	0.463	0.99
	ZEL601	104.3	0.521	2.02

Se observa que ambos productos cumplen con lo especificado en la monografía de Dexametasona, ya que están dentro del rango de 90.0% a 110.0% del valor indicado en el marbete. FEUM 9ª Edición 2008.

4.2. Validación del Método Analítico

4.2.1. Validación del Sistema

4.2.1.1. Linealidad

Los resultados de linealidad se muestran en la tabla 11 y en la figura 4 donde se observa que el sistema es lineal en el rango de 0.278 µg/mL a 0.638 µg/mL ya que se obtuvo un coeficiente de regresión mayor a 0.99 y un error relativo debido a la regresión menor de 2%

Tabla 11. Linealidad del sistema para la cuantificación de Dexametasona en medio de fosfatos pH 6.8.

	AREAS	
µg/mL	CURVA 1	CURVA 2
0.278	47727	48538
0.389	65857	67050
0.444	78201	75969
0.499	85137	85685
0.555	94463	95553
0.638	109934	108309
m	171354.01	16888.05
b	176.06	2226.39
r	0.9958	0.9992
%ERDR	1.73	0.65

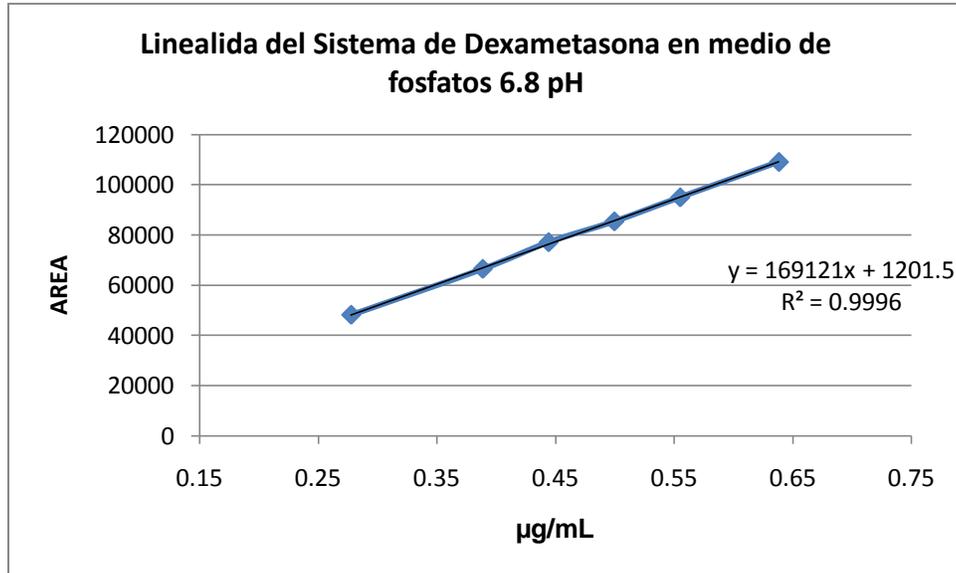


Figura 3. Grafica de linealidad del sistema para la cuantificación de Dexametasona en medio de fosfatos pH 6.8.

4.2.1.2. Precisión del Sistema.

Los resultados se muestran en la tabla 12. Se observa que el coeficiente de variación del factor de respuesta para cada curva no es mayor al 2%, por lo que se cumple el parámetro de precisión del sistema.

Tabla 12. Precisión del sistema para Dexametasona en medio de fosfatos pH 6.8.

$\mu\text{g/mL}$	AREAS		FACTOR DE RESPUESTA AREA/ $\mu\text{g/mL}$	
	C1	C2	C1	C2
0.278	47727	48538	171989.19	174911.71
0.389	65857	67050	169516.08	172586.87
0.444	78201	75969	176128.37	171101.35
0.499	85137	85685	170444.44	171541.54
0.555	94463	95553	170203.60	172167.56
0.638	109934	108309	172242.85	169696.82
			PROMEDIO	171877.536
			DS	1998.0028
			%CV	1.16

4.2.2. Validación del Método

4.2.2.1. Linealidad

Los resultados de linealidad del método para cada producto estudiado se muestran en las tablas 13 y 14 y figuras 5,6 y 7. Se puede observar que ambos productos cumplen con la especificación de linealidad en el rango de 0.278 $\mu\text{g/mL}$ a 0.666 $\mu\text{g/mL}$, obteniendo un coeficiente de regresión mayor a 0.99 y un error relativo debido a la regresión menor al 3%. NOM-177-SSA1-1998.

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Tabla 13. Linealidad del método de tabletas de Dexametasona 0.5 mg, producto ALIN, Lote: ZFG601

Concentración µg/mL	AREAS		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
0.278	36745	35369	36867
0.389	49425	49047	49865
0.444	58594	58091	58663
0.500	64813	64641	64613
0.555	69006	71030	70352
0.610	77457	79331	77843
0.666	84930	85797	85312
m	122666	130657	123795
b	2705.4	-888.34	2513.9
r	0.996	0.999	0.998
%ERDR	1.86	1.07	1.19

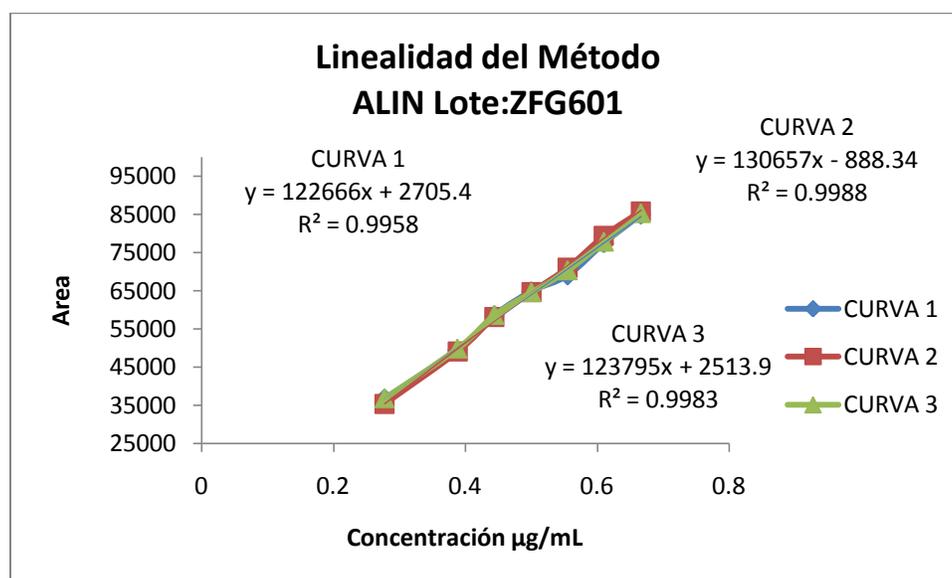


Figura 4. Grafica de linealidad del Método. ALIN Tabletadas de Dexametasona de 0.5mg. Lote: ZFG601

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Tabla 14. Linealidad del método de tabletas de Dexametasona 0.5 mg, producto DEXAGRIN, Lote: 61066.

Concentración µg/mL	AREAS		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
0.278	36238	37925	36279
0.389	50889	51317	50845
0.444	57634	57403	57813
0.500	65204	65140	62998
0.555	72582	72218	72755
0.610	80410	79275	77848
0.666	86556	83924	86428
m	130738.11	121314.03	127511.43
b	-41.638	4260.15	894.70
r	1.000	0.998	0.997
%ERDR	0.667	1.266	2.14

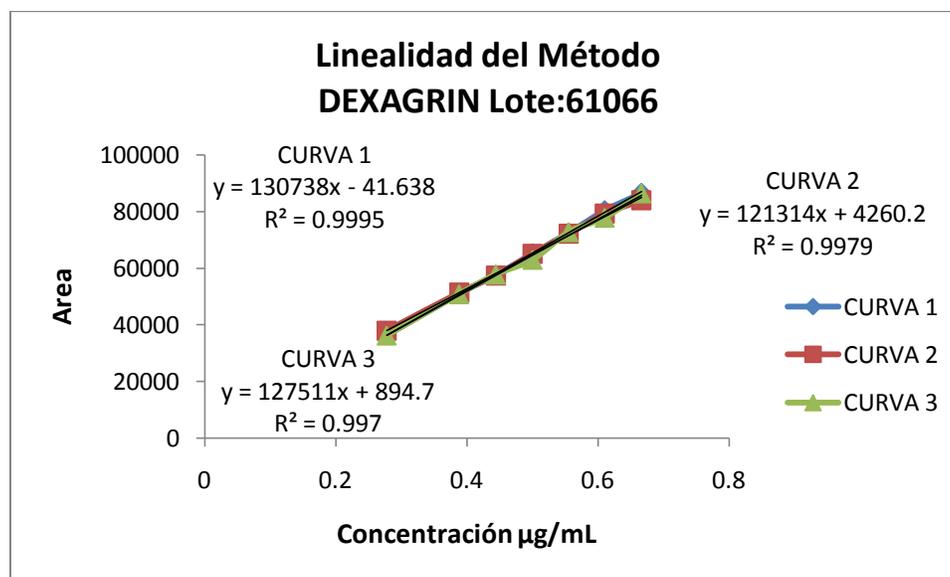


Figura 5. Grafica de linealidad del Método. DEXAGRIN Tabletadas de Dexametasona de 0.5 mg. Lote: 61066

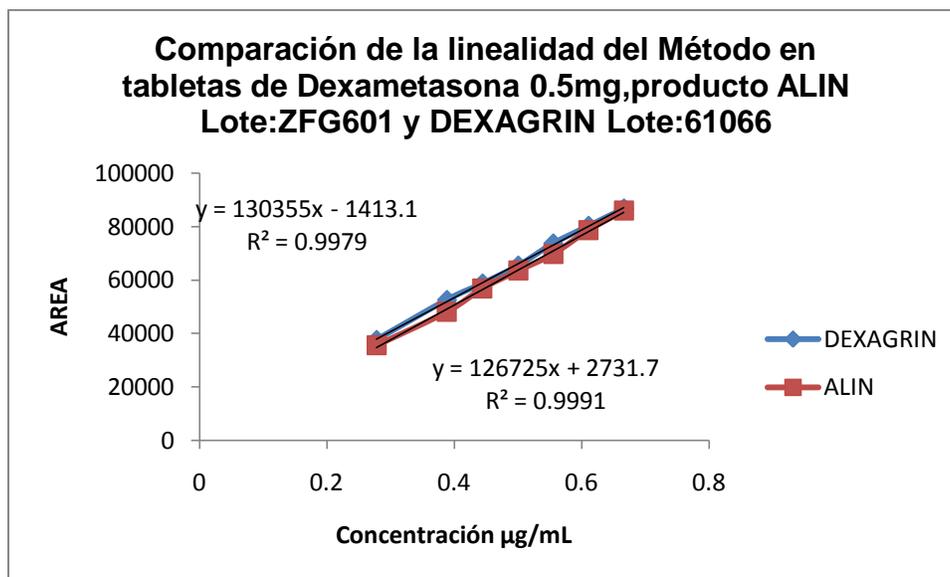


Figura 6. Comparación de Linealidad del Método los dos productos estudiados.

Se observa que ambos productos cumplen con el parámetro de linealidad.

4.2.2.2. Presición

4.2.2.3. Repetibilidad

Los resultados de repetibilidad para los productos estudiados se obtuvieron a partir de las curvas de linealidad que se muestran en las tablas 15 y 16. En ellas se observa que el coeficiente de variación para cada punto de la curva no fue mayor de 3% en ninguno de los dos lotes.

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Tabla 15. Repetibilidad del método en tabletas de Dexametasona 0.5 mg, producto ALIN lote: ZFG601.

Concentración µg/mL	AREA			Promedio	DE	%CV
	C1	C2	C3			
0.278	36745	35369	36867	36327	831.89	2.29
0.389	49425	49047	49865	49445.66	409.39	0.83
0.444	58594	58091	58663	58449.33	312.24	0.53
0.500	64813	64641	64613	64689.00	108.30	0.17
0.555	69006	71030	70352	70129.33	1030.21	1.47
0.610	77457	79331	77843	78210.33	989.53	1.27
0.666	84930	85797	85312	85346.33	434.52	0.51

Tabla 16. Repetibilidad del método en tabletas de Dexametasona 0.5 mg, producto DEXAGRIN Lote: 61066.

Concentración µg/mL	AREA			Promedio	DE	%CV
	C1	C2	C3			
0.278	36238	37925	36279	36814	962.37	2.61
0.389	50889	51317	50845	51017	260.74	0.51
0.444	57634	57403	57813	57616.67	205.55	0.36
0.500	65204	65140	62998	64447.33	1255.57	1.95
0.555	72582	72218	72755	72518.33	274.11	0.38
0.610	80410	79275	77848	79177.67	1283.77	1.62
0.666	86556	83924	86428	85636	1484.02	1.73

4.2.2.4. Reproducibilidad

Los resultados se obtuvieron a partir de los datos de linealidad de dos días diferentes pero con el mismo analista, y se presentan en las tablas 17 y 18. El método resultó reproducible para las tabletas de Dexametasona marca ALIN en el rango de (0.389 a 0.666 $\mu\text{g/mL}$) y para DEXAGRIN en el rango de (0.278 a 0.666) ya que se observa que se cumple con el criterio de aceptación para cada concentración.

Se observa que las concentraciones de 0.278 $\mu\text{g/mL}$ y 0.389 $\mu\text{g/mL}$ de las marcas ALIN y DEXAGRIN presentan un coeficiente de variación de 3.25% y 3.01% respectivamente, esto debido a errores aleatorios como son los errores individuales, instrumentales entre otros, pero pese a esto se considera que cumplen con el parámetro establecido.

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

.Tabla 17. Reproducibilidad del método en tabletas de Dexametasona 0.5 mg, producto ALIN lote: ZFG601.

CONCENTRACION µg/mL	DIA 1			DIA 2			Promedio	DE	%CV
	AREA			AREA					
	C1	C2	C3	C1	C2	C3			
0.278	36745	35369	36867	33876	34749	35763	35561.5	1156.18	3.25
0.389	49425	49047	49865	46579	46999	47038	48158.83	1442.25	2.99
0.444	58594	58091	58663	55518	55234	54380	56913.33	1696.53	2.98
0.500	64813	64641	64613	61120	63235	62845	63544.5	1443.36	2.27
0.555	69006	71030	70352	68353	69331	70782	69809.00	1070.17	1.53
0.610	77457	79331	77843	77479	80114	80037	78710.17	1261.34	1.60
0.666	84930	85797	85312	86515	86910	86304	85961.33	753.169	0.88

Tabla 18. Reproducibilidad del método en tabletas de Dexametasona 0.5 mg, producto DEXAGRIN lote: 61066.

CONCENTRACION µg/mL	DIA 1			DIA 2			Promedio	DE	%CV
	AREA			AREA					
	C1	C2	C3	C1	C2	C3			
0.278	36238	37925	36279	38557	38490	38319	37634.66	1088.43	2.89
0.389	50889	51317	50845	53846	54018	53785	52450.00	1580.26	3.01
0.444	57634	57403	57813	59345	60151	60068	58735.67	1264.16	2.15
0.500	65204	65140	62998	66892	65697	66717	65441.33	1408.13	2.15
0.555	72582	72218	72755	75529	75034	74104	73703.67	1387.60	1.88
0.610	80410	79275	77848	81406	81070	81828	80306.17	1498.38	1.87
0.666	86556	83924	86428	87422	88169	88242	86790.1667	1600.57	1.84

4.2.2.5. Exactitud

Los resultados se obtuvieron a partir de los datos de linealidad y se muestran en la tabla 19 y 20. Se observa que en cada punto el %DEA es menor del 3% para cada medicamento trabajado por lo que el método es exacto en el rango de concentraciones estudiado.

Tabla 19. Exactitud del método en tabletas de Dexametasona 0.5mg, producto ALIN lote: ZFG601.

Concentración Teórica µg/mL	Concentración promedio Experimental µg/mL	%DEA
0.2775	0.27	1.63
0.388	0.377	2.75
0.444	0.449	1.13
0.500	0.499	0.27
0.555	0.542	2.38
0.610	0.606	0.64
0.666	0.663	0.45

Tabla 20. Exactitud del método en tabletas de Dexametasona 0.5mg, producto DEXAGRIN lote: 61066.

Concentración Teórica µg/mL	Concentración promedio Experimental µg/mL	%DEA
0.2775	0.283	1.81
0.388	0.395	1.74
0.444	0.447	0.65
0.500	0.501	0.20
0.555	0.565	1.76
0.610	0.617	1.22
0.666	0.668	0.35

4.2.2.6. Selectividad

En la tabla 21 y en las figuras 8, 9, 10 y 11 se presentan los resultados de selectividad de tabletas de Dexametasona de 0.5 mg para los productos estudiados; Dexa-grin lote 61066 y Alin lote ZFG601. Lo anterior se obtuvo realizando un barrido de 200 a 300 nm en un espectrofotómetro UV y posteriormente por cromatografía de líquidos de alta resolución.

Se observa en los cromatogramas una parte negativa debida al blanco el cual absorbe a la longitud de onda trabajada pero no interviene con el compuesto en estudio ya que los tiempos de retención son diferentes, además de que las concentraciones trabajadas son muy pequeñas sin embargo si nos permitió cuantificar un área.

Tabla 21. Longitudes de onda de un barrido espectrofotométrico realizado de 200 a 300nm de los productos estudiados.

Producto	λ máxima (nm)	λ mínima (nm)
Referencia	242.3	210.8
Alin lote 61066	242.2	210.6
Dexa-grin ZFG601	242.7	212.9

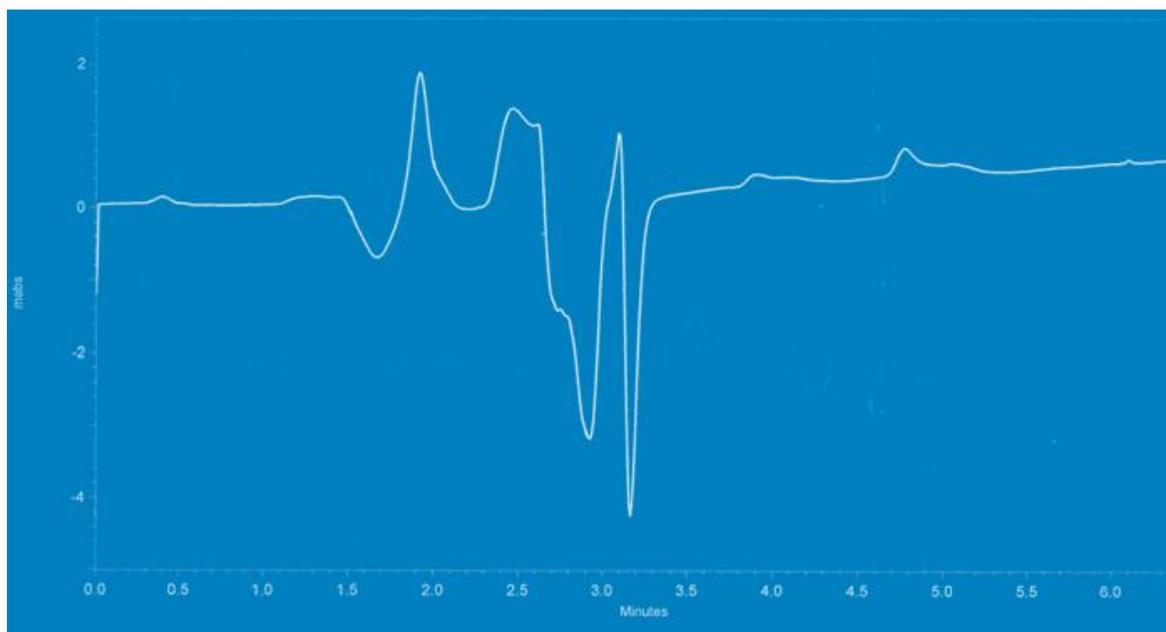


Figura 7. Cromatograma del blanco en medio de fosfatos a pH 6.8

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

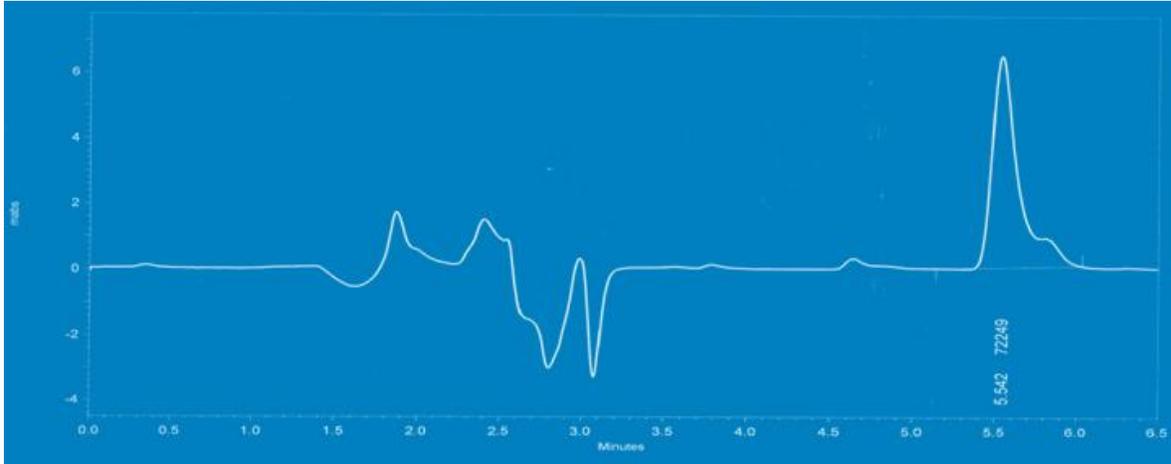


Figura 8. Cromatograma del estándar de dexametasona en medio de fosfatos a pH 6.8

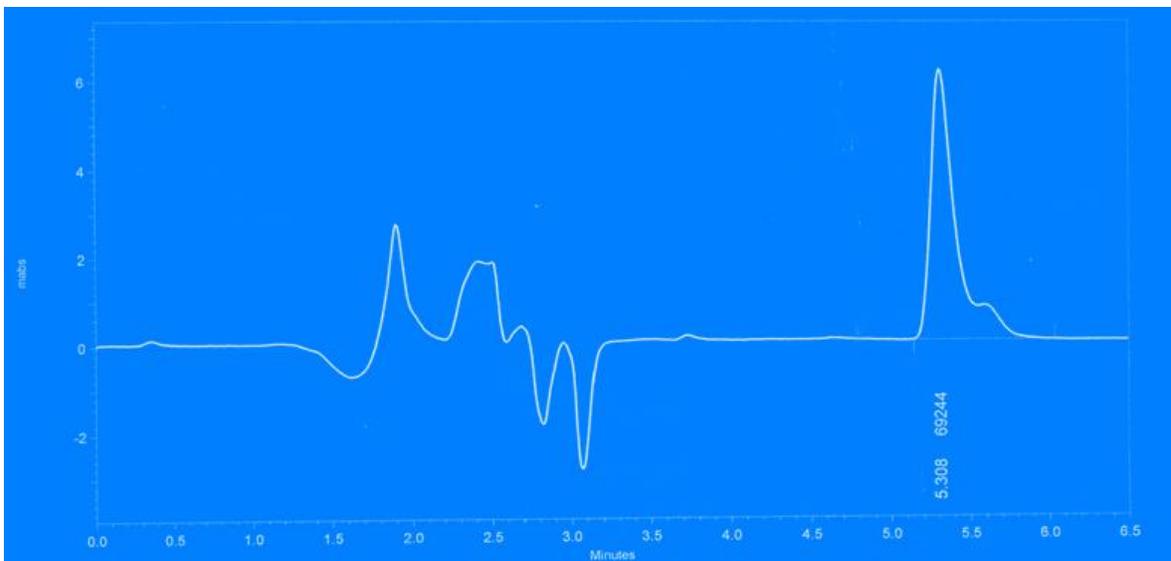


Figura 9. Cromatograma del producto farmacéutico Alin lote 61066 en medio de fosfatos a pH 6.8

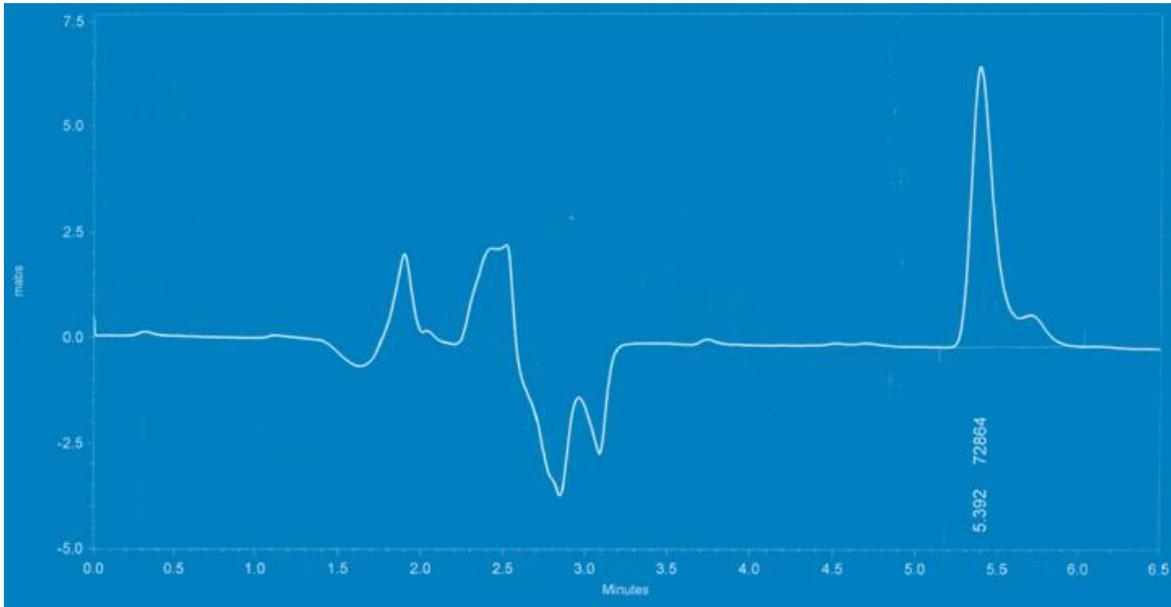


Figura 10. Cromatograma del producto farmacéutico Dexa-grin lote ZFG601 en medio de fosfatos a pH 6.8

4.3. Estabilidad de la muestra

Los resultados se muestran en la tabla 23. Se observa que la muestra es estable en un intervalo de tiempo de 0 a 90 minutos, y en las condiciones de estudio de perfil de disolución.

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Tabla 22. Estabilidad de la muestra en las condiciones de estudio del perfil de disolución.

Tiempo de muestreo (minutos)	Área			Promedio	%DEA
	Medio de fosfatos pH 6.8 a 37°C				
0	120547	122155	122155	121619.00	0.00
5	120576	121367	120299	120747.33	0.72
15	120299	118808	121161	120089.33	1.26
30	119080	121203	120088	120123.67	1.23
45	119117	121834	120435	120462.00	0.95
60	119518	120693	119665	119958.67	1.37
90	119981	121702	120302	120661.67	0.79

4.4. Influencia del filtro

En la tabla 24 se observa que el % retenido es menor al 2% por lo que utilizar el filtro de teflón no influye significativamente en el estudio de perfil de disolución.

Tabla 23. Influencia del filtro.

	Concentración µg/mL	
	0.388	0.555
Muestras	Áreas	
Sin filtrar	83272	120128
Filtradas	85431	120469
	83398	116314
	85283	120059
Promedio	84704	118817
%CV	1.33	1.92
%Retenido	1.72	0.98

4.5 Perfiles de Disolución

Se puede observar en las tablas 24 y 25 y en las figuras 12,13 y 14 que para el lote ZFG601 de ALIN la disolución del principio activo es mayor al 85% hasta los 45 minutos, sin embargo para el lote ZEL601 de ALIN y para ambos lotes de DEXAGRIN se encuentra disuelto más del 85% del principio activo de Dexametasona en menos de 15 minutos, por lo que podemos decir que las tabletas de Dexametasona son de muy rápida disolución a pH 6.8.

Cabe señalar que los perfiles de disolución realizados a pH 1.2 y 4.5^{18,19} también presentaron más del 85% disuelto de principio activo en menos de 15 minutos por lo que se puede clasificar completamente a la dexametasona como un fármaco altamente soluble.

Tabla 24. Promedio del % Disuelto de 12 tabletas de dexametasona 0.5mg de dos lotes diferentes, marca ALIN.

Tiempo (min)	ZFG601			ZEL601		
	% Disuelto (promedio)	Desviación estándar	%CV	% Disuelto (promedio)	Desviación Estándar	%CV
3	37.63	0.32	0.87	86.82	3.38	3.89
5	50.15	1.33	2.66	95.84	1.62	1.69
15	71.48	2.15	3.01	97.22	5.10	5.25
30	84.02	0.09	0.11	101.40	0.49	0.48
45	89.64	3.00	3.35	102.02	0.48	0.47
60	93.57	2.47	2.63	100.43	1.61	1.61

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

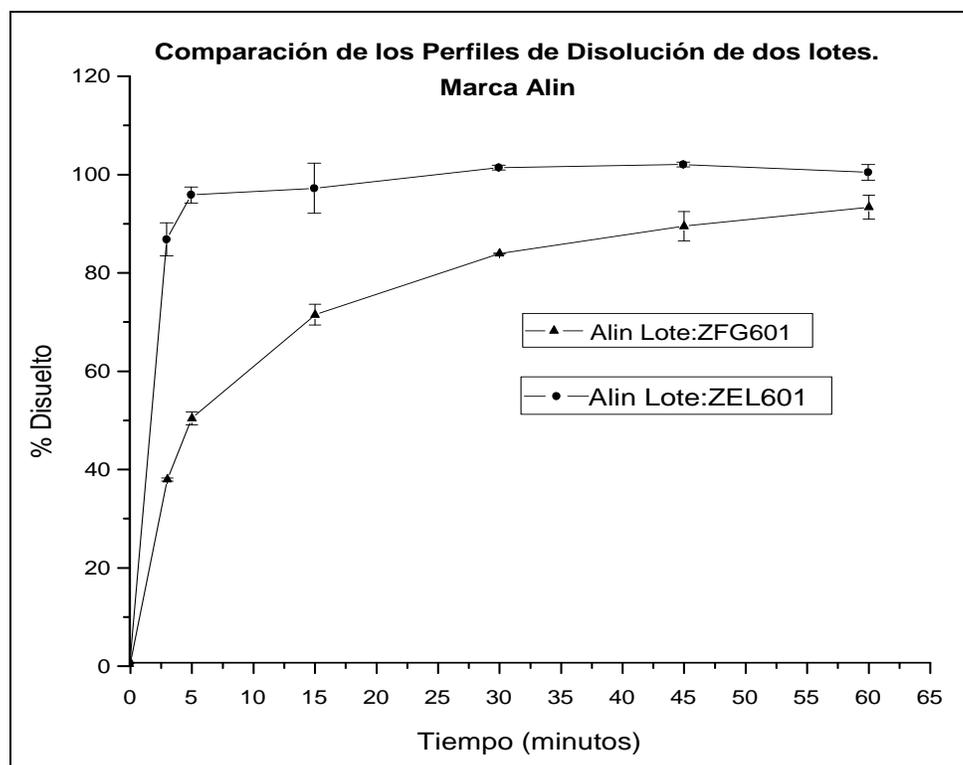


Figura 11. Comparación de los perfiles de disolución de dos lotes marca ALIN.

Tabla 25. Promedio del % Disuelto de 12 tabletas de dexametasona 0.5mg de dos lotes diferentes, marca DEXGRIN.

Tiempo (min)	61066			5K064		
	% Disuelto (promedio)	Desviación estándar	%CV	% Disuelto (promedio)	Desviación Estándar	%CV
3	63.21	6.90	10.91	97.41	3.86	3.96
5	87.76	3.19	3.64	107.12	0.01	0.01
15	102.60	0.56	0.54	109.10	1.08	0.99
30	105.58	0.05	0.04	108.55	2.61	2.40
45	106.70	0.76	0.72	108.64	1.93	1.78
60	107.55	0.30	0.28	109.88	0.73	0.66

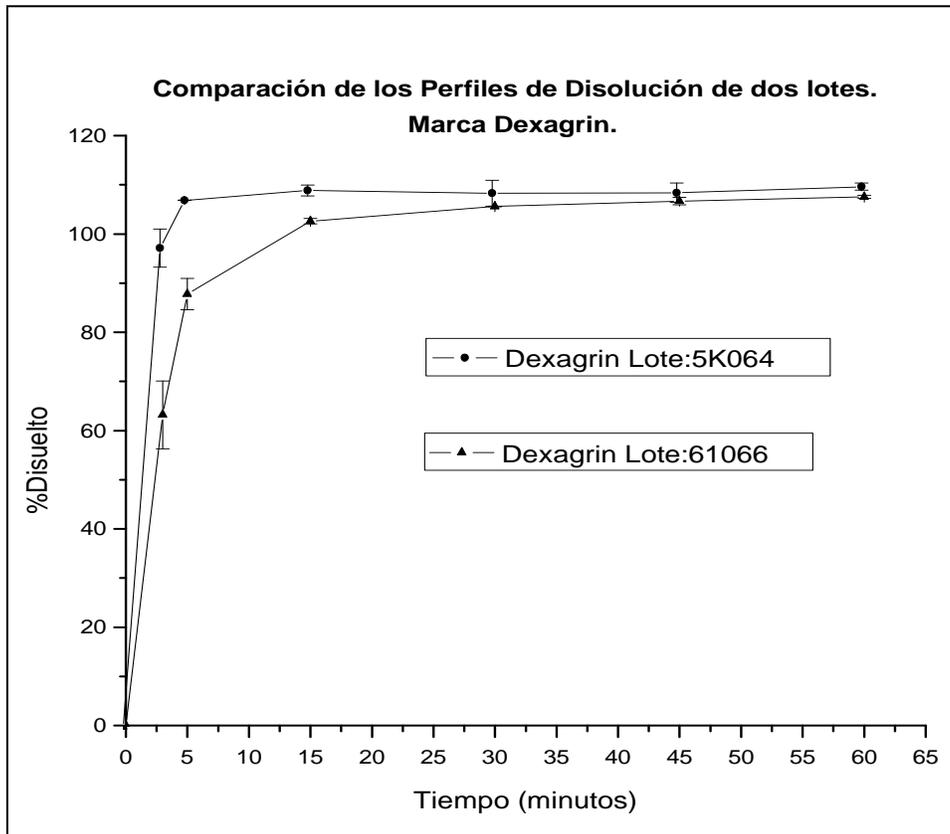


Figura 12. Comparación de los perfiles de disolución de dos lotes marca DEXAGRIN.

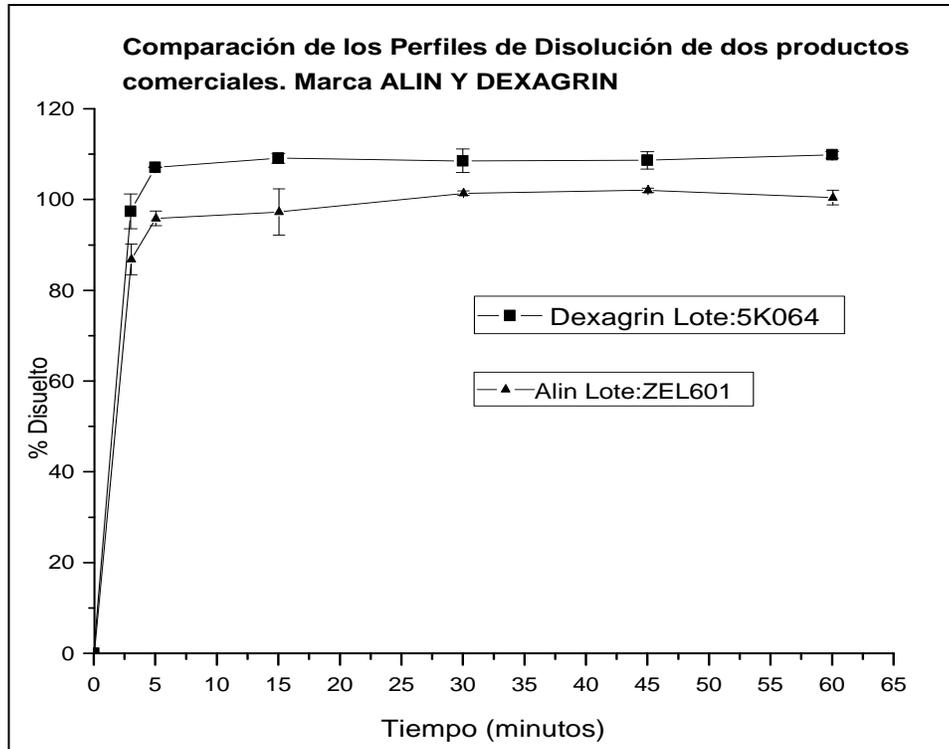


Figura 13. Comparación de los perfiles de disolución de dos productos comerciales marca ALIN y DEXAGRIN.

5.0 CONCLUSIONES

De acuerdo a los criterios de validación establecidos en la NOM-177-SSA1, se concluye que el Sistema y el Método analítico desarrollados son confiables para cuantificar Dexametasona tabletas 0.5mg en pruebas de perfiles de disolución.

Se observó variabilidad entre los lotes del producto ALIN, sin embargo podemos concluir que los perfiles de disolución de ambos productos estudiados ALIN Y DEXAGRIN fueron similares, presentando una disolución de más del 85% de principio activo en menos de 15 minutos en medio de fosfatos a pH 6.8.

Cabe señalar que los perfiles de disolución realizados a pH 1.2 y 4.5^{18,19} también presentaron más del 85% disuelto de principio activo en menos de 15 minutos por lo que se puede clasificar completamente a la dexametasona como un fármaco de muy rápida disolución.

BIBLIOGRAFIA

1.	Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics System. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. August 2000. Drug
2.	Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate, Release Solid Oral Dosage Forms, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 1997.
3.	Guidance for Industry. Immediate Release Solid Oral Dosage forms. Scale-up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). November 1995.
4.	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 8ª edición, 2005
5.	Norma oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen pruebas. Diario oficial de la federación, Mayo 1999.
6.	World Health Organization. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms, World. Health Organization 2005.
7.	World Health Organization. Multisource (Generic) pharmaceutical Products: Guidelines on registration Requirements to Establish Interchangeability. World. Health Organization 2005.
8.	Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. Abdou, H. Mack Printing Company, 1989.

9.	Alfonso Remington. Farmacia. 19ª edición. 2003. Editorial Médica Panamericana.
10.	The United states Pharmacopeial Convention. USP. NF. 2006.
11.	Blume, H.H. Schug,B.S. The biopharmaceutics classification system (BCS) Class III drugs-better candidates for BA/BE waiver? Eur.J. Pharm Sci., 1999.
12	H.Kotejärvi, A. Urtti, M. Yliperttula. Pharmacokinetics simulation of biowaiver criteria: The effects of gastric emptying, dissolution, absorption and elimination rates. EUR. J. Pharm. Sci. 2006.
9.	Alfonso Remington. Farmacia. 19ª edición. 2003. Editorial Médica Panamericana.
10.	The United states Pharmacopeial Convention. USP. NF. 2006.
11.	Blume, H.H. Schug,B.S. The biopharmaceutics classification system (BCS) Class III drugs-better candidates for BA/BE waiver? Eur.J. Pharm Sci., 1999.
12	H.Kotejärvi, A. Urtti, M. Yliperttula. Pharmacokinetics simulation of biowaiver criteria: The effects of gastric emptying, dissolution, absorption and elimination rates. EUR. J. Pharm. Sci. 2006.
13.	PLM Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 51 edición, México 2005.
14.	Goodman and Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9ª edición, vol 1 y 2, 1996. Mc Graw Hill Interamericana editores.
15.	Vademécum Farmacéutico 10ª edición.1992.
16.	Skoog. Principios de Análisis Instrumental 5ª edición. 2001. Mc GrawHill.Interamericana de España.
17.	Harris Daniel. Análisis Químico cuantitativo. 1992. Grupo Editorial Iberoamericana.

18	Tesis. Estudio de perfiles de disolución a pH 1.2 de dos productos comerciales conteniendo Dexametasona cuantificados por HPLC. Luz María García Ramírez.
19	Tesis. Estudio de perfiles de disolución a pH 4.5 cuantificados por HPLC de dos productos comerciales conteniendo Dexametasona. Pilar Sánchez Sánchez.