



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

*“Estudio de disolución comparativa de cápsulas de Sibutramina de  
dos marcas comerciales”*

T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A N  
DAVID RUBIN GONZÁLEZ  
RODRIGO JORGE ROJAS GASPAR

DIRECTORA DE TESIS  
DRA. LETICIA CRUZ ANTONIO

México, D.F. 2012



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.

*“Lo que hoy somos descansa en lo que ayer pensamos, y nuestros actuales pensamientos forjan nuestra vida futura”*

*Buda*

## DEDICADA...

*David Rubin González*

### ***A mi padre Agustín Rubin Guevara***

Por siempre darme sus consejos de aliento, guiarme y apoyarme en el camino aun cuando éste se tornaba difícil, por demostrarme que el éxito en la vida no se rige por el destino, uno mismo lo forja con la experiencia y la templanza y debo todos esos consejos a ti, que han hecho evolucionar mi perspectiva de la vida, haciendo de mi un hombre de provecho.

### ***A mi madre Graciela González Malfavón***

Por compartir su enorme sabiduría para enseñarme a siempre luchar por lo que se desea en la vida y siempre dar el máximo aún cuando las cosas se vean perdidas y si uno tropieza regresar a camino lo más pronto posible, así como los sacrificios que realizaste durante todos mis estudios.

### ***A mis hermanos Daniel Rubin González y Juan José Rubín González.***

Más que hermanos siempre han sido mis amigos. Siempre ha sido divertido estar junto a ustedes. Por cuidarme y estar a mi lado siempre que los he necesitado y por enseñarme donde están los errores aun cuando no se ven a simple vista, la verdad al tener alguien incondicional como ustedes que extiende la mano para apoyarme, me doy cuenta, que soy una de las personas más afortunadas al tenerlos ¡los quiero mucho!

*Somos dos y un solo corazón. Luz Elena  
François Villon*

Rodrigo Jorge Rojas Gaspar

Mis padres por darme la vida, el amor, comprensión, apoyo y confianza que me han brindado día a día, y además enseñado un buen camino a seguir en todos los momentos, tanto en los felices como en los adversos. A ustedes por todos sus esfuerzos que sin importar cuán difíciles fueran nunca me fallaron.

Hermana, te amo, que bien el haber crecido juntos, aprendido cosas y apoyarnos haciéndonos personas cada vez más fuertes. Siempre vamos a estar juntos.

Mi tía; gracias por todos esos momentos tan divertidos, felices e inolvidables que siempre hemos compartido, gracias por escucharme, alentarme y enseñarme a ver la vida desde otra perspectiva. Te agradezco a ti y a la tan generosa vida por haberme obsequiado la dicha de tener dos madres.

Mi abuelo que respeto por ser una persona valerosa, admiración por poseer esa gran fuerza que describe tu ser, por abrir las puertas que hicieron posible la familia que somos. Simplemente gracias por hacer de mis años de niñez los más bellos de mi vida.

A todos mis familiares que estando lejos o cerca siempre he sentido un amor muy especial por todos ustedes, a mi tío Raúl gracias por ser mi amigo y maestro, te quiero, esta tesis es el final de un proyecto que empezamos juntos. Tío Salvador te extraño mucho, Tíos Juan y Gabriel gracias por su apoyo que fue fundamental para alcanzar este objetivo.

*En amor, uno y uno son uno. Gabriela.  
Jean Paul Sartre.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi alma máter Universidad Nacional Autónoma de México, por su apoyo decidido, generoso y desinteresado durante nuestros estudios universitarios y de igual manera ha permitido forjarnos como mejores seres humanos y profesionistas con sentido de criterio y ética profesional.

Agradecemos en especial a la **Dra. Leticia Cruz Antonio** que por su sabiduría y experiencia que nos proporciono durante todo el proyecto de tesis, así como su confianza en nuestro trabajo y la capacidad en guiar nuestras ideas ha sido invaluable no solamente en el desarrollo de ésta tesis sino también en la formación como investigador y profesionista. Las ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, han sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntos, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna participación. Le agradecemos también el habernos facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta tesis.

A la **M. en C. Alma Elena Ibarra Cazares** por su importante participación en la estructuración de la tesis, pero aun más por su enriquecimiento práctico y experimental durante el desarrollo de nuestro proyecto a demás por cimentar nuestro camino en la vida laboral.

A nuestros profesores y sinodales **Q.F.B. Irma Alejandre Razo; Q.F.B. Teresa Benítez Escamilla; Q.F.B. Ma. Cirenía Sandoval López** por sus correcciones y críticas que fueron de gran ayuda, tanto como para la realización de la tesis como en lo personal así como las herramientas necesarias que aprendimos de ustedes al ser nuestras profesoras en las materias cursadas durante nuestros estudios.

INDICE

Introducción	9
I. MARCO TEÓRICO.	11
A. Farmacología.	12
B. Mecanismos de acción.	12
C. Absorción.	12
D. Interacciones farmacológicas.	12
E. Reacciones adversas.	13
II. CONTROLES DE CALIDAD DE CÁPSULAS.	15
A. Desintegración.	15
B. Uniformidad de dosis (uniformidad de contenido).	15
III. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.	16
A. Linealidad.	16
B. Exactitud.	17
C. Precisión.	17
D. Repetibilidad.	17
E. Reproducibilidad.	17
F. Estabilidad de la muestra.	18
G. Selectividad.	18
IV. DISOLUCIÓN.	19
A. Aparatos de disolución.	20
1. APARATO 1 (CANASTILLAS).	20
2. APARATO 2 (PALETAS).	20
B. Teorías de disolución	21
1. ECUACIÓN DE NOYES WHITNEY.	21
C. Factores influyentes en la prueba de disolución.	23
D. Factores que afectan la disolución de los medicamentos.	23
E. Factores relacionados a la formulación.	27
1. EXCIPIENTES.	27
2. TAMAÑO DE PARTÍCULA.	28
3. AGENTES AGLUTINANTES.	28
4. AGENTES DESINTEGRANTES.	29
5. LUBRICANTES	29
6. SURFACTANTES.	29

7. PROCESOS DE MANUFACTURA.	30
F. Factores relacionados al dispositivo de la prueba de disolución.	31
1. INTENSIDAD DE AGITACIÓN.	31
G. Factores relacionados a los parámetros de la prueba de disolución	31
1. TEMPERATURA.	31
2. MEDIO DE DISOLUCIÓN.	32
3. GASES DISUELTOS.	32
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	33
VI. OBJETIVO GENERAL.	34
A. Objetivos particulares.	34
VII. HIPÓTESIS.	34
VIII. METODOLOGÍA	35
IX. MATERIALES, INSTRUMENTOS, EQUIPO E INSUMOS.	36
A. Materiales.	36
B. Instrumentos.	36
C. Equipos.	36
D. Insumos.	36
X. CONTROL DE CALIDAD DE LAS CÁPSULAS Y PRUEBAS PARA EL ACTIVO.	37
A. Descripción de cápsulas.	37
B. Desintegración.	37
C. Peso promedio.	37
D. Uniformidad de dosis (variación de masa).	37
E. Longitud y diámetro de la cápsula.	37
F. Identificación del activo mediante cromatografía en capa fina	37
G. Valoración.	38
1. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA.	38
2. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE ACETATOS PH 4.0 ±0.05.	38
3. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS.	38
XI. VALIDACIÓN.	39
A. Linealidad del sistema.	39
B. Precisión de sistema.	39
C. Linealidad del método	39
D. Exactitud.	40

E. Precisión del método.	40
F. Repetibilidad.	40
G. Reproducibilidad.	40
H. Estabilidad de la muestra.	40
I. Selectividad	40
J. Prueba de efecto del color de la cápsula.	41
k. Evaluación de filtro.	41
XII. PERFILES DE DISOLUCIÓN.	42
A. Condiciones controladas para el perfil de disolución.	42
B. Método seleccionado de la prueba de disolución.	42
C. Metodología general.	42
XIII. RESULTADOS	43
A. Control de calidad de las cápsulas de clorhidrato de sibutramina.	43
B. Identificación del activo.	44
C. Selectividad.	45
D. Validación del Método Analítico para Cápsulas de clorhidrato de sibutramina monohidratada.	48
1. LINEALIDAD DEL SISTEMA.	48
2. PRECISIÓN DEL SISTEMA	49
3. LINEALIDAD DEL METODO	50
5. PRECISIÓN (REPRODUCIBILIDAD)	56
6. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA.	57
E. Evaluación de los perfiles de disolución.	59
1. EFECTOS DEL COLOR DE CAPSULA	59
2. EFECTO DEL FILTRO	60
3. PRUEBA DE BLANCO DE CÁPSULA.	61
4. PERFIL DE DISOLUCIÓN DE FORMULACIONES COMERCIALES DE CLORHIDRATO DE SIBUTRAMINA.	62
5. CARACTERIZACIÓN DE PERFILES	66
IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.	67
XV. CONCLUSIONES	72
XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	73
XVII. ANEXO.	75

## Introducción

Los medicamentos genéricos son equivalentes a un medicamento de marca o patente (innovadores) por su dosificación, confiabilidad, potencia, calidad, efecto en el organismo y tiempo que dura en la sangre, los medicamentos genéricos constituyen actualmente la práctica opción para la sociedad mexicana en relación general, ya que cuentan con la autorización de la Secretaría de Salud (SSA) para su comercialización a nivel nacional al haber demostrado la intercambiabilidad según lo establece la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSAI-1998.<sup>1</sup>

Para que la Secretaría de Salud otorgue el crédito a un medicamento con denominación genérico debe aprobar una serie de pruebas relevantes como son el perfil de disolución, que es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica; la prueba de biodisponibilidad que es un ensayo para saber si el fármaco posee la misma capacidad para llegar al lugar en el organismo que el innovador y finalmente la prueba de bioequivalencia en la que esta prueba se realiza mediante un conjunto de personas y el objetivo es probar si el medicamento genérico posee el mismo efecto terapéutico que el medicamento original<sup>14</sup>.

La disolución es un proceso en el cual un sólido se incorpora en un disolvente para formar una dispersión homogénea en un determinado tiempo, es ampliamente aceptada como un estándar para evaluar la liberación de fármacos de formas de dosificación sólida oral y por lo cual es utilizada para determinar la equivalencia entre los diferentes productos existentes de un mismo fármaco. Aún cuando la velocidad de disolución proporciona una excelente medida de la uniformidad de lote a lote y de marca a marca, para las formas de dosificación sólidas orales, no puede emplearse para predecir la biodisponibilidad de una manera exacta. En tanto es obligatorio demostrar las características de liberación por métodos *in vitro* e *in vivo*, en este caso nosotros nos enfocaremos a la prueba *in vitro*<sup>1</sup>.

En México el uso de medicamentos para bajar de peso como alternativas y/o apoyo al tratamiento del sobrepeso y la obesidad en nuestra población parece incrementarse. Las enfermedades anteriormente mencionadas, son un foco de alerta que refleja la falta de cultura nutricional ya que, de acuerdo con estadísticas realizadas por Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en 2006 el 62 por ciento de los hombres de 20 a 59 años padecían sobrepeso u obesidad, mientras que en las mujeres del mismo rango de edad representaba casi el 70 por ciento, por lo que a México se convierte en el segundo país con sobrepeso<sup>2</sup>.

Los medicamentos para el tratamiento de obesidad y sobrepeso que contienen como principio activo la sibutramina son de gran variedad en México; la cual ha sido usada para bloquear los receptores del apetito y quemar grasas de forma simple, sin embargo como cualquier otro medicamento produce efectos secundarios no muy favorables para la salud de los consumidores de éste fármaco, debido a que puede causar estreñimiento,

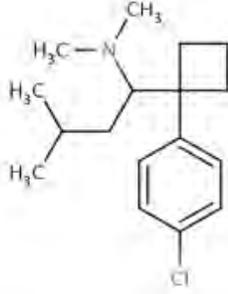
dificultad para dormir, dolor de cabeza, acné, erupción cutánea, dolor torácico, ansiedad, dolor en las articulaciones, periodos menstruales dolorosos o irregulares, efecto de rebote y ansiedad entre otros<sup>2</sup>. Además la FDA reporta nuevos datos de eventos cardiovasculares atribuidos a este fármaco<sup>3</sup>.

Por lo anterior es importante evidenciar la calidad farmacéutica (haciendo énfasis de los perfiles de disolución) de tres diferentes formulaciones de sibutramina del mercado nacional, una de las cuales es innovadora y dos genéricas, las cuales difieren de costos considerablemente. A pesar, no obstante que la calidad como producto terminado podría estar acorde a especificaciones propias de producto terminado, cumple con las especificaciones farmacopeicas; aunque, se encontraron diferencias en los perfiles de disolución que pueden afectar o comprometer la acción farmacológica. Es importante aclarar, que posterior al término de la etapa experimental de este proyecto el medicamento en cuestión fue retirado del mercado mexicano. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de la Secretaría de Salud informó a la población que se solicitó a los fabricantes de medicamentos con sibutramina, el retiro de dichos productos, toda vez que esta sustancia representa un riesgo a la salud, ya que existe evidencia científica de que se han presentado reacciones indeseables de tipo cardiovascular por su consumo.<sup>5</sup>

## I. MARCO TEÓRICO.

Propiedades de la sibutramina.

**Tabla 1. Propiedades físicas, químicas y farmacológicas de la sibutramina<sup>6</sup>.**

Nomenclatura (IUPAC):	1-(4-clorofenil)- <i>N, N</i> -dimetil- $\alpha$ -(2-tilpropil) ciclobutanometanamina
Fórmula:	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> ClN
Estructura química:	
Peso molecular promedio:	279.8480 g/mol
Estado:	Solido
Punto de fusión:	191-192°C
Solubilidad en agua:	2.9mg/mL (con agua a pH 5.2)
logP/hidrofilicidad:	5.2
Biodisponibilidad:	77%
Clasificación biofarmacéutica	Tipo II (Bajo Soluble/ Alto permeable).
Metabolismo:	Hepático (mediado por CYP3A4).
Tiempo de vida media:	Sibutramina 1 hora aproximadamente, Primer metabolito 14 horas, Segundo metabolito 16 horas.
Excreción:	Biliar (sibutramina y sus metabolitos activos), renal (metabolitos inactivos).

### **A. Farmacología.**

Sibutramina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal (77%), pero se metaboliza rápidamente por el efecto de primer paso y esto afecta su biodisponibilidad. El fármaco en sí alcanza su nivel plasmático máximo después de 1 hora y también tiene una vida media de 1 hora. La sibutramina es metabolizada por las isoenzimas del citocromo P450 CYP3A4 resultantes en aminas primarias y secundarias 2 activas (llamados metabolitos activos 1 y 2) con vidas medias de 14 y 16 horas, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de los metabolitos activos 1 y 2 se alcanzan después de 3 a 4 horas. La vía metabólica genera principalmente dos metabolitos inactivos conjugados hidroxilados (llamados metabolitos 5 y 6). Los metabolitos 5 y 6 se excretan principalmente en la orina.<sup>6</sup>

### **B. Mecanismos de acción.**

Sibutramina produce sus efectos terapéuticos con norepinefrina (NE), la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) y la inhibición de la recaptación de dopamina. La sibutramina y sus principales metabolitos activos farmacológicamente (M1 y M2) no actúan a través de la liberación de las monoaminas; los niveles plasmáticos pico se alcanzan en 1.2 horas después de una dosis única de 20 mg de clorhidrato de sibutramina. La vida media del compuesto inalterado se mantiene 1.1 horas y la concentración de los metabolitos farmacológicamente activos 1 y 2 alcanza su Cmax en tres horas con vidas medias de eliminación de 14 y 16 horas.<sup>6</sup>

### **C. Absorción.**

Rápida absorción tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta no es conocida, pero al menos el 77% de una dosis oral única de sibutramina se absorbe.<sup>6</sup>

#### **Dosificación**

Una sola dosis de sibutramina al día generalmente por las mañanas. La dosis se suele iniciar con un comprimido de 10 mg por día. La dosis puede aumentarse hasta 15 mg por el médico después de varias semanas para lograr el efecto deseado. Sibutramina se puede tomar con o sin alimentos.<sup>6</sup>

### **D. Interacciones farmacológicas.**

La sibutramina se convierte en el hígado a su forma activa. Esta conversión es inhibida por ketoconazol, cimetidina y la eritromicina; el uso de estos medicamentos puede resultar en disminución de la eficacia de la sibutramina. Otros medicamentos que pueden tener un efecto similar: claritromicina, danazol, diltiazem, fluconazol, fluoxetina, itraconazol, propoxifeno, troleandomicina y verapamilo<sup>6</sup>.

En los pacientes que recibieron uno de los fármacos conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) - por ejemplo, la fluoxetina , fluvoxamina, paroxetina , sertralina - al mismo tiempo como fármacos inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), reportan reacciones graves (síndrome serotoninérgico).<sup>4</sup>

El síndrome serotoninérgico puede incluir uno o más de los siguientes efectos: agitación, ansiedad, mareos, confusión, sudoración excesiva, desorientación, dolor en las articulaciones, vómito, hiperexcitabilidad, fiebre, pérdida de coordinación, pérdida de conciencia, temblores, ritmo cardiaco rápido y debilidad. Como se comentó anteriormente, sibutramina, como los ISRS, bloquea la recaptación de serotonina y también puede causar el síndrome de la serotonina. Por lo tanto, la sibutramina no debe utilizarse con inhibidores de la MAO, y debe haber al menos un intervalo de 2 semanas entre la interrupción de un inhibidor de la MAO y el inicio de sibutramina. Del mismo modo, debe haber al menos un intervalo de 2 semanas después de suspender la sibutramina y comenzar un inhibidor de la MAO. El síndrome de serotonina también se ha reportado con el uso de los ISRS en el mismo tiempo que los medicamentos utilizados para la migraña como sumatriptán , zolmitriptán , y dihidroergotamina , así como el dextrometorfano , meperidina , pentazocina y fentanil , o litio .<sup>6</sup>

#### **E. Reacciones adversas.**

En general, la sibutramina es bien tolerada. Los efectos secundarios más comunes han sido el estreñimiento, dificultad para dormir, dolor de cabeza y boca seca. Otros efectos secundarios incluyen dolor abdominal, acné, erupción cutánea, dolor torácico, ansiedad, dolor en las articulaciones, dolor de espalda, excitación, depresión, sudoración, mareos, somnolencia, cambios en el sabor, periodos menstruales dolorosos o irregulares, síndrome gripal, aumento de la tos, dolor muscular, náuseas, vómitos, dolor de cuello, nerviosismo, palpitaciones, hormigueo en las extremidades, dolor de garganta y congestión nasal.<sup>2</sup>

La función hepática se ha visto alterada en 1 de cada 60 personas que reciben sibutramina. La depresión, psicosis, manía, pensamientos de suicidio y el suicidio se han notificado en raras ocasiones durante el tratamiento con sibutramina, sin embargo, no se ha establecido que la sibutramina causó estos eventos. Si cualquiera de estos eventos se producen durante el tratamiento, sibutramina, probablemente se debe interrumpir.<sup>7</sup>

La función cardiovascular también puede estar alterada durante el consumo de este fármaco, según lo reporta un estudio presentado por la FDA, en el cual se refiere un aumento del 16% en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (una combinación de infarto de miocardio no fatal, ictus no mortal, reanimación tras un paro cardiaco y muerte cardiovascular) en pacientes tratados con Meridia (medicamento que contiene sibutramina) en comparación con los pacientes que tomaron un placebo. Al final de la prueba (60 meses), los pacientes en el grupo de Meridia perdieron una pequeña cantidad de peso corporal en comparación con los pacientes del grupo placebo. La FDA ha

concluido que el riesgo de un evento cardiovascular adverso de Meridia en la población estudiada pesaba más que cualquier beneficio de la modesta pérdida de peso observada con el fármaco.<sup>3</sup> El mencionado estudio fue multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado entre enero de 2003 y marzo de 2009 en Europa, América Latina y Australia. La población de estudio fue de aproximadamente 10.000 hombres y mujeres con edad  $\geq 55$  años con un IMC entre 27 kg/m<sup>2</sup> y 45 kg/m<sup>2</sup>, o entre 25 kg/m<sup>2</sup> y 27 kg/m<sup>2</sup>, con un diámetro de cintura aumentado. Los pacientes también podrían tener una historia de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica oclusiva) y / o diabetes mellitus tipo 2 con al menos un factor de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, o la nefropatía diabética). Todos los pacientes fueron sometidos a un periodo de 6 semanas de medicados con Meridia 10 mg. Los pacientes elegibles fueron aleatorizados a recibir placebo o 10 mg diarios de Meridia. La administración diaria de 15 mg de Meridia fue permitida para las personas con pérdida de peso insuficiente usando la dosis de 10 mg diarios. La duración media de exposición a Meridia y el placebo fue de aproximadamente 3.5 años.<sup>3</sup>

Información adicional publicada posterior al término experimental de esta tesis, referente a la gravedad de las reacciones adversas de este fármaco fue publicada, siendo relevante el retiro del medicamento del mercado conforme el siguiente comunicado de la COFEPRIS:

**1.** Análisis de reacciones adversas notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia antes y después del primer comunicado del 12 de febrero de 2010, con un aumento de 30% en la tasa de reporte de reacciones adversas de tipo cardiovascular como: taquicardia, hipertensión, síncope, arritmia, edema, opresión torácica e hipotensión, infarto agudo al miocardio y otro como edema cerebral sin ocasionar la muerte de los pacientes. Reacciones categorizadas como: posiblemente relacionadas al medicamento<sup>9</sup>.

**2.** Resultados de estudio realizados en 10,000 pacientes en un periodo de 6 años, demuestra un incremento de riesgo vascular del 16% con el consumo de Sibutramina, aunado a que la baja de peso con el producto en un periodo prolongado no es tan significativo<sup>9</sup>.

**3.** De tal forma, la COFEPRIS determinó que el perfil de seguridad de la Sibutramina no es aceptable; es decir, que el balance beneficio – riesgo para el producto es negativo<sup>9</sup>.

## II. CONTROLES DE CALIDAD DE CÁPSULAS.

### A. Desintegración.

Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida, para desintegrarse en un medio líquido y en un tiempo determinado, bajo condiciones de operación preestablecidas<sup>10</sup>.

La desintegración no implica la solubilización completa de la forma farmacéutica o aún de sus principios activos. La desintegración completa se define como la condición en la que no quedan más residuos insolubles de la cubierta o gelatina de la muestra sobre la malla del aparato de prueba o fragmentos de cubierta que puedan eventualmente adherirse a la cara inferior del disco en el caso de utilizar cápsulas, pudiendo quedar una masa en el inferior sin núcleo palpable; pudiendo observarse eventualmente los residuos insolubles adheridos a la cara inferior del disco en caso de utilizarse éste<sup>10</sup>.

### B. Uniformidad de dosis (uniformidad de contenido).

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa y el de uniformidad de contenido. Los requisitos de éste método general de análisis se aplica individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades dosis que contengan un solo ingrediente activo como en aquellas que contengan dos o más ingredientes activos<sup>10</sup>

El método de uniformidad de contenido se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única para determinar si la variación de los contenidos individuales expresados en términos de desviación estándar relativa cae dentro de los límites establecidos.<sup>10</sup>

La variación de masa se basa en la medición de la variación de la masa individual de las unidades de dosis en prueba, relacionada con el contenido del principio activo y suponiendo una distribución homogénea. La variación se expresa en términos de desviación estándar relativa. Se aplica cuando la forma farmacéutica contenga más de 50mg<sup>10</sup>.

### III. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

La validación de un método analítico se define como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.<sup>8</sup>

El objetivo de la validación de un procedimiento analítico es demostrar que es adecuado para su finalidad.<sup>8</sup>

El objetivo del procedimiento analítico debe ser entendido claramente ya que a partir de él, sabremos los parámetros que se deben evaluar. En la validación de métodos analíticos generalmente se deben considerar los siguientes parámetros<sup>8</sup>:

Exactitud  
Precisión (Repetibilidad, Precisión intermedia)  
Selectividad  
Linealidad. (Sistema y método).

### IV. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN.

#### A. Linealidad.

La linealidad se le denomina a la 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<sup>11</sup>.

Criterios de aceptación:

**Sistema:** Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.<sup>1</sup>

**Método:** El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.<sup>1</sup>

## B. Exactitud.

Se le denomina exactitud a la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.<sup>1</sup>

Criterios de aceptación:

El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.<sup>1</sup>

## C. Precisión.

Se le denomina precisión al grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto, se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.<sup>11</sup>

Criterios de aceptación:

**Sistema:** De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.<sup>1</sup>

## D. Repetibilidad.

Se le denomina repetibilidad a la precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.<sup>1</sup>

Criterios de aceptación:

**Método:** El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.<sup>1</sup>

## E. Reproducibilidad.

Reproducibilidad intralaboratorio se le denomina a 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 debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición.<sup>1</sup>

Criterios de aceptación:

El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.<sup>1</sup>

## **F. Estabilidad de la muestra.**

Es la propiedad del compuesto por analizar, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta su análisis.<sup>1</sup>

Criterios de aceptación:

Determinar si el compuesto es estable a temperatura ambiente y lo días en que el compuesto permanezca estable.<sup>1</sup>

## **G. Selectividad.**

Se le denomina selectividad a la capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra<sup>1</sup>.

Criterios de Aceptación:

Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.<sup>1</sup>

## IV. DISOLUCIÓN.

Estudios de perfiles de disolución.

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación de principio activo del producto y de su disolución en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de estos factores, la evaluación de la velocidad de disolución in vitro puede ser predicción del comportamiento in vivo, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.<sup>10</sup>

Las pruebas de disolución farmacopéicas son pruebas límite puntuales, estas únicamente evalúan la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento, pero no proporcionan información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve.<sup>10</sup>

Un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. Un gran número de estudios reportados 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 a un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamiento semejante en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán una biodisponibilidad comparable<sup>10</sup>.

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor de similitud ( $f_2$ ), que es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba. Una diferencia no mayor del cinco por ciento en la valoración del principio activo entre el producto de referencia y el producto de prueba, y una uniformidad de dosis apropiada, permiten el control de factores adicionales en la comparación de los perfiles de disolución.<sup>10</sup>

## A. Aparatos de disolución.

La USP (United States Pharmacopeia) y la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos) reportan diversos aparatos para llevar a cabo las pruebas de perfiles de disolución de fármacos en diversas formas farmacéuticas. En los siguientes párrafos se describen los dos aparatos generalmente usados para la prueba de disolución para:

### 1. APARATO 1 (CANASTILLAS).

Representa un intento de limitar la posición de la forma farmacéutica con el fin de proporcionar la máxima probabilidad de una interface sólido-líquido.

Este método tiene varias desventajas, entre la más importante es que las sustancias grumosas tienden a obstruir la malla de la canastilla y la extrema sensibilidad a los gases disueltos en el líquido de disolución ya que pueden obstruir el intercambio de medio de disolución dentro de la canastilla. El aparato consiste de un vaso con o sin tapa de vidrio u otro material inerte y transparente, un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado. Durante el transcurso de la prueba el baño de agua o el dispositivo de calentamiento se debe alcanzar la temperatura en el interior del vaso de  $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$  y el medio del baño se debe mantener en movimientos suaves y constantes.<sup>12</sup>

### 2. APARATO 2 (PALETAS).

Desarrollado originalmente por Poole, este método se modificó a través del trabajo de científicos en la FDA. Se trata fundamentalmente de una paleta giratoria específica conforme a las dimensiones. Este método supera muchas de las desventajas de la rotación de la canastilla, pero requiere precisión en la geometría de la paleta y el vaso si hay diferencia en las dimensiones de las paletas o de los vasos contenedores, los datos de la disolución sufren variaciones muy grandes.<sup>12</sup>

En la figura 1. Se presenta el proceso general de la disolución para una forma farmacéutica sólida y la tabla 2; resume la aplicación del aparato de disolución de acuerdo a la forma farmacéutica<sup>13</sup>.

Aparato	Aplicables a:
Canastilla	Sólidos, polvos,
Paleta	Sólidos
Cilindro oscilante	Sólidos , polvos
Celda del flujo continuo	Sólidos y polvos
Paleta sobre disco	Parches transdermicos
Cilindro	Parches transdermicos
Soporte de oscilación vertical	Parches transdermicos, sólidos, polvos

## B. Teorías de disolución

### 1. ECUACIÓN DE NOYES WHITNEY.

Las pruebas de disolución como ya se mencionó pueden definirse como la cantidad de ingrediente activo en un sólido disuelto por unidad de tiempo, bajo condiciones estandarizadas en una interface sólido líquido, con temperatura y la composición de los medios bien definidos<sup>13</sup>.

La ecuación matemática de esta definición es la ecuación de **Noyes Whitney** y fue modificada por **Underwood** y **Cadwallader**.<sup>13</sup>

Manteniendo el volumen del disolvente mayor con respecto al punto de saturación (por lo menos de 5 a 10 veces) mantenemos la condición SINK. La condición SINK es uno de los parámetros experimentales más importantes de controlar,  $C_{sat} \gg C_{sol}$ .

$$\frac{dW}{dt} = KS (C_{sat} - C_{sol})$$

Donde:

$\frac{dW}{dt}$  = Cambio de disolución con respecto al tiempo.

K = Constante de disolución.

S = Área de superficie del sólido.

$C_{sat}$  = Concentración de la solución saturada.

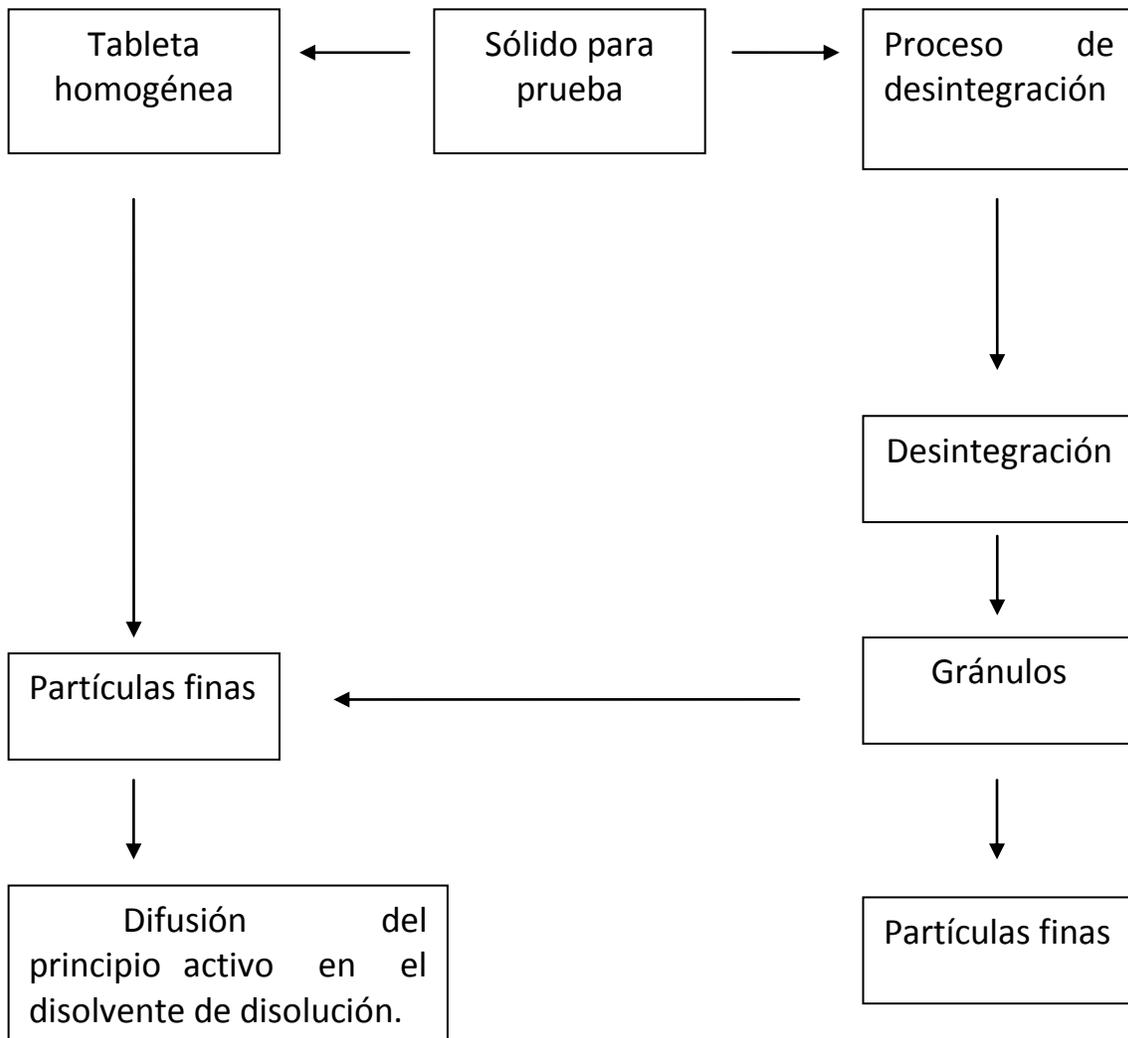


Figura. 1 Proceso general de disolución<sup>13</sup>.

### C. Factores influyentes en la prueba de disolución.

Durante mucho tiempo se ha demostrado que la biodisponibilidad de muchos fármacos en formas farmacéuticas sólidas es frecuentemente reflejada por su valor de disolución *in vitro*. También se reconoce que la constante de absorción de los fármacos en fluidos gastrointestinales es más bien la velocidad de la difusión a través de la pared intestinal.<sup>14</sup>

En consecuencia con el paso de los años las pruebas de disolución son más importantes que una prueba de control de calidad no solamente para formas de dosificación sólidas sino también para suspensiones y semisólidos.<sup>14</sup>

Los datos del perfil de disolución pueden ser significativos solamente si los resultados de sucesivas pruebas en la misma forma de dosificación son consistentes. Las pruebas de disolución deben dar resultados reproducibles incluso cuando es realizada en diferentes laboratorios o con diferente personal.<sup>14</sup>

Para lograr una alta reproducibilidad, todas las variables que influyen en la prueba de disolución deben ser claramente entendidas y posiblemente controladas.<sup>14</sup>

Los factores que afectan la velocidad de disolución de los medicamentos se clasifican en 6 grupos:

- Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del medicamento
- Factores relacionados a la formulación.
- Factores relacionados a la forma de dosificación
- Factores relacionados a los dispositivos del disolutor.
- Factores relacionados a los equipos de disolución.
- Factores diversos.

### D. Factores que afectan la disolución de los medicamentos.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco incluyen el  $pK_a$ , estado químico (ácido, base, anhidros, hidratos), estado cristalino (amorfo o polimorfo), tamaño de partícula. Todos estos factores determinan en condiciones dadas, las características de disolución propias del medicamento así también la solubilidad del fármaco es uno de los mayores factores que determinan el grado de disolución.<sup>14</sup>

El esquema de clasificación biofarmacéutica se utiliza para correlacionar la disolución *in vitro* de un fármaco y su biodisponibilidad *in vivo*, se basa en el conocimiento de la disolución y la permeabilidad gastrointestinal del fármaco.<sup>15</sup>

A continuación se muestra la clasificación de los fármacos conforme la clasificación biofarmacéutica propuesta por el Prof. Gordon Amidon en 1995<sup>18</sup>:

<b>CLASE 1</b>	<b>ALTA SOLUBILIDAD</b>	<b>ALTA PERMEABILIDAD</b>
<b>CLASE 2</b>	<b>BAJA SOLUBILIDAD</b>	<b>ALTA PERMEABILIDAD</b>
<b>CLASE 3</b>	<b>ALTA SOLUBILIDAD</b>	<b>BAJA PERMEABILIDAD</b>
<b>CLASE 4</b>	<b>BAJA SOLUBILIDAD</b>	<b>BAJA PERMEABILIDAD</b>

Figura 2. Sistema de clasificación biofarmacéutica<sup>15</sup>.

En la siguiente tabla se muestran algunas variables que influyen en los perfiles de disolución y la posible forma de corregir la variable.

**Tabla 3. Variables que influyen en pruebas de disolución<sup>14</sup>**

Variable	Máximo permitido	Exceso comúnmente visto	Efecto de exceso	Métodos de control
Excentricidad	±2 mm (compendio) ±3/4 mm (optimo)	2-5 mm	+ 4-8%	Enderezar los ejes, el uso de ancho de eje guía de puntos.
Vibración	0.1	0.2-0.9 mil	+5-10%	Eliminar fuente
Alineación	1.5° perpendicular	2-7°	+2-25%	Ajustar la alineación en el campo.
Centrado	± 2 mm (compendio)	±2-6 mm	+2-13%	Centrar individualmente los frascos.
Velocidad de agitación	± 4%	± 10%	Lineales	un mejor uso, un control más suave, o el uso del disco síncrona
Gas disuelto	Desairado	Formación de burbujas	±50%	Desairar mediante varios métodos.
pH del medio	0.00 exacto	± 0.05	±10%	Checar que las soluciones. amortiguadoras estén desairados y calibrar con potenciómetro.
Contaminación de los medios	rpm	iones surfactantes	Substancial	Usar tapas y checar calidad de reactivos.
Evaporación	Ninguno	2-5%	Lineal	Usar tapas.
Temperatura	± 0.05 (compendio) ±0.01 (opcional)	1-2°	Lineal	Monitor individual de frascos.
Patrón de flujo	No hay interferencia Compendio	Turbulencia de las sondas ±0.5 cm	Substancial  Poco	Permitir un equilibrio adecuado. Tener cuidado.
Posición de toma de muestras	Uso de estándar	Interferencia considerable	Considerable	Usar estándar.
Detección Adsorción	Ninguno		significante	Comprobar materiales.

Algunos aspectos relevantes que llevan a desviar o influir en la velocidad de disolución de algún fármaco se pueden observar en la tabla 4.

---

**Tabla 4. Factores que influyen en la velocidad de disolución de fármacos en forma de tabletas o capsula<sup>14</sup>.**

---

- I. Factores del medio ambiente durante la disolución
    1. intensidad de agitación, velocidad y tipo de flujo de fluidos y factores geométricos.
    2. Gradiente de concentración ( la diferencia en la concentración entre la solubilidad de la droga en el medio de disolución y la concentración media en el liquido a granel)
    3. Composición del medio de disolución; pH, fuerza iónica, viscosidad, tensión superficial, etc., todas son importantes y son por la composición del medio.
    4. Temperatura de disolución media
  - II. Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del fármaco.
    - A. Factores que afectan la solubilidad
      1. Polimorfismo
      2. Estado amorfo y solvatación
      3. Acido libre, base libre o forma salina
      4. Complejos, solución sólida y eutécticos
      5. Tamaño de partícula
      6. Surfactantes
    - B. Factores que afectan el área superficial disponible en la disolución
      1. Tamaño de partícula
      2. Variables de fabricación
  - III. Factores relacionados a la composición y método de manufactura
    - A. Tabletas
      1. Cantidad y tipo de diluyente o de relleno y otros adyuvantes, tales como sales neutras
      2. Tipo de tabletas y manufactura empleada.
      3. Tamaño de granulo tamaño de distribución
      4. Cantidad y tipo de desintegrante así como el estado de incorporación
      5. Cantidad, tipo de surfactante y/o método de incorporación
      6. Fuerza de compresión y velocidad de compresión.
    - B. Cápsulas
      1. Cantidad y tipo de diluentes y/u otros adyuvantes tales como sales neutras
      2. Métodos usados para reducir el volumen
      3. Distribución de tamaño de gránulos o polvo
      4. Cantidad y tipos de lubricantes y métodos de incorporación
      5. Cantidad y tipo de surfactante así como métodos de incorporación
      6. Presión aplicada durante el llenado
      7. Composición y propiedades de la cápsula
  - IV. Factores del medio ambiente involucrados con la formas de dosificación.
    1. Humedad durante la manufactura
    2. Condiciones de almacenamiento de formas de dosificación
    3. Edad de las formas de dosificación
-

En numerosos estudios se han demostrado que la forma amorfa de los fármacos usualmente exhibe mayor solubilidad y más grado de disolución a comparación del exhibido por la forma cristalina.<sup>14</sup>

Las formas polimórficas muestran cambios por la influencia de las características de solubilidad y así la velocidad de disolución del fármaco. Numerosos reportes muestran que el polimorfismo y los estados de hidratación, solvatación y complejos influyen en las características de disolución del fármaco.<sup>14</sup>

La forma cristalina (polimorfismo) de varios principios activos pueden existir en más de una forma cristalina, cada una con su estabilidad termodinámica propia, la forma polimórfica más inestable generalmente tendrá la velocidad de disolución más rápida. La forma polimórfica óptima a menudo puede ser obtenida mediante el uso juicioso de las condiciones de cristalización, de fusión y enfriamiento. Sin embargo, el formulador debe asegurarse de que la forma inestable no cambie a la forma más estable durante el almacenamiento.<sup>16</sup>

Los fármacos también pueden existir como solvatados y no solvatados, que tendrá solubilidades diferentes y por lo tanto, diferentes velocidades de disolución. El tipo más común de hidratación es con agua, es decir, el hidrato. Sin embargo, las formas solvatadas no son necesariamente más solubles que las formas no solvatadas, o viceversa. Así, el o la forma anhidra de la ampicilina tiene la mayor solubilidad, se disuelve más rápidamente, y ofrece la mayor disponibilidad.<sup>16</sup>

### **E. Factores relacionados a la formulación.**

Una variedad de factores sobre la formulación de un medicamento puede directamente influir en la velocidad de disolución del activo que contenga, una vez que esos factores son completamente caracterizados, uno puede usarlos para lograr perfiles de disolución adaptados las necesidades.<sup>14</sup>

Los factores que afectan a varias formulaciones en la disolución y la subsecuente biodisponibilidad del ingrediente activo de las formas farmacéuticas sólidas como tabletas o capsulas han sido bien documentadas mediante varias investigaciones desde los años 1960's aunque la magnitud y el significado de esos efectos deben ser determinados individualmente para cada producto.<sup>14</sup>

#### **1. EXCIPIENTES.**

Muchas formas de dosificación sólidas incorporan más de un excipiente por varios propósitos junto con el principio activo en la formulación. Se ha demostrado que la velocidad de disolución del fármaco puede ser afectada significativamente cuando son mezclados con varios complementos como diluentes, lubricantes, agentes aglutinantes, desintegrantes y así sucesivamente.<sup>14</sup>

El uso de diluentes y desintegrantes, con varios grados de lactosa y almidón en la preparación de tabletas y cápsulas han mostrado influencia en la velocidad de disolución del fármaco. Levy estudio los efectos del almidón en la velocidad de disolución en tabletas de ácido acetilsalicílico fabricado en un proceso de doble compresión seca. Aproximadamente un incremento del triple en la velocidad de disolución se observó debido a que el contenido de almidón fue incrementado de un 5% hasta un 20% en la formulación. Esta observación fue atribuida a una mejora y una más completa desintegración. Esta asociación resulta de una impartición de carácter hidrofílico al gránulo y del incremento el área superficial efectiva en la velocidad de disolución.<sup>14</sup>

## **2. TAMAÑO DE PARTÍCULA.**

Acorde a la teoría de Nernst-Brunner, la velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial del fármaco, el tamaño del área superficial incrementa cuando disminuye el tamaño de partícula por lo que mayor velocidad de disolución puede obtenerse al disminuir el tamaño de la partícula. Este efecto fue destacado por la superior velocidad de disolución observada después de la micronización de algunos fármacos poco solubles a diferencia de su forma regular.<sup>14</sup>

Así también el empleo de diluentes hidrofílicos y una subsecuente granulación (incremento de tamaño de partícula) que da como resultado una superficie más hidrofílica incluso para las partículas del fármaco que son originalmente hidrofóbicas, puede mejorar la velocidad de disolución.<sup>14</sup>

## **3. AGENTES AGLUTINANTES.**

Ha sido reportado por varios investigadores que los aglutinantes incorporados a la formulación de tabletas y otras formas de dosificación sólidas pueden notablemente influenciar las características de disolución de la forma de dosificación del fármaco<sup>14</sup>

Solvong y Finhoff mostraron que el fenobarbital granulado en tabletas con una solución de gelatina promueve una mayor velocidad de disolución en jugo gástrico humano que aquellos preparados usando carboximetil celulosa sódica o polietilenglicol 6000 como aglutinantes. Se observa que la disolución utilizando gelatina como aglutinante tuvo mayor velocidad de disolución explicado por las características de la gelatina es hidrofílica, considerando que el PEG 6000 forma un complejo con poca solubilidad éste contribuye a un retardo en el perfil de disolución, en tanto la carboximetil celulosa sódica es convertida en una forma menos soluble en el medio utilizado que fue ligeramente de bajo del gástrico.<sup>14</sup>

#### **4. AGENTES DESINTEGRANTES.**

Empleando varios desintegrantes en la manufactura de tabletas de fenobarbital, incluyendo Primojel® (glicolato de sodio de almidón de papa), Nymcel (marca polimericel soluble en agua de carboximetil celulosa sódica) y copagel (de baja viscosidad de carboximetil celulosa sódica) fue evaluado el efecto del desintegrante sobre la velocidad de disolución en tabletas al ser adicionado el agente desintegrante antes o después de la granulación. Cuando se adiciono antes de la granulación copagel dio tabletas con una notable reducción en la velocidad de disolución, sin embargo, cuando el copagel fue adicionado después de la granulación no hubo disolución.<sup>14</sup> Este es un ejemplo típico del como la adición, tipo o cantidad de desintegrante afecta la velocidad de disolución.

#### **5. LUBRICANTES**

Los lubricantes que comúnmente son incorporados a la formulación de formas de dosificación sólidas caen predominantemente en la clase de compuestos hidrofóbicos quedando establecido que por su naturaleza, calidad y cantidad adicionadas a la formulación puede afectar la velocidad de disolución. El efecto de varios lubricantes en la velocidad de disolución en tabletas de acido salicílico fueron estudiados por Levy y Gomtow, los cuales concluyeron que el estearato de magnesio, un lubricante hidrofóbico tiende a retardar la disolución de las tabletas de ácido salicílico, en comparación con el lauril sulfato de sodio el cual mejora la disolución debido a su carácter hidrofílico, aunado con su actividad surfactante, el pH que rodea el acido débil aumenta la humectación y mejora la penetración del medio de disolución en los comprimidos.<sup>14</sup>

El efecto de lubricantes en la velocidad de disolución de medicamentos será en función de las propiedades del granulado. Si los gránulos son hidrofílicos, es más soluble y hay una rápida desintegración por que existe una superficie más activa y el lubricante tendrá un efecto significativo en la disolución.<sup>14</sup>

Algunos de los lubricantes, como los estearatos y talcos, son hidrofóbicos por naturaleza y ellos tienden a retardar la velocidad de disolución. Existe la teoría de que la disminución de la eficacia de la solubilidad del fármaco en el medio se debe al cambio de las características superficiales de las tabletas, esto resulta por medio de la reducción en la capacidad de humectación, prolongando el tiempo de desintegración y disminuyendo el área de interfase entre el ingrediente activo y el medio de disolución. Sin embargo debe ser notado que si el aumento del lubricante usado es mucho menos que 1 por ciento, el efecto retardado puede ser insignificante.<sup>14</sup>

#### **6. SURFACTANTES.**

Los fármacos que son prácticamente insolubles en medio acuoso que son menores al 0.01% son de interés terapéutico cada vez mayor, debido a los problemas asociados con la biodisponibilidad cuando hay administración oral. A menudo se ha sugerido que a los fármacos con bajas solubilidades se les debe incorporar surfactantes para mejorar su velocidad de disolución.<sup>12,14</sup>

El incremento en la solubilidad del fármaco por surfactantes se ha demostrado, *in vitro*, en un gran número de compuestos que poco solubles en agua aumentan la solubilidad, empleando los surfactantes naturales o sintéticos, además del método de incorporación del surfactante en la formulación puede influenciar notablemente las características de disolución de fármacos hidrofóbicos.<sup>12,14</sup>

## 7. PROCESOS DE MANUFACTURA.

Un gran número de estudios en la literatura muestran que el proceso de granulación puede influenciar notablemente la velocidad de disolución de las tabletas, la granulación húmeda, en general ha mostrado mejoras en el ritmo de la disolución de fármacos pobremente solubles en particular de las propiedades hidrofílicas a la superficie de los gránulos. Además el uso diluentes como almidón, lactosa seca y celulosa micro cristalina tienden a incrementar la hidrofiliidad del ingrediente activo, por lo tanto mejora la disolución.<sup>14</sup>

Por consiguiente, la granulación húmeda es considerada superior que una por vía seca o doble compresión. Debe notarse que nuevos equipos o maquinas tableteadoras así como materiales pueden influir evidentemente en la formulación ya que se deben adecuar para la secuencia de las mezclas así como el tiempo de adición de los ingredientes, estos son los principales criterios que afectan las características de disolución de las tabletas, pero no en si el método de granulación. Sin embargo hay evidencia significativa que indica que los procesos de manufactura empleados pueden influir en el ritmo de disolución de las tabletas.<sup>14</sup>

La unión de partículas y/o división de las partículas, son comúnmente defectos observados al incrementar la fuerza de compresión. En cuanto la velocidad de disolución, ésta tiende a disminuir cuando aumenta la fuerza de compresión por lo que resulta competitivo y podría disminuir la penetrabilidad del medio de disolución (interacción fármaco- medio de disolución) y por lo tanto una disminución del porcentaje disuelto a diferentes tiempos como se muestra en la siguiente figura representando los tipos de curvas de disolución que se podrían presentar.<sup>14</sup>

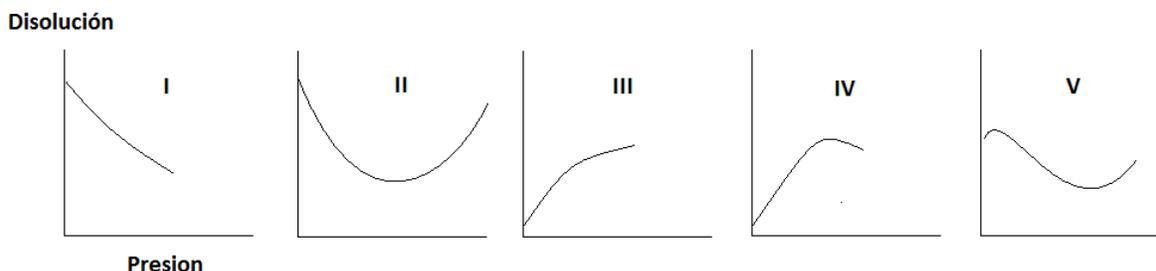


Figura 3. Tipos de relación entre la fuerza de compresión aplicada en el tableteado y en la velocidad de disolución en las tabletas<sup>14</sup>

- I El aumento de presión disminuye la velocidad de liberación de activo
- II A medida que aumenta la presión disminuye la disolución aunque algunos activos al llegar a una presión adecuada ya no se comprime el activo y el efecto es el contrario.
- III. Hay activos que tiene muy poca compresibilidad aun teniendo altas presiones, por lo que la liberación del fármaco se ve ligeramente afectada
- IV. Existen activos que después al aumentar la compresión se transforma la forma cristalina lo que puede provocar un aumento de la disolución y después una caída
- V. Fenómeno muy semejante al ejemplo IV dado por polimorfos durante una compresión.

Además las altas compresiones pueden inhibir la humectación de la tableta debido a la mayor firmeza y una capa selladora efectiva por el lubricante.<sup>12</sup>

## **F. Factores relacionados al dispositivo de la prueba de disolución.**

Existen numerosos avances y sofisticadas técnicas que son empleadas en el estudio para la disolución de compuestos farmacéuticos. Muchas de estas técnicas hacen usos de sensibles aparatos mecánicos. Estos aparatos son sujetos a un número de sutiles influencias que son fácilmente pasadas por alto. Algunas de ellas podrían ser excentricidad de agitación, vibración no rotacional velocidad y aceleración del elemento rotatorio, vibración y temperatura del medio de disolución en varias posiciones así como vibraciones exteriores.<sup>14</sup>

### **1. INTENSIDAD DE AGITACIÓN.**

Esta es una de las más importantes variables del proceso de disolución. Teniendo los antecedentes teóricos por medio de las teorías de disolución, aparentemente las condiciones de agitación pueden notablemente afectar el control de la difusión en la disolución, porque la cinética de la capa de disolución es inversamente proporcional a la velocidad de agitación.<sup>14</sup>

La intensidad de agitación dentro y entre los diversos dispositivos de pruebas de disolución in vitro actualmente en uso puede variar en las dimensiones y en la geometría del vaso de disolución, el volumen del medio de disolución y el grado de agitación. La velocidad de rotación de agitación del dispositivo en el método uno o dos produce como resultado un cambio en el patrón de flujo de la interface liquido-sólido entre el medio de disolución y la forma de dosificación.<sup>13</sup>

## **G. Factores relacionados a los parámetros de la prueba de disolución**

### **1. TEMPERATURA.**

En la USP/NF se especifica que el medio de disolución debe estar a 37° C ( $\pm 0.5^\circ$ ), aunque muchos baños de agua pueden cumplir estas especificaciones sin ningún problema, el incumplimiento de este requerimiento no es raro. A menudo la temperatura del baño debe ser la que tenga el medio de disolución en el vaso. Cabe mencionar que el contenedor de agua (vaso) de plástico tiene una coeficiente de transferencia de calor aproximadamente de 3.5 tiempos menor que el de vidrio. Una diferencia de temperaturas entre la temperatura del baño y del vaso que contiene el medio de disolución es baja, y el aumento de calor transferido al vaso es reducido. En algunos entornos es imposible la fijación de la temperatura del frasco a 37°C cuando existe un incremento substancial a temperaturas altas de 40°C. Es vital cubrir el vaso en cada prueba de disolución para evitar un poco los cambios de la temperatura en la superficie del medio. La solubilidad del fármaco es dependiente de la temperatura del medio, por lo que hay que tener cuidado en controlarlo debido a que es crucial en el proceso de disolución.<sup>14</sup>

## **2. MEDIO DE DISOLUCIÓN.**

Los constituyentes, naturaleza y características totales del medio de disolución tienen una incidencia significativa en la eficacia de la disolución del fármaco. También la selección adecuada del medio de disolución depende de la solubilidad del fármaco así como el beneficio menos caro o económico. Factores tales como gases disueltos, pH del medio y la viscosidad del medio muestran una significativa influencia en la velocidad de disolución.<sup>14</sup>

La elección del medio dependerá de la finalidad del ensayo de disolución. Para las pruebas de calidad del lote a lote, la selección del medio de disolución se basa, en parte, de la solubilidad de datos y el rango de dosis del medicamento para asegurarse de que las condiciones cumplen la condición sink.

Por otro lado, cuando la disolución se utiliza para indicar las propiedades biofarmacéuticas de la forma farmacéutica, es más importante la biorrelevancia de la prueba para simular las condiciones en el tracto gastrointestinal (GI) que necesariamente produce las condiciones sink. Las características de disolución de las formulaciones orales deben evaluarse utilizando los medios de prueba en el pH fisiológico rango de 1.2 a 6.8<sup>17</sup>

## **3. GASES DISUELTOS.**

La disolución se define como un proceso en el cual un sólido se incorpora en un disolvente para formar una dispersión homogénea<sup>10</sup>.

Los gases disueltos en el medio pueden modificar el comportamiento de la disolución, por tal motivo, es necesario que el medio de disolución sea previamente desgasificado.<sup>10</sup>

Todos los líquidos tienen un equilibrio con el gas de los alrededores y el de la interface liquido-gas. En un momento a cierta temperatura y presión, una porción de gas es disuelta en el líquido. El gas disuelto del aire puede alterar el pH del medio (agua destilada, pH 6). Con los cambios en la temperatura, los gases disueltos pueden ser liberados en formas de burbujas. Esas burbujas pueden alterar el patrón de flujo asociado con partículas de la forma de dosificación, inquietamente de la capa límite de la interface solido-liquido. Además, pueden recogerse en la pantalla de la canastilla, cambiando la efectiva porosidad de la malla. Y al hacerlo interfieren con el proceso de disolución.<sup>14</sup>

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En México hasta diciembre de 2009 existían 26 marcas comerciales que contienen clorhidrato de sibutramina monohidratado en una dosis de **15 mg**. Este medicamento para adquirirse requiere receta médica y puede resurtirse tantas veces como lo indique el médico, ya que es un medicamento clasificación II. Este medicamento en el mercado presenta una diferencia en precio de \$2000.<sup>00</sup> hasta \$500.<sup>00</sup> pesos con respecto al medicamento innovador llamado Raductil®.

Dado que el proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida después de la administración oral depende, entre muchos otros factores, de la liberación del principio activo del producto y su disolución en condiciones fisiológicas, la evaluación de la disolución in vitro de una forma farmacéutica sólida se presenta adecuada para indicar posibles problemas de biodisponibilidad sobre todo en fármacos con poca solubilidad y alta permeabilidad como lo es el clorhidrato de sibutramina.

Ante la diversidad de marcas comerciales de éste activo en el mercado nacional, en el presente proyecto se realizará un estudio de disolución comparativa con capsulas de clorhidrato de sibutramina con tres marcas comerciales: la innovadora y dos genéricas (seleccionadas por su discrepancias en precio al público con respecto a la formulación innovadora), con la finalidad de mostrar la similitud entre sus perfiles de disolución bajo las condiciones experimentales a realizar.

## **VI. OBJETIVO GENERAL.**

Comparar los perfiles de disolución de formas farmacéuticas de liberación inmediata conteniendo 15 mg de clorhidrato de sibutramina monohidratado de dos marcas comerciales.

### **A. Objetivos particulares.**

1. Evaluación del control de calidad de los medicamentos de estudio como producto terminado.
2. Proponer y validar un método de cuantificación de sibutramina para estudio de disolución utilizando la técnica estándar adicionado.
3. Obtener el perfil de disolución del medicamento de referencia y los medicamentos de prueba.
4. Determinar la similitud de los perfiles de disolución del los medicamento de prueba con respecto al elegido como referencia.

## **VII.HIPÓTESIS.**

Las cápsulas de clorhidrato de sibutramina monohidratado de dos marcas comerciales con registro ante Secretaria de Salud, mostrarán patrones de liberación del activo similares a de una marca comercial considerada como referencia según la Secretaria de Salud.

## VIII. METODOLOGÍA

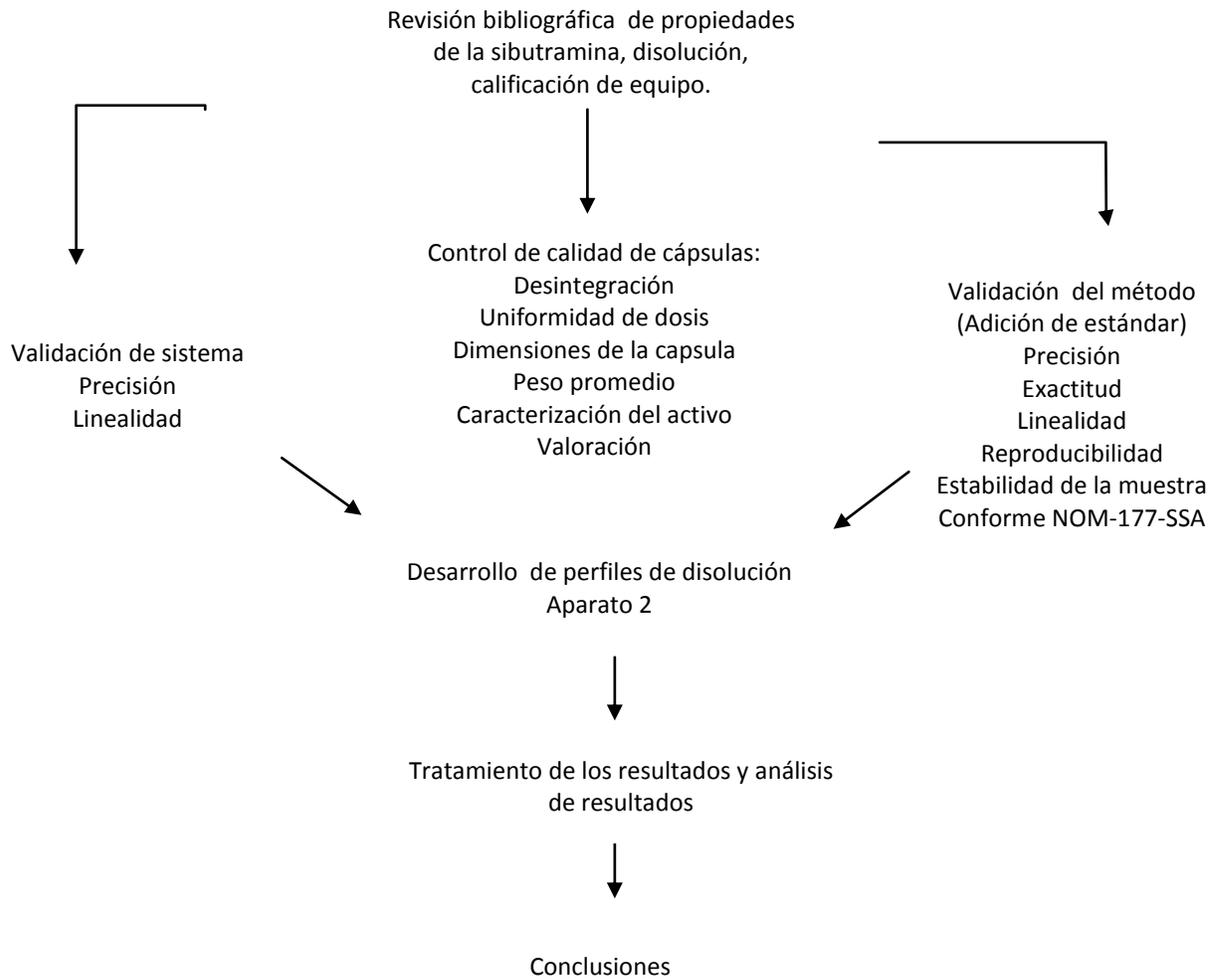


Figura 4. Diagrama de flujo de Proyecto de tesis

## **IX. MATERIALES, INSTRUMENTOS, EQUIPO E INSUMOS.**

### **A. Materiales.**

Matraz aforado de 50 mL y 100 mL  
Vasos de precipitado de 250 mL  
Pipetas volumétricas de 1mL, 2mL, 5mL, 10mL  
Pipetas graduadas de 5 mL y 10 mL  
Matraz Erlenmeyer de 4L  
Probeta 1L  
Jeringas de 3mL  
Papel filtro  
Embudo de plástico  
Mangueras de látex

### **B. Instrumentos.**

Termómetro de -10 a 120 °C  
Espectrofotómetro UV/visible Perkin Elmer  
Balanza analítica OHAUS  
Potenciómetro HANNA instruments

### **C. Equipos.**

Disolutor Varian VK 705DS  
Placa de agitación y calentamiento

### **D. Insumos.**

Cápsulas de Raductil: 15 mg lote: 73422MC Fecha de caducidad: Diciembre 2011  
Fabricado por: Abbott Laboratorios de México, S.A. de C.V.

Cápsulas de Tramentel: 15 mg lote: 9G1180 Fecha de caducidad: Julio 2011  
Fabricado por: Mavi Farmacéutica, S.A.de C.V.

Cápsulas de Yeduc: 15 mg lote: 13080950 Fecha de caducidad: Agosto 2011  
Fabricado por: SLB Pharmaceuticals S. de R.L. de C.V.

Características del estándar: sibutramina clorhidrato, Lote SH0090608, Valoración base seca, 99.7%.

## **X. CONTROL DE CALIDAD DE LAS CÁPSULAS Y PRUEBAS PARA EL ACTIVO.**

### **A. Descripción de cápsulas.**

Examinar visualmente las cápsulas con la finalidad de poder identificar diferencias de aspecto, color o imperfecciones físicas de las mismas.

### **B. Desintegración.**

En cada uno de los seis tubos de la canastilla del aparato de desintegración, colocar una cápsula, poner el aparato en funcionamiento utilizando agua como liquido de inmersión a  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Cuando se desintegre la forma farmacéutica, elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y anotar el tiempo en el cual se desintegra.

### **C. Peso promedio.**

Pesar con exactitud 10 cápsulas individualmente para obtener el peso bruto; identificar cada cápsula. Abrir las cápsulas y vaciar el contenido. Pesar individualmente las cápsulas y calcular el contenido neto por diferencia del peso bruto menos el peso de las cápsulas vacías<sup>2</sup>.

### **D. Uniformidad de dosis (variación de masa).**

Pesar individualmente 10 cápsulas, se realizar la variación de peso así como el peso promedio. Con el resultado de la valoración del principio activo, calcular la uniformidad de dosis conforme uniformidad de masa del principio activo.

### **E. Longitud y diámetro de la cápsula.**

Determinar el diámetro, la longitud y peso de la cápsula vacía. Con ayuda de un vernier, realizar las mediciones precisas y el peso de la cápsula utilizando una balanza analítica.

### **F. Identificación del activo mediante cromatografía en capa fina**

Identificar la identidad del activo haciendo placas pequeñas en un porta objetos como se indica a continuación:

1. Solubiliza en agua la sílica gel se y se formar la película de sílica en un portaobjetos limpio y seco con etanol.
2. Activar las placas a  $30^{\circ}\text{C}$  durante un periodo de 30 minutos.
3. Aplicar 2 gotas de solución 10% de estándar de CSM del lado derecho de la placa utilizando como aplicador una pipeta Pasteur. Y posteriormente se realiza la aplicación de una solución equivalente al 10% de activo conforme al marbete en el lado izquierdo de la placa.
4. Eluir las placas cromatográficas en una cámara saturada con butanol, hasta llegar a 1cm antes de que terminase la superficie de sílica.

## G. Valoración.

### 1. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA.

Solución de estándar de referencia (A): pesar una cantidad de clorhidrato de sibutramina monohidratada equivalente a 12.5 mg de clorhidrato de sibutramina, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con solución amortiguadora de acetatos pH 4.0. (Concentración: 0.125 mg/mL)

Solución de referencia (B): Tomar una alícuota de 10mL de la solución anterior y transferir a un matraz de 50 mL y aforar con solución amortiguadora de acetatos pH 4.0. (Concentración: 0.025 mg/mL)

Solución de referencia (C): Tomar 10 mL de la solución anterior, transferirlo a un matraz volumétrico de 50 mL y aforar con solución amortiguadora pH 4.0. (Concentración: 5 µg/mL).

### 2. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE ACETATOS PH 4.0 ±0.05.

Pesar con exactitud 5.44 g de acetato de sodio tetra hidratado y transferirlos a un matraz aforado de 1L, llevar al aforo con agua milli Q, posteriormente con la ayuda de un potenciómetro ajustar la solución a un pH de 4.0 ±0.05 con ácido acético glacial.

### 3. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS.

Solución de prueba (A): Pesar y pulverizar finamente no menos el contenido de 10 cápsulas. Posteriormente transferir una porción de polvo equivalente a 12.5 mg de CSM (Clorhidrato de sibutramina monohidratada) a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con solución amortiguadora de acetatos pH 4.0 ±0.05 (Concentración: 0.125 mg/mL)

Solución de prueba (B): Transferir 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50mL y llevar al aforo con solución amortiguadora. (Concentración: 0.025 mg/mL)

Solución de prueba (C): Tomar 10 mL de la solución anterior y transferirlos a un matraz volumétrico de 50 mL y aforar con solución amortiguadora pH 4.0±0.05 (Concentración: 5µg/mL)

Determinar las absorbancias de la solución de referencia C y la solución de prueba C a una longitud de onda de 228 nm, utilizando como blanco solución amortiguadora de acetatos pH 4.0 ±0.05

## **XI. VALIDACIÓN.**

### **A. Linealidad del sistema.**

La linealidad se realizó con cinco niveles diferentes de concentración utilizando como medio de dilución solución amortiguadora de acetatos pH 4.0  $\pm 0.05$

Preparación de los niveles de concentración: de la solución de referencia (A) transferir alícuotas de 2, 4, 6, 8 y 10mL a matraces aforados de 50mL y aforarlos con solución amortiguadora de acetatos pH 4.0  $\pm 0.05$

Realizar las diluciones necesarias hasta alcanzar las concentraciones de 5, 10, 15, 20, 25  $\mu\text{g/mL}$  usando como medio de disolución solución amortiguadora acetatos pH 4.0  $\pm 0.05$  Determinar las absorbancias a 228 nm utilizando como blanco de ajuste solución amortiguadora de acetatos pH 4.0  $\pm 0.05$

### **B. Precisión de sistema.**

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

### **C. Linealidad del método**

Se prepararon por triplicado cinco niveles de concentración, por pesadas independientes utilizando solución amortiguadora de acetatos pH 4.0  $\pm 0.05$  para aforar las soluciones, con la técnica adición de un estándar.

A continuación se describe la metodología utilizada:

1. Solución de referencia (D): pesar con exactitud 100.4 mg, transferir a un matraz aforado de 500 mL y llevar al aforo con solución amortiguadora pH 4.0  $\pm 0.05$
2. Vaciar el contenido de capsulas a un mortero y homogenizar el contenido de cinco capsulas.
3. Pesar con exactitud el equivalente a 3.0 mg de clorhidrato de sibutramina a un matraz aforado de 100 mL, mezclar con 50 mL de solución amortiguadora de acetatos pH 4.0  $\pm 0.05$  y sonicar por cinco minutos, llevar al aforo con la misma solución amortiguadora.
4. Transferir 10mL de la solución anterior a un matraz aforado de 50 mL.
5. Transferir 10 mL de la solución anterior a un nuevo matraz aforado de 50 mL y transferir una alícuota de 1 mL de la solución de referencia (D), llevar al aforo con

solución amortiguadora de acetatos pH 4.0  $\pm$ 0.05 (concentración final de la solución es de 5  $\mu$ g/mL)

6. Repetir los pasos del 3 al 5, con la excepción que en el paso 5 aumentar volúmenes de la solución de referencia (D) de 2.2, 3.5, 4.7 y 6 mL para obtener la curva de linealidad y obtener las concentraciones de (10  $\mu$ g/mL, 15  $\mu$ g/mL, 20  $\mu$ g/mL y 25  $\mu$ g/mL).

#### **D. Exactitud.**

El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% (del 97%-103%)

#### **E. Precisión del método.**

La precisión del método se expresa en términos de repetibilidad y reproducibilidad como se indica a continuación:

#### **F. Repetibilidad.**

El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos que se obtuvieron en linealidad fue menor que el 3%.

#### **G. Reproducibilidad.**

Se evaluó el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método realizando el análisis en días diferentes así como analistas diferentes por triplicado a una concentración de 15 $\mu$ g/mL, el coeficiente de variación global debe ser menor o igual al 3%.

#### **H. Estabilidad de la muestra.**

Utilizando la técnica de adición de un estándar se prepararon tres soluciones de concentración de 5, 12.5 y 25  $\mu$ g/mL utilizando solución amortiguadora de acetatos pH 4.0  $\pm$ 0.05 como medio de disolución y se evaluaron las soluciones por triplicado a 0 hrs, 24 hrs, 72 hrs y 1 semana a temperatura ambiente realizando los cálculos conforme la guía de QFB's.

#### **I. Selectividad**

Se realizó una serie de mediciones y barridos de longitud de onda tanto en agua como en solución amortiguadora de acetatos pH 4.0  $\pm$ 0.05 del estándar a 15  $\mu$ g/mL.

Determinar la longitud de onda, ésta longitud de respuesta en el estándar debe ser la misma encontrada en seis muestras de polvo de cápsulas de sibutramina pesando la cantidad proporcional de activo a 15  $\mu$ g/mL.

### **J. Prueba de efecto del color de la cápsula.**

Se realizó una prueba para determinar si era factible utilizar carbón activado para poder eliminar la interferencia del color en la capsula conforme se indica a continuación:

1. Se realizó una suspensión por sextuplicado de 15µg/mL equivalentes a CSM y se llevo al aforo con solución amortiguadora pH 4.0± 0.05, a la cual se le adiciono una cantidad de 5 mg de carbón activado se agito y se filtro con papel filtro No 4.
2. Se determino la absorbancia del activo a 228 nm.
3. Se realizó una solución del estándar por sextuplicado de 15µg/mL equivalentes a CSM y proseguir como indica el paso 1.
4. Se realizo un perfil de prueba, utilizando una cápsula vacía en un vaso como blanco de capsula conforme lo siguiente:
  - Se vació el contenido de una cápsula y se realizo una limpieza de la cápsula con un cotonete seco, tratando de raspar el resto de polvo.
  - Se colocó la cápsula vacía en el mismo disolutor en donde se realizo el perfil de disolución,
  - Se evaluaron los tiempos de muestreo, leer las muestras del blanco de cápsula a 228 nm y restar los datos obtenidos del blanco de capsula a los datos obtenidos de las muestras de capsulas de CSM.
  - Realizar un grafico para determinar el impacto del color.

### **k. Evaluación de filtro.**

Se evaluó la prueba del filtro para determinar si existe retención del activo y se realizo un perfil de prueba con cápsulas de la marca de Yeduc®, debido a que se tenían en existencia más de estas cápsulas que de las demás marcas; la metodología que se realizo es la siguiente:

1. Realizar un perfil utilizando como medio de disolución solución amortiguadora pH 4.0 ±0.05 utilizando las condiciones del aparato de disolución marcadas en el método de disolución.
2. Realizar un muestreo de 5 mL durante los intervalos de muestreo de 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 minutos.
3. Filtrar a través de papel filtro y leer directamente al espectro a un longitud de onda de 228 nm.
4. Graficar el perfil de disolución y realizar el análisis correspondiente.

## XII. PERFILES DE DISOLUCIÓN.

### A. Condiciones controladas para el perfil de disolución.

Solución amortiguadora de acetatos pH 4.0  $\pm$ 0.05 (medio de disolución)  
Velocidad de agitación: 50 rpm.  
Temperatura: 37°C  $\pm$ 0.5°C  
Volumen de extracción de muestras: 5mL sin reemplazo  
Volumen del medio: 500 mL  
Longitud de onda para el análisis de muestras: 228nm.

### B. Método seleccionado de la prueba de disolución.

Cápsulas de clorhidrato de sibutramina capsula dura  
Velocidad del aparato: 50 rpm  
Medio de disolución: solución amortiguadora de acetatos pH 4.0  $\pm$ 0.05  
Aparato: II (Paletas).  
Temperatura: 37°C  $\pm$  0.5  
Tiempos: 1, 3, 5, 8, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos

### C. Metodología general.

1. Se realizo una serie de barridos de longitud de onda en la región ultravioleta usando como medio solución amortiguadora de acetatos pH 4 utilizando una concentración de 15  $\mu$ g/mL de clorhidrato de sibutramina de cada una de las formulaciones que es una concentración similar a la del estándar para determinar en cada caso el máximo de absorción de cada solución.
2. Colocar las paletas ajustando la distancia al fondo del vaso a 25 mm.
3. Adicionar a cada uno de los vasos 500 mL de solución reguladora de acetatos pH 4.0  $\pm$ 0.05
4. Mantener la temperatura del baño a 37 °C  $\pm$  0.5 °C y cubrir los vasos.
5. La velocidad de agitación a 50 rpm.
6. Tomar 5 mL de muestra a 1, 3, 5, 8, 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos.
7. No reemplazar el volumen.
8. Realizar el análisis correspondiente.

### XIII. RESULTADOS

#### A. Control de calidad de las cápsulas de clorhidrato de sibutramina.

La siguiente tabla 5 presenta los controles de calidad realizados a las cápsulas de clorhidrato de sibutramina de las marcas de Yeduc<sup>®</sup>, Tramentel<sup>®</sup> y Raductil<sup>®</sup>.

**Tabla 5. Para la caracterización del principio activo y control de calidad de las cápsulas de diferentes marcas.**

DETERMINACIONES	RESULTADOS ENCONTRADOS	ESPECIFICACIONES
<b>Descripción</b>		
Raductil <sup>®</sup>	Capsulas de gelatina dura de color azul con blanco, sin rupturas	Sin especificación.
Tramentel <sup>®</sup>	Capsulas de gelatina dura de color naranja, sin rupturas.	
Yeduc <sup>®</sup>	Capsulas de gelatina dura de color azul y amarillo, sin rupturas.	
<b>Desintegración</b>		
Raductil <sup>®</sup>	1'26''	
Tramentel <sup>®</sup>	1'24''	Sin especificación
Yeduc <sup>®</sup>	1'23''	
<b>Peso promedio.</b>		
Raductil <sup>®</sup>	246.8 mg	
Tramentel <sup>®</sup>	131.6 mg	Sin especificación.
Yeduc <sup>®</sup>	300.6 mg	
<b>Identificación del principio activo.</b>		
	Rf	Rf
Raductil <sup>®</sup>	0.74	(Clorhidrato de sibutramina)
Tramentel <sup>®</sup>	0.73	0.76
Yeduc <sup>®</sup>	0.75	
<b>Valoración.</b>		
Raductil <sup>®</sup>	95.82% CV=1.0%	
Tramentel <sup>®</sup>	92.48% CV=1.5%	90% - 110%
Yeduc <sup>®</sup>	100.70% CV=1.1%	
<b>Uniformidad de dosis (variación de masa).</b>		
	Promedio	
Raductil <sup>®</sup>	95.8% DER = 5.6%	85%-115%
Tramentel <sup>®</sup>	92.5% DER = 5.0%	* DER ≤ 6%
Yeduc <sup>®</sup>	100.7% DER = 4.0%	

**Longitud y diámetro**

**de cápsula.**

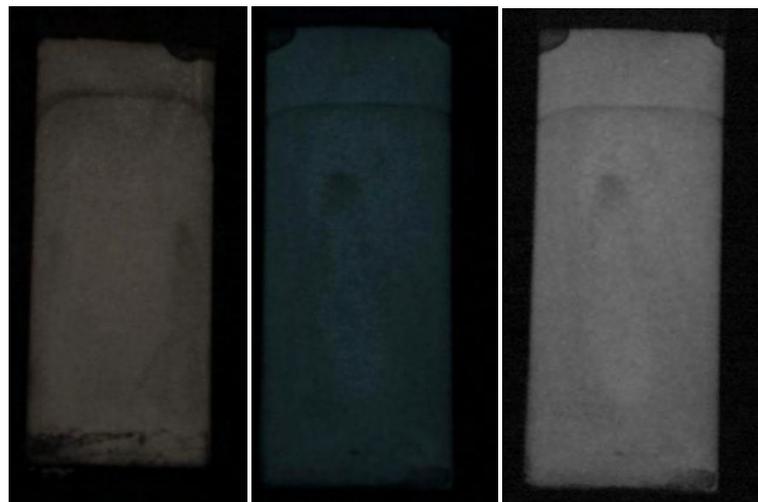
Raductil®	17 mm de longitud con 6 mm de diámetro (cápsulas del No.3)	cápsula del No.3
Tramentel®	16 mm de longitud con 5 mm de diámetro (cápsulas del No.3)	cápsula del No.3
Yeduc®	18mm de longitud con 6 mm de diámetro (cápsulas del No.3)	cápsula del No.3

**\*DER (Desviación estándar relativa)**

**B. Identificación del activo.**

La siguiente figura muestra las placas en la que se inyectó una solución de estándar al 10% (c); solución 10% de medicamento (b) y la aplicación del estándar así como la solución de medicamento al 10%. (a)

Cromatografía en capa fina (CCF) con butanol del estándar y de la formulación



a. Estándar y formulación      b. Formulación      c. Estándar formulación

Figura 5. CCF para la identificación del activo

### C. Selectividad.

Con el fin de demostrar la selectividad del método los siguientes espectrogramas fueron obtenidos y exponen la no interferencia de los excipientes contenidos en las capsulas de clorhidrato de sibutramina en las diferentes formulaciones (figura 7,8 y9) cuando son comparados con el espectrograma correspondiente a una solución estándar de clorhidrato de sibutramina a una concentración de 15 µg/mL (figura 6).

Barrido de estándar con amortiguador de acetatos 15 µg/mL

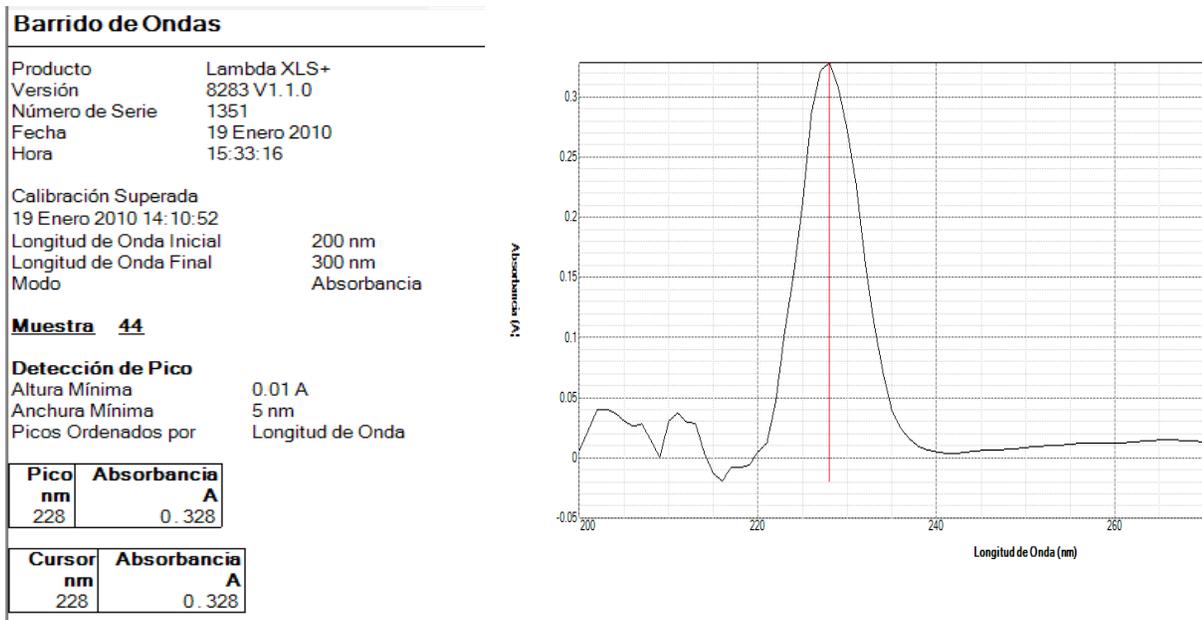


Figura 6. Espectrograma del barrido del estándar.

Barrido de la formulación Yeduc en amortiguador de acetatos 15 µg/mL

Barrido de Ondas	
Producto	Lambda XLS+
Versión	8283 V1.1.0
Número de Serie	1351
Fecha	20 Enero 2010
Hora	16:58:06
Calibración Superada	
20 Enero 2010 11:57:21	
Longitud de Onda Inicial	200 nm
Longitud de Onda Final	300 nm
Modo	Absorbancia
<b>Muestra 18</b>	
<b>Detección de Pico</b>	
Altura Mínima	0.01 A
Anchura Mínima	5 nm
Picos Ordenados por	Longitud de Onda
<b>Pico</b>	<b>Absorbancia</b>
<b>nm</b>	<b>A</b>
228	0.421
<b>Cursor</b>	<b>Absorbancia</b>
<b>nm</b>	<b>A</b>
228	0.421

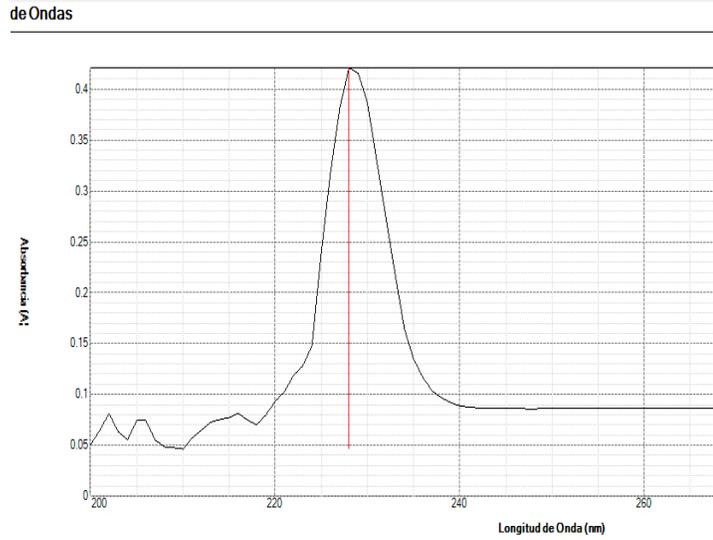


Figura 7. Espectrograma del barrido de la formulación de Yeduc®

Barrido de la formulación Tramentel en amortiguador de acetatos 15 µg/mL

Barrido de Ondas	
Producto	Lambda XLS+
Versión	8283 V1.1.0
Número de Serie	1351
Fecha	20 Enero 2010
Hora	21:35:10
Calibración Superada	
20 Enero 2010 21:24:00	
Longitud de Onda Inicial	200 nm
Longitud de Onda Final	300 nm
Modo	Absorbancia
<b>Muestra 14</b>	
<b>Detección de Pico</b>	
Altura Mínima	0.01 A
Anchura Mínima	5 nm
Picos Ordenados por	Longitud de Onda
<b>Pico</b>	<b>Absorbancia</b>
<b>nm</b>	<b>A</b>
216	0.144
228	0.408
<b>Cursor</b>	<b>Absorbancia</b>
<b>nm</b>	<b>A</b>
228	0.408

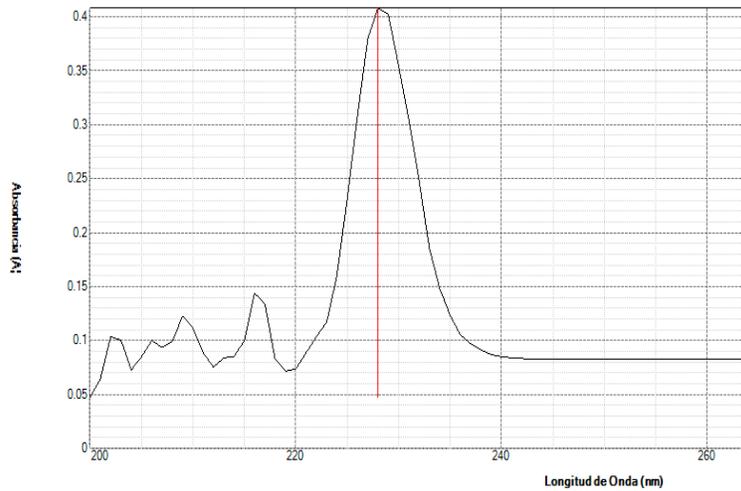


Figura 8. Espectrograma del barrido de la formulación de Tramentel®

Barrido de la formulación Raductil en amortiguador de acetatos 15 µg/mL

Barrido de Ondas	
Producto	Lambda XLS+
Versión	8283 V1.1.0
Número de Serie	1351
Fecha	21 Enero 2010
Hora	16:38:52
Calibración Superada	
21 Enero 2010 15:36:45	
Longitud de Onda Inicial	200 nm
Longitud de Onda Final	300 nm
Modo	Absorbancia
<b>Muestra 28</b>	
<b>Detección de Pico</b>	
Altura Mínima	0.01 A
Anchura Mínima	5 nm
Picos Ordenados por	Longitud de Onda
<b>Pico</b>	<b>Absorbancia</b>
nm	A
228	0.422
<b>Cursor</b>	<b>Absorbancia</b>
nm	A
228	0.422

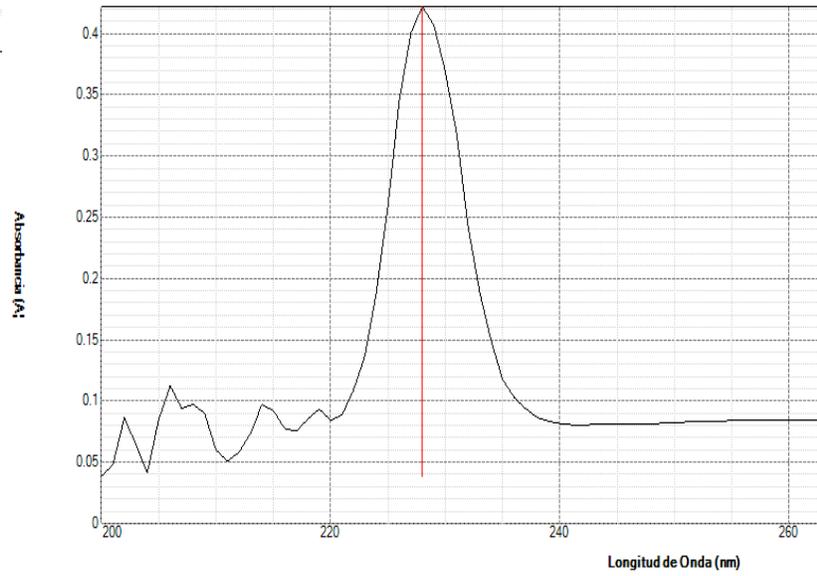


Figura 9. Espectrograma del barrido de la formulación de Raductil®

**D. Validación del Método Analítico para Cápsulas de clorhidrato de sibutramina monohidratada.**

**1. LINEALIDAD DEL SISTEMA.**

Los resultados obtenidos en términos de absorbancia para la linealidad del sistema son presentados en la tabla 6 y la figura 10.

**Tabla 6. Validación del sistema**

(µg/mL)	Abs	(µg/mL)	Abs	(µg/mL)	Abs	(µg/mL)	Abs	(µg/mL)	Abs
5.008	0.102	10.016	0.213	15.02	0.343	20.032	0.443	25.04	0.554
5.008	0.105	10.016	0.212	15.02	0.343	20.032	0.446	25.04	0.55
5.008	0.104	10.016	0.209	15.02	0.35	20.032	0.431	25.04	0.545
5.008	0.104	10.016	0.213	15.02	0.344	20.032	0.438	25.04	0.545
5.008	0.1	10.016	0.208	15.02	0.346	20.032	0.436	25.04	0.548
<b>Promedio</b>	0.103	<b>Promedio</b>	0.211	<b>Promedio</b>	0.3452	<b>Promedio</b>	0.4388	<b>Promedio</b>	0.5484
<b>Desviación n</b>	0.002	<b>Desviación n</b>	0.002	<b>Desviación n</b>	0.0029	<b>Desviación n</b>	0.005890	<b>Desviación n</b>	0.00378
<b>C.V.</b>	1.942	<b>C.V.</b>	1.112	<b>C.V.</b>	0.854	<b>C.V.</b>	1.342	<b>C.V.</b>	0.690

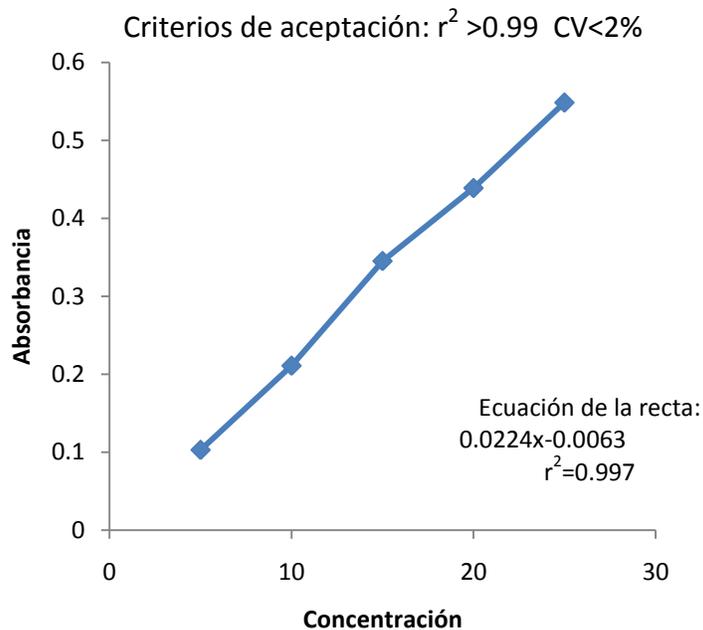


Figura 10. Gráfica de linealidad del sistema. Cada punto representa el promedio de cinco determinaciones  $\pm$  su desviación estándar

## 2. PRECISIÓN DEL SISTEMA

La precisión del sistema cumplió satisfactoriamente con el criterio de aceptación establecido: coeficiente de variación menor al 2 % el factor respuesta obtenido espectrofotométricamente<sup>1</sup> para cada nivel de concentración, como puede observarse en la tabla 7.

**Tabla 7. Precisión del sistema.**

	5 µg/mL	10 µg/mL	15 µg/mL	20 µg/mL	25 µg/mL
	0.0204	0.0213	0.0228	0.0221	0.0221
	0.0210	0.0212	0.0228	0.0223	0.0220
	0.0208	0.0209	0.0233	0.0215	0.0218
	0.0208	0.0213	0.0229	0.0219	0.0218
	0.0200	0.0208	0.0230	0.0218	0.0219
<b>media</b>	0.021	0.021	0.023	0.022	0.022
<b>Desviación</b>	$4 \times 10^{-3}$	$2.3 \times 10^{-3}$	$2 \times 10^{-3}$	$3 \times 10^{-3}$	$1.3 \times 10^{-3}$
<b>% C.V.</b>	1.942	1.111	0.854	1.342	0.690

### 3. LINEALIDAD DEL METODO

En las figuras 11, 12 y 13 se presentan la representación gráfica de la cantidad adicionada contra cantidad recuperada, para los medicamentos Yeduc, Tramentel y Raductil respectivamente, donde se puede observar la proporcionalidad entre la cantidad adicionada y recuperada para los tres medicamentos. El comportamiento lineal en todos los casos, presento un coeficiente de determinación mayor al 0.99 y con error relativo debido a la regresión no mayor al 3%, cumpliendo esto con el criterio de aceptación establecido<sup>1</sup>

A continuación se presentan las tablas y graficas de linealidad de cada formulación:

**Tabla 8. Concentraciones experimentales de Yeduc®**

	5	10	15	20	25
1	3.0487	9.1491	15.2495	20.9884	26.0495
2	3.0035	9.1039	15.3399	21.1692	26.0947
3	3.0035	9.1491	15.5658	21.1692	26.5466
<b>promedio</b>	3.0186	9.1341	15.4905	21.1089	26.2302
<b>Desviación</b>	0.0261	0.0261	0.1608	0.10436	0.2748

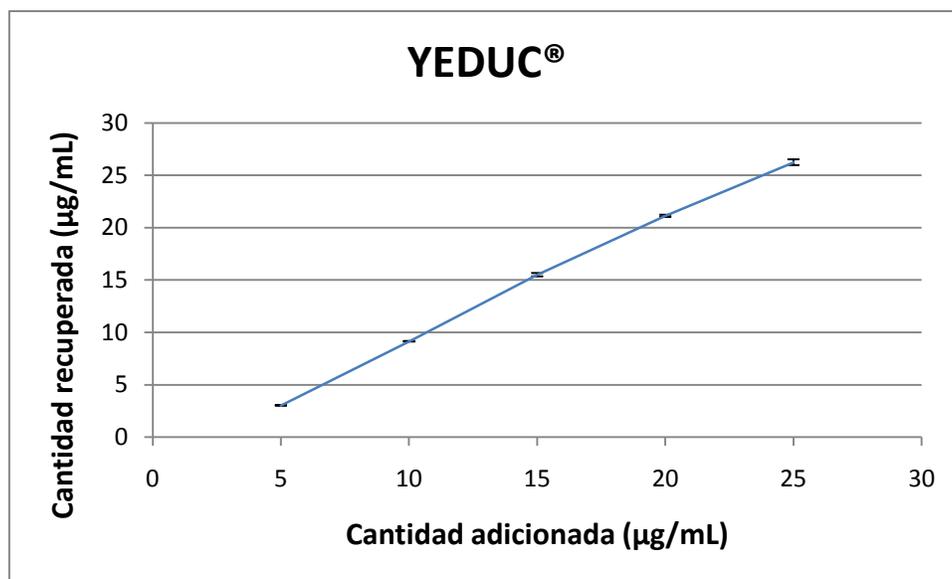


Figura 11. Grafica de la linealidad formulación de Yeduc®

Ecuación de la recta:  $y = 1.168x - 2.523$   
 $r^2 = 0.9982$

**Tabla 9. Concentraciones experimentales de Tramentel®**

	5	10	15	20	25
<b>1</b>	4.3140	9.1039	14.7908	19.6780	23.2931
<b>2</b>	4.4495	9.1943	14.8839	19.8136	23.6546
<b>3</b>	4.6755	9.2846	15.1634	19.6328	23.4286
<b>promedio</b>	4.4797	9.1943	14.9461	19.7081	23.4587
<b>Desviación</b>	0.1826	0.0903	0.01939	0.09407	0.18262

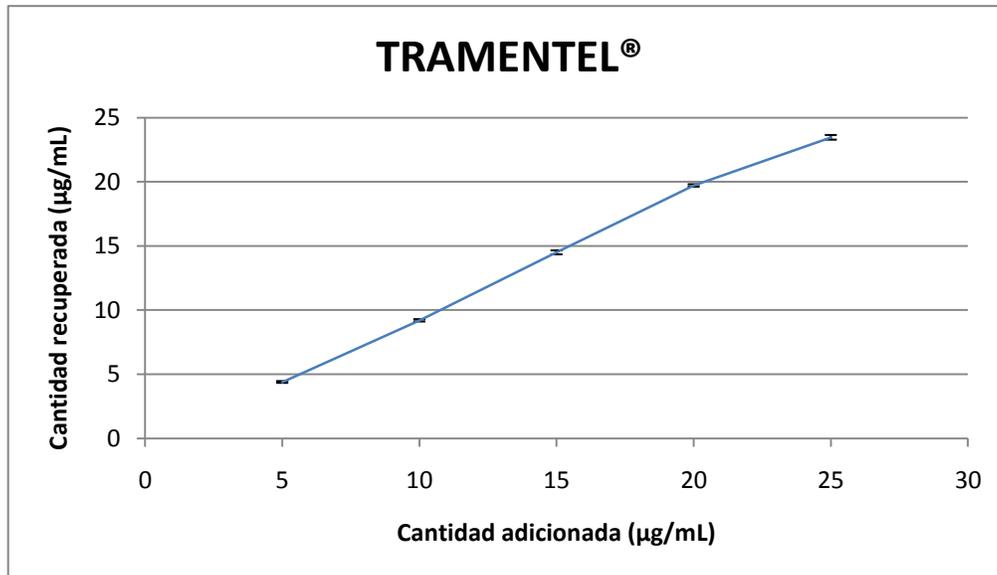


Figura 12. Gráfica de linealidad de la formulación de Tramentel®

Ecuación de la recta:  $y = 0.9731x - 0.3464$

$r^2 = 0.9969$

**Tabla 10. Concentraciones experimentales de Raductil®**

	5	10	15	20	25
<b>1</b>	4.6829	9.7136	15.1635	20.2873	24.0138
<b>2</b>	4.6363	9.8067	15.3032	20.0544	24.2467
<b>3</b>	4.7760	9.6204	15.3032	20.2407	24.3398
<b>promedio</b>	4.6984	9.7136	15.1091	20.1941	24.2001
<b>Desviación</b>	0.0711	0.09316	0.2193	0.1232	0.1679

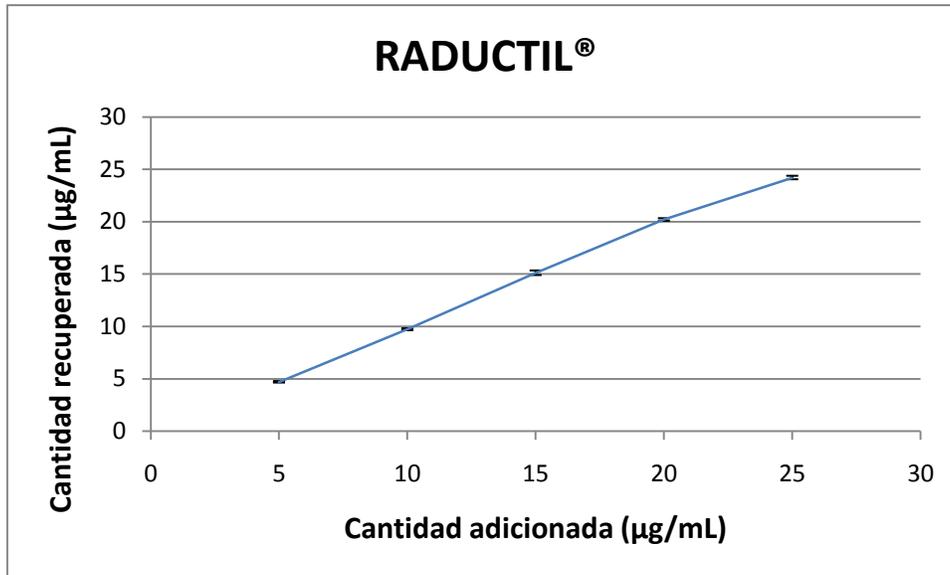


Figura 13. Grafica linealidad de la formulación de Raductil®

$$\text{Ecuación de la recta: } y = 0.9897x - 0.0621$$

$$r^2 = 0.9976$$

#### 4. EXACTITUD Y PRECISIÓN (REPETIBILIDAD)

En las tablas 11, 12 y 13 se presentan los porcentajes recuperados de sibutramina para los medicamentos Yeduc®, Tramentel® y Raductil® respectivamente, donde se puede observar el por ciento recuperado en tres niveles de concentración analizados para cada medicamento. El comportamiento indica que el método conforme el porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad varia con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en algunos niveles de concentración, mientras que el coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no es mayor que el 3%.

**Tabla 11. Exactitud y precisión de genérico Yeduc®**

Cantidad nominal µg/mL (100 %)	Cantidad recuperada	Exactitud <5%
<b>5.0</b>	58.4311	42.1388
	57.5650	
	57.5871	
<b>CV</b>	0.8533	
<b>Promedio</b>	57.8611	
<b>10.0</b>	91.3268	8.8174
	90.8757	
	91.3450	
<b>CV</b>	0.2915	
<b>Promedio</b>	91.1825	
<b>15.0</b>	100.1901	1.0808
	100.7839	
	102.2683	
<b>CV</b>	1.0382	
<b>Promedio</b>	101.0808	
<b>20.0</b>	104.8112	5.41652
	105.7244	
	105.7138	
<b>CV</b>	0.4972	
<b>Promedio</b>	105.416	
<b>25.2256</b>	103.2662	3.9800
	103.4454	
	105.2284	
<b>CV</b>	1.0433	
<b>Promedio</b>	103.9800	

**Tabla 12. Exactitud y precisión de genérico Tramentel®**

<b>Cantidad nominal µg/mL (100 %)</b>	<b>Cantidad recuperada</b>	<b>Exactitud&lt;5%</b>
<b>5.2163</b>	82.6290	14.1197
	85.3007	
	89.7112	
<b>CV</b>	4.1646	
<b>Promedio</b>	85.8803	
<b>10.0187</b>	90.8277	8.2424
	91.7715	
	92.6736	
<b>CV</b>	1.0059	
<b>Promedio</b>	91.7576	
<b>15.2117</b>	96.3261	4.1784
	94.5449	
	96.5938	
<b>CV</b>	1.0472	
<b>Promedio</b>	95.8216	
<b>20.0237</b>	98.2735	1.5760
	98.9505	
	98.0478	
<b>CV</b>	0.4773	
<b>Promedio</b>	98.4240	
<b>25.2263</b>	92.3532	7.0068
	93.7694	
	92.8569	
<b>CV</b>	0.7720	
<b>Promedio</b>	92.9932	

**Tabla 13. Exactitud y precisión de genérico Raductil®**

<b>Cantidad nominal µg/mL (100 %)</b>	<b>Cantidad recuperada</b>	<b>Exactitud&lt;5%</b>
<b>5.2172</b>	89.7586	9.9438
	88.8657	
	91.5442	
<b>CV</b>	1.5144	
<b>Promedio</b>	90.0561	
<b>10.0196</b>	96.9224	3.0620
	97.8754	
	96.0158	
<b>CV</b>	0.9592	
<b>Promedio</b>	96.9379	
<b>15.2222</b>	100.5163	0.3229
	100.5322	
	99.9202	
<b>CV</b>	1.4487	
<b>Promedio</b>	100.3229	
<b>20.0246</b>	101.3119	0.8427
	100.1489	
	101.0673	
<b>CV</b>	0.6081	
<b>Promedio</b>	100.8427	
<b>25.2296</b>	95.18087	4.0806
	96.1040	
	96.4733	
<b>CV</b>	0.6940	
<b>Promedio</b>	95.9194	

## 5. PRECISIÓN (REPRODUCIBILIDAD)

En la tabla 14 se presentan los resultados obtenidos por dos analistas en días diferentes de la cantidad recuperada de clorhidrato de sibutramina monohidratada de los medicamentos de Yeduc®, Tramentel® y Raductil® a una concentración de 15 µg/mL, como parte de la evaluación de la precisión en términos de reproducibilidad. Al obtenerse un %CV global menor al 3% para los tres medicamentos, indica que el método es reproducible no importando la aleatorización entre analista y el día a esta concentración. Resultados que están en concordancia a lo establecido en el criterio de aceptación.<sup>1</sup>

**Tabla 14. Reproducibilidad para las tres formulaciones de dos analistas en dos diferentes días.**

Analista	% de Recobro					
	Yeduc		Tramentel		Raductil	
	1	2	1	2	1	2
<b>Día 1</b>	101.495	99.106	98.395	98.739	102.024	99.818
	102.758	98.552	98.404	98.193	103.848	100.191
	102.403	98.742	98.404	98.557	102.759	99.645
<b>Día 2</b>	101.495	99.106	98.395	98.739	102.024	99.818
	102.758	98.552	98.404	98.193	103.848	100.191
	102.403	98.742	98.404	98.557	102.759	99.645
	Media	100.509	Media	98.449	Media	101.381
	S	1.836	S	0.175	S	1.666
	CV	1.827	CV	0.178	CV	1.643

## 6. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA.

La estabilidad del clorhidrato de sibutramina monohidratada se determino a temperatura ambiente en las concentraciones de 5, 12.5 y 25 µg/mL de las formulaciones de Yeduc®, Tramentel® y Raductil® evaluando la condición de tiempo de preparación de muestra antes de la determinación espectrofotométrica de la muestra y manteniendo las mismas a temperatura ambiente (0, 24hrs, 72hrs y 1 semana). Los resultados obtenidos presentados en las tablas 15, 16 y 17, muestran que para la mayoría de las muestras el valor /d1/ determinado para cada nivel de concentración en cada una de las formulaciones fue mayor al tres por ciento establecido según el criterio de aceptación empleado ( el valor de /d1/; que es un valor absoluto debe ser menor o igual a 3% para métodos espectrofotométricos<sup>11</sup>), denotando la inestabilidad de la muestras desde el primer tiempo establecido (24 hrs).

**Tabla 15. Estabilidad de las muestras de Yeduc®**

Concentración en µg/mL	Tiempo 0 (%)	Tiempo 24 (%)	Tiempo 72 (%)	Tiempo 1 SEMANA (%)
5	30.3083	75.0000	41.5321	42.4127
5	30.3083	73.9973	41.5321	43.2932
5	34.0348	73.9973	42.4127	45.9348
12.5	88.1426	104.1979	86.3516	94.1004
12.5	90.3784	105.8021	84.9428	89.8738
12.5	88.8878	108.6096	87.4083	92.6915
25	97.9182	105.8422	84.3851	83.3284
25	98.6680	107.0455	82.9762	81.9196
25	100.9643	107.8476	83.6807	83.3284
<b>Sumatoria</b>	659.6107	862.3396	635.2216	656.8829
<b>Promedio</b>	73.2901	95.8155	70.5802	72.9870
<b>Diferencias respecto al Tiempo 0 /d1/</b>	-----	22.5254	2.7099	0.3031

**Tabla 16. Estabilidad de las muestras de Tramentel®**

Concentración en µg/mL	Tiempo 0 (%)	Tiempo 24 (%)	Tiempo 72 (%)	Tiempo 1 SEMANA (%)
5	63.8462	81.0160	85.5591	84.6786
5	65.7094	85.0267	89.9618	88.2008
5	69.4359	85.0267	88.2008	86.4397
12.5	98.9492	114.2246	100.4403	103.2580
12.5	99.6945	114.6257	103.2580	102.9058
12.5	101.1851	112.6203	102.9058	99.3836
25	105.9301	109.0508	104.2853	99.1782
25	105.3711	111.0561	102.3481	100.9392
25	105.9301	110.6551	101.8198	100.9392
<b>Sumatoria</b>	816.0515	923.3021	878.7790	865.9231
<b>Promedio</b>	90.6724	102.5891	97.6421	96.2137
<b>Diferencias respecto al Tiempo 0 /d1/</b>	-----	11.9167	6.9697	5.5413

**Tabla 17. Estabilidad de las muestras de Raductil®**

Concentración en µg/mL	Tiempo 0 (%)	Tiempo 24 (%)	Tiempo 72 (%)	Tiempo ISEMANA (%)
5	61.0514	64.9733	45.9348	45.9348
5	58.2566	70.9893	45.0543	43.2932
5	58.2566	67.9813	43.2932	42.4127
12.5	91.1237	102.1925	79.6595	84.9428
12.5	87.3973	100.9893	78.6029	85.6472
12.5	87.0246	105.0000	79.6595	87.4083
25	95.4960	101.8316	88.4356	87.3789
25	99.6098	103.4358	88.9639	88.6117
25	101.1752	102.0321	88.0834	88.2595
<b>Sumatoria</b>	739.3912	819.4251	637.6871	653.8891
<b>Promedio</b>	82.1546	91.0472	70.8541	72.6543
<b>Diferencias respecto al Tiempo 0 /d1/</b>	-----	8.8927	11.3004	9.5002

Criterios de aceptación para estabilidad:  
/d1/ ≤ a 3 % para métodos espectrofotométricos.

## E. Evaluación de los perfiles de disolución.

### 1. EFECTOS DEL COLOR DE CAPSULA

**Prueba con carbón activado:** Con el fin de eliminar la interferencia por el color de capsula en las formulaciones de Yeduc®, Tramentel® y Raductil®, se aplicó carbón activado para eliminar esta interferencia, no obstante el objetivo no fue alcanzado al observarse una reducción significativa en la absorbancia determinada antes y después de usar carbón activado como se muestra en las tablas 18 y 19.

**Tabla 18. Interferencia del carbón activado en la cuantificación del activo en las formulaciones.**

15µg/mL	sin carbón activado			con carbón activado		
	Absorbancias					
	Yeduc	Tramentel	Raductil	Yeduc	Tramentel	Raductil
1	0.604	0.543	0.513	0.495	0.447	0.496
2	0.591	0.542	0.509	0.485	0.418	0.483
3	0.606	0.541	0.51	0.462	0.45	0.461
4	0.58	0.534	0.502	0.472	0.42	0.482
5	0.599	0.55	0.501	0.461	0.426	0.477
6	0.595	0.54	0.5	0.462	0.409	0.493
<b>Desviación</b>	0.010	0.005	0.005	0.014	0.017	0.012
<b>Promedio</b>	0.596	0.542	0.506	0.473	0.428	0.482
<b>CV</b>	1.601	0.953	1.086	3.013	3.869	2.598

**Tabla 19. Interferencia del carbón activado en la cuantificación del activo estándar.**

Sin carbón activado		Con carbón activado		
15µg/mL	absorbancia	15µg/mL	absorbancia	% de Recobro
1	0.398	1	0.203	51.00
2	0.392	2	0.194	49.49
3	0.395	3	0.208	52.65
4	0.4	4	0.172	43.00
5	0.405	5	0.218	53.83
6	0.409	6	0.224	54.77
<b>Promedio</b>	0.399833333	<b>Promedio</b>	0.20316667	50.80
<b>Desviación</b>	0.006306082	<b>Desviación</b>	0.0186163	4.26
<b>CV</b>	1.577177587	<b>CV</b>	9.16306863	8.40

## 2. EFECTO DEL FILTRO

A continuación se presentan los datos obtenidos de la prueba de filtro:

Tabla 20. Efecto de filtro		
Tiempo	% Disuelto sin filtro	% Disuelto con filtro
0	0	0
3	28,3415	27,5652
6	71,2521	57,2640
9	105,9863	81,9446
12	108,8207	88,9402
15	108,7422	85,7874
18	110,5596	73,683
21	110,7094	72,9078
24	109,8204	71,9878
27	110,4965	73,4993
30	110,4258	75,9501

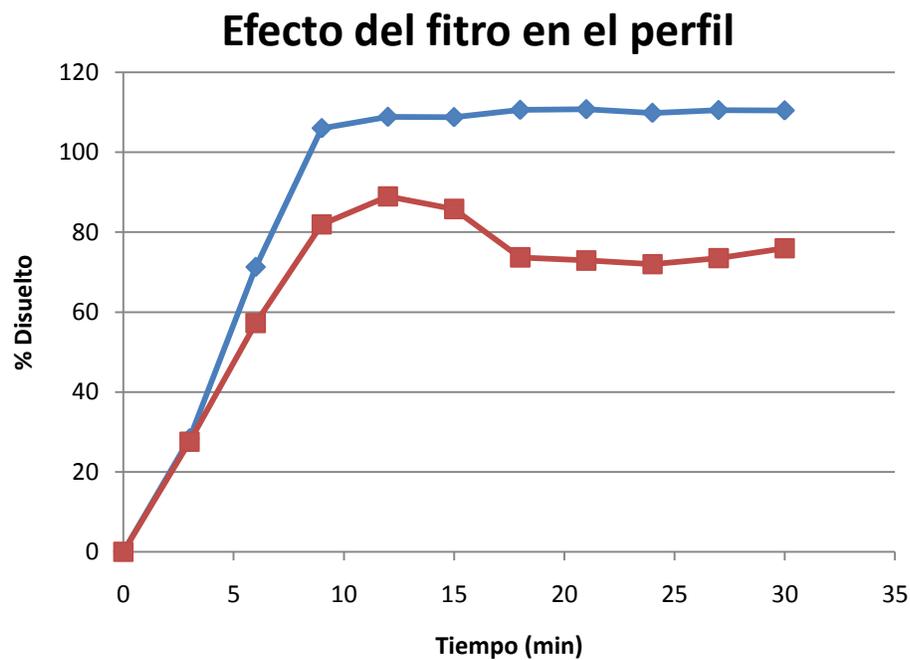


Figura 14. Efecto de filtro en el perfil de disolución

### 3. PRUEBA DE BLANCO DE CÁPSULA.

En la siguiente tabla se muestra el porcentaje disuelto de activo de CSM (clorhidrato de sibutramina monohidratada) con respecto al tiempo sin restar el blanco de cápsula y el efecto de cápsula.

**Tabla 21. Efecto de el blanco de cápsula**

tiempo (min)	% disuelto Con blanco de cápsula	% disuelto sin blanco de capsula
0	0	0
3	13,59	5,30
6	45,43	42,47
9	63,53	58,23
12	78,40	70,24
15	85,19	78,24
18	89,91	82,30
21	90,86	91,90
24	91,48	92,98
27	90,36	90,35
30	93,89	95,90

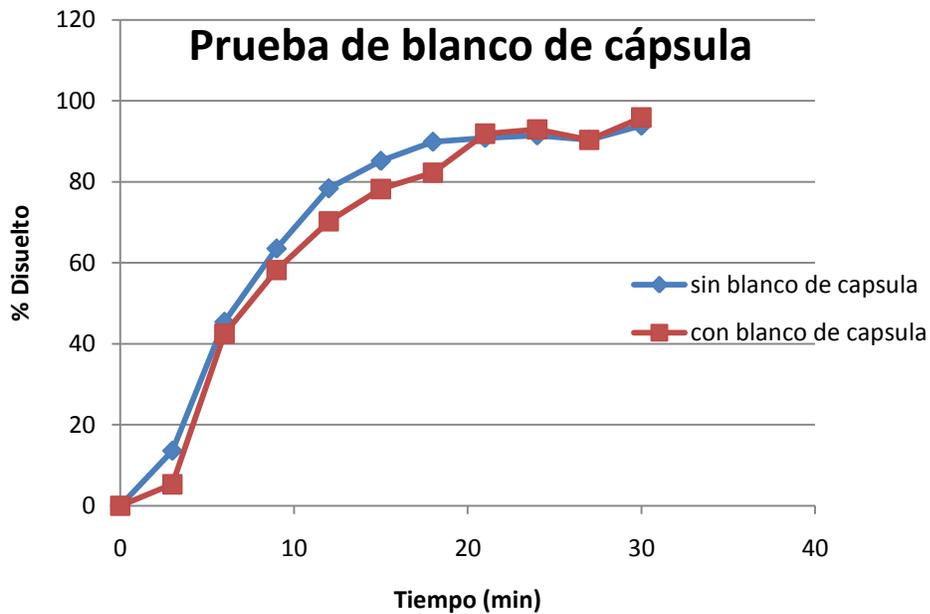


Figura 15. Grafico de prueba de blanco de cápsula.

De esta forma podemos demostrar que el color de la cápsula no impacta de manera contundente en el perfil de disolución.

#### 4. PERFIL DE DISOLUCIÓN DE FORMULACIONES COMERCIALES DE CLORHIDRATO DE SIBUTRAMINA.

En las siguientes tablas (22, 23 y 24) se presenta el promedio disuelto de doce cápsulas de sibutramina en las tres marcas comerciales estudiadas. Yeduc® (lote: 13080950) Tramentel® (lote: 9G1180) Raductil® (lote: 73422MC) y su representación gráfica (perfil de disolución) para cada estudio en las figuras 16, 17 y 18. Como puede observarse todas las formulaciones mostraron una rápida etapa de disgregación en los primeros 15 minutos para alcanzar todas ellas su máximo disuelto entre los quince y sesenta minutos.

**Tabla 22. Por ciento disuelto de clorhidrato de sibutramina (CSM) a diferentes tiempos. Yeduc®**

Tiempo	Promedio porcentaje disuelto	% CV	n	desviación
0	0	0	0	0
15	72.9781	8.8154	12	6.4333
20	73.1818	8.2345	12	6.0261
30	74.3789	7.5478	12	5.6140
45	76.7319	6.1713	12	4.7354
60	77.9018	5.6339	12	4.3889

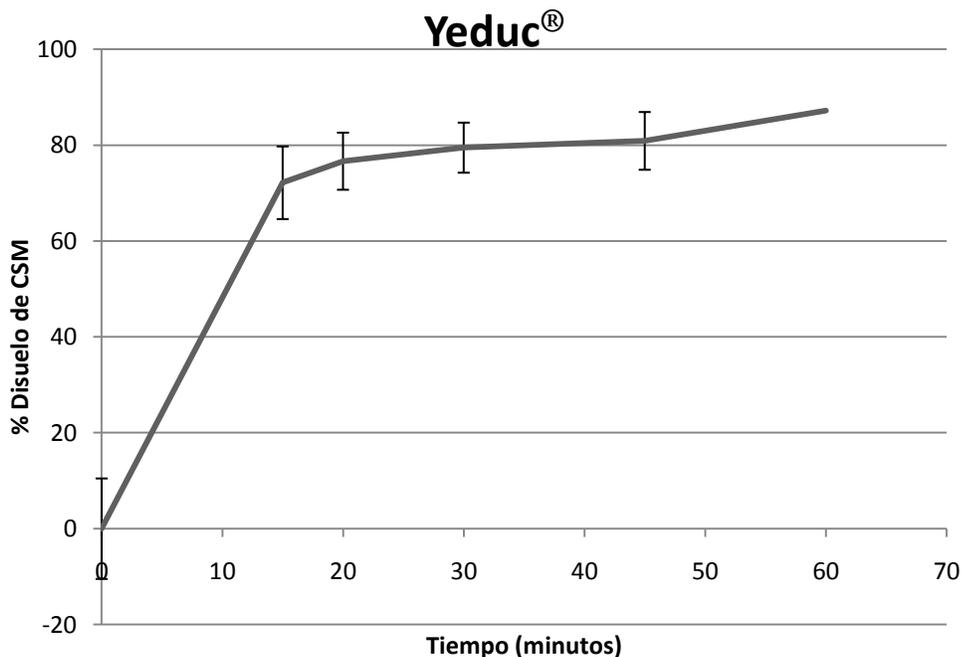


Figura 16. Perfil de disolución de Yeduc®

**Tabla 23. Por ciento disuelto de clorhidrato de sibutramina (CSM) a diferentes tiempos. Tramentel®**

Tiempo	Promedio por ciento disuelto	% CV	n	Desviación
0	0	0	0	0
15	72.9781	6.4333	12	10.4819
20	73.1818	6.0261	12	7.5775
30	74.3789	5.6140	12	5.9538
45	76.7319	4.7354	12	5.2233
60	77.9018	4.3889	12	6.0246

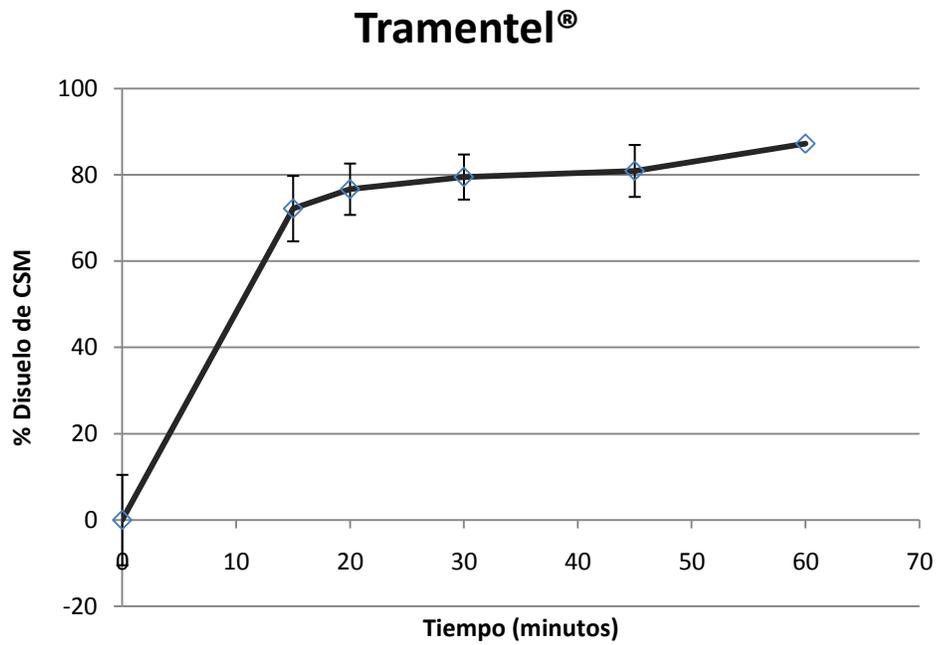


Figura 17. Perfil de disolucion para Tramentel®

Tabla 24. Por ciento disuelto de clorhidrato de sibutramina (CSM) a diferentes tiempos. Raductil®					
Tiempo	Promedio por ciento disuelto	% CV	n	Desviación	
0	0	0	0	0	
15	80.4749	9.0557	12	7.2876	
20	83.2015	8.0826	12	6.7249	
30	86.8723	3.4838	12	3.0264	
45	88.6587	2.7346	12	2.4245	
60	91.5210	2.4887	12	2.2776	

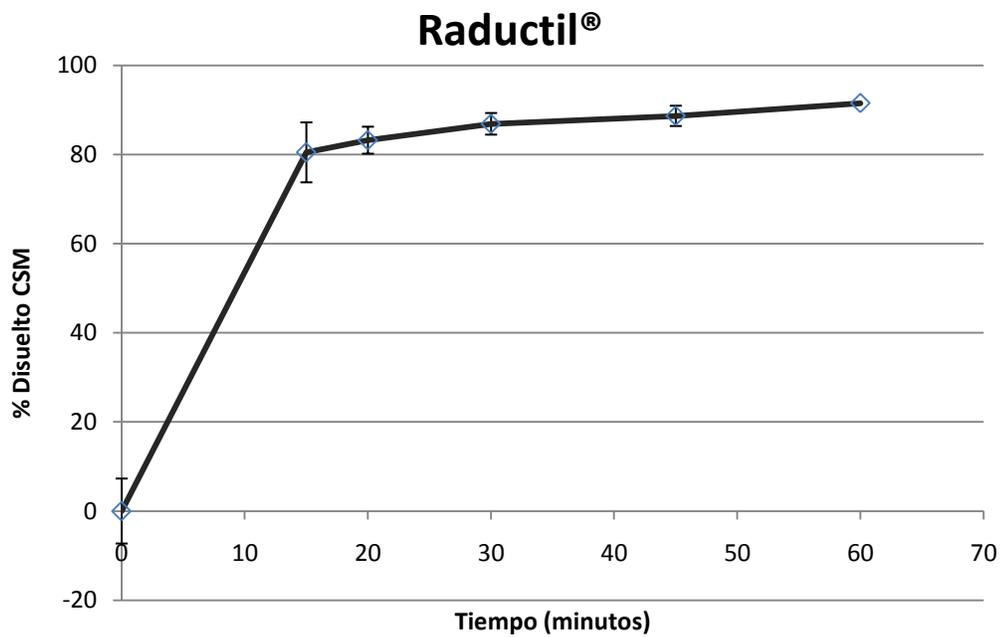


Figura 18. Perfil de disolución para Raductil®

Comparación de los perfiles de disolución de clorhidrato de sibutramina en las tres marcas comerciales estudiadas.

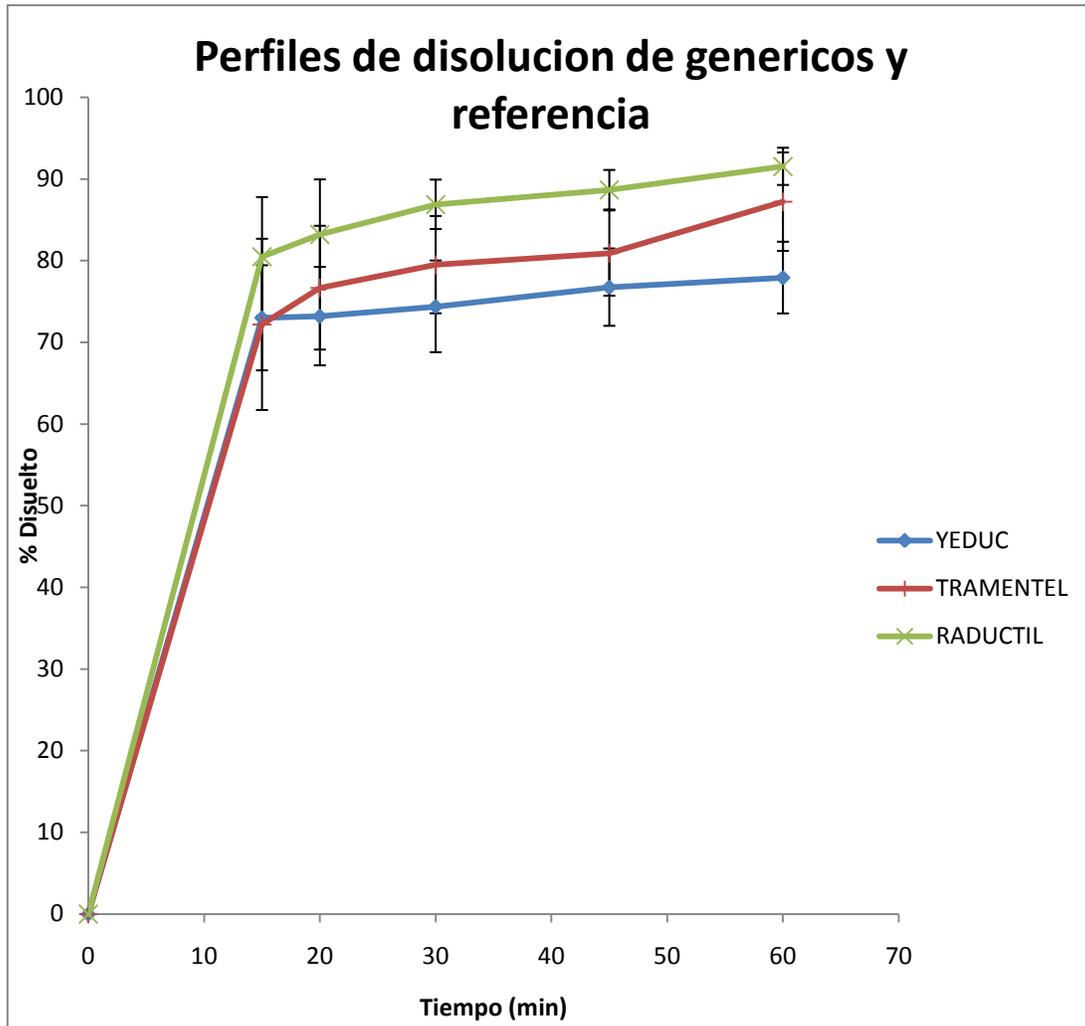


Figura 19. Comparación de perfiles de disolución

## 5. CARACTERIZACIÓN DE PERFILES

a. *Parámetros no dependientes de cinética:* Para este rubro se calcularon los valores de F1 (Factor de diferencia) y F2 (Factor de similitud) se obtuvieron considerando como medicamento de referencia a la formulación de Raductil®, tiempo medio de disolución (TMD) y eficiencia de disolución.

	Yeduc	Tramentel	Raductil
<b>F1*</b>	12.90	7.96	N/A
<b>F2*</b>	64.37	74.17	N/A
<b>Tiempo de medio de disolución</b>			
<b>TMD* (min)</b>	<b>34.66</b>	<b>35.12</b>	<b>34.90</b>
<b>Eficiencia de disolución</b>			
<b>% ED*<sub>60 min</sub></b>	<b>65.72</b>	<b>69.29</b>	<b>75.51</b>

b. *Parámetros dependientes de cinética.* Donde se determino el comportamiento cinético de los datos obtenidos (tabla 26) en cada formulación.

t	Yeduc	Tramentel	Raductil
<b>0</b>	0.0000	0.0000	0.0000
<b>15</b>	72.9781	72.1733	80.4749
<b>20</b>	73.1818	76.6654	83.2015
<b>30</b>	74.3789	79.4871	86.8723
<b>45</b>	76.7319	80.9048	88.6587
<b>60</b>	77.9018	87.1997	91.5210

	Yeduc	Tramentel	Raductil
<b>Orden cero*</b>	No	Si	No
<b>Primer Orden*</b>	Si	No	Si
<b>Hixson-Crowell*</b>	No	No	No
<b>Higuchi*</b>	No	No	No

**\*Todas las formulas y cálculos para determinar los parámetros presentados se encuentran desglosados en el inciso C del anexo de esta tesis.**

#### IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

En virtud a no contar con monografía farmacopeica del producto de interés publicada nacional o internacionalmente cuando se inicio el planteamiento y la parte experimental de esta tesis, la determinación de las características de descripción física, identificación del principio activo (por CCF), valoración así como los ensayos propios para el control de calidad de los medicamentos sólidos de administración oral (uniformidad de contenido, peso promedio y tiempo de desintegración) se establecieron como las determinaciones mínimas suficientes para realizar la evaluación de calidad de los medicamentos tomando como base lo establecido en lo norma (Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998)

Dado que las características de biodisponibilidad de medicamentos de diferentes orígenes pero conteniendo un mismo principio activo pueden ser muy variables, y esta variación es atribuida generalmente a consideraciones de formulación, fue de suma importancia la evaluación del control de calidad de los medicamentos. Como puede observarse en los resultados resumidos en la Tabla 5 todas las muestras sometidas a estudio presentan características físicas muy similares, variando en el contenido y uniformidad del mismo en las formulaciones; donde la formulación del laboratorio Tramentel® tuvo el menor contenido en promedio (92.48%) en tanto el de mayor fue la formulación del laboratorio Yeduc®, no obstante todas las formulaciones tuvieron una uniformidad de dosis con forme la variación de masa entre el 85 y 115 %, así como la valoración cumpliendo con el criterio establecido en nuestro estudio.

Al no estar incorporada la monografía de clorhidrato de sibutramina, cápsulas a ningún compendio farmacopeico, la prueba de disolución del producto no está tampoco definida oficialmente, por lo tanto el estudio comparativo de perfiles de disolución que se planteo en este proyecto fue en base a lo recomendado por la EMEA y FDA en su apartado de disolución respectivamente y otras publicaciones para disolución de cápsulas de clorhidrato de sibutramina<sup>17</sup>

Bajo ésta consideración, en nuestro proyecto se realizaron estudios piloto para la definición de la condiciones finales a usar para la realización de los perfiles de interés (medio de disolución y tiempos de muestreo), proponiéndose el uso de agua y un amortiguador de acetatos pH 4.0 como medios de disolución. La selección de los medios para el estudio fue considerando la solubilidad del fármaco y la recomendación establecida por FDA<sup>12</sup> y se propuso además un esquema de muestreo para una hora con intervalos muy cortos (11 tiempos de muestreo) con la finalidad de establecer con la mejor precisión el esquema de muestreo que permitiera visualizar correctamente la curva ascendente y la fase de meseta requeridas para un perfil de disolución. Los resultados obtenidos en esta etapa (anexo1) mostraron una disolución del activo con menor dispersión utilizando el amortiguador de acetatos, circunstancias que nos llevaron a plantear como condiciones finales para llevar a cabo la prueba, el uso de un amortiguador de acetatos pH 4.0 como medio de disolución y los tiempos de muestreo 15, 20, 30, 45 y 60 min; como suficientes para caracterizar los perfiles a realizar.

Una vez establecido el medio de disolución fue necesario realizar la validación del método analítico a emplear, y dado que no se contaba con la información de la formulación para cada una de las muestras de los diferentes laboratorios a estudiar, la validación del método analítico para la cuantificación de clorhidrato de sibutramina en cápsulas se realizó usando la técnica de estándar adicionado, tal como lo establece la NOM-177-SSA-1.

Dado que la estructura de la sibutramina es un compuesto orgánico con un alto grado de conjugación con susceptibilidad de la absorción de luz ultravioleta, el método establecido para la cuantificación de la disolución de cápsulas de sibutramina fue espectrofotométrico con análisis en la zona antes mencionada.

El método fue validado en términos de linealidad, precisión (sistema y método), reproducibilidad, exactitud, especificidad y estabilidad de la muestra. Los resultados para la linealidad y precisión del sistema muestran que hay una relación lineal entre la concentración y la absorbancia medida, logrando un alto grado de concordancia entre las respuestas obtenidas ( $r^2 < 0.98$ ) dentro del intervalo de concentración estudiado (5-25  $\mu\text{g/mL}$ ). El sistema fue preciso bajo las condiciones de operación establecidas en los niveles de concentración estudiados, de acuerdo a los criterios establecidos en la NOM 177-SSA1, a este respecto.

La selectividad de un método analítico empleado para estudios de disolución es de suma relevancia si no se cuenta con el placebo de la formulación a emplear, para este estudio donde se emplearían formulaciones de tres diferentes laboratorios, este parámetro analítico se torno critico, por lo cual se empleo la técnica de estándar adicionado para demostrar la no interferencia de excipientes en la cuantificación del fármaco de interés. Al comparar los espectrogramas de una solución de estándar de sibutramina, una solución de sibutramina contenida en cada una de las formulaciones y una solución de una mezcla de sibutramina estándar mas sibutramina contenida una formulación, todas a una concentración de 15  $\mu\text{g/mL}$ , se puede notar que no existe para ninguna de las formulaciones estudiadas interferencia de excipientes al no observarse diferencias de absortividad y/o cambios en la forma del espectrograma de las soluciones de sibutramina provenientes de las formulaciones y de las mezclas de formulación más estándar con respecto al espectrograma de una solución estándar de sibutramina (figuras 6, 7, 8 y 9).

Una vez comprobada la selectividad del método, la linealidad del mismo fue realizada para cada formulación, y como podemos observar en las figuras 11, 12 y 13 existe una alta proporcionalidad entre la cantidad recuperada y cantidad adicionada para todas formulaciones, obteniendo coeficientes de determinaciones mayores al 0.98 con pendientes y ordenadas al origen cercanas a uno y cero respectivamente. Los resultados obtenidos muestran que si bien todas las formulaciones cumplen el criterio de precisión (intra día) del método en los cinco niveles de concentración estudiados (%CV < 2%), en el mismo rango de concentraciones que fue seleccionado para determinar la exactitud del

método para cada una de las formulaciones, los valores del porcentaje de recobro para métodos espectrofotométricos; 97 – 103% tomado como criterio de exactitud, no fue cumplido satisfactoriamente para algunos niveles de concentración en todas las formulaciones como se pueden observar en las tablas 8, 9 y 10, no obstante la linealidad y precisión del método en todas las formulaciones estudiadas es adecuado. Lo métodos son entonces exactos a ciertos niveles de concentración de clorhidrato de sibutramina, condición que sugiere que el método analítico presenta algunos errores determinados que pueden ser susceptibles de ser optimizados.

En tanto la reproducibilidad del método evaluando el efecto de analistas (dos) en dos días diferentes para conocer la concordancia entre determinaciones independientes con tres análisis por diferente analista, se encontró que no hay diferencia entre los analistas, día y/o entre las formulaciones debido a que se tiene un CV menor a 3% que es el marcado en la NOM-177-SSA; por lo que, la cuantificación de clorhidrato de sibutramina monohidratado es reproducible bajo las condiciones establecidas del método.

Dentro de la validación del método los parámetros de estabilidad del método y el efecto del proceso de filtrado a utilizar en el método de disolución también fueron evaluados. El primer parámetro (estabilidad) fue evaluado a tres niveles de concentración (baja, media y alta) para cada formulación, los resultados obtenidos determinan que las muestras para el análisis siguiendo el método propuesto no son estables 24 h posterior a su preparación (Tablas 12, 13 y 14); ya que el factor  $/d_1/$  de las formulaciones se encuentra por arriba del establecido (mayor de 3) excepto en el caso de la formulación de Yeduc<sup>®</sup> donde el valor es aceptable para la concentración media y alto pero no así para la concentración baja (5 µg/mL). Con base a estos resultados se determino que las muestras que se obtengan del proceso de disolución deben ser analizadas antes de 24 horas. Es importante resaltar que las fórmulas y el procesamiento de los datos para obtener los resultados de la validación del método se presentan en el inciso B del anexo de la tesis.

Considerando la importancia del proceso de filtración que está involucrado en todo método analítico para un proceso de disolución, este parámetro fue evaluado a la par del efecto que tendría el color de la cápsula en el análisis dado que las formulaciones a estudiar presentaban colores diferentes (blanco, verde, amarillo, naranja, blanco), dado que hasta la evaluación de este parámetro, las anteriores se habían realizado con el polvo contenido en las cápsulas para cada formulación.

Para el color de la cápsula, se estableció que el color contenido en las cápsulas impactan en la determinación de clorhidrato de sibutramina monohidratada elevando la absorbancias al analizar el producto dando falsos en la cuantificación del activo, esta situación llevo a plantear el uso de un filtro que eliminara el color generado por la cápsula de gelatina dura, usando el clásico filtro de celulosa y carbón activado. Los resultados obtenidos mostraron que el primero no eliminaba la presencia del color en las muestras (evaluación visual) y el segundo eliminando el color generado por la capsula pero dando menores lecturas de absorbancias comparadas contra las muestras antes de filtrar y con coeficientes de variación muy diversos elevados aunque consistentes en cada formulación

evaluada (Tablas 18) resultados que indicaban la retención del principio activo por parte del filtro empleado hecho que se confirmo usando un solución referencia (Tabla 19). Ante este hecho se decidió que durante el estudio de disolución se adicionara un vaso adicional en el cual contendría una capsula (sin polvo alguno) la cual se sometería al mismo proceso para que la muestra tomada en cada tiempo fuera tomada como blanco y utilizada por tanto para eliminar la interferencia del color de la capsula de cada punto en el perfil por lo que el color de cápsula no afecta de manera contundente en el perfil de disolución ni en la determinación de CSM como puede observarse en la figura 15 y tablas 20 y 21.

Los perfiles de disolución obtenidos con el método 2 a una velocidad de 50 rpm, usando 500 mL de un amortiguador de acetatos pH 4 a  $37\text{ C} \pm 0.5$ , tomando muestra de 5 mL en diferentes tiempos, sin reemplazo de volumen, pueden visualizarse en las figuras (16, 17 y 18).

En las gráficas mencionadas anteriormente, los perfiles promedio de disolución en las formulaciones evaluadas presentan un comportamiento similar (una fase ascendente y una meseta), no obstante con diferencia en el porcentaje disuelto, donde puede observarse que ninguna formulación alcanzo el 100 % disuelto en los 60 minutos que duro la prueba, alcanzando el máximo disuelto Raductil (cerca del 90% disuelto ) y el menor la formulación de Yeduc (alrededor del 70%) aun cuando la prueba de uniformidad de contenido en las formulaciones se encontró su contenido se encontraba entre el 94 y 106 %.

Los perfiles también muestran que en las formulaciones genéricas el 80 % disuelto se alcanza en un tiempo considerablemente mayor (casi del doble) en comparación a la formulación de referencias. Este resultado es relevante considerando que la FDA indica que una formulación de liberación inmediata debe liberar el 80% del principio activo en al menos 30 minutos y considerando la relación estrecha que existe entre la disolución y la biodisponibilidad, los resultados obtenidos pueden sugerir una biodisponibilidad comprometida en las formulaciones genéricas.

Para evidenciar las diferencias o no, existente entre el comportamiento en el proceso de disolución global evaluado entre las formulaciones genéricas con respecto a la formulación tomada como referencia, se aplicaron pruebas dependientes e independientes de la cinética de disolución, las cuales incluyen la prueba del factor de similitud F2 (no dependiente de cinética) recomendada por la NOM-177 para comparación de perfiles de disolución.

Respecto las cinéticas de cada formulación y la cinética global se encontró que las formulaciones de Raductil y Yeduc tienden a una cinética de orden uno, mientras que la de Tramentel a una de orden cero (tabla 27), esto es algo que no se esperaba dado que una cinética de orden uno, es una cinética acorde para una formulación de liberación inmediata y en tanto la cinética de orden cero describe mejor el comportamiento de una formulación de liberación no inmediata. Esta contradicción puede ser explicada al observar la fase ascendente del perfil de disolución de la formulación de Tramentel, al

compararlo con las formulaciones restantes es más lenta lo que conlleva a obtener un mejor ajuste a una cinética de orden cero.

La comparación utilizando el factor de diferencia (F1) y el factor de similitud (F2) de las formulaciones (en la tabla 25) tomando como medicamento de referencia a Raductil, muestra que Tramentel tiene un F1 ligeramente menor en comparación con Yeduc. El valor de F1 nos dice que tanto difiere la curva del medicamento de referencia con respecto al de prueba, que en este caso, Tramentel difiere con respecto al de referencia en 7.9628 mientras que Yeduc en 12.8981. El cálculo de la F2 nos indica la similitud de los perfiles de disolución, donde el criterio establece que un valor igual o mayor a 50 indica que los perfiles comparados son similares, bajo este criterio, los resultados obtenidos indican que ambas formulaciones cumplen con el criterio establecido en la NOM-177-SSA-1998.

No obstante el factor de similitud (F2) fue aceptable para las formulaciones genéricas en relación a la formulación de referencia (64 y 74), otros parámetros no dependientes de cinética nos indican diferencia en su comportamiento (tabla 25); al encontrar que la eficacia de la disolución de los perfiles obtenidos hasta los 60 minutos, fue mayor para el Raductil con 75.5158 % seguido de Tramentel con 69.2980%D y Yeduc con 65.7270%D, valores que están acorde a los valores de por ciento disuelto máximo alcanzado en cada formulación.

Por otro lado el tiempo medio de disolución (TMD) de las formulaciones es muy similar entre las formulaciones incluso la de Yeduc. El tiempo medio de disolución es un parámetro que nos indica que el 50% de las moléculas disueltas del fármaco se están disolviendo a un determinado tiempo, así se obtuvo que fue de 34.90 min para Raductil, 34.65 min para Yeduc y 35.11 min para Tramentel.

## XV. CONCLUSIONES

Se estableció que el método de disolución para las capsulas de clorhidrato de sibutramina de capsula dura con solución amortiguadora de acetatos pH 4, es el más indicado para realizar el perfil de disolución debido a que se caracteriza perfectamente la curva en este medio conforme los tiempos de muestreo; así mismo, fue utilizando un blanco de cápsula para eliminar la interferencia de el color en las determinaciones y se demostró que era la mejor manera para tener muestras sin tanta variación.

La validación del método analítico por medio de la adición de un estándar, comprobó que el sistema es lineal y preciso. El método es lineal y preciso aunque no exacto, pero reproducible por diferentes analistas; la muestra no es estable a temperatura ambiente por más de 24 hrs, por lo cual el método analítico es válido, siempre y cuando las muestras se analicen inmediatamente después de ser tomadas en la prueba de disolución.

No obstante el valor F2 para las dos formulaciones genéricas ( F2 mayores a 50); y que según la NOM 177 pueden considerarse similares; el total de los parámetros evaluados indican que al menos una de las formulaciones genéricas tiene un comportamiento diferente en comparación de las otras 2 formulaciones.

## XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSAI-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
2. García Morales LM, Berbe A, Macias Lara C, Lucio Ortiz C, Rio Navarro BE, et al. Use of sibutramine in obese Mexicans Adolescents: A 6 Month, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group trial. Clin Ther. 2006; 26(5): 770-782.
3. U.S. Food and Drug Administration [Sede web]. United States of America: Department of health and human services; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm>
4. Young Park J, Kyoung AK, Whan Park P, Kwee Hyun S, Gwan Sun L. Relative bioavailability and Pharmacokinetics of a new sibutramine formulation in Healthy Male Subjects. Clin Ther. 2004; 26(12): 2092-2101.
5. Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios. [sede web]. Estados Unidos Mexicanos: [actualizada 09/02/11; acceso 16 de junio 2011 12:01 am]. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/846/1/Sibutramina3.pdf>
6. DrugBank [sede web]. Canadá: Genome Alberta & Genome Canadá; [actualización Junio 2008; acceso 26 de Agosto 4:30 pm]. Drug bank browse. Disponible en: <http://www.drugBank.ca/>
7. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, Johnson F, Fujioka K. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin converting enzyme inhibitors. Hum Hypertens 2002;16(1):5-11.
8. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8 ed. México: Secretaría de Salud Pública, Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos; 2004.
9. Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios. [sede web]. Estados Unidos Mexicanos: [actualizada 09/02/11; acceso 16 de junio 2011 12:01 am]. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/1918/3/RetiroSibutramina14102010.pdf>
10. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9 ed. México: Secretaría de Salud Pública, Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos; 2008

11. García MA, Soberón E, Cortés M, Rodríguez R, Herrera JL, Alcántara A, et al. Guía de validación de métodos analíticos. México: colegio nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos A.C.;2002.
12. Farmacopea de los Estados Unidos de América, The united States pharmacopoeial convention, USP 31. The United States: Twinbrook Parkway, Rockville; 2008.
13. Dressman J, Krämer J, Pharmaceutical dissolution testing. United States of America: Taylor & Francis group; 2005.
14. Umesh V. Banakar, Willian A. Hanson. Pharmaceutical dissolution testing. Vol 49. New York: Mc graw hill; 1992.
15. G.L. Amidon *et al.*, "A Theoretical Basis for Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *In Vitro* Drug Product Dissolution and *In Vivo* Bioavailability," *Pharm. Res.*, **12** (3), 413–420 (1995).
16. S. S. DAVIS *et al.*, "Scientific Principles in Design of Drug Dosage Formulations" BRITISH MEDICAL JOURNAL 8 JANUARY 1972.
17. Cynthia K. Brown, Hitesh P. Chokshi, Beverly Nickerson et al., "Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compounds" *Pharmaceutical Technology Diciembre 2004*.
18. Amidon G.L., Lennernas, H., Shah, V.P., Crison, J.R., 1995. *Pharm. Res.* 12, 413-420

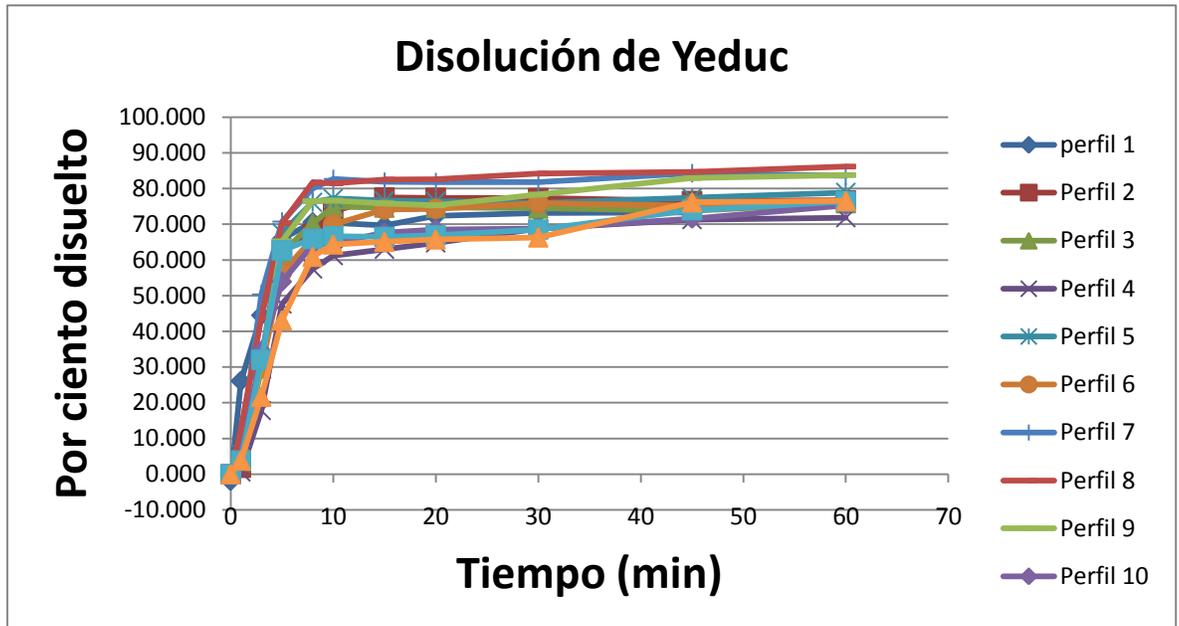
**XVII. ANEXO.**

**A. DEFINICIÓN DEL MEDIO DE DISOLUCIÓN Y ESQUEMA DE MUESTRO**

Perfiles de disolución de 12 capsulas de formulación Yeduc®

**Tabla 18. Por ciento disuelto de doce capsulas de formulación Yeduc®**

vaso	0	1	3	5	8	10	15	20	30	45	60
1	0	-1.912	26.084	44.515	65.853	70.600	70.401	69.660	72.336	73.118	73.352
2	0	1.762	31.400	62.793	67.224	73.720	77.516	77.364	77.329	76.498	76.695
3	0	3.740	29.581	61.962	70.239	74.941	74.697	74.708	74.438	73.768	75.924
4	0	0.631	17.831	47.699	57.492	61.240	63.019	64.746	68.788	71.298	71.809
5	0	3.184	31.959	67.640	76.132	77.247	76.576	76.434	75.884	77.408	78.881
6	0	5.153	29.861	56.562	65.853	69.922	74.160	74.309	75.884	75.198	76.438
7	0	7.809	50.363	70.739	79.997	82.700	81.838	81.806	81.756	84.257	83.608
8	0	12.806	43.816	70.307	81.708	81.430	82.536	82.635	84.216	84.662	86.150
9	0	3.841	31.012	65.266	76.433	76.633	75.834	75.312	78.338	82.905	83.742
10	0	3.841	34.504	53.888	64.173	64.781	67.597	68.543	68.771	71.547	75.316
11	0	3.841	32.030	62.674	65.883	66.615	66.480	66.885	68.497	73.980	76.386
12	0	3.841	21.699	43.085	60.894	64.358	65.083	65.780	66.310	76.144	76.520
Prom		4.045	31.678	58.927	69.323	72.015	72.978	73.182	74.379	76.732	77.902
Desvest		3.637	8.715	9.719	7.645	6.912	6.433	6.026	5.614	4.735	4.389
CV		89.924	27.511	16.493	11.028	9.598	8.815	8.234	7.548	6.171	5.634



Perfiles de disolución de 12 capsulas de formulación Tramentel®

Tabla 19. Porcentaje disuelto de doce capsulas de formulación Tramentel®

vaso	0.000	1.000	3.000	5.000	8.000	10.000	15.000	20.000	30.000	45.000	60.000
1	0.000	3.337	34.200	63.818	72.541	84.112	85.643	88.167	88.260	89.352	97.319
2	0.000	3.337	45.649	63.353	65.472	73.314	84.439	86.231	86.050	86.728	91.120
3	0.000	3.337	11.930	53.572	69.621	76.051	84.289	83.551	82.956	84.979	96.309
4	0.000	3.337	14.753	48.914	67.470	69.360	68.938	82.657	81.925	81.773	88.092
5	0.000	3.337	6.284	16.156	38.273	46.091	63.821	73.276	84.430	83.959	88.525
6	0.000	3.337	5.029	45.344	53.333	54.151	62.617	69.702	81.925	82.064	89.534
7	0.000	4.870	14.570	34.011	57.615	65.204	76.533	78.076	79.705	83.851	88.825
8	0.000	3.841	13.260	41.069	52.055	54.340	62.570	66.747	70.547	74.251	81.870
9	0.000	3.841	26.937	70.883	74.865	77.056	76.253	75.727	76.015	76.955	77.857
10	0.000	3.841	18.207	37.900	60.608	61.959	71.506	73.378	74.921	75.603	82.940
11	0.000	6.633	12.387	24.361	44.641	49.260	52.098	64.398	69.181	72.899	81.870
12	0.000	8.103	16.025	39.772	61.464	71.553	77.370	78.076	77.928	78.443	82.137
Prom		4.263	18.269	44.929	59.830	65.204	72.173	76.665	79.487	80.905	87.200
Desvest		1.549	11.788	16.297	11.200	12.095	10.482	7.577	5.954	5.223	6.025
CV		36.348	64.524	36.273	18.720	18.550	14.523	9.884	7.490	6.456	6.909

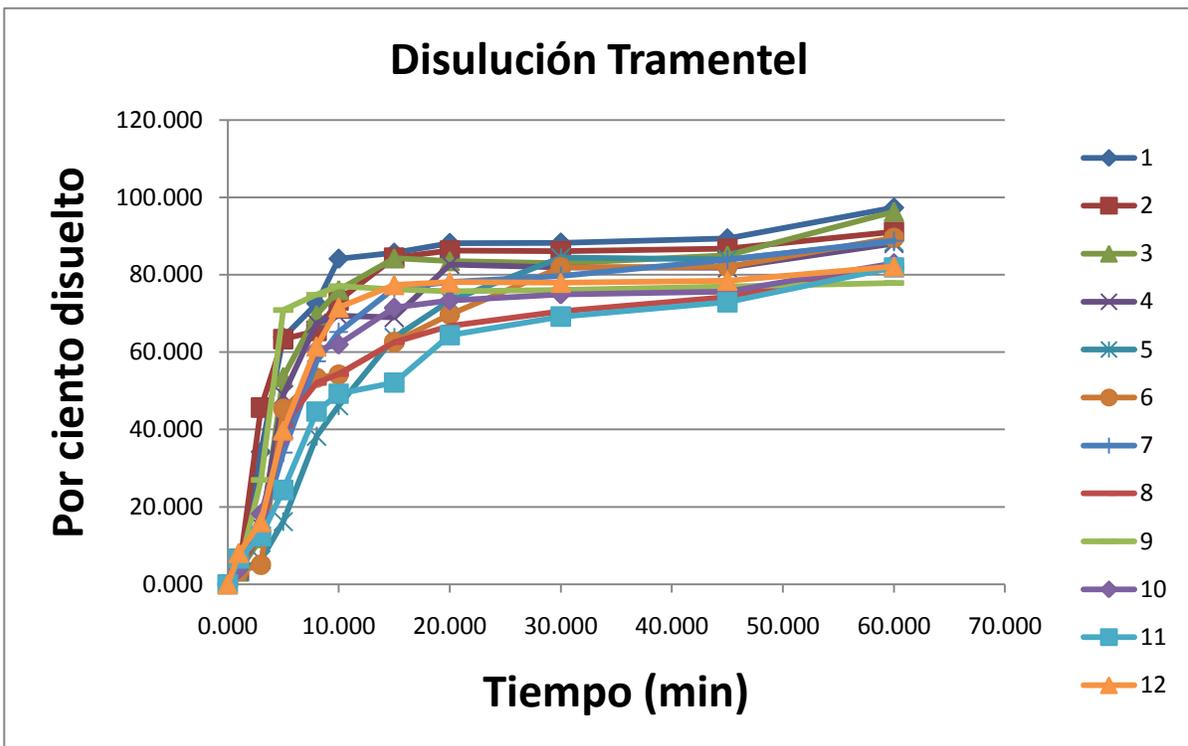
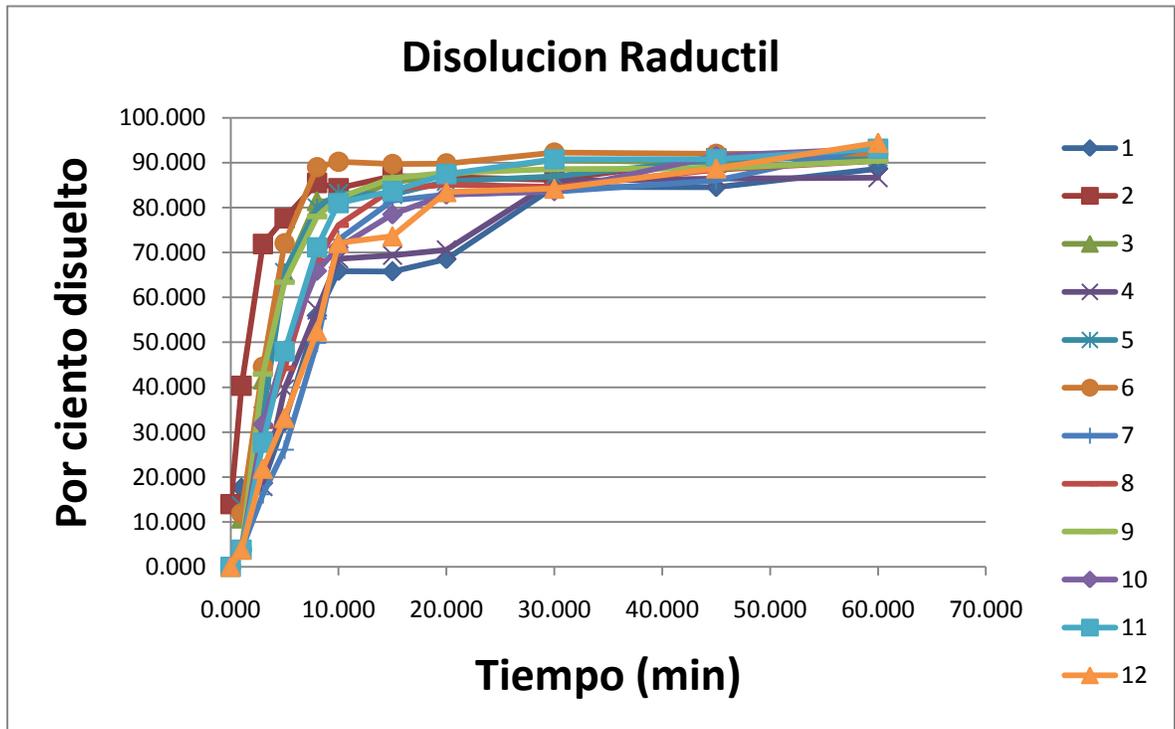


Tabla 20. Por ciento disuelto de doce capsulas de formulación Raductil®

vaso	0.000	1.000	3.000	5.000	8.000	10.000	15.000	20.000	30.000	45.000	60.000
1	0.000	17.595	18.674	32.302	55.945	65.862	65.778	68.510	84.577	84.542	88.669
2	0.000	13.951	40.317	71.891	77.612	85.480	84.289	86.976	86.787	86.145	90.975
3	0.000	10.783	41.729	65.371	81.453	81.222	85.643	87.125	90.618	89.935	93.426
4	0.000	13.476	17.890	39.599	57.174	68.599	69.390	70.595	85.903	86.437	86.651
5	0.000	13.635	33.573	65.526	79.917	83.199	82.934	85.784	86.934	90.663	91.264
6	0.000	11.892	44.552	72.047	88.983	90.195	89.707	89.805	92.238	91.975	91.985
7	0.000	3.841	16.170	26.089	49.916	72.823	81.559	82.911	83.532	86.015	93.773
8	0.000	3.841	31.303	44.237	68.164	76.068	84.072	85.121	84.626	88.448	90.429
9	0.000	3.841	42.943	63.394	78.001	82.135	86.585	87.746	88.590	88.719	90.429
10	0.000	3.841	31.739	48.126	65.883	71.130	78.487	82.911	83.669	91.558	93.104
11	0.000	3.841	27.665	47.982	71.158	81.007	83.653	87.470	90.777	90.747	93.104
12	0.000	3.841	21.845	33.147	52.482	72.118	73.600	83.464	84.216	88.719	94.442
Prom		8.698	30.700	50.809	68.891	77.487	80.475	83.202	86.872	88.659	91.521
Desvest		5.309	10.327	16.326	12.760	7.466	7.288	6.725	3.026	2.424	2.278
CV		61.038	33.638	32.133	18.522	9.635	9.056	8.083	3.484	2.735	2.489



## B. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

En esta sección se presentan las formulas y cálculos realizados para la obtención de los resultados de exactitud, precisión (precisión intermedia), linealidad y estabilidad del clorhidrato de sibutramina de las marcas de Yeduc, Tramentel y Raductil conforme la guía de QFB's.

### 1. Exactitud del método.

Fórmulas

Media aritmética:

$$\hat{y} = \frac{\sum y}{n}$$

Desviación estándar (S)

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

Coefficiente de variación

$$CV = \frac{S}{\hat{y}} * 100$$

Intervalo de confianza para la media poblacional (mp)

$$IC(\mu) = \hat{y} \pm t_{0.975, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Tabla 1 exactitud del método.

	Cantidad adicionada	Cantidad recuperada	% de recobro				
Yeduc	15.22	14.90	97.89	$\Sigma y$	889.64		
	15.22	14.76	96.98	$\Sigma y^2$	87986.00		
	15.22	14.81	97.28	Promedio	98.85	L superior	101.96
Tramentel	15.22	14.72	96.68	n	9.00	L inferior	97.34
	15.22	14.76	96.98	S	2.40		
	15.23	14.90	97.85	CV	2.43		
Raductil	15.22	15.59	102.38	El intervalo incluye el			
	15.22	15.54	102.08	valor de 100%			
	15.22	15.45	101.51				

**2. Precisión (precisión del método)**

Media aritmética:

$$\hat{y} = \frac{\sum y}{n}$$

n=numero de mediciones

Desviación estándar (S)

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

Coefficiente de variación.

$$CV = \frac{S}{\hat{y}} * 100$$

Tabla 2. Precisión del método.

		Analista			
		1 (David)	2 (Rodrigo)		
Día	1	97.887	100.190	Yeduc	Σy 3569.191 Σy <sup>2</sup> 354131.02 mp 99.144 n 36 S 2.759 CV 2.783
		96.982	100.784		
		97.284	102.268		
		96.676	94.545	Tramentel	
		96.978	95.139		
		97.853	94.248		
	102.385	97.166	Raductil		
	102.083	97.778			
	101.512	99.614			
	98.503	102.565			
2	97.887	101.971	Yeduc		
	98.805	102.862			
	98.184	96.326			
	98.456	94.545	Tramentel		
	99.361	96.594			
	103.893	100.516			
104.496	100.532	Raductil			
102.401	99.920				

**Tabla 3** Precisión intermedia mediante análisis de varianza utilizando la prueba F de Fisher y factores fijos.

Analista	A	B	C	Tamaño de filas (m)	Sumas (Yi..)	Medias(ȳi..)
	Yeduc	Tramentel	Raductil			
1	86.711	75.323	86.684	45.000	4288.975	95.311
	89.386	74.311	89.366			
	88.472	75.257	87.564			
	92.790	92.802	101.524			
	93.725	91.843	103.333			
	93.725	93.718	100.559			
	<b>97.887</b>	<b>96.676</b>	<b>102.385</b>			
	<b>96.982</b>	<b>96.978</b>	<b>102.083</b>			
	<b>97.284</b>	<b>97.853</b>	<b>101.512</b>			
	99.852	97.332	100.084			
	99.404	96.426	100.783			
	98.945	97.332	100.542			
	99.106	98.739	99.818			
	98.552	98.193	100.191			
98.742	98.557	99.645				
<b>K</b>	15.000	15.000	15.000			
<b>Yij.</b>	1431.561	1381.340	1476.075			
2	102.075	103.798	94.147	45.000	4609.999	102.444
	104.748	105.602	93.312			
	102.953	103.798	94.147			
	98.817	97.474	105.699			
	94.267	96.537	106.588			
	96.552	95.600	108.389			
	98.136	108.333	111.641			
	97.234	109.536	110.137			
	99.941	109.871	108.367			
	108.206	102.711	103.854			
	106.823	102.952	104.552			
	106.377	102.711	103.625			
	101.495	98.395	102.024			
	102.758	98.404	103.848			
102.403	98.404	102.759				
<b>K</b>	15.000	15.000	15.000			
<b>Yij.</b>	1522.784	1534.126	1553.089			
<b>Tamaño de muestra o de columna</b>	30.000	30.000	30.000	N=	90.000	
<b>Sumas Y.j.</b>	2954.345	2915.465	3029.164	Y...=	8898.975	
<b>Medias ȳ.j.</b>	98.478	97.182	100.972	ȳ...=	98.877	

**Andeva de dos factores al azar**

Fuente	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F fijos	F tablas
Factor fila	14.000	1145.072	81.791	1.290	2.172458943
Factor columna	2.000	222.633	111.317	1.756	4.008501879
Interacción	28.000	108.146	7.951	0.125	1.918883491
Subtotal	44.000	1475.851	-		
Error	45.000	2853.327	63.407		
Total	89.000	4329.179	-		

- i= índice de fila
- j= índice de columna
- k= índice de celda o tratamiento
- J= numero de columnas
- I= numero de filas
- K= numero de observaciones por celda
- m=KJ numero de observaciones por fila
- n=KI numero de observaciones por columna
- N= Número total de observaciones
- α= 0.025

**3. Linealidad del método**

A continuación se presentan los datos de linealidad de cada una de las formulaciones analizadas las cuales son de Yeduc, Tramentel y Raductil.

Formulas para el cálculo de:

Pendiente:

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

Ordenada al origen.

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

Coefficiente de determinación

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

Intervalo de confianza para la pendiente

$$IC = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$$

$$S_{b_1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n - 2}}$$

Tabla 4. Linealidad para la formulación Yeduc

Adicionada X	Recuperada Y	$\Sigma x$	272.78		
5.22	3.05	$\Sigma x^2$	4884.71		
5.22	3.00	$\Sigma y$	271.42		
5.22	3.00	$\Sigma y^2$	5118.52		
10.02	9.15	$\Sigma xy$	4989.55		
10.02	9.10	mp	15.15		
10.02	9.15	n	18.00		
15.22	15.25	m=b1	1.17		
15.22	15.34	b=b0	-2.61		
15.22	15.57	r2	1.00		
15.22	15.61				
15.22	15.52	Sy/x	0.44		
15.22	15.66	Sb1	0.02		
20.03	20.99	Sb0	0.12		
20.02	21.17	IC pendiente	1.13	1.20	
20.03	21.17	IC ordenada	-2.86	-2.35	
25.23	26.05				
25.23	26.09				
25.23	26.55				

Tabla 5. Linealidad para la formulación Tramentel®

Adicionada X	Recuperada Y	$\Sigma x$	272.78		
5.22	4.31	$\Sigma x^2$	4884.76		
5.22	4.45	$\Sigma y$	257.50		
5.21	4.68	$\Sigma y^2$	4391.13		
10.02	9.10	$\Sigma xy$	4629.56		
10.02	9.19	Prom X	15.15		
10.02	9.28	n	18.00		
15.22	14.39	m=b1	0.97		
15.21	14.48	b=b0	-0.37		
15.22	14.35	r2	1.00		
15.22	14.66				
15.22	14.39	Sy/x	0.44		
15.23	14.71	Sb1	0.02		
20.02	19.68	Sb0	0.12		
20.02	19.81	IC pendiente	0.93	1.00	
20.02	19.63	IC ordenada	-0.63	-0.12	
25.22	23.29				
25.23	23.65				
25.23	23.43				

Tabla 6. Linealidad para la formulación Raductil®

Adicionada X	Recuperada Y			
5.22	4.68	$\Sigma x$	272.81	
5.22	4.64	$\Sigma x^2$	4885.78	
5.22	4.78	$\Sigma y$	267.07	
10.02	9.71	$\Sigma y^2$	4699.70	
10.02	9.81	$\Sigma xy$	4790.35	
10.02	9.62	$M_p$	15.16	
15.22	14.79	$N$	18.00	
15.22	14.88	$m=b_1$	0.99	
15.22	15.16	$b=b_0$	-0.15	
15.22	15.30	$r^2$	1.00	
15.22	15.30	$Sy/x$	0.42	
15.22	15.21	$Sb_1$	0.02	
20.02	20.29	$Sb_0$	0.12	
20.02	20.05	IC pendiente	0.96	1.02
20.03	20.24	IC ordenada	-0.39	0.10
25.23	24.01			
25.23	24.25			
25.23	24.34			

#### 4. Estabilidad de la muestra

Media aritmética del análisis inicial:

$$\hat{y}_0 = \frac{\sum y_0}{n_0}$$

$n_0$ =numero de muestras del análisis inicial.

Media aritmética del análisis de cada condición del almacenaje:

$$\hat{y}_i = \frac{\sum y_i}{n_i}$$

$n_i$ =numero de muestras del análisis de la i-ésima condición de almacenaje.

Diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición de almacenaje respecto a la media aritmética del análisis inicial.

$$|d_i| = |\hat{y}_i - \hat{y}_0|$$

**Tabla 7. Estabilidad de la formulación Yeduc®**

A1	A2	A3	A4	
tiempo 0	Tiempo 24	Tiempo 72	Tiempo 1 SEMANA	
30.31	75.00	41.53	42.41	<b>d1</b> 22.53
30.31	74.00	41.53	43.29	<b>d2</b> 2.71
34.03	74.00	42.41	45.93	<b>d3</b> 0.30
88.14	104.20	86.35	94.10	
90.38	105.80	84.94	89.87	
88.89	108.61	87.41	92.69	
97.92	105.84	84.39	83.33	
98.67	107.05	82.98	81.92	
100.96	107.85	83.68	83.33	
<b>ΣY0</b>	659.61	<b>Ŷ0</b>	73.29	
<b>ΣY1</b>	862.34	<b>Ŷ1</b>	95.82	
<b>ΣY2</b>	635.22	<b>Ŷ2</b>	70.58	
<b>ΣY3</b>	656.88	<b>Ŷ3</b>	72.99	

**Tabla 8 estabilidad de la formulación Tramentel®.**

A1	A2	A3	A4		
<b>tiempo 0</b>	<b>Tiempo 24</b>	<b>Tiempo 72</b>	<b>Tiempo 1 SEMANA</b>		
63.85	81.02	85.56	84.68	<b>d1</b>	11.92
65.71	85.03	89.96	88.20	<b>d2</b>	6.97
69.44	85.03	88.20	86.44	<b>d3</b>	5.54
98.95	114.22	100.44	103.26		
99.69	114.63	103.26	102.91		
101.19	112.62	102.91	99.38		
105.93	109.05	104.29	99.18		
105.37	111.06	102.35	100.94		
105.93	110.66	101.82	100.94		
<b>ΣY0</b>	816.05	<b>Ŷ0</b>	90.67		
<b>ΣY1</b>	923.30	<b>Ŷ1</b>	102.59		
<b>ΣY2</b>	878.78	<b>Ŷ2</b>	97.64		
<b>ΣY3</b>	865.92	<b>Ŷ3</b>	96.21		

**Tabla 9 estabilidad de la formulación Raductil®.**

A1	A2	A3	A4		
<b>tiempo 0</b>	<b>Tiempo 24</b>	<b>Tiempo 72</b>	<b>Tiempo ISEMANA</b>		
61.05	64.97	45.93	45.93	<b>d1</b>	8.89
58.26	70.99	45.05	43.29	<b>d2</b>	11.30
58.26	67.98	43.29	42.41	<b>d3</b>	9.50
91.12	102.19	79.66	84.94		
87.40	100.99	78.60	85.65		
87.02	105.00	79.66	87.41		
95.50	101.83	88.44	87.38		
99.61	103.44	88.96	88.61		
101.18	102.03	88.08	88.26		
<b>ΣY0</b>	739.39	<b>Ŷ0</b>	82.15		
<b>ΣY1</b>	819.43	<b>Ŷ1</b>	91.05		
<b>ΣY2</b>	637.69	<b>Ŷ2</b>	70.85		
<b>ΣY3</b>	653.89	<b>Ŷ3</b>	72.65		

### C. CARACTERIZACIÓN DE PERFILES

La siguiente información describe la obtención de resultados para determinar  $f_1$  (factor de diferencia) y  $f_2$  (factor de similitud) de las formulaciones de Raductil® vs Yeduc® y Raductil® vs Tramentel®.

Donde:

Factor de diferencia

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n |R_t - P_t|}{\sum_{i=1}^n R_{xt}} \times 100$$

Factor de similitud

$$f_2 = 50 \log \left( \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_{ti} - P_{ti})^2}} \right)$$

Eficacia de disolución

$$ABC_{t_1}^{t_2} = (t_2 - t_1) \left( \frac{\%D_1 + \%D_2}{2} \right)$$

Diferencia entre el medicamento de referencia y el de prueba en el último muestreo

$$Dif = \frac{ABC_0^t Pba}{ABC_0^t Ref} \times 100$$

Tiempo medio de disolución

$$ABC_{t_1}^{t_2} = (t_2 - t_1) \left( \frac{\%D_2 t_2 + \%D_1 t_1}{2} \right)$$

Resultados no dependientes de cinética

Tabla 13. Cálculos de F2 para Yeduc

t				Raductil®			Yeduc®		
	Raductil	Yeduc	(R-P)2	A (t2-t1)	B (%D2+%D1)	A*B	B (%D2+%D1)	A*B	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	
15	80.4749	72.9781	56.2017	15	80.4749	1207.1236	72.9781	1094.6719	
20	83.2015	73.1818	100.3944	5	163.6764	818.3822	146.1599	730.7997	
30	86.8723	74.3789	156.0833	10	170.0738	1700.7379	147.5608	1475.6076	
45	88.6587	76.7319	142.2474	15	175.5309	2632.9641	151.1109	2266.6628	
60	91.5210	77.9018	185.4830	15	180.1797	2702.6949	154.6337	2319.5054	
	$\Sigma=$	375.1726	640.4099			9061.9027		7887.2475	

Raductil® vs Yeduc®  
 $f_2=$  64.3713  
 $f_1=$  12.8981

Tabla 14. Cálculos de F2 para Tramentel®

t				Raductil®			Tramentel®		
	Raductil	Tramentel	(R-P)2	A (t2-t1)	B (%D2+%D1)	A*B	B (%D2+%D1)	A*B	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	
15	80.475	72.1733	68.9173	15	80.4749	1207.1236	72.1733	1082.5990	
20	83.201	76.6654	42.7212	5	163.6764	818.3822	148.8386	744.1932	
30	86.8723	79.4871	54.5410	10	170.0738	1700.7379	156.1525	1561.5246	
45	88.6587	80.9048	60.1223	15	175.5309	2632.9641	160.3919	2405.8784	
60	91.5210	87.1997	18.6733	15	180.1797	2702.6949	168.1045	2521.5681	
	$\Sigma=$	396.4303	244.9750			9061.9027		8315.7634	

Raductil® vs Tramentel®  
 $f_2=$  74.1654  
 $f_1=$  7.9628

A continuación se presentan la evaluación de los datos de los perfiles de disolución en cuando a determinación del comportamiento cinético de los mismos.

Cineteca de disolución de la formulación Yeduc, Tramentel y Raductil.

%ND= porciento no disuelto (Orden cero)

$$\%ND_t = \%ND_0 - Kt$$

ln%ND= logaritmo natural del porciento no disuelto (1° orden)

$$\ln(\%ND)_t = \ln(\%ND)_0 - Kt$$

raiz3(%ND)= raíz cubica del porciento no disuelto(Hixson- Crowell)

$$\sqrt[3]{\%ND_t} = \sqrt[3]{\%ND} - Kt$$

Raiz(t)= raíz cuadrada del tiempo (Higuchi)

$$\%ND_t = \%ND_0 - K\sqrt{t}$$

m= pendiente

b= ordenada al origen

Cineteca de disolución de la formulación Yeduc® 1° orden

Tabla 10. Cinética de disolución de la formulación Yeduc®

t	Yeduc	%ND	ln%ND	Raiz3(%ND)	Raiz(t)
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
15	72.9781	27.0219	3.2966	3.0008	3.8730
20	73.1818	26.8182	3.2891	2.9933	4.4721
30	74.3789	25.6211	3.2434	2.9480	5.4772
45	76.7319	23.2681	3.1471	2.8549	6.7082
60	77.9018	22.0982	3.0955	2.8062	7.7460
m		-0.1174	-0.0048	-0.0046	-1.3636
b		28.9574	3.3771	3.0782	32.6770
r2		0.9840	0.9850	0.9847	0.9773

Cineteca de disolución de la formulación Tramentel Orden cero.

Tabla 11. Cinética de disolución de la formulación Tramentel®

t	Tramentel	%ND	ln%ND	Raiz3(%ND)	Raiz(t)
0	0				
15	72.1733	91.6984	4.5185	4.5094	3.8730
20	76.6654	93.4639	4.5376	4.5382	4.4721
30	79.4871	92.6148	4.5284	4.5244	5.4772
45	80.9048	92.2461	4.5245	4.5184	6.7082
60	87.1997	95.6787	4.5610	4.5737	7.7460
m		0.0592	0.0006	0.0010	0.6589
b		91.1269	4.5126	4.5003	89.4144
r2		0.4952	0.4933	0.4939	0.4513

Cineteca de disolución de la formulación Raductil® 1° orden

Tabla 12. Cinética de disolución de Raductil®.

t	Raductil	%ND	ln%ND	Raiz3(%ND)	Raiz(t)
0					
15	80.4749	19.5251	2.9717	2.6928	3.8730
20	83.2015	16.7985	2.8213	2.5611	4.4721
30	86.8723	13.1277	2.5747	2.3590	5.4772
45	88.6587	11.3413	2.4285	2.2467	6.7082
60	91.5210	8.4790	2.1376	2.0391	7.7460
m		-0.2288	-0.0175	-0.0137	-2.7107
b		21.6336	3.1816	2.8444	29.1843
r2		0.9367	0.9749	0.9655	0.9682

Calculo del tiempo medio de disolución (TMD):

Yeduc

Tabla 15. Calculo para el TMD para la formulación Yeduc®

t	%Dprueba	A (t2-t2)	B (t x %D)	C (t1%D1+ t2%D2)	A x C
0	0.0000	0			
15	72.9781	15	1094.6719	1094.6719	16420.0786
20	73.1818	5	1463.6364	2558.3083	12791.5416
30	74.3789	10	2231.3681	3695.0045	36950.0452
45	76.7319	15	3452.9363	5684.3044	85264.5658
60	77.9018	15	4674.1067	8127.0430	121905.6446
					273331.8759
	<b>TMD Reductil=</b>	<b>34.654913</b>			

Tramentel

Tabla 16. Calculo para el TMD para la formulación Tramentel®

t	%Dreferencia	A (t2-t2)	B (t x %D)	C (t1%D1+ t2%D2)	A x C
0	0	0			
15	72.1733	15	1082.5990	1082.5990	16238.9848
20	76.6654	5	1533.3076	2615.9066	13079.5330
30	79.4871	10	2384.6125	3917.9201	39179.2009
45	80.9048	15	3640.7166	6025.3290	90379.9355
60	87.1997	15	5231.9838	8872.7003	133090.5052
					291968.1594
	<b>TMD Reductil=</b>	<b>35.110205</b>			

Raductil

Tabla 17. Calculo para el TMD para la formulación Raductil®

t	%Dreferencia	A (t2-t2)	B (t x %D)	C (t1%D1+ t2%D2)	A x C
0	0.0000	0			
15	80.4749	15	1207.1236	1207.1236	18106.8546
20	83.2015	5	1664.0305	2871.1541	14355.7705
30	86.8723	10	2606.1680	4270.1985	42701.9849
45	88.6587	15	3989.6401	6595.8081	98937.1222
60	91.5210	15	5491.2595	9480.8997	142213.4949
					316315.2271
	<b>TMD Reductil=</b>	<b>34.90605</b>			

Calculo del por ciento de eficiencia de disolución ( % ED):

En la siguiente tabla se muestran los datos para calcular la eficacia de disolución:

**Tabla 29. Calculo para determinar el por ciento de la eficacia de disolución**

	<b>Raductil</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>t</b>		(t2-t1)	(%D2+%D1)	<b>A*B</b>
<b>0</b>	0.0000	0	0.0000	0.0000
<b>15</b>	80.4749	15	80.4749	603.5618
<b>20</b>	83.2015	5	163.6764	409.1911
<b>30</b>	86.8723	10	170.0738	850.3690
<b>45</b>	88.6587	15	175.5309	1316.4820
<b>60</b>	91.5210	15	180.1797	1351.3475
<b>Sumatoria=</b>	<b>430.7284</b>			<b>4530.9513</b>

	<b>Tramentel</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>t</b>		(t2-t1)	(%D2+%D1)	<b>A*B</b>
<b>0</b>	0	0	0	0
<b>15</b>	72.1733	15.0000	72.1733	541.2994
<b>20</b>	76.6654	5.0000	148.8386	372.0966
<b>30</b>	79.4871	10.0000	156.1525	780.76231
<b>45</b>	80.9048	15.0000	160.3919	1202.9392
<b>60</b>	87.1997	15.0000	168.1045	1260.7840
<b>Sumatoria=</b>	<b>396.4303</b>			<b>4157.8817</b>

	<b>Yeduc</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>t</b>		(t2-t1)	(%D2+%D1)	<b>A*B</b>
<b>0</b>	0.0000	0.0000	0.0000	0
<b>15</b>	72.9781	15.0000	72.9781	547.336
<b>20</b>	73.1818	5.0000	146.1599	365.400
<b>30</b>	74.3789	10.0000	147.5608	737.804
<b>45</b>	76.7319	15.0000	151.1109	1133.331
<b>60</b>	77.9018	15.0000	154.6337	1159.753
<b>Sumatoria=</b>	<b>375.1726</b>			<b>3943.624</b>

**Donde t= tiempo; %D =porciento disuelto**

Fórmula para determinar el por ciento de la eficacia del medicamento de referencia (Raductil) al tiempo de 60 min

$$ABC_{t1}^{t2} = (t_2 - t_1) \left[ \frac{\%D_1 + \%D_2}{2} \right] = [4530.9539\% D \text{ min}]$$

$$\%EDt = \frac{ABC_0^t}{t} = \frac{4530.9539\% D \text{ min}}{60 \text{ min}} = 75.5158\%$$

Fórmula para determinar el por ciento de la eficacia del medicamento de prueba (Tramentel) al tiempo de 60 min

$$ABC_{t1}^{t2} = (t_2 - t_1) \left[ \frac{\%D_1 + \%D_2}{2} \right] = [4157.8817\% D \text{ min}]$$

$$\%EDt = \frac{ABC_0^t}{t} = \frac{4157.8817\% D \text{ min}}{60 \text{ min}} = 69.2980\%$$

Fórmula para determinar el por ciento de la eficacia del medicamento de prueba (Yeduc) al tiempo de 60 min

$$ABC_{t1}^{t2} = (t_2 - t_1) \left[ \frac{\%D_1 + \%D_2}{2} \right] = [3943.624\% D \text{ min}]$$