



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

**EVALUACIÓN DE CALIDAD  
BIOFARMACÉUTICA EN TABLETAS DE  
DEXAMETASONA DE 6 MG EMPLEADAS EN  
EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIATURA:  
QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

PRESENTAN:

LEONARDO ULISES PAREDES FLORES  
NANCY ALHELY FRANCO FRANCO

DIRECTORA: M. EN A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA.  
ASESORA: DRA. LETICIA CRUZ ANTONIO.  
ASESORA: M. EN A.C. MÓNICA MENDOZA JACOBO.



CIUDAD DE MÉXICO

ENERO 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **Agradecimientos:**

A mi madre, Silvia Lorena Flores Calleja, que, con su amor, paciencia y su apoyo incondicional me ha impulsado desde el primer día a seguir mis sueños, a confiar en mí y llegar hasta este momento. Eres la mejor madre del mundo.

A mis abuelos Praxedis Dominga Calleja Ariza y Jesús Laurentino Flores Castillo, que desde pequeño han estado presentes con su amor y sabiduría, con los buenos consejos y experiencias de vida, que han sembrado en mí una búsqueda constante del saber y dedicación.

A mis tías Jacqueline Flores Calleja y Elizabeth Flores Calleja, que me han procurado como si fueran mis madres, con su apoyo, en muchos contextos, su sabiduría y su amor me han permitido encontrar un gran soporte para llegar hasta este momento.

A mi tío Raúl Alberto Flores Calleja, has sido como un hermano para mí y un ejemplo a seguir, el apoyo que me brindas y los consejos que me has dado, han facilitado el trayecto.

A mi hermano primo Johan David Mercado Flores, eres mi mayor motivación y el mejor compañero que la vida me pudo dar.

Gracias por estar aquí conmigo, por amarme y confiar en mí, no hay palabras para describir todo lo que han hecho por mí, todos los sacrificios, toda la motivación, todo el soporte que me brindaron y que aún lo siguen haciendo.

Este logro es de ustedes y por ustedes estoy aquí. Los amo. Eternamente estaré agradecido y espero que nunca me falten.

A la FES Zaragoza, alma mater.

A la Mtra. Teresa Benítez Escamilla y a la Dra. Leticia Cruz Antonio, muchas gracias por la oportunidad, la confianza y la paciencia. Los aprendizajes adquiridos y el apoyo que nos han brindado por siempre los llevaré en el corazón.

A nuestras asesoras y sinodales, gracias por su tiempo, sus observaciones y su apoyo incondicional.

A mi amiga, Nancy, gracias por la paciencia y la comprensión. La carrera no hubiera sido lo mismo sin ti y la tesis tampoco.

A mi coach el Biol. Salvador López Sandoval "El caballo", que me apoyo y permitió desempeñar mis dos pasiones durante mi estancia en la licenciatura, el basquetbol y el conocimiento, le agradezco su amistad. Al igual que a todos los integrantes del departamento de Actividades deportivas de la FES Zaragoza y a "El güero" de la tiendita.

A mis amigos, compañeros y maestros que hicieron de este trayecto un viaje inolvidable.

A mi amigo, Fernando Zúñiga Castro, lo estoy logrando, te extraño.

C. Leonardo Ulises Paredes Flores

## **Agradecimientos**

A Dios por cuidarme y protegerme a lo largo de mi vida y por siempre Bendecirme.

A mis papás Juanita Franco Medina y Víctor Manuel Franco Montes, por todo su amor, esfuerzo y apoyo incondicional que me han brindado siempre, por sus sabias palabras, por motivarme a seguir adelante y cumplir mis metas. No hay palabras suficientes para agradecerles por todo lo que han hecho por mí, este no es un logro mío sino de ustedes, los amo papás.

A mi hermana Yessica, por ser un gran apoyo para mí, por esas palabras para seguir adelante cuando yo sentía que ya no podía, por todo tu amor y cariño incondicional y por siempre estar ahí cuando más lo he necesitado, sabes que siempre puedes contar conmigo y que te quiero bastante.

Al amor de mi vida, Brandon, las palabras sobran para agradecerte por todo el amor que me has brindado, por ayudarme a crecer profesional y personalmente, por impulsarme a cumplir mis metas, porque todos estos años me has apoyado incondicionalmente y sé que así seguirá siendo. Te amo.

A mi amigo Ulises, por todos los buenos momentos durante la carrera, por todo el apoyo brindado y porque sin ti, yo no formaría parte de este trabajo, gracias por todo.

A la Mtra. Teresa Benítez Escamilla por la posibilidad de la realización de este trabajo y por todo el apoyo brindado durante la carrera.

A mis amigos Edgar y Maythe que me apoyaron a lo largo de la carrera y que sin ellos este camino no hubiera sido más sencillo, gracias por sus consejos, palabras y apoyo.

C. Nancy Alhely Franco Franco

## TABLA DE CONTENIDO:

INTRODUCCIÓN.....	1
I. MARCO TEÓRICO.....	2
1. Calidad biofarmacéutica.....	2
1.1 Importancia del medicamento de prueba y referencia.....	3
1.2 Controles de calidad.....	4
2. Disolución.....	5
2.1 Factores que afectan el proceso de disolución.....	6
2.2 Prueba de disolución.....	10
2.3 Aparatos de disolución.....	11
2.4 Perfiles de disolución.....	14
3. COVID-19.....	18
3.1 Aparición de la enfermedad en el mundo.....	18
3.2 SARS-CoV-2.....	19
3.3 Generalidades de la enfermedad.....	19
4. Dexametasona.....	27
4.1 Generalidades del fármaco.....	28
4.2 Propiedades fisicoquímicas.....	30
4.3 Clasificación Biofarmacéutica.....	31
4.4 Presentaciones farmacéuticas existentes.....	33
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	35
III. OBJETIVO GENERAL.....	36
IV. OBJETIVOS PARTICULARES.....	36
V. HIPÓTESIS.....	37
VI. METODOLOGÍA.....	38
1. POBLACIÓN DE ESTUDIO, CRITERIOS DE ACEPTACIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	38
2. MATERIAL Y EQUIPO.....	39
3. DIAGRAMA DE FLUJO.....	41
4. PROCEDIMIENTO GENERAL.....	43
4.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.....	43
4.1.1 Descripción.....	43
4.1.2 Peso promedio y variación de peso.....	43
4.1.3 Resistencia a la ruptura (Dureza).....	43
4.1.4 Ensayo de Identidad.....	43

4.1.5 Friabilidad.....	44
4.1.6 Desarrollo del método .....	44
4.1.6.1 Uniformidad de dosis.....	46
4.1.6.3 Disolución como control de calidad.....	49
4.2 VALIDACION DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN Y UNIFORMIDAD DE DOSIS (FEUM 12ª EDICION Y GUIA DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS EDITADA POR CNQFB) (18, 51) .....	51
4.3 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DE DEXAMETASONA EN LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE ACUERDO CON LA NOM-177-SSA1-2013.....	57
<b>VII. RESULTADOS.....</b>	<b>63</b>
1. CONTROLES DE CALIDAD.....	63
2. MÉTODOS DESARROLLADOS.....	66
3. CONCENTRADOS DE LAS VALIDACIONES DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS PLANTEADOS.....	67
4. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE DEXAMETASONA EN VALORACIÓN, DISOLUCIÓN Y UNIFORMIDAD DE DOSIS DE ACUERDO CON LA GUIA DE COLEGIOS DE Q.F.B Y LA FEUM 12 ED .....	71
5. VALIDACIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DE DEXAMETASONA EN LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE ACUERDO CON LA NOM-177-SSA1-2013 .....	81
6. PERFILES DE DISOLUCIÓN .....	90
<b>VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>98</b>
<b>IX. CONCLUSIONES.....</b>	<b>106</b>
<b>X. SUGERENCIAS .....</b>	<b>107</b>
<b>XI. ANEXOS .....</b>	<b>108</b>
<b>XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>117</b>

## INTRODUCCIÓN

La dexametasona es un glucocorticoide, que presenta actividad antiinflamatoria e inmunosupresora elevada, que fue de gran importancia en el 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS), promovió el uso de este medicamento en casos de COVID-19, ya que esta enfermedad provoca una inflamación sistémica que denota el daño en distintos órganos con receptores de angiotensina 2, como el pulmón, corazón, cerebro y riñones, cuya evolución de no ser favorable, podría llegar hasta la muerte. **(1)**

En pacientes graves o críticos, es decir aquellos que necesiten oxigenación suplementaria o que se encuentren asociados a un ventilador, se recomienda una dosis de 6 mg diarios durante diez días, ya que en estos pacientes se reportó una disminución de la mortalidad hasta en una tercera parte. **(2)**

Con base a la Our World in Data, a nivel mundial se reportaron más de 590 millones de casos y aproximadamente 6.4 millones de defunciones **(3)** y de acuerdo con las cifras reportadas en la Dirección General de Epidemiología, al 15 de agosto de 2022 un total cercano a los 7 millones de casos confirmados acumulados y casi 340 mil fallecimientos en México. **(4)** Desde el inicio de la pandemia se incrementó la demanda de pruebas rápidas y algunos medicamentos, entre ellos las tabletas de dexametasona de 6 mg, propiciando una escasez.

A pesar de que los medicamentos genéricos llevan varios años en el mercado, en la mayoría de los casos mantienen una diferencia considerable de costos en comparación con el medicamento innovador o de patente, y la población aún presenta un miedo marcado a que no sean eficaces o seguros, cuando teóricamente lo son. **(5)**

Una manera de visualizar esta eficacia es a través de los atributos de calidad y de los perfiles de disolución, como parte de la calidad biofarmacéutica, verificando que cumplan con la normativa vigente, siendo este el objetivo del presente estudio, ya que mediante el análisis de las pruebas de calidad, el desarrollo de un método alterno al farmacopeico el cual fue validado para la cuantificación de la dexametasona por espectrofotometría UV y la evaluación de los perfiles de disolución, de tres marcas comerciales distintas, de tabletas de dexametasona 6mg. Debido a que la disolución de la dexametasona fue rápida, no se pudo realizar el factor de similitud ( $f_2$ ) por lo que se utilizó el tiempo medio de disolución y la eficiencia de disolución, demostrando similitud entre las tres marcas comerciales.



## I. MARCO TEÓRICO

### 1. Calidad biofarmacéutica.

De acuerdo con la FDA, la calidad biofarmacéutica, se define como: “la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado en la que un componente activo farmacéutico en equivalentes farmacéuticos o alternativas se vuelve disponible en el sitio de acción del medicamento”. Para contrastar y respaldar la bioequivalencia de los dos medicamentos, es necesario que tengan la misma dosis molar en condiciones similares. La equivalencia farmacéutica debe demostrar que ambos medicamentos liberan el ingrediente activo farmacéutico en la misma cantidad, a la misma velocidad y, por lo tanto, tienen la misma calidad. **(6)** Dicho en otras palabras por Huayanay (2012), “dos medicamentos son bioequivalentes si alcanzan la circulación sistémica de manera similar, alcanzando las mismas concentraciones en la sangre, es decir, son igualmente biodisponibles y, por lo tanto, son igualmente efectivos y seguros”. **(7)**

La calidad biofarmacéutica puede ser evaluada principalmente por dos tipos de estudios:

1. Mediante ensayos clínicos, del medicamento genérico y el medicamento de referencia, que se administra a voluntarios sanos, considerando aspectos como la alimentación, periodos de administración separados entre un medicamento y el otro. Y posteriormente monitorear la concentración plasmática para construir una curva, tiempo-concentración plasmática del principio activo, si ambas curvas se superponen existe bioequivalencia. **(7)**
2. Mediante ensayos InVitro: en donde se comparan los perfiles de disolución de los medicamentos de acuerdo a la cantidad o porcentaje del principio activo disuelto en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas. Para productos farmacéuticos altamente solubles y permeables, la bioequivalencia in vitro (estudios de disolución) es adecuada y considerada como criterio necesario y suficiente para comparar el medicamento innovador y el de fuentes múltiples. **(8)** Los estudios de bioequivalencia permiten confirmar que un medicamento genérico es intercambiable con el medicamento de referencia. El innovador es el primero en salir al mercado y que recibe la autorización de comercialización debido a su demostración de eficacia y seguridad basada en ensayos clínicos. **(9)**

A pesar de su gran importancia, los estudios de bioequivalencia no son siempre aplicables, como en los siguientes casos: **(10)**

- Si la administración es por vía intravenosa.
- Soluciones acuosas para administrar por vía parenteral.
- Soluciones orales sin excipientes que son conocidas por alterar los parámetros farmacocinéticos.
- Gases Inhalatorios.
- Medicamentos tópicos de uso no sistémico y cuya absorción no representa riesgo.
- Medicamentos para inhalación en solución acuosa.
- Medicamentos para inhalación en suspensión y cuyo tamaño de partícula sea demostrablemente igual al innovador.

### **1.1 Importancia del medicamento de prueba y referencia.**

Un medicamento son sustancias que se utilizan para diagnosticar, curar, aliviar, tratar y prevenir enfermedades.

Al momento de adquirir un medicamento se pueden encontrar los medicamentos de patente o innovador y medicamentos genéricos. El medicamento innovador, generalmente fue autorizado por primera vez en función de la documentación de calidad, seguridad y eficacia; el cual contiene una molécula nueva, que no ha sido comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases preclínicas y clínicas I, II, III. Es posible que sea el producto con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria. **(6)**

Por otra parte, los medicamentos genéricos, pueden ser fabricados por otros laboratorios farmacéuticos después de la expiración o renuncia de la protección de patente o de otros derechos de exclusividad; para lo cual tienen que demostrar su eficacia, seguridad y calidad, de acuerdo con la normatividad aplicable, sin pasar por alto que deben ser iguales a los de referencia, con respecto al principio activo, la vía de administración y los estándares de calidad. Y de esta manera asegurar a los pacientes que los medicamentos genéricos son tan efectivos y seguros como los medicamentos de patente o innovadores. **(6)**

El contar con medicamentos genéricos se refleja en la competencia en el mercado conduce a precios más bajos, como una estrategia para reducir los costos de medicamentos y, por lo tanto, su contribución a los costos totales de atención médica ha sido la introducción de equivalentes genéricos de medicamentos de marca o innovadores. Por lo tanto, los medicamentos genéricos brindan la oportunidad de reducir los gastos de atención médica. Aunado que en el tratamiento de diferentes enfermedades, se ha demostrado que los medicamentos genéricos resultan ser más factibles que los medicamentos de marca, y de ser utilizados de manera correcta generan un importante ahorro en la salud pública, reduciendo los gastos de atención en general. **(6)**

Como se mencionó anteriormente, los medicamentos deben demostrar eficacia, seguridad y calidad; la eficacia del ingrediente activo, que se proporciona por la acción farmacológica adecuada para la forma de dosis, el método de administración y las necesidades del paciente, son los tres criterios fundamentales que permiten determinar la calidad de un medicamento; además una correcta dosificación del medicamento garantiza la seguridad y por lo tanto existen mínimos efectos secundarios; y la estabilidad de los medicamentos que es la cualidad de mantener sus características dentro de límites, durante su período de vida útil.

## **1.2 Controles de calidad**

Los laboratorios de control de calidad tienen la finalidad de garantizar la calidad de los productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso mediante pruebas físicas y fisicoquímicas; además de certificar que los productos fabricados cumplan con las especificaciones globales establecidas. De esta manera se ofrece al público, medicamentos con altos estándares de calidad, aumentando así la confianza de los pacientes o consumidores. **(11)**

Los controles de calidad en las tabletas son importantes, porque indican, la seguridad y confianza con la que se puede consumir este producto, es decir, si las pruebas físicas y fisicoquímicas de una tableta cumplen con los resultados establecidos por normativas vigentes, propicia a que el consumidor, confíe en la calidad de este producto, además de que, estas pruebas de control de calidad

dan pauta a obtener caracteres importantes sobre su fabricación, como son los siguientes:

- Organolépticos: Apariencia visual, olor, textura, sabor.
- Geométricos: Forma y marca, dimensiones.
- Posológicos: Uniformidad de contenido y peso.
- Químicos: Identidad, pureza, impurezas, etc.
- Mecánicos: Dureza, friabilidad.
- Biodisponibilidad: Tiempo de disgregación, velocidad de disolución.
- Estabilidad: Frente a humedad, luz, calor, de la forma farmacéutica. **(12)**

Las tabletas deben cumplir con los controles de calidad establecidas en la normatividad aplicable y se pueden clasificar como:

#### Pruebas físicas

- Descripción
- Peso promedio
- Variación de peso
- Friabilidad
- Dureza
- Tiempo de desintegración **(6)**

#### Pruebas fisicoquímicas

- Ensayo de identidad
- Uniformidad de contenido
- Valoración
- Disolución **(6)**

## **2. Disolución**

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia sólida denominada soluto, se dispersa en un disolvente para dar como resultado una mezcla homogénea **(13)**

La disolución forma parte del proceso LADME cuyas siglas significan: Liberación: A partir de la forma farmacéutica. Absorción: Entrada del fármaco inalterado a la circulación sistémica. Distribución: A distintos espacios del organismo, Metabolismo: Biotransformación de la molécula original a uno o varios metabolitos, que suelen ser menos tóxicos y eficaces que la forma inalterada (no metabolizada). Eliminación: Excreción del fármaco o los metabolitos del organismo por cualquier vía (renal, biliar, salivar, etc.). **(14)**

Para que un fármaco pueda realizar su acción, luego de su liberación debe ser absorbido, transportado al tejido u órganos apropiados, penetrando por las estructuras celulares correspondientes e inducir una respuesta o modificar un proceso que se encuentra en curso. El fármaco puede distribuirse simultánea o sucesivamente en diferentes tejidos, fijado, almacenado, metabolizado y dar origen a productos activos o inactivos; finalmente se elimina.

Cada proceso está estrechamente relacionado con los efectos terapéuticos y tóxicos de un fármaco; por lo que se deben tener en cuenta la forma de administración como el tipo de presentación farmacéutica. **(15)**

Los fármacos contenidos en una forma de dosificación sólida requieren pasar por un proceso de disolución bajo condiciones fisiológicas antes de poder ser absorbidos y continuar con su proceso farmacocinético. **(16)**

## **2.1 Factores que afectan el proceso de disolución**

El proceso de disolución de un fármaco a partir de su forma farmacéutica que lo contiene está directamente relacionado con las características fisicoquímicas del fármaco, así como los excipientes utilizados y por la tecnología empleada para su fabricación.

**Cuadro 1. Factores que afectan la disolución. (17, 18)**

---

<b>Factores que afectan la disolución</b>	
<b>Fármaco</b>	<p>Área superficial y tamaño de partícula. A menor tamaño de partícula mayor disolución.</p> <p>Forma amorfa y cristalina. La forma cristalina es menos soluble que la amorfa.</p> <p>Polimorfos. La forma metaestable es más soluble.</p> <p>Formas anhidras e hidratadas. La forma anhidra es más soluble.</p> <p>Solubilidad (Sales). El grado de disolución del fármaco está influenciado por su solubilidad en agua. En general, la sal ionizable de un fármaco es más soluble que el ácido o base libres. Sales sódicas o potásicas se disuelven más rápidamente.</p>
<b>Factores de la forma farmacéutica</b>	<p>Excipientes: Diluyentes, desintegrantes, aglutinantes y lubricantes. (Dependiendo de la naturaleza hidrofóbica, dificulta el proceso de disolución de la sustancia de interés).</p> <p>Método de fabricación: Compresión, humedad que pueda captar durante el proceso. (el polimorfismo, su nivel de hidratación o sus características higroscópicas, afecta la disolución gracias a la facilidad o dificultad con la que el medio entra en acción con el fármaco.)</p>

---

**Cuadro 1.1** Continuación. Factores que afectan la disolución. (17-18)

---

<b>Factores que afectan la disolución</b>	
<b>Factores de almacenaje y empaque</b>	La conservación de los productos en condiciones diferentes de temperatura y humedad afecta la disolución.
<b>Factores propios del método (aparato)</b>	<p>Temperatura: El incremento de temperatura, aumenta la disolución de fármacos endotérmicos.</p> <p>Desgasificación. Los gases que no se disuelven, disminuyen el área de contacto entre el sólido y el líquido por depósito de las burbujas sobre la forma farmacéutica o en las canastillas.</p> <p>Geometría del equipo: horizontalidad varía los resultados en un -25 a 2%.</p> <p>Excentricidad del aparato de agitación. Cambia los resultados de porcentaje disuelto en un -8 a 4%.</p> <p>Vibración externa: varía el porcentaje en un -10 a 5%.</p>

---

**Cuadro 2.** Excipientes usados en la formulación de tabletas de dexametasona 6.0 mg que afectan el tiempo de disolución. **(19)**

<b>Excipientes usados en la formulación de tabletas de dexametasona 6.0 mg</b>	<b>Papel en la disolución</b>
<b>Lactosa monohidratada (Diluyente)</b>	Es altamente soluble, pero puede alterar la osmolaridad en el tracto gastrointestinal si se usa en altas cantidades y afectar a la motilidad intestinal en aquellos individuos que sean intolerantes a la lactosa, por lo que la disolución se verá reducida.
<b>Almidón de maíz pregelatinizado (Desintegrante)</b>	Es un buen desintegrante, lo que favorece el tiempo de disolución ya que, al desintegrar rápidamente la tableta, presenta una mayor superficie de contacto con el líquido de disolución.
<b>Estearato de magnesio (lubricante)</b>	Cambia las propiedades superficiales de los polvos recubriéndolos en seco con materiales hidrofóbicos para modificar la energía superficial y reducir la interacción entre partículas. Este proceso utiliza fuerza de cizallamiento y compresión para producir una película delgada y continua de lubricante en la superficie del material receptor evitando el efecto aglutinante. Sin embargo, esta capa hidrofóbica evita que el agua ingrese en la tableta, restringiendo así la desintegración y la disolución de las tabletas.



## **2.2 Prueba de disolución**

La prueba de disolución es un método para medir la liberación de un principio activo de la forma de dosis contenida en un medio de prueba. Implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual es determinante en la velocidad de disolución (cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas), y por ende en la obtención de resultados reproducibles de la prueba. **(20)**

### **2.2.1 Disolución como prueba farmacopeica**

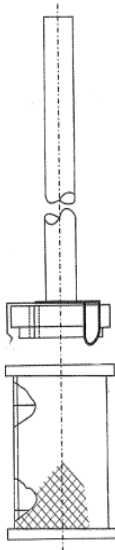
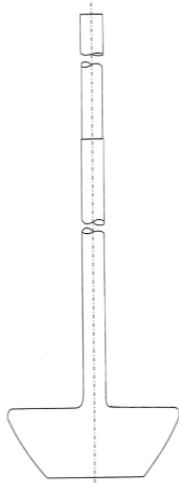
La disolución de un fármaco es prerrequisito para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral, siempre y cuando el fármaco esté insoluble en la presentación, no aplica por ejemplo en soluciones o jarabes; por lo cual la “prueba de velocidad de disolución aparente”, también denominada “de disolución” (MGA 0291) en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y la prueba “Disolución” (711) en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) son las que se emplean como pruebas de control de calidad para comprobar la consistencia de fabricación y determinar el cumplimiento de los requisitos establecidos en la monografía individual de cada medicamento, en la que se encuentra señalado el criterio de disolución expresado como “Q” , siendo esta la cantidad de ingrediente activo disuelto expresado en % de la cantidad indicada en el marbete, determinada en un punto de tiempo único. **(18, 21)**

### 2.3 Aparatos de disolución

Los aparatos empleados se encuentran divididos en dos MGA, depende su uso principalmente del tipo de formas farmacéuticas y sus cualidades:

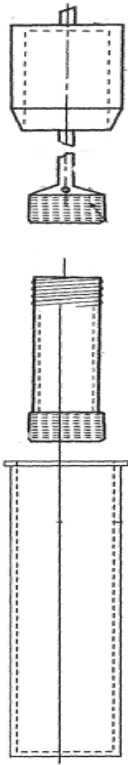
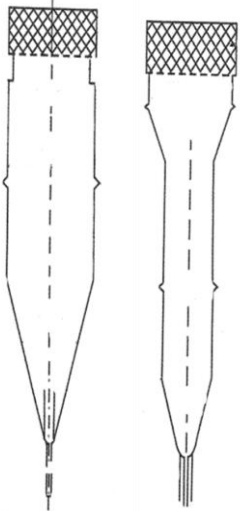
En el MGA 0291. Disolución:

**Cuadro 3.** Aparatos de disolución reportados en el MGA 0291. Disolución, sus componentes e ilustración de los aditamentos (18, 21)

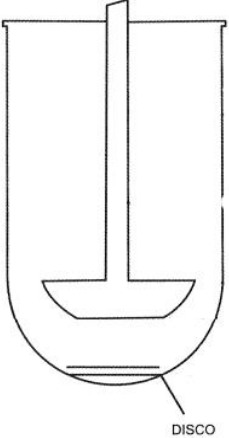
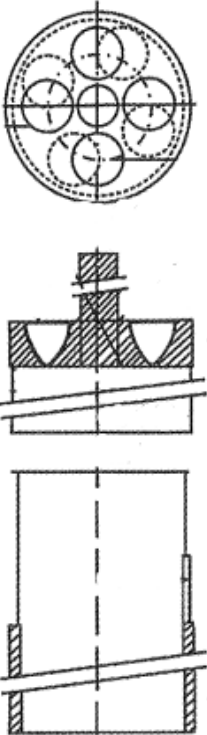
Aparato	Componentes	Ilustración
<b>Aparato 1. Canastilla</b>	<p>1. Consta de un baño de agua o en su defecto una chaqueta de calentamiento y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un vaso cilíndrico de fondo semiesférico con tapa</li> <li>Un eje transmisor</li> <li>Un regulador de velocidad de rotación</li> <li>Una canastilla</li> </ul>	
<b>Aparato 2. Paletas</b>	<p>2. Consta de un baño de agua o en su caso una chaqueta de calentamiento y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un vaso cilíndrico de fondo semiesférico con tapa</li> <li>Un eje transmisor</li> <li>Un regulador de velocidad de rotación</li> <li>Una paleta o propela</li> </ul>	

Por su parte el MGA 0521. Liberación controlada, tenemos los siguientes aparatos:

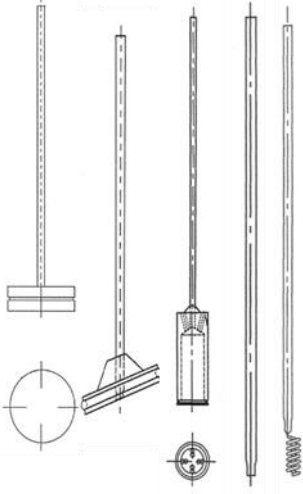
**Cuadro 4.** Aparatos de disolución reportados en el MGA 0521. Liberación controlada, sus componentes e ilustración de los aditamentos:(18, 21)

Aparato	Componentes	Ilustración
<p><b>Aparato 3.</b> <b>Cilindro oscilante</b></p>	<p>Vasos cilíndricos de fondo plano Cilindros de vidrio con movimiento alternativo arriba y abajo Mallas Un motor Impulsor Barra direccional horizontal Baño de agua de tamaño conveniente</p>	
<p><b>Aparato 4.</b> <b>Celda de flujo continuo.</b></p>	<p>Reservorio Bomba para medio de disolución Celda de flujo continuo Baño de agua para mantener la temperatura</p>	

**Cuadro 4.1** Continuación. Aparatos de disolución reportados en el MGA 0521. Liberación controlada, sus componentes e ilustración de los aditamentos: **(18, 21)**

Aparato	Componentes	Ilustración
<p><b>Aparato 5.</b> <b>Paleta sobre disco.</b></p>	<p>Paleta Vaso cilíndrico de fondo semiesférico Disco, formado por malla de acero inoxidable</p>	
<p><b>Aparato 6.</b> <b>Cilindro rotatorio</b></p>	<p>Consta de un baño de agua o en su caso una chaqueta de calentamiento y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por: Un vaso cilíndrico de fondo semiesférico con tapa Un eje transmisor Un regulador de velocidad de rotación Una paleta o propela Agitador cilíndrico de acero inoxidable.</p>	

**Cuadro 4.2** Continuación. Aparatos de disolución reportados en el MGA 0521. Liberación controlada, sus componentes e ilustración de los aditamentos: **(18, 21)**

Aparato	Componentes	Ilustración
<b>Aparato 7.</b> <b>Portamuestra</b> <b>oscilante o</b> <b>alternante</b>	Juego de envases volumétricos calibrados Un motor Un control para mover o desplazar verticalmente Juego de portamuestras adecuado Baño de agua	

## 2.4 Perfiles de disolución

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, bajo condiciones de experimentación controladas, a partir de la forma farmacéutica contenida. **(20)** Se trata de estudios comparativos in vitro que son muy convenientes cuando la disolución es el paso limitante de la absorción, además, si está documentada, permiten establecer la correlación in vitro-in vivo y predecir el comportamiento in vivo a través del modelo encontrado, por lo que en estos casos, el perfil in vitro puede ser utilizado como un sustituto de bioequivalencia y por ende es posible solicitar la bioexención. **(22)**

### 2.4.1 Perfil de disolución como prueba de Intercambiabilidad

El desarrollo de nuevas formulaciones de medicamentos genéricos requiere de investigaciones in vitro como in vivo que demuestren su capacidad de proporcionar la misma cantidad de principio activo que el producto innovador o el producto de referencia, **(7)** medicamento que se encuentra determinado en México por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

La evaluación de perfiles de disolución es una prueba comparativa empleada para determinar la intercambiabilidad en formas farmacéuticas de liberación inmediata; y los criterios y requisitos para poder llevarla a cabo, se encuentran determinados en el numeral 7 de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2015, la cual establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.

**(23)**

#### **2.4.2 Requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad**

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013, para desarrollar el estudio de intercambiabilidad requiere lo siguiente:

Para los medicamentos:

- Las pruebas de intercambiabilidad se deben realizar con un lote de producción, elaborado de acuerdo con la NOM-059-SSA1-2015 **(24)** y que cuente con un certificado de análisis de acuerdo con la FEUM; cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.
- Realizar la prueba de intercambiabilidad para cada medicamento de prueba que contenga más de un fármaco con efectos sistémicos.
- El medicamento de prueba y el medicamento de referencia deben tener una fecha de vencimiento válida al momento de su uso en la investigación clínica, para que su validez cubra toda la duración del estudio, así como el medicamento utilizado en el estudio de perfil de disolución.
- Los medicamentos de prueba y de referencia deben proporcionarse en una cantidad adecuada para llevar a cabo la investigación una vez y para mantener otra cantidad en resguardo.
- Los medicamentos de prueba y de referencia deben tener un certificado de análisis que indique las pruebas de control de calidad realizadas, ya sea proporcionadas por el proveedor o por un laboratorio de pruebas.
- Las pruebas de control de calidad de los medicamentos de prueba y de referencia deben realizarse siguiendo las técnicas descritas en la FEUM, en farmacopeas reconocidas internacionalmente o métodos analíticos validados.

**(23)**

- El porcentaje de valoración del medicamento de prueba no debe variar más del 5% del medicamento de referencia y debe estar dentro de los límites farmacopeícos.

Los perfiles de disolución deben realizarse con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del medicamento de referencia y al menos 5 tiempos de muestreo, para permitir la caracterización adecuada de la curva ascendente y la fase de meseta.

En los medios de disolución en la que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelven por más del 85% en 15 minutos o menos, no es necesario usar  $f_2$  y, por lo tanto, no es necesario caracterizar la curva ascendente, además, el volumen extraído puede o no ser reemplazado, sin embargo, cuando el volumen no es reemplazado, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. Finalmente, se debe utilizar una curva de calibración del estándar de referencia para calcular la concentración del fármaco disuelto mediante interpolación. **(23)**

#### **2.4.3 Validación del método analítico para cuantificar el fármaco disuelto**

La validación del método analítico, de acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013, para cuantificar las muestras del perfil de disolución, debe cumplir al menos con los siguientes parámetros de desempeño:

Parámetros de validación con el fármaco:

- Linealidad. La evaluación se realiza por triplicado, utilizando una curva con al menos con 5 puntos de concentración; el coeficiente de correlación ( $r$ ) debe ser superior a 0.99, y el error relativo debido a la regresión no debe superar el 2%.
- Precisión. El CV% del factor de respuesta se calcula utilizando los datos de linealidad del sistema y debe ser inferior o igual al 2%.
- Estabilidad de la muestra. Es necesario determinar las condiciones de temperatura y tiempo en las que el compuesto permanece estable y la diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en la primera y última investigación debe ser inferior o igual a 3%.

- Influencia del filtro. Es necesario determinar que el fármaco no se adhiere al filtro. La diferencia absoluta entre los datos promedio de al menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser del 2% o menos. **(23)**

Parámetros de validación con el medicamento:

La validación, se realiza tanto para el medicamento de prueba como para el medicamento de referencia mediante los siguientes parámetros de desempeño:

- Linealidad. La técnica debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (incluyendo todos los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión superior o igual que 0.99 y un error relativo no mayor que el 3% debido a la regresión.
- Exactitud. Es calculado el porcentaje promedio de recuperación de los datos de linealidad, el cual no debe variar más del 3% en comparación con el valor nominal en cada punto.
- Precisión y repetibilidad. El CV% del porcentaje cuantificado se calcula utilizando los datos de precisión del método, que debe ser inferior o igual al 3%.
- Reproducibilidad. Si existen dos o más analistas involucrados se debe evaluar su impacto en la precisión del método. Para cada condición de interés, se analizará, una muestra homogénea de la disolución del producto, por triplicado y calcular el porcentaje cuantificado como se indica en la técnica sugerida. El CV% total, del porcentaje cuantificado, debe ser inferior o igual al 3%.
- Selectividad. La selección del método para el fármaco debe demostrarse para otros componentes de la muestra y ninguna interferencia debe generar un error mayor que la precisión y exactitud aceptadas. **(18)**

#### **2.4.4 Factor de similitud $f_2$**

La comparación de los perfiles de disolución se realiza mediante el uso de una técnica sencilla de modelo independiente para calcular el factor de similitud  $f_2$  propuesto por Moore y Flanner; este factor ha sido utilizado por las agencias regulatorias de todo el mundo como un estándar para asegurar la similitud entre dos perfiles de disolución in vitro. El factor  $f_2$  es una medición de la similitud entre las curvas de disolución



encontradas entre los productos de prueba y referencia y es la transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los errores al cuadrado. La ecuación siguiente se utiliza para calcular este factor:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t) \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (23-24)$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

R<sub>t</sub> = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

P<sub>t</sub> = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

El valor resultante de  $f_2$  varía de 0 a 100. Si el valor es igual o mayor a 50, se considera que el producto cumple con el factor de similitud en relación con el producto de referencia.

Es importante reconocer que el factor  $f_2$  se calcula a partir de la diferencia entre los valores promedio del porcentaje disuelto entre el producto de prueba y de referencia y no toma en cuenta las diferencias individuales en disolución de los medicamentos evaluados. **(23-25)**

### 3. COVID-19

#### 3.1 Aparición de la enfermedad en el mundo

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) era un betacoronavirus previamente desconocido que se descubrió en muestras de lavado broncoalveolar tomadas de grupos de pacientes que presentaron neumonía de causa desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei (China) **(25)**, cuando el 31 diciembre de 2019 se identificaron un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida. Para el 7 de enero del 2020, las autoridades sanitarias chinas identificaron al agente causal al SARS-CoV-2, y compartió su secuencia genética el 12 de enero del mismo año. El día 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara pandemia mundial por este virus **(26)**. Actualmente rondan los 6.6 millones de casos confirmados acumulados y más de 340 mil lamentables fallecimientos. **(3)**

### **3.2 SARS-CoV-2**

El SARS-CoV-2 se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae , que a su vez se divide en cuatro géneros Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus **(28-30)**, pero los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete, pertenecientes a los dos primeros géneros mencionados**(28)**. Con todo esto, epidemiológicamente se pueden clasificar en dos grandes grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad y coronavirus zoonóticos **(31)**.

Se trata de un virus encapsulado con ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla en sentido positivo **(32)**. El genoma del SARS-CoV-2 codifica proteínas no estructurales, cuatro proteínas estructurales (la espícula (S), la envoltura (E), la membrana (M) y la nucleocápside (N)) y proteínas presuntamente accesorias. Para penetrar en la célula hospedadora, el SARSCoV-2 se vale de la proteína S (espícula), que se acopla al receptor ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina 2) de la célula **(33-34)**.

La proteína de la espícula del SARS-CoV-2, en particular el dominio de unión al receptor constituye un elemento crucial para la inmunidad, ya sea innata o por vacuna **(35)**. La diversificación del gen que codifica dicha proteína podría, por tanto, influir en la eficacia de las vacunas y de los tratamientos con anticuerpos monoclonales, así como en la inmunidad innata **(34-36)**.

### **3.3 Generalidades de la enfermedad**

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. **(37)**

De acuerdo con la OMS, las definiciones de los casos se establecen de la siguiente manera:

- Caso sospechoso: paciente con enfermedad respiratoria aguda (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, como tos, disnea, etc.), Y con historia de viaje, residencia en un área en la que se haya reportado transmisión comunitaria de COVID-19, o que haya estado en contacto con un caso probable o confirmado de COVID.19 en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.

- Caso probable: Caso sospechoso con resultados no concluyentes en las pruebas para la detección de SARS-CoV-2. Caso sospechoso en quien no se haya podido realizar una prueba diagnóstica.
- Caso confirmado: paciente con prueba positiva de laboratorio para SARSCoV-2, sin importar su situación clínica. **(38-39)**
- Contacto: un contacto es una persona que haya tenido exposición a un caso probable o confirmado en los dos días previos o en los 14 días posteriores al comienzo de los síntomas de este caso. **(38-39)**

### 3.3.1 Transmisión

Se reconoce que la causa de la enfermedad es el virus SARS-CoV-2, que se propaga entre las personas de diversas formas. Según los datos disponibles, el virus se propaga principalmente entre las personas que mantuvieron un contacto cercano. Cuando una persona infectada tose, estornuda, habla, canta o respira, diminutas partículas líquidas de sus labios o nariz pueden ser portadoras del virus.

Cuando las partículas infecciosas suspendidas en el aire se inhalan de cerca (también conocido como aerosol de corto alcance o transmisión aérea de corto alcance) o entran en contacto directo con los ojos, la nariz o la boca (también conocido como transmisión por gotitas), otra persona puede infectarse con el virus.

Además, el virus puede proliferar en espacios interiores congestionados y mal ventilados donde las personas suelen pasar mucho tiempo. Esto se debe a la capacidad de los aerosoles de viajar más allá de una distancia de conversación o de permanecer suspendidos en el aire; este fenómeno se conoce como transmisión por aerosol de largo alcance o transmisión aérea de largo alcance. Además, tocarse los labios, la nariz o los ojos después de entrar en contacto con superficies u objetos infecciosos también puede provocar la infección. Las personas infectadas pueden contagiar el virus a otras, independientemente de sus síntomas.

Según los datos de laboratorio, las personas infectadas parecen ser más contagiosas en las primeras fases de su enfermedad -hasta 14 días después del inicio de los síntomas- y justo antes (es decir, dos días antes).**(40)**

### 3.3.2 Manifestaciones clínicas

Las variables en el curso de la COVID-19 incluyen la infección asintomática y la neumonía grave, que a menudo requiere respiración asistida y tiene un desenlace mortal. Mientras que las formas graves son más frecuentes en personas mayores de 65 años y en aquellas con afecciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular e hipertensión, entre otras, la forma asintomática y las presentaciones leves son más frecuentes en niños, adolescentes y adultos jóvenes. La fiebre y la tos son los síntomas más prevalentes y están presentes en la mayoría de los pacientes, pero no en todos los casos. Una fiebre alta que dura más tiempo se relaciona con una consecuencia adversa. La hemostasia puede acompañar ocasionalmente a la tos, que puede ser seca o productiva en igual medida. Aunque la fatiga es prevalente, entre el 10% y el 20% de los individuos pueden presentar cefaleas y mialgias. Se ha comunicado que la frecuencia de disnea oscila entre el 8% y más del 60%, dependiendo de los criterios de inclusión de cada investigación. La disnea puede manifestarse tan pronto como el segundo día o tan tarde como a los 17 días, y un comienzo más tardío parece estar relacionado con consecuencias más graves. Menos del 15% de los pacientes presentaban otros síntomas de afectación de las vías respiratorias superiores como dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea.

También hay una alta frecuencia de alteraciones del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia). Casi todos los casos graves de COVID-19 presentan neumonía; otras consecuencias frecuentes son el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, la lesión renal aguda y las sobreinfecciones bacterianas, que a menudo provocan un shock séptico. Dado que los problemas de coagulación se caracterizan por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la reducción del recuento de plaquetas, algunos sugieren que es necesaria la anticoagulación precoz porque la coagulación intravascular diseminada es un fenómeno prevalente en los casos graves. **(39, 41-40)**

### 3.3.3 Diagnóstico

Existen diversos métodos de diagnóstico para COVID-19, principalmente se agrupan en tres:

- **Viroológicas**

Son empleadas principalmente si los pacientes tienen fiebre asociada a una afección en el tracto respiratorio inferior, contacto con una persona confirmada o historial de viaje a zona de alto riesgo.

Pueden encontrarse en diferentes situaciones como en estado crítico, en situación no crítica, ambulatorios o trabajadores de la salud.

Las pruebas disponibles en orden de importancia son:

- Amplificación de ácido nucleico (NAAT), con la técnica de RT-PCR
- Secuenciación viral, detectando las secuencias de genes de envoltura, del ARN polimerasa viral y de las nucleoproteínas, siendo eficaces para la confirmación del virus y son útiles para mostrar mutaciones del genoma viral.
- Cultivo viral, aunque no se ocupa por motivos de bioseguridad.
- Estudios serológicos
- Pruebas rápidas, buscan detectar la respuesta inmune, sin distinguir entre IgM e IgG, teniendo una alta especificidad y una sensibilidad aceptable, permitiendo tener resultados en 15 minutos.

Las muestras para este tipo de pruebas pueden ser: hisopado nasofaríngeo, orofaríngeo, lavado broncoalveolar, aspirado bronquial o esputo, aunque el virus se puede detectar en heces, orina y sangre.

- **Pruebas de laboratorio**

Aquí se encuentran las siguientes pruebas:

- Amplificación de ácido nucleico (NAAT), con la técnica de RT-PCR
- Gases arteriales, en todo paciente que presente cianosis, SpO2 menor a 90% en caso de la Ciudad de México o 92% a nivel de mar), enfermedad grave o crítica.
- Biometría hemática, denotando las principales alteraciones, que son de mal pronóstico, como, linfopenia (menor a 700 células/ml), trombocitopenia, neutrofilia (mayor a 10,000 células/ml), elevación de LDH, elevación de troponina y alteraciones de electrocardiograma, microtrombosis. **(43)**

- Panel metabólico, niveles de DHL (encima de 350UI/L) es de mal pronóstico pues incrementa la mortalidad 1.13 veces por cada 100UI/L por encima de 150UI/L, además de transaminasas elevadas con hipoalbuminemia
- Tiempos de coagulación, tomándolo en pacientes con evolución grave o crítica, resultados de pronóstico reservado sería un incremento en el dímero D, prolongación del tiempo de protrombina y de tromboplastina
- Creatincinasa, puede incrementarse como forma secundaria a un daño en el miocardio o muscular por complicaciones
- Reactantes de forma aguda, la procalcitonina, en casos graves de neumonía Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo(SDRA), sepsis o choque séptico, siendo también un marcador de inflamación y daño celular, relacionado con la gravedad.
- Marcadores inflamatorios, medición de la interleucina 6 como marcador proinflamatorio en edad pediátrica, pero la citosina se ha asociado a un mal pronóstico
- Cultivos, hemocultivo recomendado para pacientes graves, con SDRA, sepsis o choque séptico, así como cultivos específicos del sitio donde se sospeche de infección. **(43)**

- **Imagenología**

Los medios de diagnóstico por imagen son auxiliares, principalmente para esta enfermedad nos brindan ciertos patrones y signos radiológicos, debido a las lesiones que sufre la vía aérea y el pulmón durante los diferentes momentos de la enfermedad. Las principales pruebas son:

- Radiografía de tórax. Los principales hallazgos compatible con COVID-19 son:
  - Radiopacidades asimétricas parciales o difusas con broncograma aéreo.
  - Patrón unilateral multilobar.
  - Patrón intersticial bilateral.
  - Patrón de vidrio despulido.

Los hallazgos dependen de la gravedad de la afectación y el tiempo. **(43)**

- Tomografía de tórax. Permite definir mejor el parénquima pulmonar, es recomendado de manera ideal para diagnóstico de COVID-19 buscando:
  - Vidrio despulido. Inflamación pulmonar
  - Empedrado. Mayor progresión del proceso inflamatorio pulmonar y engrosamiento del septo interlobular
  - Consolidación. Mayor ocupación del acino pulmonar.
  
- Ecografía pulmonar. Es ideal para realizar al lado de la cama del paciente, minimizando riesgo de contaminación, libre de radiación y se puede hacer cada 12 o 24 horas.

Podemos hallar

- Líneas pleurales irregulares con pequeñas consolidaciones
- Áreas del pulmón blanco y grueso
- Artefactos verticales irregulares

El reconocimiento temprano de la enfermedad y el diagnóstico eficaz son esenciales para prevenir la transmisión y brindar atención de manera oportuna. **(43)**

### **3.3.4 Tratamientos**

El tocilizumab, el baricitinib, los glucocorticoides y la combinación de casirivimab e imdevimab han mostrado hasta ahora cierto grado de eficacia en los resultados prioritarios (mortalidad, ingreso en ARM, hospitalización y acontecimientos adversos graves).

En caso de emergencia, el medicamento paxlovid de Pfizer está aprobado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). El medicamento se utilizará para tratar a pacientes adultos con COVID-19 de leve a moderado y riesgo de complicaciones. Se trata de una combinación en tabletas de nirmatrelvir y ritonavir

Para evitar el uso indebido del medicamento, la automedicación y/o la venta irregular, el permiso de uso de emergencia se concede de forma controlada y requiere prescripción médica, teniendo en cuenta el uso y los factores de riesgo especificados en el documento de autorización. **(44)**

Juntas, las dos sustancias del paxlovid pueden reducir la tasa de hospitalización y mortalidad por el virus hasta en un 88%. La primera, el nirmatrelvir, impide que el virus se reproduzca al inhibir una proteína del SARS-CoV-2; la segunda, el ritonavir, ralentiza la descomposición del fármaco para prolongar su vida media en el organismo. **(44)**

Los intentos para detener la propagación de la infección, la medicación antivírica y antipalúdica (cloroquina e hidroxiclороquina), los inmunomoduladores y la terapia biológica con plasma de pacientes convalecientes son algunos de los tratamientos que se están evaluando. Además, se han empleado corticoides, vitamina C, antibióticos e interferón beta (IFN- $\beta$ ) **(45-46)**

### **3.3.4.1 Glucocorticoides**

En la evaluación más reciente de la OPS se encontraron 15 estudios clínicos controlados aleatorizados (ECA) con 8,404 participantes. Estos ECA evaluaron glucocorticoides sistémicos, como hidrocortisona, metilprednisolona o dexametasona, con atención convencional o terapias alternativas. Se dispone de información sobre los resultados pertinentes de trece de estas investigaciones, en las que participaron pacientes con enfermedades de graves a críticas. Con 2,104 pacientes asignados a dexametasona y 4,321 a medicación convencional, el ensayo RECOVERY fue el que contó con más participantes en total. Además, se descubrió un total de 1,499 individuos de cinco ensayos que examinaron diversos regímenes de dosis de corticosteroides.

- Con respecto a los corticosteroides, los resultados de la revisión son.
- Mortalidad: evidencia moderadamente fuerte (RR 0,90; IC 95% 0,80-1,01).
- Indicación de ARM invasiva necesaria: RR 0,87 (IC 95%: 0,73-1,04); nivel de evidencia moderado.
- La calidad de la evidencia es baja, y la mejoría en el tiempo de resolución de los síntomas fue de sólo 1,19 (IC 95%: 0,95-1,50).
- Elevado peligro de resultados desfavorables graves: RR 0,89 (IC 95%: 0,68-1,17); calidad de la evidencia: mala **(1)**



Al comparar el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides (p. ej., dexametasona, 12 mg/día) frente a otro grupo con la dosis estándar (p. ej., dexametasona, 6 mg/día) se obtuvieron los siguientes resultados.

- Las dosis altas de glucocorticoides podrían no reducir la mortalidad: RR 0,95 (IC 95%: 0,67-1,34); calidad de la evidencia: baja.
- Las dosis altas de glucocorticoides podrían no incrementar el riesgo de eventos adversos graves: RR 0,85 (IC 95%: 0,61-1,19); calidad de la evidencia: baja.

Según un estudio sistemático presentado en la directriz continua de la OMS el 18 de febrero de 2022, los corticosteroides reducen significativamente la muerte y la necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días en pacientes en estado crítico y grave COVID-19 en comparación con el tratamiento habitual.

- Siete ensayos que incluyeron 1.703 individuos encontraron que la mortalidad en pacientes críticamente enfermos fue de 0,79 (IC del 95%: 0,70-0,90); la calidad de la evidencia fue moderada.
- La ARM invasiva es necesaria para los pacientes en estado grave y crítico: dos ensayos con 5.481 pacientes cada uno tuvieron un RR de 0,74 (IC 95%: 0,59-0,93); la evidencia fue de calidad moderada.

Esta evidencia lleva a la recomendación actual de la OMS a recomendar:

- En pacientes COVID-19 graves y gravemente enfermos, prescribir corticosteroides sistémicos (recomendación fuerte a favor; nivel de evidencia: moderado).
- No se recomienda indicarlo en pacientes que no estén gravemente enfermos (recomendación condicionalmente en contra).

El uso de dosis bajas de corticosteroides se aconseja en pacientes críticos que están ventilados o reciben oxígeno suplementario en la directriz de la OPS, que trata de la atención al paciente (para reducir la mortalidad y la progresión a ARM invasiva; recomendación fuerte; calidad de la evidencia: moderada). Como se indicó anteriormente, la directriz de la OMS abarca a los enfermos graves y mantiene el mismo consejo. **(1)**

La recomendación del SSC para la COVID-19 en adultos graves o críticos:

- Se aconseja un ciclo breve de corticosteroides sistémicos (recomendación fuerte; nivel de evidencia intermedio).
- Hace la recomendación débil de usar dexametasona en lugar de otros corticosteroides (nivel de evidencia extremadamente pobre).
- Si no se dispone de dexametasona, se aconseja utilizar glucocorticoides alternativos durante un máximo de 10 días a dosis iguales a 6 mg de dexametasona al día.

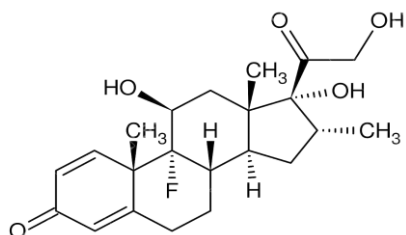
Seis miligramos de dexametasona son comparables a cincuenta miligramos de hidrocortisona (50 mg cada ocho horas), ocho miligramos de prednisona (8 mg cada seis horas) o treinta y dos miligramos de metilprednisolona (16 mg cada doce horas) según la recomendación de la OMS. **(1)**

#### **4. Dexametasona**

La dexametasona pertenece a la familia de los glucocorticoides que presenta una actividad a nivel inmunológico (actividad inmunosupresora) y antiinflamatoria, características por las cuales se encuentra presente en el tratamiento de procesos inflamatorios por diferentes causas. Sin embargo, en la actualidad, este medicamento ha cobrado relevancia por ser utilizado como auxiliar en la COVID-19, en pacientes jóvenes y adultos, que ya se encuentran con terapia de oxígeno. **(47)**

Debido a que este glucocorticoide se probó en hospitalizaciones del Reino Unido y mostro mejorar la condición de los pacientes en estado crítico, de acuerdo con los resultados y conclusiones enviadas por el ensayo clínico RECOVERY a la OMS, se muestra una reducción del porcentaje de mortalidad hasta en una tercera parte en pacientes que ocupan respiradores y en una quinta parte para los que se encuentran con oxígeno. **(2)**

## 4.1 Generalidades del fármaco



**Figura 1.** Estructura de dexametasona. (48)

$C_{22}H_{29}FO_5$

PM = 392 g/mol

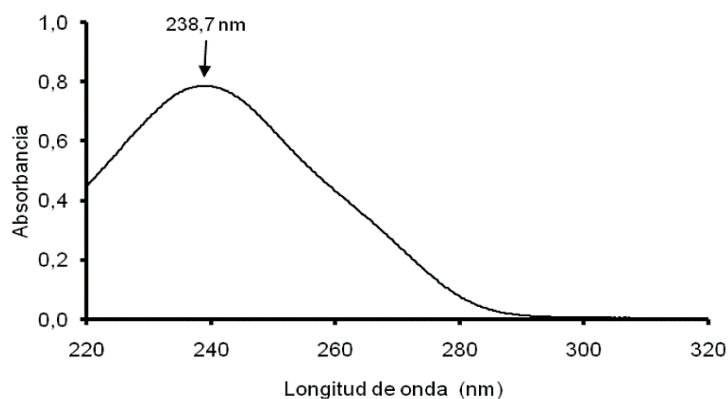
Dexametasona

**Biodisponibilidad:** Luego de su administración oral, se alcanzan las concentraciones máximas plasmáticas (50-80%) en 1 o 2 horas

**Eliminación renal:** 8% en forma de sulfato o glucurónido por la reducción de la cetona a hidroxilo en el C3

**Volumen de distribución:** 0.8-1.0lt/kg

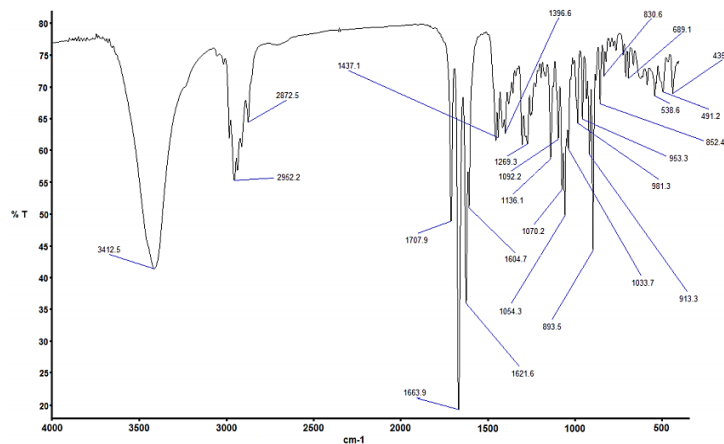
### Espectros de Absorción ultravioleta



**Figura 2.** Barrido UV entre 220 y 320 nm, efectuado con velocidad lenta, de solución de dexametasona 0,02 mg/mL.

- Precauciones: No exponer a la luz
- Concentración de la solución: 0,02 mg/mL
- Disolvente: metanol.
- Celda de 1 cm
- Slit: 0,5.
- Barrido UV entre 220 y 320 nm, efectuado con velocidad lenta.
- Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700. **(48)**

### Espectro de absorción IR



**Figura 3.** Espectro de absorción IR de dexametasona **(48)**

Principales picos en números de onda 1663.9, 893.5, 1621.6, 1707.9, 1054.3, 1604.7 cm-1. **(48)**

## 4.2 Propiedades fisicoquímicas

### Propiedades químicas

Dexametasona es un glucocorticoide sintético y es un isómero de la betametasona. Es un polvo blanco cristalino. Punto de fusión 268-271° con descomposición y un pKa de 12.4.

Solubilidad en agua de 89 mg / L (a 25 ° C); soluble 1 en 65 de cloroformo; soluble en acetona y etanol; ligeramente soluble en éter. Log P (octanol/agua), 1.8. **(48)**

### 4.3 Clasificación Biofarmacéutica

El objetivo del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), publicado por Gordon Amidon en 1995, es establecer potencialmente correlaciones in vitro-in vivo que permitan sustituir las pruebas en humanos por pruebas de disolución in vitro basadas en la clasificación del fármaco. La BCS se basa en un sólido fundamento científico y clasifica los fármacos en función de parámetros de solubilidad y permeabilidad, factores estrechamente relacionados con el proceso de absorción. **(49)**

Se considera un fármaco altamente soluble a aquellos que en la mayor dosis en forma farmacéutica sólida disponible y aceptada por la OMS, se solubilicen en 250 ml o menos. Por otra parte, de acuerdo con la cantidad absorbida en humanos, siendo 85% (OMS) y 90% (FDA) considerados altamente permeables. **(49)**

**Clase I:** Estos compuestos se absorben fácilmente a través de la mucosa gastrointestinal y tienen una excelente solubilidad en agua. Por lo tanto, en ausencia de metabolismo presistémico o degradación gastrointestinal, su biodisponibilidad oral es de casi el 100%.

**Clase II:** Aunque estos compuestos son poco solubles en agua, la mucosa gastrointestinal los absorbe fácilmente. Debido al perfil lipofílico de la molécula y a su escasa solubilidad, resulta ventajoso atravesar las barreras naturales. La solubilidad del componente activo es el paso limitante para este tipo de medicamentos.

**Clase III** Estos compuestos tienen una alta solubilidad en agua, pero como tienen una gran dificultad para atravesar barreras lipídicas, tienen una permeabilidad pobre a través de la mucosa gastrointestinal. La permeabilidad es el elemento crítico para este tipo de sustancias activas.

**Clase IV** Estos compuestos tienen una permeabilidad mínima a través de la mucosa gastrointestinal y una baja solubilidad en agua. Presentan problemas de absorción y solubilidad limitados, muy parecidos a los de la Clase III **(50)**.

La OMS, ha implementado la bioexención basada en el SCB para sustituir los estudios de bioequivalencia in vivo para los sólidos orales de liberación inmediata, clasificados como clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad) y para la clase III (alta solubilidad y

baja permeabilidad), siempre y cuando esté científicamente justificado y recomendado. **(25)**

Los datos de la bibliografía muestran que la dexametasona puede clasificarse como un compuesto de Clase I según los criterios del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, (fármaco de alta solubilidad y permeabilidad). **(51)**

Sin embargo, un estudio de la European Medicine Agency indicó que la dexametasona como sustancia activa era clasificable como fármaco de Clase III (resultados comparables a los datos publicados en la literatura). Por lo tanto, la dexametasona puede clasificarse como sustancia activa de clase I / III según el SCB. **(51)**



#### 4.4 Presentaciones farmacéuticas existentes

**Cuadro 5.** Precio de tabletas de Dexametasona a la venta en México.

Marca registrada	Presentación/ dosis	Laboratorio	Imagen	Precio
<b>Alin</b>	0.5 mg	Chinoín		\$82.00 0.5 mg / 30 tabletas.  De venta en Wal-Mart
<b>Decorex</b>	4mg/6mg	Laboratorios PISA		\$96.50 4 mg / 10 tabletas.  \$135.50 6 mg / 10 tabletas  De venta en Farmacias San pablo
<b>Dibasona</b>	0.5mg	Laboratorios DIBA		\$22.00 0.5 mg / 30 tabletas  De venta en Farmalisto

Precios consultados en Marzo de 2023.

**Cuadro 5.1** Continuación. Precio de tabletas de Dexametasona a la venta en México.

Marca registrada	Presentación/ dosis	Laboratorio	Imagen	Precio
Aurax	4mg / 6mg	Genvita		\$61.50
				6 mg / 10 tabletas
				\$60.50
				6 mg / 10 tabletas
				De venta en Farmacias San Pablo
Adrecort	0.5mg	Laboratorios Allen		\$25
				0.5 mg / 30 tabletas
				De venta en Walmart

Precios consultados en Marzo de 2023.



## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad COVID-19 ha azotado a la población mundial desde sus primeros casos en 2019, provocando una pandemia que perdura hasta 2022, generando pérdidas humanas, contagios y debilitación de diferentes pilares en la vida cotidiana.

Si bien, no todos los casos llegan a la gravedad, la realidad de la población mexicana ha propiciado que los hospitales sean sobrepasados en cuanto a las capacidades habituales, que, junto a la falta de un tratamiento, ha ido mermando al sistema de salud mexicano.

Haciendo su mejor esfuerzo y de la mano de la medicina basada en evidencias, se han probado múltiples opciones de tratamiento que han resultado benéficos para algunas poblaciones, con la esperanza de reducir la mortalidad del virus. Uno de estos, es la dexametasona en tabletas de 6 mg, la cual se emplea, como tratamiento sintomático auxiliar, con la finalidad de provocar una reacción antiinflamatoria en los órganos afectados por el virus brindando una oportunidad desde el 2020, cuando la Organización Mundial de la Salud, valoraba su incorporación para el tratamiento de pacientes graves o críticos por COVID-19 y el cual se sigue utilizando hasta la actualidad.

Se ha demostrado una reducción importante en la mortalidad hasta en una tercera parte, debido a que la dexametasona regula el daño por inflamación y así reduce la progresión que podría llegar a un fallo respiratorio o incluso la muerte.

La alta demanda de este medicamento provocó la escasez de este durante los años en los que se presentaron mayor número de contagios provocando que esta situación pusiera en duda, para muchas personas que no se encuentran familiarizadas con la rama farmacológica, si todos los medicamentos que contienen dexametasona 6 mg son eficaces y seguros, generando la pregunta, ¿Es lo mismo el medicamento genérico que el de referencia?

Es por eso que en el presente proyecto se busca aclarar esta incógnita, evaluando la calidad biofarmacéutica, por medio de los parámetros de calidad atribuibles a las tabletas y a partir de la comparación entre los perfiles de disolución, empleando F2, de acuerdo con la normatividad vigente, de dos marcas genéricas, de tabletas de dexametasona 6 mg, en comparación con el medicamento de referencia, esperando que estos sean intercambiables, comprobando así, que las tres marcas tienen las cualidades necesarias para ejercer su efecto terapéutico.

### **III. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la calidad biofarmacéutica de tabletas de dexametasona de 6 mg de tres marcas comerciales de acuerdo con la normatividad vigente y que son utilizadas en el tratamiento de la COVID 19.

### **IV. OBJETIVOS PARTICULARES**

- Evaluar la calidad de las tabletas de tres marcas comerciales de acuerdo con la FEUM 12a edición.
- Desarrollar y validar un método analítico alternativo al indicado en la FEUM 12 Edición, para la cuantificación de dexametasona en tabletas para la valoración y perfiles de disolución.
- Verificar el equipo de disolución para asegurar la confiabilidad de las mediciones.
- Evaluar los perfiles de disolución de tabletas de dexametasona de 6 mg de acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013, para establecer la similitud de los perfiles obtenidos mediante el factor de similitud  $f_2$ .

## V. HIPÓTESIS

Los medicamentos al ser comercializados ya sean genéricos o el de referencia deben cumplir con la establecido en la normatividad vigente en cuanto a su calidad fisicoquímica y biofarmacéutica. Los perfiles de disolución son parte de la calidad biofarmacéutica, por lo que se espera que al comparar dos marcas genéricas de tabletas de dexametasona de 6.0 mg con el de referencia el factor de similitud ( $f_2$ ) se encuentre entre 50-100.

## VI. METODOLOGÍA

### 1. POBLACIÓN DE ESTUDIO, CRITERIOS DE ACEPTACIÓN Y DE EXCLUSIÓN.

**Cuadro 6.** Población de estudio, criterios de aceptación, exclusión y eliminación

<b>Población objetivo:</b>		
Tabletas de Dexametasona 6 mg		
<b>Población de estudio:</b>		
Tabletas de dexametasona 6 mg.		
Marcas comerciales:		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Decorex (Caducidad: MAYO 2023, Número de lote: U21T365)</li><li>• Pharmalife (Caducidad: DICIEMBRE 2022 Número de lote:N20D006)</li><li>• Aurax (Caducidad: ABRIL 2023, Número de lote:N21A004)</li></ul>		
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>	<b>Criterios de Eliminación</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tabletas de un mismo lote.</li><li>• Fecha de caducidad vigente.</li><li>• Tabletas que cumplan con los controles de calidad farmacopeícos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tabletas moteadas, fragmentadas, laminadas y en general que presentan algún tipo de daño físico</li><li>• Si el blíster o frasco que contiene a las tabletas se encuentra dañado o roto.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Contaminación de la muestra</li><li>• Falla de energía eléctrica durante el proceso</li><li>• Si se omite un tiempo de muestreo.</li></ul>

## 2. MATERIAL Y EQUIPO

**Cuadro 7.** Material, equipo y reactivos necesarios

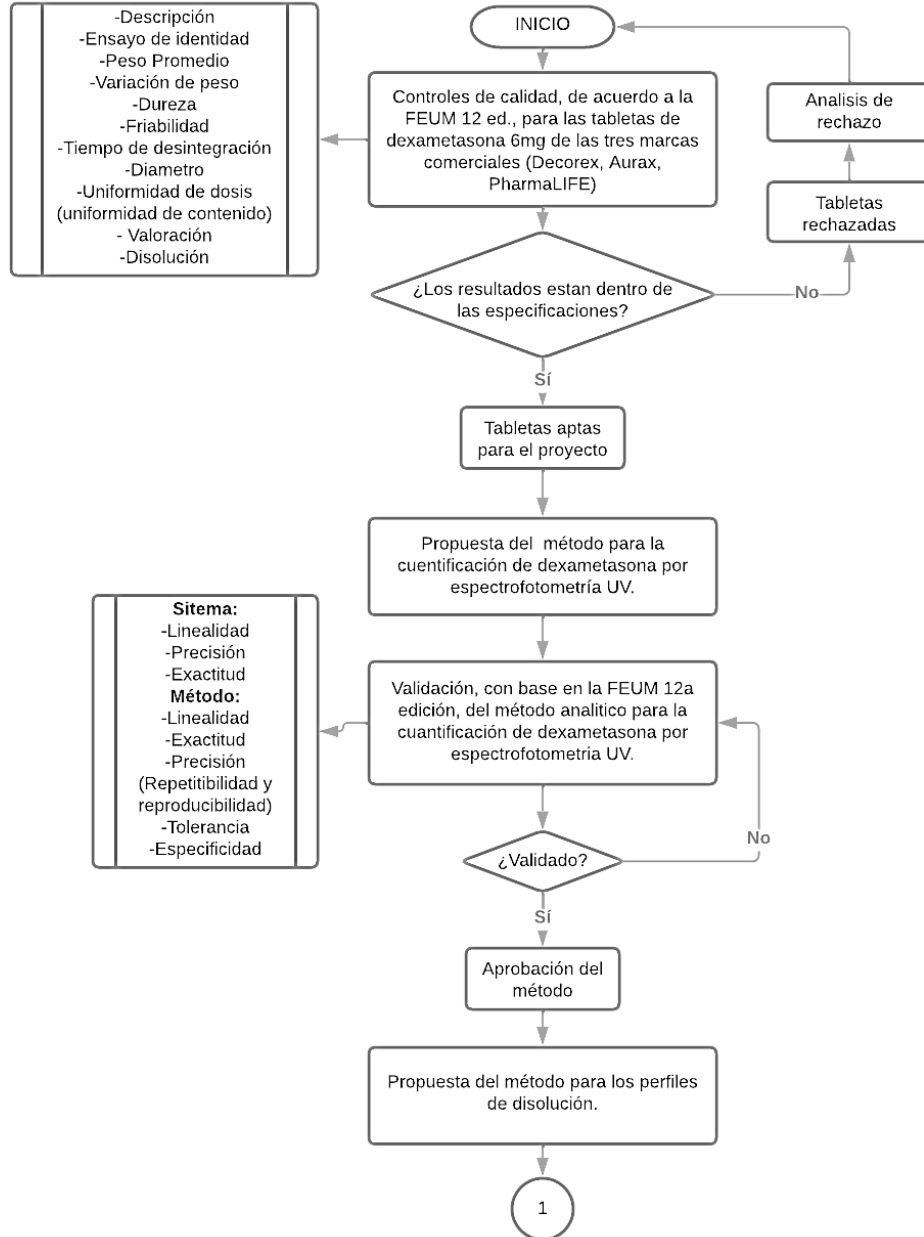
Material	Equipo e instrumentos	Reactivos
Espátula de acero inoxidable	Disolutor, Aparato 1 de disolución (Canastillas). Agilent Technologies 708-05 Dissolution apparatus	Medicamento de Referencia: Decorex
Matraces volumétricos de 100, 25 y 10 mL	Espectrofotómetro ThermoScientific Modelo: Genesys 150 Vis Y UV-Vis	SRef de Dexametasona: Dexametasona Sigma-Aldrich SRSD13 Lote: LRAAA9235
Pipetas graduadas de 1, 2 y 5 mL	Desintegrador Vanguard Pharmaceutical Machinery inc. BJ-2	Etanol Absoluto
Papel filtro: Poro mediano MSI Micron Separations Inc. Whatman 541 Diameter 110 mm CAT No. 1541-110	Durómetro EUREKA Modelo TBH125 Serie D	Ácido clorhídrico 36%
Mortero con pistilo	Balanza Analítica Mettler Toledo Modelo: Ax204	Agua destilada
Vasos de precipitado de 1000, 100 y 50 mL	Fragilizador EUREKA Modelo TBH125 Serie D	
Micropipetas	Parrillas de calentamiento y agitación	

**Cuadro 7.1** Continuación. Material, equipo y reactivos necesarios

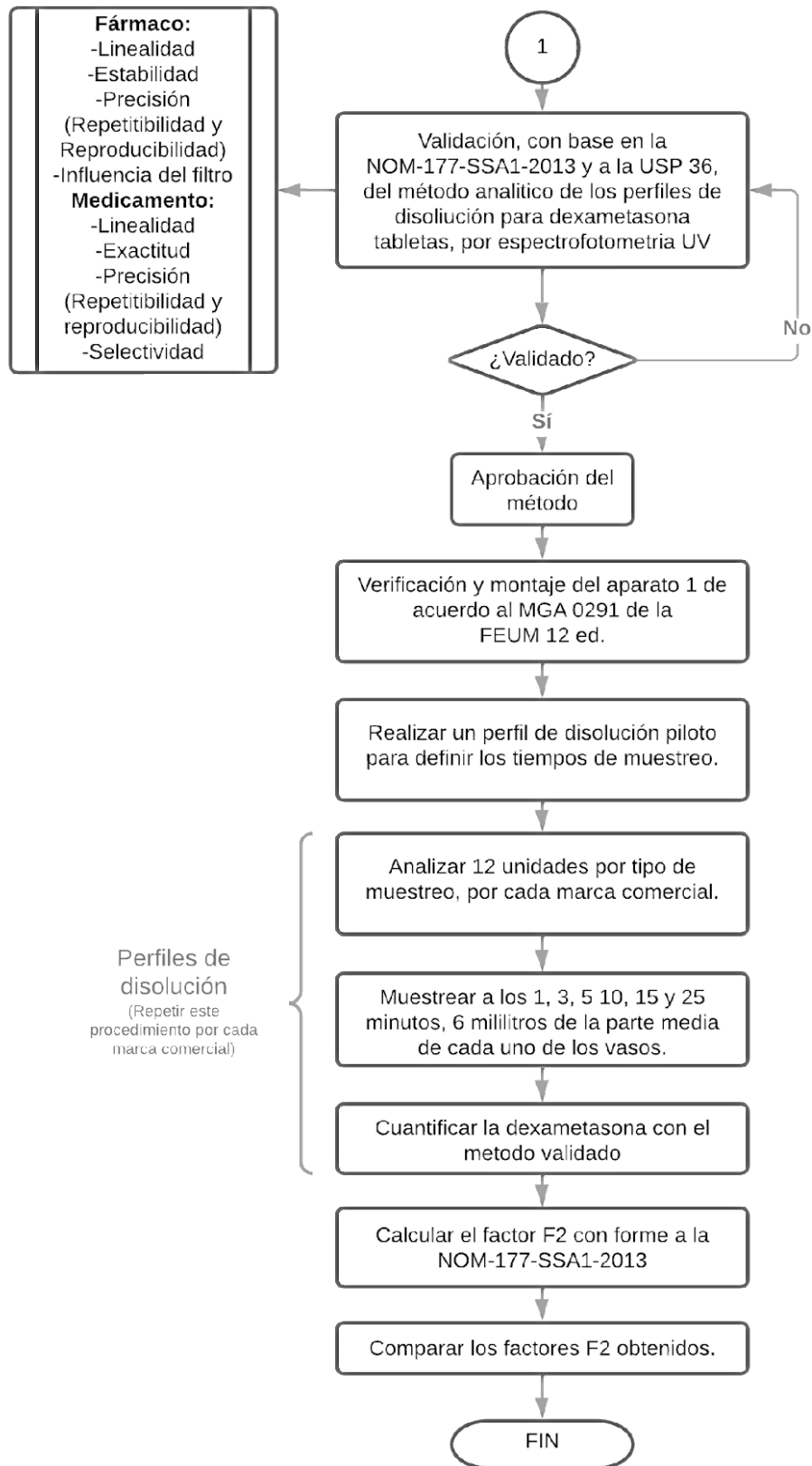
<b>Material</b>	<b>Equipo e instrumentos</b>	<b>Reactivos</b>
Celdas de cuarzo. 1 cm	Balanza analítica Ohaus Pioneer Modelo: PA214	
Probeta de 1L.	Espectrofotómetro Hitachi High Modelo: U-2900	
Puntas micropipetas azules.	Baño ultrasónico y calentador digital 1.9Lt CPXH-1800	
Matraz Erlenmeyer de 600 mL.		
Jeringas de plástico de 10 mL		
Tubos de ensayo 13x100		
Gradillas		
Ejes de canastillas		
Canastillas		
Vasos de vidrio para disolutor		
Tapas para vaso		
Cánulas de acero inoxidable para muestreo		
Embudos de vidrio, estriados de tallo corto		
Soporte universal		
Anillo de metal		
Agitador magnético de 1 pulgada		
Termómetro inmersión parcial de -20 a 150°C		

### 3. DIAGRAMA DE FLUJO

En la Figura 4 se presenta el diagrama de flujo que esquematiza la metodología llevada a cabo para realizar el proyecto.



**Figura 4.** Diagrama de flujo. Metodología del proyecto



**Figura 4.1** Continuación. Diagrama de flujo. Metodología del proyecto



## **4. PROCEDIMIENTO GENERAL**

### **4.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD**

#### **4.1.1 Descripción**

Se observaron 20 tabletas de dexametasona 6 mg, para determinar sus características físicas como: forma, color, presencia, ausencia de ranuras o logotipos y de algunas alteraciones en la estructura de la tableta que pueden mostrarse si están rotas, despostilladas, moteadas, por mencionar algunas.

#### **4.1.2 Peso promedio y variación de peso**

Se tomaron las 20 tabletas utilizadas para el procedimiento de descripción y se pesaron de manera individual utilizando un vidrio de reloj registrando el peso de cada una de ellas. Posteriormente se pesaron todas las tabletas juntas y el peso obtenido fue dividido entre el número de tabletas para obtener el peso promedio. Se reportó el peso promedio obtenido, así como el rango de pesos valor mínimo y máximo. **(18)**

#### **4.1.3 Resistencia a la ruptura (Dureza).**

El proceso consistió en colocar la tableta en medio de las dos platinas y aplicar gradualmente más presión hasta que se produjera la ruptura. Se realizó la medición de 10 tabletas y al finalizar cada una de las determinaciones se sacudió para asegurar que no existieran residuos.

Se utilizó el valor medio de las fuerzas medidas para representar el resultado, y se anotaron los valores máximo y mínimo. **(18)**

#### **4.1.4 Ensayo de Identidad**

**MGA 0361.** Se procedió como se indica en la Valoración. El espectro UV obtenido con la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia, se emplearon celdas de 1.0 cm y solución de etanol: agua (70:30), como blanco de ajuste.

#### **4.1.5 Friabilidad.**

Para la prueba se tomaron 25 tabletas del medicamento de referencia y se pesaron todas juntas en la balanza analítica utilizando papel glassine y se registró el peso total, registrando este como peso inicial. Una vez obtenido el peso inicial se colocaron las tabletas en el friabilizador ajustando éste a 25 rpm durante 4 minutos para un total de 100 ciclos. Cumplido este lapso se obtuvo nuevamente el peso total de las tabletas y se registró como peso final. Se obtuvo el porcentaje de peso perdido por el impacto, el desgaste y la abrasión de las tabletas de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$(\text{Peso inicial} - \text{Peso final} / \text{Peso inicial}) * 100$$

Para cumplir con el criterio de aceptación no debe haber pérdidas por más de 1.0% **(18-19)**

#### **4.1.6 Desarrollo del método**

Para el desarrollo del método se procedió inicialmente a seleccionar el disolvente adecuado que permitiera la completa extracción de Dexametasona de los excipientes de la tableta y que no causará interferencia con la señal empleada para la cuantificación.

Antes de comenzar con la realización de las pruebas concernientes a los controles de calidad, la validación del método para determinar la cuantificación de dexametasona para valoración, uniformidad de dosis, disolución como control de calidad y perfiles de disolución, se decidió llevar a cabo una prueba de solubilidad y comportamiento durante un tratamiento piloto similar a los procesos antes mencionados.

Se consideraron las especificaciones marcadas en la monografía del medicamento, en el apartado de solubilidad y disolución, donde especifica que es insoluble en agua y soluble en etanol.

Se evaluaron las disoluciones planteadas, es decir, 10 mg de estándar de Dexametasona en un matraz aforado de 10 mL, para cada disolvente, a temperatura ambiente, donde se observaron las siguientes interacciones.

- En etanol absoluto presentó una disolución completa, sin partículas suspendidas.

- Para la disolución de etanol al 70% presento una disolución completa, sin partículas suspendidas
- En el caso de ácido clorhídrico al 1% (HCl al 1%) la disolución fue parcial o casi nula, el soluto no interactuó con el disolvente.
- En el caso de etanol (5 mililitros) para disolver el estándar y posterior llevar al aforo con HCl al 1%, presentó una disolución completa, sin partículas suspendidas.

Con base en lo anterior, se analizaron 3 posibles escenarios de interés para observar el comportamiento del estándar de dexametasona en función a la linealidad (evaluado por regresión lineal a partir de una curva de calibración para cada caso) y solubilidad (que fue evaluado de manera cualitativa al observar, si se disolvía o no en su totalidad el estándar), siendo el primer escenario “Estándar en etanol 70%”, el segundo “Medicamento en etanol 70%” y el tercero “Medicamento en ácido clorhídrico al 1% con etanol”

Además de eso, se realizó un barrido para cada uno de los casos anteriores, evaluando si el punto máximo se encontraba en la misma longitud de onda que el estándar en etanol, se convertían en opciones viables.

Arrojando resultados esperados en cuanto a linealidad, pues mantenían pendientes similares y los coeficientes de correlación, mostrado en el cuadro 48 se encontraban por encima de lo que la reglamentación requiere. Al sobreponer los barridos, mantuvieron el mismo pico en 240-242 nm, como se muestra en la gráfica encontrada en Anexo 1. Por estos motivos se optó por ocupar para la disolución, tanto del estándar como del medicamento, etanol al 70 % y agregar una fracción de etanol para disolver y llevar al aforo con HCl 1%, cuando fuera necesario.

Una vez seleccionado el disolvente se realizaron soluciones de concentración conocida, es decir una curva de 5 niveles, para determinar las concentraciones de trabajo que el instrumento pudiera detectar y cuantificar.

Para evitar la interferencia de los componentes de la tableta, el método seleccionado para evaluar los parámetros de desempeño para la Dexametasona es por adición de un estándar.

En la monografía correspondiente a tabletas de dexametasona, de la FEUM 12ª Edición, contiene métodos descritos para la uniformidad de dosis y valoración, pero debido a que estos métodos constaban de varias extracciones clorofórmicas, evaporaciones y reconstituciones en metanol, aunado a la formación de un complejo colorido, para el caso de la uniformidad de dosis y de cromatografía por HPLC para la valoración, no resultaba viable por la cantidad de muestras que iban a ser tratadas, la inestabilidad a través del tiempo para el complejo colorido, además de no contar con el equipo de HPLC actualmente los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

Por lo que, al analizar la molécula de la sustancia de interés, es decir, dexametasona, se observó que presentaba dobles enlaces por lo que es posible cuantificar la región UV. Por practicidad y el fácil acceso a los equipos en la facultad se optó por espectrofotometría.

En cuanto a los disolventes a emplear, se tomaron en cuenta las observaciones descritas con anterioridad, es decir, etanol absoluto, etanol al 70% y ácido clorhídrico al 1%, de acuerdo con las necesidades y finalidades de la validación.

Una vez definido ese punto, se determinó la longitud de onda con la mayor respuesta, teniendo en consideración los parámetros farmacopeicos para las determinaciones espectrofotométricas, y ese pico se dio entre 240-242 nm, delimitando la lectura en 241 nm.

Con esto se buscó agilizar el procedimiento para las muestras que se ocuparon para los perfiles de disolución, aunado a brindar una alternativa para los métodos farmacopeicos. Los métodos descritos a continuación, correspondientes a la cuantificación de la dexametasona, fueron planteados y validados para este proyecto, sus resultados permitieron que finalmente se implementarán para su fin.

#### **4.1.6.1 Uniformidad de dosis.**

Para la preparación del estándar, se procedió de la siguiente manera para cada una de las marcas comerciales:

1. Se pesaron con exactitud 12 mg de SRef de dexametasona en un papel glassine.
2. Se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 mL, se adicionó aproximadamente 60 mL de la solución etanol: agua (70:30) y se sónico durante 25 minutos.

3. Se llevó al aforo con la solución de etanol: agua (70:30), obteniendo la solución "STOCK A STD".
4. Se tomó una alícuota de 1 mL de STOCK A STD, con ayuda de una micropipeta, y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, aforando con la solución de etanol: agua (70:30).
5. Se obtuvo una solución de SRef de dexametasona de 12 ppm.

Para la muestra se pesaron y procesaron individualmente 10 tabletas de cada marca comercial, de la siguiente manera:

1. Se pesó la tableta de dexametasona 6 mg, de la marca a analizar.
2. Se introdujo cada una de las tabletas a un matraz volumétrico de 25 mL respectivamente, se adiciono a cada uno de ellos aproximadamente 10 mL de una solución etanol: agua (70:30) y se colocó en el baño ultrasónico y calentamiento durante 30 minutos.
3. Se aforó con la solución de etanol: agua (70:30), obteniendo la solución "STOCK A MED".
4. Esta solución fue filtrada con ayuda de papel filtro poro mediano y un embudo de tallo corto.
5. De la solución filtrada se tomó una alícuota de 0.5 mL de STOCK A MED, con una micropipeta y se transfirió a un matraz aforado de 10 mL, llevando a la marca con la solución de etanol: agua (70:30).
6. Se obtuvo una solución de dexametasona de 12 ppm.
7. Para cuantificar el contenido de cada una de las tabletas, se midió la absorbancia (a 241nm) de las muestras en un espectrofotómetro, ocupando de blanco la solución de etanol: agua (70:30).

#### 4.1.6.2 Valoración

Para la preparación del estándar, se procedió de la siguiente manera para cada una de las marcas comerciales:

1. Se pesaron con exactitud 10 mg de SRef de dexametasona en un papel glassine.
2. Se transfirieron a un matraz aforado de 100 mL, adicionando aproximadamente 60 mL de una solución etanol: agua (70:30) y se sónico durante 25 minutos.
3. Se llevó al aforo con la solución de etanol: agua (70:30), obteniendo la solución "STOCK A STD".
4. Se tomó una alícuota de 1 mL de STOCK A STD, con una micropipeta y se transfirió a un matraz aforado de 10 mL, aforando con la solución etanol: agua (70:30).
5. Se obtuvo una solución de SRef de dexametasona de 10 ppm.

La preparación de la muestra, para cada marca comercial, se realizó por triplicado, siguiendo el siguiente procedimiento:

1. Se tomó el peso de 20 tabletas, obteniendo el peso promedio y se trituraron hasta obtener polvo fino.
2. Se transfirió a un matraz aforado de 100 mL, adicionando aproximadamente 60 mL de una solución etanol: agua (70:30) y se sónico durante 30 minutos.
3. Posteriormente se llevó al aforo con la solución de etanol: agua (70:30), obteniendo la solución "STOCK A MED".
4. Se midió una alícuota de 1 mL de STOCK A MED, con apoyo de una micropipeta y se vertió a un matraz aforado de 10 mL, aforando con la solución de etanol: agua (70:30).
5. Se obtiene una solución de dexametasona de 10 ppm.

Para la valoración del contenido de dexametasona, se midió la absorbancia de cada una de las tres muestras de la marca comercial a analizar, en un espectrofotómetro determinándolo a una longitud de onda de 241 nm, ocupando de blanco la solución de etanol: agua (70:30).

#### 4.1.6.3 Disolución como control de calidad.

Medio de disolución. Ácido Clorhídrico 1% v/v.

Para la preparación de la curva de referencia, se procedió de la siguiente manera:

1. Se pesaron con exactitud 10 mg de SRef de dexametasona en un papel glassine.
2. Se transfirieron a un matraz aforado de 10 mL, y se le agregaron 5 mL de una solución de etanol: agua (70:30) para disolver y aproximadamente 2 mL de HCl 1% v/v y se sonicó durante 15 minutos hasta disolver.
3. Se llevó al aforo con la solución de ácido clorhídrico 1% v/v, obteniendo la solución "STOCK A STD"
4. Se tomó una alícuota de 2.5 mL de STOCK A STD, con apoyo de una micropipeta, y se vertió a un matraz aforado de 25 mL, aforando con la solución de ácido clorhídrico 1% v/v, obteniendo la solución "STOCK B STD".
5. Para la realización de la curva de comparación, se tomaron 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2 y 1.4 mL de la solución STOCK B STD y se transfirieron a un matraz de 10 mL respectivamente para cada volumen.
6. Se aforaron los 6 matraces con solución de ácido clorhídrico 1% v/v, se obtuvieron los seis niveles de la curva de comparación.

Se obtuvieron las absorbancias de las muestras de la curva por medio de espectrofotometría ultravioleta (UV) a una longitud de onda de 241 nm, empleando como blanco de ajuste ácido clorhídrico 1% v/v.

Procedimiento.

1. Se emplearon 6 tabletas por cada lote. Se colocó una tableta en cada uno de los vasos del aparato 1 de disolución (canastillas) con 500 mL del medio ácido clorhídrico 1% v/v, previamente desgasificado por medio de calentamiento a 45°C con agitación.
2. Se accionó el aparato de disolución a 100 rpm durante 45 minutos.
3. Se tomó una alícuota de 10 mL de cada uno de los vasos en los siguientes tiempos: 3, 5, 10, 15, 30 y 45 y se transfirió a tubos de ensayo de 13x100, previamente etiquetados, para su fácil transportación e identificación.

4. Previo a realizar los perfiles de disolución, se realizó un perfil de disolución, de prueba, que constaba de las mismas condiciones descritas en los puntos anteriores, solo con una marca comercial.

Se obtuvieron las absorbancias de las muestras por medio de espectrofotometría UV a una longitud de 241 nm, empleando como blanco de ajuste ácido clorhídrico 1% v/v.

Se calculó el porcentaje de Dexametasona disuelto con la siguiente fórmula:

$$Q = \frac{100 CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$$

Donde:

C = Concentración de la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

A<sub>m</sub> = Absorbancia de la preparación de la muestra.

A<sub>ref</sub> = Absorbancia de la preparación de referencia.

M = Cantidad del principio activo indicada en el marbete.

La prueba se considera conforme si Q=70% a los 45 minutos.



## 4.2 VALIDACION DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN Y UNIFORMIDAD DE DOSIS (FEUM 12ª EDICION Y GUIA DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS EDITADA POR CNQFB) (18, 51)

### Linealidad del sistema

Procedimiento: Se realizó una curva de calibración por triplicado, evaluando 5 niveles de concentración (6, 8, 10, 12, 14 ppm). Estas disoluciones fueron preparadas por pesadas independientes, pesando 5 veces, 10 mg de Dexametasona SRef para cada nivel y disolviendo en 10 mL de etanol: agua (70:30) en un matraz volumétrico. Las muestras fueron sonicadas por 15 minutos, esta fue nuestra solución STOCK A, posteriormente se midió 1 mL de esta solución y se transfirió a otro matraz aforado de 10 mL donde se aforo con etanol: agua (70:30), siendo nuestra solución STOCK B, de esta solución, se toman por triplicado las siguientes cantidades 0.6, 0.8, 1.0, 1.2 y 1.4 mL respectivamente, se transfieren a matraces de 10 mL y se aforan con disolvente etanol: agua (70:30), finalmente se leyeron cada una de las soluciones en el espectrofotómetro UV.

Criterios de aceptación:  $r^2 \geq 0.98$

IC ( $\beta_1$ ) que no incluya el cero

### Precisión del sistema

Se realizó por sextuplicado una disolución de Dexametasona que corresponde al 100% de la cantidad de la muestra procesada para su medición (determinada en la curva de calibración).

Procedimiento: Para ello, se pesaron con exactitud 10 mg de SRef de Dexametasona y se disolvieron en 10 mL de etanol: agua (70:30) en un matraz volumétrico, las muestras fueron sonicadas por 15 minutos, esta fue nuestra solución STOCK A, posteriormente se midió 1 mL de esta solución, se transfirió a otro matraz volumétrico de 10 mL donde se llevó al aforo con etanol: agua (70:30), siendo nuestra solución STOCK B, de esta solución, se tomaron por sextuplicado 1.0 mL y se transfirieron a matraces de 10 mL donde se aforo con etanol: agua (70:30). Cada una de las soluciones fue leída en el espectrofotómetro UV.

Calcular S y CV de la respuesta analítica.

Criterios de aceptación:

CV  $\leq$  1.5%

Métodos fisicoquímicos

**Linealidad del método**

Un total de 15 tabletas de Dexametasona, 5 de cada marca, fueron pesadas y trituradas hasta polvo fino. Para determinar la linealidad del método se utilizó la adición de un estándar.

Para la preparación del estándar se procedió de siguiente manera:

Se pesaron 10 mg de SRef de Dexametasona, los cuales se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL, se adicionaron aproximadamente 5 mL de disolvente etanol: agua (70:30) y se sonicó durante 15 minutos, se terminaron de aforar y se obtuvo solución STOCK A, posteriormente de esta solución, se tomaron 2.5 mL y se transfirieron a un matraz volumétrico de 25 mL, se aforó y se obtuvo la solución STOCK STD.

Para la preparación de la solución STOCK MED (muestra), se procedió de la siguiente manera:

Del polvo fino triturado, se pesó el equivalente a 10 mg de Dexametasona, se pasaron en un matraz volumétrico de 10 mL, se adicionaron aproximadamente 5 mL de disolvente etanol: agua (70:30) y se sonicó durante 20 minutos, se aforo a la marca y posteriormente se filtró con ayuda de un papel filtro poro mediano para evitar residuos de excipientes que no fueron disueltos y se obtiene solución STOCK A MED, de esta solución se tomaron 2.5 mL y se transfirieron a un matraz volumétrico de 25 mL donde se aforo con disolvente etanol: agua (70:30) y se obtuvo solución STOCK MED.

Procedimiento: Posteriormente teniendo preparadas estas soluciones, se tomaron por triplicado 0.2 mL de la solución STOCK STD para los 5 niveles y se transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL respectivamente, una vez realizado esto, de la solución STOCK MED, se tomaron por triplicado las cantidades de 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 y 1.2 mL y se transfirieron a los matraces volumétricos donde ya se encontraban los 0.2 mL de la

solución STOCK STD, se terminaron de aforar los matraces con disolvente etanol: agua (70:30), y al final se obtuvieron concentraciones de 6, 8, 10, 12 y 14 ppm. Finalmente, cada una de las muestras fueron leídas en el espectrofotómetro UV.

Se reportó la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada. Se utilizó el método de mínimos cuadrados y calculamos b1, b0, r2, IC (1), IC (0) y CVy/x.

Se determinó el porcentaje de recobro con la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} \times 100$$

De los datos obtenidos se calcula:  $\hat{y}$ , S, CV e IC ()

Criterios de aceptación:

1) Cantidad adicionada vs cantidad recuperada:

$$r^2 \geq 0.98$$

El IC (1) incluya la unidad

El IC (0) incluya el cero

El CVy/x del porcentaje de recobro:

Hasta el 3%                      Método químico o espectrofotométrico

2) Porcentaje de recobro:

El IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo:

97- 103%                      Método químico o espectrofotométrico

CV del porcentaje de recobro:

No más del 3%                      Método químico o espectrofotométrico

## Exactitud y repetibilidad del método

Procedimiento: Se prepararon por triplicado soluciones del nivel correspondiente al 100%, es decir, el de 10 ppm, se siguió el mismo procedimiento de la linealidad del método, y se leyeron las muestras en un espectrofotómetro UV, para poder obtener el cálculo de exactitud, se tomaron las lecturas del nivel central (10 ppm) de la curva de linealidad, para obtener las 6 muestras necesarias.

Se determinó el porcentaje de recobro con la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} \times 100$$

De los datos obtenidos se calcula:  $\hat{y}$ , S, CV e IC ( $\mu$ )

### Criterios de aceptación:

IC ( $\mu$ ) debe incluir el cien por ciento o que la media del porcentaje de recobro se encuentre dentro del intervalo:

97- 103%      Método químico o espectrofotométrico

CV del porcentaje de recobro:

No mayor de 3%      Método químico o espectrofotométrico

## Precisión del método (Reproducibilidad)

Reproducibilidad: Se pesaron y trituraron 15 tabletas de Dexametasona (5 de cada marca).

Para la preparación del estándar se procedió de siguiente manera:

Se pesaron 10 mg de SRef de Dexametasona, se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL, se agregaron aproximadamente 5 mL de disolvente etanol: agua (70:30) y se sonicó durante 15 minutos, se terminó de aforar y se obtuvo solución STOCK A, posteriormente de esta solución, se tomaron 2.5 mL y se transfirieron a un matraz volumétrico de 25 mL, se aforó y se obtuvo la solución STOCK STD.

Para la preparación de la solución STOCK MED (muestra), se procedió de la siguiente manera:

Por triplicado, se pesa la cantidad de polvo equivalente a 10 mg de Dexametasona, y se colocaron en matraces volumétricos de 10 mL, se agregaron aproximadamente 5 mL de disolvente etanol: agua (70:30) y se sonicó durante 20 minutos, se aforo a la marca y posteriormente se filtró con ayuda de un papel filtro poro mediano para evitar residuos de excipientes que no fueron disueltos y se obtiene solución STOCK A MED, de esta solución se tomaron 2.5 mL y se transfirieron a un matraz volumétrico de 25mL, donde se aforo con disolvente etanol: agua (70:30) y se obtuvo solución STOCK MED.

Procedimiento: Posteriormente teniendo preparadas estas soluciones, se tomaron por triplicado 0.2 mL de la solución STOCK STD y se transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL respectivamente, una vez realizado esto, de la solución STOCK MED, se tomaron por triplicado 0.8 mL y se transfirieron a los matraces volumétricos donde ya se encontraban los 0.2 mL de la solución STOCK STD, se terminaron de aforar los matraces con disolvente etanol: agua (70:30). Finalmente, cada una de las muestras fueron leídas en el espectrofotómetro UV.

Esta determinación fue realizada en 2 días diferentes y por dos analistas diferentes.

Se calculó el coeficiente de variación, el cual debe ser menor al 3%.

Criterios de aceptación:

No mayor de 3% Método químico o espectrofotométrico

## **Especificidad del método**

Se prepararon muestras al 100% de concentración de la SRef de Dexametasona y se compararon con muestras preparadas a partir de polvo de tableta y muestras con estándar adicionado, a fin de observar si las respuestas obtenidas se debían únicamente a la Dexametasona.

Se leyeron las muestras en el espectrofotómetro UV y se obtuvieron los espectros correspondientes.

### Criterios de aceptación:

La respuesta del método solo se deberá al analito.

## **Tolerancia.**

Se prepararon por sextuplicado soluciones del nivel correspondiente al 100%, es decir, el de 10 ppm, se siguió el mismo procedimiento de la linealidad del método, y se leyeron las muestras en dos diferentes espectrofotómetros UV, para determinar la comparación de lecturas entre ambos espectrofotómetros.

Se calculó  $\hat{y}$ , S, CV

### Criterios de aceptación:

$CV \leq 3\%$       Método químico o espectrofotométrico

### 4.3 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DE DEXAMETASONA EN LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE ACUERDO CON LA NOM-177-SSA1-2013. (23)

#### Parámetros de validación con el fármaco.

##### **Linealidad**

Procedimiento: Se realizó una curva, evaluando 6 niveles de concentración por triplicado (4, 6, 8, 10, 12 y 14 ppm). Estas disoluciones fueron preparadas a partir de una solución stock, se pesó 10 mg de Dexametasona SRef y se disolvieron en 5 mL de etanol: agua (70:30) en un matraz volumétrico de 10 mL. Posteriormente se adiciono 3 mL de Ácido clorhídrico 1% v/v. La muestra fue sonicada por 10 minutos y después aforadas con Ácido clorhídrico 1% v/v, esta es solución STOCK A, posteriormente se tomaron 2.5 mL de esta solución y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, donde se aforo con Ácido clorhídrico 1% v/v, siendo esta, la solución STOCK B, de esta solución, se tomaron por triplicado las siguientes cantidades 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2 y 1.4 mL respectivamente, se transfirieron a matraces de 10 mL y se aforaron con Ácido clorhídrico 1% v/v, finalmente se leyeron cada una de las soluciones en el espectrofotómetro UV.

##### Criterios de aceptación:

$$r \geq 0.99$$

error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

##### **Precisión**

Procedimiento: Se realizó la determinación por triplicado del nivel central de la curva de linealidad, es decir, 10 ppm, siguiendo el mismo procedimiento de preparación de solución STOCK A y solución STOCK B, esto fue realizado por dos analistas en dos diferentes días.

Con los datos de linealidad del sistema se calculó el CV% del factor de respuesta.

##### Criterios de aceptación: $CV \leq 2\%$

## **Estabilidad de la muestra**

Procedimiento: De la curva de linealidad del fármaco, se resguardaron los tres matraces del nivel central, es decir, el de 10 ppm, una vez que fueron leídas las muestras, los matraces fueron almacenados en una gaveta a condiciones de temperatura ambiente (20°C), a las 24, 48 y 72 horas, estas soluciones fueron leídas en el espectrofotómetro UV y las lecturas se fueron registrando.

### Criterios de aceptación:

El porcentaje medio del análisis final debe desviarse del análisis inicial en un valor absoluto no superior al 3%.

## **Influencia del filtro**

Procedimiento: De la curva de linealidad del fármaco preparada, una vez que fueron leídas las muestras, se tomaron los niveles más bajo y más alto de concentración, es decir, el de 4 y 14 ppm, se tomó una pequeña parte de estas soluciones (aproximadamente 3 mL) y fueron filtradas a través de papel filtro poro mediano, para poder determinar si existía adherencia del fármaco al filtro, cada filtrado se fue depositando en tubos de ensayo de 13x100 debidamente etiquetados para su mejor visualización.

### Criterios de aceptación:

La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%.



## **Parámetros de validación con el medicamento.**

Validar el método, tanto para el medicamento de prueba como para el medicamento de referencia.

### **Linealidad.**

Un total de 15 tabletas de Dexametasona, 5 de cada marca, fueron pesadas y trituradas hasta polvo fino. Para determinar la linealidad se utilizó la adición de un estándar.

Para la preparación del estándar se procedió de la siguiente manera:

Se pesaron 10 mg de SRef de Dexametasona, pasándolos a un matraz volumétrico de 10 mL, se adicionaron aproximadamente 5 mL de disolvente etanol: agua (70:30) y 3 mL de ácido clorhídrico 1% v/v, se sonicó durante 10 minutos, se aforo con Ácido clorhídrico 1% v/v y se obtuvo solución STOCK A, posteriormente de esta solución se tomaron 2.5 mL y se transfirieron a un matraz volumétrico de 25 mL, se aforó con Ácido clorhídrico 1% v/v obteniendo la solución STOCK STD.

Para la preparación de la solución STOCK MED, si siguió el siguiente procedimiento:

Del polvo fino triturado, se pesó el equivalente a 10 mg de Dexametasona, se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL, se adicionaron aproximadamente 5 mL de disolvente etanol: agua (70:30) y 3 mL de Ácido clorhídrico 1% v/v, se sonicó durante 15 minutos, se aforo a la marca con Ácido clorhídrico 1% v/v y posteriormente se filtró con ayuda de un papel filtro poro mediano para evitar residuos de excipientes que no fueron disueltos y se obtuvo solución STOCK A MED, de esta solución se tomaron 2.5 mL y se decantaron a un matraz volumétrico de 25 mL donde se aforo con la solución de ácido clorhídrico 1% v/v y se obtuvo solución STOCK MED.

Procedimiento: Posteriormente teniendo preparadas estas soluciones, se tomaron por triplicado 0.2 mL de la solución STOCK STD para los 6 niveles y se transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL respectivamente, una vez realizado esto, de la solución STOCK MED, se tomaron por triplicado las cantidades de 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 y 1.2 mL y se transfirieron a los matraces volumétricos donde ya se encontraban los 0.2 mL de la solución STOCK STD, se terminaron de aforar los matraces con Ácido clorhídrico 1% v/v

y al final se obtuvieron concentraciones de 4, 6, 8, 10, 12 y 14 ppm. Finalmente, cada una de las muestras fueron leídas en el espectrofotómetro UV.

Criterios de aceptación:

$$r \geq 0.99$$

Error relativo debido a la regresión no superior al 3%.

### **Exactitud**

Procedimiento: Se prepararon por triplicado soluciones del nivel correspondiente al 100%, es decir, el de 10 ppm, si siguió el mismo procedimiento de preparación para la linealidad y se leyeron las muestras en un espectrofotómetro UV, para obtener el cálculo de exactitud, se tomaron las lecturas del nivel central (10 ppm) de la curva de linealidad, y se obtuvieron las 6 muestras que necesitábamos.

Criterios de aceptación:

Determinar el porcentaje medio de recuperación de los datos de linealidad, que en cada punto no debe desviarse de la cantidad nominal en más de un 3%.

### **Precisión**

Repetibilidad. Se calcula el coeficiente de variación de los porcentajes de cuantificación con los mismos datos que se emplearon para la exactitud del método, este CV% debe estar por debajo del 3 por ciento.

Reproducibilidad. Se prepararon muestras por triplicado del nivel de 10 ppm, siguiendo el procedimiento de adición de un estándar, explicado en la parte de linealidad, estas preparaciones, fueron llevadas a cabo por dos analistas y en dos diferentes días para poder evaluar su efecto en la precisión del método.

Criterios de aceptación: El CV% global del porcentaje cuantificado, debe ser menor o igual al 3%. **(16)**

## Selectividad

Procedimiento: Se prepararon soluciones de los niveles correspondientes al 100% para el fármaco y cada medicamento, siguiendo el siguiente procedimiento.

Para la preparación del estándar se procedió de la siguiente manera:

Se pesó 10 mg de Dexametasona SRef y se disolvió en 5 mL de etanol: agua (70:30) en un matraz volumétrico de 10 mL. Posteriormente se adicióno 3 mL de Ácido clorhídrico 1% v/v. La muestra fue sonicada por 10 minutos y después aforada con Ácido clorhídrico 1% v/v, esta es nuestra solución STOCK A, posteriormente se midió 1 mL de esta solución y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, donde se aforo con Ácido clorhídrico 1% v/v, siendo esta nuestra solución STOCK STD.

Para la preparación de las diferentes marcas de medicamentos (muestras) se siguió el siguiente procedimiento:

Un total de 5 tabletas por medicamento fueron pesadas y trituradas hasta polvo fino y cada marca fue separada y etiquetada para su identificación. Se pesó el equivalente a 10 mg de Dexametasona, de cada marca y se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL para cada una, se adicionan aproximadamente 5 mL de disolvente etanol: agua (70:30) y 3 mL de Ácido clorhídrico 1% v/v, se sonicaron durante 15 minutos, se aforaron a la marca con Ácido clorhídrico 1% v/v y posteriormente se filtraron con ayuda de un papel filtro poro mediano para evitar residuos de excipientes que no fueron disueltos y se obtienen soluciones STOCK A MED, de estas soluciones se toma 1 mL y se transfieren a un matraz volumétrico de 10 mL donde se afora con Ácido clorhídrico 1% v/v y se obtiene solución STOCK MED para Decorex, Aurax y PharmaLife.

A todas estas muestras se les realizó un barrido espectrofotométrico que abarcaba la región ultravioleta, es decir, desde 200 a 400 nm.

El método debe de mostrar selectividad al fármaco entre cualquier cantidad de sustancias presentes en la muestra, las interferencias no deben dar lugar a un error superior a los niveles estándar de precisión y exactitud. **(23)**

## TRATAMIENTO DE DATOS

Enfoque **independiente** de modelo utilizando un factor de similitud  $f_2$

El factor de similitud es la medida que determina la similitud en el porcentaje de disolución de dos curvas. Se calcula con la siguiente fórmula:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde:

t = número de tiempos de muestreo.

$R_i$  = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$P_i$  = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

- Determinar el valor  $f_2$  en cada uno de los tres medios de disolución. Si el valor  $f_2$  es mayor o igual a 50, en el medio o en los tres medios de disolución, dependiendo de si los perfiles de disolución son similares. - Comparar los valores medios desde el primer tiempo de muestreo hasta un máximo de un tiempo de muestreo después de que el fármaco de referencia haya alcanzado el 85% del fármaco disuelto con un mínimo de tres puntos.
- No es necesario emplear  $F_2$  y los productos se clasifican como de disolución extremadamente rápida si tanto el fármaco de prueba como el de referencia se disuelven en un 85% o más en el medio de disolución en 15 minutos o menos. **(23)**

### Evaluación de los perfiles de disolución:

- Debe calcularse el porcentaje disuelto en relación con la dosis prescrita.
- Deben indicarse los porcentajes disueltos medios, los coeficientes de variación, los valores máximos y mínimos en cada uno de los medios de disolución y los porcentajes disueltos en cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación.
- Es necesario trazar los porcentajes disueltos medios en cada medio de disolución.
- Si el CV% del porcentaje disuelto es inferior o igual al 20% durante el período de muestreo inicial e inferior o igual al 10% durante los períodos de muestreo siguientes **(23)**.

## VII. RESULTADOS

### 1. CONTROLES DE CALIDAD

Los resultados obtenidos para los controles de calidad de las tabletas de Dexametasona de tres marcas comerciales diferentes se muestran en los cuadros 8, 9 y 10.

**Cuadro 8.** Concentrado de pruebas de control de calidad para las tabletas de dexametasona de la marca comercial Decorex.

<b>Control de calidad.</b>		
<b>Activo:</b>	<b>Forma farmacéutica:</b>	
Dexametasona	Tableta	
<b>Lote:</b>	<b>Marca comercial:</b>	
U21Y 365	Decorex	
<b>Fecha de caducidad:</b>	<b>Referencia</b>	
MAY 23	FEUM 12ª Edición	
<b>Observaciones:</b>		
Ninguna.		
<b>Ensayo</b>	<b>Resultado</b>	<b>Especificación</b>
<b>Aspecto</b>	Tabletas redondas con ranura diametral, de color anaranjado no uniforme, ligeramente moteado, sin imperfecciones.	Sin especificar
<b>Ensayo de identidad</b>	$\lambda$ Fármaco: 240 nm $\lambda$ Medicamento: 240 nm	La muestra del medicamento y la sustancia de referencia comparte su pico máximo de absorción, ambos con una concentración de 10 ppm en etanol 70:30.
<b>Peso promedio (mg/tab.)</b>	120.32	Sin especificar
<b>Variación de peso (mg/tab.)</b>	118.2 – 122.2	Sin especificar
<b>Dureza (KgF)</b>	2.9	Sin especificar
<b>Friabilidad (%)</b>	0.2	Menor al 1.0%
<b>Tiempo de desintegración (s)</b>	18	Sin especificar
<b>Diámetro de la tableta (mm)</b>	6.838	Sin especificar
<b>Valoración (%)</b>	97.24 ± 0.30	No menos de 90.0 y no más del 110.0 %
<b>Uniformidad de dosis (VA)</b>	13.97	VA = 15
<b>Disolución (%)</b>	105.04 ± 2.47	Q = 70 % a 45 min
<b>Analista(s):</b>	Franco Franco Nancy Alhely Paredes Flores Leonardo Ulises	
<b>Fecha de realización:</b>	3 de agosto de 2022	
<b>Lugar de realización:</b>	Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, Planta Piloto Farmacéutica, FES Zaragoza.	

**Cuadro 9.** Concentrado de pruebas de control de calidad para las tabletas de dexametasona de la marca comercial Aurax.

<b>Control de calidad.</b>		
<b>Activo:</b>	<b>Forma farmacéutica:</b>	
Dexametasona	Tableta	
<b>Lote:</b>	<b>Marca comercial:</b>	
N21A004	Aurax	
<b>Fecha de caducidad:</b>	<b>Referencia</b>	
ABR 23	FEUM 12ª Edición	
<b>Observaciones:</b>		
Ninguna.		
<b>Ensayo</b>	<b>Resultado</b>	<b>Especificación</b>
<b>Aspecto</b>	Tabletas redondas con ranura diametral, de color anaranjado no uniforme, ligeramente moteado, sin imperfecciones.	Sin especificar
<b>Ensayo de identidad</b>	$\lambda$ Fármaco: 240 nm $\lambda$ Medicamento: 240 nm	La muestra del medicamento y la sustancia de referencia comparte su pico máximo de absorción, ambos con una concentración de 10 ppm en etanol 70:30.
<b>Peso promedio (mg/tab.)</b>	119.26	Sin especificar
<b>Variación de peso (mg/tab.)</b>	117.6 - 122.7	Sin especificar
<b>Dureza (KgF)</b>	3.25	Sin especificar
<b>Friabilidad (%)</b>	0.0	Menor al 1.0%
<b>Tiempo de desintegración (s)</b>	19	Sin especificar
<b>Diámetro de la tableta (mm)</b>	6.829	Sin especificar
<b>Valoración (%)</b>	100.83 $\pm$ 2.51	No menos de 90.0 y no más del 110.0 %
<b>Uniformidad de dosis (VA)</b>	7.18	VA = 15
<b>Disolución (%)</b>	103.41 $\pm$ 2.55	Q = 70 % a 45 min
<b>Analista(s):</b>	Franco Franco Nancy Alhely Paredes Flores Leonardo Ulises	
<b>Fecha de realización:</b>	3 de agosto de 2022	
<b>Lugar de realización:</b>	Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, Planta Piloto Farmacéutica, FES Zaragoza.	

**Cuadro 10.** Concentrado de pruebas de control de calidad para las tabletas de dexametasona de la marca comercial Pharmalife.

<b>Control de calidad.</b>		
<b>Activo:</b>	<b>Forma farmacéutica:</b>	
Dexametasona	Tableta	
<b>Lote:</b>	<b>Marca comercial:</b>	
N20D006	Pharmalife	
<b>Fecha de caducidad:</b>	<b>Referencia</b>	
DIC 22	FEUM 12ª Edición	
<b>Observaciones:</b>		
Ninguna.		
<b>Ensayo</b>	<b>Resultado</b>	<b>Especificación</b>
<b>Aspecto</b>	Tabletas redondas con ranura diametral, de color anaranjado no uniforme, ligeramente moteado, sin imperfecciones.	Sin especificar
<b>Ensayo de identidad</b>	$\lambda$ Fármaco: 240 nm $\lambda$ Medicamento: 240 nm	La muestra del medicamento y la sustancia de referencia comparte su pico máximo de absorción, ambos con una concentración de 10 ppm en etanol 70:30.
<b>Peso promedio (mg/tab.)</b>	121.30	Sin especificar
<b>Variación de peso (mg/tab.)</b>	118.5 - 124.2	Sin especificar
<b>Dureza (KgF)</b>	4.53	Sin especificar
<b>Friabilidad (%)</b>	0.2	Menor al 1.0%
<b>Tiempo de desintegración (s)</b>	16	Sin especificar
<b>Diámetro de la tableta (mm)</b>	6.812	Sin especificar
<b>Valoración (%)</b>	96.90 $\pm$ 0.52	No menos de 90.0 y no más del 110.0 %
<b>Uniformidad de dosis (VA)</b>	7.98	VA = 15
<b>Disolución (%)</b>	102.60 $\pm$ 2.24	Q = 70 % a 45 min
<b>Analista(s):</b>	Franco Franco Nancy Alhely Paredes Flores Leonardo Ulises	
<b>Fecha de realización:</b>	3 de agosto de 2022	
<b>Lugar de realización:</b>	Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, Planta Piloto Farmacéutica, FES Zaragoza.	

## **2. MÉTODOS DESARROLLADOS**

Los métodos desarrollados para la cuantificación de dexametasona para la valoración y uniformidad de dosis, descritos en el apartado 4.1.6, mantuvieron las especificaciones obtenidas en la validación se mantienen adecuados para los criterios de aceptación propuestos en la guía para la validación de métodos analíticos de acuerdo con el colegio Q.F.B.'s, esto permitió que fueran factibles para su implementación en las determinaciones siguientes.



### 3. CONCENTRADOS DE LAS VALIDACIONES DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS PLANTEADOS

Cuadro 11. Concentrado para la validación del método analítico para la cuantificación de dexametasona para la valoración y uniformidad de dosis

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado experimental
Linealidad del sistema para la valoración y UD.*	Coeficiente de determinación ( $r^2$ ): <b>&gt;0.98</b>	<b>0.9888</b>
	Intervalo de confianza para la pendiente IC ( $\beta_1$ ): <b>no debe incluir el cero.</b>	<b>0.0371 - 0.0421</b>
Precisión del sistema para la valoración y UD.*	CV: $\leq 1.5\%$	<b>1.2358%</b>
Linealidad del método de valoración y UD.*	Coeficiente de determinación ( $r^2$ ): <b>&gt;0.98</b>	<b>0.9971</b>
	Intervalo de confianza para la pendiente IC ( $\beta_1$ ): <b>debe incluir la unidad.</b>	<b>0.9679 – 1.0321</b>
	Intervalo de confianza para la ordenada al origen IC ( $\beta_0$ ): <b>debe incluir el cero.</b>	<b>-0.3370 – 0.3370</b>
	CV <sub>y/x</sub> : <b>no mayor al 3%.</b>	<b>1.6282 %</b>
	Intervalo de confianza para la media IC ( $\bar{x}$ ): <b>debe de incluir el 100% o el promedio del porcentaje de recobro.</b> Intervalo entre <b>97-103%</b>	<b>98.9064- 101.2622 %</b>
	CV: <b>no mayor al 3%</b>	<b>2.1103%</b>

\*UD: Uniformidad de dosis.

**Cuadro 11.1 Continuación. Concentrado para la validación del método analítico para la cuantificación de dexametasona para la valoración y uniformidad de dosis.**

<b>Parámetro</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Resultado experimental</b>
<b>Exactitud y repetibilidad del método de valoración y UD.*</b>	Intervalo de confianza para la media IC ( $\bar{x}$ ): <b>debe de incluir el 100% o el promedio del porcentaje de recobro.</b> Intervalo entre 97-103%	<b>98.5328 – 100.1184 %</b>
	CV: no mayor al 3%	<b>0.7043 %</b>
<b>Reproducibilidad del método de valoración, UD y DCC. *</b>	CV: no mayor al 3%	<b>2.2501 %</b>
<b>Tolerancia del método de valoración y UD.*</b>	CV: no mayor al 3%	Termofisher: <b>0.5231 %</b> Hitachi: <b>2.4084 %</b>
<b>Selectividad del método de valoración y UD.*</b>	<b>El método diferencia y cuantifica la sustancia de interés aún en presencia de otros compuestos de la muestra</b>	<b>El método identifica un máximo de absorción entre 241 – 242 nm, atribuido a la sustancia de interés.</b>

**\*UD:** Uniformidad de dosis.

**Cuadro 12. Concentrado para la validación del método analítico para la cuantificación en los perfiles de disolución.**

<b>Parámetro</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Resultado experimental</b>
<b>Linealidad del fármaco.</b>	Coeficiente de correlación (r): <b>&gt;0.99</b>	<b>0.9994</b>
	Error relativo debido a la regresión: <b>no mayor que el 2%.</b>	<b>0.0052 %</b>
<b>Precisión del fármaco.</b>	CV del factor respuesta: <b>≤2 %</b>	<b>1.9797 %</b>
<b>Estabilidad del fármaco.</b>	Diferencia absoluta: <b>≥ 3%</b>	24h: <b>0.5924 %</b>
		48h: <b>1.4386 %</b>
		72h: <b>1.1847 %</b>
<b>Influencia del filtro.</b>	Diferencia absoluta: <b>≥ 2%</b>	4 ppm: <b>42.5323 %</b>
		14 ppm: <b>7.4620 %</b>
<b>Linealidad del medicamento.</b>	Coeficiente de correlación (r): <b>&gt;0.99</b>	<b>0.9999</b>
	Error relativo debido a la regresión: <b>no mayor que el 3%.</b>	<b>0.0015 %</b>
<b>Exactitud del medicamento.</b>	<b>No variar más del 3% del valor nominal en cada nivel.</b>	<b>Nivel 1 0.6261 %</b>
		<b>0.6918 %</b>
		<b>1.3507 %</b>
		<b>Nivel 2 0.4861 %</b>
		<b>0.9255 %</b>
		<b>0.0468 %</b>
		<b>Nivel 3 1.2439 %</b>
		<b>0.0741 %</b>
		<b>0.0741 %</b>
		<b>Nivel 4 0.3541 %</b>
		<b>0.0905 %</b>
		<b>0.3541 %</b>
<b>Nivel 5 0.1182 %</b>		
<b>0.3211 %</b>		
<b>0.1014 %</b>		
<b>Nivel 6 0.2673 %</b>		
<b>0.1092 %</b>		
<b>0.2673 %</b>		

**Cuadro 12.1 Continuación. Concentrado para la validación del método analítico para la cuantificación en los perfiles de disolución.**

<b>Parámetro</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Resultado experimental</b>
<b>Repetibilidad del medicamento.</b>	<b>CV: no mayor al 3%</b>	<b>0.5883%</b>
<b>Reproducibilidad del medicamento.</b>	<b>CV: no mayor al 3%</b>	<b>2.9168 %</b>
<b>Selectividad del medicamento.</b>	<b>El método diferencia y cuantifica la sustancia de interés aún en presencia de otros compuestos de la muestra</b>	<b>El método identifica un máximo de absorción entre 241 – 242 nm, atribuido a la sustancia de interés.</b>

#### 4. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE DEXAMETASONA EN VALORACIÓN, DISOLUCIÓN Y UNIFORMIDAD DE DOSIS DE ACUERDO CON LA GUIA DE COLEGIOS DE Q.F.B Y LA FEUM 12 ED

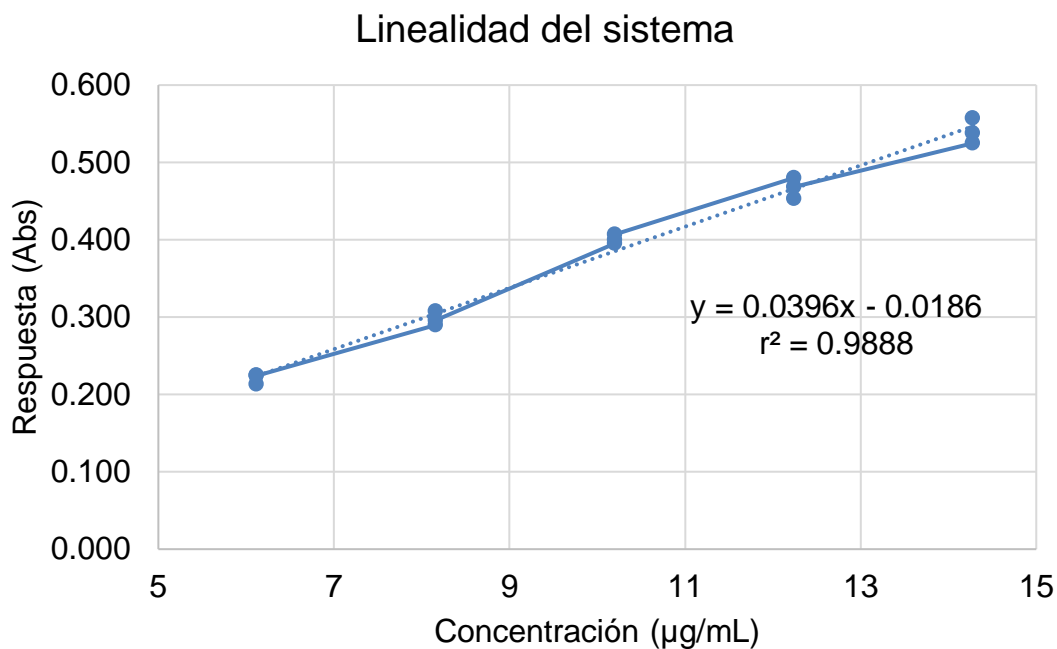
##### 4.1 Linealidad del sistema

En el cuadro 13 se presentan los resultados de la linealidad del sistema para la cuantificación de dexametasona.

**Cuadro 13.** Linealidad del sistema

<b>Nivel</b>	<b>Concentración (µg/mL)</b>	<b>Respuesta (ABS)</b>
<b>6 ppm</b>	6.12	0.213
	6.12	0.225
	6.12	0.224
<b>8 ppm</b>	8.16	0.290
	8.16	0.308
	8.16	0.296
<b>10 ppm</b>	10.2	0.395
	10.2	0.400
	10.2	0.407
<b>12 ppm</b>	12.24	0.480
	12.24	0.453
	12.24	0.468
<b>14 ppm</b>	14.28	0.525
	14.28	0.557
	14.28	0.538

En la figura 5 se presenta la gráfica de la linealidad del sistema.



**Figura 5.** Linealidad del sistema

En el cuadro 14 se presentan los parámetros estadísticos de la linealidad del sistema para la cuantificación de dexametasona.

**Cuadro 14.** Parámetros estadísticos de la linealidad del sistema

Parámetros estadísticos	Resultado experimental	Criterio de aceptación
Pendiente*	0.0396	
Ordenada al origen*	-0.0186	
Coefficiente de determinación ( $r^2$ )	0.9888	$r^2 > 0.98$
Intervalo de confianza para la pendiente IC ( $\beta_1$ )	0.0371- 0.0421	No debe incluir al cero

\*Conforme a la Guía de Colegio de Q.F.B's

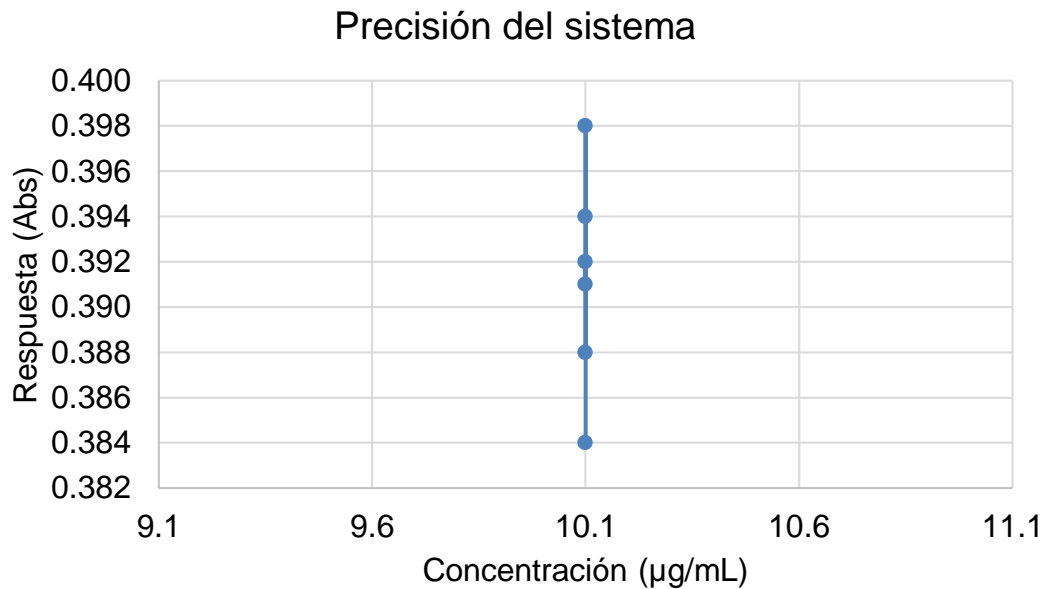
## 4.2 Precisión del sistema

En el cuadro 15 se muestran los resultados de la precisión del sistema para la cuantificación de dexametasona.

**Cuadro 15.** Resultados de la precisión del sistema

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Respuesta (Abs)
10.1	0.388
10.1	0.398
10.1	0.394
10.1	0.391
10.1	0.392
10.1	0.384

Figura 6 Grafica de la precisión del sistema para la cuantificación de dexametasona.



**Figura 6.** Precisión del sistema.

En el cuadro 16 se muestran los resultados estadísticos de la precisión del sistema para la cuantificación de dexametasona.

**Cuadro 16.** Parámetros estadísticos de la precisión del sistema

<b>Parámetros estadísticos</b>	<b>Resultado experimental</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
<b>Media (<math>\bar{x}</math>)</b>	0.3912	
<b>Desviación estándar (S)</b>	0.0048	
<b>Coefficiente de variación (CV)</b>	1.2358 %	CV < 1.5%

#### 4.3 Linealidad del método

En el cuadro 17 se presentan los resultados de la linealidad del método para la cuantificación de dexametasona.

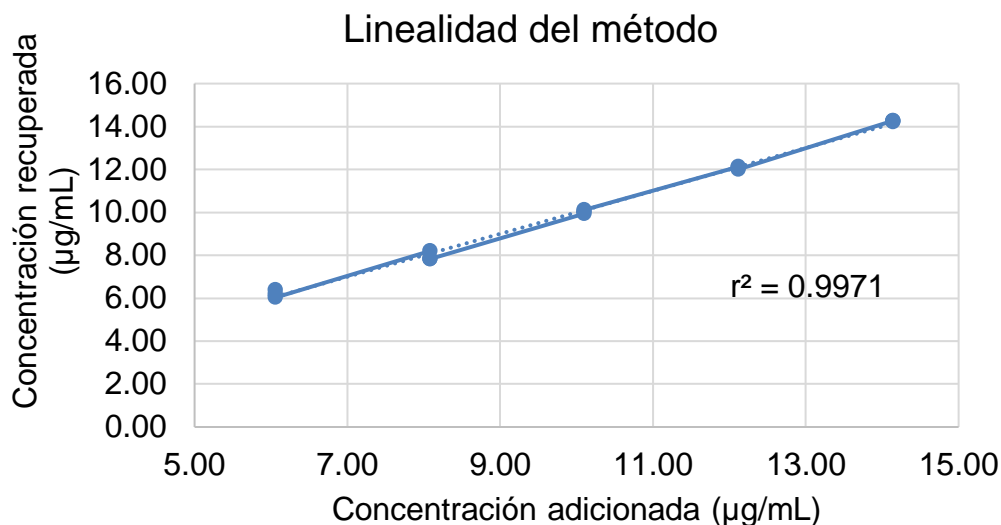
**Cuadro 17.** Resultados de la linealidad del método

<b>Concentración adicionada (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Respuesta (Abs)</b>	<b>Concentración recuperada (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Porcentaje recuperado</b>
<b>6.06</b>	0.217	6.1840	102.0466
	0.224	6.3975	105.5695
	0.212	6.0315	99.5303
<b>8.08</b>	0.283	8.1969	101.4469
	0.271	7.8309	96.9175
	0.271	7.8309	96.9175
<b>10.10</b>	0.34	9.9353	98.3694
	0.343	10.0268	99.2753
	0.346	10.1183	100.1812
<b>12.12</b>	0.412	12.1312	100.0923
	0.41	12.0702	99.5890
	0.408	12.0092	99.0857
<b>14.14</b>	0.482	14.2661	100.8915
	0.482	14.2661	100.8915
	0.480	14.2051	100.4601



- Concentración vs. Concentración recuperada

En la figura 7 se presentan los datos obtenidos para la linealidad del método.



**Figura 7.** Linealidad del método (Concentración vs. Concentración recuperada)

En el cuadro 18 se presentan los parámetros estadísticos de la linealidad del método empleando datos de Concentración vs. Concentración recuperada.

**Cuadro 18.** Parámetros estadísticos de la linealidad del método (Concentración vs. Concentración recuperada) conforme a lo indicado por la guía del colegio de QFB.

Parámetros estadísticos	Resultado experimental	Criterio de aceptación
<b>Pendiente</b>	1.0000	
<b>Ordenada al origen</b>	0.0000	
<b>Coefficiente de determinación (<math>r^2</math>)</b>	0.9971	$r^2 > 0.98$
<b>Intervalo de confianza para la pendiente IC (<math>\beta_1</math>)</b>	0.9679 – 1.0321	Debe incluir la unidad
<b>Intervalo de confianza para la ordenada al origen IC (<math>\beta_0</math>)</b>	-0.3370 – 0.3370	Debe incluir al cero
<b>CV<sub>y/x</sub></b>	1.6282 %	No mayor al 3%

\*Conforme a la Guía de Colegio de Q.F.B's

- Porcentaje de recobro

En el cuadro 19 se presentan los parámetros estadísticos de la linealidad del método empleando el porcentaje de recobro.

**Cuadro 19.** Parámetros estadísticos de la linealidad del método (recobro)

Parámetro estadístico	Resultado experimental	Criterio de aceptación
<b>Intervalo de confianza para la media IC (<math>\bar{x}</math>)</b>	98.9064 - 101.2622 %	Debe de incluir el 100% o el promedio del porcentaje de recobro.  Intervalo entre 97- 103%
<b>Coefficiente de variación (CV)</b>	2.1103 %	No mayor al 3%

#### 4.4 Exactitud y repetibilidad del método.

En el cuadro 20 se presentan los resultados de la exactitud y repetibilidad del método.

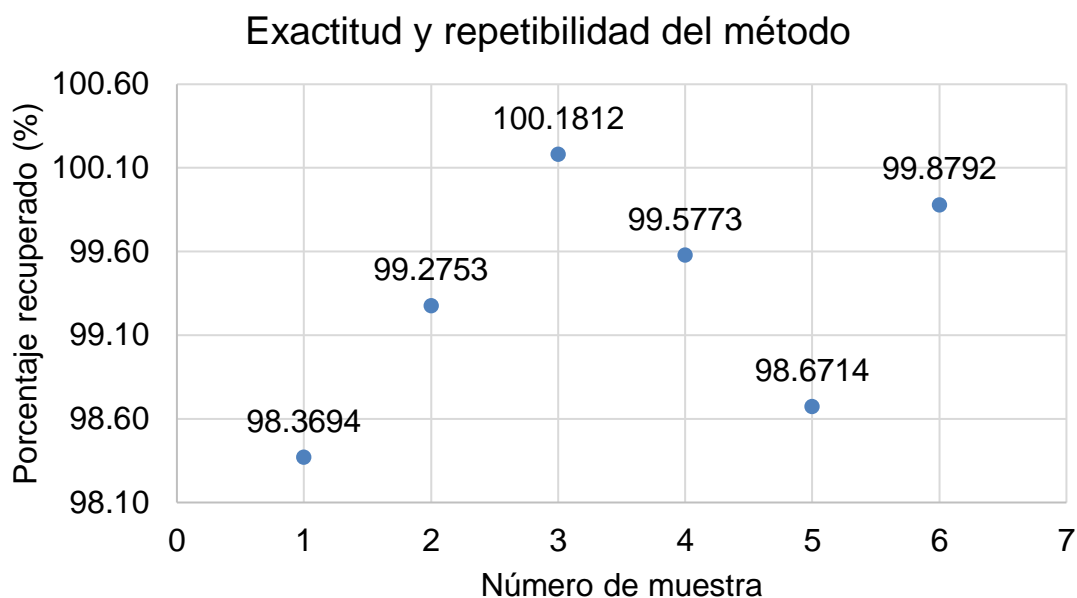
**Cuadro 20.** Resultados de la exactitud y repetibilidad del método

C.A. ( $\mu\text{g/mL}$ )	C.R ( $\mu\text{g/mL}$ )	Porcentaje recuperado (%)
10	9.8369	98.3694
10	9.9275	99.2753
10	10.0181	100.1812
10	9.9577	99.5773
10	9.8671	98.6714
10	9.9879	99.8792

C.A. = Cantidad adicionada

C.R. = Cantidad recuperada

En la Figura 8 se presenta la gráfica de la exactitud y repetibilidad del método.



**Figura 8.** Exactitud y repetibilidad del método

En el cuadro 21 se presentan los parámetros estadísticos de la exactitud y la repetibilidad del método.

**Cuadro 21.** Parámetros estadísticos de la exactitud y la repetibilidad del método.

Parámetro estadístico	Resultado experimental	Criterio de aceptación
Media ( $\bar{x}$ )	99.3256	
Desviación estándar (S)	0.6995	
Intervalo de confianza para la media IC ( $\mu$ )	98.5328 – 100.1184 %	Debe de incluir el 100% o el promedio del porcentaje de recobro.
		Intervalo entre 97- 103%
Coefficiente de variación (CV)	0.7043%	No mayor al 3%

#### 4.5 Reproducibilidad del método

**Cuadro 22.** Resultados de la reproducibilidad del método

Analista	Día	Respuesta (Abs)	CV global (%)	Criterio de aceptación
1	1	0.379	2.2501	CV menor al 3%
		0.380		
		0.381		
1	2	0.378		
		0.378		
		0.381		
2	1	0.389		
		0.387		
		0.388		
2	2	0.399		
		0.400		
		0.400		

#### 4.6 Tolerancia.

En el cuadro 23 se presentan los datos obtenidos experimentalmente para tolerancia del método.

**Cuadro 23.** Resultados de la tolerancia del método

<b>Espectrofotómetro</b>	<b>Respuesta (Abs)</b>	<b><math>\hat{Y}</math></b>	<b>Desv Est</b>	<b>CV%</b>
<b>Thermofisher</b>	0.376	0.3775	0.0020	0.5231
	0.376			
	0.378			
	0.378			
	0.376			
	0.381			
<b>Hitachi</b>	0.374	0.3818	0.0092	2.4084
	0.371			
	0.378			
	0.392			
	0.383			
	0.393			

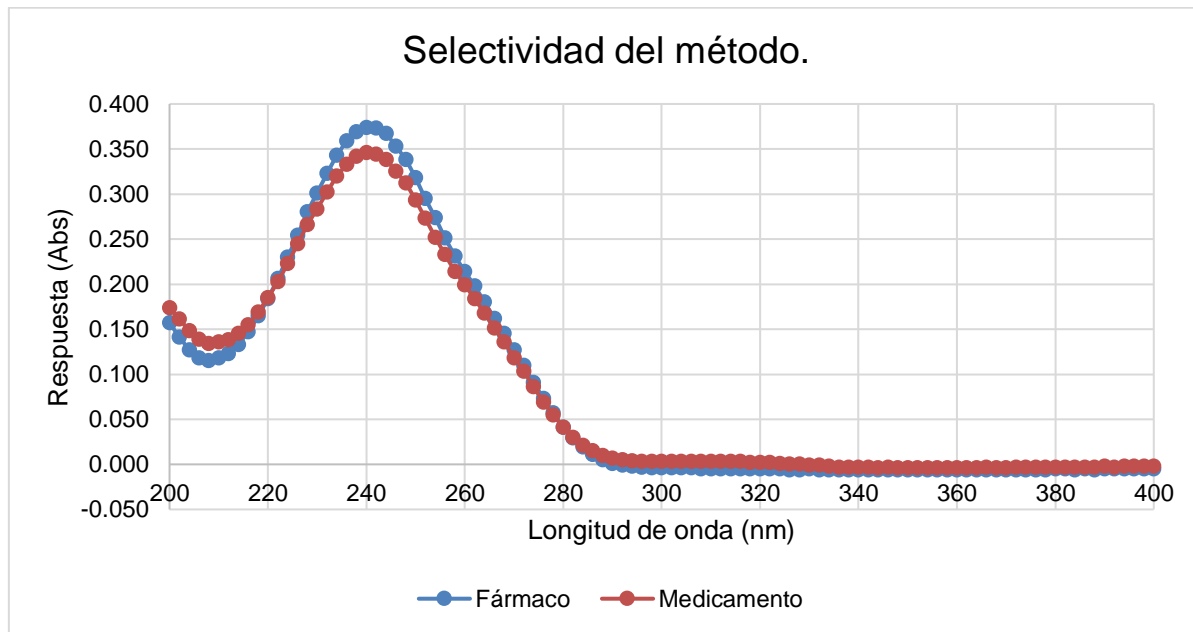
En el cuadro 24 se presentan los parámetros estadísticos de la tolerancia del método.

**Cuadro 24.** Parámetros estadísticos de la tolerancia del método

<b>Espectrofotómetro</b>	<b>Resultado experimental</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
<b>Termofisher</b>	0.5231	CV menor igual al 3%
<b>Hitachi</b>	2.4084	

#### 4.7 Selectividad.

En la figura 9 se muestra un barrido espectrofotométrico (200 a 400 nm) entre el fármaco y la mezcla de medicamentos a 10 µg/mL, mostrando el pico de absorción mayor entre 240 y 242 nm en ambos casos.



**Figura 9.** Selectividad del método

## 5. VALIDACIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DE DEXAMETASONA EN LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE ACUERDO CON LA NOM-177-SSA1-2013

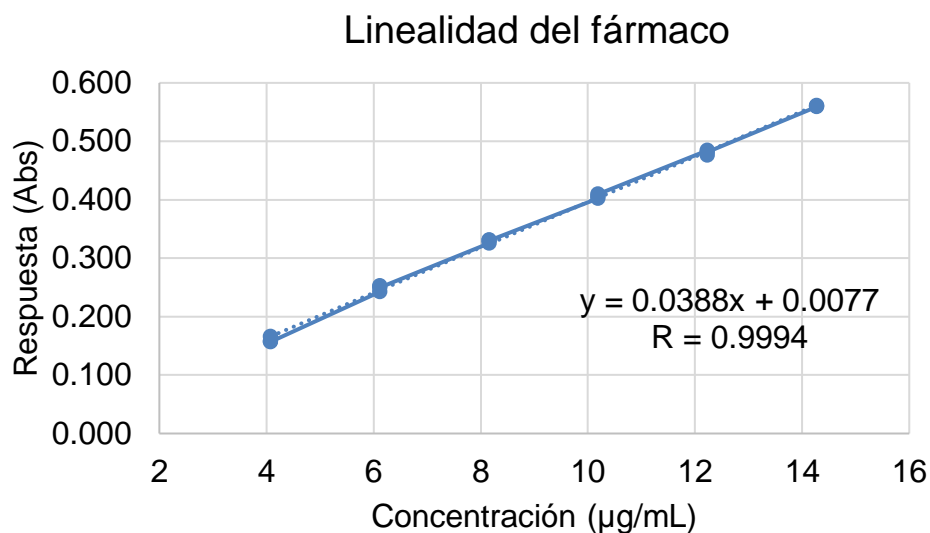
### 5.1 Linealidad del fármaco

En el cuadro 25 se presentan los resultados de la linealidad del fármaco para cuantificación de dexametasona en perfiles de disolución.

**Cuadro 25.** Resultados de la linealidad del fármaco

<b>Concentración (µg/mL)</b>	<b>Respuesta (ABS)</b>	<b>Factor Respuesta</b>
<b>4.08</b>	0.158	0.0387
	0.166	0.0407
	0.157	0.0385
<b>6.12</b>	0.243	0.0397
	0.253	0.0413
	0.250	0.0408
<b>8.16</b>	0.326	0.0400
	0.331	0.0406
	0.330	0.0404
<b>10.2</b>	0.402	0.0394
	0.406	0.0398
	0.410	0.0402
<b>12.24</b>	0.485	0.0396
	0.476	0.0389
	0.482	0.0394
<b>14.28</b>	0.559	0.0391
	0.561	0.0393
	0.560	0.0392

En la Figura 10 se presenta la gráfica de la linealidad del fármaco.



**Figura 10.** Linealidad del fármaco

En el cuadro 26 se presentan los parámetros estadísticos de la linealidad del fármaco.

**Cuadro 26.** Parámetros estadísticos de la linealidad del fármaco

Parámetros estadísticos	Resultado experimental	Criterio de aceptación
<b>Pendiente</b>	0.0388	
<b>Ordenada al origen</b>	0.0077	
<b>Coefficiente de correlación (r)</b>	0.9994	$r > 0.99$
<b>Error relativo debido a la regresión</b>	0.0052 %	No mayor que el 2%

## 5.2 Precisión del fármaco.

En el cuadro 27 se presentan los parámetros estadísticos de la precisión del fármaco.

**Cuadro 27.** Parámetros estadísticos de la precisión del fármaco.

Parámetros estadísticos	Resultado experimental	Criterio de aceptación
<b>Coefficiente de variación del FR* (CV)</b>	1.9797%	No mayor que el 2%

FR: Factor respuesta



### 5.3 Estabilidad del fármaco

En el cuadro 28 se presentan los resultados de la estabilidad del fármaco.

**Cuadro 28.** Resultados de la estabilidad del fármaco

Tiempo (h)	Respuesta (Abs)	Porcentaje de recobro (%)	Promedio (%)
<b>Inicial</b>	0.402	99.4297	99.9372
	0.402	99.4297	
	0.408	100.952	
<b>24</b>	0.406	100.444	100.5292
	0.405	100.190	
	0.408	100.952	
<b>48</b>	0.393	97.1463	98.4995
	0.399	98.6686	
	0.403	99.6835	
<b>72</b>	0.4	98.9223	98.7532
	0.396	97.9075	
	0.402	99.4297	

En la siguiente tabla se observan los resultados obtenidos de la diferencia absoluta de 24, 48 y 72 horas con respecto a la medición hecha en el momento.

**Cuadro 29.** Parámetros estadísticos para estabilidad a temperatura ambiente.

Tiempo (h)	Diferencia absoluta (%)	Criterio de aceptación
<b>24</b>	0.5924	Menor o igual al 3%
<b>48</b>	1.4386	
<b>72</b>	1.1847	

## 5.4 Influencia del filtro

En el cuadro 30 se presentan los datos obtenidos para la prueba de influencia del filtro del fármaco.

**Cuadro 30.** Resultados de la influencia del filtro del fármaco

Filtro	Concentración (µg/mL)	Porcentaje recuperado Sin Filtrar	Promedio	Porcentaje recuperado Filtrado	Promedio
1	4	102.0978	105.0772	184.4582	149.7689
		107.2054		132.7435	
		105.0772		132.7689	
	14	106.3324	109.1903	112.8994	117.3381
		112.5345		128.0398	
		108.7038		111.0752	

En el cuadro 31 se presentan los parámetros estadísticos de la influencia del filtro del fármaco.

**Cuadro 31.** Parámetros estadísticos de la influencia del filtro del fármaco.

Filtro	Parámetro estadístico	Resultado experimental	Criterio de aceptación
1	Diferencia absoluta	4 ppm = 42.5323 % 14 ppm = 7.4620 %	$D_i \leq 2\%$

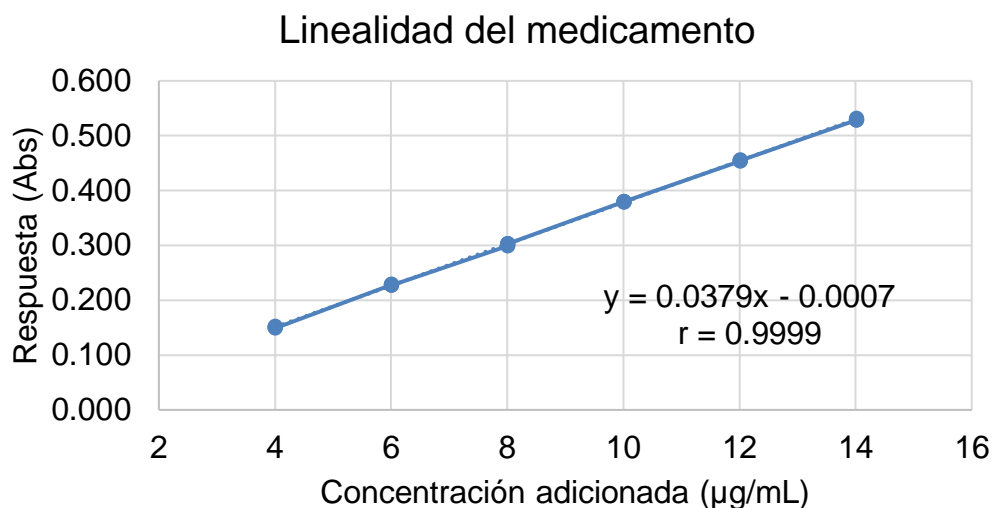
## 5.5 Linealidad del medicamento

En el cuadro 32 se presentan los resultados de la linealidad y exactitud del medicamento.

**Cuadro 32.** Resultados de la linealidad y exactitud del medicamento

<b>Concentración adicionada (<math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>)</b>	<b>Absorbancia (Abs)</b>	<b>Concentración recuperada (<math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>)</b>	<b>Porcentaje recuperado (%)</b>
<b>4.004</b>	0.152	4.0291	100.6261
	0.15	3.9763	99.3082
	0.149	3.9499	98.6493
<b>6.005</b>	0.228	6.0342	100.4861
	0.229	6.0606	100.9255
	0.227	6.0078	100.0468
<b>8.007</b>	0.299	7.9074	98.7561
	0.303	8.0129	100.0741
	0.303	8.0129	100.0741
<b>10.009</b>	0.38	10.0444	100.3541
	0.379	10.0181	100.0905
	0.38	10.0444	100.3541
<b>12.011</b>	0.454	11.9968	99.8818
	0.456	12.0496	100.3211
	0.455	12.0232	100.1014
<b>14.013</b>	0.529	13.9755	99.7327
	0.531	14.0283	100.1092
	0.529	13.9755	99.7327

En la Figura 11 se presenta la gráfica de la linealidad del medicamento.



**Figura 11.** Linealidad del medicamento

En el cuadro 33 se presentan los parámetros estadísticos de la linealidad del medicamento.

**Cuadro 33.** Parámetros estadísticos de la linealidad del medicamento

Parámetros estadísticos	Resultado experimental	Criterio de aceptación
<b>Pendiente</b>	0.0379	
<b>Ordenada al origen</b>	-0.0007	
<b>Coefficiente de correlación (r)</b>	0.9999	$r > 0.99$
<b>Error relativo debido a la regresión</b>	0.0015 %	No mayor que el 3%

## 5.6 Exactitud del medicamento

Empleando la información del Cuadro 34. Resultados de la linealidad y exactitud del medicamento, se obtuvo lo siguiente;

**Cuadro 34.** Parámetros estadísticos de la exactitud del medicamento. Columna

Por ciento recuperado			
Valor de referencia	Resultado experimental	Porcentaje de desviación absoluta (%)	Criterio de aceptación
4.004	4.0291	0.6261	
4.004	3.9763	0.6918	
4.004	3.9499	1.3507	
6.005	6.0342	0.4861	
6.005	6.0606	0.9255	
6.005	6.0078	0.0468	
8.007	7.9074	1.2439	
8.007	8.0129	0.0741	
8.007	8.0129	0.0741	No variar más del 3% del valor nominal
10.009	10.0444	0.3541	
10.009	10.0181	0.0905	
10.009	10.0444	0.3541	
12.011	11.9968	0.1182	
12.011	12.0496	0.3211	
12.011	12.0232	0.1014	
14.013	13.9755	0.2673	
14.013	14.0283	0.1092	
14.013	13.9755	0.2673	

## 5.7 Repetibilidad del medicamento

Empleando la información del Cuadro 32. Resultados de la linealidad y exactitud del medicamento, se obtuvo lo siguiente;

En el cuadro 35 se presentan los parámetros estadísticos de la repetibilidad del medicamento.

**Cuadro 35.** Parámetros estadísticos de la repetibilidad del medicamento

Parámetro estadístico	Resultado experimental	Criterio de aceptación
Media ( $\bar{x}$ )	99.9791	
Desviación estándar (S)	0.5882	
Coficiente de variación (CV)	0.5883 %	No mayor al 3%

## 5.8 Reproducibilidad del medicamento

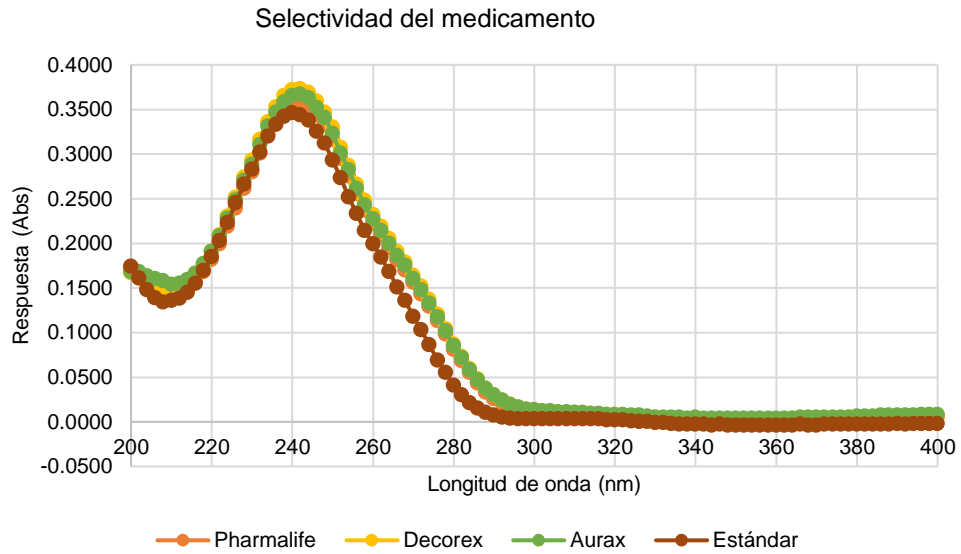
En el cuadro 36 se presentan los resultados de la reproducibilidad del medicamento.

**Cuadro 36.** Resultados de la reproducibilidad del medicamento

Analista	Día	Respuesta (Abs)	CV (%)	Criterio de aceptación
1	1	0.470	2.9168 %	CV menor al 3%
		0.472		
		0.471		
1	2	0.477		
		0.473		
		0.471		
2	1	0.465		
		0.465		
		0.464		
2	2	0.439		
		0.437		
		0.449		

## 5.9 Selectividad del medicamento

En la Figura 12 se presenta la gráfica de la selectividad del medicamento.



**Figura 12.** Selectividad del medicamento. El estándar se encuentra a 10  $\mu\text{g/mL}$ . Las muestras de medicamentos se encuentran a 10  $\mu\text{g/mL}$ .

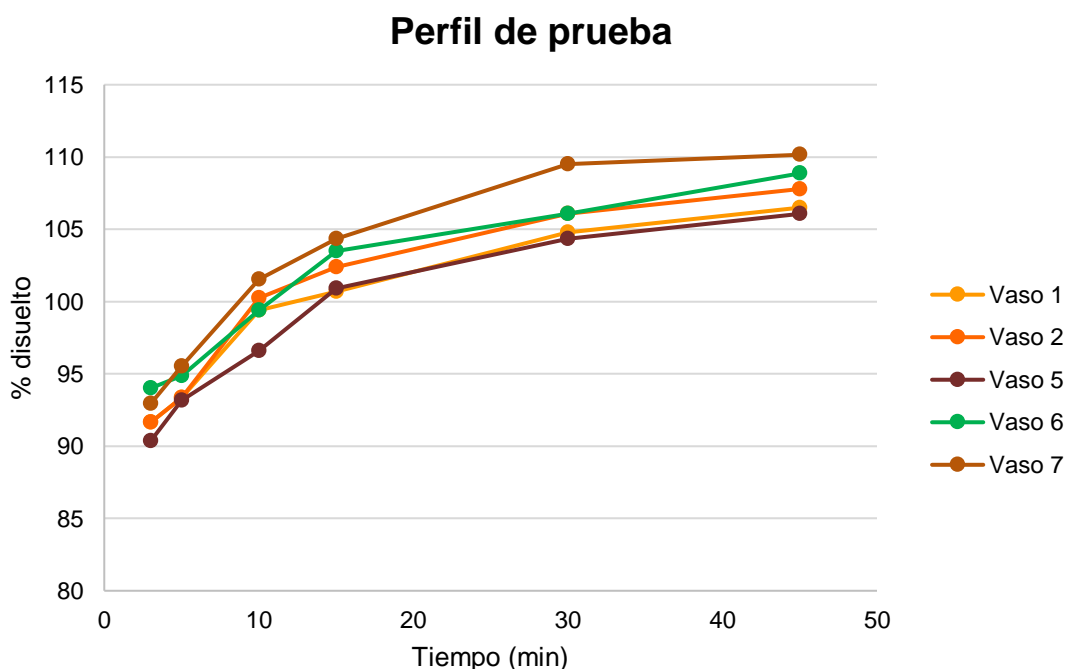
## 6. PERFILES DE DISOLUCIÓN

### 6.1 Perfil de prueba

Se realizó un perfil de prueba (Figura 14) contemplando 2 tabletas de cada marca comercial, siguiendo las condiciones descritas en el planteamiento del método. Durante el desarrollo de la prueba, el eje del vaso número 4 del disolutor, que contenía una tableta de la marca Aurax, se cayó antes de los tiempos de muestreo establecidos, por lo que no fue considerado. (Anexo 9)

Como resultado se tuvo una curva de disolución incompleta, además de observar una disolución mayor al 90% en el primer tiempo de muestreo, por lo que no eran tiempos correctos de muestreo. Apoyados en las fuentes consultadas (52-53), se cambiaron los tiempos de muestreo a 1, 3, 5, 10, 15 y 30 minutos, para que los perfiles de disolución obtenidos fueran factibles para su análisis.

En la Figura 13 se presenta la gráfica de los perfiles de disolución de prueba.



**Figura 13.** Perfil de prueba



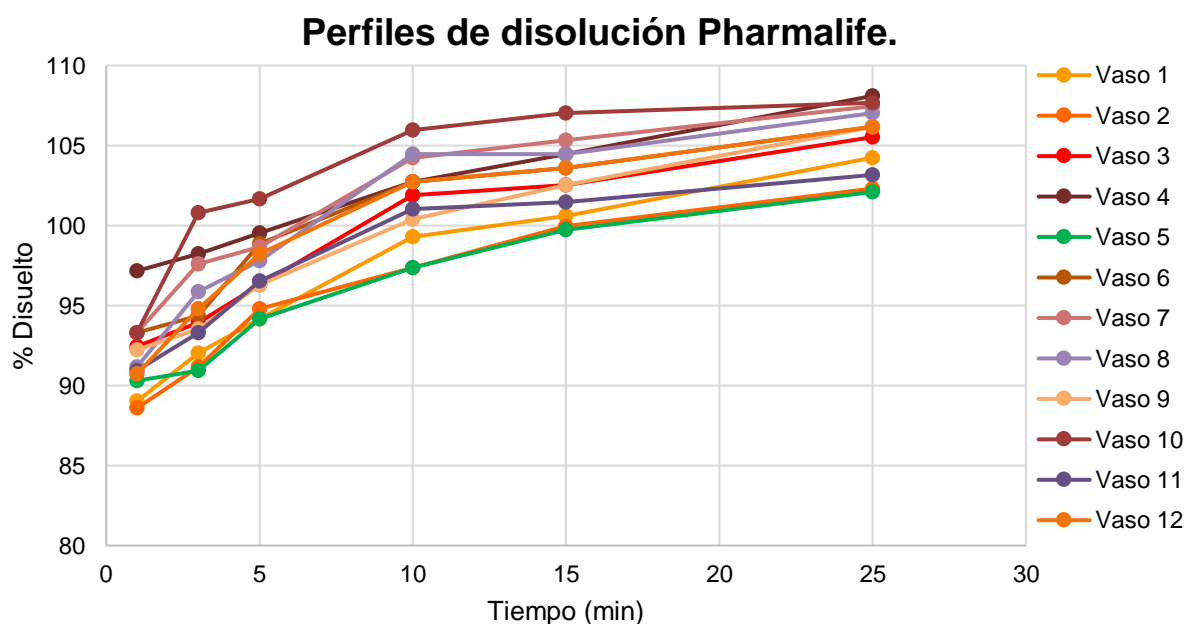
## 6.2 Perfil de disolución PharmaLife

En el cuadro 37 se presentan los porcentajes disueltos de las tabletas de PharmaLife.

**Cuadro 37.** Porcentajes disueltos de las tabletas de Pharmalife

	Tiempo (min)					
	1	3	5	10	15	25
Vaso 1	89.0118	92.0145	94.1592	99.3067	100.5935	104.2396
Vaso 2	88.5828	91.1566	94.8027	97.3764	99.9501	102.3093
Vaso 3	92.4434	93.9447	96.3040	101.8804	102.5238	105.5265
Vaso 4	97.1619	98.2343	99.5211	102.7383	104.4541	108.1002
Vaso 5	90.2986	90.9421	94.1592	97.3764	99.7356	102.0949
Vaso 6	93.3013	94.3737	98.8777	102.7383	103.5962	106.1699
Vaso 7	93.3013	97.5908	98.6632	104.2396	105.3120	107.4568
Vaso 8	91.1566	95.8750	97.8053	104.4541	104.4541	107.0278
Vaso 9	92.2289	93.5158	96.3040	100.3790	102.5238	106.1699
Vaso 10	93.3013	100.8080	101.6659	105.9554	107.0278	107.6712
Vaso 11	90.9421	93.3013	96.5185	101.0225	101.4514	103.1672
Vaso 12	90.7276	94.8027	98.2343	102.7383	103.5962	106.1699
<b>Media</b>	91.8715	94.7133	97.2513	101.6838	102.9349	105.5086
<b>Desv Est</b>	2.3106	2.9767	2.2963	2.7090	2.2373	2.0844
<b>C V (%)</b>	2.5150	3.1429	2.3612	2.6642	2.1735	1.9755
<b>Max</b>	97.1619	100.8080	101.6659	105.9554	107.0278	108.1002
<b>Min</b>	88.5828	90.9421	94.1592	97.3764	99.7356	102.0949

En la Figura 14 se presenta la gráfica de los perfiles de disolución de PharmaLife.



**Figura 14.** Perfiles de disolución de PharmaLife

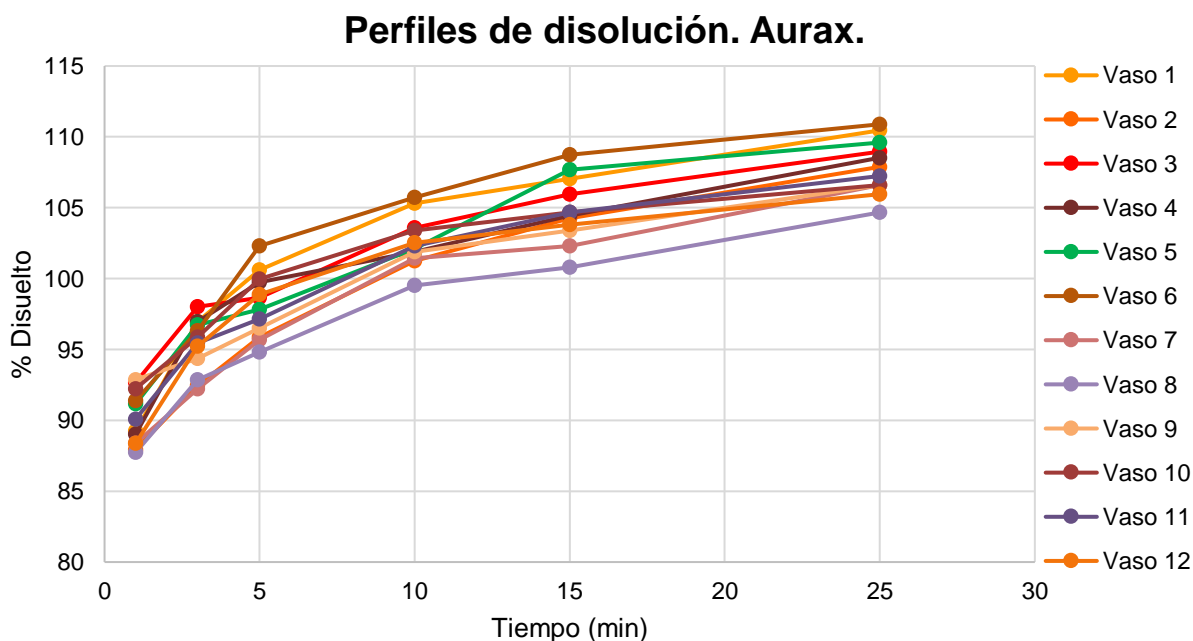
### 6.3 Perfil de disolución Aurax

En el cuadro 38 se presentan los porcentajes disueltos de las tabletas de Aurax.

**Cuadro 38.** Porcentajes disueltos de las tabletas de Aurax

	Tiempo (min)					
	1	3	5	10	15	25
Vaso 1	89.2263	96.9474	100.5935	105.3120	107.0278	110.4594
Vaso 2	87.9394	92.4434	95.8750	101.2369	104.2396	107.8857
Vaso 3	92.6579	98.0198	98.6632	103.5962	105.9554	108.9581
Vaso 4	89.0118	96.9474	99.7356	101.8804	104.4541	108.5291
Vaso 5	91.1566	96.7329	97.8053	102.0949	107.6712	109.6015
Vaso 6	91.3710	96.3040	102.3093	105.7409	108.7436	110.8884
Vaso 7	88.3684	92.2289	95.6606	101.4514	102.3093	106.5989
Vaso 8	87.7249	92.8724	94.8027	99.5211	100.8080	104.6686
Vaso 9	92.8724	94.3737	96.5185	101.8804	103.3817	106.5989
Vaso 10	92.2289	95.8750	99.9501	103.3817	104.6686	106.5989
Vaso 11	90.0842	95.4461	97.1619	102.3093	104.6686	107.2423
Vaso 12	88.3684	95.2316	98.8777	102.5238	103.8107	105.9554
<b>Media</b>	90.0842	95.2852	98.1628	102.5774	104.8116	107.8321
<b>Desv Est</b>	1.9008	1.9208	2.2593	1.7283	2.2501	1.8967
<b>C V</b>	2.1100	2.0158	2.3016	1.6848	2.1468	1.7589
<b>Max</b>	92.8724	98.0198	102.3093	105.7409	108.7436	110.8884
<b>Min</b>	87.7249	92.2289	94.8027	99.5211	100.8080	104.6686

En la Figura 15 se presenta la gráfica de los perfiles de disolución de Aurax.



**Figura 15.** Perfiles de disolución de Aurax

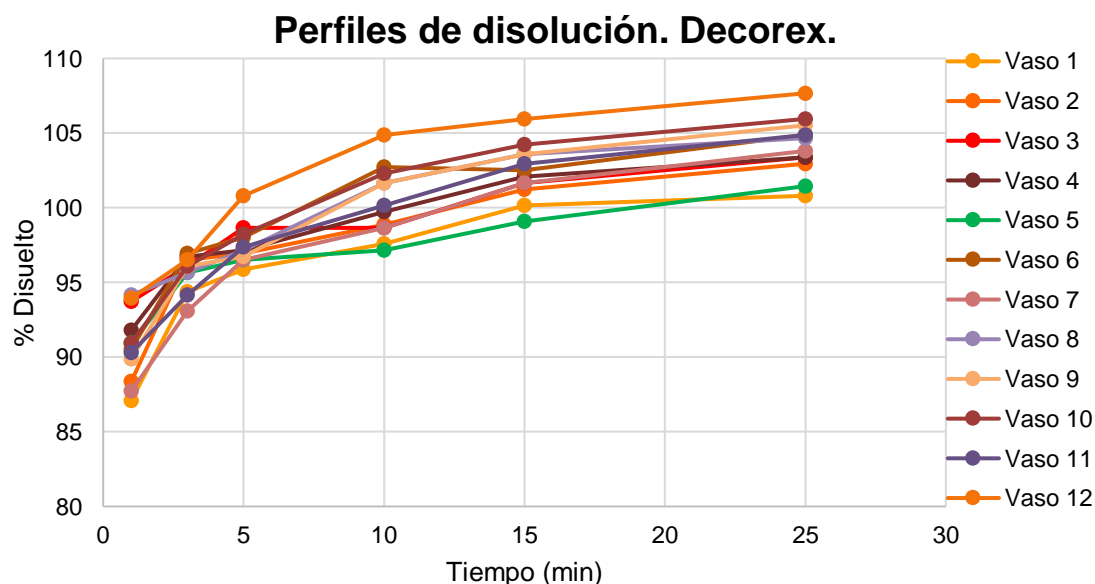
## 6.4 Perfil de disolución Decorex

En el cuadro 39 se presentan los porcentajes disueltos de las tabletas de Decorex.

**Cuadro 39.** Porcentajes disueltos de las tabletas de Decorex

	Tiempo (min)					
	1	3	5	10	15	25
Vaso 1	87.0815	94.3737	95.8750	97.5908	100.1646	100.8080
Vaso 2	88.3684	96.5185	96.9474	98.8777	101.2369	102.9528
Vaso 3	93.7303	96.0895	98.6632	98.6632	101.6659	103.3817
Vaso 4	91.8000	96.7329	97.1619	99.7356	102.0949	103.3817
Vaso 5	90.9421	95.6606	96.5185	97.1619	99.0922	101.4514
Vaso 6	90.5131	96.9474	98.0198	102.7383	102.5238	104.8830
Vaso 7	87.7249	93.0868	96.5185	98.6632	101.6659	103.8107
Vaso 8	94.1592	95.6606	97.1619	101.6659	103.5962	104.6686
Vaso 9	89.8697	96.0895	96.7329	101.6659	103.5962	105.5265
Vaso 10	90.9421	96.0895	98.2343	102.3093	104.2396	105.9554
Vaso 11	90.2986	94.1592	97.3764	100.1646	102.9528	104.8830
Vaso 12	93.9447	96.5185	100.8080	104.8830	105.9554	107.6712
<b>Media</b>	90.7812	95.6606	97.5015	100.3433	102.3987	104.1145
<b>Desv Est</b>	2.3586	1.1818	1.3077	2.3277	1.8506	1.9084
<b>C V</b>	2.5981	1.2354	1.3412	2.3198	1.8072	1.8330
<b>Max</b>	94.1592	96.9474	100.8080	104.8830	105.9554	107.6712
<b>Min</b>	87.0815	93.0868	95.8750	97.1619	99.0922	100.8080

En la Figura 16 se presenta la gráfica de los perfiles de disolución de Decorex.



**Figura 16.** Perfiles de disolución de Decorex

## 6.5 Perfiles de disolución de las tres marcas

En la Figura 17 se presenta la gráfica de los perfiles de disolución de las tres marcas.

### PERFILES DE DISOLUCIÓN DE 3 MARCAS

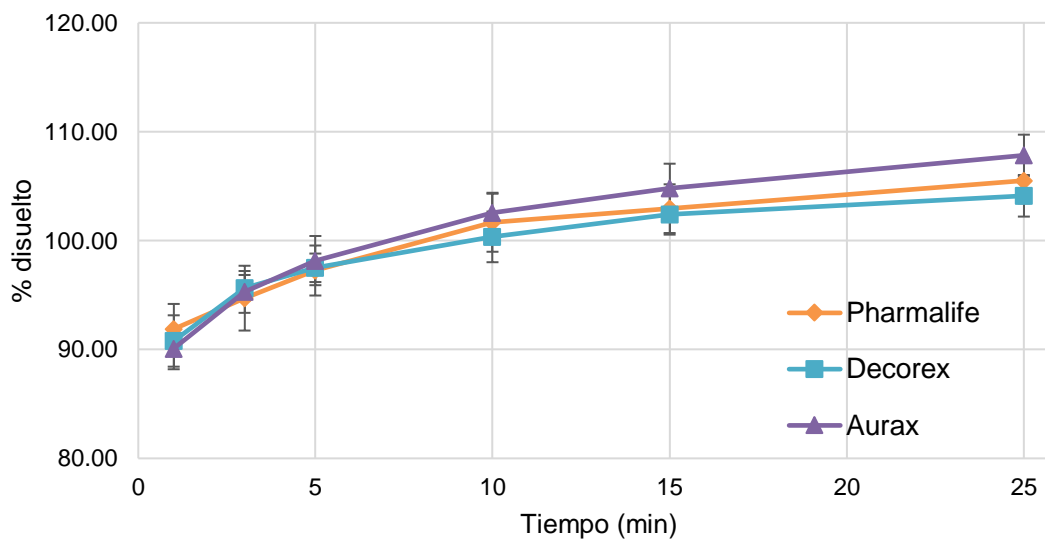


Figura 17. Perfiles de disolución de 3 marcas

## 6.6 Eficiencia de disolución

En el cuadro 40 se presentan las Áreas de los perfiles de disolución de las tres marcas.

**Cuadro 40.** Áreas de los perfiles promedio de disolución de las tres marcas

Tiempo (min)	Área Decorex	Área PharmaLife	Área Aurax
0	45.3906	45.9357	45.0421
1	186.4418	186.5848	185.3694
3	193.162	191.9645	193.4480
5	494.6119	497.3376	501.8505
10	506.855	511.5466	518.4724
15	1032.566	1042.2174	1063.2182
25			
<b>Área total</b>	2459.0273	2475.5867	2507.4007

En la figura 18 se presenta la fórmula para el cálculo de Eficiencia de disolución.

$$ED = \frac{ABC^0t}{ABC^t()100\%t}$$

**Figura 18.** Formula de la Eficiencia de disolución

En el cuadro 41 se presentan los resultados de la eficiencia de disolución y porcentaje de eficiencia para cada marca.

**Cuadro 41.** Resultados de la eficiencia de disolución y porcentaje de eficiencia en la disolución a los 15 minutos.

Marca	ED	%ED
Decorex	0.9836	98.36
PharmaLife	0.9902	99.02
Aurax	1.0030	100.30

## 6.7 Tiempo Medio de Disolución

En la figura 19 se presenta la fórmula para el cálculo del Tiempo Medio de Disolución.

$$TMD = \frac{\sum t_i \Delta Q_i}{Q_{inf}}$$

**Figura 19.** Formula del Tiempo Medio de Disolución

En el cuadro 42 se presenta la descripción de los parámetros de la fórmula para el cálculo de TMD.

**Cuadro 42.** Descripción de los parámetros para cálculo de TMD

<b>Ti</b>	Tiempo medio del intervalo de tiempo
<b>Qi</b>	Cantidad de principio activo disuelto en cada intervalo de tiempo
<b>Qinf</b>	Máxima cantidad de principio activo disuelto

En el cuadro 43 se presentan los resultados del TMD para PharmaLife.

**Cuadro 43.** Cálculo del tiempo medio de disolución para PharmaLife

<b>Pharmalife</b>		
<b>ti</b>	<b>Qi</b>	<b>ti Qi</b>
<b>0.5</b>	91.8715	45.9357
<b>2</b>	2.8418	5.6836
<b>4</b>	2.5380	10.1519
<b>7.5</b>	4.4325	33.2438
<b>12.5</b>	1.2511	15.6389
<b>20</b>	2.5737	51.4743
	<b>TMD</b>	1.6213 min

En el cuadro 44 se presentan los resultados del TMD para Decorex.

**Cuadro 44.** Cálculo del tiempo medio de disolución para Decorex

<b>Decorex</b>		
<b>ti</b>	<b>Qi</b>	<b>ti Qi</b>
<b>0.5</b>	90.7812	45.3906
<b>2</b>	4.8793	9.7587
<b>4</b>	1.8409	7.3637
<b>7.5</b>	2.8418	21.3136
<b>12.5</b>	2.0554	25.6925
<b>20</b>	1.7158	34.3162
	<b>TMD</b>	1.4384 min

En el cuadro 45 se presentan los resultados del TMD para Aurax.

**Cuadro 45.** Cálculo del tiempo medio de disolución para Aurax

<b>Aurax</b>		
<b>ti</b>	<b>Qi</b>	<b>ti Qi</b>
<b>0.5</b>	90.0842	45.0421
<b>2</b>	5.2011	10.4021
<b>4</b>	2.8776	11.5102
<b>7.5</b>	4.4146	33.1098
<b>12.5</b>	2.2341	27.9266
<b>20</b>	3.0205	60.4109
	<b>TMD</b>	1.8840 min

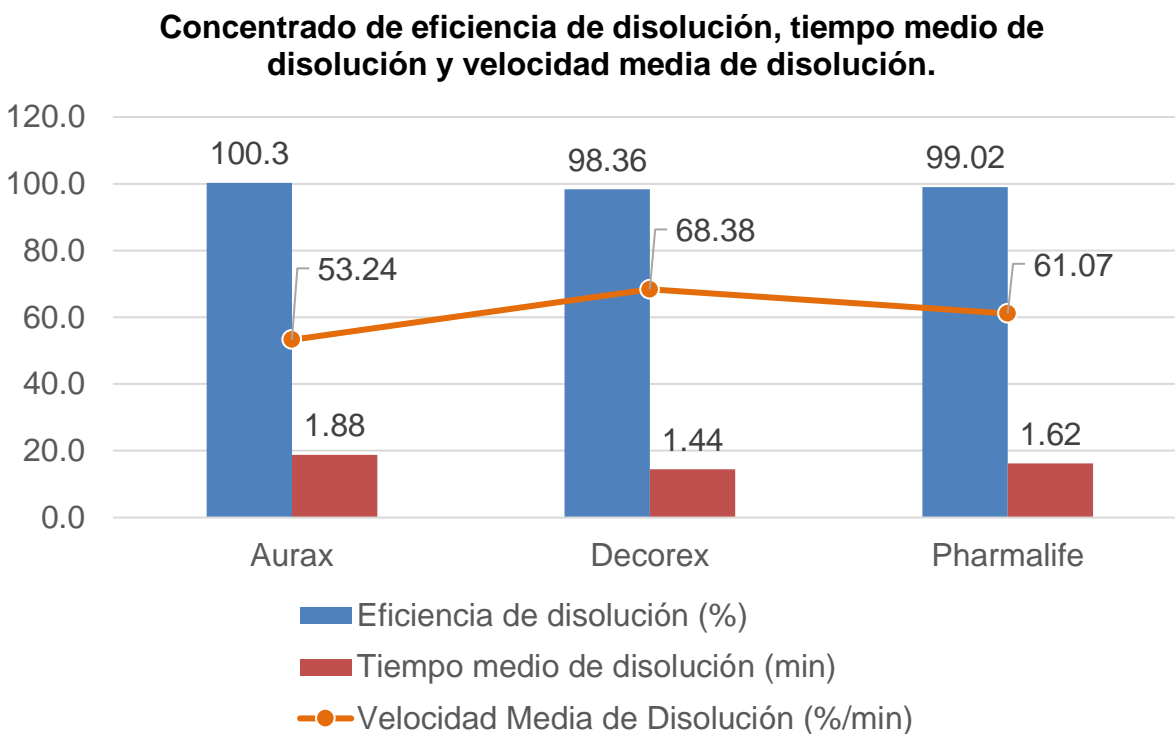
## 6.8 Concentrado de eficiencia de disolución y tiempo medio de disolución

Con los datos obtenidos se obtiene la velocidad media de disolución, dividiendo eficiencia de disolución entre tiempo medio de disolución, que se muestra en el siguiente cuadro:

**Cuadro 46.** Cálculo de la velocidad media de disolución.

	<b>Eficiencia de disolución (%)</b>	<b>Tiempo medio de disolución (min)</b>	<b>Velocidad Media de Disolución (%/min)</b>
<b>Aurax</b>	100.30	1.88	53.24
<b>Decorex</b>	98.36	1.44	68.38
<b>Pharmalife</b>	99.02	1.62	61.07

En la Figura 20 se presenta la gráfica de los perfiles de disolución de las tres marcas.



**Figura 20.** Grafica de perfiles de disolución de las tres marcas

## VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los controles de calidad presentados en los cuadros 8, 9 y 10 fueron los realizados para las tres marcas comerciales de tabletas de dexametasona (Decorex, Aurax y PharmaLife). Al no presentar irregularidades con los controles de calidad, representan una calidad de producto terminado apta para el consumo, comercialización y distribución, lo que se traduce en que el paciente tiene la sustancia que requiere para su tratamiento, en la dosis necesaria, prescrita y administrada por el personal de salud, además de que el medicamento se encuentra íntegro después de la manipulación, durante el transporte, hasta sus manos, que en tiempos de la pandemia de la COVID-19, es crucial ya que representa una mejora o un deterioro en la salud del paciente, al tener algún efecto disminuido por no contener la cantidad estipulada o algún efecto no deseado por no tener el principio activo necesario, y por supuesto, que sea utilizable sin representar un riesgo.

Las pruebas realizadas en control de calidad comienzan por el aspecto, que a pesar de no tener una especificación farmacéutica, es importante pues es la consumación de los puntos antes mencionados, si presentara defectos o deficiencias macroscópicas, capaces de ser evidentes a través de la vista, además de no ser aceptable para el proyecto según el cuadro 6, representaría un mal proceso de fabricación y dependiendo de la imperfección determinaría algún riesgo para el paciente, que puede ir desde no tener la dosis necesaria, hasta que no se trate del medicamento o potencial contaminación de algún tipo. Los resultados obtenidos en esta prueba para las tres marcas comerciales fue satisfactoria ya que comparten todas las características entre sí, tomando como criterio la descripción del medicamento de referencia, son tabletas redondas con ranura diametral, de color anaranjado no uniforme, ligeramente moteado, no presentan ningún tipo de imperfección visible ni residuos en el blíster, lo que lo hace elegible para el análisis del proyecto.

Se continua con la identificación del principio activo en las tabletas, esto se hace al comparar barridos espectrofotométricos, en disolución de etanol: agua destilada (70:30), en la región UV del espectro de luz, comprendida desde 200 a 400 nm, tomando en cuenta la investigación previa (47), con lecturas cada 2 nm, de las tres marcas comerciales contra el estándar de dexametasona, los resultados arrojan espectros superpuestos, compartiendo el punto máximo de absorción entre 240-242 nm para las



marcas comerciales como para el estándar, sin ningún otro pico en las gráficas o interferencias, por lo que se concluye que el principio activo de las tabletas es dexametasona, de otra manera no se podrían llevar a cabo las siguientes pruebas. La farmacopea estipula que las pruebas son para tabletas cuyo principio activo es la dexametasona, aunado a que la presencia del principio activo sea el que se encuentra en la etiqueta es fundamental, la presencia de otras sustancias diferentes o interferencias/impurezas, podría denotar una contaminación o error de algún tipo en alguna etapa de la elaboración o de la manipulación del medicamento, que repercute directamente sobre el estado de salud del paciente, además por algo ese medicamento es necesario para auxiliar al paciente a recobrar la salud o mejorar su estado actual.

En el peso promedio de las tabletas, se obtuvo para Decorex: 120.32 mg/tab, Aurax: 119.26 mg/tab. y para Pharmalife 121.30 mg/tab, en los cuadros 8, 9 y 10, respectivamente. Estos resultados aunados a los resultados de la valoración de cada una de las marcas, permitieron desarrollar la validación empleando una mezcla con las tres marcas de tabletas, en lugar de que se hiciera una validación independiente para cada una de las marcas, esto debido a que no presentan una variación significativa en estos apartados, para el peso promedio menor al 1.0% de diferencia entre el medicamento de referencia y las dos marcas comerciales restantes, por otro lado, para la valoración menor al 3.7%

De acuerdo con FEUM, para el apartado de variación de peso, describe que los pesos no deben variar más del 5% con respecto al peso promedio de cada marca, de acuerdo con los resultados obtenidos en los cuadros 8, 9 y 10, las tres marcas cumplen con dicha especificación, ya que todos sus pesos están dentro del margen, por lo que denotan un proceso de fabricación controlado. Se toma esta referencia debido a que no se cuentan con la orden de producción del cada medicamento, donde el parámetro se encontraría establecido para cada uno de los fabricantes y sus procesos.

Con base al MGA 1051 (FEUM), se realizó la determinación de la dureza para cada marca, dando como resultado que las marcas PharmaLife y Aurax tienen mayor dureza respecto a Decorex, lo que señala diferentes parámetros en el proceso de fabricación, a pesar de no tener una especificación para la FEUM, Fonseca, Garzon (2017), Gonzalez et al (2002) y Musa (2011), nos indica que un valor alrededor de 4.0-7.0 KgF, que es lo

ideal, ya que una alteración en este parámetro genera modificaciones en el comportamiento del medicamento. **(55-57)**

De acuerdo con los resultados obtenidos de friabilidad, las tabletas de las tres marcas comerciales son capaces de soportar los posibles escenarios de manipulación o traslado a los que se vean expuestos, ya que se encuentran debajo de la especificación que es del 1.0%, establecido por FEUM.

Para la cuantificación de dexametasona se propuso un método analítico sustentado en la espectrofotometría UV, que se ocupó de manera alterna al señalado en la monografía de la FEUM, para los apartados de valoración y uniformidad de dosis manteniéndose las especificaciones farmacopeicas indicadas para cada apartado. Esto favoreció el análisis de cantidades considerables de muestras, reduciendo así los tiempos de espera, material, reactivo y la demanda de los instrumentos requeridos.

La validación del método analítico para la cuantificación de dexametasona para la valoración y uniformidad de dosis resultó ser lineal, preciso, exacto, estable, selectivo y tolerable, lo que permitió emplearlo como método alternativo al farmacopeico, cuyas ventajas pueden ser resaltadas como: un procedimiento más rápido de realizar, acortando tiempos de trabajo, así como fácil accesibilidad a los equipos y disolventes empleados y disminuyendo costos en la utilización de estos mismos. El análisis completo de la validación se encuentra en el apartado dos de análisis de resultados.

Las tres marcas comerciales (Cuadros 8, 9 y 10) se encuentran dentro de la especificación farmacopeica, la cual es, no menos de 90.0% y no más del 110.0%, por lo que es una fuerte razón aunada a sus respectivos pesos promedio, para manejar una mezcla de medicamentos en la validación del método analítico para la cuantificación de dexametasona en los perfiles de disolución, además del sustento terapéutico que nuestro medicamento se encuentre en las concentraciones requeridas para el tratamiento de la COVID-19.

Basados en la FEUM y la NOM-177-SSA1-2013, dadas las características intrínsecas de las tabletas de dexametasona, al tener menos de 25 mg de principio activo, la uniformidad de dosis se realizó por uniformidad de contenido, que, en resumen, es la cuantificación de dexametasona por tableta de cada marca.

Los resultados obtenidos se encuentran dentro de la especificación del valor de aceptación para el primer caso ( $VA = 15$ ), con ello describe que las tabletas tienen el contenido descrito en el marbete distribuido de manera uniforme (Cuadros 8, 9 y 10).

La FEUM, para la prueba de disolución, establece que debe tener un  $Q = 70\%$  en 45 min, para las marcas comerciales estudiadas. Esta especificación se cumplió para las tres marcas comerciales dado que se obtuvieron valores mayores al 100% en tiempos muy cortos, es decir, a los 10 minutos. Al ser rápida la disolución, significa que el proceso comenzaría casi de manera inmediata al entrar en contacto con los jugos gástricos y de igual manera con el medio de disolución utilizado, por lo que se liberaría muy pronto, esta condición para la evaluación de perfiles de disolución no es favorable debido a que hay poca posibilidad de discriminación entre las velocidades de disolución, por lo tanto, se modificaron los tiempos de muestreo para la realización de los perfiles de disolución, para obtener una mejor interpretación de resultados (Apartado 6.1 de resultados).

Con la finalidad de llevar a cabo los perfiles de disolución se corroboró que los resultados de las tres marcas comerciales cumplieran con las especificaciones establecidas en la monografía del medicamento en la FEUM 12 edición (Cuadro 8, 9 y 10) y con los criterios de aceptación en la NOM-177-SSA1-2013, la cual indica que deben tener la caducidad vigente, la uniformidad de dosis sea llevada a cabo por uniformidad de contenido y que los porcentajes de la valoración no deben diferir en más del 5% entre ellos.

Los parámetros de calidad que impactan más a la calidad biofarmacéutica de las tabletas de dexametasona son la dureza, el tiempo de desintegración y disolución como tal, ya que reflejan y afectan de manera directa el proceso de disolución en el organismo, por otro lado el aspecto y la friabilidad también lo hacen, pero dirigido a la interacción con el paciente, el no cumplimiento de sus especificaciones conlleva a una evidente alteración en su aspecto físico detectable por el paciente y con riesgo a que no pueda ser administrado, no obtenga la dosis necesaria, o que tenga alteraciones en la liberación del fármaco.

Para el desarrollo del método fue necesario la elección de un disolvente adecuado, el cual, para la realización de la validación del sistema y método, se utilizó etanol, debido a que la dexametasona tiene una alta solubilidad en este disolvente. Se realizaron pruebas

de solubilidad (Anexo 1) para diferenciar el uso de etanol absoluto y una disolución de etanol: agua destilada (70:30), al no presentar diferencias significativas en la solubilidad del fármaco por ambas propuestas, la dilución de etanol: agua destilada fue elegida la opción más pertinente por su costo, el volumen requerido y la accesibilidad.

Para la validación del método analítico propuesto para la valoración y uniformidad de contenido, los criterios de aceptación de la guía de CNQFB y la FEUM 12° edición fueron los aplicados .

De acuerdo con el Cuadro 14, los resultados obtenidos demuestran la linealidad del sistema analítico, ya que los resultados corresponden a la ecuación de una recta  $Y = 0.0396X - 0.0186$ ; con un coeficiente de determinación de 0.9888 y un intervalo de confianza, con un poder del 97.5%, descrito entre 0.0371 y 0.0421. Estos resultados cumplen con los criterios de aceptación, siendo un coeficiente de determinación mayor a 0.98 y un intervalo de confianza que no incluya al cero, por lo que el sistema es lineal.

En cuanto a la precisión del sistema (Cuadro 16) el coeficiente de variación obtenido experimentalmente del analista es de 1.2358 %, siendo el límite de 1.5%, por lo que el sistema es preciso.

La ecuación de la recta obtenida para la linealidad del método (Cuadro 18) cuenta con un coeficiente de determinación  $r^2$  de 0.9971, así mismo se obtuvo un intervalo de confianza para la pendiente comprendida entre 0.9679 - 1.0321 y un intervalo de confianza para la ordenada al origen de entre -0.3370 – 0.3370. Todos estos resultados se encuentran dentro de los criterios de aceptación de  $r^2 > 0.98$ , intervalo de confianza para la pendiente que incluya la unidad y un intervalo de confianza para la ordenada al origen que incluya al cero. De igual manera se obtuvo un coeficiente de variación de regresión (CV<sub>y/x</sub>) con un valor de 1.6282% siendo el criterio de aceptación menor o igual al 3%.

Por otra parte, al analizar los porcentajes de recobro, (Cuadro 19) se obtuvo un intervalo de confianza de la media entre 98.9064 - 101.2622 %, con un coeficiente de variación de 2.1103%, encontrándose dentro de los criterios de aceptación, ya que el intervalo incluye el 100% del porcentaje de recobro, encontrándose entre el 97 al 103%, y el coeficiente de variación no mayor al 3%. Por lo que el método es lineal.

De acuerdo al Cuadro 21, el intervalo de confianza para la media se encuentra entre 98.5328 – 100.1184 %, siendo el criterio de aceptación de entre 97 y 103%, incluyendo el 100% del porcentaje de recobro. A su vez, el coeficiente de variación de las respuestas es de 0.7043%, menor al 3% como máximo, por lo tanto, el método es exacto y repetible. Con base en los resultados obtenidos del Cuadro 22, los coeficientes de variación de las respuestas de los dos diferentes analistas en dos diferentes días, dio como resultado un coeficiente de variación global de 2.2501%, siendo menor al 3% como límite máximo, por lo que el método es reproducible.

El coeficiente de variación (Cuadro 24) calculado para ambos espectrofotómetros, son de 0.5231 y 2.4084 para Termofisher y Hitachi respectivamente, siendo el criterio de aceptación menor o igual al 3%, por lo que el método es tolerable.

De acuerdo con la figura 9, la selectividad se dio a través de la comparación barridos espectrofotométricos en la región UV (200 - 400 nm) de la mezcla de medicamentos con la del fármaco, en etanol: agua destilada (70:30), comprobando que ambos tienen un comportamiento similar teniendo su absorbancia máxima a 240-242 nm.

Para la validación del método analítico propuesto para la disolución se consideró lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013.

Conforme al Cuadro 26, se demuestra la linealidad del fármaco, estos resultados corresponden a una ecuación de la recta  $Y = 0.0388X + 0.0077$ , con un coeficiente de correlación de 0.9994 y un error relativo debido a la regresión de 0.0052%. Estos resultados cumplen con los criterios de aceptación establecidos al obtenerse un coeficiente de correlación mayor a 0.99, con un error relativo debido a la regresión no mayor al 2%, concluyéndose la linealidad de la respuesta en el sistema estudiado.

El coeficiente de variación del factor respuesta fue de 1.9797%, el cual se encuentra dentro del criterio de aceptación, pues no es mayor al 2%. Por lo que la respuesta es precisa (Cuadro 27).

Las muestras se sometieron a un almacenamiento a temperatura ambiente (20 a 25°C) durante 72 horas, se tomaron lecturas iniciales al momento de preparar las soluciones y a las 24, 48 y 72 hrs. De igual manera se obtuvieron las diferencias absolutas de los promedios de porcentajes de las lecturas dando como resultado valores menores al

1.5%, siendo como límite el 3%, por lo que se demuestra que la muestra es estable hasta 72 horas después de su preparación (Cuadro 29).

Al realizar la prueba de influencia del filtro, se obtuvieron como resultado de lectura, valores elevados de las muestras que eran filtradas, con respecto a las muestras no filtradas, (Cuadro 31), por lo que se optó, por no filtrar las muestras durante el proceso de disolución y que las muestras fueran tomadas directamente de las soluciones.

La ecuación de la recta obtenida para el medicamento (Figura 11 y Cuadro 33), fue de  $Y = 0.0379X - 0.0007$ , con un coeficiente de determinación de 0.9999 y un error relativo a la regresión de 0.0015%. Todos estos resultados corresponden a los criterios de aceptación de  $r > 0.99$  y un error relativo debido a la regresión no mayor al 3%. Por lo que la respuesta del método analítico es lineal.

Los resultados obtenidos muestran un porcentaje de desviación absoluta menor al 3% entre el promedio del porcentaje de recuperación y el valor nominal en cada punto, por lo tanto, la respuesta es exacta para el medicamento (Cuadro 34).

Los resultados obtenidos muestran un coeficiente de variación de 0.5883% el cual es menor al 3% por lo tanto, la respuesta es repetible (Cuadro 35).

Los coeficientes de variación de las respuestas de dos diferentes analistas en dos diferentes días, dio como resultado un coeficiente de variación global de 2.9168 %, el cual es menor al 3% como límite máximo, por lo que la respuesta es reproducible (Cuadro 36).

La selectividad se determinó a través de la comparación barridos espectrofotométricos en la región UV (200 - 400 nm) de la mezcla de medicamentos contra la del estándar, en etanol: agua destilada (70:30), comprobando que ambos tienen un comportamiento similar teniendo su absorbancia máxima a 240-242 nm (Figura 12).

Para el estudio de disolución de las tabletas de dexametasona, primeramente, se realizó un perfil de prueba (figura 13) con los tiempos planteados en la metodología, sin embargo, se observó una rápida disolución, por lo que se acortaron los tiempos de muestreo, para poder discriminar el comportamiento de la disolución de las tabletas en los perfiles de disolución, los tiempos de muestreo fueron cambiados y se establecieron con 1, 3, 5, 10, 15 y 30 minutos.

Ajustados los tiempos de muestreo, los perfiles de disolución se realizaron de acuerdo con la normatividad vigente. Para cada lote, se emplearon 12 tabletas, expuestas a las mismas condiciones. Cada tableta empleada de cada lote cuenta con su curva de perfil

de disolución, las cuales, para una mejor visualización y manejo de datos, se promediaron para obtener una curva correspondiente a cada marca en específico, y así facilitar su comparación. (Cuadro 37-39 y Figura 14-17).

Debido a la velocidad alta de disolución de las tabletas de dexametasona, no fue posible llevar a cabo la comparación entre los perfiles de disolución por el método de  $f_2$ , descrito en la NOM-177-SSA2-2013, ya que nuestros medicamentos tienen un porcentaje disuelto mayor al 85% en menos de 15 minutos, por lo que se optó para caracterizar el comportamiento de disolución de las marcas estudiadas, determinar el Tiempo Medio de Disolución (TMD), el cual, indica el tiempo medio que se necesita para que la mitad del fármaco sea solubilizado y conocer el comportamiento del perfil, es decir, inferir sobre la velocidad de disolución. También se determinó el parámetro del porcentaje de Eficiencia de Disolución (ED), para comparar los perfiles. (Cuadro 40-46 y Figura 20). Si se quisiera comparar por el factor de similitud  $f_2$  se sugiere probar o caracterizar un método alternativo empleando por ejemplo el aparato 2 o disminuir la velocidad de agitación en aparato 1.

Los resultados obtenidos en los perfiles de disolución concuerdan con lo esperado, es decir, el comportamiento de disolución es casi idéntico y técnicamente se superpone (Figura 17) lo que nos indica que no hay diferencias significativas entre ellos y se sustenta al obtener un rango entre 98.36 y 100.30 % en la eficiencia de la disolución, y un tiempo medio de disolución entre 1.44 y 1.88 minutos (Cuadro 46 y Figura 20). Empleando un parámetro que vincule estos datos, se obtuvo la velocidad media de disolución, en la que entre más grande sea el número, indica una mayor cantidad de dexametasona en menor tiempo, extrapolando esta premisa a un organismo vivo, se tendrá mayor disponibilidad del fármaco en el medio de disolución, para la siguiente fase del proceso LADME.

## IX. CONCLUSIONES

- ✓ Las tabletas de dexametasona 6 mg, de las marcas “Decorex, Aurax y PharmaLife” con número de lote “U21T365, N21A004 y N20D006” respectivamente, cumplieron con las especificaciones farmacopeicas, demostrando que son de calidad.
- ✓ Se desarrolló un método analítico alternativo al marcado por la FEUM 12a. ed., para la cuantificación de dexametasona por espectrofotometría UV, el cual resultó ser lineal, preciso, exacto, robusto y específico, por lo tanto, es un método apto para su uso en el análisis farmacéutico, de valoración y uniformidad de dosis, en el control de calidad
- ✓ El método desarrollado por espectrofotometría UV para cuantificar la dexametasona en los perfiles de disolución, mostró ser lineal, preciso, exacto, selectivo y estable (hasta las 72 horas, manteniéndolo a temperatura ambiente).
- ✓ No fue posible estimar el factor de similitud  $f_2$ , pero sí determinar el tiempo medio de disolución, la velocidad media de disolución y la eficiencia de disolución, y estos resultados fueron similares para las tres marcas comerciales. Se establecieron tiempos de muestreo para realizar los perfiles de disolución, y se comprobó que la velocidad de disolución es rápida.
- ✓ Los controles de calidad realizados de acuerdo con la farmacopea permiten establecer que son de calidad y al evaluar los perfiles de disolución para dichas marcas comerciales se determinó que estas tres marcas son seguras, confiables y eficaces para el consumo de los pacientes.



## **X. SUGERENCIAS**

Para llevar a cabo los perfiles de disolución se sugiere, reducir las revoluciones por minuto (rpm) del aparato 1, a 50 rpm, o proponer otro método que contemple el aparato 2 de disolución como una alternativa.

Evaluar diferentes filtros para corroborar que no exista una interacción con el medio de disolución empleado durante la realización de los perfiles.

## XI. ANEXOS

### Anexo 1. Selección del disolvente

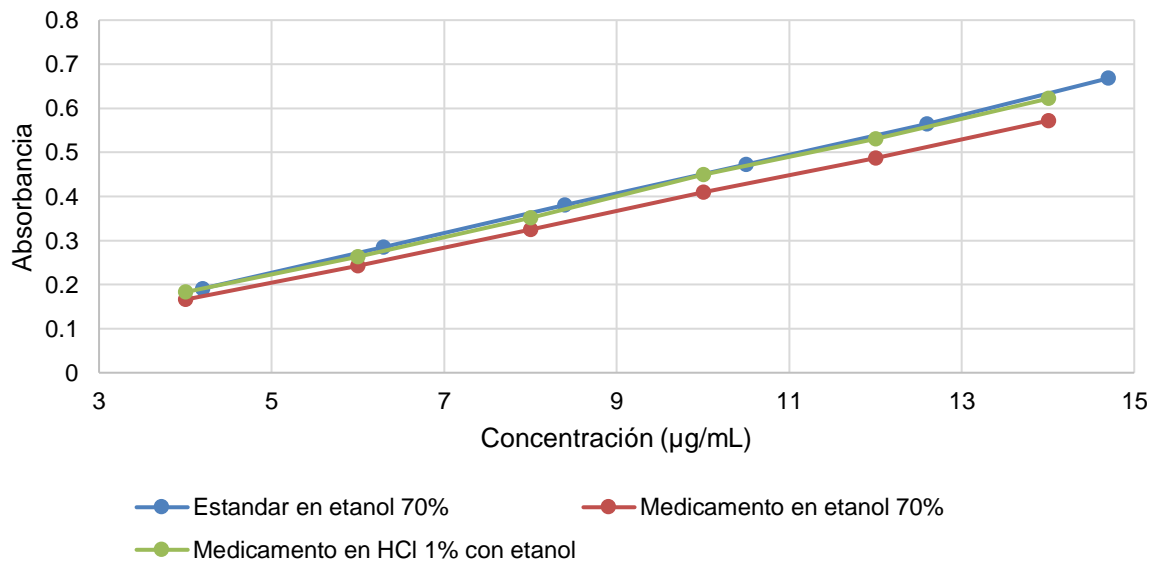
En el cuadro se presentan los parámetros estadísticos de la solubilidad de dexametasona en diferentes disolventes.

**Cuadro 47.** Parámetros estadísticos de dexametasona en diferentes disolventes.

	Estándar en etanol 70%	Medicamento en etanol 70%	Medicamento en HCl 1% con etanol
<b>Coefficiente de correlación</b>	0.9999	0.9999	0.9997
<b>Pendiente</b>	0.0451	0.0406	0.0442
<b>Ordenada al origen</b>	0.0004	0.0011	0.0017

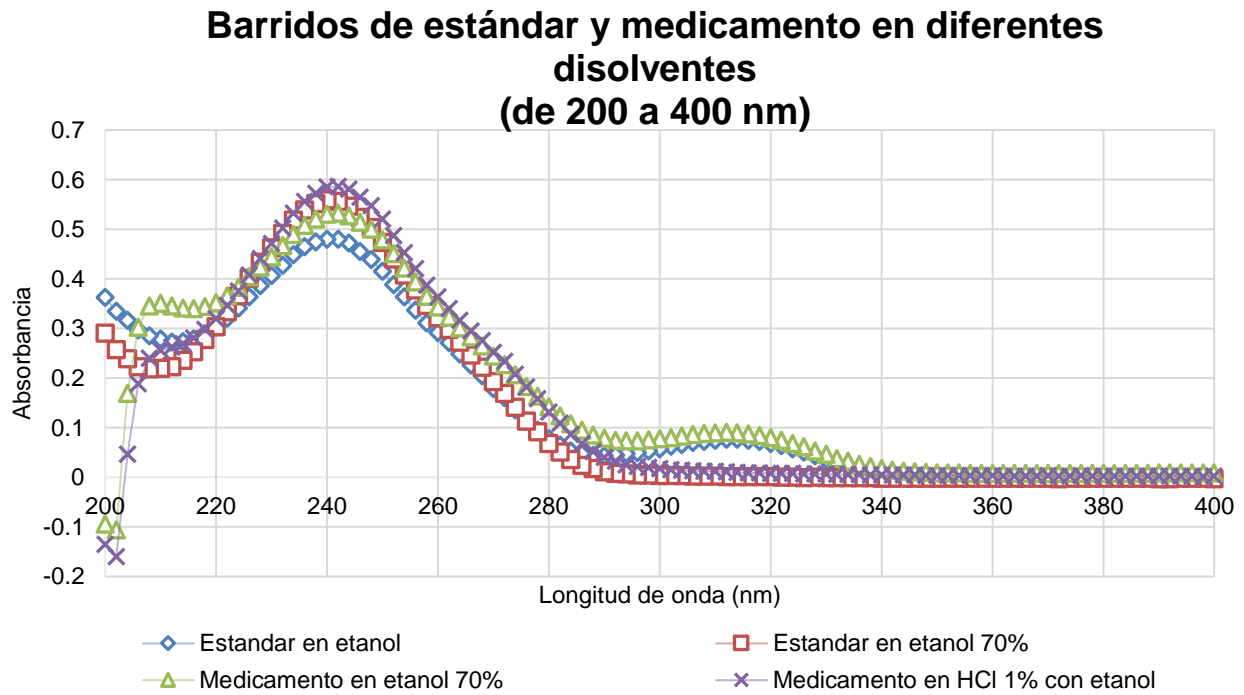
En la figura 21 se puede observar las distintas curvas de calibración (estándar y medicamento de dexametasona) con distintos disolventes.

**Curvas de calibración de estándar y medicamento en diferentes disolventes**



**Figura 21.** Curva de calibración de dexametasona en diferentes disolventes.

En la figura 22 se presentan los barridos de estándar y medicamento de dexametasona en diferentes disolventes.



**Figura 22.** Grafica de los barridos de dexametasona en diferentes disolventes.

## ANEXO 2. Linealidad del sistema

**Cuadro 48.** Linealidad del sistema. Cálculos.

	mL	C	Concentración (X)	ABS (Y)	X <sup>2</sup>	Y <sup>2</sup>	XY
<b>C1</b>	0.600	61.200	6.12	0.213	37.4544	0.0454	1.3036
<b>C1</b>	0.600	61.200	6.12	0.225	37.4544	0.0506	1.3770
<b>C1</b>	0.600	61.200	6.12	0.224	37.4544	0.0502	1.3709
<b>C2</b>	0.800	81.600	8.16	0.290	66.5856	0.0841	2.3664
<b>C2</b>	0.800	81.600	8.16	0.308	66.5856	0.0949	2.5133
<b>C2</b>	0.800	81.600	8.16	0.296	66.5856	0.0876	2.4154
<b>C3</b>	1.000	102.000	10.2	0.395	104.0400	0.1560	4.0290
<b>C3</b>	1.000	102.000	10.2	0.400	104.0400	0.1600	4.0800
<b>C3</b>	1.000	102.000	10.2	0.407	104.0400	0.1656	4.1514
<b>C4</b>	1.200	122.400	12.24	0.480	149.8176	0.2304	5.8752
<b>C4</b>	1.200	122.400	12.24	0.453	149.8176	0.2052	5.5447
<b>C4</b>	1.200	122.400	12.24	0.468	149.8176	0.2190	5.7283
<b>C5</b>	1.400	142.800	14.28	0.525	203.9184	0.2756	7.4970
<b>C5</b>	1.400	142.800	14.28	0.557	203.9184	0.3102	7.9540
<b>C5</b>	1.400	142.800	14.28	0.538	203.9184	0.2894	7.6826
		Sumatorias	153	5.779	1685.4480	2.4244	63.8887
		n	15				

<b>Pendiente</b>	<b>0.0396</b>	
<b>Ordenada al origen</b>	<b>-0.0186</b>	
<b>Coefficiente de correlación</b>	<b>0.9888</b>	
<b>Sy/x</b>	<b>0.0131</b>	
<b>Sb1</b>	<b>0.0012</b>	
<b>IC pendiente</b>	<b>0.0421</b>	<b>0.0371</b>
<b>t0.975,n-2</b>	<b>2.1600</b>	

### ANEXO 3. Linealidad del método

Cuadro 49. Linealidad del método. Cálculos.

	Concentración (X)	Concentración recuperada(Y)	% recuperado	PR2	ABS
C1	6.0600	6.1840	102.0466	10413.5160	0.217
C1	6.0600	6.3975	105.5695	11144.9268	0.224
C1	6.0600	6.0315	99.5303	9906.2767	0.212
C2	8.0800	8.1969	101.4469	10291.4745	0.283
C2	8.0800	7.8309	96.9175	9392.9947	0.271
C2	8.0800	7.8309	96.9175	9392.9947	0.271
C3	10.1000	9.9353	98.3694	9676.5391	0.340
C3	10.1000	10.0268	99.2753	9855.5831	0.343
C3	10.1000	10.1183	100.1812	10036.2684	0.346
C4	12.1200	12.1312	100.0923	10018.4618	0.412
C4	12.1200	12.0702	99.5890	9917.9680	0.410
C4	12.1200	12.0092	99.0857	9817.9807	0.408
C5	14.1400	14.2661	100.8915	10179.0966	0.482
C5	14.1400	14.2661	100.8915	10179.0966	0.482
C5	14.1400	14.2051	100.4601	10092.2385	0.480
<b>Sum</b>	<b>151.5000</b>	<b>151.5000</b>	<b>1501.2643</b>	<b>150315.4161</b>	<b>5.181</b>
<b>n</b>	<b>15</b>				

	X2	Y2	XY
C1	36.7236	38.2422	37.4752
C1	36.7236	40.9282	38.7689
C1	36.7236	36.3794	36.5511
C2	65.2864	67.1893	66.2310
C2	65.2864	61.3235	63.2739
C2	65.2864	61.3235	63.2739
C3	102.0100	98.7104	100.3466
C3	102.0100	100.5368	101.2707
C3	102.0100	102.3800	102.1948
C4	146.8944	147.1656	147.0299
C4	146.8944	145.6894	146.2907
C4	146.8944	144.2206	145.5514
C5	199.9396	203.5205	201.7221
C5	199.9396	203.5205	201.7221
C5	199.9396	201.7838	200.8596
<b>Sum</b>	<b>1652.5620</b>	<b>1652.9136</b>	<b>1652.5620</b>

Concentración adicionada vs concentración recuperada		
<b>Pendiente</b>	1.0000	
<b>Ordenada al origen</b>	0.0000	
<b>Coficiente de determinación</b>	0.9971	
<b>Sy/x</b>	0.1644	
<b>Sb1</b>	0.0149	
<b>IC pendiente</b>	1.0321	0.9679
<b>t0.975,n-2</b>	2.1600	
<b>Sb0</b>	0.1560	
<b>X promedio</b>	10.1000	
<b>IC ordenada al origen</b>	0.3370	-0.3370
<b>Cy/x</b>	1.6282	
<b>Y promedio</b>	10.100	
<b>Porcentaje de recobro</b>		
<b>Y promedio</b>	100.0843	
<b>S</b>	2.1121	
<b>CV</b>	2.1103	
<b>IC media</b>	101.2622	98.9064

#### ANEXO 4. Exactitud y repetibilidad del método

**Cuadro 50.** Exactitud y repetibilidad del método. Cálculos.

Cantidad adicionada (µg/mL)	Respuesta	Cantidad recuperada (µg/mL)	Porcentaje recuperado (%)	PR2
10	0.340	9.8369	98.3694	9676.5391
10	0.343	9.9275	99.2753	9855.5831
10	0.346	10.0181	100.1812	10036.2684
10	0.344	9.9577	99.5773	9915.6291
10	0.341	9.8671	98.6714	9736.0380
10	0.345	9.9879	99.8792	9975.8576
		<b>Sumatoria</b>	595.9537	59195.9153
		<b>n</b>	6	

Porcentaje de recobro	
<b>Y promedio</b>	99.3256
<b>S</b>	0.6995
<b>CV</b>	0.7043
<b>IC media</b>	100.1184
<b>t0.975,n-2</b>	2.7760

## ANEXO 5. Linealidad y precisión del fármaco

Cuadro 51. Linealidad y precisión del fármaco. Cálculos.

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Respuesta (ABS)	Factor Respuesta
4.08	0.158	0.0387
4.08	0.166	0.0407
4.08	0.157	0.0385
6.12	0.243	0.0397
6.12	0.253	0.0413
6.12	0.250	0.0408
8.16	0.326	0.0400
8.16	0.331	0.0406
8.16	0.330	0.0404
10.2	0.402	0.0394
10.2	0.406	0.0398
10.2	0.410	0.0402
12.24	0.485	0.0396
12.24	0.476	0.0389
12.24	0.482	0.0394
14.28	0.559	0.0391
14.28	0.561	0.0393
14.28	0.560	0.0392
<b>Pendiente</b>		<b>0.0388</b>
<b>Ordenada al origen</b>		0.0077
<b>Coefficiente de correlación</b>		0.9994
<b>Error relativo</b>		0.0052
<b>Media</b>		<b>0.0398</b>
<b>Desviación estándar</b>		0.0008
<b>CV</b>		1.9797

## ANEXO 6. Linealidad, exactitud y repetibilidad del medicamento

**Cuadro 52.** Linealidad, exactitud y repetibilidad del medicamento. Cálculos.

NC*	Cantidad adicionada (µg/mL)	Absorbancia (Abs)	Cantidad recuperada (µg/mL)	Porcentaje recuperado (%)	%desviación absoluta
1	4.004	0.152	4.0291	100.6261	0.6261
	4.004	0.150	3.9763	99.3082	0.6918
	4.004	0.149	3.9499	98.6493	1.3507
2	6.005	0.228	6.0342	100.4861	0.4861
	6.005	0.229	6.0606	100.9255	0.9255
	6.005	0.227	6.0078	100.0468	0.0468
3	8.007	0.299	7.9074	98.7561	1.2439
	8.007	0.303	8.0129	100.0741	0.0741
	8.007	0.303	8.0129	100.0741	0.0741
4	10.009	0.380	10.0444	100.3541	0.3541
	10.009	0.379	10.0181	100.0905	0.0905
	10.009	0.380	10.0444	100.3541	0.3541
5	12.011	0.454	11.9968	99.8818	0.1182
	12.011	0.456	12.0496	100.3211	0.3211
	12.011	0.455	12.0232	100.1014	0.1014
6	14.013	0.529	13.9755	99.7327	0.2673
	14.013	0.531	14.0283	100.1092	0.1092
	14.013	0.529	13.9755	99.7327	0.2673

\*NC: Nivel de Concentración.

<b>Pendiente</b>	<b>0.0379</b>
<b>Ordenada al origen</b>	<b>-0.0007</b>
<b>Coefficiente de correlación</b>	<b>0.9999</b>
<b>Error relativo</b>	<b>0.0015</b>

<b>Promedio</b>	<b>99.9791</b>
<b>Desviación estándar</b>	<b>0.5882</b>
<b>CV</b>	<b>0.5883</b>



## ANEXO 7. Reproducibilidad del medicamento

**Cuadro 53.** Reproducibilidad del medicamento. Cálculos.

<b>Analista</b>	<b>Día</b>	<b>Respuesta (Abs)</b>	<b>Cantidad recuperada</b>	<b>Porcentaje recuperado</b>
<b>1</b>	<b>1</b>	0.470	12.4189	103.4911
		0.472	12.4717	103.9308
		0.471	12.4453	103.7109
<b>1</b>	<b>2</b>	0.477	12.6036	105.0301
		0.473	12.4981	104.1507
		0.471	12.4453	103.7109
<b>2</b>	<b>1</b>	0.465	12.2870	102.3918
		0.465	12.2870	102.3918
		0.464	12.2606	102.1719
<b>2</b>	<b>2</b>	0.439	11.6011	96.6754
		0.437	11.5483	96.2357
		0.449	11.8649	98.8740

<b>Promedio</b>	<b>101.8971</b>
<b>Desviación estándar</b>	<b>2.9722</b>
<b>CV</b>	<b>2.9168</b>

## ANEXO 8. Perfil de disolución de prueba

**Cuadro 54.** Perfil de disolución. Prueba.

	Pharmalife	Pharmalife	Aurax	Aurax	Decorex	Decorex
Minutos	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7
3	0.420	0.420	0.576	0.414	0.431	0.426
5	0.428	0.428	0.535	0.427	0.435	0.438
10	0.456	0.460	0.556	0.443	0.456	0.466
15	0.462	0.470	0.538	0.463	0.475	0.479
30	0.481	0.487	0.584	0.479	0.487	0.503
45	0.489	0.495	0.602	0.487	0.500	0.506

% Disuelto.						
	Pharmalife	Pharmalife	Aurax	Aurax	Decorex	Decorex
Minutos	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7
3	91.643	91.643	125.224	90.352	94.011	92.935
5	93.365	93.365	116.398	93.150	94.872	95.518
10	99.393	100.254	120.919	96.594	99.393	101.545
15	100.684	102.406	117.044	100.900	103.483	104.344
30	104.774	106.066	126.946	104.344	106.066	109.510
45	106.496	107.788	130.821	106.066	108.864	110.156

Curva estándar.	
Concentración (µg/mL)	Absorbancia (ABS)
4.04	0.151
6.06	0.233
8.08	0.302
10.1	0.383
12.12	0.465
14.14	0.543

Coefficiente de correlación	0.9998
Pendiente	0.0387
Ordenada al origen	-0.0057

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lista de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. 2022. [Citado el 14 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55780/OPSHSSMTCOVID19220010\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55780/OPSHSSMTCOVID19220010_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
2. Preguntas y respuestas sobre la dexametasona y la COVID-19. (s/f). Who.int. Recuperado el 12 de enero 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-dexamethasone>
3. Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people. Our World in Data. [Internet]. 2020. [Citado: 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
4. Datos Abiertos Dirección General de Epidemiología. Secretaria de Salud. [Internet]. 2022. [Citado: 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>
5. INSTITUTO MEXICANO PARA LA COMPETITIVIDAD A.C. EL MERCADO DE MEDICAMENTOS EN MÉXICO: retos y oportunidades [Internet]. imco.org.mx. 2021 [citado el 15 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://imco.org.mx/wp-content/uploads/2021/02/20200224\\_El-Mercado-de-Medicamentos-2021\\_documento.pdf](https://imco.org.mx/wp-content/uploads/2021/02/20200224_El-Mercado-de-Medicamentos-2021_documento.pdf)
6. Rodríguez-Saavedra, Lennin, Cruz-Aranda, Luis, Cruz-Julca, Claudia, & Alva-Plasencia, Pedro. (2021). Calidad biofarmacéutica e intercambiabilidad de medicamentos. *Ars Pharmaceutica* (Internet), 62(3), 315-327. Epub 27 de septiembre de 2021. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v62i3.15917>
7. Huayanay-Falconí, Leandro. (2012). Bioequivalencia en medicamentos. *Revista Médica Herediana*, 23(4), 221-222. Recuperado en 26 de agosto de 2022, de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2012000400001&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2012000400001&lng=es&tlng=es).
8. World Health Organization. Proposal to Waive the In Vivo Bioequivalence Requirements for the Model List of Essential Medicines Immediate Release, Solid Oral Dosage Forms. In WHO Expert Committee On Specifications for

- Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Technical Report Series N° 937. Annex 8. Geneva: World Health Organization; 2006.p.391- 437.
9. WHO. Multisource (Generic) Pharmaceuticals Products: Guidelines On Registration Requirements to Establish Interchangeability. In WHO Expert Committee On Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fortieth Report. Geneva, World Health Organization, 2006. Technical Report Series, N° 937. Annex 7:347-390.
  10. Patel J, Aneja K, Tiwari R. A review on bioavailability and bioequivalence trials and its necessity. Int J Pharmacy Pharm Sci. 2010; 2(3): 1-8.
  11. Ramirez, Camilo. Control de calidad en la industria farmacéutica. Pontifica Universidad Católica del Ecuador, 2015. [Citado el 16 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle>
  12. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Parámetros de calidad de comprimidos. Universidad Nacional del Rosario, 2015. [Citado el 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.fbioyf.unr.edu.ar/evirtual/content>
  13. Domínguez Reboiras Miguel Ángel. Química. La ciencia básica: la ciencia básica. Editorial Paraninfo; 2006
  14. L. S. Goodman, A. Gilman, & L. L. Brunton, Eds. Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics (L. S. Goodman, A. Gilman, & L. L. Brunton, Eds.) [Internet]. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill Medical; 2008 [citado el 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://muhammaddian.files.wordpress.com/2016/03/goodman-gilmans-manual-of-pharmacology-and-therapeutics-2008-0071443436.pdf>
  15. Juárez-Olguín H, Sandoval-Ramírez DE, Guillé-Pérez QA. Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños [Internet]. Medigraphic.com. 2009 [citado el 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2009/apm091f.pdf>
  16. Jung Cook H, Anda Jáuregui G de, Rubio Carrasco K, Mayet Cruz L. Comparación de perfiles de disolución: Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de  $f_2$ . Rev mex cienc farm [Internet]. 2012 [citado el 12 de enero de 2022]; 43(3):67–71. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000300007](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300007)

17. Products TF in P. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos [Internet]. Org.mx. [citado el 15 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n1/v42n1a3.pdf>
18. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 12a Ed. México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2018.
19. Doile MM, Fortunato KA, Schmücker IC, Schucko SK, Silva MAS, Rodrigues PO. Physicochemical properties and dissolution studies of dexamethasone acetate-beta-cyclodextrin inclusion complexes produced by different methods. AAPS PharmSciTech [Internet]. 2008 [citado el 12 de enero de 2022]; 9(1):314–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18446497/>
20. Agilent Technologies. Libro de Consulta de sistemas de disolución. EEUU: Agilent Technologies. 2017
21. US Pharmacopoeia Convention, Inc. United States Pharmacopoeia 41/ National Formulary 36. Rockville, MD: U.S Pharmacopeial Convention, Inc. 2018. Versión en inglés y español.
22. Fretes S VM. Comparison of the dissolution profiles of tablets of Lamotrigine 100mg traded in Paraguay. Rev Salud Pública Parag [Internet]. 2016 [citado el 12 de enero de 2022]; 6(2):46–51. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/905096/46-51.pdf>
23. Secretaria de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Diario oficial de la Federación, México, 20 de septiembre de 2013.
24. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, Estados Unidos Mexicanos; DOF, 05 de febrero 2016, Disponible en: <http://sidofqa.segob.gob.mx/notas/5424575>

25. Center for Drug Evaluation, Research. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata [Internet]. Fda.gov. 2018 [citado el 12 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
26. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5; 133(9):1015-24.
27. Ministerio de Sanidad. Información científica-Técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Secretaría de Estado de Sanidad. 2021. [Internet]. Acceso 12 de enero de 2022. Disponible en <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
28. Coronavirus | Human Coronavirus Types | CDC [Internet]. [citado 12 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
29. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kv R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An update. *Cureus* 2020; 12:e7423. <https://doi.org/10.7759/cureus.7423>.
30. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:221-236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
31. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montolla AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia: *Medicina & Laboratorio* 2020; 24; 3: 183-205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
32. Gorbalenya ABS, Baric R, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, Haagmans B, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5:536–44. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z
33. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies:

- structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866:165878. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878.
34. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell.* 2020; 182:1284–94 e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.07.012
35. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity.* 2020; 52:583–9. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007.
36. Organización Mundial de la Salud (OMS). Secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 con fines de salud pública. Orientaciones provisionales; OMS; 2021. Acceso 12 de enero 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338892>
37. World Health Organization (WHO). Coronavirus. Sinopsis.WHO. 2022. Acceso 12 enero 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab>
38. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report–86. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Acceso 12 de enero 2022. Disponible en [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200415-sitrep-86-covid-19.pdf?sfvrsn=c615ea20\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200415-sitrep-86-covid-19.pdf?sfvrsn=c615ea20_6).
39. Díaz-Castrillón FJ T-MAI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina & Laboratorio.* 2020; 24(3):183–205.
40. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted?WHO. 2021. Acceso 12 enero 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
41. Guan Wj, Ni Zy, Hu Y, Liang Wh, Ou Cq, He Jx, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. [Epub ahead of print] Acceso 12 de enero 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
42. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506. [Epub ahead of print] Acceso 12 de enero 2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

43. Ramos González, M. I., Carreto Binaghi, L. E., & Salcedo Chávez, M. (2020). Métodos diagnósticos. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33(s1), 33–41. <https://doi.org/10.35366/96669>
44. Segundo tratamiento oral para COVID-19 autorizado para uso de emergencia controlada. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. [Internet] 2022. [Citado: 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/segundo-tratamiento-oral-para-covid-19-autorizado-para-uso-de-emergencia-controlada?idiom=es>
45. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7:11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
46. Martínez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2020. [Epub ahead of print] Acceso 12 de enero 2022. <https://doi.org/10.1128/AAC.00399-20>.
47. PROSPECTO DEXAMETASONA KERN PHARMA 4 mg/ml SOLUCION INYECTABLE EFG [Internet]. Aemps.es. [citado el 12 de enero de 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/67455/Prospecto\\_67455.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/67455/Prospecto_67455.html)
48. Juárez García, Olga Elvira. Modificación al método analítico para la cuantificación de dexametasona (tabletas) en la prueba de disolución por HPLC Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM Ciudad de México 1998
49. Baena Y, Ponce de León LF. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas* 2008; 37: 18–32.
50. Sofía Ochoa Sánchez. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA EN LA SOLICITUD DE UNA BIOEXENCIÓN. [Trabajo de fin de grado]. Madrid: Facultad de farmacia universidad complutense; febrero de 2018.
51. European Medicines Agency. Informe de evaluación de conformidad con el artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83 / CE. 24 de octubre de 2011 [citado el 12 de enero de 2022]. Disponible en:



[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/dexamethasone-alapis-article-29-referral-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/dexamethasone-alapis-article-29-referral-assessment-report_en.pdf)

52. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A. C. (CNQFB). Guía de validación de métodos analíticos [Internet]. CNQFB; 2002 [citado el 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/246365849/Guia-Para-Validacion-de-Metodos-Analiticos-CNQFB-2002>
53. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. Dissolution testing and acceptance criteria for immediate-release solid oral dosage form drug products containing high solubility drug substances guidance for industry [Internet]. Fda.gov. 2018 [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Dissolution-Testing-and-Acceptance-Criteria-for-Immediate-Release-Solid-Oral-Dosage-Form-Drug-Products-Containing-High-Solubility-Drug-Substances-Guidance-for-Industry.pdf>
54. Jiménez Nicolás Y. Repositorio de Tesis DGBSDI: Estudio de perfiles de disolución a  $\text{pH}=6.8$  de dos productos comerciales conteniendo dexametasona cuantificados por HPLC [Internet]. [México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2010 [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000661407>
55. Fonseca, J. C., & Garzón López, P. (2017). Efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemida. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 46(2). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v46n2.67958>
56. González Chávez, L., González Herrera, Y., Castiñeira Díaz, M., Alonso Jiménez, E., Moya Jure, M., & Iraizoz Colarte, A. (2002). Diseño y evaluación de nuevas formulaciones de tabletas de acetato de cortisona (25 mg). *Revista cubana de farmacia*, 36(1), 7–14. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152002000100001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152002000100001)
57. Musa, H., Sule, Y. Z., & Gwarzo, M. S. (2011). Assessment of physicochemical properties of metronidazole tablets. *Innovareacademics.in*. Recuperado el 31 de marzo de 2023, de <https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol3Suppl3/773.pdf>