



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO IN VITRO DE PRODUCTOS
COMERCIALES CONTENIENDO
CARBAMAZEPINA.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
LIDIA PERALTA ZARATE



MEXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

ESTUDIO IN VITRO DE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO
CARBAMAZEPINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

LIDIA PERALTA ZÁRATE

MÉXICO, D.F.

2002

JURADO ASIGNADO

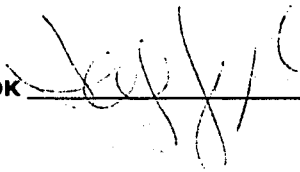
PRESIDENTE: Dra. HELGI HELEN JUNG COOK
VOCAL: M. en C. SOFIA MARGARITA RODRÍGUEZ ALVARADO
SECRETARIO: M. en C. JOSE MANUEL MORALES HERNÁNDEZ
1er SUPLENTE: M. en C. LUIS JESÚS GARCIA AGUIRRE
2do SUPLENTE: M. en C. LIZ JANNET MEDINA REYES

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

LABORATORIO DE BIOFARMACIA, DEPARTAMENTO DE FARMACIA, CONJUNTO E
FACULTAD DE QUÍMICA

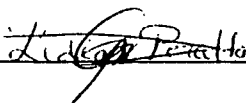
ASESOR DEL TEMA:

Dra. HELGI HELEN JUNG COOK



SUSTENTANTE:

LIDIA PERALTA ZÁRATE



*Atesora cada momento que vivas; y ese tesoro
tendrá mucho más valor si lo compartes con
alguien especial, lo suficientemente especial como
para dedicarle tu tiempo... y recuerda que el tiempo
no espera por nadie.*

*Desde que tengo memoria, tú has estado junto a mí para
apoyarme darme confianza y ayudarme.*

*Tú has sido la persona que siempre he respetado tan fuerte tan
sensible tan hermosa...*

Y todavía hoy, tú eres todo lo que una madre debe ser.

*Siempre has aportado estabilidad en el seno de nuestra
familia, con tus risas, tus lágrimas y tu amor.*

*Lo que soy hoy día te lo debo a ti y deseo que sepas que te
aprecio, te agradezco y te quiero más de lo que puedan
expresar mis palabras*

*Por esto y muchas cosas más...
GRACIAS MAMÁ.*

GRACIAS

A Dios por crear la vida, un mundo maravilloso y poder ser parte de él.

A la personita que me dio la vida, el ser mas importante para mi quien siempre ha estado conmigo, guiándome, por toda la confianza y apoyo recibido y por haberme encausado a luchar por mis ideales a mi Mamá María. Gracias por todo, Te Amo.

A la persona que forma parte de todo lo que soy y por estar siempre conmigo mi padre Isidro.

A mis hermanitos que son lo máximo además de excelentes personas y con los que he compartido los buenos, malos y peores momentos de mi vida los quiero un ch..... mucho: Seve (Eres el hermano ideal que pude tener gracias por todo tu apoyo para todas y cada una de las actividades y proyectos que he realizado, bueno pero como que ya va siendo hora que te dediques a tu vida no?), Teno (Por que siempre hay un consejo de tu parte), Arturito (Por toda la nobleza que tienes y por enseñarme a ser paciente para conseguir nuestros anielos), Chucho (Te quiero un chorrísimo, el bebé de la familia aunque eres súper especial y bueno ya vez que si pude) y a Martha (por ser mi hermana).

Por todo los momentos que compartimos como familia, estudiantes, desveladas, peleas y más....

A la familia Fernández Solís por el apoyo incondicional recibido en los momentos en que uno siente que el mundo ha terminado, es especial a Lupita (siempre estas cuando te he necesitado). T.Q.M.

A mis más queridas amigas Maguie y Lilia por que representan el valor de la amistad incondicional, por todo lo que hemos vivido, compartido y disfrutado juntas.

A Elizabeth Hernández (El ser más noble y desinteresado que haya conocido, gracias por ser como eres, por tu amistad y tan bien por darme asilo político sino nunca hubiera llegado a clase de 7:00 no crees ya vez que siempre me gusta dormir 5 minutos más).

A Elsa Peñalosa (Por tu amistad y por todo lo que compartimos en clase y también por los enojos por que no?).

A Verónica Contreras (Mi amiguita que siempre llegaba un poquito más tardécito, apoco no?, amiga mía te quiero un chorro y donde quiera que te encuentres, siempre te recuerdo si quieres me puedes chantajear sabes toda mi vida, bueno casi toda, gracias por tu madurez y por todas la terapias psicológicas, políticas, sociales, morales y más....sino yo creo que si me hubiera cortado las venas con galletas de animalitos remojadas en leche no crees?).

A Alejandra Durán por tu sinceridad y por el hecho de haberte conocido, por enseñarme a no complicarme tanto la vida (finalmente hay cosas, personas y/o situaciones que no merecen tanta atención y otras tantas que lo valen todo verdad?).

Carmen M, Miriam E. Roberta A., Roberto F, Vicky, Lupita, Manuel, gracias por compartir conmigo su estancia en la Maravillosa Facultad de Química.

Marisela Herrera gracias por todo tu apoyo y perdón por tantas molestias (No lo vuelvo hacer te lo prometo, sale?).

A la Dra. Helgi por todo su apoyo brindado, paciencia, confianza y tiempo invertido en la realización del presente trabajo.

A la Maestra Margarita por su disposición incondicional para poder concluir este trabajo.

Al Maestro Manuel Morales por soportarme dentro y fuera de las aulas de estudio, (pero la pesadilla termino, espero) y sobre todo por el apoyo moral, matemático, estadístico, psicológico, social y demás para concluir con este trabajo.

A José Zamudio Por todas tus enseñanzas, tus consejos, por hacerme ver la vida de otra manera, por todo el apoyo recibido durante la elaboración de este trabajo, pero sobre todo por el hecho de haberte conocido y compartido tantos y tantos momentos juntos y...

*Para todos ellos y más
Mil Gracias.*

Lidia Peralta Z.

ÍNDICE

CAPITULO	PAGINA
INDICE DE TABLAS	i
I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
II. GENERALIDADES	3
2.1 DETERMINACIÓN DE ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN	5
2.2 METODOS PARA ESTABLECER LOS CRITERIOS DE DISOLUCIÓN PARA PRODUCTOS GENERICOS	6
2.3 CORRELACION IN VITRO-IN VIVO	6
2.4 COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCIÓN	7
2.5 MONOGRAFIA DE LA CARBAMAZEPINA	9
2.6 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA	13
2.7 ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN	14
III. PARTE EXPERIMENTAL	17
3.1 EQUIPO	18
3.2 REACTIVOS	18
3.3 LOTES A EVALUAR	18
3.4 CONTROL DE CALIDAD DE LOS PRODUCTOS	19
3.4.1 ENSAYO DE IDENTIDAD	19
3.4.2 VALORACIÓN	19
3.4.3 UNIFORMIDAD DE DOSIS	20
3.4.4 TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	20
3.4.5 DUREZA	20
3.4.6 FRIABILIDAD	21
3.4.7 VARIACIÓN DE PESO	21
3.5 PERFIL DE DISOLUCIÓN	21
3.5.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANÁLITICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CBZ EN EL MEDIO DE DISOLUCIÓN	21
3.5.1.1 LINEARIDAD DEL SISTEMA	21
3.5.1.2 PRECISIÓN DEL SISTEMA	23
3.5.1.3 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA	25
3.5.1.4 INTERFERENCIA DEL FILTRO	25
3.5.1.5 PERFILES DE DISOLUCIÓN	25
3.5.1.6 PERFIL DE DISOLUCIÓN POR EL METODO DE POOL	26

IV. RESULTADOS	27
4.1 ENSAYO DE IDENTIDAD	28
4.2 UNIFORMIDAD DE DOSIS	28
4.3 VALORACIÓN	29
4.4 VARIACIÓN DE PESO REPORTADO COMO VALOR PROMEDIO Y EL COEFICIENTE DE VARIACIÓN.	29
4.5 TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN PARA CADA UNO DE LOS LOTES EVALUADOS	30
4.6 FRIABILIDAD INDICADA COMO PORCENTAJE DE PERDIDA EN PESO	30
4.7 DUREZA REPORTADO COMO VALOR PROMEDIO Y DESVIACIÓN ESTANDAR.	30
4.8 ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN	31
4.8.1 VALIDACIÓN DEL METODO ANALÍTICO	31
4.8.1.1 LINEARIDAD DEL SISTEMA ANALITICO PARA CUANTIFICAR CBZ EN EL MEDIO DE DISOLUCIÓN	31
4.8.1.2 PRECISIÓN DEL SISTEMA EN UN MISMO DIA REPORTADO COMO PROMEDIO, DESVIACIÓN ESTANDAR Y COEFICIENTE DE VARIACIÓN.	32
4.8.1.3 PRECISIÓN DEL SISTEMA ENTRE DIAS	33
4.8.1.4 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA	35
4.8.1.5 INFLUENCIA DEL FILTRO DE TEFLÓN	35
4.9 PERFILES DE DISOLUCIÓN	35
4.10 PERFIL DE DISOLUCIÓN POR EL METODO DE POOL	36
4.11 COMPARACIÓN DE RESULTADOS DEL METODO DE MUESTREO CONVENCIONAL Y POOL	37
V. ANÁLISIS DE RESULTADOS	40
5.1 CONTROL DE CALIDAD DE LOS LOTES EVALUADOS.	41
5.2 ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN.	42
5.2.1 VALIDACIÓN DEL METODO ANALÍTICO	42
5.2.2 PERFILES DE DISOLUCIÓN.	42
5.2.3 METODO DE POOL	43
VI. CONCLUSIONES	45
VII. BIBLIOGRAFÍA	47
APÉNDICE	51

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS Y FIGURAS	PAGINA
TABLA 1. RESULTADOS DE UNIFORMIDAD DE DOSIS DE LOS LOTES EVALUADOS	28
TABLA 2. RESULTADOS DE VALORACIÓN DE LOS LOTES BAJO ESTUDIO	29
TABLA 3. RESULTADOS DE VARIACIÓN DE PESO DE LOS LOTES BAJO ESTUDIO	29
TABLA 4. RESULTADOS DE DESINTEGRACIÓN DE LOS LOTES BAJO ESTUDIO.	30
TABLA 5. RESULTADOS DE FRIABILIDAD DE LOS LOTES BAJO ESTUDIO.	30
TABLA 6. RESULTADOS DE DUREZA DE LOS LOTES EN ESTUDIO.	30
TABLA 7. LINEALIDAD DEL SISTEMA ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CBZ EN SOLUCIÓN DE LAURIL SULFATO DE SODIO AL 1 % EN UN RANGO DE 1-30 µG/ML.	31
TABLA 8. PRECISIÓN DEL SISTEMA EN UN MISMO DÍA.	32
TABLA 8A. FACTOR DE RESPUESTA PARA PRECISIÓN DEL SISTEMA EN UN MISMO DÍA	33
TABLA 9. PRECISIÓN DEL SISTEMA PARA CUANTIFICAR CBZ EN DOS DÍAS DIFERENTES.	34
TABLA 9A. FACTOR DE RESPUESTA PARA PRECISIÓN DEL SISTEMA ENTRE DÍAS	34
TABLA 10. RESULTADOS DE ESTABILIDAD DE LA MUESTRA	35
TABLA 11. RESULTADOS DE LA INFLUENCIA DEL FILTRO	35
TABLA 12. % DISUELTO DE CBZ A DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO.	36
TABLA 13. % DISUELTO DE CBZ A DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO POR EL MÉTODO DE POOL.	36
TABLA 13A. % DISUELTO DE CBZ POR EL METODO DE MUESTREO CONVENCIONAL Y DE POOL.	37
TABLA 14. VALORES PROMEDIO DEL % DISUELTO DE CBZ A LOS 60 MIN.	42
TABLA 15. FACTOR DE SIMILITUD DE LOS LOTES EN ESTUDIO CBZ6 COMO REFERENCIA.	43
TABLA 16. % DISUELTO DE CBZ A LOS 60 MIN. POR EL MÉTODO DE POOL.	44
TABLA 17. FACTOR DE SIMILITUD PARA LOTES EVALUADOS POR EL MÉTODO DE POO	44
FIG. 1 GRÁFICA PARA LA LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CBZ	31
FIG. 2 GRÁFICA DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS LOTES EN ESTUDIO MÉTODO CONVENCIONAL.	38
FIG.3 GRÁFICA DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS LOTES EN ESTUDIO MÉTODO DE POOL.	39

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Con la modificación de la Ley General de Salud en México se sentaron las bases para que el Reglamento de Insumos para la Salud incluyera los requisitos de incorporación de medicamentos al catálogo de genéricos intercambiables con el mismo principio activo, forma farmacéutica, concentración, potencia, vía de administración que compruebe que sus perfiles de disolución o bioequivalencia son lo más cercanos al del fármaco innovador, y finalmente en marzo de 1998 se dieron a conocer las pruebas y procedimientos a cumplir para demostrar que un producto es intercambiable.

Actualmente en México se cuenta con una gran cantidad de productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo pero elaborados por diferentes fabricantes como es el caso de una cadena de farmacias de medicamentos similares que anuncian que el medicamento "es lo mismo pero más barato", pero estos productos ¿Garantizan la misma calidad, seguridad y eficacia que el medicamento innovador?.

En el presente trabajo se evaluó la Carbamazepina que es un producto fabricado en forma de tabletas por diferentes laboratorios. Este es un principio activo con muy baja solubilidad por lo que se requiere una buena formulación así como llevar un estricto control de proceso para garantizar la calidad del producto.

Con base en lo anterior se llevo a cabo el presente trabajo cuyos objetivos fueron:

- Evaluar la calidad de los productos comerciales conteniendo carbamazepina como único principio activo.
- Utilizar los resultados de la prueba de perfil de disolución para evaluar la similitud de los productos.
- Realizar una comparación de los resultados obtenidos utilizando el método de muestreo convencional y el método de Pool.

II. GENERALIDADES

La disolución es el proceso por el cual un sólido con características de solubilidad relativamente razonables entra en solución. ⁽²³⁾

La velocidad de disolución se define como la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase líquido - sólido, temperatura y composición del solvente y puede considerarse como un tipo de reacción en la cual existe una transferencia de materia entre el sólido y el disolvente. ⁽¹⁷⁾

La absorción de fármacos a partir de una forma de dosificación sólida (oral) va a depender de la liberación de la sustancia farmacéutica del producto farmacéutico, de la disolución o solubilización del fármaco en condiciones fisiológicas y de la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal.

La prueba de disolución in vitro para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata, como son las tabletas puede usarse para:

1. Evaluar la calidad de lote a lote de un producto farmacéutico.
2. Guiar el desarrollo de nuevas formulaciones.
3. Garantizar la calidad del producto después de ciertos cambios como modificaciones a la formulación, durante el proceso de manufactura y al escalamiento del proceso de fabricación.

Los datos de disolución in vitro generalmente se obtienen de lotes que han sido utilizado en estudios piloto clínicos o de biodisponibilidad así como de otros estudios realizados durante el desarrollo del producto. Para productos genéricos las especificaciones in vitro deben establecerse con base en un perfil de disolución.

Asimismo para que un fármaco pueda ser absorbido es necesario que pase a través de las membranas, es por ello que en ultimas fechas se ha propuesto la siguiente clasificación biofarmacéutica con base a la solubilidad y permeabilidad de un fármaco. ⁽²²⁾

Clase 1: Fármacos de alta solubilidad alta permeabilidad

Clase 2: Fármacos de baja solubilidad alta permeabilidad

Clase 3: Fármacos de alta solubilidad baja permeabilidad

Clase 4: Fármacos de baja solubilidad baja permeabilidad

Esta clasificación puede utilizarse como base para establecer especificaciones de disolución in vitro y puede predecir la probabilidad de obtener una correlación in vitro-in vivo exitosa.

2.1 DETERMINACIÓN DE ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN ⁽²²⁾

Las especificaciones de disolución in vitro se establecen para asegurar la consistencia de lote a lote y para identificar problemas de biodisponibilidad. En el caso de un producto farmacéutico genérico, las especificaciones para la prueba de disolución por lo general son iguales que las del medicamento innovador, estas especificaciones se confirman probando la disolución del producto farmacéutico genérico que presenta una bioequivalencia aceptable, si la prueba de disolución del producto genérico es sustancialmente diferente al del producto innovador y los datos in vivo son aceptables, se debe establecer una especificación de disolución distinta para el producto genérico y esta se debe cumplir durante toda su vida de anaquel.

A continuación se mencionan las tres categorías de especificaciones de la prueba de disolución para productos farmacéuticos de liberación inmediata.

1. Especificaciones de un solo tiempo de muestreo
 - ✓ Como una prueba de Control de Calidad rutinaria para productos farmacéuticos que se disuelven rápidamente y que son altamente solubles.
2. Especificaciones de dos tiempos de muestreo
 - ✓ Para caracterizar la calidad del producto farmacéutico
 - ✓ Como prueba de Control de Calidad rutinaria para cierto tipo de productos farmacéuticos, ej. un producto farmacéutico de disolución lenta y poco soluble en agua.
3. Comparación de perfiles de disolución
 - ✓ Para aceptar la igualdad de productos en los que se han realizados ciertos cambios.
 - ✓ Para exentar del requerimiento de bioequivalencia para potencias mas bajas de una forma de dosificación.

En el futuro un método de dos tiempos de muestreo podría ser útil para caracterizar un producto farmacéutico y servir como especificación de control de calidad.

2.2 METODOS PARA ESTABLECER LAS ESPECIFICACIONES DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN PARA PRODUCTOS GENERICOS ⁽²²⁾

Existen diferentes criterios dependiendo si existe ó no una prueba oficial para el producto farmacéutico. A continuación se presentan las recomendaciones de la FDA.

1. Prueba de Disolución disponible en la USP para el producto farmacéutico. En este caso la prueba de disolución de Control de Calidad será la prueba descrita en la USP.
2. Prueba de Disolución no disponible en la USP para productos farmacéuticos, pero existe una prueba disponible para el producto innovador. En este caso se recomienda realizar el perfil de disolución utilizando el método propuesto por el producto innovador a intervalos de 15 minutos para los productos de prueba e innovador.
3. Prueba de Disolución no disponible en la USP ni publicada por el producto innovador. En este caso se recomienda realizar pruebas de disolución comparativas en los cuales se evalúa el producto innovador y el de prueba bajo una diversidad de condiciones lo cual incluye: Diferentes medios de disolución (pH 1 - 6.8), adición de tensoactivos y uso del aparato 1 y 2 con diferentes condiciones de agitación.

CASOS ESPECIALES

- ✓ Prueba de disolución de dos puntos: Para fármacos poco solubles en agua se recomienda efectuar la prueba de disolución empleando más de un punto en el tiempo de muestreo para control de calidad de rutina.
- ✓ Prueba de disolución de dos etapas: Para reflejar con mayor exactitud las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, en esta prueba de disolución se puede emplear fluido gástrico simulado con y sin pepsina ó en fluido intestinal simulado con y sin pancreatina y con ello determinar la calidad entre lotes siempre y cuando se mantenga la bioequivalencia.

2.3 CORRELACION IN VITRO-IN VIVO ⁽²²⁾

El valor de la disolución como una herramienta de control de calidad para predecir el comportamiento in vivo de un producto farmacéutico es importante cuando existe una correlación in vitro - in vivo. En este caso la prueba in vitro sirve como una herramienta para distinguir entre productos farmacéuticos aceptables y no aceptables, los productos aceptables serán bioequivalentes mientras que los productos inaceptables no lo serán. Para lograr una correlación in vitro – in vivo se debe disponer de por lo menos tres lotes que difieran en el comportamiento in vivo e in vitro.

2.4 COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCIÓN⁽⁵⁾

En fechas recientes las pruebas y especificaciones de disolución de un solo punto se han empleado para evaluar los cambios durante el escalamiento, el sitio de fabricación, de componentes, en equipo y proceso. Para cambios mas relevantes, se recomienda una comparación de perfiles de disolución en condiciones idénticas para el producto antes y después de los cambios .

Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en virtud de: 1) La similitud de todo el perfil y 2) La similitud en cualquier punto del tiempo de muestreo de disolución. La comparación de perfiles de disolución puede llevarse a cabo utilizando un método dependiente ó independiente del modelo.

Enfoque de modelo independiente usando el factor de similitud: Este método simple, modelo independiente emplea dos factores para comparar los perfiles de disolución: El factor de forma (f1) que determina el porcentaje de diferencia entre las dos curvas en cada tiempo de muestreo y es una medida del error relativo entre las dos curvas y el factor de similitud (f2) que como su nombre lo indica evalúa la similitud entre dos curvas.

El factor de similitud (f₂) es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas.

A continuación se presentan las formulas que representan estos factores:

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \right\} \times 100$$

Donde n es el numero de puntos en el tiempo, R_t es el valor de disolución del lote de referencia en el tiempo t y T_t es el valor de disolución del lote de prueba en el tiempo t.

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{0.5} \times 100 \right\}$$

Donde n es el No. de tiempos de muestreo, R_t es el porcentaje disuelto al tiempo t del producto innovador y P_t es el porcentaje disuelto al tiempo t del medicamento de prueba.

GENERALIDADES

Para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deben aproximarse a cero y los valores de f_2 deben estar cerca de 100. Por lo general valores de f_1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f_2 mayores que 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y en consecuencia del comportamiento de los productos de prueba y de referencia.

Este método modelo independiente es el más adecuado para la comparación de perfiles de disolución cuando se cuenta con tres a cuatro puntos de muestreo.

2.5 MONOGRAFIA DE LA CARBAMAZEPINA (9,18,19)**NOMENCLATURA**

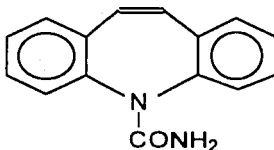
Nombre genérico: Carbamazepina

Nombre químico: 5h-dibenzo (b,f) azepina-5-carboxamida, 5-carbamoil-5H- dibenzo (b,f) azepina 2,3: 6,7- Dibenazepina-1- ácido carboxílico, amida.

Peso molecular: 236.26

Formula Empírica: C₁₅H₁₂N₂O

Formula Estructural:



Sinónimos: Tegretol, Tegretal, Neugeron, Carbazina.

DESCRIPCIÓN:**APARIENCIA**

Cristales blancos o ligeramente blancos

SOLUBILIDAD

Prácticamente insoluble en agua, soluble en alcohol, acetona y propilenglicol.

PUNTO DE FUSIÓN

189 –193 °C

ESTABILIDAD Y PRODUCTOS DE DESCOMPOSICIÓN

La Carbamazepina es un fármaco relativamente estable a temperatura ambiente, pero se recomienda que el fármaco se conserve en frascos protegidos de la luz y la humedad.

CARBAMAZEPINA

La carbamazepina es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la epilepsia. Es un fármaco que deriva de las dibenzacepinas que en los últimos años se ha utilizado como timoregulador especialmente en aquellos casos refractarios a los psicofármacos típicos. En Estados Unidos se utiliza también como tratamiento selectivo de las neuralgias del trigémino y del glossofaríngeo. En Europa se emplea como antiepléptico.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: La absorción de la carbamazepina por vía oral es aceptable pero lenta en relación a otros fármacos ya que depende de su solubilidad acuosa limitada, la concentración plasmática máxima se encuentra a las 12 horas, después de una dosis oral única. La ingestión de alimentos no influye significativamente en la cantidad de fármaco absorbido.

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en el estado estacionario se alcanzan en el plazo de 1 a 2 semanas aproximadamente dependiendo de la dosificación y la duración del tratamiento.

Distribución: El fármaco se distribuye con rapidez en todos los tejidos, tiene la capacidad de atravesar todas las barreras apareciendo en distintos líquidos biológicos, se une a las proteínas plasmáticas en una proporción de 70 a 80%, la concentración fármaco en el líquido cefalorraquídeo y la saliva es proporcional a la formación de fármaco libre. Se ha comprobado que las concentraciones en la leche materna son equivalentes a 25 a 60% de los correspondientes niveles plasmáticos. La carbamazepina atraviesa la barrera placentaria. Asumiendo que la absorción de la carbamazepina es completa, el volumen aparente de distribución varía entre 0.8 y 1.9 lt./kg.

Eliminación: La vida media promedio de eliminación de la carbamazepina es de 36 horas después de una dosis oral única, mientras que tras la administración repetida es solamente de 16 a 24 horas en promedio dependiendo de la duración del tratamiento. Lo cual se debe a que la carbamazepina autoinduce su propio metabolismo.

La vida media de eliminación del metabolito 10,11-epóxido en el plasma es de unas 6 horas después de administrar dosis orales únicas del propio epóxido. Debido a una mayor eliminación de la carbamazepina

en niños puede ser que estos requieran dosis más altas (en mg/kg) que los adultos.

FARMACODINAMICA

Como antiepiléptico, su espectro de acción abarca: crisis epilépticas parciales simples y complejas crisis epilépticas tonicoclónicas generalizadas y combinaciones de estos tipos de epilepsia. En estudios clínicos se ha administrado en régimen monoterápico a pacientes con epilepsia en especial a niños y adolescentes reportándose una acción psicótropa, incluido un efecto benéfico sobre los síntomas de ansiedad y depresión, así como un descenso de la irritabilidad y agresividad. Algunos estudios han reportado efectos equívocos o negativos respecto a las capacidades cognoscitivas y psicomotoras, dependiendo también de las dosis utilizadas. En otros casos se han observado efectos benéficos sobre la atención y la capacidad cognoscitiva y memoria. Como neurotrópico, la carbamazepina es eficaz para una serie de trastornos neurológicos, ya que previene el dolor en la neuralgia del trigémino; en el síndrome de deshabitación al alcohol eleva el umbral convulsivo rebajado y mejora los síntomas de privación como: hiperexcitabilidad, temblor, entre otros, en la diabetes insípida central reduce el volumen de orina y alivia la sensación de sed. Como psicotrópico es eficaz en los trastornos afectivos, para tratar la manía, para prevenir los trastornos maniaco-depresivos.

A la fecha no se conoce exactamente el mecanismo de acción de la carbamazepina. Se sabe que la CBZ estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitatorios. Es posible que el bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje sea el principal mecanismo de acción de la carbamazepina.

TERATOGENICIDAD

En experimentos realizados con animales (ratones, ratas, conejos), la administración oral de carbamazepina durante la organogénesis dio lugar a un aumento de la mortalidad embrionaria a dosis diarias que causaban toxicidad en las madres (más de 200 mg/kg de peso corporal al día, es decir, 10 a 20 veces la posología usual en el ser humano). En ratas hubo indicios de aborto con 300 mg/kg de peso corporal al día.

Los fetos de rata próximos a término mostraban retraso del crecimiento también con dosis tóxicas para las madres. No hubo pruebas de un potencial teratogéno en las tres especies animales ensayadas, pero

en un estudio efectuado con ratones, la carbamazepina (40 a 240 mg/kg de peso corporal al día por vía oral) causó defectos principalmente dilatación de los ventrículos cerebrales.

En mujeres embarazadas que padezcan epilepsia este fármaco deberá administrarse con sumo cuidado empleando las dosis eficaces mínimas y se recomienda vigilar los niveles plasmáticos. Se deberán valorar los beneficios potenciales del medicamento frente a los riesgos posibles, en particular durante los tres primeros meses de la gestación.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En tratamientos prolongados los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, vértigo, ataxia, diplopía y visión borrosa.

Otros efectos son: náusea, vómito, toxicosis hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, eosinofilia, linfadenopatía y esplenomegalia), puede haber complicaciones tardías del tratamiento como son la retención de agua, con disminución de la osmolalidad y concentración de Na^+ en plasma.

A nivel gastrointestinal la sintomatología cursa con náuseas, vómitos, epigastralgia, cólicos intestinales y finalmente diarrea. El Hígado es una víscera diana de la toxicidad y de los efectos secundarios de la CBZ por lo que se han descrito Hepátopatías colostáticas y hepatocelulares con elevación de transaminasas y bilirrubina.

En riñón se han constatado oligurias, necrosis tubulares y nefritis intersticiales aunque de forma rara y esporádica.

Entre otros se mencionan también temblores, confusión, casos de agitación, depresión y síncope.

INTERACCIONES

Esta contraindicado su administración conjunta con verapamil, por sus efectos cardiotoxicos, así como con antidepresivos tricíclicos, alcohol, IMAOs y analgésicos narcóticos (propoxifeno), también presenta interacción con antibióticos macrólidos (Tipo eritromicina y troleandomicina), la cual puede ser tóxica.

La CBZ inhibe la acción de los anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, corticoides e inclusive a la misma difenilhidantoina por lo que se debe evitar su uso con estos fármacos.

Los barbitúricos limitan y en ocasiones inhiben la acción de la CBZ.

2.6 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

Orawan Silpakit, Montri Amornpichetkoon y Sming Kaojarern realizaron un estudio comparativo de biodisponibilidad y eficacia clínica de la carbamazepina en pacientes con epilepsia.

El estudio consistió en comparar la biodisponibilidad de tres marcas genéricas de CBZ en forma farmacéutica tabletas con el producto innovador Tegretol en 18 pacientes adultos de un hospital psiquiátrico los cuales estaban bajo terapia con CBZ por un tiempo mínimo de 5 meses antes de participar en el estudio.

Se tomaron 10 muestras de sangre de cada paciente una vez alcanzado un estado estable y se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: Concentración máxima, tiempo medio para alcanzar la concentración máxima y área bajo la curva.

En los resultados obtenidos no se encontró ninguna diferencia estadística entre las cuatro marcas de CBZ en cuanto a los parámetros farmacocinéticos sin embargo al realizar la comparación de área bajo la curva solo dos de los productos se encontraron en el rango de 80 – 120% en relación al innovador, por lo cual se concluyó que solo dos marcas genéricas de tabletas de Carbamazepina (Carmapine y Carzepine) demostraron biodisponibilidad equivalente al del producto innovador (Tegretol) en el grupo de pacientes adultos con epilepsia.⁽¹²⁾

H.Jung y colaboradores después de evaluar los perfiles de disolución de tres productos mexicanos de CBZ con respecto al producto innovador (Tegretol) en 4 diferentes medios de Disolución HCl 0.1 N , fluido gástrico simulado, fluido intestinal simulado y agua conteniendo 1% de lauril sulfato de sodio (método USP), y se evaluó la bioequivalencia en doce voluntarios sanos (20-30 años de edad y peso de 60-80 kg) de acuerdo a un diseño de cuadrado latino. Los sujetos fueron informados del propósito, protocolo y riesgos del estudio.

Los sujetos no tomaron ningún otro medicamento ni alcohol 14 días antes ni durante el estudio. Ellos fueron divididos en 4 grupos al azar y cada sujeto se le administró una sola dosis de 400 mg de cada producto a intervalo de 2 semanas, fueron colectadas muestras de sangre a 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 48.0, 72.0, 96.0, y 120.0 hrs después de administrado el fármaco.

Los productos prueba en este estudio mostraron diferencias significativas en la concentración plasmática máxima y en el área bajo la curva ($p < 0.05$).

Pocos estudios han determinado la correlación in vitro in vivo de productos de CBZ. Kaneniwa et. Al. (1984) muestra correlación in vitro/ in vivo entre tiempos in vitro para disolver el 30, 50 60 y 80 % y la constante de la velocidad de absorción in vivo usando 2 L de fluido gástrico como medio de disolución y 100 rpm. Neuvonen (1985) en estudios de velocidad de disolución de tabletas de CBZ usando el método de canastillas de USP 1 L de HCl 0.1 N y 100 rpm y encontró buena concordancia entre la velocidad de absorción de CBZ in vivo y velocidad de Disolución de las tabletas in vitro.⁽¹⁰⁾

2.7 ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN

John R. Crison, Vinod P. Shah, Jerome P. Skelly y Gordon L. Amidon, Desarrollaron un modelo de difusión convectiva alternativo el cual describe la disolución facilitada por micelas basándose en el transporte por difusión convectiva de un soluto libre y de la unión fármaco-micela. Este modelo es aplicado a la disolución de la Carbamazepina en solución acuosa de lauril Sulfato de Sodio bajo condiciones hidrodinámicas definidas en un disco rotatorio.

La velocidad de la disolución intrínseca de CBZ en soluciones de lauril sulfato de sodio fue medida para estudiar el transporte de difusión convectiva de un fármaco unido a micelas utilizando un disco rotatorio.

Para poder obtener el modelo alternativo que describe la disolución por micelas se basan en modelos ya existentes como el modelo de Difusión y difusión convectiva del cual obtienen 2 ecuaciones: una describe la difusión efectiva para facilitar la disolución por micelas en disco rotatorio y otra describe un factor de reacción.

El modelo convencional y el alternativo se basan en las mismas suposiciones fundamentales y sólo difieren en su interpretación de la capa de límite de difusión. En este estudio al aplicar el modelo

alternativo se observó que al aumentar la concentración micelar a 2% con solución del lauril sulfato de sodio aumentó la disolución aproximadamente 6 veces y la solubilidad aproximadamente 20. Esta diferencia entre el aumento de la solubilidad y disolución se atribuye al transporte total de ambos. Al aumentar la solubilidad a 20 y al disminuir la difusión efectiva del complejo fármaco-micela a 3, la disolución se aumento en 6 veces. Cabe mencionar que estos cálculos se pueden realizar directamente de los datos de disolución por regresión lineal. En base a estos resultados, el nuevo modelo para la difusión efectiva y factor de reacción es un método práctico por estimar coeficientes de difusión micelar y la disolución de un fármaco bajo condiciones hidrodinámicas definidas en un disco rotatorio.⁽¹⁷⁾

Girard, Millan, Jung, Torres Llevaron a cabo un estudio con 10 lotes de tabletas de carbamazepina conteniendo 200 mg de principio activo en el que se evaluó la influencia del pH y el medio de disolución en la liberación de productos comerciales utilizando el aparato de disolución que marcaba la USP XXII. El estudio se llevo a cabo evaluando 4 medios diferentes (Ácido clorhídrico 0.1 N, fluido gástrico simulado, fluido intestinal simulado y solución acuosa de lauril sulfato de sodio al 1%) En todos los productos evaluados se observo la disolución más rápida al utilizar como medio de disolución Lauril sulfato de sodio al 1 %, sin embargo al utilizar el fluido intestinal simulado como medio de disolución se presento una mejor diferenciación entre los productos.

La cinética de disolución demostró que los productos se liberaron mediante un proceso de primer orden y no se encontró correlación entre la velocidad de disolución y el tiempo de desintegración de los productos.⁽¹⁶⁾

E. Ochoa y colaboradores realizaron un trabajo para aumentar la velocidad de disolución de la CBZ. Ellos prepararon diferentes sistemas utilizando el fármaco puro y un polímero (polivinilpirrolidona). Los sistemas fueron obtenidos por diferentes técnicas: mezclado, molienda y evaporación de solvente.

Técnica de mezclado: Mezclando fármaco y un polímero.

Técnica de molienda: Molienda de fármaco y polímero por 2 h en un molino redondo.

Técnica de evaporación de solvente: El Polímero fue suspendido en una solución de CBZ 1% m/v (Etanol: acetona) y secado por 15 minutos. El solvente fue evaporado en un rotaevaporador a 50°C en un baño de agua.

Se realizaron perfiles de disolución para cada sistema y para la CBZ pura utilizando la técnica de la USP XXIII modificada y el aparato 2. El estudio se llevo a cabo en condiciones Sink. Las muestras contenían 30 mg de CBZ y se colocaron en 5000 mL de agua destilada a 37°C. El análisis se llevo a cabo espectrofotométricamente a 285 nm.

En los resultados se observa un aumento de la velocidad de disolución al utilizar los diferentes sistemas con respecto al fármaco puro, los sistemas preparados utilizando las técnicas por mezclado y molienda muestran una mayor disolución comparado con el fármaco puro y el sistema utilizando la técnica por evaporación de solvente presenta una disolución menor del fármaco en comparación con los sistemas de mezclado y molienda.⁽¹¹⁾

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 EQUIPO

- Espectrofotómetro Shimadzu UV 1601 modelo UV1601 serie 6012IR
- Balanza analítica Sartorius modelo AZ10P serie 40040065
- Disolutor Vankel VK700
- Fragilizador ESM-SA
- Probador de dureza Holland Modelo C50
- Desintegrador TEMSA modelo JTR-01

3.2 REACTIVOS

- Sustancia de referencia: Estándar secundario de Carbamazepina lote:14213 al 100.1% donado por Laboratorios Armstrong.
- Alcohol etílico absoluto (J.T. Baker)
- Alcohol metílico anhidro R. A. (Mallinckrodt)
- Agua destilada
- Lauril sulfato de sodio R.A. (SIGMA)

3.3 LOTES A EVALUAR

Para llevar a cabo el presente trabajo se evaluaron 7 lotes diferentes conteniendo 200 mg de CBZ como principio activo en forma farmacéutica tabletas provenientes de diferentes laboratorios, que en algunos casos fueron donados por el laboratorio que lo fabrica y en otras se adquirieron directamente en la farmacia.

Los productos a estudiar fueron los siguientes:

- 2 lotes de Carbazina (Laboratorio Psicofarma S.A. de C.V.), identificados como **CBZ1 y CBZ2**
- 2 lotes de Carbalan (Farmacia Aurrera), identificados como **CBZ3 y CBZ4**
- 1 lote de Neugeron (Armstrong Laboratorios de México, S.A. de C.V.), identificado como **CBZ5**
- 1 lote de Tegretol (Novartis Farmacéutica S.A. de C.V.), innovador identificado como **CBZ6**
- 1 lote de Carpin (Farmacias similares), identificado como **CBZ7**

3.4 CONTROL DE CALIDAD DE LOS PRODUCTOS

Se realizaron las siguientes pruebas de control de Calidad a los lotes a evaluar.

- Ensayo de Identidad
- Valoración
- Uniformidad de dosis
- Tiempo de desintegración
- Dureza
- Friabilidad
- Variación de peso

3.4.1 ENSAYO DE IDENTIDAD¹

Para realizar la prueba de identidad se procedió a preparar cada una de las muestras de los lotes a evaluar y de la solución de referencia como lo indica la prueba de la valoración y se realizó con cada una de ellas un barrido en el rango de ultravioleta utilizando celdas de 1 cm y como blanco de ajuste etanol.

3.4.2 VALORACIÓN¹

Solución de referencia: Pesar aproximadamente 15 mg de la sustancia de referencia colocar en un matraz volumétrico de 25 ml añadir 1 ml de Etanol para disolver la Carbamazepina y llevar al aforo con etanol, agitar para homogeneizar. De esta solución tomar una alícuota de 5 ml y llevar a un matraz volumétrico de 250 ml, llevar al aforo con etanol y agitar para homogeneizar. Esta solución contiene 12 µg/ml de CBZ.

Solución de la muestra: Pesar 20 tabletas y determinar el peso promedio, moler hasta tener un polvo fino, mezclar para homogeneizar. Del polvo obtenido, pesar el equivalente a 60 mg de CBZ (se realizó por triplicado), transferir a un matraz Erlenmeyer, adicionar 25 ml de etanol, poner a ebullición. La mezcla caliente se agita por 10 minutos con ayuda de un agitador magnético cubriendo el matraz con un vidrio de reloj. Filtrar la solución por papel filtro recibiendo el filtrado en un matraz volumétrico de 100 ml (Lavar el matraz Erlenmeyer y el filtro con varias porciones de etanol caliente). Posteriormente llevar al aforo con etanol y agitar para homogeneizar.

De esta solución tomar una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar al aforo con etanol, agitar para homogeneizar.

Procedimiento Determinar las absorbancias de la solución de referencia y de la muestra a 287 nm utilizando como blanco Etanol y calcular la cantidad de CBZ de la muestra con la siguiente ecuación:

$$\text{mg de CBZ}_{\text{muestra}} = C \times D \left(\frac{A_m}{A_s} \right)$$

C = Concentración del estándar

D = Factor de dilución

A_m = Absorbancia de la muestra

A_s = Absorbancia del estándar

El valor obtenido relacionarlo con el peso promedio por tableta y la cantidad de CBZ indicada en el marbete el cual corresponde al 100 %.

3.4.3 UNIFORMIDAD DE DOSIS³

Esta prueba se puede llevar a cabo ya sea por el método de variación de masa ó uniformidad de contenido. Para este caso en particular se utilizó el método de variación de masa ya que el contenido de Carbamazepina por unidad (tableta) es mayor a 50 mg. Para ello se pesaron individualmente y con exactitud 20 tabletas y al obtener el resultado de la valoración y se calculo el % de Carbamazepina de cada una de las tabletas.

3.4.4 TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN^{1,2}

Preparar el Desintegrador colocando en el vaso agua destilada a 37 °C como medio de inmersión y en cada uno de los tubos del Desintegrador colocar una tableta, accionar el equipo y a partir de ese momento tomar el tiempo en el cual se desintegran todas las tabletas.

3.4.5 DUREZA^{7,8}

Colocar una tableta en el equipo probador de dureza y al accionarlo medir la dureza de acuerdo a la presión que es necesaria para romper la tableta y registrarla en el equipo en Kg/cm², para llevar a cabo esta prueba se emplearon 10 tabletas por lote.

3.4.6 FRIABILIDAD^{7,8}

Tomar 10 tabletas y eliminar el polvo de la superficie con ayuda de una brocha, pesarlas, colocarlas en el fragilizador, accionar el equipo durante 4 minutos equivalente a 100 revoluciones, y pesar nuevamente las tabletas. Calcular el porcentaje de pérdida por abrasión, tomando como 100% el peso inicial de las tabletas, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final}) \times 100}{\text{Peso inicial}}$$

3.4.7 VARIACIÓN DE PESO³

Pesar con exactitud 20 tabletas de forma individual y calcular la desviación estándar relativa.

3.5 PERFIL DE DISOLUCIÓN ^(15,25)

3.5.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANÁLITICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CBZ EN EL MEDIO DE DISOLUCIÓN SEGÚN NORMA OFICIAL MEXICANA NOM 177-SSA1-1998.

Antes de llevar a cabo las pruebas de perfil de disolución, se validó el método analítico para cuantificar la Carbamazepina en solución de lauril sulfato de sodio al 1%.

Los parámetros a evaluar fueron los siguientes:

3.5.1.1 LINERIDAD DEL SISTEMA:

Preparación del medio de disolución:

Solución de lauril sulfato de sodio al 1%: Se pesaron con exactitud 10.000g de lauril sulfato de sodio se incorporo a un vaso de precipitados, se le adicionaron 250 ml de agua destilada para solubilizar el lauril sulfato de sodio se incorporo a un matraz volumétrico de 1000 ml y se llevo al aforo con agua destilada (cuidando de no hacer espuma).

Preparación de la Curva de Calibración: Se efectuaron tres pesadas independientes de aproximadamente 0.0200 g de sustancia de referencia (estándar) de Carbamazepina, cada una de ellas se transfirió a un matraz de 200 ml. Se adicionó 1 ml de metanol para disolver el estándar y se procedió llevar al aforo con medio de disolución, obteniendo una solución estándar de 100 µg/ml de CBZ. Posteriormente se procedió a realizar la curva de calibración efectuando las siguientes diluciones:

ml de solución St. de CBZ	Aforo (ml)	Concentración (µg/ml)
1	100	1
1	50	2
2	50	4
4	50	8
5	50	10
4	25	16
5	25	20
3	10	30

Se midió la absorbancia a 287.0 nm utilizando como blanco medio de disolución y se calculo la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de correlación.

La linealidad del sistema queda demostrada cuando se obtenga un coeficiente de regresión mayor ó igual a 0.99, $r^2 > = 0.98$ y el error relativo debido a la regresión no mayor al 2 % .

El error relativo debido a la regresión se calcula empleando los siguientes parámetros estadísticos:

$$\sum x = n(x_1 + x_2 + \dots + x_i)$$

$$\sum y = y_{11} + y_{12} + \dots + y_{21} + y_{22} + \dots + y_{2n} + \dots + y_{i1} + \dots + y_{i2} + \dots + y_{in}$$

$$\sum x^2 = n(x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_i^2)$$

$$\sum y^2 = y_{11}^2 + y_{12}^2 + \dots + y_{21}^2 + y_{22}^2 + \dots + y_{2n}^2 + \dots + y_{i1}^2 + \dots + y_{i2}^2 + \dots + y_{in}^2$$

$$\sum xy = x_1(y_{11} + y_{12} + \dots + y_{1n}) + x_2(y_{21} + y_{22} + \dots + y_{2n}) + \dots + x_i(y_{i1} + y_{i2} + y_{in})$$

$$A = \sum y - B \sum x / n$$

$$B = n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y) / [n(\sum x^2) - (\sum x)^2]$$

Coefficiente de correlación

$$r = n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y) / \sqrt{[n(\sum x^2) - (\sum x)^2][n(\sum y^2) - (\sum y)^2]}$$

Error relativo debido a la regresión

$$S_{y/x,r} = \frac{\sqrt{\sum y^2 - A \sum y - B \sum xy / n - 2}}{y} \times 100 = CV$$

Donde:

t = No. De diluciones

n= Número de repeticiones de cada dilución de la solución patrón.

Σx = Sumatoria de los datos en x

Σy = Sumatoria de los datos en y

Σx^2 = Sumatoria de los datos al cuadrado en x

Σy^2 = Sumatoria de los datos al cuadrado en y

Σxy = Sumatoria del producto concentración-respuesta obtenida para cada para de datos

A= Ordenada al origen

B= Pendiente

r= Coeficiente de correlación

$S_{y/x,r}$ = Error relativo debido a la regresión

La linealidad queda determinada por los siguientes parámetros:

La pendiente que indica la magnitud en la que la variable Y cambia por cada unidad de incremento en X.

Ordenada al origen: Punto por donde la recta cruza el eje vertical.

Coeficiente de correlación (r) mide el grado de la relación lineal entre las variables X y Y.

3.5.1.2 PRECISIÓN DEL SISTEMA

Para obtener la precisión del sistema se calculo el coeficiente de variación a los datos de absorbancia obtenidos para cada una de las concentraciones de la curva de linealidad. También se determinó la precisión entre días al preparar curvas patrón en dos días diferentes.

Para obtener la precisión del sistema se calculó lo siguiente:

1) El factor de respuesta (f) de acuerdo a las siguientes formulas:

$$f = \frac{\text{Respuesta ó propiedad medida (y)}}{\text{Concentración patrón (x)}}$$

$$f_{11} = y_{11}/x_{11}$$

$$f_{12} = y_{12}/x_{12}$$

$$f_{1n} = y_{1n}/x_{1n}$$

$$f_{t1} = y_{t1}/x_{t1}$$

$$f_{t2} = y_{t2}/x_{t2}$$

$$f_{tn} = y_{tn}/x_{tn}$$

Calcular los siguientes parámetros:

$$\Sigma f = f_{11} + f_{12} + f_{1n} + \dots + f_{t1} + f_{t2} + f_{tn}$$

$$\Sigma f^2 = f_{11}^2 + f_{12}^2 + f_{1n}^2 + \dots + f_{t1}^2 + f_{t2}^2 + f_{tn}^2$$

$$\bar{f} = \Sigma f / N$$

Calcular el coeficiente de variación.

$$DE = \sqrt{N(\Sigma f^2) - (\Sigma f)^2 / (N-1)}$$

$$CV = DE / \bar{f} \times 100$$

Donde:

Σf = Sumatoria de factores

Σf^2 = Sumatoria de factores al cuadrado

\bar{f} = Media del factor

N = Número de diluciones por número de repeticiones de la linealidad del sistema

DE = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación.

3.5.1.3 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA

Se preparo una curva de calibración y se leyó su absorbancia a 287 nm usando como blanco medio de disolución. Posteriormente estas muestras se mantuvieron a luz y temperatura ambiente y se fueron realizando mediciones de absorbancias a los siguientes tiempos de 1,2,3 y 24 hrs. Con los datos obtenidos se calculó el coeficiente de variación.

3.5.1.4 INTERFERENCIA DEL FILTRO

Se prepararon muestras con concentraciones de 8.0 y 20.0 $\mu\text{g/ml}$ y se les midió la absorbancia a 287 nm, posteriormente con ayuda de una jeringa con un muestreador acoplado a un filtro de teflón de 0.45 μm de poro, perfectamente limpio y seco, se obtuvieron 3 filtrados de 3 ml de cada una de las muestras. Las muestras se leyeron a 287 nm utilizando como blanco de ajuste medio de disolución. Las muestras se leyeron nuevamente a las 2.0 hrs. Finalmente se determino el coeficiente de variación.

3.5.1.5 PERFILES DE DISOLUCIÓN

Los perfiles de disolución se llevaron a cabo como lo indica la prueba de Disolución de la FEUM 7^a utilizando el aparato II de la USP (paletas), Agitación de 75 revoluciones por minuto y como medio de disolución, solución de lauril sulfato de sodio al 1 %.

DESARROLLO: A cada uno de los vasos del disolutor se le adicionaron 900 ml de medio de disolución (cuidando de no generar espuma), una vez que el medio alcanzó la temperatura deseada ($37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$), se accionó el equipo y se adicionó una tableta a cada vaso, tomando como tiempo cero el momento en que se incorporó la tableta al vaso. Se tomaron alícuotas de 3 ml de cada uno de los vasos a los 10,20,30,45,60,90 y 120 minutos, con ayuda de una jeringa con muestreador acoplado a un filtro de teflón de 2.5 μm y se reemplazo la alícuota con medio de disolución a la misma temperatura. Las muestras obtenidas se colocaron en tubos de ensayo, de aquí se tomaron alícuotas de 1 ml de muestra con ayuda de una micropipeta y se depositaron en tubos de ensayo y se adicionaron 19 ml de medio de disolución con la ayuda de un dispensador, se agitaron para homogeneizar y se procedió a leer a 287 nm usando como blanco medio de disolución.

La concentración de CBZ disuelto en cada una de las muestras obtenidas a los diferentes tiempos de muestreo, se calculo empleando las formulas de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, con reposición del medio de disolución.

La curva de calibración se preparaba el día de la prueba.

3.5.1.6 PERFIL DE DISOLUCIÓN POR EL METODO DE POOL

El muestreo por el método de pool se realizó a los lotes: CBZ4, CBZ5, CBZ6 y CBZ7, utilizando el aparato II de la USP (paletas), Agitación de 75 revoluciones por minuto y como medio de disolución, solución de lauril sulfato de sodio al 1 %.

DESARROLLO: A cada uno de los vasos del disolutor se les adicionaron 900 ml de medio de disolución (cuidando de no generar espuma), una vez que el medio alcanzó la temperatura deseada ($37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$), se accionó el equipo y se adicionó una tableta a cada vaso, tomando como tiempo cero el momento en que se incorporó la tableta al vaso. De cada uno de los vasos se tomaron alícuotas de 3 ml a los 10,20,30,45,60,90 y 120 minutos, con ayuda de una jeringa con muestreador acoplado a un filtro de teflón de $0.45 \mu\text{m}$, se reemplazo la alícuota tomada con medio de disolución a la misma temperatura.

Las muestras obtenidas se colocaron en tubos de ensayo.

Las muestras obtenidas al mismo tiempo de muestreo se mezclaron de la siguiente manera: Se tomo una alícuota de 1 ml de cada una de ellas con ayuda de una micropipeta, se depositaron en un tubo de ensayo (pool), y se procedió a homogeneizar, de esta muestra se tomo una alícuota de 1 ml con ayuda de una micropipeta y se deposito en un tubo de ensayo posteriormente se le adicionaron 19 ml de medio de disolución con la ayuda de un dispensador, se agitó para homogeneizar y se procedió a leer a 287 nm usando como blanco de ajuste medio de disolución.

La concentración de CBZ disuelto en cada una de las muestras obtenidas a los diferentes tiempos de muestreo, se calculo empleando las formulas de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, con reposición del medio de disolución.

La curva de calibración se preparaba el día de la prueba.

IV. RESULTADOS

PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD**4.1 ENSAYO DE IDENTIDAD**

Los resultados obtenidos del ensayo de identidad demuestran que todos los productos analizados cumplen con la prueba.

4.2 UNIFORMIDAD DE DOSIS

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos para uniformidad de dosis, así como la desviación estándar para los lotes en estudio.

Tabla 1. Resultados de Uniformidad de Dosis de los lotes evaluados
% DE CARBAMAZEPINA

No. TABLETA	CBZ1	CBZ2	CBZ3	CBZ4	CBZ5	CBZ6	CBZ7
1	93.89	98.36	93.75	93.53	99.00	94.37	94.01
2	94.77	98.59	91.66	93.37	97.19	96.08	93.84
3	96.27	98.72	95.37	95.28	97.36	95.15	93.34
4	97.67	98.33	96.98	98.26	98.16	97.78	95.01
5	96.76	98.69	95.33	97.47	99.46	96.38	94.30
6	96.33	98.56	91.80	98.22	99.03	100.42	92.68
7	96.95	98.52	99.45	97.13	96.39	95.32	94.13
8	97.44	99.01	89.05	92.09	96.95	93.00	93.88
9	97.67	99.34	94.65	91.15	95.66	95.80	94.09
10	95.75	98.33	92.38	92.99	96.49	94.50	95.59
11	97.57	98.10	91.42	91.24	98.76	94.98	94.92
12	96.76	99.11	94.34	92.15	95.68	96.21	93.01
13	97.05	99.64	90.49	91.24	98.24	97.10	92.05
14	96.50	99.64	93.10	98.63	97.09	96.79	92.63
15	94.71	99.60	94.30	91.05	98.49	95.22	94.47
16	93.89	98.82	92.62	91.49	97.95	96.96	93.93
17	97.51	98.29	98.15	90.36	98.19	96.79	94.72
18	97.51	98.62	97.70	93.87	96.95	94.61	94.01
19	97.02	98.59	95.85	89.08	94.53	95.02	94.34
20	97.70	99.11	95.33	91.33	101.29	96.08	94.26
% C.V.	1.29	0.47	2.85	3.17	1.58	1.61	0.92

RESULTADOS

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos para la Valoración del producto como son: valores promedio y coeficiente de variación. Mientras que en la tabla 3 se encuentran los datos de variación de peso.

La tabla 4 muestra los resultados obtenidos para el tiempo de desintegración. Las tablas 5 y 6 muestran los datos obtenidos para friabilidad y dureza de los productos evaluados.

Tabla 2. Valoración de los lotes bajo estudio

LOTE	CONTENIDO DE CARBAMAZEPINA (%)
CBZ1	96.47
CBZ2	98.79
CBZ3	94.17
CBZ4	93.50
CBZ5	97.63
CBZ6	95.91
CBZ7	93.93

Tabla 3. Variación de Peso de los lotes bajo estudio

LOTE	PESO PROMEDIO	C.V. %
CBZ1	0.2962 g	1.29
CBZ2	0.3012 g	0.47
CBZ3	0.2744 g	2.85
CBZ4	0.2985 g	3.16
CBZ5	0.3623 g	1.58
CBZ6	0.2807 g	1.61
CBZ7	0.2257 g	0.92

Tabla 4. Resultados de Desintegración de los lotes bajo estudio.

LOTE	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (S)
CBZ1	120
CBZ2	120
CBZ3	30
CBZ4	60
CBZ5	60
CBZ6	30
CBZ7	30

Tabla 5. Resultados de Friabilidad de los lotes bajo estudio.

LOTE	FRIABILIDAD (%)
CBZ1	0.43
CBZ2	0.23
CBZ3	0.81
CBZ4	0.65
CBZ5	0.38
CBZ6	2.41
CBZ7	1.02

Tabla 6. Resultados de Dureza de los lotes en estudio.

LOTE	DUREZA (Kg/cm²)
CBZ1	15.06 + 0.52
CBZ2	16.57 + 1.34
CBZ3	10.14 + 1.81
CBZ4	7.29 + 1.06
CBZ5	8.00 + 0.53
CBZ6	4.00 + 0.46
CBZ7	7.82 + 1.18

4.8 ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN

4.8.1 VALIDACIÓN DEL METODO ANALÍTICO

4.8.1.1 LINEARIDAD DEL SISTEMA

En la tabla No.7 se presenta los resultados de la linealidad del sistema analítico para cuantificar CBZ en solución de lauril sulfato de sodio al 1% en un rango de 1-30µg/ml y en la figura 1 se muestra la grafica correspondiente a estos resultados.

Tabla 7. Linealidad del sistema analítico para la cuantificación de CBZ.

No.	CONCENTRACION (µg/ ml)	ABSORBANCIA A 287 nm			PROMEDIO
		CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	
1	1.0	0.051	0.050	0.049	0.050
2	2.0	0.102	0.103	0.100	0.101
3	4.0	0.198	0.198	0.199	0.198
4	8.0	0.394	0.391	0.390	0.391
5	10.0	0.493	0.492	0.494	0.493
6	16.0	0.786	0.783	0.791	0.786
7	20.0	0.986	0.981	0.983	0.983
8	30.0	1.470	1.470	1.489	1.476
	m	0.0482	0.0484	0.0492	0.0486
	b	0.0029	0.0022	-0.0015	0.0012
	r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999

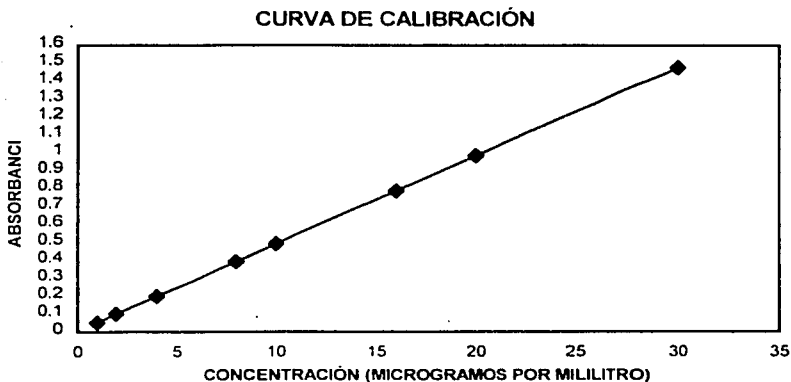


Fig. 1 Linealidad del sistema para la cuantificación de CBZ.

RESULTADOS

Se obtuvieron los siguientes resultados para el coeficiente de correlación y el error relativo debido a la regresión.

Coeficiente de correlación

$$r = 0.9999$$

Error relativo debido a la regresión

$$S_{y/x,r} = 1.9560$$

4.8.1.2 PRECISIÓN DEL SISTEMA EN UN MISMO DÍA REPORTADO COMO PROMEDIO, DESVIACIÓN ESTANDAR Y COEFICIENTE DE VARIACIÓN.

La tabla 8 muestra los resultados obtenidos para la precisión del sistema para cuantificar CBZ en un mismo día.

Tabla 8. Precisión del sistema en un mismo día.

No.	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ABSORBANCIA A 287 nm			PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	% C.V.
		CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3			
1	1.0	0.051	0.050	0.049	0.050	1.00×10^{-3}	2.00
2	2.0	0.102	0.103	0.100	0.101	1.50×10^{-3}	1.50
3	4.0	0.198	0.198	0.199	0.198	5.70×10^{-4}	0.29
4	8.0	0.394	0.391	0.390	0.391	2.08×10^{-3}	0.53
5	10.0	0.493	0.492	0.494	0.493	1.00×10^{-3}	0.20
6	16.0	0.786	0.783	0.791	0.786	4.00×10^{-3}	0.51
7	20.0	0.986	0.981	0.983	0.983	2.50×10^{-3}	0.25
8	30.0	1.470	1.470	1.489	1.476	1.00×10^{-2}	0.74

RESULTADOS

El factor de respuesta promedio obtenido para la precisión del sistema en un mismo día fue de 0.0495 y el coeficiente de variación de 1.44 %, los datos de los resultados para cada punto de la curva se muestran en la tabla 8A.

Tabla 8A. Factor de respuesta para precisión del sistema en un mismo día.

No.	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	FACTOR DE RESPUESTA			PROMEDIO
		CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	
1	1.0	0.051	0.050	0.049	0.050
2	2.0	0.051	0.052	0.050	0.051
3	4.0	0.050	0.050	0.050	0.050
4	8.0	0.049	0.049	0.049	0.049
5	10.0	0.049	0.049	0.049	0.049
6	16.0	0.049	0.049	0.049	0.049
7	20.0	0.049	0.049	0.049	0.049
8	30.0	0.049	0.049	0.050	0.049

4.8.1.3 PRECISIÓN DEL SISTEMA ENTRE DIAS

En la tabla 9 se presentan los resultados obtenidos para la precisión del sistema para la cuantificación de CBZ en dos días diferentes.

RESULTADOS

Tabla 9. Precisión del sistema para cuantificar CBZ en dos días diferentes.

No.	CONCENTRACIÓN (µg/ ml)	ABSORBANCIA A 287 nm		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	C.V. %
		DIA 1	DIA 2			
1	1.0	0.050	0.051	0.0498	0.00075	1.51
		0.049	0.050			
		0.050	0.049			
2	2.0	0.102	0.102	0.1010	0.00154	1.53
		0.100	0.103			
		0.099	0.100			
3	4.0	0.200	0.198	0.1985	0.00104	0.52
		0.199	0.198			
		0.197	0.199			
4	8.0	0.403	0.394	0.3956	0.00496	1.25
		0.397	0.391			
		0.399	0.390			
5	10.0	0.502	0.493	0.4961	0.00386	0.77
		0.497	0.492			
		0.499	0.494			
6	16.0	0.797	0.786	0.7900	0.00489	0.62
		0.792	0.783			
		0.791	0.791			
7	20.0	0.996	0.986	0.9868	0.00563	0.57
		0.991	0.981			
		0.984	0.983			
8	30.0	1.500	1.470	1.4736	0.01879	1.27
		1.467	1.470			
		1.446	1.489			

El factor de respuesta promedio obtenido para la precisión del sistema entre días fue de 0.0495 y el coeficiente de variación de 1.43 %, los resultados individuales se observan en la tabla 9A.

Tabla 9A. Factor de respuesta para precisión del sistema entre días.

No.	CONCENTRACIÓN (µg/ ml)	FACTOR DE RESPUESTA						PROMEDIO
		DIA 1			DIA 2			
		CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	
1	1.0	0.051	0.050	0.049	0.051	0.050	0.049	0.050
2	2.0	0.051	0.052	0.050	0.051	0.052	0.050	0.051
3	4.0	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
4	8.0	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049
5	10.0	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049
6	16.0	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049
7	20.0	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049	0.049
8	30.0	0.049	0.049	0.050	0.049	0.049	0.050	0.049

RESULTADOS

Los datos de estabilidad de la muestra durante 24 hrs a temperatura y luz ambiente se presentan en la tabla No. 10.

Tabla 10. Estabilidad de la muestra a temperatura y luz ambiente

No.	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ABSORBANCIA					PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	C.V. %
		Inicial	1 hora	2 horas	3 horas	24 horas			
1	2.0	0.101	0.102	0.103	0.105	0.101	0.1024	0.0016	1.63
2	8.0	0.398	0.400	0.399	0.400	0.397	0.3988	0.0013	0.32
3	16.0	0.793	0.794	0.793	0.796	0.792	0.7936	0.0015	0.19
4	20.0	0.993	0.996	0.996	0.999	0.998	0.9964	0.0023	0.23
5	30.0	1.479	1.490	1.484	1.492	1.500	1.4890	0.0080	0.53

En la tabla No. 11 se presentan los resultados de la influencia del filtro.

Tabla 11. Evaluación de la Influencia del filtro.

No.	CONC. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ABS.	ABS 1	ABS 2	ABS 3	PROMEDIO	DESV ST.	C.V. %
1	8.0	0.3877	0.3888	0.3899	0.3907	0.3892	0.0013	0.3300
2	20.0	0.9825	0.9705	0.9846	0.9893	0.9817	0.0080	0.8100

4.9 PERFILES DE DISOLUCIÓN

En la tabla 12 se presentan los resultados obtenidos de perfil de disolución reportados como promedio del por ciento disuelto de CBZ de cada uno de los lotes evaluados y en la figura 2 se muestran las curvas correspondientes.

RESULTADOS

TABLA 12 % DISUELTO DE CBZ A DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO.
EL VALOR ENTRE PARENTESIS CORRESPONDE AL % DE COEFICIENTE DE VARIACIÓN

TIEMPO	% DISUELTO DE CBZ (PROMEDIO)						
	CBZ1	CBZ2	CBZ3	CBZ4	CBZ5	CBZ6	CBZ7
10 min	81.28 (6.76)	76.91 (3.53)	69.15 (4.07)	59.97 (5.99)	52.46 (3.20)	53.59 (5.17)	52.27 (2.71)
20 min	85.11 (4.21)	87.24 (3.84)	81.42 (5.89)	72.97 (7.70)	64.38 (2.43)	61.78 (8.28)	71.04 (6.98)
30 min	86.56 (3.58)	89.05 (1.88)	83.21 (5.81)	78.22 (5.84)	69.47 (5.71)	64.76 (10.12)	79.83 (9.90)
45 min	89.98 (2.08)	91.38 (0.60)	87.55 (2.14)	81.59 (5.87)	78.73 (2.15)	71.60 (7.60)	85.10 (7.20)
60 min	91.42 (1.74)	92.48 (1.05)	89.06 (2.65)	83.54 (5.68)	82.97 (3.07)	75.84 (8.38)	89.74 (1.70)
90 min	92.70 (0.72)	93.60 (0.69)	90.91 (2.77)	82.88 (5.27)	88.36 (1.77)	79.55 (7.89)	91.85 (0.79)
120 min	93.74 (1.12)	91.94 (1.61)	89.46 (4.10)	88.94 (6.84)	92.43 (2.09)	79.60 (5.35)	70.32 (23.39)

4.10 PERFIL DE DISOLUCIÓN POR EL METODO DE POOL

En la tabla 13 se muestran los resultados obtenidos del porcentaje disuelto de CBZ utilizando el método de pool y en la figura 3 se observan las curvas correspondientes

TABLA 13 % DISUELTO DE CBZ A DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO POR EL METODO DE POOL

TIEMPO	LOTE	% DISUELTO DE CBZ			
		CBZ4	CBZ5	CBZ6	CBZ7
10 min		60.37	53.41	54.21	51.84
20 min		70.49	63.89	61.74	75.44
30 min		77.85	68.63	65.44	82.06
45 min		81.60	76.98	71.35	87.09
60 min		81.96	83.56	77.91	89.62
90 min		87.76	87.18	83.93	92.59
120 min		96.27	90.82	101.20	91.05

4.11 COMPARACIÓN DE RESULTADOS DEL METODO DE MUESTREO CONVENCIONAL Y POOL.

En la tabla 13A se muestran los resultados obtenidos para los lotes evaluados por el método de muestreo convencional y de pool, observándose resultados muy similares.

TABLA 13A % DISUELTO DE CBZ POR EL METODO DE MUESTREO CONVENCIONAL Y DE POOL

METODO	CONVEN	POOL	CONVEN	POOL	CONVEN	POOL	CONVEN	POOL
TIEMPO	CBZ4	CBZ4	CBZ5	CBZ5	CBZ6	CBZ6	CBZ7	CBZ7
10 min	59.97	60.37	52.46	53.41	53.59	54.21	52.27	51.84
20 min	72.97	70.49	64.38	63.89	61.78	61.74	71.04	75.44
30 min	78.22	77.85	69.47	68.63	64.76	65.44	79.83	82.06
45 min	81.59	81.60	78.73	76.98	71.60	71.35	85.10	87.09
60 min	83.54	81.96	82.97	83.56	75.84	77.91	89.74	89.62
90 min	82.88	87.76	88.36	87.18	79.55	83.93	91.85	92.59
120 min	88.94	96.27	92.43	90.82	79.60	101.20	70.32	91.05

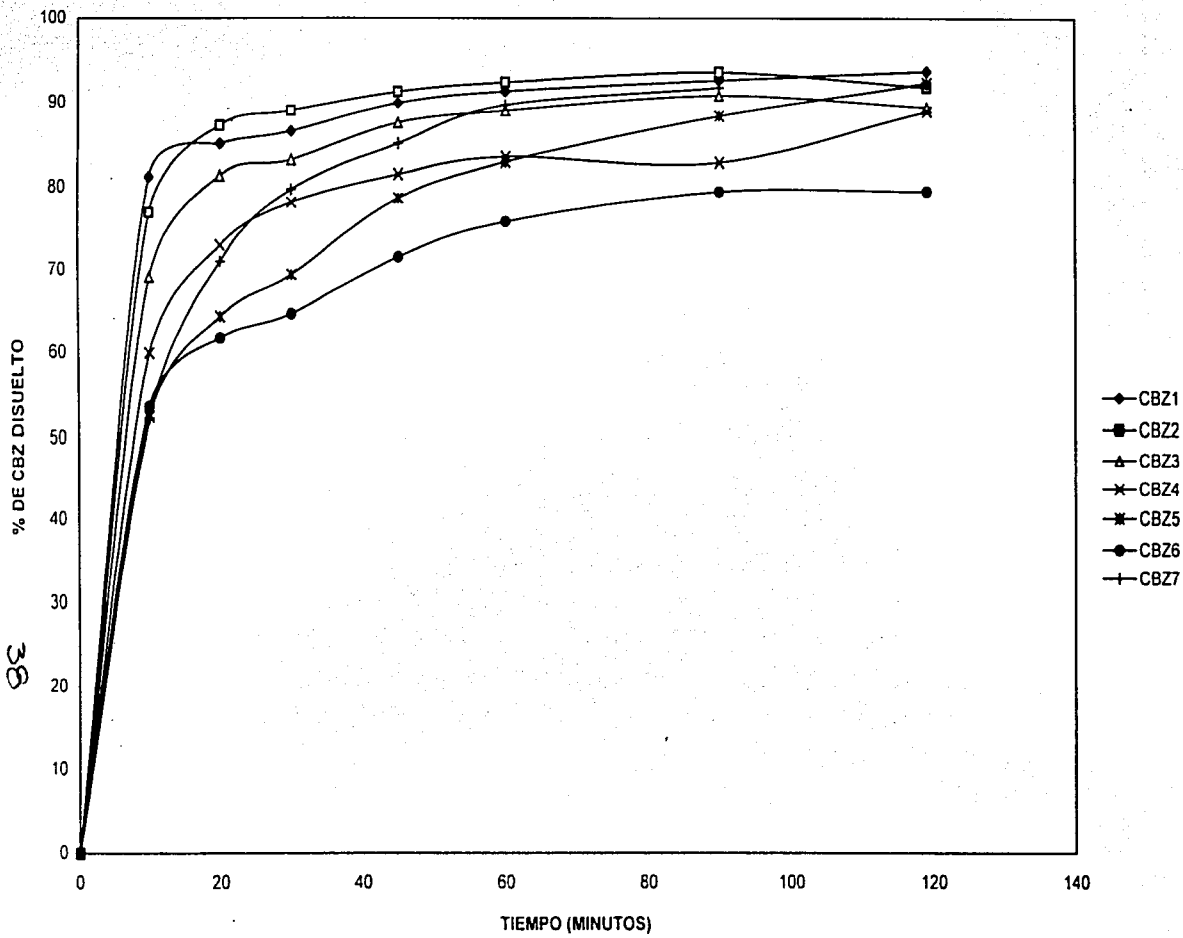


FIG.2 PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS LOTES CONTIENENDO 200 mg DE CBZ UTILIZANDO METODO CONVENCIONAL

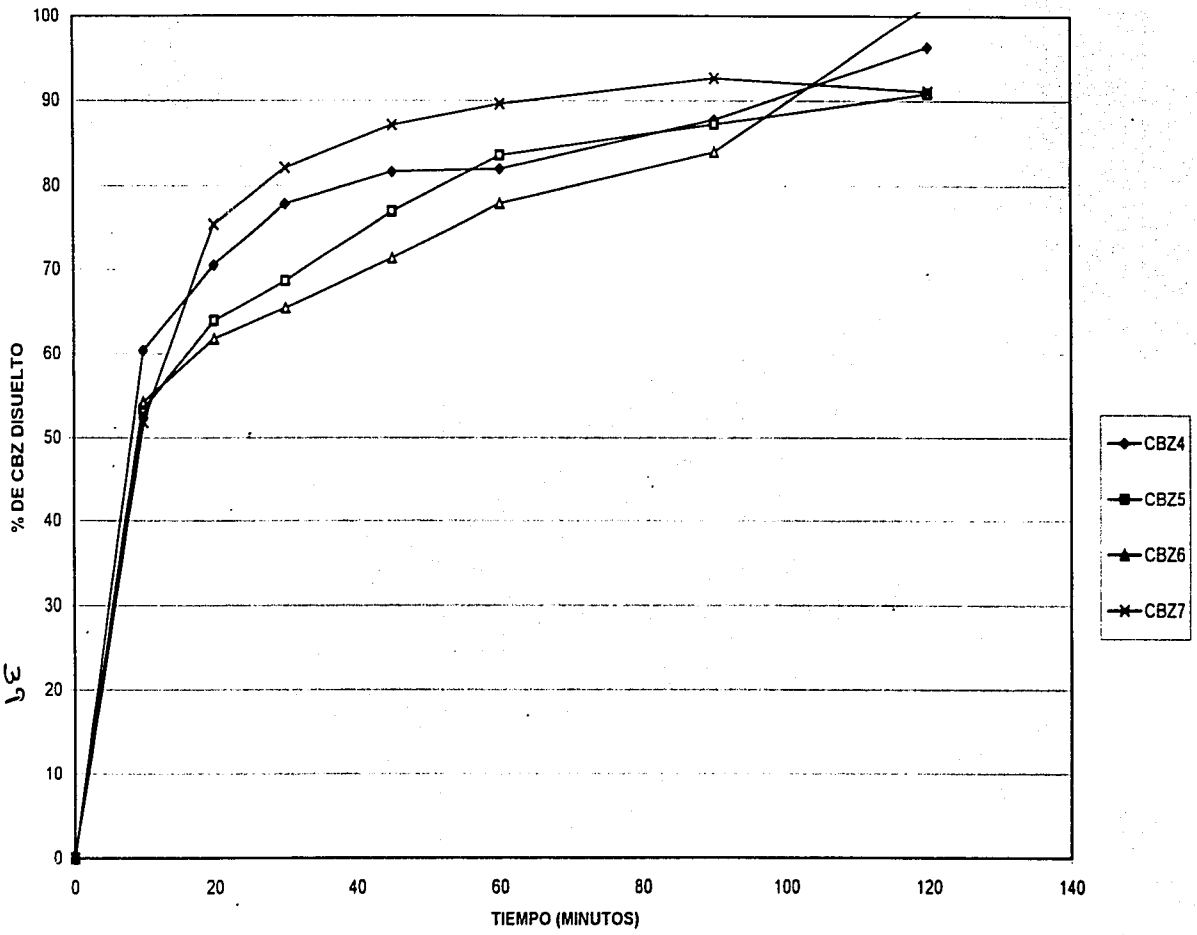


FIG 3 PERFILES DE DISOLUCION DE LOS LOTES EN ESTUDIO METODO DE POOL

V. ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1 CONTROL DE CALIDAD DE LOS LOTES EVALUADOS.

De los resultados de Control de Calidad se encontró lo siguiente:

Todos los lotes cumplieron con la prueba de identidad, así como con la prueba de uniformidad de contenido ya que como se muestra la tabla 1 los productos contienen entre 85.0 y 115.0 % de la cantidad de Carbamazepina indicada en el marbete y un coeficiente de variación menor a 6.0 %.

Al evaluar los resultados de contenido (tabla 2) se encontró que todos los lotes cumplieron las especificaciones que marca la Farmacopea Mexicana que indica que el valor debe de encontrarse entre 92.0 y 108.0 %.

Al analizar los datos de variación de peso (tabla 3) se encontró que todos los lotes cumplen con las especificaciones ya que la variación es menor al 2.0 % con excepción del lote de CBZ4 que presenta un coeficiente de variación de 3.16 %.

De acuerdo a los resultados de la tabla 4 todos los lotes a evaluar cumplen con la prueba de desintegración ya que los valores fueron menores a los 3 minutos que marca la Farmacopea Mexicana 6ª edición.

Para la prueba de friabilidad se especifica que la pérdida no debe ser mayor al 1.0 %. Los resultados de la tabla 5 muestran que el lote que no cumple con esta especificación es CBZ6 ya que el valor es de 2.41%. Todos los demás lotes cumplen con dicha prueba.

La prueba de Dureza marca que el valor debe encontrarse entre 4 y 10 Kg /cm². Como se observa en la tabla 6 los lotes que cumplen con esta especificación son CBZ4, CBZ5, CBZ6 y CBZ7, los lotes que no cumplen son: CBZ1, CBZ2 y CBZ3 ya que los valores son mayores a 10 Kg /cm².

5.2 ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN.

5.2.1 VALIDACIÓN DEL METODO ANALÍTICO

El método analítico utilizado para la cuantificación de CBZ resultó ser lineal en el intervalo de 1-30µg/mL, con un coeficiente de correlación = 0.9999 y un error relativo debido a la regresión de $S_{y/x,r} = 1.9560$, además fue preciso ya que se obtuvo una Desviación Estándar = 0.0007160 y un Coeficiente de Variación de 1.44 %. Al evaluar la precisión del método entre días se encontró una Desviación Estándar = 0.0007084 y un Coeficiente de Variación = 1.43 %.

Al evaluar la influencia del filtro, los coeficientes de variación fueron menores al 1.0 % lo cual indica que el filtro no influye en los resultados del perfil de disolución.

La muestra resultó ser estable a temperatura y luz ambiental durante 24 hrs ya que el coeficiente de variación de las muestras analizadas no fue mayor al 2.0 % como se observa en la tabla 10.

Con base a estos resultados se demuestra que este método analítico cumple con los criterios necesarios para ser empleado en la prueba de perfil de Disolución.

5.2.2 PERFILES DE DISOLUCIÓN.

La monografía de Carbamazepina especifica que debe disolverse más del 75 % a los 60 minutos. Al realizar los perfiles de disolución se observa que todos los lotes cumplen con esta especificación, a excepción de CBZ6 que como % promedio si cumple, pero no en sus resultados individuales como se muestra en la tabla 14.

TABLA No. 14 VALORES PROMEDIO DEL % DE CBZ DISUELTO A LOS 60 MIN.

LOTE	% DE CBZ POR UNIDAD A LOS 60 min.						PROMEDIO DE % DISUELTO DE CBZ
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	
CBZ1	92.88	92.84	92.02	88.65	91.41	90.73	91.42
CBZ2	92.73	92.67	92.44	90.80	93.84	92.41	92.48
CBZ3	89.48	93.09	88.28	86.73	86.87	89.90	89.06
CBZ4	83.56	91.03	82.72	85.48	76.49	81.96	83.54
CBZ5	83.73	78.13	82.18	84.73	84.79	84.24	82.97
CBZ6	83.69	69.73	79.00	68.47	81.34	72.84	75.84
CBZ7	91.60	91.02	87.63	88.40	89.50	90.30	89.74

Para ver si existe alguna semejanza entre los lotes estudiados con respecto al de referencia se calculo el factor de similitud f_2 (tabla 15) encontrándose los siguientes resultados:

TABLA No. 15 FACTOR DE SIMILITUD DE LOS LOTES EN ESTUDIO
CBZ6 COMO REFERENCIA.

LOTE	Factor de similitud
CBZ1	34.20
CBZ2	33.85
CBZ3	39.81
CBZ4	51.48
CBZ5	61.11
CBZ6	REFERENCIA
CBZ7	46.25

Al comparar los perfiles de disolución de cada uno de los lotes en estudio utilizando el factor de similitud y CBZ6 como lote de referencia se observa que los lotes CBZ4 y CBZ5 tienen valores de f_2 mayores a 50 lo cual demuestra la similitud de estos lotes con respecto al de referencia. Los lotes CBZ1, CBZ2, CBZ3, CBZ7 tienen valores de f_2 menores a 50 por lo que estos lotes no son similares al lote de referencia.

Dado que los lotes en estudio se disolvieron muy rápidamente no fue posible determinar el tiempo medio de disolución (TMD) para determinar las diferencias en la velocidad de disolución, ni la cinética de disolución.

5.2.5 METODO DE POOL

El perfil de disolución de los lotes CBZ4, CBZ5, CBZ6 Y CBZ7 se efectuó también utilizando el método de pool. De los resultados obtenidos se encontró que los perfiles de disolución por el método de "pool" (tabla 16) fueron muy parecidos a los obtenidos por el método convencional. Asimismo al comparar las figuras 2 y 3 se observa que la velocidad de disolución de lote de referencia CBZ6 es más lento con respecto a los demás lo cual concuerda con lo obtenido con el método tradicional.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

TABLA 16 % DISUELTO DE CBZ A LOS 60 MIN.

LOTE	% DE CBZ DISUELTO A LOS 60 min.
CBZ4	81.96
CBZ5	83.56
CBZ6	77.91
CBZ7	89.62

Con el fin de determinar si existe semejanza entre los lotes estudiados con respecto al de referencia CBZ6 utilizando dicho método se evaluó el factor de similitud. De los resultados que se muestran en la tabla 17 se puede observar que los lotes CBZ4 y CBZ5 tienen valores de f_2 mayores a 50 por lo que se demuestra su similitud con respecto al de referencia, el lote CBZ7 tiene un valor de f_2 menor a 50 por lo que este lote no resulta ser intercambiable con respecto al de referencia.

Al comparar los valores de f_2 obtenidos utilizando el método tradicional (tabla 15) con los del método de pool (tabla 17) se observa que con ambos métodos de muestreo se obtienen valores de f_2 semejantes.

TABLA 17 FACTOR DE SIMILITUD PARA LOTES EVALUADOS POR EL METODO DE POOL
CBZ6 LOTE DE REFERENCIA.

LOTE	Factor de similitud
CBZ4	55.14
CBZ5	63.36
CBZ6	REFERENCIA
CBZ7	45.70

VI. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en el presente trabajo se puede concluir:

- ❖ Los lotes de CBZ estudiados cumplieron con los requisitos que marca la farmacopea.
- ❖ El lote CBZ6 no cumplió con los requisitos de friabilidad y dureza.
- ❖ El método analítico utilizado para la cuantificación de CBZ en el medio de disolución fue lineal, preciso y específico en el intervalo de concentración estudiado, las muestras permanecieron estables durante 24 hrs a temperatura y luz ambiente y el filtro de teflón no interfiere en el estudio de disolución, por lo que es un método analítico confiable para la cuantificación de CBZ.
- ❖ Los lotes cumplieron con las especificaciones de disolución que marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- ❖ Los perfiles de disolución presentaron tendencias semejantes sin embargo el lote del innovador mostró una disolución más lenta.
- ❖ Los lotes CBZ4 y CBZ5 fueron similares al producto innovador mientras que CBZ1, CBZ2, CBZ3 y CBZ7 no cumplieron con el factor de similitud.
- ❖ El muestreo por el método de Pool puede ser un método alternativo al método de muestreo convencional ya que los resultados fueron semejantes, con ello se ahorraría tiempo y la prueba resultaría más económica.

VII. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5ª edición. Secretaria de Salud, México 1988 pp.1047-1048.
2. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6ª edición. Secretaria de Salud, México 1994 pp.957-958.
3. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición. Secretaria de Salud, México 2000, Tomo II, pp.1135-1138
4. Guía para la industria. Prueba de Disolución de formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata (parte I). Revista Mexicana de Ciencias farmacéuticas. 1998, Vol. 29(2), pp. 44-46.
5. Guía para la industria . Prueba de Disolución de formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata (parte II). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 1998, 29 (3), pp. 40-43.
6. Colegio Nacional de Q.F.B. A.C. Requisitos mínimos para la validación de métodos analíticos, México, 1986.
7. Rémington, Farmacia, Buenos Aires, Argentina, 1991, Ed. Médica Panamericana, pp. 885,1070, 1096,1518,1519,1639.
8. Helman S.F. Farmacotecnia Teórica y Práctica, México D.F. 1981, Ed. C.E.S.A, pp. 1740-1761.
9. Klaus Florey, Analytical Profiles of drug substances, Academic Press, 1980 Editorial board, vol.9
10. H: Jung, R.C. Milán, M.E. Girard, F. León, M.A, Montoya, Bioequivalence study of carbamazepine tablets: in vitro/In vivo correlation, International Journal or Pharmaceutics 152 (1997) 37-44.

11. E. Ochoa Machiste, P. Giunchendi, M. Setti, U. Conte. Characterization of carbamazepina in systems containing a dissolution rate enhancer, *International Journal of Pharmaceutics* 126 (1995) 65-72.
12. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepina in epileptic patients, *The Annals of Pharmacotherapy*, 1997 may Vo. 31. pp.548-552.
13. Tarun K., Mandal, Charles S. Chiao and Louis N. Ace., Evaluation of in vitro in vivo correlation utilizing a rotating basket – paddle dissolution apparatus, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(13) 1529-1543 (1995).
14. Vinod P. Shah, Phd, and Lawrence J., Lesko, Current challenges and future regulatory directions in vitro dissolution, *Drug Information Journal* vol. 29 pp.885-891, 1995,
15. Jeffrey W. Moore and Henry H. Flanner, Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharmaceutical Technology* Jun 1996, pp.64-67
16. Ma. Elena Girard, Rosa Millan S. Helgi Jung C., Samuel Torres D., Estudio de disolución de tabletas de carbamazepina, *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, volumen 27, numero 3(1996), pp.13-17.
17. Jhon R.Crison, Vinod P. Shah, Jerome P. Skelly and Gordon L. Amidon, Drug dissolution into micellar solutions: Development of a convective diffusion model and comparison to the film equilibrium model with application to surfactant-facilitated dissolution of carbamazepina, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.85 No.9 September 1996, pp.1005-1010.
18. Goodman y Gilman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, México, 1996 McGraw-Hill interamericana, 9ª edición, pp.504-506.
19. ,Rafael Cabrera Bonet, *Toxicología de los psicofármacos*, España, pp.339-342

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

20. Fernando D. Román, Innovación y desarrollo farmacéutico , Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.,1990,pp.118-129.
21. J.M. Aiache, J.Ph Devissaguei, Biofarmacia, Ed. El Manual Moderno, México, D.F. pp.163-175,327-337.
22. Guidance for industry, Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) August 1997.
23. Hamed M. Abdou. Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence, Pennsylvania, Eva, 1989 Edt.MACK, p.p. 11-16 cap.3
24. NOM-EM-003-SSA1-1998. Medicamentos genéricos intercambiables criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados. Diario oficial 25 de marzo de 1998.
25. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario oficial de la federación del 7 de mayo de 1999.

APÉNDICE

PERFILES DE DISOLUCIÓN

Resultados individuales del % disuelto de los lotes estudiados.

LOTE: CBZ1

TIEMPO (Min)	% DISUELTO						PROMEDIO	DES. ST.	% C.V.
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6			
10	86.29	85.79	82.30	81.54	80.69	71.07	81.28	5.50	6.76
20	87.82	90.33	85.82	83.78	82.13	80.80	85.11	3.59	4.22
30	88.11	90.72	87.31	85.55	86.33	81.39	86.57	3.10	3.58
45	91.76	91.96	89.61	87.84	90.96	87.78	89.98	1.88	2.08
60	92.89	92.85	92.03	88.66	91.41	90.74	91.43	1.59	1.74
90	93.28	92.96	93.40	91.61	92.66	92.31	92.70	0.67	0.72
120	93.69	93.41	95.35	92.51	94.56	92.92	93.74	1.05	1.12

LOTE: CBZ2

TIEMPO (Min)	% DISUELTO						PROMEDIO	DES. ST.	% C.V.
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6			
10	80.33	76.50	77.37	73.34	79.43	74.50	76.91	2.72	3.54
20	88.91	89.50	90.09	84.63	88.68	81.65	87.24	3.35	3.84
30	89.43	89.98	91.17	87.53	89.62	86.60	89.06	1.68	1.89
45	91.65	91.21	91.87	90.35	91.65	91.57	91.38	0.55	0.60
60	92.73	92.68	92.44	90.80	93.85	92.42	92.49	0.98	1.06
90	93.35	93.21	93.35	92.94	94.63	94.17	93.61	0.65	0.70
120	90.90	90.24	91.32	91.89	93.05	94.28	91.94	1.49	1.62

LOTE: CBZ3

TIEMPO (Min)	% DISUELTO						PROMEDIO	DES. ST.	% C.V.
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6			
10	67.33	72.29	64.54	69.25	70.75	70.77	69.15	2.82	4.07
20	85.34	85.60	75.07	81.48	85.02	76.01	81.42	4.80	5.90
30	86.87	88.17	76.24	83.85	85.79	78.39	83.22	4.84	5.81
45	87.79	90.02	87.91	84.71	86.18	88.74	87.56	1.88	2.15
60	89.48	93.09	88.29	86.73	86.87	89.91	89.06	2.36	2.66
90	93.04	93.73	89.05	88.33	88.54	92.80	90.92	2.52	2.77
120	91.10	93.68	85.07	86.77	86.96	93.20	89.46	3.67	4.10

APÉNDICE

LOTE: CBZ4

TIEMPO (Min)	% DISUELTO						PROMEDIO	DES. ST.	% C.V.
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6			
10	55.15	66.13	60.37	60.29	58.21	59.72	59.98	3.59	5.99
20	75.40	79.60	78.16	66.97	66.49	71.21	72.97	5.62	7.70
30	78.69	84.60	79.73	79.50	70.81	76.03	78.23	4.57	5.84
45	81.64	88.66	81.57	84.14	74.34	79.22	81.59	4.79	5.87
60	83.57	91.03	82.73	85.48	76.49	81.96	83.54	4.75	5.68
90	83.95	78.42	82.99	90.12	78.23	83.59	82.88	4.37	5.27
120	88.82	98.88	87.81	91.74	80.81	85.60	88.94	6.08	6.84

LOTE: CBZ5

TIEMPO (Min)	% DISUELTO						PROMEDIO	DES. ST.	% C.V.
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6			
10	53.59	51.17	50.76	51.89	55.25	52.11	52.46	1.68	3.20
20	65.57	62.74	63.39	66.83	64.50	63.30	64.39	1.57	2.43
30	72.12	65.44	63.64	71.67	73.42	70.54	69.47	3.97	5.72
45	80.30	75.82	77.72	79.87	79.75	78.94	78.73	1.69	2.15
60	83.73	78.13	82.19	84.74	84.79	84.25	82.97	2.56	3.08
90	87.46	87.10	87.25	88.74	88.37	91.28	88.37	1.57	1.78
120	92.08	90.23	90.65	93.10	92.96	95.57	92.43	1.94	2.09

LOTE: CBZ6

TIEMPO (Min)	% DISUELTO						PROMEDIO	DES. ST.	% C.V.
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6			
10	55.80	50.03	51.18	57.46	53.89	53.22	53.60	2.78	5.18
20	66.25	58.21	67.70	62.18	62.52	53.87	61.79	5.12	8.29
30	70.76	59.74	73.71	65.19	62.80	56.40	64.77	6.56	10.13
45	77.97	64.90	78.21	69.33	71.35	67.87	71.60	5.45	7.61
60	83.70	69.73	79.01	68.48	81.34	72.84	75.85	6.36	8.39
90	89.91	73.93	81.71	75.28	82.24	74.25	79.55	6.28	7.89
120	79.76	73.53	84.60	81.35	82.75	75.62	79.60	4.26	5.35

LOTE: CBZ7

TIEMPO (Min)	% DISUELTO						PROMEDIO	DES. ST.	% C.V.
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6			
10	51.59	54.13	51.55	53.55	52.51	50.29	52.27	1.42	2.71
20	72.91	73.56	73.02	60.97	73.67	72.16	71.05	4.97	6.99
30	83.61	86.29	83.31	64.25	81.08	80.46	79.83	7.91	9.91
45	87.43	90.63	84.98	73.46	84.96	89.16	85.10	6.13	7.21
60	91.60	91.02	87.64	88.40	89.50	90.31	89.75	1.53	1.70
90	92.01	91.80	90.78	92.28	92.89	91.37	91.85	0.73	0.80
120	58.07	52.51	85.63	92.76	58.77	74.19	70.32	16.45	23.40