

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS  
COMERCIALES CONTENIENDO FENITOÍNA EN SUSPENSIÓN ORAL”**

**TESIS**

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

**PRESENTA**

**SHANTAL PIMENTEL MARTÍNEZ**

**MÉXICO, D.F.**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Jurado asignado:**

<b>Presidente</b>	<b>Prof. INES FUENTES NORIEGA</b>
<b>Vocal</b>	<b>Prof. HELGI HELEN JUNG COOK</b>
<b>Secretario</b>	<b>Prof. LAURO MISAEL DEL RIVERO RAMÍREZ</b>
<b>1er. Suplente</b>	<b>Prof. MARIA DE LOURDES MAYET CRUZ</b>
<b>2°. Suplente</b>	<b>Prof. LUIS JESUS GARCÍA AGUIRRE</b>

Sitio en donde se desarrolló el tema: **“Unidad Analítica para Estudios de Bioequivalencia” Conjunto “E”, Laboratorios 112 y 113, Facultad de Química UNAM.**

**Nombre completo y firma del asesor del tema**

---

**Dra. Helgi Helen Jung Cook**

**Nombre completo y firma del sustentante**

---

**Shantal Pimentel Martínez**

## DEDICATORIAS

A DIOS. Sin ti Señor no lo hubiera logrado. Siempre estás en mi corazón.

A mis padres y hermana

Angela Martínez Martínez

José Pimentel Barba

Selene Pimentel Martínez

Mamá esta es una manera de corresponder en algo tanto amor, sacrificios, cuidados y esfuerzos, te dedico este trabajo a ti, quién a dado su vida por mi sin esperar nada a cambio, la mujer más importante en mi vida, para ti mamá con todo mi amor. Mamá este es tu triunfo.

Para el hombre más importante en mi vida, para ti papá con todo mi amor. Es por ti papá, lo hicimos juntos.

Para la mejor hermana del mundo, de quien estoy orgullosa, para ti Selenita con todo mi amor. Para ti también Alison.

De manera especial dedico el presente trabajo a una mujer que desde que recuerdo y hasta la fecha se ha preocupado por mi familia y por mi, para ella humildemente lo dedico también porque mucho ha tenido influencia su ejemplo en mi vida y por que para ella la distancia y el paso del tiempo no son impedimento para dar amor. Con todo cariño a ti tía Lupita.

Finalmente pero igual con mucho amor quiero dedicar algo muy mío a alguien muy especial, mi novio Alberto Vázquez Sánchez.

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a DIOS por la vida, por todo lo que me ha dado en especial por mi familia, por permitirme llegar a este momento, por creer en mí, por darme el valor de vivir y por todas las infinitas muestras de generosidad que me ha dado.

A mi mamá a mi papá y a mi hermana por todo el amor que me dan, por que no pude tener mejor familia, gracias por estar conmigo siempre, por creer en mí, por su ejemplo, su valor, fortaleza y fe, por darme simplemente todo lo necesario y más para cumplir este sueño y mucho más.

Gracias especialmente a la Dra. Helgi quien con su valiosa colaboración, hizo posible la culminación de este trabajo; maestra, es usted un claro ejemplo de amor a su profesión, le agradezco la oportunidad que me dió para realizar esta tesis.

Agradezco de igual manera a la maestra Lourdes y a la maestra Margarita por su gran apoyo y el aporte de conocimientos en la realización de este trabajo. A Julio por ser quien me llevó de la mano para la realización de este trabajo, gracias por tu apoyo, tu amistad, los conocimientos técnicos, y tu tiempo que fue mucho. Gracias por el apoyo y amistad a Lupita y a todos con los que compartí gratos momentos en los laboratorios 112 y 113. A la Dra. Inés por las facilidades y al maestro Lauro Misael, ambos por su gran disposición y apoyo en la revisión de la tesis.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi escuela, mi casa.

En general gracias a todos los maestros que a lo largo de mi vida aportaron sus conocimientos para mi desarrollo. A los amigos que se saben mis amigos porque no han dejado de serlo en ningún momento.

# ÍNDICE

<b><u>Introducción</u></b>	1
<b><u>Objetivo</u></b>	1
<b><u>Antecedentes</u></b>	
1. Disolución	
Definición	2
Aspectos mecánicos y fisicoquímicos en el proceso de disolución	3
Prueba de disolución y perfil de disolución	4
Prueba de disolución en formas farmacéuticas convencionales	7
Prueba de disolución en formas farmacéuticas no-convencionales	9
Equipo de disolución. Tabla 1. Aparatos de disolución convencionales y no-convencionales FEUM y USP	17
Tabla. 2. Aparatos usados para formas farmacéuticas nuevas o especiales	18
Estudios de disolución	
Recomendaciones	19
Tabla 3. Tabla de Aceptación	20
2. Suspensión como forma farmacéutica	
Usos de las suspensiones	21
Ventajas de la forma farmacéutica	21
Formulación. Ingredientes típicos	22
3. Epilepsia	
Definición	26
Prevalencia e Incidencia del padecimiento. Problema de Salud Pública en México	27
Clasificación de la Epilepsia y las Crisis Epilépticas	28
Tabla 4. Clasificación de la s Crisis Epilépticas	29
Prevención	31

Farmacología de los medicamentos antiepilépticos	31
Diagrama 1. Tratamiento de acuerdo al tipo de crisis epilépticas	32
4. Monografía de Fenitoína	
Características fisicoquímicas, farmacocinéticas y Terapéuticas de la fenitoína	33
Descubrimiento de la molécula	34
Aplicaciones Terapéuticas. Epilepsia	34
Otras Aplicaciones	35
Mecanismo de acción	35
Efectos farmacológicos de la Fenitoína en el SNC	36
Propiedades Farmacocinéticas	36
Intervalo Terapéutico	38
Posología	38
Interacciones Farmacológicas	39
Toxicidad	40
Presentaciones farmacéuticas	
Tabla 5. Presentaciones farmacéuticas	43

## **Parte experimental**

1. Productos bajo estudio	
Tabla 6. Productos de fenitoína en suspensión estudiados	44
2. Reactivos	45
3. Equipos, Instrumentos y Materiales	45
4. Pruebas de Control de Calidad	
4.1. Valoración	47
Condiciones Cromatográficas	47
Procedimiento	47
Preparación de soluciones	48
Preparación de la Muestra	49
4.2. Densidad	
Técnica empleada	50

Procedimiento	50
5. Pruebas de Perfil de Disolución	
5.1. Validación del Método Analítico	51
5.1.1. Validación del Sistema	51
Curva de Calibración	
Tabla 7. Niveles de la curva de calibración de fenitoína	52
Preparación de Soluciones	53
Condiciones Cromatográficas	54
Procedimiento	54
Linealidad	54
Precisión	55
5.1.2 Validación del Método	55
Tabla 8. Curva de calibración de fenitoína para la Validación del Método	56
Curva de Suspensión Oral de Fenitoína + Estándar de fenitoína.	
Técnica del Estándar Adicionado	56
Tabla 9. Curva de Suspensión Oral de Fenitoína + Estándar de fenitoína en medio de disolución de los diferentes productos.	
Técnica del Estándar Adicionado	57
Preparación de las Soluciones Stock de las Muestras	57
Procedimiento	58
Linealidad	59
Precisión	59
Exactitud	59
5.2. Influencia del Filtro	
Elección del Filtro	60
Procedimiento	60
5.3. Estabilidad	
Tabla 11. Plan de trabajo Estabilidad	61
Procedimiento	62
5.4. Perfiles de Disolución	62



Plan de trabajo	64
5.5. Cinética de Disolución	65

## **Resultados y análisis de resultados**

1. Pruebas de Control de Calidad	
Tabla 12. Valoración Suspensiones Orales	66
Tabla 13. Concentración Obtenida y % respecto a Marbete	66
Tabla 14. Densidad Suspensiones Orales	67
2. Validación del Método Analítico	
2.1. Validación del Sistema	
Linealidad	68
Precisión	68
Tabla 15. Validación Sistema. Día 1	69
Tabla 16. Validación Sistema. Día 2	70
Tabla 17. Parámetros Linealidad y Precisión	71
2.2. Validación del Método	
Linealidad	72
Precisión	72
Exactitud	72
Tabla 18. Validación Método	74
Gráficas de Exactitud del método para la cuantificación de las diferentes Suspensiones de Fenitoína	
1. EPAMIN Lote 916H3 B MAR 05	75
2. FENIFFLER Lote DO16 ABR 05	76
3. HIDANTOÍNA Lote 020363 AGO 05	76
2.3. Evaluación del filtro	
Influencia del filtro	77
Tabla 19. Influencia del filtro	77
2.4. Estabilidad	78
Tabla 20. Temperatura 37°C	78

Tabla 21. Temperatura ambiente	79
3. Perfiles del Disolución	80
Tabla 22. %Di y DE de los perfiles de disolución	81
Gráfica 4. Comparación de perfiles	82
Tabla 23. Porcentaje disuelto de fenitoína a los 60 minutos	83
3.1. Factor de similitud $f_2$	84
Tabla 24. Factor de similitud ( $f_2$ )	84
3.2. Cinética de Disolución	85
3.2.1. Weibull	
Tabla 25. Parámetros Weibull	85
3.2.2. Orden 1	
Tabla 26. Parámetros Orden 1	86
3.2.3. Criterio de Información de Akaike	87
Tabla 27. Criterio de Información de Akaike	87
Gráficas de los Modelos Cinéticos	
Weibull	88
Orden 1	89
 <b><u>Conclusiones</u></b>	 90
 <b><u>Bibliografía</u></b>	 91
 <b><u>Anexos</u></b>	
I. Fórmulas	95
II. Cálculos	100
III. Datos	113
IV. Cromatogramas	138
V. Reactivos	142
VI. Certificado de Estandarización Fenitoína	149

## **INTRODUCCIÓN**

La fenitoína es un potente anticonvulsivo, el cual ha sido ampliamente utilizado desde 1938 para el tratamiento de Epilepsia. <sup>(3)</sup>

Este fármaco se encuentra en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud ya que es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de crisis parciales y tónico clónicas.

Presenta una solubilidad limitada en agua. Por vía oral su absorción es lenta, variable y en ocasiones incompleta. Existen diferentes presentaciones farmacéuticas conteniendo este fármaco: tabletas, cápsulas, suspensión oral y solución inyectable. Se han identificado diferencias importantes en la biodisponibilidad de los preparados farmacéuticos orales <sup>(3)</sup>, mientras que en un vehículo acuoso, los problemas de absorción son menores. <sup>(2, 16)</sup>

Hasta hace pocos años no existían pruebas de disolución para suspensiones. Fue en el año 2002 que la USP propone una prueba para evaluar la disolución de productos en suspensión conteniendo fenitoína. <sup>(16)</sup> A la fecha no existe prueba oficial para esta presentación en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Se realizó el presente trabajo cuyo objetivo fue:

### Objetivo General

Evaluar los perfiles de disolución de productos conteniendo fenitoína en suspensión oral existentes en nuestro país.

## **INTRODUCCIÓN**

La fenitoína es un potente anticonvulsivo, el cual ha sido ampliamente utilizado desde 1938 para el tratamiento de Epilepsia. <sup>(3)</sup>

Este fármaco se encuentra en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud ya que es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de crisis parciales y tónico clónicas.

Presenta una solubilidad limitada en agua. Por vía oral su absorción es lenta, variable y en ocasiones incompleta. Existen diferentes presentaciones farmacéuticas conteniendo este fármaco: tabletas, cápsulas, suspensión oral y solución inyectable. Se han identificado diferencias importantes en la biodisponibilidad de los preparados farmacéuticos orales <sup>(3)</sup>, mientras que en un vehículo acuoso, los problemas de absorción son menores. <sup>(2, 16)</sup>

Hasta hace pocos años no existían pruebas de disolución para suspensiones. Fue en el año 2002 que la USP propone una prueba para evaluar la disolución de productos en suspensión conteniendo fenitoína. <sup>(16)</sup> A la fecha no existe prueba oficial para esta presentación en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Se realizó el presente trabajo cuyo objetivo fue:

### Objetivo General

Evaluar los perfiles de disolución de productos conteniendo fenitoína en suspensión oral existentes en nuestro país.

## ANTECEDENTES

### 1. DISOLUCIÓN

#### Definición <sup>(1)</sup>

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares.

En el caso de la disolución sólido en líquido, el producto a disolver (sóluto) pasa al disolvente para dar origen a una solución (dispersión molecular homogénea). Lo anterior involucra una transferencia de masa o materia, generalmente a través de un proceso de difusión.

La cuantificación de los cambios de concentración del soluto en la solución respecto al tiempo, representa un proceso cinético denominado “*velocidad de disolución*”. Este proceso está caracterizado por una “*constante de velocidad*” que puede ser de orden diverso, según el modelo o tipo de cinética que se haya presentado.

En Biofarmacia, generalmente se manejan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. Uno de ellos es el de “*velocidad intrínseca*” de disolución y se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante. El segundo término, es el de “*velocidad aparente*” o global de disolución, el cual se aplica al proceso de disolución de fármacos contenidos en un medicamento, sin considerar una superficie constante del sólido.

La absorción de una forma farmacéutica está estrechamente ligada a la *Solubilidad* y a la *Permeabilidad* del fármaco contenido en ella. Un fármaco es considerado altamente soluble cuando el volumen de la solución para disolver la dosis más alta es menor o igual a 250 mL de soluciones amortiguadoras de pH entre 1.0 y

6.8. Por otro lado los fármacos altamente permeables son aquellos cuya absorción es mayor al 90%.

### **Aspectos mecánicos y fisicoquímicos en el proceso de disolución**

En este fenómeno, la facilidad y rapidez con que se renueva la interfase entre el sólido y el líquido, es la base para un proceso que incluye desintegración, desagregación y finalmente, la disolución de las moléculas contenidas en las partículas sólidas. Cada una de estas fases requiere de un cierto tiempo y cualquiera de ellas puede ser el factor limitante de la velocidad de disolución que es el resultado terminal a cuantificar.

#### Intercambio sólido-líquido

El fenómeno de disolución está regido por la afinidad natural (energía de disolución favorable) que existe entre las moléculas del sólido y las del líquido.

El primer aspecto necesario para iniciar el proceso que conduzca a la disolución es el intercambio que se efectúe entre el sólido y el líquido <sup>(1)</sup>, a través de la penetración de éste, en las partículas del sólido. A su vez, el avance del líquido dentro de la partícula sólida, está en función de:

- A)** Tamaño y distribución de los poros en el sólido.
- B)** La tensión superficial del líquido o disolvente
- C)** El ángulo de contacto o humectación entre ambas fases.

Con la finalidad de explicar o establecer los fenómenos de disolución sólido líquido existen diversas teorías derivadas de un modelo que considera una partícula única de forma esférica suspendida en un gran volumen de líquido. Las teorías de disolución más conocidas son: <sup>(1)</sup>

Teoría de la capa estacionaria o de difusión (Nerst y Brunner, 1904).

Teoría de la renovación superficial o de penetración (Dankwerst, 1951).

Teoría combinada de Nerst-Dankwerst (Toor y Marchelo, 1958).

Teoría de la velocidad limitada de solvatación o de doble barrera (Nedich y Kildsig, 1972).

### **Prueba de disolución y perfil de disolución**

Para que un fármaco pueda entre otras cosas, ejercer su efecto, debe encontrarse en estado molecular libre y disuelto. Cuando un fármaco tiene baja disolución intrínseca (por sus propias características), su disolución es el paso limitante o más lento de la cadena de eventos cinéticos. <sup>(1)</sup>

Desde hace muchos años se ha intentado establecer correlaciones directas entre los resultados de pruebas *in vitro* aplicadas a los medicamentos, respecto al comportamiento o resultado terapéutico de los mismos, al ser administrados al organismo.

La primera prueba oficial al respecto, fue la de “*tiempo de desintegración*” <sup>(1)</sup>, aplicada a formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, grageas y cápsulas. Esta prueba la cual mide un parámetro cualitativo, establece un límite de tiempo para que la forma farmacéutica íntegra, se transforme en pequeños gránulos o en una masa blanda inconsistente, al contacto con un volumen dado de líquido (generalmente agua) y de agitación mecánica, según las especificaciones de la prueba oficial para cada producto en particular.

La prueba de tiempo de desintegración ha sido complementada desde hace más de 20 años con la prueba de “*Disolución*” <sup>(15)</sup>. Esta última cuantifica el fármaco liberado a partir de una forma farmacéutica, a un tiempo y en condiciones *in vitro* preestablecidas.

La prueba de disolución USP, se inició en 1970 y en ese entonces era aplicable a seis productos. En la actualidad la mayoría de los fármacos cuentan con prueba oficial de disolución.

La prueba de disolución de un fármaco a partir del medicamento o del sistema de entrega que lo contiene, es importante desde varios puntos de vista. <sup>(1)</sup>

Como prueba fisicoquímica rutinaria de Control de Calidad

A la fecha, las pruebas de disolución farmacopéicas tienen como objetivo cuantitativo, establecer “no menos de un determinado por ciento de fármaco disuelto en un tiempo dado”. Es decir, se trata de un solo punto o dato, que no proporciona por lo tanto, una idea del proceso global de disolución a través del tiempo.

Un perfil de disolución, proporciona por un lado mayor seguridad e información acerca del proceso global de disolución, y por otro, una base de datos potencialmente muy útiles para efectos de correlación de disolución *in vitro* con resultados de biodisponibilidad.

Como indicador durante los Estudios de Desarrollo del producto

La Prueba de Disolución es útil como indicador durante los estudios de desarrollo del fármaco puro (disolución intrínseca), de la forma farmacéutica tradicional, o de un sistema de entrega novedoso. En estos estudios se determina o se evalúa la posible



interferencia de los excipientes o del método de manufactura, sobre la liberación y disolución del principio activo a partir del medicamento (disolución aparente).

Optimizado el producto se debe verificar que sus características de disolución aparente no se alteren durante el periodo útil (fecha de caducidad). En estos casos es imprescindible establecer el “*perfil de disolución aparente del fármaco*”, es decir, un plan de muestreo de fármaco disuelto con intervalos cortos y durante un periodo total que permita la cuantificación del 100% de la dosis contenida en la forma farmacéutica. Es importante durante los estudios de preformulación y formulación del mismo, ya que permite establecer la influencia de los excipientes y/o del método de manufactura sobre el perfil de disolución del principio activo. Posteriormente, estas pruebas son de utilidad para asegurar la uniformidad de disolución entre lotes de producción del medicamento o con fines comparativos entre productos de fabricantes diversos.

Como indicadores de Biodisponibilidad

Los *Perfiles de Disolución* obtenidos durante los estudios de desarrollo del medicamento, son particularmente útiles para intentar establecer correlación de parámetros de disolución *in vitro*, con resultados de biodisponibilidad, a efecto de establecer la bioequivalencia de productos genéricos.

Como tema de Investigación y posible inclusión en Farmacopea

Para productos que actualmente no están sujetos a la norma de disolución farmacopéica como pueden ser suspensiones en general, supositorios, productos veterinarios, etcétera.

Los estudios integrales de liberación, disolución y difusión de fármacos a través de membranas (naturales o sintéticas), son de importancia para los denominados

sistemas de entrega, (fármacos contenidos en membranas); para productos cosméticos, y aun de absorción de contaminantes a través de la piel.

### **Prueba de disolución en formas farmacéuticas convencionales**

En el caso de comprimidos simples, cápsulas rígidas o elásticas y de grageas, los factores que influyen en el proceso de disolución del fármaco que contienen, se pueden agrupar según los siguientes fenómenos: <sup>(1)</sup>

#### Humectación de la superficie de la Forma Farmacéutica

Controla el acceso del líquido hacia el interior de la misma y muchas veces es el factor limitante del proceso de disolución.

La velocidad de humectación está en función directa de la tensión interfacial y del ángulo de contacto entre el sólido y el líquido. La presencia de agentes tensoactivos favorece la disminución del ángulo de contacto y por tanto la humectación del sólido. Por otra parte, la presencia de sustancias hidrófobas en la superficie sólida o de burbujas de aire en el medio líquido, obstaculizan la humectación del sólido.

#### Penetración del disolvente hacia el interior de la Forma Farmacéutica

La penetración de un líquido en los poros de un sólido puede ser estudiada a través de la ecuación de Washburn según la cual la presión necesaria para la penetración del líquido (P) es:

$$P = \frac{2\gamma \cos \phi}{r}$$

Dónde:

$\gamma$  = tensión superficial del líquido.

$\phi$  = ángulo de contacto entre el sólido y el líquido.

$r$  = radio de los poros.

La penetración del líquido es más rápida cuanto menor sea su tensión superficial y cuanto mayor sea el radio del poro.

Proceso de expansión de la forma farmacéutica, de su desintegración en grandes gránulos, y su disgregación en gránulos o partículas pequeñas.

Si la compactación del polvo es muy alta los poros son muy estrechos, el líquido penetra lentamente y por tanto retarda el proceso.

En cuanto a la distribución y tamaño de poros en las cápsulas generalmente la porosidad permite la libre penetración del medio líquido. En el caso de comprimidos, los poros son mucho más pequeños, es necesaria la adición en la formulación de agente desintegrante que al absorber agua provoque, con su aumento de volumen, una presión interna en el sólido de tal manera que ocurra su desintegración y disgregación.

La disolución del fármaco contenido en el medicamento es el resultado del proceso global formado de estos fenómenos que ocurren en gran parte simultáneamente según sugiere Wagner.

## **Prueba de disolución en formas farmacéuticas no-convencionales**

Las pruebas de disolución para formas farmacéuticas sólidas orales han sido ampliadas para una variedad de formas farmacéuticas nuevas o especiales como son: <sup>(23)</sup> *suspensiones, tabletas orales desintegrantes, tabletas masticables, gomas masticables, parches transdérmicos, preparaciones tópicas semisólidas, supositorios, implantes, formulaciones inyectables, microparticulados y liposomas*. Al hablar de productos sólidos de liberación inmediata y que se administran vía oral, es usual referirse a la prueba como una prueba de “*disolución*” debido a que el propósito del fármaco es disolverse rápidamente en el medio de prueba. Para las formas farmacéuticas no orales, como son *tópicos, sistemas de liberación transdérmicos y supositorios*, es preferible referirse a la prueba como una prueba de “*liberación del fármaco*” <sup>(23)</sup> o como “*liberación in vitro*”. Por las diferencias significativas en la formulación de las formas farmacéuticas especiales y sus muchas diferentes características fisicoquímicas y de liberación, no es posible planear un mismo sistema de prueba que pueda ser usado para estudiar las propiedades de liberación del fármaco de todos los productos. Diferentes aparatos, procedimientos y técnicas son empleados en cada caso. El método puede ser específico para la forma farmacéutica, la formulación o el producto en particular.

Los principios generales de las pruebas de disolución para formas farmacéuticas sólidas orales pueden ser aplicables para la disolución *in vitro*/prueba de liberación del fármaco para formas farmacéuticas nuevas o especiales. El objetivo de estas pruebas es semejante al de las formas farmacéuticas sólidas orales, que es, usar la prueba para la caracterización biofarmacéutica del medicamento y para asegurar un producto de calidad consistente dentro de criterios de especificación definidos. Tomando en consideración las diferentes características de las formas farmacéuticas especiales se hace la selección del aparato, la composición del medio de disolución, la agitación y la temperatura las cuales han sido consideraciones apropiadas durante el diseño del método. En el caso en que un compendio (por ejemplo Farmacopea de los Estados

Unidos, Farmacopea Europea, Farmacopea Japonesa, etc.) es empleado para probar la liberación del fármaco *in vitro*, las condiciones experimentales de prueba, requerimientos y pasos en la validación se muestran conforme a lo discutido en las normas en pruebas de disolución de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) y la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA).<sup>(22, 23)</sup>

Disolución de fármacos contenidos en preparaciones de ***liberación modificada***<sup>(1)</sup>

Una forma farmacéutica de liberación modificada es aquella en la que las características de entrega del fármaco hacia el organismo han sido predeterminadas a conveniencia del objetivo terapéutico: “*liberación retardada*” y “*liberación prolongada*” (o controlada).

Las preparaciones de liberación controlada se pueden diseñar con base en los siguientes procesos generales:

Liberación del fármaco en función de su difusión a través de: membranas sintéticas semipermeables, recubrimientos poliméricos y matrices.

Liberación del fármaco en función de reacciones químicas.

Liberación del fármaco en función de mecanismos activados por el disolvente, tales como la presión osmótica.

Liberación de fármacos por otros mecanismos: control magnético de microesferas conteniendo el fármaco, principios activos contenidos en liposomas.

Para preparaciones orales de liberación prolongada, la USP indica en general, el empleo del método de canastillas giratorias. Para los sistemas de entrega tipo parche, indica el método del cilindro giratorio o el reciprocante, o el de propela con disco.

Disolución de fármacos contenidos en **suspensión** <sup>(1, 21, 22, 23)</sup>

Se ha utilizado como método directo el aparato oficial de disolución 2 farmacopéico (paletas) <sup>(15)</sup>. Para obtener muestras representativas, la preparación del producto debe seguir un procedimiento estandarizado basado en agitación o mezclado. Parámetros como la introducción de la muestra y la velocidad de agitación deben ser establecidos en base a la viscosidad y composición de la matriz de la suspensión. La técnica de introducción de la muestra debe ser muy exacta, precisa y reproducible. Pensando en suspensiones orales de diferentes viscosidades que podrían ser expuestas a similares rangos de fuerzas de agitación después de la administración in vivo, la velocidad de agitación *in vitro* debe ser seleccionada para facilitar la discriminación entre lotes con diferentes propiedades de liberación del fármaco.

Para suspensiones de baja viscosidad, la dosis exacta puede ser liberada en el fondo del vaso de disolución usando una pipeta volumétrica. Se recomienda una velocidad de agitación lenta de 25 rpm para suspensiones de viscosidad baja. Para muestras de viscosidad alta, la dosis puede ser determinada por peso con una transferencia cuantitativa de la muestra al vaso de disolución para asegurar el tamaño de la muestra introducido. Suspensiones con altas viscosidades pueden requerir una velocidad de agitación rápida como es de 50 a 75 rpm para prevenir el amontonamiento de la muestra en el fondo del vaso de disolución.

Idealmente la muestra pesada o medida debería reflejar una dosis típica del producto. Sin embargo, se recomienda probar una dosis parcial de la dosis usual del producto por ejemplo,  $\geq$  de 10% a 20%, antes que usar un surfactante para obtener condiciones sink.

Como método por diálisis, el aparato descrito por Shah (1976), que consiste en un recipiente interno, en cuyo extremo se coloca la membrana dializante y la muestra suspendida en un pequeño volumen de líquido o medio de disolución (lado donador). Este recipiente se coloca dentro de otro mayor que contiene el volumen necesario de medio de disolución para actuar como lado receptor, en condiciones de “sumidero” (el volumen del disolvente es entre 5 y 10 veces mayor al de saturación; es decir que la solución final es infinitamente diluida). Cada uno de los recipientes tiene un dispositivo adecuado para agitar el medio.

### ***Tabletas orales desintegrantes***

Son las llamadas ODT's (orally disintegrating tablets) <sup>(23)</sup> su desintegración es tan rápida que se lleva a cabo en un minuto o menos. La administración de ODT's puede no significar un comienzo terapéutico más rápido, pero si puede resolver problemas como lo es el tragar formas farmacéuticas sólidas orales como tabletas y cápsulas. Como característica esencial cuentan con una capa que enmascara el sabor del fármaco lo cual puede ser determinante en el mecanismo de determinación de la velocidad de disolución/liberación.

Las pruebas de disolución *in vitro* deben seguir por lo tanto los principios de formas farmacéuticas sólidas orales (tabletas) o suspensiones. El aparato de “paletas” podría ser el método de primera elección, con una velocidad de agitación de por ejemplo 50 rpm. Serían necesarias altas velocidades en el caso de que se formaran montículos de muestra. El método puede ser aplicado a las ODT's producto terminado o al granel en el caso de polvos o granulados de fármaco cubierto. Una dificultad potencial para la prueba de disolución *in vitro* puede surgir a partir de partículas flotando.

Un solo punto de especificación es considerado como apropiado para ODT's con propiedades de disolución rápidas. Para ODT's que se disuelven muy rápidamente, una prueba de desintegración puede ser usada en lugar de la prueba de disolución si es que muestra ser un buen método de discriminación.

**Tabletas masticables** <sup>(23)</sup>

El procedimiento de prueba empleado para tabletas masticables podría ser el mismo como el usado para tabletas regulares. Puede ser necesario alterar las condiciones de prueba tales como incremento en la velocidad de agitación y requerimientos como incremento de la duración de la prueba. El cilindro reciprocante (aparato 3 de la USP) con la adición de cuentas de vidrio puede proveer mayor intensidad de agitación para la prueba de disolución *in vitro* de las tabletas masticables. Otra opción a considerar es el rompimiento mecánico de las tabletas antes de exponerlas a la prueba de disolución.

Disolución de fármacos a partir de preparaciones de **aplicación tópica** <sup>(1)</sup>

En el caso de los medicamentos transdérmicos (preparaciones semisólidas, "parches" o depósitos que se adhieren a la piel, o implantes subcutáneos), los estudios de liberación *in vitro* sean directos entre la preparación y el medio de disolución, o sean a través de una membrana (artificial o natural), son sistemas extremadamente simples en comparación a las condiciones reales *in vivo*.

Para la prueba de disolución *in vitro* de fármacos contenidos en preparaciones transdérmicas tipo parche algunos aparatos y procedimientos han sido usados la USP-NF (1990) describe el método de *propela y disco*, el método del *cilindro rotatorio* USP Supl. 4 (1990), el método del *cilindro reciprocante* USP Supl. 4 (1990) y el método de paleta sobre la celda de extracción (PhEur).



**Formas semisólidas de dosificación tópica** <sup>(23)</sup>

Incluyen cremas, ungüentos y geles. La liberación *in vitro* del fármaco a partir de estas formas farmacéuticas ha sido investigada usando el *sistema de difusión de celda Franz* con una membrana sintética y para mayor alcance usando la *celda de realce*. Estudios comparativos indican que los dos tipos de aparatos generan datos similares.

Disolución de fármacos contenidos en **supositorios** <sup>(23)</sup>

Métodos que incluyen el empleo de una membrana (métodos de diálisis).

Métodos de contacto directo, entre el supositorio y el medio de disolución.

Los supositorios lipofílicos liberan el fármaco después de derretirse en la cavidad rectal y son significativamente afectados por la temperatura rectal (36-37.5 °C). Los equipos utilizados comprenden: <sup>(1)</sup> Frascos o recipientes donde se colocan el medio de disolución y el supositorio, con o sin agitación, el equipo básico de disolución USP, el método propuesto por Palmieri (1981), que emplea canastillas modificadas de tal modo que presentan un 52% de porosidad, a fin de que los excipientes del supositorio no obstruyan los claros de la canastilla. El uso de membranas en la prueba es en principio atractivo, ya que este es el más elegante camino para obtener una solución filtrada clara para un ensayo inmediato. Sin embargo en general no es recomendable procesos artificiales de transporte. También se recomiendan el método de paleta con una pantalla de alambre, la celda de flujo continuo modificada y cámaras de diálisis.

**Cápsulas de llenado líquido** <sup>(22, 23)</sup>

Las cápsulas de llenado líquido pueden consistir de formulaciones hidrofílicas o lipofílicas. En el caso de formulaciones lipofílicas pudieran o no incluir un surfactante. La USP recomienda una prueba de disolución usando el aparato 2 con una mínima cantidad de surfactante de ser necesario. Si el líquido de llenado de la cápsula contiene

una base soluble en agua, entonces la adición de surfactante no es necesaria generalmente, sin embargo estará en función de la solubilidad del ingrediente activo así como de la formulación por sí misma. La rotación con paletas puede tener desventajas para algunas formulaciones como dificultad para conservar la formulación inmersa, también la formulación puede adherirse a las paletas o a lo alto de la pared del vaso disolutor o pueden separarse en la interfase líquido-vaso-aire.

La celda de flujo continuo con la doble modificación de la cámara se recomienda para supositorios lipofílicos así como para cápsulas de llenado líquido. Otros aparatos pueden ser usados también con éxito como es la rotación con canasta (la cual mantiene la formulación inmersa pero puede resultar en un bloqueo de la malla) y el cilindro reciprocante (el cual ofrece un buen mecanismo de agitación pero un limitado volumen de medio).

Existen otras formas farmacéuticas que requieren mucho más trabajo antes de que un método pueda ser recomendado, estas son:

### ***Gomas masticables*** <sup>(21, 23)</sup>

En el caso de esta forma farmacéutica, la intensidad y frecuencia de las fuerzas o actividad de corte (*“mascado”*) pueden tener una gran influencia en la velocidad de liberación del fármaco. La Farmacopea Europea provee una descripción del aparato 3-pistón que es requerido para pruebas de gomas masticables medicinales. La prueba es típicamente operada a 37°C y a 60 ciclos/minuto. El medio de prueba se usa comúnmente con un pH de 6.0 ya que es el correspondiente de acuerdo al pH de la saliva de adultos 6.4 y de niños 7.3. En particular se recomienda mantener el residuo de lo *“mascado”* para después analizarlo. Sin embargo estos datos no han sido suficientes de acuerdo con la experiencia internacional con este aparato para sacar una firme conclusión acerca de que tan apropiado es.

***Polvos, gránulos, soluciones sólidas y dispersiones sólidas.*** <sup>(23)</sup>

El aparato de flujo continuo ofrece celdas para muestras específicas con el fin de estudiar la liberación de fármacos provenientes de polvos y granulados como formas farmacéuticas; sin embargo, es importante notar que la disolución de estas formas farmacéuticas puede estar enormemente influenciada por su humectación, área superficial y distribución de tamaño de partícula. Para polvos de pobre humectación es necesario adicionar un surfactante al medio de disolución para obtener resultados de disolución reproducibles. Debe tenerse cuidado de usar niveles de surfactante que no incrementen la solubilidad del fármaco hasta el punto donde la prueba no sea discriminatoria. En ciertos casos puede ser usada una mezcla del polvo con cuentas de vidrio y/u otras sustancias que propicien la humectación.

***Parenterales: Implantes y Formulaciones Microparticuladas*** <sup>(23)</sup>

La celda de flujo continuo compendial y la modificada han sido usadas con éxito para implantes y formulaciones microparticuladas. El aparato de flujo continuo es modificado con respecto al diámetro interno que convenga de acuerdo a las propiedades especiales para llevar a cabo las pruebas para los parenterales. La velocidad de flujo debe ser muy lenta. Puede ser considerado el uso de la bomba del HPLC para proveer exactitud y precisión en la muy lenta velocidad de flujo. Un flujo intermitente puede también ser una opción. Como estas pruebas son frecuentemente corridas de mucho tiempo (semanas o meses), se deben tomar medidas para compensar la evaporación. Deben adicionarse conservadores adecuados para prevenir la contaminación microbiana.

De la misma forma que se han desarrollado nuevas formas farmaceuticas o sistemas de liberación de fármacos, se han creado procedimientos y adaptado los equipos existentes para poder realizar las pruebas correspondientes. En la tabla 1 se

resumen los aparatos de disolución convencionales y no-convencionales indicados en la USP y en la tabla 2 los aparatos utilizados para las formas farmacéuticas especiales.

**Tabla 1. APARATOS DE DISOLUCIÓN CONVENCIONALES Y NO-CONVENCIONALES FEUM Y USP <sup>(15,16)</sup>**

<b>APARATOS DE DISOLUCIÓN</b>	
<b>FEUM</b>	<b>USP</b>
Aparato 1 Canasta	Aparato 1 Canasta
Aparato 2 Paleta	Aparato 2 Paleta
	Aparato 3 Cilindro reciprocante
	Aparato 4 Celda de flujo continuo
	Aparato 5 Paleta sobre disco (TDS)
	Aparato 6 Cilindro (TDS)
	Aparato 7 Portador reciprocante

TDS- para pruebas de sistemas transdérmicos

Resumen de aparatos usados para formas farmacéuticas nuevas o especiales.

**Tabla 2. APARATOS USADOS PARA FORMAS FARMACÉUTICAS NUEVAS O ESPECIALES <sup>(23)</sup>**

<b>FORMA FARMACÉUTICA</b>	<b>MÉTODO DE LIBERACIÓN</b>
Formas farmacéuticas convencionales	
Sólidas Orales	Canastas, Paletas, Cilindro Reciprocante, Celda de flujo continuo.
Suspensiones Orales	Paletas.
Tabletas Orales Desintegrantes	Paletas.
Tabletas Masticables	Canastas, Paletas, Cilindro Reciprocante con cuentas de vidrio.
Parches Transdérmicos	Paletas sobre disco.
Semisólidos Tópicos	Sistema de difusión Celda Franz.
Supositorios	Paletas, Canastas modificadas, Celda de flujo de dos cámaras.
Goma de mascar	Aparatos especiales (PhEur).
Polvos y Gránulos	Celda de flujo continuo.
Formulaciones microparticuladas	Celda de flujo continuo Modificada.
Implantes	Celda de flujo continuo Modificada.

***Estudios de disolución*** <sup>(16)</sup>

Recomendaciones

Usar el disolvente especificado en la monografía individual. Si el *Medio de Disolución* es una solución amortiguadora, el pH debiera estar a menos de 0.05 unidades del pH especificado en la monografía individual.

Los gases disueltos pueden causar burbujas, lo cual puede cambiar los resultados de la prueba. En tal caso los gases pueden ser removidos antes de la prueba. Un método para desgasificar es calentar el medio a cerca de 41 °C mientras se agita suavemente, inmediatamente filtrar bajo vacío usando un filtro que tenga una porosidad de 0.45 µm o menos con vigorosa agitación y continuar agitando bajo vacío por cerca de 5 minutos. Pueden ser usadas otras técnicas de desgasificación.

La prueba puede consistir en la toma de muestra a un tiempo o bien a dos tiempos.

A menos que se especifique en la monografía individual, la cantidad de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades probadas debe cumplir con la *Tabla de Aceptación* la cual se presenta en la tabla 3. Continuar probando a través de las tres etapas a menos que el resultado esté conforme a cualquiera de las dos etapas  $S_1$  ó  $S_2$ . La  $Q$  es la cantidad de ingrediente activo disuelto especificado en la monografía individual, expresado como un porcentaje del contenido etiquetado. Los valores 5%, 15% y 25% que se indican en la *Tabla de Aceptación* son porcentajes del contenido etiquetado, así que estos valores y  $Q$  están en los mismos términos.

Tabla 3. TABLA DE ACEPTACIÓN <sup>(16)</sup>

ETAPA	NO. DE UNIDADES DE PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
S <sub>1</sub>	6	Cada unidad es no menos que Q+5%.
S <sub>2</sub>	6	El promedio de 12 unidades (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> ) es igual o más grande que Q y ninguna unidad es menor que Q-15%.
S <sub>3</sub>	12	El promedio de 24 unidades (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub> ) es igual o más grande que Q, no más de dos unidades son menores que Q-25%.

## 2. SUSPENSIÓN COMO FORMA FARMACEÚTICA

Las suspensiones son dispersiones farmacéuticamente estables de un sólido finamente dividido en un vehículo líquido, usualmente una solución acuosa. La USP define suspensión como “*Fármaco insoluble dividido finamente disperso en un vehículo líquido*” <sup>(16)</sup> y que puede estar listo para usarse o para reconstitución, en este caso, el fármaco es mezclado con otros ingredientes en estado seco y es reconstituido con agua al mismo tiempo que es administrado al paciente. <sup>(2)</sup>

### Usos de las suspensiones

Las suspensiones son básicamente usadas para elaborar preparaciones líquidas de fármacos que no pueden ser preparados como solución; ya sea porque el fármaco no es soluble o porque no puede ser solubilizado por cosolventes, surfactantes, etc. Se usan en una amplia gama de formas farmacéuticas incluyendo la tópica, oral, parenteral, oftálmica, ótica y nasal. <sup>(2, 5)</sup>

### Ventajas de la forma farmacéutica <sup>(2)</sup>

Se prefiere para pacientes geriátricos y pediátricos, quienes tienen dificultad para tragar formas farmacéuticas orales sólidas como cápsulas y tabletas.

Los sabores desagradables pueden ser frecuentemente cubiertos porque la cantidad de fármaco en solución es limitada además de que se puede saborizar el vehículo líquido.



Se puede obtener una acción prolongada en inyecciones intramusculares así como en suspensiones orales.

La biodisponibilidad es alta considerando el siguiente orden para varias formas farmacéuticas orales: soluciones>suspensiones>cápsulas>tabletas.

Mejora la estabilidad química comparada con las soluciones.

### **Formulación. Ingredientes típicos** <sup>(2, 5)</sup>

#### Principio Activo

Típicamente la distribución del tamaño de partícula está entre 1 y 50  $\mu\text{m}$ . Con una alta velocidad en el desgaste por impacto en la molienda, la distribución estará entre 10 y 50  $\mu\text{m}$ , mientras que la energía de flujo en el molino, puede reducir el tamaño de partícula por debajo de 5  $\mu\text{m}$ .

La superficie del principio activo puede ser hidrofílica o hidrofóbica. Las superficies iónicas son fácilmente humectadas y dispersas en vehículos acuosos. Por otro lado muchos principios activos orgánicos forman partículas con superficies hidrofóbicas lo que los hace difíciles para dispersar en un medio acuoso.

#### Agente humectante

Los agentes humectantes son surfactantes que reducen la tensión superficial en un medio acuoso, cubriendo la superficie de las partículas en suspensión y de este modo facilitando la humectación de cada partícula. El objetivo es desplazar el aire de la

superficie de la partícula y separar cada partícula de las partículas adyacentes usando la mínima concentración necesaria.

Dado que los agentes humectantes son surfactantes, se adsorben encima de la superficie de la partícula y dependiendo de su concentración pueden parcialmente cubrir la superficie o formar una monocapa. Si el surfactante está cargado, la superficie de la partícula podría por tanto llevar la misma carga, mientras que si el surfactante es no iónico, la superficie de la partícula podría ser hidrofílica pero no cargada.

### Agente suspensor

Los agentes suspensores son materiales adicionados a la suspensión para incrementar su viscosidad y retardar la sedimentación. Hay muchos materiales que caen en esta clasificación como son: derivados de celulosa, arcilla, gomas naturales, polímeros sintéticos y diversos materiales.

Muchos agentes suspensores son neutrales o cargados negativamente y generalmente efectivos en un rango de concentración de 1 a 5%.

Los agentes suspensores tienen regiones hidrofílicas e hidrofóbicas en su estructura molecular, así es como pueden interactuar con la superficie de las partículas en suspensión. La adsorción del agente suspensor en la superficie de la partícula en suspensión casi siempre da a la superficie de la partícula las características de solubilidad del agente suspensor. Con la adsorción del agente humectante, la superficie de la partícula después de la adsorción de un agente suspensor, podrá ser hidrofílico y ya sea neutral o cargado negativamente.

### Coloide protector

Un coloide protector es un agente suspensor polimérico adsorbido en la superficie de una partícula en suspensión hidrofóbica dándole a la partícula una superficie hidrofílica.

### Agente floculante

Los agentes floculantes permiten a las partículas en suspensión la conexión en agregados holgados o “flocs”. Estos “flocs”, se hunden rápidamente pero forman un gran sedimento esponjoso el cual es fácil de redispersar.

Los materiales que funcionan como agentes floculantes incluyen los electrolitos, surfactantes y polímeros; los mismo materiales que sirven como humectantes y agentes suspensores.

### Edulcorante

Los edulcorantes son adicionados a la suspensión para producir una preparación más agradable, para cubrir el sabor del principio activo y otros ingredientes. El sorbitol, el jarabe de maíz y la sucrosa son usados en altas concentraciones y también contribuyen a la viscosidad de la suspensión.

Otros edulcorantes como son la sacarina de sodio y el aspartame, son usados en relativamente bajas concentraciones no afectando la viscosidad.

### Conservador

Los conservadores son requeridos en muchas suspensiones porque los agentes suspensores y los agentes edulcorantes son buenos medios para el crecimiento de microorganismos.

Muchos conservadores son iónicos, como lo es el benzoato de sodio y podrán interactuar y formar puentes o complejos con otros ingredientes de la suspensión. Sustancias como alcoholes, glicerina y propilénglicol son frecuentemente usados como conservadores a concentraciones aproximadas de 10 %.

### Amortiguador

Se han usado muchos sistemas amortiguadores para controlar el pH en la suspensión. El pH óptimo es elegido para reducir al mínimo la solubilidad del principio activo, controlar la estabilidad del mismo y asegurar la compatibilidad y estabilidad de los otros ingredientes.

### Sabor

El agente saborizante aumenta la aceptación del producto al paciente, lo cual es particularmente importante en pacientes pediátricos.

### Color

Los colorantes tienen la intención de proveer una apariencia más estética al producto final. Así como los grandes cationes o aniones, estos agentes pueden ser químicamente incompatibles con otros ingredientes. Estos deben ser aprobados por las autoridades regulatorias.

### Agente secuestrante

Los agentes secuestrantes pueden ser necesarios para atrapar iones metálicos para controlar la degradación oxidativa tanto del principio activo como de los otros ingredientes.

### **3. EPILEPSIA <sup>(8)</sup>**

En el Antiguo y en el Nuevo Testamento, así como en el Corán, existen referencias de personajes en la historia de las religiones que presentan episodios, que con los conocimientos científicos modernos podríamos interpretar como muy probables fenómenos epilépticos. Estos fenómenos considerados como sobrenaturales, relacionados a las creencias religiosas, han creado actitudes negativas hacia el enfermo que sufre epilepsia. El Programa Prioritario de Epilepsia <sup>(8)</sup>, ha editado los siguientes conceptos modernos de lo que es el fenómeno epiléptico, su magnitud y trascendencia en la sociedad moderna.

#### **Definición**

El término *epilepsia* se utilizó en la antigüedad para referirse a una persona que perdía súbitamente el conocimiento o tenía una crisis. En la actualidad resulta obligado el distinguir entre una crisis epileptiforme y una crisis epiléptica, porque la primera puede ser simplemente un síntoma reactivo a un problema cerebral agudo (fiebre, supresión etílica, trauma craneal) y la segunda es una crisis recurrente, no provocada. El 10 % de la población tiene crisis epileptiformes alguna vez en su vida por diferentes razones, solamente el 2 % llegará a desarrollar epilepsia y requerirá de manejo prolongado. <sup>(8)</sup>

La palabra epilepsia deriva de la conjunción de una preposición y un verbo irregular griego, *epilambaneim* que describe el fenómeno de ser sobrecogido bruscamente por una crisis. *Ambrosio Paré* decía hace varios siglos: *L' e epilepsia signifie surprise ou rétention de tous sentiments*. En 1973 la *Organización Mundial de la Salud* la definió como “una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis, recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas a manifestaciones clínicas y paraclínicas”. Por disfunción o daño estructural encefálico.

La epilepsia es un término genérico que engloba un grupo de enfermedades que se caracterizan por manifestarse por crisis (*epilépticas*).

Las crisis epilépticas se caracterizan comúnmente por: <sup>(8)</sup>

1. Duración generalmente limitada (la mayoría de las veces breve), con un inicial y final identificables.
2. La descarga epiléptica tiene una manifestación clínica predecible de inicio a final, de acuerdo al área cerebral implicada.
3. Las crisis son estereotipadas en su mayoría para el mismo individuo.
4. Son espontáneas en el sentido de no ser provocadas por un problema causal agudo, aunque pueden ser precipitadas por desvelo, alcohol, fiebre, supresión del medicamento anticomitial, estrés o la presencia de un proceso mórbido concomitante.

### **Prevalencia e Incidencia del padecimiento. Problema de Salud Pública en México**

<sup>(8)</sup>

De acuerdo con estudios epidemiológicos, la prevalencia de la Epilepsia en el mundo varía entre 4 y 18 enfermos con Epilepsia, por cada 1,000 habitantes. En México, país en desarrollo, la prevalencia de Epilepsia, de acuerdo con estudios realizados en áreas rurales, urbanas y suburbanas, alcanza la cifra de 10 a 20/1,000, lo cual demuestra que en nuestro país, existen por lo menos un millón de personas con alguna forma de Epilepsia. A lo anterior hay que agregar que se debe considerar el diagnóstico diferencial de episodios de déficit neurológico, que se presentan bruscamente y que pueden corresponder a crisis aisladas que por no ser recurrentes, no se consideran como Epilepsia, o bien episodios que se catalogan como crisis no epilépticas, producidas por trastornos cerebro vasculares transitorios, trastornos del dormir, alteraciones de tipo psiquiátrico, trastornos metabólicos, ya sea del recién nacido o en cualquier otra etapa de la vida, que requieren en estudio neurológico, que determina, si se trata de Epilepsia o no, y si requiere tratamiento antiepiléptico o manejo específico.

## **Clasificación de la Epilepsia y las Crisis Epilépticas** <sup>(8)</sup>

### Tipos de Epilepsia

#### Epilepsia Sintomática (Secundario)

Se evidencia una anomalía cerebral: Cisticercosis, malformación arteriovenosa, tumor, etc.

#### Epilepsia Idiopática

Individuos con desarrollo e inteligencia normal en quienes no se encuentra una lesión estructural que explique las crisis, tiene una causa no identificada.

#### Epilepsia Criptogénica

Pacientes con retraso en el desarrollo psicomotor, tienen un problema estructural cuya etiología no es identificada.

#### Crisis Parciales

Son el resultado de una lesión cortical limitada, y sus manifestaciones corresponden a las funciones del área cerebral involucrada. El E.E.G. (electroencefalograma) muestra espigas epilépticas locales y los estudios neurorradiológicos pueden demostrar una lesión cortical delimitada. Pueden ser simples (sin alteración del estado de la conciencia) o complejas (con alteración de la conciencia).

#### Crisis Generalizadas

En las crisis generalizadas, la descarga se extiende a los dos hemisferios cerebrales y se afecta de manera simultánea la totalidad de la corteza.

La característica clínica de estas crisis es que hay pérdida de la conciencia y no conllevan ninguna manifestación que pueda atribuirse a una localización anatómica específica en cualquiera de los hemisferios cerebrales.

En la tabla 4 se presenta la clasificación de las crisis epilépticas.

**Tabla 4. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS <sup>(8)</sup>**

<b>CRISIS EPILÉPTICAS</b>			
<b>Crisis Parciales</b>	<b>Crisis Generalizadas</b>	<b>Crisis no clasificadas</b>	<b>Addendum (crisis febriles)</b>
<b>A. Crisis Parciales Simples</b>	<b>A. Ausencias</b>		<b>A. Circunstancias especiales</b>
1. Parciales Simples (sin alteración de la conciencia) con signos motores:	1. Ausencias típicas		1. Provocadas por algún fármaco
2. Parciales Simples con síntomas somatosensoriales o alteraciones de los sentidos:	2. Ausencias atípicas		2. Provocadas por luz
3. Con síntomas o signos autonómicos	<b>B. Crisis Tónico-Clónicas</b>		3. Provocadas por sonido
4. Con síntomas psíquicos (que implican trastorno de las funciones cerebrales superiores, por lo que generalmente se asocian a crisis parciales complejas)	<b>C. Crisis Mioclónicas</b>		
<b>B. Crisis Parciales Complejas</b>	<b>D. Crisis Clónicas</b>		
1. De inicio parcial simple seguida por deterioro de la conciencia	<b>E. Crisis Tónicas</b>		



2. Con deterioro inicial de la conciencia	F. Crisis Atónicas		
C. Crisis Parciales Secundariamente Generalizadas			
1. Crisis parciales simples (A) que evolucionan a convulsiones generalizadas			
2. Crisis parciales complejas (B) que evolucionan a convulsiones generalizadas			
3. Crisis parciales (A) que evolucionan a crisis parciales complejas (B) y subsecuentemente a convulsiones generalizadas.			

## **Prevención**

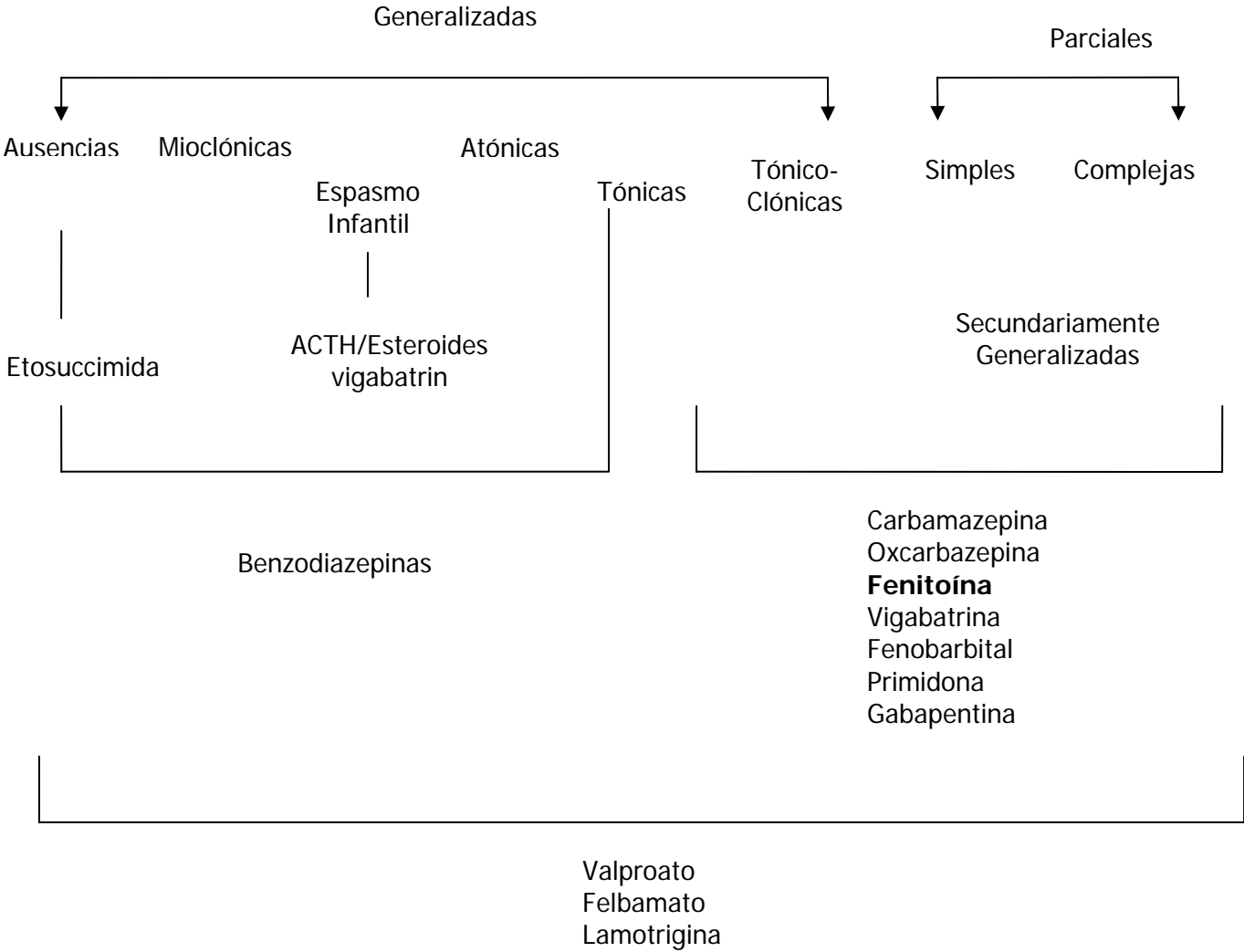
Las medidas de prevención se derivan de la historia natural de cada padecimiento o agente etiológico, por lo tanto las medidas preventivas tienen que ver, por ejemplo; con las condiciones socioeconómicas de la población en el caso de la teniasis y cisticercosis o con otras más específicas como el traumatismo craneoencefálico perinatal o de tipo laboral.

## **Farmacología de los medicamentos antiepilépticos** <sup>(8)</sup>

Desde el tratamiento de la epilepsia con bromuros, se han desarrollado diversos fármacos que son actualmente de uso común, y se encuentran otros más en investigación.

En el diagrama 1 se presentan los antiepilépticos recomendados de acuerdo al tipo de crisis.

Diagrama 1. TRATAMIENTO DE ACUERDO AL TIPO DE CRISIS EPILÉPTICAS <sup>(8)</sup>



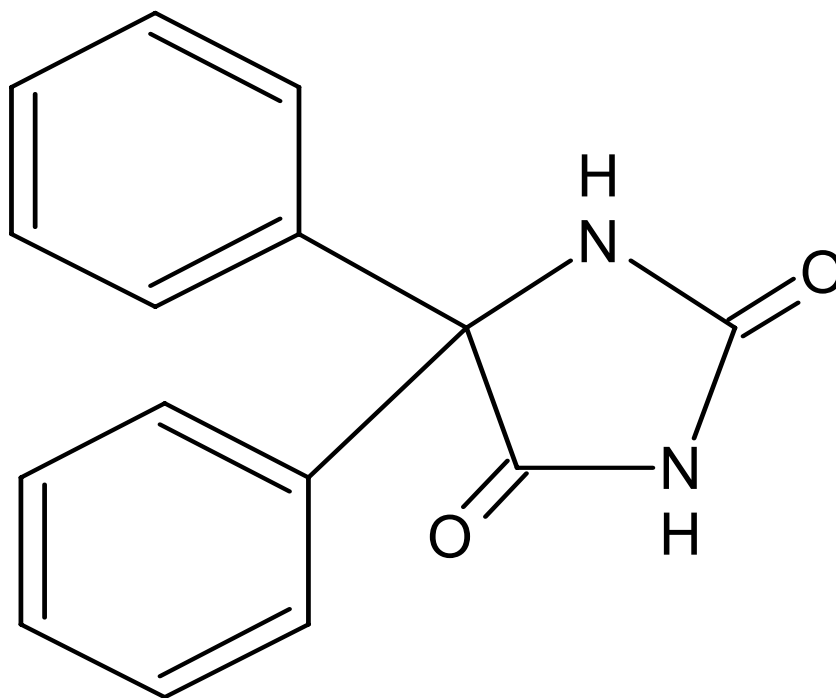
#### 4.- MONOGRAFÍA DE FENITOÍNA

Características fisicoquímicas, farmacocinéticas y terapéuticas de la fenitoína <sup>(3, 4, 5, 6)</sup>

Nombres: *5,5-difenil-2,4-imidazolidinodiona*; *difenilhidantoína*, *fenitoína*.

Fórmula condensada:  $C_{15}H_{12}N_2O_2$  Composición: C 71.42%, H 4.79 %, N 11.10%, O 12.68%.

Fórmula química:



Relaciones entre Estructura y Actividad: Parece esencial un sustituto *5-fenil* u otro de tipo aromático para la actividad contra las convulsiones tonicoclónicas generalizadas. Los sustitutos *alquil* en la posición 5 contribuyen a la sedación, propiedad de que carece la fenitoína. El carbono en la posición 5 produce la asimetría, pero parece haber poca diferencia en la actividad entre isómeros.

Peso molecular: 252,27

Propiedades físicas: Polvo blanco, inodoro, p.f. 295-298°C. <sup>(10)</sup>

pKa 8.3

Solubilidades: Prácticamente insoluble en agua; ligeramente soluble en alcohol frío, cloroformo o éter. Un gramo se disuelve en cerca de 60 mL de alcohol, ó 30 mL de acetona. Soluble en hidróxidos alcalinos

Toxicidad: DL50 en ratones (mg/Kg): 92 i.v.; 110 s.c. (*Stille, Brunckow*).

Categoría Terapéutica: Anticonvulsivo, antiepiléptico.

Clasificación Biofarmacéutica: Clase II.

### **Descubrimiento de la molécula** <sup>(3)</sup>

Biltz sintetizó la fenitoína en 1908, pero fue hasta 1938 cuando se descubrió su actividad anticonvulsiva (Merritt y Putnam). La fenitoína fue producto de la búsqueda de compuestos capaces de suprimir las convulsiones por electrochoque en animales de laboratorio entre las sustancias no sedantes estructuralmente relacionadas con el fenobarbital, en ese mismo año, empezó a administrarse para el tratamiento sintomático de la epilepsia.

### **Aplicaciones Terapéuticas. Epilepsia**

La fenitoína es eficaz contra todos los tipos de convulsiones parciales y tonicoclónicas, pero no contra las crisis de ausencia. <sup>(3)</sup> Se ha estudiado en el laboratorio y en clínica, más a fondo que cualquier otro anticonvulsivo.

### **Otras Aplicaciones**

Algunos casos de neuralgia del trigémino y otras relacionadas parecen reaccionar a la fenitoína, pero en estos casos quizá sea preferible la *carbamazepina*. También se emplea la fenitoína para tratar las arritmias cardíacas.

En veterinaria la sal de sodio ha sido recomendada en ataques epileptiformes en perros. <sup>(6)</sup>

### **Mecanismo de Acción** <sup>(3)</sup>

La fenitoína limita la activación repetitiva de los potenciales de acción evocados por la despolarización sostenida de las neuronas de la médula espinal del ratón conservadas *in vitro* (Malean y MacDonald, 1983). Este efecto es mediado por retraso en la velocidad de recuperación de los canales del Na<sup>+</sup> activados por voltaje a partir de la inactivación. Estos efectos de la fenitoína son evidentes dentro del margen terapéutico de concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del ser humano, valores que se correlacionan con la cifra de fenitoína libre (o no fija) en plasma. A estas concentraciones, los efectos en los canales del Na<sup>+</sup> son selectivos, puesto que no se identifican cambios de la actividad espontánea o reacciones al GABA o al glutamato aplicados de manera iontoforética. A concentraciones cinco a diez veces mayores, se ponen de manifiesto efectos múltiples de la fenitoína, entre ellos reducción de la actividad espontánea, intensificación de las reacciones al GABA y otros más; estos efectos pueden ser subyacentes a cierta parte de la toxicidad indeseable que conllevan las concentraciones altas de fenitoína.

### **Efectos farmacológicos de la Fenitoína sobre el SNC**

La fenitoína ejerce actividad anticonvulsiva sin producir depresión general del Sistema Nervioso Central (SNC) <sup>(3)</sup>. A dosis tóxicas, puede originar signos excitadores y, a valores letales, cierto tipo de rigidez de descerebración. El efecto más importante de la fenitoína es su capacidad para modificar el patrón de las convulsiones máximas por electrochoque. La fase tónica característica se puede abolir por completo, pero quizá intensifique y prolongue la fase convulsiva clónica residual. Esta acción modificadora de las convulsiones se observa también con otros fármacos anticonvulsivos que tienen eficacia contra las convulsiones tonicoclónicas generalizadas. En contraste, la fenitoína no inhibe las convulsiones clónicas evocadas por el *Pentilentetrazol*. La fenitoína administrada por vía intravenosa inhibe las convulsiones en el modelo de activación inducida (*kindling*).

### **Propiedades Farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de la fenitoína se ven influidas, en gran medida, por su solubilidad acuosa limitada y su eliminación dependiente de la dosis. Otros medicamentos alteran la inactivación por el sistema enzimático microsómico del hígado.

La fenitoína es un ácido débil. Tras la inyección intramuscular el fármaco se precipita en el sitio de inyección y se absorbe con lentitud, y de manera impredecible; por tanto, no ha de darse nunca por esta vía.

Por vía oral, la absorción de la fenitoína es lenta, a veces variable, y en ocasiones incompleta. Se han identificado diferencias importantes en la biodisponibilidad de los preparados farmacéuticos orales. <sup>(3)</sup> Puede ocurrir concentración plasmática tres horas después de administrar una sola dosis, o de manera tardía, hasta 12 h. después.

La absorción lenta durante la medicación crónica disminuye las fluctuaciones de la concentración del fármaco entre dosis.

Después de su absorción, la fenitoína se distribuye con rapidez por todos los tejidos. Este fármaco se fija de manera extensa (casi 90%)<sup>(3)</sup> en proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. Una fracción de mayor tamaño queda libre en el neonato, en pacientes con hipoalbuminemia y en sujetos urémicos. La fijación fraccionada en los tejidos, entre ellos el cerebro, es aproximadamente la misma que la del plasma. Por tanto, el volumen manifiesto de distribución de la fenitoína es de casi 0.6 L/Kg., pero aproximadamente 10 veces mayor cuando se calcula con base en el fármaco no fijo. La concentración en LCR es igual a la fracción no fija del plasma.

Menos de 5% de la fenitoína se excreta inalterada por la orina. El resto se metaboliza primordialmente vía hepática. El metabolito principal, es inactivo. Constituye 60 a 70% de una sola dosis del fármaco, y una fracción un poco más pequeña durante la medicación a largo plazo. Se excreta al principio por bilis, y a continuación por orina, en gran parte como sal del *ácido glucurónico*. Otros metabolitos, al parecer inactivos, son el *dihidroxicatecol* y su derivado *3-metoxi*, y el *dihidrodiol*. A concentraciones plasmáticas menores de 10 µg/mL, la eliminación es de primer orden; la vida media plasmática varía entre 6 y 24 h.<sup>(3)</sup>

A concentraciones plasmáticas altas, es evidente la eliminación dependiente de la dosis; la vida media plasmática se incrementa con la concentración (dosis), quizá porque la reacción de hidroxilación se aproxima a la saturación o se inhibe a causa de los metabolitos. A concentraciones terapéuticas suelen obtenerse cifras de vida media de 20 a 60 h. Se ha identificado una limitación de origen genético en la capacidad para metabolizar la fenitoína.<sup>(3)</sup>



### **Intervalo Terapéutico**

Suele observarse una buena correlación entre la concentración en plasma y su efecto clínico. Por lo general, se logra control de las convulsiones con concentraciones superiores a 10 µg/mL, en tanto se desarrollan efectos tóxicos como nistagmo cuando las concentraciones son mayores a 20 µg/mL. La ataxia es evidente a concentraciones de 30 µg/mL, y el letargo a 40 µg/mL.

El grado de unión a proteínas puede variar y por tanto, la concentración del fármaco libre en el plasma. Estos factores pueden confundir la interpretación de las cifras medidas del fármaco. Tanto la eficacia como la toxicidad dependen de la concentración del fármaco libre, de modo que algunos pacientes lograrán control adecuado de las convulsiones sin pruebas de intoxicación, sólo cuando la concentración total de fenitoína supere los límites terapéuticos ordinarios. Con mayor frecuencia, los pacientes presentarán intoxicación cuando la cifra total de fenitoína en plasma se encuentre dentro de los límites terapéuticos aceptados, porque está reducida la fijación de este compuesto en proteínas plasmáticas (p/ej., por uremia, hipoalbuminemia o presencia de otros fármacos). En estos casos, ha de medirse la cifra de fenitoína libre, como base para efectuar ajuste del régimen de dosificación.

### **Posología** <sup>(3)</sup>

La dosis diaria inicial para adultos es de 5 a 6 mg/Kg. El régimen posológico se ajusta de manera subsecuente, de preferencia mediante vigilancia de la concentración plasmática, según se requiera para el control de las convulsiones o la limite la toxicidad. El régimen puede incrementarse a intervalos de una semana de dosificación baja, pero a intervalos de dos semanas cuando ésta pase de 300 mg/día. Rara vez se toleran dosis mayores de 600 mg/día si se toman con regularidad, aunque es posible que algunos pacientes lo requieran. A causa de su vida media larga y su absorción lenta, se

administra una dosis diaria única para los adultos, pero la intolerancia gástrica o el empleo de formulaciones de absorción rápida suele exigir que se administre en dosis divididas. Este método se recomienda en niños (4 a 8 mg/Kg. de peso corporal al día). Si se considera necesaria una *dosis de carga*, la administración de 600 a 1000 mg, divididos en porciones durante 8 a 12 h., brindará concentraciones plasmáticas eficaces en la mayor parte de los pacientes.

Aún cuando no se recomienda el uso de la administración i.v., si se llega a emplear no debe pasar de 50 mg/min. en adultos, y debe ir seguida de inyección de solución salina para reducir la irritación venosa local resultante de la alcalinidad de la solución. Se prefiere una tasa más lenta, sobre todo en sujetos geriátricos, pero casi nunca se recomienda la administración intravenosa continua. Las cargas intravenosas de 15 a 18 mg/Kg. de peso producirán cifras terapéuticas de 20 a 30 µg/mL.

### **Interacciones Farmacológicas**<sup>(3)</sup>

La administración concurrente de *cloranfencol*, *dicumarol*, *disulfiram*, *isoniazida*, *fenetidina* o algunas sulfonamidas puede incrementar la concentración de fenitoína en plasma, al disminuir su tasa metabólica. Debe sospecharse inhibición de la inactivación de la fenitoína por otros fármacos que se hidroxilan también en el sistema enzimático microsómico. Diversos compuestos, entre ellos *sulfisoxazol*, *salicílicos* y *tolbutamida*, pueden competir por los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. Como esto incrementa la depuración metabólica y disminuirse la concentración total de fenitoína, quizá sea pequeño el efecto en la cifra del fármaco libre en plasma en el estado sostenido o de meseta. En contraste, *valproato* y *fenilbutazona* reducen tanto la tasa metabólica de la fenitoína como su fijación a proteínas plasmáticas. Aunque esto suele tener poco efecto en la concentración plasmática total, puede incrementarse en grado importante la fracción del fármaco libre.

La *carbamazepina*, que puede intensificar el metabolismo de la fenitoína, produce una disminución bien comprobada de la concentración de este último fármaco.

La fenitoína reduce la concentración de *carbamazepina*; incrementa la velocidad de depuración de la *teofilina*, y cuando se administran de manera simultánea ambos fármacos, se reducen también las cifras plasmáticas de fenitoína. Este último efecto puede deberse a incremento del metabolismo de esta última o a disminución de su absorción.

La interacción entre fenitoína y *fenobarbital* es variable. El segundo puede incrementar la biotransformación de la primera al inducir al sistema enzimático microsómico hepático pero puede disminuir también su inactivación, al parecer por inhibición competitiva. Además, el *fenobarbital* disminuye la absorción oral de fenitoína. A la inversa, en ocasiones, ésta incrementa la concentración de aquél. El etanol genera efectos oponentes similares sobre la inactivación de la fenitoína.

Se ha demostrado que este fármaco intensifica el metabolismo de los corticosteroides, y que puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales. El mecanismo sugerido de este efecto es la inducción de las enzimas metabolizantes, aunque la fenitoína es sólo un inductor débil del sistema enzimático microsómico hepático en el ser humano.

### **Toxicidad** <sup>(3, 4)</sup>

Los efectos tóxicos de la fenitoína dependen de la vía de administración, el tiempo de exposición y el régimen de dosificación. Cuando se da por vía intravenosa con rapidez excesiva en el tratamiento urgente del estado epiléptico, los signos tóxicos más notables son arritmias cardíacas, con hipotensión o sin ella, depresión del SNC o diversas manifestaciones de esta clase juntas.

Aunque ocurre toxicosis cardíaca con mayor frecuencia en los pacientes geriátricos y en quienes portan cardiopatía diagnosticada, se puede desarrollar también en pacientes jóvenes y sanos. Estas complicaciones se tornan mínimas si el fármaco se administra a un ritmo menor de 50 mg/min.

El efecto más frecuente de la sobredosificación de fenitoína es de toxicidad para los sistemas nerviosos central y periférico. Son frecuentes nistagmo, ataxia, diplopía y vértigos, y otros efectos cerebelosos y vestibulares. Se producen también visión borrosa, midriasis y oftalmoplejía. Entre los cambios de la conducta están hiperactividad, confusión, torpeza, somnolencia y alucinaciones. Puede ocurrir un incremento de la frecuencia de convulsiones en pacientes epilépticos que han recibido cantidades excesivas de fenitoína, pero la incidencia puede ser más baja que lo que solía pensarse. Aunque se ha atribuido a la fenitoína la lesión cerebelosa irreversible observada en algunos pacientes epilépticos, se describieron datos semejantes antes de que este compuesto se aplicara con fines terapéuticos.

Se produce hiperplasia gingival en casi 20% de todos los sujetos durante el tratamiento crónico, y tal vez sea la manifestación más frecuente de la intoxicación por fenitoína en niños y adolescentes jóvenes; puede ser más frecuente en individuos que desarrollan también rasgos raciales burdos. El crecimiento excesivo de tejido parece caracterizarse por metabolismo trastornado de la colágena. No se ven afectadas las porciones adóncicas de las encías. El trastorno no necesita supresión forzosa de la medicación, y se puede volver mínimo mediante buena higiene bucal.

Es posible reducir los trastornos gastrointestinales, incluso náusea, vómito, dolor epigástrico y anorexia, mediante ingestión del medicamento con los alimentos o dividido en dosis más frecuentes.

Los efectos endocrinos notificados son diversos. Se ha observado inhibición de la descarga de hormona antidiurética (ADH) en pacientes con secreción inapropiada de esta hormona. Hiperglucemia y glucosuria tal vez se deban a inhibición de la secreción de insulina. La osteomalacia, con hipocalcemia y aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina, se ha atribuido tanto a trastorno del metabolismo de la vitamina D como a inhibición de la absorción intestinal del  $\text{Ca}^{2+}$ . La fenitoína incrementa el metabolismo de la vitamina K, y reduce la concentración de proteínas dependientes de esta vitamina que son importantes para el metabolismo normal del  $\text{Ca}^{2+}$  en el hueso.

Esto explicaría por qué no siempre mejora la osteomalacia con la administración de vitamina D.

Entre las reacciones de hipersensibilidad se encuentran erupción morbiliforme en 2 a 5% de los pacientes y, a veces reacciones cutáneas más graves, entre ellas síndrome de Stevens-Johnson. <sup>(3)</sup> Se ha informado lupus eritematoso sistémico y necrosis hepática potencialmente mortal. Entre las reacciones hematológicas están neutropenia y leucopenia. Se han registrado también casos de aplasia eritrocítica, agranulocitosis y trombocitopenia leve. La anemia aplásica se ha relacionado con las hidantoínas distintas a la fenitoína. La anemia megaloblástica se atribuye a trastorno de la absorción del folato, pero es probable que abarque también alteración del metabolismo de éste; el fenómeno es infrecuente, y reacciona a la administración de ácido fólico.

Se han notificado también efectos como la linfadenopatía, que semeja la enfermedad de *Hodgkin* y linfoma maligno, que conlleva una menor producción de inmunoglobulina A (*Ig A*). Han ocurrido hipoprotrombinemia y hemorragia en neonatos de mujeres que recibieron fenitoína durante el embarazo; el tratamiento y la profilaxia con vitamina K son eficaces.

En la tabla 5 se presentan las diferentes presentaciones conteniendo este fármaco.

**Presentaciones farmacéuticas conteniendo fenitoína**

**Tabla 5. Presentaciones farmacéuticas de fenitoína**

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA	CONTENIDO
Suspensión oral	37.5 mg de fenitoína por cada 5 mL
Tabletas o Cápsulas	100 mg de fenitoína sódica en cada tableta o cápsula
Solución inyectable	250 mg de fenitoína sódica en cada ampolleta de 5 mL
Tabletas o cápsulas de acción rápida	30 mg de fenitoína sódica en cada tableta o cápsula

## PARTE EXPERIMENTAL

### 1. PRODUCTOS BAJO ESTUDIO

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) <sup>(35)</sup> establece como producto de referencia para Fenitoína en forma farmacéutica suspensión oral a *Epamin* cuyo fabricante es Pfizer, S. A. de C. V.

Se evaluaron dos lotes del producto de referencia y un lote del producto de dos diferentes laboratorios farmacéuticos. Tales productos de prueba fueron seleccionados por ser los existentes en el mercado nacional.

En la tabla 6 se presentan los productos bajo estudio. En todos los casos la forma farmacéutica fue Suspensión Oral.

Los productos se adquirieron directamente de la farmacia.

**Tabla 6. PRODUCTOS DE FENITOÍNA EN SUSPENSIÓN ESTUDIADOS**

PRODUCTO	DOSIS	LABORATORIO	LOTE	FECHA DE CADUCIDAD
Epamin	7.5 mg/mL	Pfizer	031 I2-A	MAR 04
Epamin	7.5 mg/mL	Pfizer	916H3 B	MAR 05
Feniffler	7.5 mg/mL	Loeffler	DO16	ABR 05
Hidantoina	7.5 mg/mL	Rudefsa	020363	AGO 05

## **2. REACTIVOS**

Estándar Secundario de Fenitoína USP Pureza: 100.1% Donado por LABORATORIOS PISA, S.A. DE C.V. (Ver Certificado de Estandarización en pág. 183)

Fosfato de sodio monobásico, monohidrato 100.8% J.T. Baker

Lauril sulfato de sodio 99% SIGMA

Tris (hidroximetil) aminometano 99.5% E. Merck. Darmstadt

Ácido acético Glacial J. T. Baker

Ácido clorhídrico (solución acuosa) J. T. Baker

Acetonitrilo HPLC J. T. Baker

Metanol HPLC J. T. Baker

Trietilamina 99% J.T. Baker

Agua desionizada proveniente de equipo de filtración Millipor

## **3. EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES**

Desionizador Mili-Q

Baño de agua Fisher Scientific FS60

Equipo de filtración Millipore

Bomba para lavado Cromatógrafo de Líquidos LC-10 AS Shimadzu

Parrilla Thermolyne. Nuova II

Disolutor Vankel VK 7000-8

Horno

Agitador tipo vortex

Balanza Analítica Modelo AS200 OHAUS

Balanza Analítica Sartorius



## *PARTE EXPERIMENTAL*

Cromatógrafo de Líquidos Detector UV/VIS Shimadzu Modelo SIL-10 VP

Potenciómetro Thermo Orion Modelo 410 A Plus Resolución 0.01 UpH

Pipetas automáticas

Termómetro marca Brand

Material de vidrio volumétrico

Vasos de precipitados

Pipetas Pasteur

Filtros de teflón en forma de cubeta poro 10  $\mu\text{m}$

Filtros de membrana de nylon poro 0.22  $\mu\text{m}$

Filtros de membrana de nylon poro 0.45  $\mu\text{m}$

Filtros de membrana Type FA poro 1.0  $\mu\text{m}$

Filtros de papel poro 0.4  $\mu\text{m}$

Picnómetro 1 calibrado. Volumen de calibración 24.498 mL (20°C) Marca "Blaudrand® Duran®"

Picnómetro 2 calibrado. Volumen de calibración 24.535 mL (20°) Marca "Brand® Duran®"

## **4. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD**

### **4.1. VALORACIÓN**

La valoración se realizó de acuerdo al método descrito en la Monografía Oficial de “Phenytoin Oral Suspension” de la Farmacopea de los Estados Unidos “USP 25” <sup>(16)</sup>.

#### **Condiciones cromatográficas:**

Detector 229 nm

Columna Spherisorb 4.6 mm x 25 cm con empaque C18

Velocidad de flujo de 1.3 mL/min

Volumen de inyección 25 µL

Fase Móvil: Agua, Metanol, Acetonitrilo, Trietilamina 0.5 % en agua y  
Ácido acético 1.74 N (57.3:30:12:0.4:0.3)

#### **Procedimiento**

Se inyectaron en el cromatógrafo directamente y por separado volúmenes de 25 µL de blanco, constituido por metanol y fase móvil en proporción (75:25) por duplicado; solución estándar de fenitoína por quintuplicado y solución muestra por triplicado. Se obtuvieron de los cromatogramas los parámetros de área y tiempo de retención, se verificó la asimetría y el número de platos teóricos. Con la información anterior se calculó la cantidad de fenitoína en mg en el volumen de muestra de suspensión oral tomada que fue sometida al análisis, por medio de la relación de respuestas y tomando en consideración el factor de dilución, como se muestra en el anexo II *Cálculos*. La muestra debe contener no menos de 95.0 por ciento y no más de 105.0 por ciento de la cantidad etiquetada de fenitoína.

### **Preparación de soluciones**

*Solución de trietilamina 0.05%:* Para un volumen de 10 mL se tomó una alícuota de 50.5  $\mu$ L con micropipeta automática de una solución al 99% de trietilamina, se aforó a volumen con agua y se agitó en vórtex.

*Solución de Ácido acético 1.74 N:* A partir de una solución de ácido acético 16.636 M se tomó una alícuota de 1046  $\mu$ L con micropipeta y se vertió en un matraz aforado de 10 mL, se aforó con agua a volumen y se agitó en vórtex.

*Solución estándar de fenitoína:* Se pesaron exactamente en una nave 0.0187 g (Peso teórico 0.01873 g) de estándar secundario de fenitoína 100.1% y se transfirieron a un matraz aforado de 25 mL, se disolvieron en una pequeña cantidad de metanol llevándose al aforo con el mismo y la solución resultante se sonicó durante 10 minutos. Dicha solución presenta una concentración de 0.75 mg/mL

*Fase móvil:* Se empleó una mezcla de agua, metanol, acetonitrilo, trietilamina 0.05% y ácido acético 1.74 N en las siguientes proporciones (57.3: 30: 12: 0.4: 0.3). Cada componente de la mezcla se filtró por separado haciendo uso de un equipo "millipore" al cual se le colocó la membrana necesaria según el componente de la mezcla a filtrar (P/ej.: para agua o soluciones acuosas se empleó una membrana de nylon para soluciones acuosas de 0.45  $\mu$ m); después de mezclados se desgasificó la mezcla por sonicación durante 20 minutos para un volumen de 600 mL. Se tuvo especial cuidado al momento de sonicar la mezcla para que la temperatura del baño de agua en el sonicador no causara evaporación de los disolventes ya que esto hubiera ocasionado variaciones en las proporciones originales de la mezcla y por lo tanto variaciones en el tiempo de retención del analito de interés.

### **Preparación de la Muestra**

Se agitó adecuadamente la suspensión oral y se tomó con pipeta volumétrica una alícuota de 10 mL lo que equivale a cerca de 75 mg de fenitoína (Conc. teórica de fenitoína de la suspensión: 0.7500 g /100 mL.), ésta se depositó en un matraz aforado de 100 mL, se enjuagó la pipeta por la parte anterior con cerca de 40 mL de metanol vertiéndolos dentro del matraz. Se adicionaron 25 mL de Fase Móvil y se aforó con metanol, se mezcló, se sonicó durante 10 min. y se filtró por filtro de teflón\* de tamaño de poro 10 micras. Parte del filtrado se colocó en un vial como se explica en la nota, para ser inyectado al cromatógrafo. Esta solución contiene una concentración teórica final de 0.75 mg/mL. El estudio se llevó a cabo por triplicado.

\*Nota La operación de filtración se llevo a cabo con el filtro de teflón de la siguiente manera: se desecharon los primeros 5 mL filtrados y se filtraron 2 mL más, para de ahí tomar la muestra que se depositó en el vial.

## **4.2. DENSIDAD**

La determinación de la densidad de las suspensiones permite la caracterización de los productos y el cálculo de los mg de fenitoína en las muestras analizadas.

Se determinó por duplicado para cada producto bajo estudio.

### **Técnica empleada**

Picnometría.

### **Procedimiento**

*Limpieza del picnómetro:* Se lavó con una solución de dextrán al 2%, dejándolo remojar en ésta durante varios minutos, se enjuagó con abundante agua de la llave y luego con agua desionizada, finalmente se dejó secar. Se anotó el peso del picnómetro limpio y seco. Dado que la determinación se realiza a la temperatura de calibración del picnómetro (20 °C), fue necesario mantener la suspensión en un baño de agua fría hasta que alcanzó una temperatura de aproximadamente 18 °C, de ésta forma durante el proceso de llenado del picnómetro (con la suspensión oral previamente agitada) y la limpieza del exterior del mismo, subió la temperatura de la misma hasta 20 °C y se anotó el peso del picnómetro lleno en ese momento.

*Determinación de la densidad de la suspensión:* La masa (g) se obtuvo de la diferencia de pesadas (peso del picnómetro lleno – peso del picnómetro vacío) y el volumen es justamente el volumen de calibración del picnómetro a la temperatura de calibración (20 °C), finalmente la densidad de la suspensión se obtiene de dividir la masa entre el volumen ( $\rho=m/v$ ) quedando las unidades de g/mL o g/cm<sup>3</sup>.

## **5. PRUEBAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN**

### **5.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO**

#### **5.1.1. Validación del Sistema**

La validación del Sistema se llevó a cabo en dos días bajo las siguientes condiciones:

Se prepararon por día 2 curvas de calibración de Fenitoína en medio de disolución 0.05 M Solución Amortiguadora-Tris pH  $7.5 \pm 0.05$  (tabla 7), cada curva estaba formada por 6 niveles abarcando un rango de trabajo de (1.56-50  $\mu\text{g/mL}$ )\*. Las muestras se analizaron por CLAR. Se utilizaron las respuestas que se obtuvieron de los cromatogramas que fue el valor del área para obtener los parámetros de Linealidad y Precisión.

\* El rango de trabajo de la curva se estableció en base a la cantidad máxima de Fenitoína que teóricamente se encontraría disuelta en el perfil de disolución a partir de someter a las condiciones de la prueba de disolución a la dosis indicada en la etiqueta del producto (37.5 mg de fenitoína / 5 mL de suspensión).

Para preparar la Curva de Calibración de Fenitoína se preparó una solución de estándar de Fenitoína en metanol, de concentración 1000  $\mu\text{g/mL}$ , a partir de esta solución se obtuvo la dilución 50  $\mu\text{g/mL}$  que es el nivel alto de la curva. Para obtener los niveles siguientes se hicieron diluciones seriadas 1:1 a partir del anterior empleando medio de disolución (0.05 M Solución Amortiguadora-Tris pH  $7.5 \pm 0.05$ ).

*Preparación del nivel alto de la curva de calibración 50  $\mu\text{g/mL}$ :* Se tomó una alícuota de 5 mL de la solución Stock de Fenitoína en metanol [1001  $\mu\text{g/mL}$ ] con pipeta volumétrica y se depositó en un matraz aforado de 100 mL, se llevó al aforo con medio de disolución 0.05 M Solución Amortiguadora-Tris pH 7.5 y se agitó en vortex. La concentración de ésta solución es de 50.05  $\mu\text{g/mL}$ .

Las diluciones sucesivas se prepararon tomando 5 mL del nivel inmediato anterior como se indica en la tabla 7, empleando pipeta volumétrica, se depositaron en un tubo de ensaye y se adicionaron también con pipeta volumétrica 5 mL de medio de disolución 0.05 M Solución Amortiguadora-Tris pH 7.5  $\pm$ 0.05, finalmente se agitó el nuevo nivel en vórtex durante 15 segundos. Este procedimiento se siguió hasta la obtención del nivel bajo.

**Curva de Calibración**

**Tabla 7. NIVELES DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN DE FENITOÍNA**

Nivel	[ $\mu$ g/mL] Fenitoína en Medio de Disolución	Alícuota en (mL) del nivel inmediato anterior	Alícuota (mL) de Medio de Disolución 0.05M Soln. Amortiguadora -Tris
1	50.00		
2	25.00	5.0	5.0
3	12.50	5.0	5.0
4	6.25	5.0	5.0
5	3.13	5.0	5.0
6	1.56	5.0	5.0

### **Preparación de soluciones**

*Solución Stock* del estándar de referencia de Fenitoína en metanol [1000 µg/mL]: Se pesaron exactamente 0.0100 g Fenitoína (100.1 %) y se transfirieron a un matraz aforado de 10 mL se agregó metanol hasta el aforo y se sonicó durante 3 minutos, finalmente se agitó en vórtex. Esta solución presenta una concentración de 1000 µg/mL.

*Medio de Disolución 0.05 M Solución amortiguadora-Tris pH 7.5 ± 0.05*: Se disolvieron por medio de agitación magnética 36.3 g de tris-(hidroximetil)aminometano (99.5%) y 60 g de lauril sulfato de sodio (99%) en 6 litros de agua, la solución se ajustó a un pH de 7.5 ± 0.05 con ácido clorhídrico, y se filtró al vacío manteniendo la agitación (por medio del Equipo de filtración Millipore) empleando membrana de tamaño de poro de 0.45 µm para soluciones acuosas.

*Solución amortiguadora de Fosfato de Sodio 0.02M sin ajuste de pH*: Se pesaron 1.3689 g de Fosfato de Sodio Monobásico, Monohidrato NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O (100.8%), se disolvió y se aforó con agua destilada a 500 mL. Finalmente la solución resultante se filtró.

*Fase Móvil: Solución amortiguadora de Fosfatos 0.02M: MeOH: ACN (50:27:23)*

Previa filtración de cada componente de la fase móvil, se procedió a la mezcla de los mismos en las proporciones antes especificadas, se sonicó para desgasificarla por espacio de 20 minutos.



### **Condiciones cromatográficas**

Detector a 240 nm

Columna Spherisorb 4.6 mm x 25 cm con empaque C18 tamaño de partícula 5µm.

Velocidad de flujo 1.0 mL por minuto

Volumen de inyección de 25 µL.

Fase Móvil: Solución amortiguadora de fosfato de sodio 0.02 M : Metanol : Acetonitrilo (50:27:23). Sin ajuste de pH.

### **Procedimiento**

Se inyectaron directamente al cromatógrafo volúmenes de 25 µL de blanco: Medio de Disolución 0.05M Solución amortiguadora Tris-SDS pH 7.5± 0.05 (por duplicado), del nivel 25 µg/mL (quintuplicado) para evaluar la Adecuabilidad y de cada nivel de cada una de las curvas de calibración preparadas. Con las respuestas obtenidas se procedió al cálculo y evaluación de los siguientes parámetros:

### **LINEALIDAD**

Este parámetro se evaluó durante dos días por medio de las respuestas obtenidas (valor del área) del análisis de las 2 curvas de calibración preparadas en cada día. Se calculó el coeficiente de regresión y el error relativo debido a la regresión. Un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2% demuestran linealidad.

## **PRECISIÓN**

La precisión se evaluó durante los dos días a partir de los datos de Linealidad. A partir de los valores de factor de respuesta se calculó la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación. El coeficiente de variación no debe ser mayor que el 2%.

### **5.1.2. Validación del Método**

El Método Analítico se validó utilizando el método de Estándar Adicionado.

Se prepararon por cada producto 3 curvas de Suspensión Oral de fenitoína + estándar de fenitoína en Medio de Disolución 0.05 M Soln. amortiguadora-Tris pH  $7.5 \pm 0.05$  en el rango de trabajo de (15-60  $\mu\text{g/mL}$ ) y una curva de calibración de fenitoína en Medio de Disolución 0.05 M Soln. amortiguadora-Tris pH  $7.5 \pm 0.05$  en el rango de trabajo de (5-50  $\mu\text{g/mL}$ ). El análisis de las curvas se llevó a cabo por CLAR. Las respuestas fueron área y tiempo de retención y se analizaron como se indica en la NOM-177-SSA1-1998 para obtener los parámetros: Linealidad, Precisión y Exactitud.

En la tabla 8 se presenta la curva de calibración de fenitoína en donde se interpolaron las respuestas del análisis de las curvas de método.

**Tabla 8. CURVA DE CALIBRACIÓN DE FENITOÍNA PARA LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO**

Alícuota (mL) a partir de la soln. de STD de Fenitoína [50 µg/mL]	Aforo con medio de disolución 0.05 M Soln. amortiguadora-Tris (mL)	Concentración final de Fenitoína [µg/mL]
0.5	5	5
1	5	10
2	5	20
3	5	30
4	5	40
5	-----	50

**Curva de Suspensión Oral de fenitoína + estándar de fenitoína. Técnica del Estándar Adicionado.**

Cada nivel se preparó con la adición de dos alícuotas, una proveniente de la solución stock de la muestra (50 µg/mL) y la otra de la solución de estándar de fenitoína (50 µg/mL) en medio de disolución 0.05 M Solución amortiguadora-Tris pH  $7.5 \pm 0.05$ , finalmente se aforó con el mismo medio a 5.0 mL. La cantidad de la solución stock de la muestra presente en cada nivel fue igual para todos (1.0 mL), mientras que la adición de la solución de estándar de fenitoína fue creciente, de esta manera se formó la curva tal como se muestra en la tabla 9.

**Tabla 9. CURVA DE SUSPENSIÓN ORAL DE FENITOÍNA + ESTÁNDAR DE FENITOÍNA EN MEDIO DE DISOLUCIÓN DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS. TÉCNICA DEL ESTÁNDAR ADICIONADO.**

Nivel	Alícuota (mL) de la soln. de Estándar de Fenitoína en medio de disolución [50 µg/mL]	Alícuota (mL) de la solución stock de la Muestra [50 µg/mL]	Aforo (mL)	Concentración final [µg/mL]
1	0.5	1	5	15
2	1	1	5	20
3	2	1	5	30
4	3	1	5	40
5	4	1	----	50
6	0.25*	1	5	60

Nota: \* Este nivel se preparó directamente a partir de la solución Stock de Fenitoína en metanol [1000 µg/mL].

### **Preparación de las Soluciones Stock de las Muestras**

#### ***HIDANTOÍNA***

Se pesaron exactamente alrededor de 0.8982 g de suspensión oral de fenitoína “*Hidantoína*”, (previa agitación del frasco contenedor), equivalente a cerca de 5 mg de fenitoína, se disolvió en una pequeña cantidad de medio de disolución y se aforó a 100 mL. Se sonicó durante 10 minutos y se agitó. La concentración teórica de este stock de muestra fue de 50 µg/mL de fenitoína.

### **FENIFFLER**

Se pesaron exactamente alrededor de 0.8936 g de suspensión oral de fenitoína “*Feniffler*”, (previa agitación del frasco contenedor), equivalente a cerca de 5 mg de fenitoína, se disolvió en una pequeña cantidad de medio de disolución y se aforó a 100 mL. Se sonicó durante 10 minutos y se agitó. La concentración teórica de este stock de muestra fue de 50 µg/mL de fenitoína

### **EPAMIN**

Se pesaron exactamente alrededor de 0.7551g de suspensión oral de fenitoína “*Epamin*”, (previa agitación del frasco contenedor), equivalente a cerca de 5 mg de fenitoína, se disolvió en una pequeña cantidad de medio de disolución y se aforó a 100 mL. Se sonicó durante 10 minutos y se agitó. La concentración teórica de este stock de muestra fue de 50 µg/mL de fenitoína

### **Procedimiento**

Se inyectaron en cada día de trabajo, directamente al cromatógrafo y en iguales condiciones que en la Validación del Sistema, el blanco: medio de disolución 0.05 M Solución amortiguadora Tris-SDS pH 7.5± 0.05 (por duplicado); la curva de calibración de fenitoína y las 3 curvas de Suspensión Oral de fenitoína preparadas. Con las respuestas obtenidas (valor del área) se procedió al cálculo y evaluación de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. “Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas”, de los siguientes parámetros:

## **LINEALIDAD**

Se evaluó la linealidad para cada uno de los productos a partir de las respuestas (áreas) obtenidas de las 3 curvas de Suspensión Oral de Fenitoína. Se calculó el coeficiente de regresión y el error relativo debido a la regresión. Un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3% demuestran linealidad en el Método.

## **PRECISIÓN**

Se evaluó para cada producto a partir de los datos de Linealidad. A partir de los datos de porcentaje de recuperación se calculó la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación. El coeficiente de variación no debe ser mayor que el 3%.

## **EXACTITUD**

Este parámetro fue determinado para cada producto para ello se partió de los porcentajes de recuperación de los datos de Linealidad antes calculados y se determinó el promedio en cada concentración. La especificación <sup>(31)</sup> señala que el promedio del porcentaje de la recuperación no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

## 5.2. INFLUENCIA DEL FILTRO

### Elección del filtro

La filtración es el primer paso en el tratamiento de las muestras de disolución. Por ello se sometieron a evaluación a diversos filtros. De los filtros se evaluó la relativa facilidad con la que permitían pasar la solución de prueba a través de ellos y el número de volúmenes que de la muestra pudieran filtrar conservándose en buenas condiciones.

Los filtros que se evaluaron fueron los siguientes: membrana nylon poro 0.22  $\mu\text{m}$ ; papel poro 0.4  $\mu\text{m}$ ; membrana nylon poro 0.45  $\mu\text{m}$ ; membrana Type FA poro 1.0  $\mu\text{m}$  y cubeta de nylon poro 10  $\mu\text{m}$ .

### Procedimiento

Se prepararon dos soluciones de estándar de fenitoína una de concentración 50  $\mu\text{g/mL}$  y otra de 1.56  $\mu\text{g/mL}$  (correspondientes a los puntos extremos de la curva de calibración de fenitoína). A partir de cada solución se tomó una alícuota de 3 mL y se hizo pasar a través del filtro de teflón tamaño de poro 10  $\mu\text{m}$ , este volumen se desechó, posteriormente se colocó el muestreador en la jeringa, se filtró aproximadamente 1.5 mL de muestra y se colocó en un vial de vidrio (este procedimiento se repitió 6 veces). Se tomaron también seis muestras de cada solución sin filtrar y se procedió finalmente a su análisis inyectando directamente al cromatógrafo. Como blanco se empleo Medio de Disolución.

Se evaluó cada concentración por medio de la relación entre las respuestas de las muestras, estableciendo que la respuesta de la solución sin filtrar representa el 100% de fenitoína presente y obteniendo con respecto a ésta el porcentaje de fenitoína en la muestra filtrada. Para determinar que no existe influencia del filtro, la referencia indica que la diferencia en la respuesta no debe ser mayor que el 2 por ciento.<sup>(15)</sup>

**5.3. ESTABILIDAD**

Se prepararon 2 soluciones de fenitoína en Medio de Disolución 0.05M Solución amortiguadora-Tris pH  $7.5 \pm 0.05$ , a concentraciones de  $1.56 \mu\text{g/mL}$  y de  $50 \mu\text{g/mL}$  y como blanco se utilizó medio de disolución. La determinación se llevó a cabo por duplicado para cada concentración en cada tiempo de análisis y condiciones de temperatura.

En la tabla 11 se presenta el plan de trabajo utilizado.

**Tabla 11. PLAN DE TRABAJO ESTABILIDAD**

	TEMPERATURA AMBIENTE		TEMPERATURA 37°C	
	NIVEL BAJO 1.56 $\mu\text{g/mL}$	NIVEL ALTO 50 $\mu\text{g/mL}$	NIVEL BAJO 1.56 $\mu\text{g/mL}$	NIVEL ALTO 50 $\mu\text{g/mL}$
<b>Condiciones de las muestras</b>	Muestras en tubos de ensaye tapados, en gradillas sobre la mesa de trabajo, expuestos a la luz.		Muestras en tubos de ensaye tapados, en baño de agua en la campana del laboratorio.	
<b>Análisis a partir de su preparación.</b>	Tiempo 0 (t0)			
	Tiempo 4 horas (t4 horas) Tiempo 8 horas (t8 horas)		Tiempo 2 horas (t2 horas)	



## **Procedimiento**

Las soluciones muestra se analizaron junto con soluciones frescas de fenitoína a la concentración de la muestra analizada, en cada tiempo de análisis.

El análisis se llevó a cabo inyectando las muestras directamente al cromatógrafo.

### **5.4. PERFILES DE DISOLUCIÓN**

Se sometieron a todos los Productos bajo estudio, utilizando los criterios de la USP 25<sup>(16)</sup>. El procedimiento fue el siguiente:

Equipo de disolución: Aparato 2.

Se midieron 900 mL de medio de disolución 0.05M Solución amortiguadora-Tris pH  $7.5 \pm 0.05$  para verterse cuidadosamente en cada vaso del disolutor.

Se alcanzó la temperatura de 37°C en el medio de disolución. Se verificó que la velocidad de agitación fuera de 35 rpm en cada uno de los vástagos del disolutor, contando las vueltas de forma individual que daba cada vástago en un minuto.

Previo a la introducción de la suspensión oral, se agitó la misma adecuadamente para lograr la resuspensión, se midieron en una jeringa de 10 mL de capacidad previamente pesada, 5 mL de suspensión, después se pesó la jeringa llena para poder obtener por diferencia de pesadas el peso exacto de la porción de suspensión introducida dentro del vaso disolutor. La forma de vaciar el contenido de la jeringa al vaso fue, dejando fluir la suspensión a velocidad moderada y por encima de la superficie del medio de disolución a no menos de 1 cm de la pared del vaso, mientras las paletas estaban girando.

Se tomaron muestras a los 5, 10, 20, 30, 45, 60 y 90 min., mediante un sistema de jeringa de 10 mL con muestreador en la boquilla y filtro de teflón.

Para la toma de cada muestra a cada tiempo primero se purgó el sistema antes mencionado extrayendo del vaso disolutor (a partir de la zona media entre la superficie del medio de disolución y la superficie de las paletas, a no menos de 1 cm de la pared del vaso), aprox. 3mL de la disolución en curso, estos mL fueron desechados, ya habiendo purgado todos los sistemas se cambió de jeringa al muestreador y se filtraron 1-2 mL de la disolución en curso. Esta es la muestra que se inyectó al Cromatógrafo de Líquidos.

La cuantificación de fenitoína en las muestras se llevó a cabo por la interpolación de las respuestas de éstas en la curva de calibración de fenitoína en medio de disolución, analizada bajo las mismas condiciones durante la corrida.

El estudio se llevó a cabo evaluando 12 unidades.

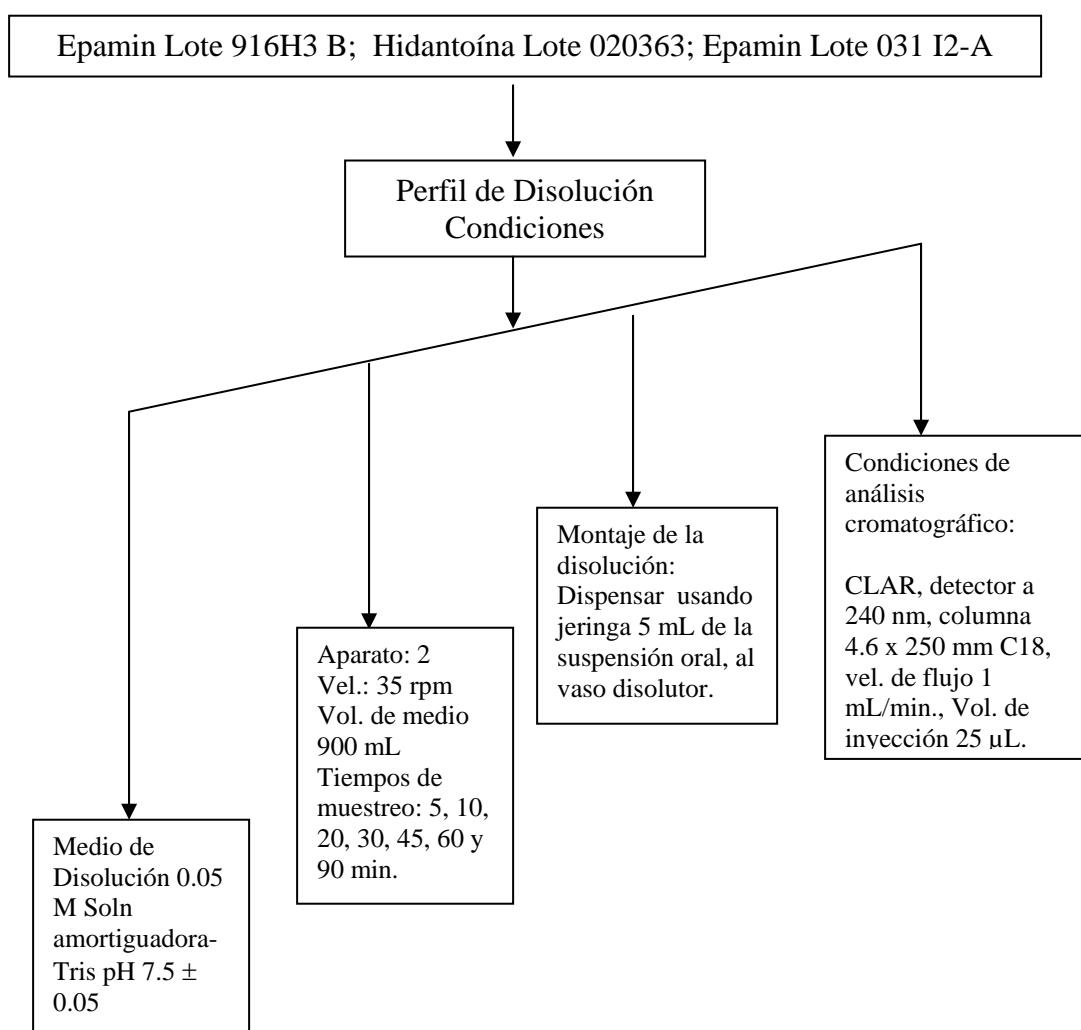
A partir de las áreas se obtuvieron los datos de % disuelto como se puede ver en el anexo II Cálculos. A partir del % disuelto se calculó el Factor de Similitud ( $f_2$ ); la Cinética de Disolución por medio del Método de Weibull y Orden 1 y la Constante de Velocidad Aparente de Disolución.

En el Diagrama 3, se presenta el Plan de trabajo realizado.

## PERFILES DE DISOLUCIÓN

### Plan de trabajo

**Aplica a todos los productos de Suspensión Oral de Fenitoína evaluados**



## **5.5. CINÉTICA DE DISOLUCIÓN**

Mediante el empleo del Software Statgraphics los datos de porcentaje disuelto fueron ajustados a los modelos cinéticos Weibull y Orden 1. Con el objetivo de seleccionar el mejor de los modelos cinéticos de disolución, se determinó en cada uno de ellos la pendiente, intercepto y coeficiente de correlación así como los valores residuales al cuadrado o suma de cuadrados residual.

Para seleccionar el mejor modelo cinético se aplicó el Criterio de Información de Akaike, denominado valor AIC, su cálculo se obtuvo mediante la siguiente expresión:

$$AIC = n * LnSSR + 2 * p$$

Dónde:

*SSR* es la suma de cuadrados residual

*n* el número de puntos experimentales

*p* el número de parámetros del modelo

Finalmente se obtuvieron los valores de constante de velocidad aparente de disolución a partir de las ecuaciones de cada modelo.

## RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 1. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

En las tablas 12-14 se presentan los resultados de control de calidad obtenidos al evaluar los diferentes productos en suspensión.

**Tabla 12. Valoración Suspensiones Orales**

	<b>EPAMIN Lote 031 I2-A</b>	<b>FENIFFLER Lote DO16</b>	<b>HIDANTOÍNA Lote 020363</b>	<b>EPAMIN Lote 916H3 B</b>
	<b>% EXACTITUD</b>			
	99.1	90.6	96.9	100.9
	97.8	92.4	97.0	100.5
	97.3	90.4	97.6	101.4
<b>PROMEDIO</b>	<b>98.1</b>	<b>91.1</b>	<b>97.1</b>	<b>100.9</b>
<b>DE</b>	0.9	1.1	0.4	0.4
<b>CV %</b>	0.9	1.2	0.4	0.4

**Tabla 13. Concentración Obtenida y % respecto a Marbete**

<b>PRODUCTOS</b>	<b>CONCENTRACIÓN DE LA SUSPENSIÓN (mg/mL)</b>	<b>% DE LA VALORACIÓN RESPECTO A MARBETE</b>
<i>EPAMIN Lote 031 I2-A</i>	7.3	97.8
<i>FENIFFLER Lote DO16</i>	6.8	90.9*
<i>HIDANTOÍNA Lote 020363</i>	7.3	96.9
<i>EPAMIN Lote 916H3 B</i>	7.5	100.7

\* No cumple con la especificación.

## RESULTADOS y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados de la valoración muestran que los productos *Epamin* lote 916H3B, *Epamin* lote 03112-A e *Hidantoína* lote 020363, cumplen con la especificación de 95-105% de fenitoína respecto a la cantidad etiquetada. Mientras que *Feniffler* no cumple con lo especificado.

Tabla 14. Densidad. Suspensiones Orales

	<u>EPAMIN</u> <u>LOTE 031 I2-A</u> <u>MAR 04</u>	<u>FENIFFLER</u> <u>LOTE DO16</u> <u>ABR 05</u>	<u>HIDANTOÍNA</u> <u>LOTE 020363</u> <u>AGO 05</u>	<u>EPAMIN</u> <u>LOTE 916H3 B</u> <u>MAR 05</u>
Condiciones de calibración	Vol. 24.535 mL Temp. 20 °C	Vol. 24.498 mL Temp. 20 °C	Vol. 24.498 mL Temp. 20 °C	Vol. 24.498 mL Temp. 20 °C
Picnómetro seco	33.4087 g	33.5883 g	33.5878 g	33.5885 g
Picnómetro lleno	61.5126 g	62.3140 g	64.3350 g	61.5454 g
Diferencia lleno-seco	28.1039 g	28.7257 g	30.7472 g	27.9569 g
<b>DENSIDAD</b> <b>(g/mL)</b> <b>(<math>\rho</math>)</b>	<b>1.14</b>	<b>1.17</b>	<b>1.25</b>	<b>1.14</b>

Las densidades de las suspensiones bajo estudio fueron semejantes, por lo que se puede decir que existe homogeneidad en cuanto a una parte importante del aspecto físico del producto.

## **2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO**

### **2.1. Validación del sistema**

#### **LINEALIDAD**

Los resultados de la linealidad del sistema para el día 1 y 2, se presentan en la tabla 17. En ella se puede observar que el sistema es lineal en el intervalo de trabajo (1.56-50 µg/mL) ya que cumple con la especificación: el valor del coeficiente de regresión es mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión no mayor al 2%.

#### **PRECISIÓN**

La precisión se evaluó por el valor del coeficiente de variación del factor de respuesta el cual fue no mayor que el 2% en cada uno de los días, reportado también en la tabla 17.

En las tablas 15 y 16 se presentan la información completa para cada día de validación del sistema.

Un ejemplo del cálculo de estos parámetros se presenta en el anexo II *Cálculos*.

Tabla 15. Validación Sistema. Día 1

RESPUESTAS EN ÁREAS				FACTOR DE RESPUESTA $f$ (ÁREA/CONC)			
Rango [ $\mu\text{g/mL}$ ]	Curva 1	Curva 2	Promedio 1 y 2		Curva 1	Curva 2	Promedio 1 y 2
	Áreas	Áreas	Áreas		$f$	$f$	$f$
1.56	20187	19967	20077		12906.8	12766.1	12836.4
3.13	39547	39852	39699.5		12642.4	12739.9	12691.2
6.26	79712	80073	79892.5		12741.2	12798.9	12770.0
12.51	159477	160962	160219.5		12745.4	12864.1	12804.8
25.03	315639	322597	319118		12613.0	12891.0	12752.0
50.05	625043	630460	627751.5		12488.4	12596.6	12542.5
ordenada	1680.1	1852.9	1766.5	promedio	12689.5	12776.1	12732.8
pendiente	12477.9	12612.6	12545.3	DE	142.5	105.0	123.7
r	0.9999	0.9999	0.9999	CV %	1.1	0.8	1.0
$r^2$	0.9999	0.9999	0.9999				



Tabla 16. Validación Sistema. Día 2

RESPUESTAS EN ÁREAS				FACTOR DE RESPUESTA $f$ (ÁREA/CONC)			
Rango [ $\mu\text{g/mL}$ ]	Curva 1	Curva 2	Promedio 1 y 2		Curva 1	Curva 2	Promedio 1 y 2
	Áreas	Áreas	Áreas		$f$	$f$	$f$
1.56	20130	19747	19938.5		12870.3	12625.5	12747.9
3.13	38708	38871	38789.5		12374.2	12426.3	12400.2
6.26	77399	78158	77778.5		12371.5	12492.8	12432.1
12.51	154353	155762	155057.5		12335.9	12448.5	12392.2
25.03	310914	309374	310144		12424.1	12362.6	12393.4
50.05	626058	617379	621718.5		12508.7	12335.2	12422.0
ordenada	-795.1	830.5	17.7	promedio	12480.8	12448.5	12464.6
pendiente	12506.4	12323.5	12415.0	DE	200.0	103.9	152.0
r	0.9999	0.9999	0.9999	CV %	1.6	0.8	1.2
$r^2$	0.9999	0.9999	0.9999				

**Tabla 17. Parámetros Linealidad y Precisión**

	DÍA 1	DÍA 2	VALORES DE REFERENCIA
<b>LINEALIDAD:</b> ✚ Coeficiente de regresión	<b>0.9999</b>	<b>0.9999</b>	$\geq 0.99$
✚ Error relativo debido a la regresión	<b>1.2</b>	<b>0.9</b>	no > que el 2%
<b>PRECISIÓN:</b> ✚ Coeficiente de variación del factor de respuesta (f)	<b>1.0</b>	<b>1.2</b>	no > que el 2%

## **2.2. Validación del método**

### **LINEALIDAD**

Los resultados de linealidad para cada uno de los productos bajo estudio se encuentran en la tabla 18. Se observa que el método es lineal en todos los casos ya que cumple con las especificaciones. El valor de coeficiente de correlación fue mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión no fue mayor al 3%.

Los resultados completos se encuentran en el anexo III *Datos*.

### **PRECISIÓN**

Los resultados de precisión para cada uno de los productos bajo estudio se encuentran en la tabla 18. Se observa que el método es preciso en todos los casos ya que los valores de coeficiente de variación del porcentaje de recuperación promedio de las 3 curvas a cada concentración no fueron mayores al 3%.

Los resultados completos se encuentran en el anexo III *Datos*.

### **EXACTITUD**

La exactitud se evaluó para cada producto mediante el valor obtenido del porcentaje de recuperación promedio de las 3 curvas a cada concentración. En la tabla 18 se presentan los resultados. El método fue exacto en el caso de los productos *Epamin* e *Hidantoína*; ya que cumple con las especificaciones obteniéndose variaciones del porcentaje de recuperación menores a 3% respecto a la cantidad nominal. En el caso

## ***RESULTADOS y ANÁLISIS DE RESULTADOS***

de *Feniffler* las variaciones en tres de las concentraciones no cumplen, por lo que no cumple con el parámetro de exactitud, lo cual hace pensar que los excipientes interfieren en el análisis, sin embargo dado que no se conocen los excipientes utilizados en el producto, no fue posible llegar a una conclusión al respecto, por lo que sería recomendable realizar otros estudios con el fin de determinar la influencia de excipientes en la disolución de fenitoína.

Dado que el método analítico no cumplió con el criterio de exactitud, se decidió no llevar a cabo el estudio de disolución del producto *Feniffler*, lo que desde un principio se observó con la valoración.

Tabla 18. Validación Método

PARÁMETROS A EVALUAR		PRODUCTO DE REFERENCIA EPAMIN	PRODUCTO FENIFFLER	PRODUCTO HIDANTOÍNA	VALORES DE REFERENCIA
LINEALIDAD:	Coefficiente de regresión	0.9998	0.9991	0.9998	≥ 0.99
	Error relativo debido a la regresión	0.9	1.7	0.6	no > que el 3%
<p><b>PRECISIÓN:</b></p> <p>Coefficiente de variación del porcentaje de recuperación</p>		<p>Niveles:</p> <p>1) 0.2 2) 1.0 3) 1.4 4) 0.5 5) 0.9 6) 0.7</p> <p>(1-6niveles) 0.8</p>	<p>Niveles:</p> <p>1) 2.0 2) 1.8 3) 1.4 4) 2.3 5) 1.7 6) 1.2</p> <p>(1-6 niveles) 3.0</p>	<p>Niveles:</p> <p>1) 2.2 2) 1.8 3) 0.5 4) 1.0 5) 1.0</p> <p>(1-5 niveles) 0.9</p>	no > que el 3 %
<p><b>EXACTITUD:</b></p> <p>Promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad</p>		<p>Niveles:</p> <p>1) 99.0 2) 101.1 3) 99.9 4) 99.4 5) 99.0 6) 100.2</p>	<p>Niveles:</p> <p>*1) 110.4 *2) 104.3 3) 102.6 4) 102.4 5) 102.0 *6) 105.0</p>	<p>Niveles:</p> <p>1) 101.8 2) 99.5 3) 99.6 4) 99.6 5) 100.2</p>	no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto

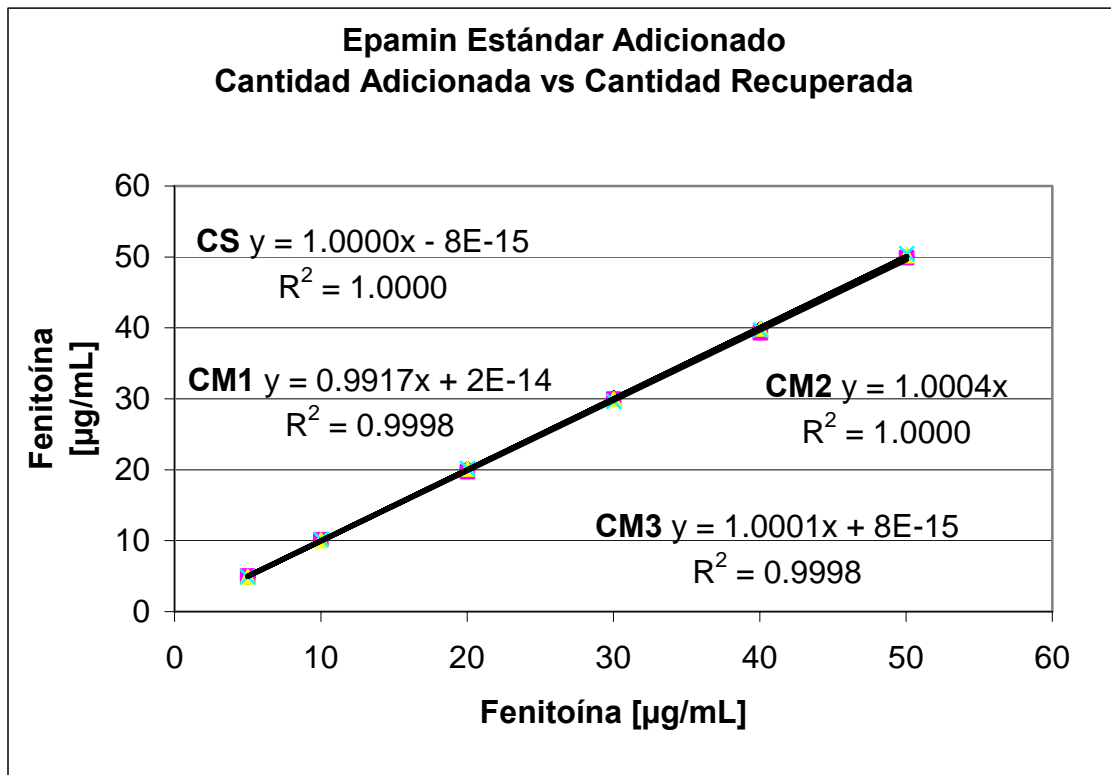
\*No cumple con los criterios de aceptación

Las gráficas 1-3 son de cantidad adicionada contra cantidad recuperada para cada uno de los productos. A partir de estas gráficas se pueden identificar interferencias en el análisis debidas a los excipientes. Se obtienen a partir de la superposición de las curvas de método en la de sistema con ello se hacen notar sesgos que son indicativos de dichas interferencias.

Como se puede ver gráficamente, los productos *Epamin* e *Hidantoína* no presentan interferencias significativas, por otra parte en la gráfica de *Feniffler* la evidencia de tales interferencias sí es notoria.

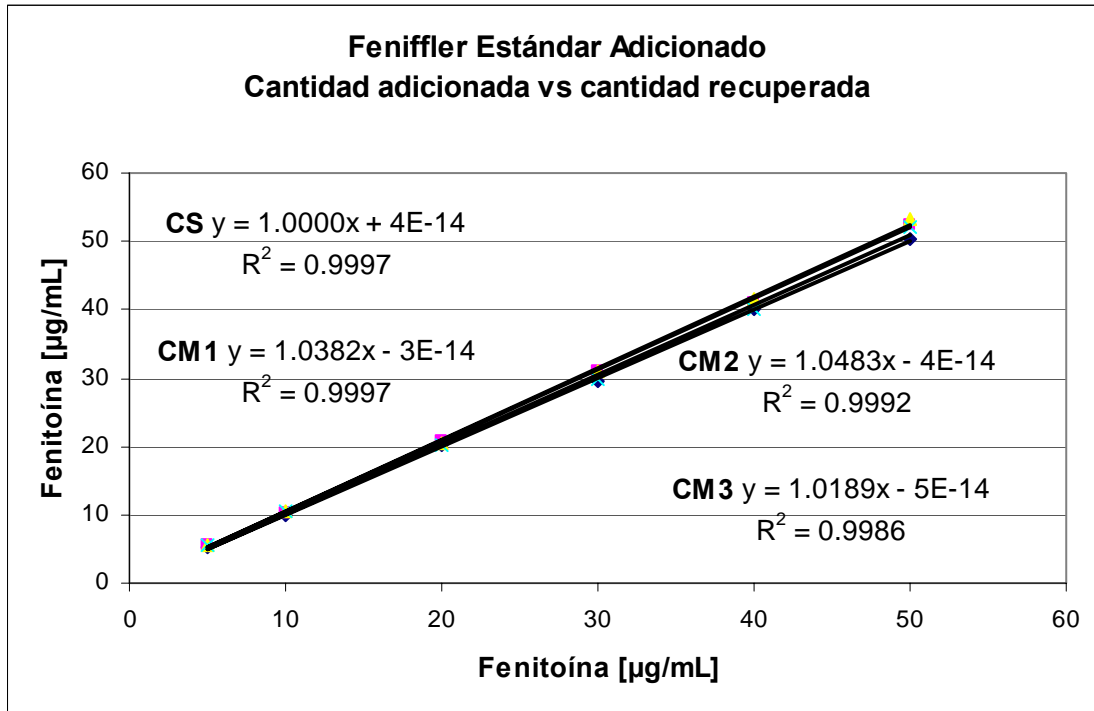
**Gráficas de Exactitud del método para la cuantificación de las diferentes suspensiones de fenitoína.**

**1. EPAMIN Lote 916H3 B MAR 05**



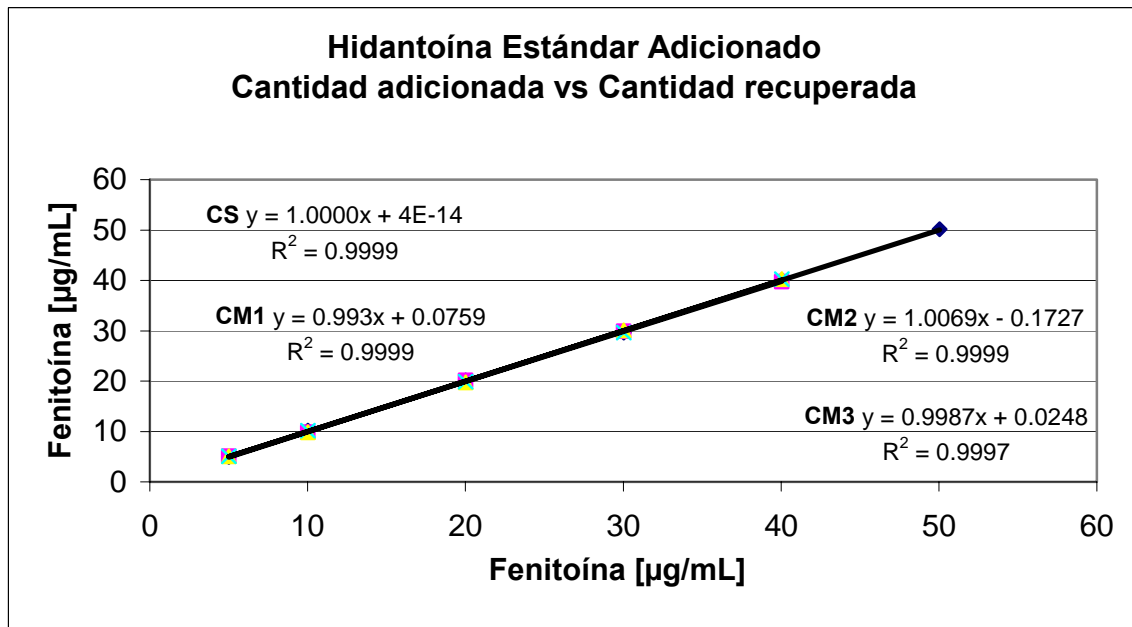
**CS:** Curva Sistema. **CM:** Curva Método.

**2. FENIFFLER Lote DO16 ABR 05**



CS: Curva Sistema. CM: Curva Método.

**3. HIDANTOÍNA Lote 020363 AGO 05**



CS: Curva Sistema. CM: Curva Método.

### 2.3. Evaluación del filtro

De los filtros evaluados el mejor fue el de teflón en forma de cubeta con tamaño de poro de 10 µm.

#### **Influencia del filtro**

En la tabla 19 se muestran los resultados para la influencia del filtro. Se observa que el promedio del porcentaje de Exactitud de las seis muestras presenta una diferencia menor al 2% respecto al valor nominal en ambas concentraciones. Por lo tanto el filtro de teflón puede ser utilizado para los estudios de perfil de disolución.

**Tabla 19. Influencia del Filtro**

	Solución de Fenitoína en Medio de Disolución	
	NIVEL ALTO 50 µg/mL	NIVEL BAJO 1.56 µg/mL
Determinación	Exactitud %	Exactitud %
1	100.7	103.2
2	101.4	102.0
3	101.0	100.4
4	102.3	100.4
5	101.0	96.8
6	100.6	95.8
PROMEDIO	101.2 (1.2%)	99.8 (0.2%)
DE	0.6	2.9
CV%	0.6	2.9



**2.4. Estabilidad**

En las tablas 20 y 21 se muestran los resultados de estabilidad. En ellas se puede observar que las muestras son estables a 37°C durante un tiempo de 2 horas (tabla 20) y a temperatura ambiente durante un tiempo de 8 horas (tabla 21), con un coeficiente de variación menor a 2% para ambas concentraciones.

**Tabla 20. Temperatura 37°C**

	<b>Concentración ALTA 50 µg/mL</b>	<b>Concentración BAJA 1.56 µg/mL</b>
<b>TIEMPO (horas)</b>	<b>EXACTITUD (%)</b>	
0	100	100
2	101.1	101.6
	100.8	102.7
<b>PROMEDIO</b>	100.6	101.4
<b>DE</b>	0.6	1.4
<b>CV %</b>	0.6	1.4

Resultados de estabilidad a temperatura ambiente.

**Tabla 21. Temperatura ambiente**

	<b>Concentración ALTA 50 µg/mL</b>	<b>Concentración BAJA 1.56 µg/mL</b>
<b>TIEMPO (horas)</b>	<b>EXACTITUD (%)</b>	
0	100	100
4	99.4	100.1
	100.3	101.2
8	99.8	100.7
	100.2	99.4
<b>PROMEDIO</b>	99.9	100.3
<b>DE</b>	0.4	0.7
<b>CV %</b>	0.4	0.7

### **3. PERFILES DE DISOLUCIÓN**

En la tabla 22 se presentan los datos de porcentaje disuelto de los diferentes productos bajo estudio.

Se puede observar que el producto *Hidantoína* pasa la prueba de disolución al presentar un porcentaje disuelto mayor a 80% al tiempo de 60 min. Por otra parte ambos lotes de *Epamin* están por debajo de este valor no cumpliendo con la especificación de la prueba de disolución. Ver tabla 23.

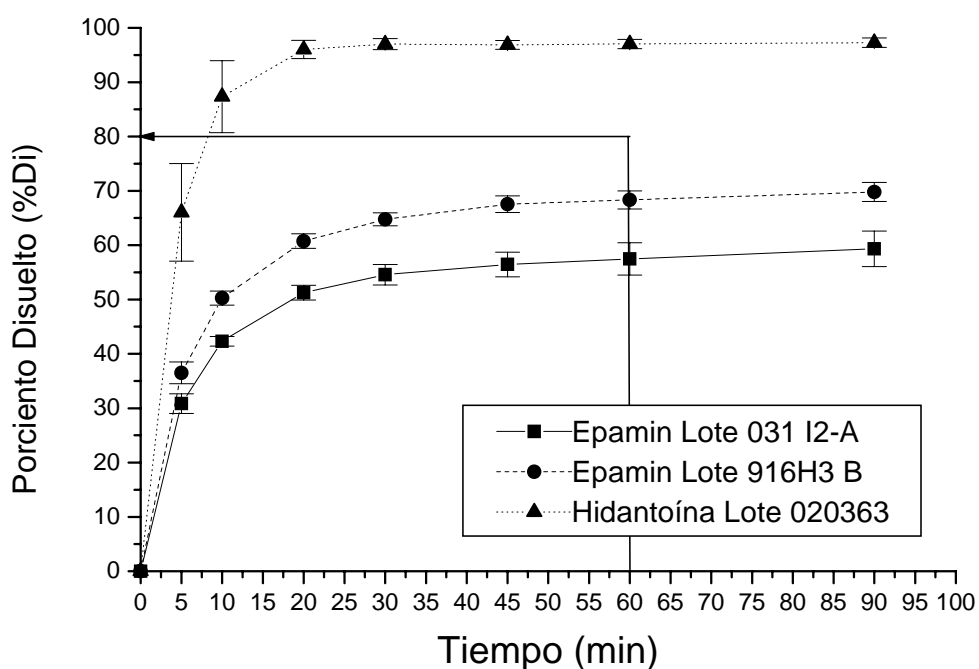
En la gráfica 4 se muestran los perfiles de disolución de cada producto, en ella se puede apreciar la forma del perfil (fase ascendente, de inflexión y meseta).

**Tabla 22. %Di y DE de los Perfiles de Disolución**

TIEMPO MIN	%DI EPAMIN 031I2-A	DE	%DI EPAMIN 916H3B	DE	%DI HIDANTOÍNA 020363	DE
0	0	0	0	0	0	0
5	30.8	1.8	36.5	2.0	66.1	9.0
10	42.3	0.9	50.3	1.3	87.4	6.6
20	51.3	1.3	60.8	1.3	96.0	1.7
30	54.6	1.9	64.8	1.2	97.0	1.0
45	56.5	2.3	67.6	1.5	96.9	0.8
60	57.5	3.0	68.3	1.7	97.0	0.9
90	59.3	3.3	69.8	1.7	97.3	0.9

Gráfica 4. COMPARACIÓN DE PERFILES

Perfiles de disolución de Fenitoína en Suspensión Oral



**Referencia:** No menos que el **80% (Q)** de la cantidad etiquetada de fenitoína se debe disolver en **60 minutos**, de acuerdo a la Prueba de Disolución para Suspensión Oral de Fenitoína *USP 25*.

En la tabla 23 se presentan los resultados de porcentaje disuelto a los 60 minutos de disolución.

**Tabla 23. PORCIENTO DISUELTO DE FENITOÍNA A LOS 60 MINUTOS DE DISOLUCIÓN**

<b>PORCIENTO DISUELTO (%Di)</b>	
<b>“EPAMIN”</b> Lote 031 I2-A MAR 04	57.5*
<b>“EPAMIN”</b> Lote 916H3 B MAR 05	68.3*
<b>“HIDANTOÍNA”</b> Lote 020363 AGO 05	97.0

\* No cumple con la especificación para la prueba de disolución: No menos que el 80% disuelto (Q) en 60 min.

**3.1. Factor de Similitud  $f_2$**

La comparación de los perfiles de disolución se llevó a cabo mediante la prueba de  $f_2$ , esta prueba establecida en la *FEUM 7ª edición* en el apartado “*Perfiles de Disolución*”, evalúa la similitud de los perfiles del producto de prueba en relación con el producto de referencia.

En la tabla 24 se presentan los resultados. *Epamin* lote 916H3B y lote 03112-A fueron similares al calcularse un valor de  $f_2$  de 50.9. Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de Disolución Similares <sup>(31)</sup>. El otro producto no presentó similitud.

**Tabla 24. FACTOR DE SIMILITUD ( $f_2$ ).**

<b>PRODUCTOS PRUEBA VS PRODUCTO DE REFERENCIA EPAMIN LOTE 916H3 B</b>	<b><math>f_2</math></b>
Epamin Lote 031 I2-A	50.9
Hidantoína Lote 020363	25.0

**Nota:** La ecuación para obtener el factor de Similitud y la forma de cálculo se encuentra en los anexos I “Fórmulas” y II “Cálculos” respectivamente.

### **3.2. Cinética de disolución**

En las tablas 25 y 26 se presentan los resultados para los diferentes modelos cinéticos y en la tabla 27 los valores para el criterio de Akaike (AIC) que sirvió para elegir de entre los dos modelos al mejor mediante los valores de la suma de cuadrados residual de ambos.

Se considera mejor modelo aquel que proporciona un valor de AIC más pequeño.

#### **3.2.1. Weibull**

$$A_{inf} * (1 - \exp(-\alpha * \text{Tiempo}^{\beta}))$$

**Tabla 25. Parámetros Weibull**

<b>PRODUCTO</b>	<b>A<sub>inf</sub></b>	<b>α</b>	<b>β</b>	<b>r<sup>2</sup> (%)</b>	<b>SUMA DE CUADRADOS RESIDUAL</b>
Epamin 03112-A	58.6	0.2	0.7	99.9335	1.9
Epamin 916 H3B	69.3	0.2	0.7	99.9708	1.2
Hidantoína 020363	97.1	0.2	1.0	99.9989	0.1



**3.2.2. Orden 1**

$$A_{inf} \cdot (1 - \exp(-k \cdot \text{Tiempo}))$$

**Tabla 26. Parámetros Orden 1**

<b>PRODUCTO</b>	<b>A<sub>inf</sub></b>	<b>k</b>	<b>r<sup>2</sup> (%)</b>	<b>SUMA DE CUADRADOS RESIDUAL</b>
Epamin 031 I2-A	56.8	0.1	99.3550	18.4
Epamin 916H3 B	97.1	0.2	99.9987	0.1
Hidantoína 020363	67.4	0.1	99.4347	22.7

**3.2.3. Criterio de Información de Akaike**

**Tabla 27. Criterio de Información de Akaike**

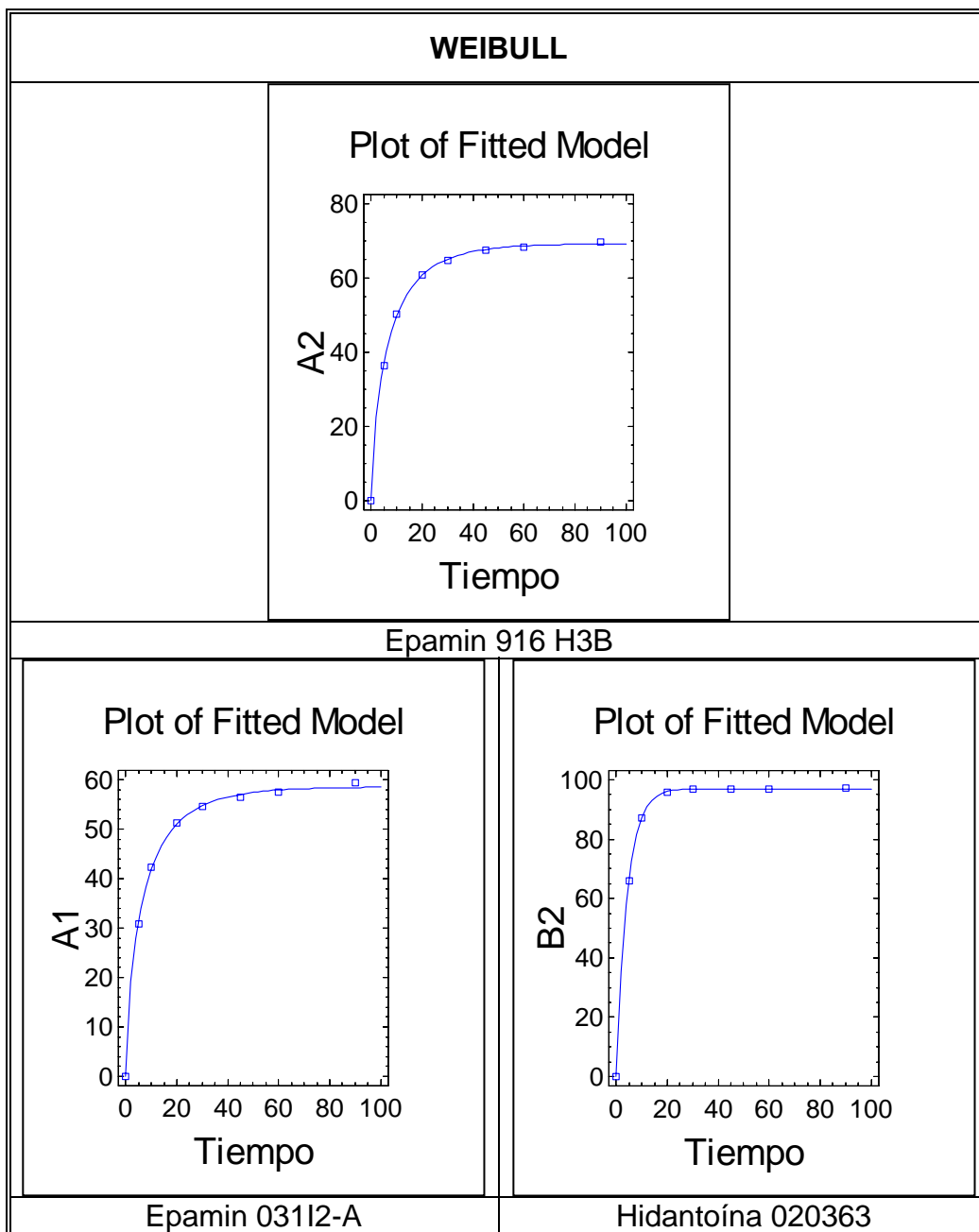
<b>CRITERIO DE INFORMACIÓN DE AKAIKE</b>						
	Epamin 03112-A		Epamin 916H3 B		Hidantoína 020363	
	Weibull	Orden 1	Weibull	Orden 1	Weibull	Orden 1
<b>Valor AIC</b>	8.5	22.4	5.1	-13.7	-13.2	23.9

Con base en los resultados de la tabla 27, dado que el valor AIC es menor para Weibull éste modelo ofrece una mejor interpretación de la cinética de disolución de las suspensiones bajo estudio.

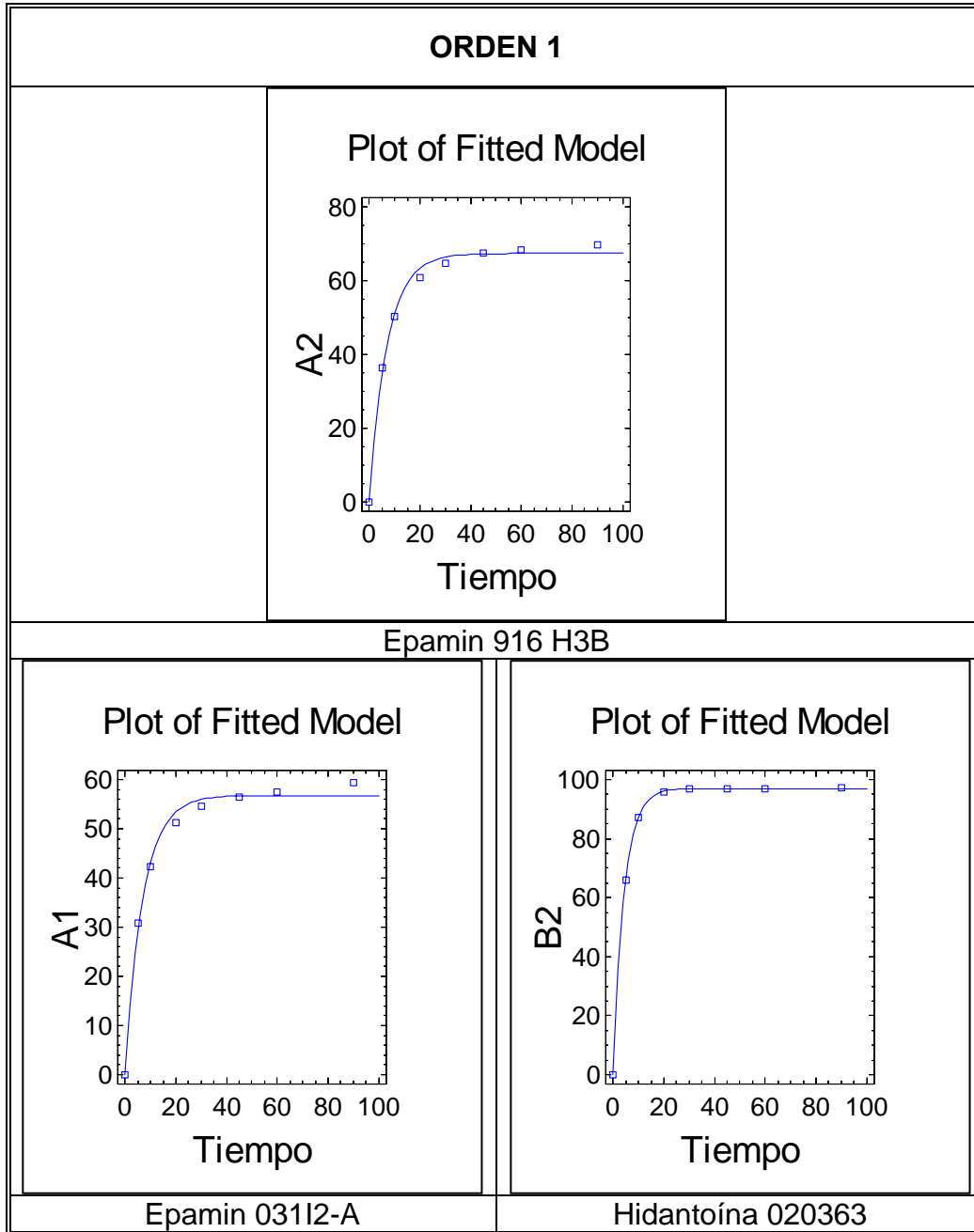
En la figura 1 se presentan las gráficas correspondientes a los modelos cinéticos Weibull y Orden 1.

Figura 1.

**Gráficas de los Modelos Cinéticos**



**A1, A2 y B2:** Porciento disuelto de fenitoína.



**A1, A2 y B2:** Por ciento disuelto de fenitoína.

## **CONCLUSIONES**

Los productos *Epamin* lote 03112-A, *Epamin* lote 916H3B e *Hidantoína* lote 020363, cumplieron con los criterios de valoración. El producto *Feniffler* lote DO16 no cumplió con este parámetro.

En todos los productos, la densidad y el aspecto de la suspensión fueron aceptables.

El método analítico utilizado para cuantificar fenitoína fue lineal, preciso y exacto para los productos que se sometieron a las pruebas de perfiles de disolución.

A partir de las pruebas de perfiles de disolución se concluye que la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica para *Hidantoína* es satisfactoria, mientras que no lo es para el producto de Referencia *Epamin*. El producto *Hidantoína* cumplió con las especificaciones de la prueba de disolución (Q) mientras que *Epamin* no cumplió.

Los perfiles de disolución de los lotes de *Epamin* presentaron similitud, lo que indica que el proceso de fabricación es reproducible de lote a lote.

Los perfiles de disolución de los productos de fenitoína en suspensión se ajustaron a un modelo cinético de Weibull.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. CÁRDENAS RODRÍGUEZ, Hilda Lilia, y CORTÉS ARROYO, Alma Rosa. *Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos*. Universidad Autónoma Metropolitana. Segunda Edición. México, 2000. (Colección Libros de Texto).
  2. Drs. OFNER, Clyde M. and SCHNAARE, Roger I. *Suspensions*. FMCBioPolymer. Sección 9.
  3. GOODMAN & GILMAN. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. McGraw-Hill Interamericana. 1996.
  4. Dr. DREISBACH, Robert H. *Manual de Toxicología Clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento*. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. México, 1988.
  5. REMINGTON, Gennaro Alfonso R. *Farmacología*. Tomo 2, 19ª Edición. Editorial Médica Panamericana. México, 1995.
  6. *The Merck Index*, Twelfth Edition, 1996.
- [www.chemdat.info](http://www.chemdat.info) - *La Base de Datos de Productos Químicos de Merck – online*
7. MARQUES DE CANTÚ, María José. *Probabilidad y Estadística Para Ciencias Químico-Biológicas*. McGraw-Hill Interamericana de México, S.A. de C.V. México, 1998.
  8. *Compendio de Epilepsia*, Elaborado por: Programa Prioritario de Epilepsia SSA, México, 1999.
  9. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM*. Thomson PLM, Edición 51, México, 2005.

10. DEVORE, G. *Química Orgánica*. Publicaciones CULTURAL, Vigésima Reimpresión, México, 1992.

11. JENKINS, Glenn L. y HARTUNG, Walter H. *Química Médica Farmacéutica (Medicamentos Orgánicos)*. Traducción de la 3<sup>ra</sup> Edición. Editorial Manuel Marín & Cía., Editores. Barcelona, 1989.

12. McVAN, Bárbara F. *Índice de Medicamentos*. Editorial "El Manual Moderno", S.A. De C.V., 1a Edición en español traducida de la 5a edición en inglés. México, 1995.

13. *LEY GENERAL DE SALUD*

14. *Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables*. Disponible en: [http://www.salud.gob.mx/unidades/csg/cuads\\_bas\\_cat2002/medica\\_2002.htm](http://www.salud.gob.mx/unidades/csg/cuads_bas_cat2002/medica_2002.htm)

15. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Capítulo *Perfiles de Disolución*. Séptima Edición. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

*Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. MGA 0291 *Métodos Generales de Análisis. Disolución*. Séptima Edición. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

*Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. General Information <1225> *Validation of Compendial Methods*. Séptima Edición. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

*Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Anexo Estadístico. Séptima Edición. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

16. *USP 24, 25, 27 and 28. The United States Pharmacopeia*. United States Pharmacopeial Convention, INC. *Official Monographs. Phenytoin, Phenytoin Oral Suspension and Phenytoin Tablets*.

USP 27. *The United States Pharmacopeia*. United States Pharmacopeial Convention, INC. *Physical Tests <621> Chromatography*.

USP 27. *The United States Pharmacopeia*. United States Pharmacopeial Convention, INC. *Physical Tests <701> Disintegration*.

USP 25, 27 and 28. *The United States Pharmacopeia*. United States Pharmacopeial Convention, INC. *Physical Tests. <711> Dissolution*.

17. *Pharmacopeial European*. General Methods and General Monographs. *Phenytoin, Phenytoin Oral Suspension and Phenytoin Tablets*.

18. *British Pharmacopoeia*. Appendices.

19. SERAJUDDIN, Abu T.M., y JAROWSKI, Charles I. *Influence of pH on Release of Phenytoin Sodium from Slow-Release Dosage Forms*. *J. Pharm. Sciences*, Vol. 82, No. 3, March 1993.

20. SERAJUDDIN, Abu T.M., y JAROWSKI, Charles I. *Effect of Difusion Layer pH and Solubility on The Dissolution Rate of Pharmaceutical Acids and Their Sodium Salts II: Salicylic Acid, Theophylline, and Benzoic Acid*. *J. Pharm. Sciences*, Vol. 74, No. 2, February 1985.

21. GRAY, Vivian A., *AAPS/FDA Workshop on Dissolution/In Vitro Release Testing and Specifications for Special Dosage Forms*. Nov 2002 Article 3. ([http://www.dissolutiontech.com/Dtresour/1102art/1102\\_art3.htm](http://www.dissolutiontech.com/Dtresour/1102art/1102_art3.htm))

22. MÖLLER, Helga, SHAH, Vinod and BROW Cynthia. "*Meeting Report Dissolution Testing of Special Dosage Forms Workshop*". *Dissolution Technologies*, 1999;6(4):18-20. ([http://www.dissolutiontech.com/DTresour/1199Art/1199Art4\\_wkshp.html](http://www.dissolutiontech.com/DTresour/1199Art/1199Art4_wkshp.html))

23. *FIP/AAPS Guidelines to Dissolution/in Vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms*. *AAPS PharmSciTech* 2003; 4(1) Article 7 (<http://www.pharmscitech.org>)



<http://webferret.search.com/search?q=dissolution+of+suspensions&source=1139&frame=1...>

24. [www.aapspharmaceutica.com/meetings](http://www.aapspharmaceutica.com/meetings)

25. CARDONE, Mario J. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* (Vol. 66, No. 2, 1983)

26. CARDONE, Mario J. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* (Vol. 66, No. 5, 1983)

27. CARDONE, Mario J. *Anal. Chem.* (Vol. 52, No. 8, 1980)

28. CARDONE, Mario J. *Anal. Chem.* (Vol. 58, No. 2, 1986)

29. SATHE, Pradeep M. *Pharm. Research*, (Vol. 13, No. 12, 1996)

30. Norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-1993. *Estabilidad de medicamentos.*

31. Norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-1998. *Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.*

32. Norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993. *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.*

33. Proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2003. *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.*

34. Norma oficial mexicana NOM-Z-55. *Metrología vocabulario en términos fundamentales y generales*

35. *Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios. Programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables. SSA México, 2007.*

## I. FÓRMULAS

**Validación del sistema**

A partir de las siguientes fórmulas se obtienen los valores de pendiente, ordenada, coeficiente de correlación, error relativo debido a la regresión, coeficiente de variación, factor de similitud y factor de respuesta.

Tabulando los resultados de acuerdo con el siguiente formato, se calculan los siguientes estadísticos.

Concentración de la dilución de la solución Patrón (Xi)			Respuesta		
X11,	X12,.....,	X1n	y11,	y12,.....,	y1n
X21,	X22,.....,	X2n	y21,	y22,.....,	y2n
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
Xt1,	Xt2,.....,	Xtn	yt1,	yt2,.....,	ytn

Donde:

t = número de diluciones

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

## Estadísticos

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

$$\sum y = y_{11} + y_{12} + \dots + y_{1n} + y_{21} + y_{22} + \dots + y_{2n} + \dots + y_{t1} + \dots + y_{t2} + \dots + y_{tm}$$

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

$$\sum y^2 = y_{11}^2 + y_{12}^2 + \dots + y_{1n}^2 + y_{21}^2 + y_{22}^2 + \dots + y_{2n}^2 + \dots + y_{t1}^2 + y_{t2}^2 + \dots + y_{tm}^2$$

$$\sum xy = x_1(y_{11} + y_{12} + \dots + y_{1n}) + x_2(y_{21} + y_{22} + \dots + y_{2n}) + \dots + x_t(y_{t1} + \dots + y_{t2} + \dots + y_{tm})$$

$$b = \frac{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^t x_i y_{ij} - nt\bar{x}\bar{y}}{\sum_{j=1}^t x_i^2 - nt(\bar{x})^2}$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^t x_i}{t}$$

$$\bar{y} = \frac{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^t y_{ij}}{nt}$$

## Coeficiente de correlación

$$r = \frac{nt(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{\left[nt(\sum x^2) - (\sum x)^2\right]\left[nt(\sum y^2) - (\sum y)^2\right]}}$$

Error relativo debido a la regresión

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

Coefficiente de variación

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^t f_{ij}^2 - nf(\bar{f})^2}{nt-1}}$$

$$CV = \frac{S}{\bar{f}} \times 100$$

Factor de Similitud

$$f = 50 \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (Rt - Pt)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Dónde:

n = número de tiempos de muestreo.

Rt = porcentaje disuelto promedio del tiempo t del medicamento de referencia.

Pt = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Factor de Respuesta ( $f$ )

$$f_m = \frac{\text{respuesta}(y_m)}{\text{concentración}(x_t)}$$

$$\sum f = f_{11} + f_{12} + f_{1n} + \dots + f_{t1} + f_{t2} + f_m$$

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

$$\bar{f} = \frac{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^t f_{ij}}{nt}$$

**Cinética de Disolución**

Expresiones

Weibull                     $A_{inf}*(1-\exp(-\alpha*\text{Tiempo}^\beta))$

Orden 1                     $A_{inf}*(1-\exp(-k*\text{Tiempo}))$

Higuchi                     $k*(\text{Tiempo})^{0.5}$

Criterio de información de Akaike (Valor AIC). Se calcula a partir de la suma de cuadrados residual (SSR) mediante la siguiente expresión:

$$AIC= n*\ln SSR+2*p$$

Dónde:

n = número de puntos experimentales utilizados

p = número de parámetros del modelo

## II. CÁLCULOS

En los cálculos se consideró el total de decimales de los números involucrados. Los resultados se presentan redondeados a un número de decimales adecuado.

### VALORACIÓN

Cálculo de la concentración de Estándar de Referencia Fenitoína en Metanol 0.75 mg/mL.

Peso real del Std. de fenitoína: 0.0187 g

$$0.0187 \text{ g} / 25 \text{ mL}_{(\text{MeOH})} = \underline{0.748 \text{ mg/mL}}$$

Área promedio de cinco determinaciones\* del estándar de fenitoína: 15116591.4 equivalente al 100 % de la respuesta

**Tabla 1. STD de Fenitoína 0.75 mg/mL en MeOH**

*DETERMINACIONES	ÁREA
1	15082590
2	15129546
3	15126581
4	15101720
5	15142520
<b>PROMEDIO</b>	15116591.4
<b>DE</b>	24068.4
<b>CV %</b>	0.2

Cálculo de los mg de Fenitoína en 10 mL de Suspensión Oral.

Ejemplo: Determinación No. 1 para EPAMIN Lote 031 I2-A

15116591.4 ----- 0.748 mg/mL            Soln de Estándar de fenitoína (Referencia)

14976857 -----            X    Soln Muestra

$$(14976857 * 0.748 \text{ mg/mL}) / 15116591.4 = 0.741085 \text{ mg/mL [soln muestra]}$$

FD

$$0.741085 \text{ mg/mL} * 100 = \underline{74.1085 \text{ mg/10 mL de muestra}}$$

Cálculo del %de Exactitud respecto a la concentración de la solución estándar y respecto a marbete.

Ejemplo: A partir del promedio de 3 determinaciones de EPAMIN Lote 031 I2-A.  
Respecto a concentración de la solución Estándar.

$$\frac{(0.7334451 \text{ mg/mL} * 100)}{0.748 \text{ mg/mL}} = 98.1\%$$

[soln Muestra]                                    [soln STD]            % Exactitud

Ejemplo: A partir del promedio de 3 determinaciones de EPAMIN Lote 031 I2-A  
Respecto a marbete.

$$\frac{(7.334451 \text{ mg/mL} * 100)}{7.5 \text{ mg/mL}} = 97.8\%$$

[Susp. Muestra]                                    [marbete]            % Exactitud



**VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO****VALIDACIÓN DEL SISTEMA**

Cálculo del Coeficiente de Regresión, Error Relativo debido a la Regresión y del %CV del Factor de Respuesta sistema.

Datos necesarios

**Tabla 3. CURVAS DE CALIBRACIÓN DE FENITOÍNA**

X	Y	Y
[µg/mL]	Curva 1 ÁREA	Curva 2 ÁREA
1.56	20187	19967
3.13	39547	39852
6.26	79712	80073
12.51	159477	160962
25.03	315639	322597
50.05	625043	630460
ORD	1680.1	1852.9
PEND	12477.9	12612.6
r	0.9999	0.9999
r <sup>2</sup>	0.9999	0.9999

Tabla 4. ERROR RELATIVO DEBIDO A LA REGRESIÓN

<b>n</b>	12
$\bar{x}$	16.42265625
$\bar{y}$	207793
<b>Suma X</b>	197.071875
<b>Suma Y</b>	2493516
<b>Suma X2</b>	6678.375806
<b>Suma Y2</b>	1.05992E+12
<b>Suma XY</b>	84130102.31
<b>a</b>	1766.447761
<b>b</b>	12545.26363
<b>E.R C</b>	<b>1.2%</b>

$$\bar{x} = (1.5640625 + 3.128125 + 6.25625 + 12.5125 + 25.025 + 50.05 + 1.5640625 + 3.128125 + 6.25625 + 12.5125 + 25.025 + 50.05) / 12 = 16.42265625$$

$$\bar{y} = (20187 + 39547 + 79712 + 159477 + 315639 + 625043 + 19967 + 39852 + 80073 + 160962 + 322597 + 630460) / 12 = 207793$$

$$\Sigma X = (1.5640625 + 3.128125 + 6.25625 + 12.5125 + 25.025 + 50.05 + 1.5640625 + 3.128125 + 6.25625 + 12.5125 + 25.025 + 50.05) = 197.071875$$

$$\Sigma Y = (20187 + 39547 + 79712 + 159477 + 315639 + 625043 + 19967 + 39852 + 80073 + 160962 + 322597 + 630460) = 2493516$$

$$\Sigma X^2 = (1.5640625^2 + 3.128125^2 + 6.25625^2 + 12.5125^2 + 25.025^2 + 50.05^2 + 1.5640625^2 + 3.128125^2 + 6.25625^2 + 12.5125^2 + 25.025^2 + 50.05^2) = 6678.375806$$

$$\Sigma Y^2 = (20187^2 + 39547^2 + 79712^2 + 159477^2 + 315639^2 + 625043^2 + 19967^2 + 39852^2 + 80073^2 + 160962^2 + 322597^2 + 630460^2) = 1.05992E+12$$

$$\Sigma XY = 1.5640625 (20187 + 19967) + 3.128125 (39547 + 39852) + 6.25625 (79712 + 80073) + 12.5125 (159477 + 160962) + 25.025 (315639 + 322597) + 50.05 (625043 + 630460) = 84130102.31$$

$$b = \frac{2(6)(84130102.31) - (197.071875)(2493516)}{2(6)(6678.375806) - (197.071875)^2}$$

$$b = \frac{(12)(84130102.31) - (491401873.5)}{(12)(6678.375806) - (38837.32392)}$$

$$b = \frac{1009561264 - 491401873.5}{80140.50967 - 38837.32392}$$

$$b = \frac{518159390.5}{41303.18575}$$

$$b = 12545.2645$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x} = 1766.447761$$

Coeficiente de Correlación

$$r = \frac{2(6)(84130102.31) - 197.071875(2493516)}{\sqrt{[2(6)(6678.375806) - (197.071875)^2][2(6)(1.05992^{12}) - (2493516)^2]}}$$

$$r = 0.9999$$

$$r^2 = 0.9999$$

Error Relativo Debido a la Regresión

$$s_{y/xr} \frac{\sqrt{\frac{\sum y^2 - a \sum y - b \sum xy}{n-2}}}{\bar{y}} \times 100 = \frac{\sqrt{\frac{1.05992E+12 - 1766.447761(2493516) - 12545.2645(84130102.31)}{12-2}}}{207793} \times 100 = 1.2\%$$

Tabla 5. FACTOR DE RESPUESTA ( $f$ )

	Curva 1 $f$ Áreas	Curva 2 $f$ Áreas	Promedio $f$ Áreas	DE	CV %
	12906.8	12766.1	12836.4	99.5	0.8
	12642.4	12739.9	12691.1	68.9	0.5
	12741.2	12798.9	12770.0	40.8	0.3
	12745.4	12864.1	12804.8	83.9	0.7
	12613.0	12891.0	12752.0	196.6	1.5
	12488.4	12596.6	12542.5	76.5	0.6
<b>PROMEDIO</b>	12689.5	12776.1	12732.8	61.2	0.5
<b>DE</b>	142.5	105.0	123.7	26.5	
<b>CV %</b>	1.1	0.8	1.0	0.2	

Para obtener el **%CV** del factor de respuesta es necesario obtener primero los  $f$  individuales para así después calcular el **%CV** global.

Ejemplo de cálculo del  $f$  para el 1<sup>er</sup> nivel de la Curva 1:

$$f = 20187 / 1.5640625$$

$$f = 12906.77323$$

Haciendo uso de los valores promedio del  $f$  de las dos curvas se obtiene el promedio de éstos y la  $DE$ , después el **%CV** global se obtiene de la siguiente manera:

$$\%CV = (123.735583 / 12732.8055) * 100$$

$$\%CV = 0.97229809$$

Nota<sup>1</sup>: Las fórmulas para obtener cada término se indican en el anexo I "Fórmulas".

Nota<sup>2</sup>: De la misma forma se obtuvieron los datos de Ordenada, Pendiente, Coeficiente de Correlación, Factor de respuesta, DE y CV para cada curva de método en cada Producto. Estos se encuentran en el anexo II *Datos*.

**PERFILES DE DISOLUCIÓN**

Ejemplo de cálculo para la respuesta de la muestra 1 al 1<sup>er</sup> tiempo (5 min.) en el Perfil de disolución de la Suspensión Oral Hidantoína Lote 020363

Cálculo del Porcentaje Disuelto (Sin reposición del medio de Disolución)

a) Miligramos del Principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo (***E<sub>i</sub>***).

$$E_i = (X_i)(Fd)(v)$$

Dónde:

$$X_i = (Y_i - A) / B$$

Dónde:

***X<sub>i</sub>*** es la concentración del Principio Activo (mg/mL) al i-ésimo tiempo de muestreo

***Fd*** es el factor de dilución de la muestra

***v*** es el volumen de la muestra tomada

***Y<sub>i</sub>*** es la absorbancia del principio activo en la preparación de la muestra al i-ésimo tiempo de muestreo

***A*** es la ordenada al origen de la curva de calibración

***B*** es la pendiente de la curva de calibración

Curva de Calibración Fenitoína en Medio de Disolución

Curva de calibración Fenitoína en medio de disolución	
[mg/mL]	Área
0.001564	20374
0.003128	41061
0.006256	83883
0.01251	159201
0.02503	321988
0.05005	632223
ordenada	2655.3
pendiente	12612640.5
r	0.9999
r2	0.9999

$$\therefore X_i = \frac{(386135 - (2655.27363))}{12612640.5} = 0.0304044 \text{ mg / mL}$$

Nota: La  $X_i$  obtenida corresponde a la primera de 12 Muestras en cada uno de los tiempos de disolución.

$$\therefore E_i = \left( 0.0304044 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \right) \times 4 \text{ mL} = 0.12161759 \text{ mg}$$

**b) Miligramos de principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo ( $D_i$ )**

$$D_i = (X_i)(F_d)(V_i) + \text{sumatoria de } (i = 0 \text{ hasta } N - 1) \text{ de } E_i$$

Dónde:

$$V_i = V_o - [(N - 1)v]$$

Dónde:

***Di*** son los miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo

***Xi*** es la concentración del principio activo (mg/mL) al i-ésimo tiempo de muestreo

***Fd*** es el factor de dilución

***Vi*** es el volumen del medio de disolución el i-ésimo tiempo de muestreo

***Ei*** son los miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo

***Vo*** volumen inicial del medio de disolución

***N*** número de extracciones

***v*** volumen de muestra tomada

Ejemplo: 1<sup>er</sup> tiempo (5 min) Muestra 1

$$V_i = 900mL - [(1-1)4mL]$$

$$V_i = 900mL - 0mL = 900mL$$

$$D_i = 0.0304044 \frac{mg}{mL} \times 900mL + 0 = 27.3639571mg$$

Ejemplo: 2<sup>do</sup> tiempo (10 min) Muestra 1

$$V_i = 900mL - [(2-1)4mL]$$

$$V_i = 900mL - 4mL = 896mL$$

$$D_i = 0.03835515 \frac{mg}{mL} \times 896mL + 0.12161759mg = 34.4878325mg$$

Ejemplo: 3<sup>er</sup> tiempo (20 min) Muestra 1

$$V_i = 900mL - [(3-1)4mL]$$

$$V_i = 900mL - 8mL = 892mL$$

$$D_i = 0.03967573 \frac{mg}{mL} \times 892mL + (0.12161759mg + 0.1534206mg) = 35.6657898mg$$

c) Cálculo del porcentaje del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo (%Di)

$$\% Di = [(Di) / Dosis] \times 100$$

Dónde:

**%Di** es el porcentaje de principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo

**Di** son los miligramos del principio activo disuelto el i-ésimo tiempo de muestreo

**Dosis** es los miligramos de principio activo indicados en la etiqueta

Ejemplo: 1<sup>er</sup> tiempo (5 min) Muestra 1

$$\% Di = 27.3639571mg / (4.961mL \times 37.5mg / 5mL) \times 100 = 73.5\%$$

Nota<sub>1</sub>: Se realiza de la misma manera los cálculos para el resto de las respuestas. Ver los %Di en anexo II *Datos*.

Nota<sub>2</sub>: Las gráficas de Perfil de Disolución se obtuvieron a partir de los datos de %Di respecto al tiempo.



**Factor de Similitud ( $f_2$ )**

Cálculo del Factor de Similitud para los Perfiles de disolución de las suspensiones orales: Epamin Lote 031 I2-A e Hidantoína Lote 020363. Producto de referencia Epamin Lote 916H3 B.

$$f = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Pt)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

**a) Epamin Lote 916H3 B (Medicamento de Referencia)****a.1) Epamin Lote 031 I2-A (Medicamento de Prueba)****n**      **7**

Tiempo (h)	Rt	Pt	Rt-Pt	(Rt-Pt) <sup>2</sup>
0	0	0	0	0
5	36.5	30.8	5.7	32.11
10	50.3	42.3	8.0	63.3
20	60.8	51.3	9.5	90.1
30	64.8	54.6	10.2	104.0
45	67.6	56.5	11.1	123.3
60	68.3	57.5	10.9	117.9
90	69.8	59.3	10.5	109.7
			Σ=	640.4

A continuación se presentan los cálculos desglosados para obtener el valor de  $f_2$ .

$$\begin{aligned}
 [1 + (1/7) * 640.433]^{-0.5} &= && 0.1039804 \\
 0.1039804 * 100 &= && 10.39804 \\
 \text{Log } 10.39804 &= && 1.016952 \\
 50 * 1.016952 &= && 50.9 \quad \longrightarrow \text{ Factor de Similitud}
 \end{aligned}$$

a.2) Hidantoína Lote 020363 (Medicamento de Prueba)

n 7

Tiempo (h)	Rt	Pt	Rt-Pt	(Rt-Pt) <sup>2</sup>
0	0	0	0	0
5	36.5	66.0	-29.5	872.6
10	50.3	87.3	-37.1	1375.6
20	60.8	96.0	-35.3	1244.7
30	64.8	97.0	-32.2	1040.0
45	67.6	96.9	-29.3	859.4
60	68.3	97.0	-28.7	824.1
90	69.8	97.3	-27.5	754.0
			Σ=	6970.4

$$1 + (1/7) * 6970.357]^{-0.5} = 0.031674$$

$$0.031674 * 100 = 3.167405$$

$$\text{Log } 3.167405 = 0.500704$$

$$50 * 0.500704 = 25.0 \quad \longrightarrow \text{Factor de Similitud}$$

**Criterio de Información de Akaike. Valor AIC**

Expresión

$$AIC = n * LnSSR + 2 * p$$

Ejemplo: Producto Epamin Lote 031 I2-A. Modelo Weibull

$$AIC = 7 * Ln1.89287 + 2 * 2$$

$$AIC = 7 * 0.63809 + 4 = \underline{8.5}$$

## III. DATOS

Respuestas estabilidad.

Curva Fenitoína en Medio de Disolución	
[ $\mu\text{g/mL}$ ]	Área
1.56	18472
3.13	35493
6.26	71085
12.51	141695
25.03	283775
50.05	567203
ordenada	284.7
pendiente	11326.0
r	0.9999
r2	0.9999

Temperatura Ambiente		
Lecturas		
	1.56 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$
Muestra	Área	Área
t0	18732	569965
t0	18472	567203
ref. t4 horas	18587	567268
ref. t4 horas	18472	563907
t4 horas	18540	562216
t4 horas	18751	567163
ref. t8 horas	18917	572178
ref. t8 horas	18755	570378
t8 horas	18967	569996
t8 horas	18717	572514
**ref (Soln de referencia).		

Temperatura 37 °C		
Lecturas		
	1.56 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$
Muestra	Área	Área
t0	18732	569965
t0	18472	567203
ref. t2 horas	18618	565275
ref. t2 horas	18495	-----
t2 horas	18850	571656
t2 horas	19064	569756
**ref (Soln de referencia).		

**VALIDACIÓN MÉTODO ESTÁNDAR ADICIONADO**

Los siguientes son los datos completos en la validación del método de cada uno de los productos bajo estudio.

**Hidantoína Lote 020363**

Corrida 220404.seq  $\lambda = 240$  nm

<b>Adecuabilidad 30 <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	
Determ.	Área
1	354789
2	352723
3	353078
4	360681
5	361167
promedio	356487.6
DE	4128.1
CV %	1.2

<b>Niveles</b>	<b>Factor de respuesta CS</b>
[ $\mu\text{g/mL}$ ]	Área
5.005	11615.8
10.01	12123.6
20.02	12100
30.03	11902.9
40.04	12077.4
50.05	12107.1
Promedio	11987.8
DE	199.4
CV %	1.7

<b>Curva Sistema CS Fenitoína en Medio de Disolución</b>	
[ $\mu\text{g/mL}$ ]	Área
5.005	58137
10.01	121357
20.02	242242
30.03	357443
40.04	483578
50.05	605958
ordenada	-1745.5
pendiente	12111.7
r	0.9999
r <sup>2</sup>	0.9999

<b>CURVAS MÉTODO</b>			
Niveles [µg/mL]	Curva 1 Áreas	Curva 2 Áreas	Curva 3 Áreas
5.005	193430	191396	194723
10.01	250975	249428	255999
20.02	375647	369475	374141
30.03	494222	494280	492554
40.04	613194	617509	620883
<b>ordenada</b>	132791.1	128174.8	133507.1
<b>pendiente</b>	12021.4	12189.9	12090.4
<b>r</b>	0.9999	0.9999	0.9999
<b>r2</b>	0.9999	0.9999	0.9997

<b>CURVAS MÉTODO</b>						
Niveles [µg/mL]	Curva 1 Áreas	Curva 2 Áreas	Curva 3 Áreas	<b>PROMEDIO</b>	<b>DE</b>	<b>CV %</b>
5.005	193430	191396	194723	193183	1677.2	0.9
10.01	250975	249428	255999	252134	3435.4	1.4
20.02	375647	369475	374141	373087.7	3218.0	0.9
30.03	494222	494280	492554	493685.3	980.2	0.2
40.04	613194	617509	620883	617195.3	3854.1	0.6

Curvas Método FACTOR DE RESPUESTA (f)						
Niveles [µg/mL]	Curva 1	Curva 2	Curva 3	PROMEDIO	DE	CV %
15.20	12722.2	12588.4	12807.2	12705.9	110.3	0.9
20.21	12418.9	12342.3	12667.5	12476.2	170.0	1.4
30.22	12430.8	12226.5	12380.9	12346.1	106.5	0.9
40.23	12285.2	12286.6	12243.7	12271.8	24.4	0.2
50.24	12205.5	12291.4	12358.5	12285.1	76.7	0.6
PROMEDIO	12412.5	12347.0	12491.6	12417.0	97.6	0.8
DE	197.1	141.0	235.6	180.6		
CV %	1.6	1.1	1.9	1.5		

Datos de la Suspensión	
densidad <sub>susp.</sub> =	1.26
[mg/mL] <sub>susp.</sub>	6.99
g <sub>teóricos</sub> susp.	0.90
g <sub>reales</sub> susp.	0.92

Análisis de las Pendientes				PROMEDIO	DE	CV %
CS	CM 1	CM 2	CM 3			
12111.7	12021.4	12189.8	12090.4	12103.3	69.4	0.6

Resultado de la resta de la diferencia de Ordenadas a cada respuesta de cada Curva de Método.							
Curva Sistema		CM 1	CM 2	CM 3		nota: Se resta a cada valor la diferencia de las ordenadas (método-sistema)	
[µg/mL]	Área					Ords.CM	-Ord. CS
5.005	58137	58893.5	61475.8	59470.4			
10.01	121357	116438.5	119507.8	120746.4			
20.02	242242	241110.5	239554.8	238888.4	Curva 1 Método	132791.0732-(-1745.468493)=	134536.5
30.03	357443	359685.5	364359.8	357301.4	Curva 2 Método	128174.7805-(-1745.468493)=	129920.2
40.04	483578	478657.5	487588.8	485630.4	Curva 3 Método	133507.1159-(-1745.468493)=	135252.6
50.05	605958						
pendiente	12111.7	12021.4	12189.8	12090.4	P/ej:	Área No. 1 - diferencia de la (Ord. de la CM1-Ord.CS)	
ordenada	-1745.5	-1745.5	-1745.5	-1745.5			
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999		193430 -	134536.542 = 58893.5
r2	0.9999	0.9999	0.9999	0.9997			

Cantidad adicionada contra cantidad recuperada							
Sistema		Método			promedio	DE	CV %
[µg/mL]	CS	CM 1	CM 2	CM 3			
5.005	4.9	5.0	5.2	5.1	5.1	0.1	2.3
10.01	10.2	9.8	10.0	10.1	10.0	0.2	1.8
20.02	20.1	20.1	19.9	19.9	20.0	0.1	0.6
30.03	29.7	29.8	30.2	29.6	29.8	0.3	0.9
40.04	40.1	39.7	40.4	40.2	40.1	0.3	0.8
50.05	50.2						
ordenada	3.9E-14	3.6E-14	4.3E-14	5.7E-14			
pendiente	1.0	1.0	1.0	1.0			
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999			
r2	0.9999	0.9999	0.9999	0.9997			



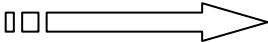
Porcentaje de recuperación							
[µg/mL]	CM 1 [µg/mL]	CM 2 [µg/mL]	CM 3 [µg/mL]	Promedio	DE	CV %	
5.005	100.0	104.3	101.0	101.8	2.2	2.2	
10.01	97.5	100.0	101.0	99.5	1.8	1.8	
20.02	100.2	99.5	99.2	99.6	0.5	0.5	promedio 100.1
30.03	99.4	100.7	98.7	99.6	1.0	1.0	DE 1.0
40.04	99.1	100.9	100.5	100.2	1.0	1.0	CV % 0.9

Porcentaje de error				
[µg/mL]	CM 1 [µg/mL]	CM 2 [µg/mL]	CM 3 [µg/mL]	PROMEDIO
5.005	0.0	-4.3	-1.0	-1.8
10.01	2.5	0.0	-1.0	0.5
20.02	-0.2	0.5	0.8	0.4
30.03	0.6	-0.7	1.3	0.4
40.04	0.9	-0.9	-0.5	-0.2

EXACTITUD		
Niveles [µg/mL]	Porcentaje de Recuperación promedio de 3 Curvas Método	Diferencia absoluta respecto al Valor Nominal 100%
5.005	101.8	1.8
10.01	99.5	0.5
20.02	99.6	0.4
30.03	99.6	0.4
40.04	100.2	0.2

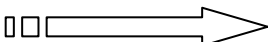
HIDANTOINA Error relativo debido a la regresión en Método  
020363

Peso sust. Referencia 10

Peso real 10   
[sol. Stock] 1000  
[sol. Stock] 500 [sol. Stock] 10

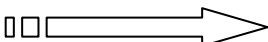
No solución	[mcg/mL]	%	Absorbancia
1	15.2	45.7	193430
2	20.2	60.7	250975
3	30.2	90.7	375647
4	40.2	120.8	494222
5	50.2	150.9	613194

Peso sust. Referencia 10

Peso real 10   
[soln. Stock] 1000  
[soln. Stock] 500 [sol. stock] 10

No solución	[mcg/mL]	%	Absorbancia
1	15.2	45.7	191396
2	20.2	60.7	249428
3	30.2	90.7	369475
4	40.2	120.8	494280
5	50.2	150.9	617509

Peso sust. Referencia 10

Peso real 10   
[soln. Stock] 1000  
[soln. Stock] 500 [soln. Stock] 10

No solución	[mcg/mL]	%	Absorbancia
1	15.2	45.7	194723
2	20.2	60.7	255999
3	30.2	90.7	374141
4	40.2	120.8	492554
5	50.2	150.9	620883

## PRECISIÓN

A	B	C
12722.2	12588.4	12807.2
12418.9	12342.3	12667.5
12430.8	12226.5	12380.9
12285.2	12286.6	12243.7
12205.5	12291.4	12358.5
<b>Desv. Std</b>		190.7
<b>Promedio</b>		12417.0
<b>% C.V</b>		1.5

## Error relativo debido a la regresión

n	15
X promedio	31.22017399
Y promedio	385857.0667
Suma X	468.3026098
Suma Y	5787856
Suma X <sup>2</sup>	17085.41142
Suma Y <sup>2</sup>	2.5943E+12
Suma XY	210524837.5
A	8075.2
B	12100.6

<b>E.R C</b>	<b>0.6%</b>
--------------	-------------

X	y	y	y	xy
15.2	193430	191396	194723	8811563.83
20.2	250975	249428	255999	15286259.6
30.2	375647	369475	374141	33823203.3
40.2	494222	494280	492554	59581659.5
50.2	613194	617509	620883	93022151.2
	<b>Suma XY</b>			210524838

**Epamin**Corrida 210504.seq  $\lambda = 240$  nm

<b>Curva Sistema CS Fenitoína en Medio de Disolución</b>	
<b>[<math>\mu\text{g/mL}</math>]</b>	<b>Área</b>
5.005	59875
10.01	126459
20.02	254127
30.03	381446
40.04	505976
50.05	635389
Ordenada	-1991.3
Pendiente	12730.6
r	0.9999
r <sup>2</sup>	0.9999

<b>Niveles</b>	<b>Factor de respuesta CS</b>
<b>[<math>\mu\text{g/mL}</math>]</b>	<b>Área</b>
5.005	11963.0
10.01	12633.3
20.02	12693.7
30.03	12702.2
40.04	12636.8
50.05	12695.1
Promedio	12554.0
DE	291.1
CV %	2.3

<b>CURVAS MÉTODO</b>			
<b>Niveles [µg/mL]</b>	<b>Curva 1 Áreas</b>	<b>Curva 2 Áreas</b>	<b>Curva 3 Áreas</b>
5.005	182333	184145	184804
10.01	247402	249277	252040
20.02	369808	377146	378698
30.03	499920	502367	499356
40.04	618737	628931	627696
50.05	753478	760188	764539
ordenada	119406.4	120960.9	121661.7
pendiente	12601.8	12737.5	12743.1
r	0.9999	0.9999	0.9998
r2	0.9998	0.9999	0.9997

<b>CURVAS MÉTODO</b>						
<b>Niveles [µg/mL]</b>	<b>Curva 1 Áreas</b>	<b>Curva 2 Áreas</b>	<b>Curva 3 Áreas</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>DE</b>	<b>CV %</b>
5.005	182333	184145	184804	183760.7	1279.5	0.7
10.01	247402	249277	252040	249573	2333.1	0.9
20.02	369808	377146	378698	375217.3	4748.5	1.3
30.03	499920	502367	499356	500547.7	1600.6	0.3
40.04	618737	628931	627696	625121.3	5563.4	0.9
50.05	753478	760188	764539	759401.7	5572.3	0.7

Curvas Método FACTOR DE RESPUESTA (f)						
NIVELES	Curva 1	Curva 2	Curva 3	PROMEDIO	DE	CV %
15.0		12257.4	12301.3	12231.9	85.2	0.7
20.0	12352.7	12446.4		12461.1	116.5	0.9
30.0	12311.3	12555.6	12607.2	12491.4	158.1	1.3
40.0	12483.0	12544.1	12468.9	12498.7	40.0	0.3
50.0	12360.4	12564.0	12539.3	12487.9	111.1	0.9
60.0	12543.7	12655.4	12727.9	12642.3	92.8	0.7
PROMEDIO	12364.7	12503.8	12538.1	12468.9	91.9	0.7
DE	142.1	137.8	144.1			
CV %	1.1	1.1	1.1			

Análisis de las Pendientes				PROMEDIO	DE	CV %
CS	CM 1	CM 2	CM 3			
12730.6	12601.8	12737.5	12743.1	12703.3	67.8	0.5

Resultado de la Resta de la diferencia de Ordenadas a cada respuesta de cada Curva de Método.							
Curva Sistema		CM 1	CM 2	CM 3		nota: Se resta a cada valor la diferencia de las ordenadas (método-sistema)	
[ $\mu\text{g/mL}$ ]	Área					Ords.CM	-Ord. CS
5.005	59875	60935.4	61192.8	61151.0			
10.01	126459	126004.4	126324.8	128387.0			
20.02	254127	248410.4	254193.8	255045.0	Curva 1 Método	$119406.3644 - (-1991.268493) =$	121397.6
30.03	381446	378522.4	379414.8	375703.0	Curva 2 Método	$120960.9068 - (-1991.268493) =$	122952.2
40.04	505976	497339.4	505978.8	504043.0	Curva 3 Método	$121661.707 - (-1991.268493) =$	123653.0
50.05	635389	632080.4	637235.8	640886.0			
pendiente	12730.6	12601.8	12737.5	12743.1	P/ej:	Área No. 1 - diferencia de la (Ord. de la CM1-Ord.CS)	
ordenada	-1991.3	-1991.3	-1991.3	-1991.3			
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9998		182333 -	$121397.6329 = 60935.4$
r	0	0	0	0			

Cantidad adicionada vs. cantidad recuperada							
Sistema		Método			promedio	DE	CV %
[ $\mu\text{g/mL}$ ]	CS	CM 1	CM 2	CM 3			
5.005	4.9	4.9	5.0	5.0	4.9	0.0	1.0
10.01	10.1	10.1	10.1	10.2	10.1	0.1	0.8
20.02	20.1	19.7	20.1	20.2	20.0	0.2	1.2
30.03	30.1	29.9	30.0	29.7	30.0	0.2	0.6
40.04	39.9	39.2	40.0	39.7	39.7	0.3	0.8
50.05	50.1	49.8	50.2	50.5	50.1	0.3	0.6
pendiente	1.0	1.0	1.0	1.0			
ordenada	2.1E-14	-1.8E-14	3.6E-15	-3.6E-15			
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9998			
r2	0.9999	0.9998	0.9999	0.9997			

Porcentaje de recuperación								
[ $\mu\text{g/mL}$ ]	CM 1 [ $\mu\text{g/mL}$ ]	CM 2 [ $\mu\text{g/mL}$ ]	CM 3 [ $\mu\text{g/mL}$ ]	Promedio	DE	CV %		
5.005	98.8	99.2	99.1	99.0	0.2	0.2		
10.01	100.4	100.7	102.3	101.1	1.0	1.0		
20.02	98.2	100.5	100.9	99.9	1.4	1.4		
30.03	99.5	99.8	98.8	99.4	0.5	0.5	promedio	99.8
40.04	98.0	99.7	99.3	99.0	0.9	0.9	DE	0.8
50.05	99.5	100.3	100.9	100.2	0.7	0.7	CV %	0.8

Porcentaje de error				
[ $\mu\text{g/mL}$ ]	CM 1 [ $\mu\text{g/mL}$ ]	CM 2 [ $\mu\text{g/mL}$ ]	CM 3 [ $\mu\text{g/mL}$ ]	PROMEDIO
5.005	1.2	0.8	0.9	1.0
10.01	-0.4	-0.7	-2.3	-1.1
20.02	1.8	-0.5	-0.9	0.1
30.03	0.5	0.2	1.2	0.6
40.04	2.0	0.3	0.7	1.0
50.05	0.5	-0.3	-0.9	-0.2

EXACTITUD		
Niveles [ $\mu\text{g/mL}$ ]	Porcentaje de Recuperación promedio de 3 Curvas Método	Diferencia absoluta respecto al Valor Nominal 100%
5.005	99.0	1.0
10.01	101.1	1.1
20.02	99.9	0.1
30.03	99.4	0.6
40.04	99.0	1.0
50.05	100.2	0.2



EPAMIN  
916H3B

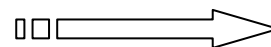
Error relativo debido a la regresión en Método

Peso sust. Referencia

10

Peso real

10



[soln. Stock]

1000

[soln. Stock]

500

[soln. Stock]

10

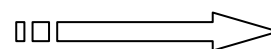
No solución	[mcg/mL]	%	Absorbancia
1	15.0	45.1	182333
2	20.0	60.1	247402
3	30.0	90.2	369808
4	40.0	120.3	499920
5	50.1	150.3	618737
6	60.1	180.4	753478

Peso sust. Referencia

10

Peso real

10



[soln. Stock]

1000

[soln. Stock]

500

[soln. stock]

10

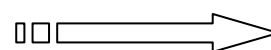
No solución	[mcg/mL]	%	Absorbancia
1	15.0	45.1	184145
2	20.0	60.1	249277
3	30.0	90.2	377146
4	40.0	120.3	502367
5	50.1	150.3	628931
6	60.1	180.4	760188

Peso sust. Referencia

10

Peso real

10



[soln. Stock]

1000

[soln. Stock]

500

[soln. Stock]

10

No solución	[mcg/mL]	%	Absorbancia
1	15.0	45.1	184804
2	20.0	60.1	252040
3	30.0	90.2	378698
4	40.0	120.3	499356
5	50.1	150.3	627696
6	60.1	180.4	764539

## PRECISIÓN

A	B	C
12136.8	12257.4	12301.3
12352.7	12446.4	12584.3
12311.3	12555.6	12607.2
12483.0	12544.1	12468.9
12360.4	12564.0	12539.3
12543.7	12655.4	12727.9
<b>Desv. Std</b>		153.6
<b>Promedio</b>		12468.9
<b>% C.V</b>		1.2

## Error relativo debido a la regresión

<b>n</b>	18
<b>X promedio</b>	35.87728079
<b>Y promedio</b>	448936.9444
<b>Suma X</b>	645.7910541
<b>Suma Y</b>	8080865
<b>Suma X2</b>	27740.85654
<b>Suma Y2</b>	4.36476E+12
<b>Suma XY</b>	347952498.5
<b>A</b>	-6495.3
<b>B</b>	12694.2

<b>E.R C</b>	<b>0.9%</b>
--------------	-------------

X	y	y	y	xy
15.0	182333	184145	184804	8281972.4
20.0	247402	249277	252040	14995429.6
30.0	369808	377146	378698	33812463.2
40.0	499920	502367	499356	60137970.2
50.1	618737	628931	627696	93877185.1
60.1	753478	760188	764539	136847478
	<b>Suma XY</b>			<b>347952498</b>

**Fenifler Lote DO16**Corrida 260504.seq  $\lambda = 240$  nm

<b>Adecuabilidad 30 <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	
Determ.	Área
1	367060
2	367174
3	367573
4	365372
5	369491
PROMEDIO	367334
DE	1471.4
CV %	0.4

<b>Curva Sistema CS Fenitoína en Medio de Disolución</b>	
[ $\mu\text{g/mL}$ ]	Área
5.005	58647
10.01	117695
20.02	243114
30.03	358344
40.04	487281
50.05	614479
ordenada	-5108.7
pendiente	12311.6
r	0.9999
r2	0.9997

Niveles	Factor de respuesta CS
[ $\mu\text{g/mL}$ ]	Área
5.005	11717.7
10.01	11757.7
20.02	12143.6
30.03	11932.9
40.04	12169.9
50.05	12277.3
Promedio	11999.8
DE	232.1
CV %	1.9

<b>CURVAS MÉTODO</b>			
<b>Niveles [µg/mL]</b>	<b>Curva 1 Áreas</b>	<b>Curva 2 Áreas</b>	<b>Curva 3 Áreas</b>
5.005	191014	195765	194654
10.01	250345	257250	255362
20.02	380083	379891	375899
30.03	507631	509607	495433
40.04	629145	636168	620043
50.05	769289	781246	767206
ordenada	124052.1	126236.6	127032.0
pendiente	12782.0	12906.5	12544.9
r	0.9998	0.9996	0.9993
r2	0.9997	0.9992	0.9986

<b>CURVAS MÉTODO</b>						
<b>Niveles [µg/mL]</b>	<b>Curva 1 Áreas</b>	<b>Curva 2 Áreas</b>	<b>Curva 3 Áreas</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>DE</b>	<b>CV %</b>
5.005	191014	195765	194654	193811	2485.2	1.3
10.01	250345	257250	255362	254319	3568.7	1.4
20.02	380083	379891	375899	378624.3	2362.2	0.6
30.03	507631	509607	495433	504223.7	7676.8	1.5
40.04	629145	636168	620043	628452	8084.8	1.3
50.05	769289	781246	767206	772580.3	7576.6	1.0

Curvas Método FACTOR DE RESPUESTA (f)						
Niveles [µg/mL]	Curva 1	Curva 2	Curva 3	PROMEDIO	DE	CV %
15.1	12633.3	12947.5	12874.0	12818.3	164.4	1.3
20.1	12439.6	12782.7	12688.8	12637.0	177.3	1.4
30.1	12612.7	12606.3	12473.9	12564.3	78.4	0.6
40.1	12645.0	12694.2	12341.1	12560.1	191.2	1.5
50.2	12544.0	12684.1	12362.6	12530.2	161.2	1.3
60.2	12786.3	12985.1	12751.7	12841.0	125.9	1.0
PROMEDIO	12610.1	12783.3	12582.0	12658.5	109.0	0.9
DE	115.1	152.8	220.6			
CV %	0.9	1.2	1.8			

Análisis de las Pendientes				PROMEDIO	DE	CV %
CS	CM 1	CM 2	CM 3			
12311.6	12782.0	12906.5	12544.9	12636.3	263.3	2.1

Resultado de la resta de la diferencia de Ordenadas a cada respuesta de cada Curva de Método.							
Curva Sistema		CM 1	CM 2	CM 3		nota: Se resta a cada valor de área la diferencia de las ordenadas (método-sistema)	
[µg/mL]	CS					Ords.CM	-Ord. CS
5.005	58647	61853.2	64419.7	62513.3			
10.01	117695	121184.2	125904.7	123221.3			
20.02	243114	250922.2	248545.7	243758.3	Curva 1 Método	124052.10-(-5108.726027)=	129160.8
30.03	358344	378470.2	378261.7	363292.3	Curva 2 Método	126236.5534-(-5108.726027)=	131345.3
40.04	487281	499984.2	504822.7	487902.3	Curva 3 Método	127032.003-(-5108.726027)=	132140.7
50.05	614479	640128.2	649900.7	635065.3			
pendiente	12311.6	12782.0	12906.5	12544.9	P/ej:	Área No. 1 - diferencia de la (Ord. de la CM1-Ord.CS)	
ordenada	-5108.7	-5108.7	-5108.7	-5108.7			
r	0.9999	0.9998	0.9996	0.9993		191014 -	129160.82 = 61853.2
r2	0.9997	0.9997	0.9992	0.9986			

Cantidad adicionada contra cantidad recuperada							
Sistema		Método			promedio	DE	CV %
[µg/mL]	CS	CM 1	CM 2	CM 3			
5.005	5.2	5.4	5.6	5.5	5.5	0.1	2.0
10.01	10.0	10.3	10.6	10.4	10.4	0.2	1.8
20.02	20.2	20.8	20.6	20.2	20.5	0.3	1.4
30.03	29.5	31.2	31.1	30.0	30.7	0.7	2.3
40.04	40.0	41.0	41.4	40.0	40.8	0.7	1.7
50.05	50.3	52.4	53.2	52.0	52.5	0.6	1.2
ordenada	3.9E-14	-2.1E-14	-2.1E-14	-2.8E-14			
pendiente	1.0	1.0	1.0	1.0			
r	0.9999	0.9998	0.9996	0.9993			
r2	0.9997	0.9997	0.9992	0.9986			

Porcentaje de recuperación								
[µg/mL]	CM 1 [µg/mL]	CM 2 [µg/mL]	CM 3 [µg/mL]	promedio	DE	CV %		
5.005	108.7	112.8	109.7	110.4	2.2	2.0		
10.01	102.5	106.3	104.1	104.3	1.9	1.8		
20.02	103.9	102.9	101.0	102.6	1.5	1.4		
30.03	103.7	103.7	99.6	102.4	2.4	2.3	promedio	104.4
40.04	102.5	103.4	100.0	102.0	1.8	1.7	DE	3.2
50.05	104.7	106.3	103.9	105.0	1.2	1.2	CV %	3.0

Porcentaje de error				
[ $\mu\text{g/mL}$ ]	CM 1 [ $\mu\text{g/mL}$ ]	CM 2 [ $\mu\text{g/mL}$ ]	CM 3 [ $\mu\text{g/mL}$ ]	PROMEDIO
5.005	-8.7	-12.8	-9.7	-10.4
10.01	-2.5	-6.3	-4.1	-4.3
20.02	-3.9	-2.9	-1.0	-2.6
30.03	-3.7	-3.7	0.4	-2.4
40.04	-2.5	-3.4	0.0	-2.0
50.05	-4.7	-6.3	-3.9	-5.0

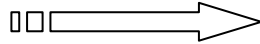
EXACTITUD		
Niveles [ $\mu\text{g/mL}$ ]	Porcentaje de Recuperación promedio de 3 Curvas Método	Diferencia absoluta respecto al Valor Nominal 100%
5.005	110.4	10.4
10.01	104.3	4.3
20.02	102.6	2.6
30.03	102.4	2.4
40.04	102.0	2.0
50.05	105.0	5.0

**ANEXOS DATOS**

FENIFFLER Error relativo debido a la regresión en Método DO16

Peso sust. Referencia

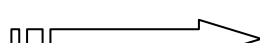
10

Peso real 10   
 [soln. Stock] 1000  
 [soln. Stock] 500 [soln. Stock] 10

No solución	[mcg/mL]	%	Absorbancia
1	15.1	45.4	191014
2	20.1	60.4	250345
3	30.1	90.5	380083
4	40.1	120.6	507631
5	50.2	150.6	629145
6	60.2	180.7	769289

Peso sust. Referencia

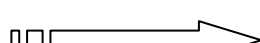
10

Peso real 10   
 [soln. Stock] 1000  
 [soln. Stock] 500 [soln. stock] 10

No solución	[mcg/mL]	%	Absorbancia
1	15.1	45.4	195765
2	20.1	60.4	257250
3	30.1	90.5	379891
4	40.1	120.6	509607
5	50.2	150.6	636168
6	60.2	180.7	781246

Peso sust. Referencia

10

Peso real 10   
 [soln. Stock] 1000  
 [soln. Stock] 500 [soln. Stock] 10

No solución	[mcg/mL]	%	Absorbancia
1	15.1	45.4	194654
2	20.1	60.4	255362
3	30.1	90.5	375899
4	40.1	120.6	495433
5	50.2	150.6	620043
6	60.2	180.7	767206



## PRECISIÓN

A	B	C
12633.3	12947.5	12874.0
12439.6	12782.7	12688.8
12612.7	12606.3	12473.9
12645.0	12694.2	12341.1
12544.0	12684.1	12362.6
12786.3	12985.1	12751.7
<b>Desv. Std</b>		182.9
<b>Promedio</b>		12658.5
<b>% C.V</b>		1.4

## Error relativo debido a la regresión

<b>n</b>	18
<b>X promedio</b>	35.97408174
<b>Y promedio</b>	455335.0556
<b>Suma X</b>	647.5334713
<b>Suma Y</b>	8196031
<b>Suma X2</b>	27866.05158
<b>Suma Y2</b>	4.47543E+12
<b>Suma XY</b>	353107708.1
<b>A</b>	-3135.7
<b>B</b>	12744.5

<b>E.R C</b>	<b>1.7%</b>
--------------	-------------

X	y	y	y	xy
15.1	191014	195765	194654	8791217.58
20.1	250345	257250	255362	15354444.8
30.1	380083	379891	375899	34229436.4
40.1	507631	509607	495433	60726048.8
50.2	629145	636168	620043	94559870.1
60.2	769289	781246	767206	139446690
	<b>Suma XY</b>			<b>353107708</b>

**PERFILES DE DISOLUCIÓN**     *Porcentaje disuelto (%Di)*

Resultados individuales de %Di para cada uno de los productos.

EPAMIN LOTE 031 I2-A MAR 04

No. Perfil	(%Di)						
	Tiempo (min.)						
	5	10	20	30	45	60	90
1	30.1	41.8	51.0	54.6	57.1	58.6	60.2
2	32.5	42.4	51.9	54.9	56.7	57.3	58.3
3	34.9	44.4	53.1	56.9	59.5	61.6	64.5
4	31.7	42.9	52.6	56.6	58.6	59.8	61.7
5	31.6	42.7	52.2	55.7	58.2	59.9	62.2
6	30.4	41.8	53.0	57.3	60.0	61.7	64.0
7	31.8	41.9	48.7	54.7	55.3	53.4	55.8
8	30.7	42.7	50.6	53.3	54.1	53.1	56.2
9	29.8	42.7	49.7	52.9	54.4	55.7	57.1
10	28.0	41.0	50.5	51.0	53.4	54.9	54.9
11	29.0	41.4	50.5	53.1	54.1	55.8	56.8
12	29.6	42.0	51.3	53.9	56.0	58.1	60.4
<b>mean (y)</b>	30.8	42.3	51.3	54.6	56.5	57.5	59.3
<b>sd (yEr+)</b>	1.8	0.9	1.3	1.9	2.2	3.0	3.3
<b>se (yEr+)</b>	0.5	0.3	0.4	0.5	0.6	0.9	0.9
<b>%CV</b>	5.9	2.1	2.6	3.4	4.0	5.2	5.5

## HIDANTOÍNA LOTE 020363 AGO 05

No. Perfil	%Di						
	Tiempo (min.)						
	5	10	20	30	45	60	90
1	73.5	92.7	95.9	97.5	96.7	96.6	96.3
2	51.5	76.5	92.1	95.3	95.8	95.8	97.0
3	55.0	77.3	93.9	96.1	96.2	96.7	96.8
4	66.8	86.6	96.5	96.5	96.4	96.5	96.8
5	74.8	92.8	96.2	96.7	96.9	96.9	97.2
6	55.4	79.3	95.2	96.7	96.7	96.5	96.8
7	75.1	92.1	97.4	98.4	97.8	97.9	97.3
8	74.4	91.7	96.8	97.3	97.6	97.7	98.3
9	58.3	82.7	95.6	95.7	95.5	95.9	95.7
10	74.7	93.4	97.8	98.4	97.3	97.7	98.7
11	69.5	93.4	97.5	97.6	97.8	97.9	97.9
12	63.6	89.6	97.4	98.1	97.9	98.5	98.3
mean (y)	66.0	87.3	96.0	97.0	96.9	97.0	97.3
sd (yEr+)	9.0	6.6	1.7	1.0	0.8	0.9	0.9
se (yEr+)	2.6	1.9	0.5	0.3	0.2	0.2	0.3
%CV	13.6	7.6	1.7	1.1	0.8	0.9	0.9

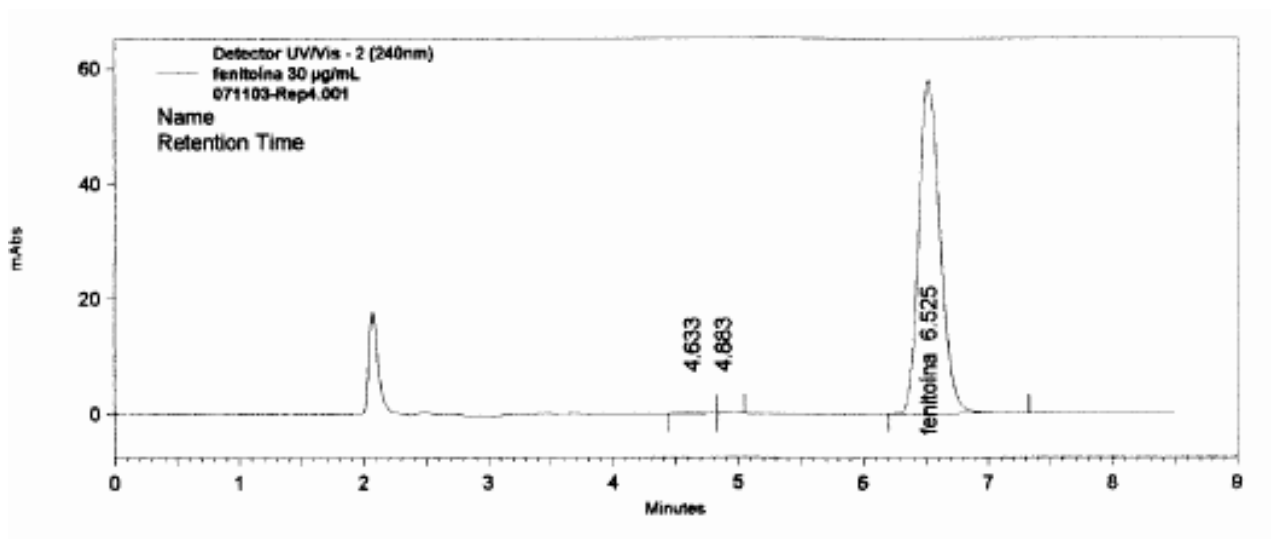
EPAMIN LOTE 916H3 B MAR 05

No. Perfil	%Di						
	Tiempo (min.)						
	5	10	20	30	45	60	90
1	34.7	48.9	59.2	63.1	65.7	70.4	68.9
2	35.9	50.6	62.0	67.0	70.3	69.6	70.4
3	38.93	51.4	61.6	64.5	66.7	68.0	70.1
4	38.5	51.8	62.4	65.5	67.2	67.6	69.9
5	37.2	50.7	62.1	65.9	69.3	69.2	70.6
6	34.5	48.8	60.2	63.9	69.1	68.5	67.5
7	39.9	52.2	58.0	64.4	67.2	66.4	69.8
8	36.6	49.9	60.1	63.8	65.6	65.4	67.9
9	36.9	50.7	61.2	64.9	66.3	66.8	67.8
10	37.1	50.0	60.5	63.2	66.5	67.6	69.5
11	34.3	47.7	60.0	65.0	68.3	70.6	73.6
12	33.4	50.2	61.7	66.0	68.5	69.9	71.8
mean (y)	36.5	50.3	60.8	64.8	67.6	68.3	69.8
sd (yEr+)	2.0	1.3	1.3	1.2	1.5	1.7	1.7
se (yEr+)	0.6	0.4	0.4	0.3	0.4	0.5	0.5
%CV	5.5	2.6	2.2	1.8	2.3	2.4	2.5

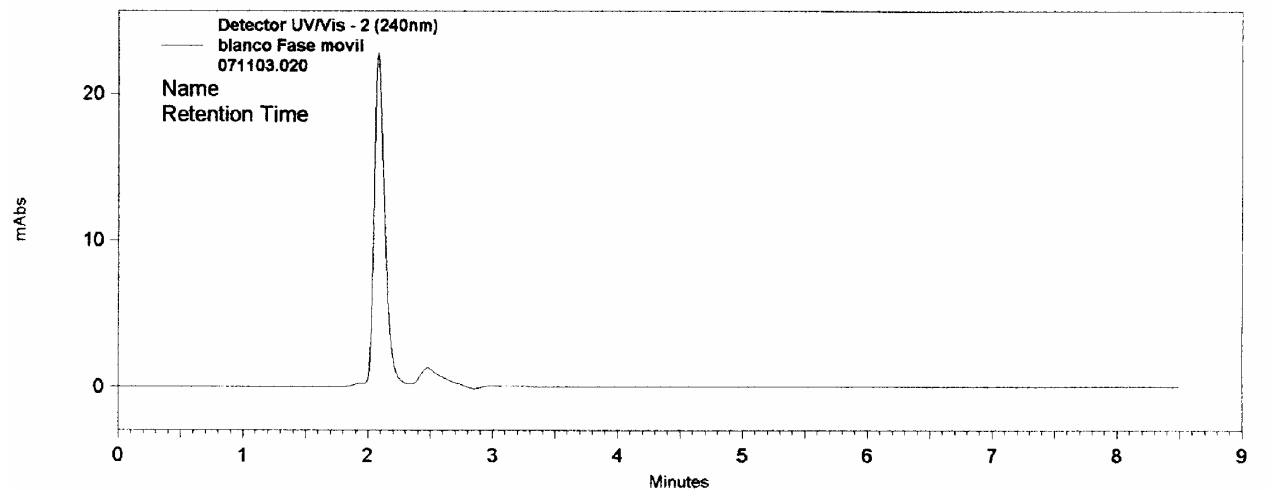
IV. CROMATOGRAMAS

Ejemplo de los cromatogramas obtenidos durante las diferentes etapas del desarrollo del tema

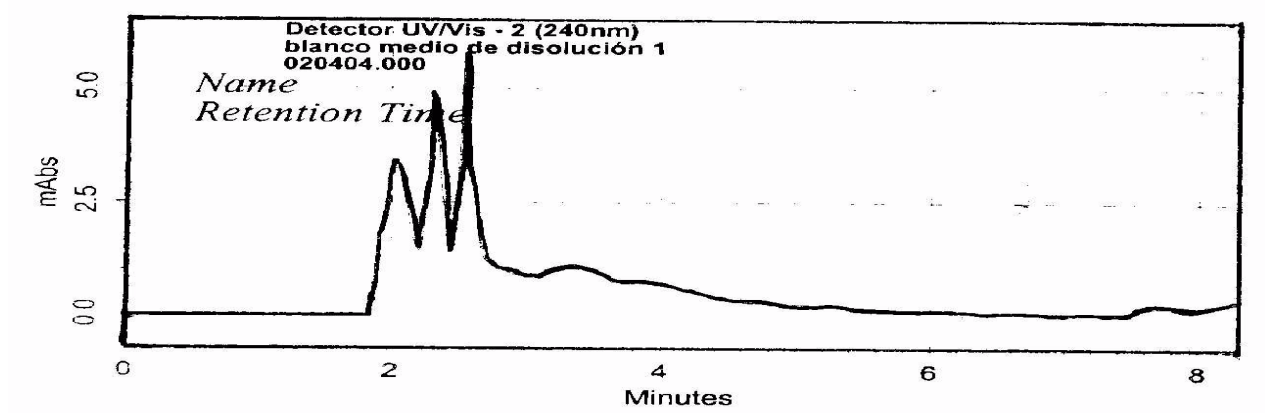
Std de fenitoína 30 µg/mL, en medio de disolución 0.05 M Soln. amortiguadora-Tris pH 7.5 ± 0.05.



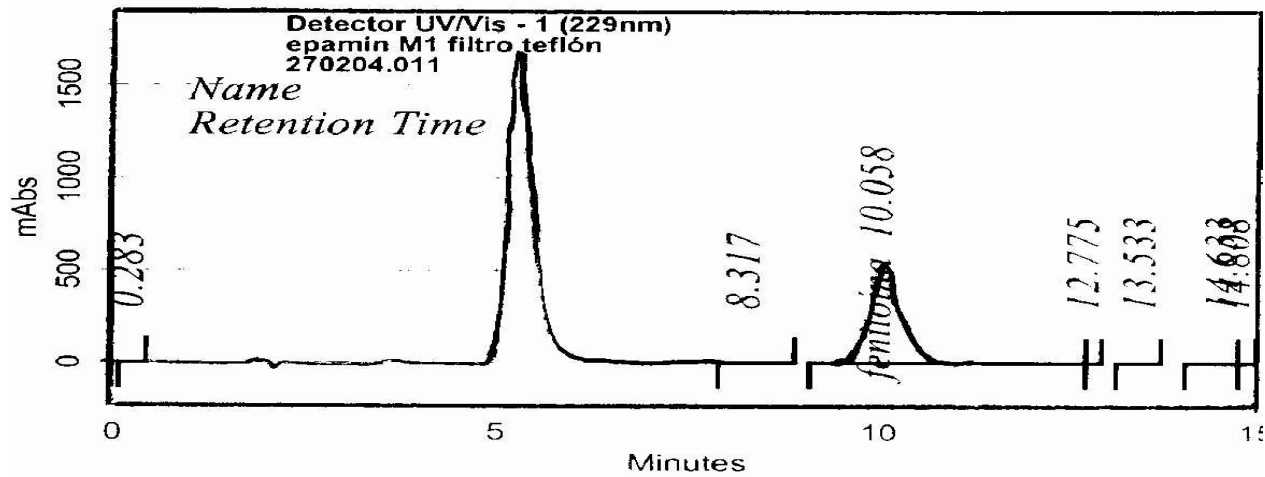
Fase Móvil: Soln. amortiguadora de Fosfatos 0.02 M: MeOH: ACN (50:27:23).



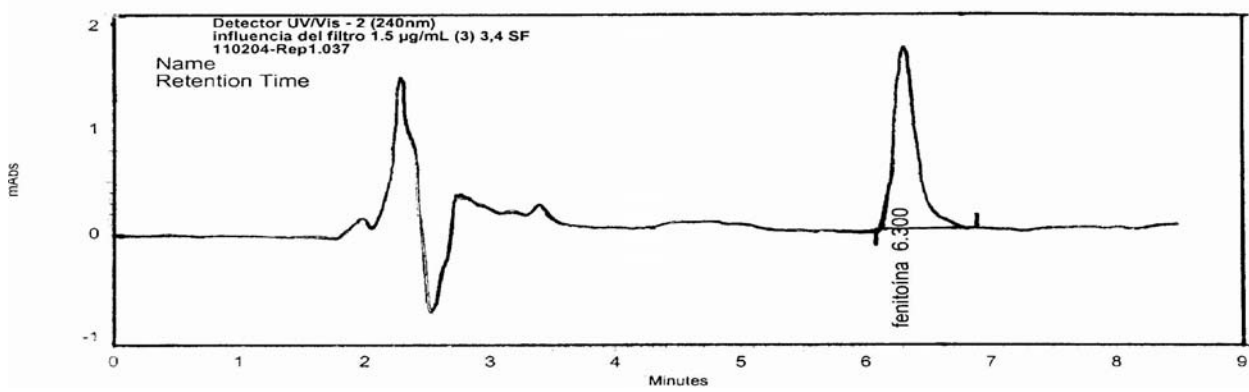
Medio de Disolución 0.05 M Soln. amortiguadora-Tris pH 7.5 ± 0.05.



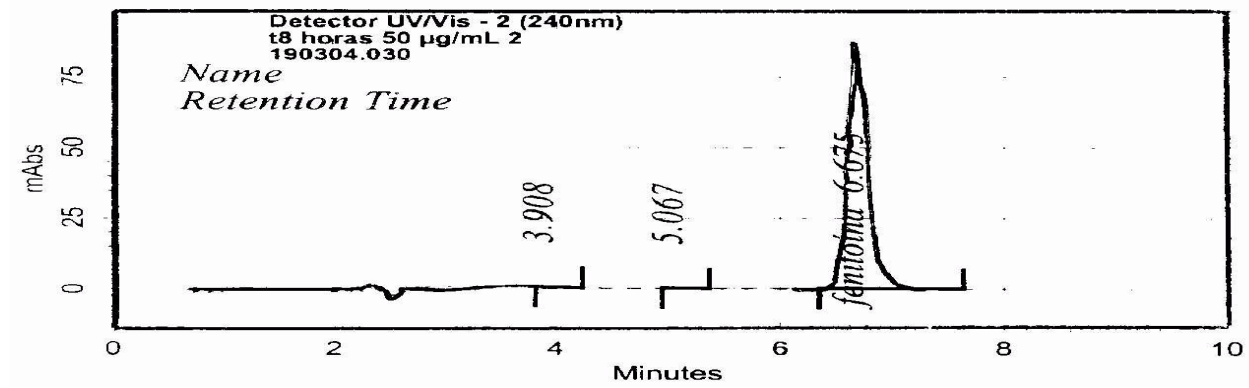
Valoración Principio Activo *Epamin.*



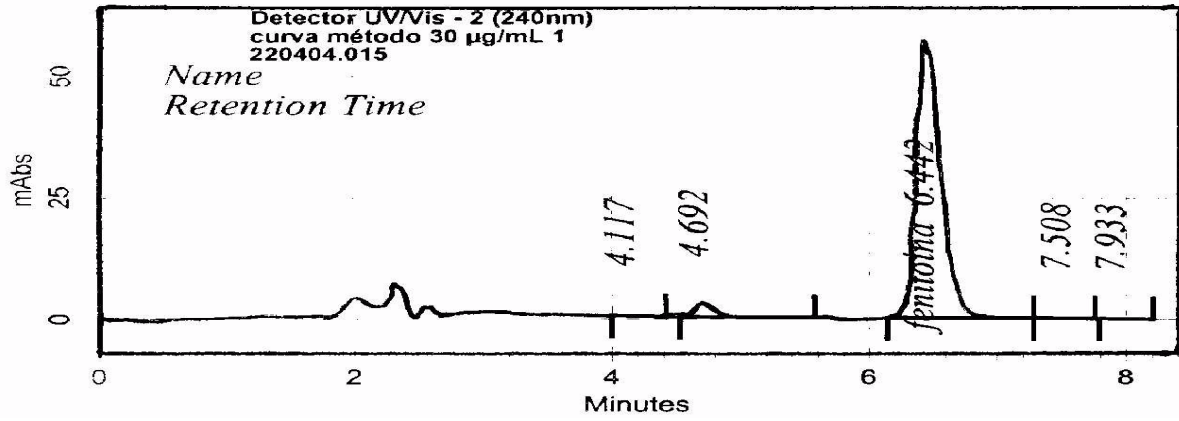
Influencia del Filtro 1.5 µg/mL Sin filtrar.



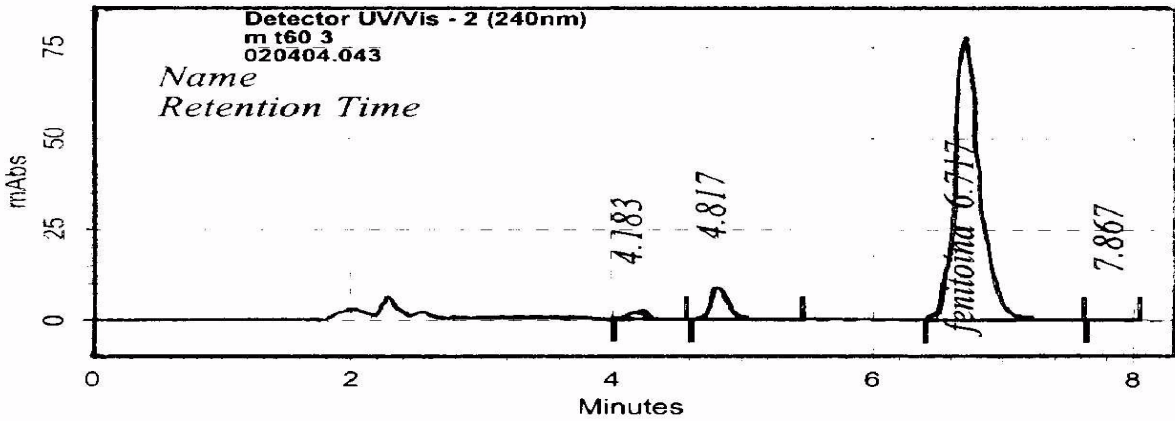
Estabilidad t8 h 50 µg/mL.



Validación Método. Estándar Adicionado 30µg/mL.



Perfil de Disolución. t60 min.





## **V. REACTIVOS**

### ***FOSFATO DE SODIO MONOBÁSICO MONOHIDRATO***

Fórmula empírica  $\text{H}_2\text{NaO}_4\text{P} \times \text{H}_2\text{O}$

Densidad  $2.04 \text{ g/cm}^3$  (20°C)

Masa Molar 137.99 g/mol

Valor de pH 4.1-4.5 (50 g/L 25°C)

Estado Cristales

Color Incoloro

Olor Inodoro

Solubilidad en agua 850 g/L (20°C)

Solubilidad en etanol Insoluble

LD<sub>50</sub> oral rata 8290 mg/Kg (sustancia anhidra)

Usos Componente de levadura, como amortiguador en agua.

### ***METANOL***

Características de peligrosidad Fácilmente inflamable, tóxico

Fórmula empírica  $\text{CH}_4\text{O}$

Fórmula empírica estructurada  $\text{CH}_3\text{OH}$

Densidad  $0.79 \text{ g/cm}^3$  (20°C)

Masa Molar 32.04 g/mol

Estado Líquido

Color Incoloro

Olor Característico

Punto de fusión -98 °C

Punto de ebullición 64.5 C (1013 hPa)

Presión de vapor 128 hPa (20°C)

Límites de explosión 5.5-36.5 Vol %  
Punto de inflamación físico 11°C (c.c)  
Solubilidad en agua Soluble (20°C)  
Temperatura de ignición 455°C  
Viscosidad dinámica 0.597 mPa\*s (20°C)  
LD inferior LDLO oral hombre 143 mg/Kg  
Usos Disolvente para HPLC, etc.

### **ACETONITRILO-HPLC**

Sinónimos Metil cianido, cianometano, etanonitrilo, metilo cianuro  
Características de peligrosidad Fácilmente inflamable, nocivo, irritante.  
Formula condensada  $C_2H_3N$   
Formula semicondensada  $CH_3CN$   
Composicion porcentual C 58.52 %, H 7.37 %, N 34.12 %.  
Masa Molar 41.05 g/mol  
Estado Líquido  
Color Incoloro  
Olor Etérico  
Densidad (20 °C) 0.782,  $d^{15}$  0.78745,  $d^{30}$  0.77125  
Punto de ebullición 81.6 °C  
Punto de fusión -45.7 °C  
Presión de vapor 97 hPa (20 °C)  
Límites de explosión 3.0-17 Vol/%  
Punto de inflamación físico 2 °C (c.c)  
Preparado por deshidratación de acetamida o a partir de acetileno y amoniaco.  
Veneno (toxico). Quemadura con una flama luminosa.  
Constante dieléctrica a 20 grados 38.8.  
Tensión superficial 29.04 dynes/cm (20°C)

Miscible con agua, metanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetona. Éter, soluciones de acetamida, cloroforma, tetracloruro de carbono, cloruro de etileno y algunos hidrocarburos insaturados. Inmiscible con algunos hidrocarburos saturados (fracciones de petróleo). Se disuelve en algunas sales orgánicas como por ejemplo nitrato de plata, nitrato de litio y bromuro de magnesio.

Niveles máximos de impurezas:

Agua 0.05 %

Acidez 0.001 %

Niveles mínimos de transmisión:

Celda de 1 cm comparado contra agua HPLC

240 nm 98 %

250 nm 99 %

DL<sub>50</sub> en ratas 3800 mg/Kg vía oral.

Advertencia. Síntomas potenciales de sobre exposición son irritación de nariz, garganta, asfixia, náusea, vomito, dolor de pecho, debilidad, estupor y convulsiones.

Usos. En síntesis orgánica, disolvente en HPLC.

## **ÁCIDO CLORHÍDRICO**

### **Solución Acuosa**

Características de peligrosidad Corrosivo

Densidad ~1.19 g/cm<sup>3</sup> (20°C)

Estado Líquido

Color Incoloro

Olor Penetrante

Presión de vapor 190 hPa (20°C)

Valor pH (20°C) <1

Viscosidad dinámica 2.3 mPa\*s (15°C)

Punto de Solidificación -30°C

Solubilidad en agua Soluble (20°C)

Provoca quemaduras irrita las vías respiratorias

LC<sub>50</sub> (inhalativo, rata) 3124 ppm (V)/1h (referido a la sustancia pura)

Usos Para acidificación y disolución, neutralización en procesos químicos y regeneración de intercambiadores iónicos.

### **TRIS (HIDROXIMETIL)AMINOMETANO**

Características de peligrosidad Irritante

Fórmula empírica C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>

Fórmula empírica estructurada H<sub>2</sub>NC(CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>

Densidad 1.353 g/cm<sup>3</sup> (23°C)

Masa Molar 121.14 g/mol

Valor de pH 10.2-10.6 (6 g/L 20°C)

Estado Sólido

Color Incoloro

Olor Inodoro

Punto de fusión 169-172°C

Punto de ebullición 219-220°C (13.3 hPa)

Solubilidad en agua 800 g/L (20°C)

LD50 oral rata 5900 mg/Kg

### **LAURIL SULFATO DE SODIO**

Sinónimos Dodecilo sulfato, sal sódica. SDS

Características de peligrosidad Facilmente inflamable, nocivo, irritante.

Fórmula empírica C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>NaO<sub>4</sub>S

Fórmula empírica estructurada C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>OSO<sub>2</sub>ONa

Densidad 1.1 g/cm<sup>3</sup> (20°C)

Masa Molar 288.38 g/mol

Valor de pH 6-9(10 g/L 20°C)

Estado Polvo

Color Blanco

Olor Inodoro

Punto de fusión 204-207 °C

Punto de inflamación físico > 150°C

Descomposición térmica 380 °C

Solubilidad en agua 150 g/L 20°C

Solubilidad en etanol 969 g/L 20 °C

LD<sub>50</sub> oral en rata 1427 mg/Kg

Usos: Detergente aniónico utilizado para solubilización de proteínas.

### **TRIETILAMINA**

Sinónimos Tris (2-Hidroxietil)amina. 2,2',2''-Trihidroxitrietilamina. TEA

Fórmula empírica C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

Fórmula empírica estructurada N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>

Densidad 1.12 g/cm<sup>3</sup> (20°C)

Masa Molar 149.19 g/mol

Valor de pH 10.5 (15 g/L 20°C)

Estado Líquido

Color Incoloro a amarillo

Olor Aminado

Punto de fusión 21 °C

Punto de ebullición 360°C (1013 hPa)

Presión de vapor 0.00005 hPa (40°C)

Límites de explosión 3.6-7.2 Vol %

Punto de inflamación físico 190°C

Temperatura de ignición 325°C

Solubilidad en agua Fácilmente soluble (20°C)

Solubilidad en etanol Fácilmente soluble

LD<sub>50</sub> oral rata > 5000 mg/Kg

Usos Base soluble, inhibidor de la corrosión, dispersante y emulsificante.

### **ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL**

Fórmula condensada C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Fórmula semicondensada CH<sub>3</sub>COOH

Composición porcentual C 40.00 %, H 6.71 %, O 53.29 %.

Masa Molar 60.05 g/mol

Estado Líquido

Color Incoloro

Olor Penetrante (acre).

Densidad <sup>16.67</sup> (liq.) 1.053, d<sup>16.60</sup> (sólido) 1.266, d<sup>25</sup> 1.049.

Punto de ebullición 118°C

Punto de fusión 16.7°C

Obtención Se obtiene de la destilación destructiva de madera, a partir de acetileno y agua, vía acetaldehído por oxidación con aire.

Ligeramente se contrae en congelación. Excelente solvente para algunos compuestos orgánicos, también disuelve fósforo, azufre y ácidos halogenados. Miscible con agua, alcohol, glicerol, éter y tetracloruro de carbono. Prácticamente insoluble en bisulfuro de carbono. Débilmente ionizable en soluciones acuosas.

pKa 4.74

pH de una solución 1.0 M 2.4, 0.1 M 2.9, 0.01 M 3.4

LD<sub>50</sub> en ratas (g/Kg.) 3.53 vía oral

Incompatibilidad. Carbonatos, hidróxidos, algunos óxidos y fosfatos.

Precaución Produce quemaduras en la piel. Inflamable. Su ingestión puede causar severa corrosión en el tracto gastrointestinal con vomito, hematemesis, diarrea colapso

circulatorio uremia y muerte. La exposición crónica puede causar erosión del esmalte dental, bronquitis e irritación de ojos.

Usos. Fabricación de varios acetatos, compuestos acetilados, acetato de celulosa, rayón acetato, plásticos, como acidulante y conservador en alimentos, solvente para gomas, resinas aceites volátiles y algunas otras sustancias. Extensamente usado en síntesis orgánica comercial. Beneficio farmacéutico Acidificante. Componente de soluciones amortiguadoras.

Terapia en gatos. Destrucción de verrugas.

**ANEXOS CERTIFICADO DE ESTANDARIZACIÓN**

**VI. Certificado de Estandarización. Estándar Secundario de Fenitoína**

<b>PISA</b>		<b>CONTROL DE CALIDAD</b>	
<b>INDUSTRIA FARMACEUTICA MEXICANA</b>		<b>CERTIFICADO DE ESTANDARIZACION</b>	
Forma CALM-68.020-1, Versión 2.			
<b>CLAVE</b>	<b>ESTANDAR SECUNDARIO</b>		
S-30	Fenitoína		
<b>PROVEEDOR</b>	<b>LOTE PISA No.</b>		
SINBIOTIK S.A.	3AP3250		


  

<b>CLAVE</b>	<b>ESTANDAR PRIMARIO</b>	<b>LOTE</b>	<b>VALORACION</b>
P-90	Fenitoína USP	I-1	100 %

**RESULTADOS**

1.	99.8 %
2.	101.1 %
3.	100.6 %
4.	100.2 %
5.	100.0 %
6.	98.7 %



**PERDIDA POR SECADO:** 0.0 %

**VALORACION BASE SECA:** 100.1 %

$\bar{X} =$  100.1 % B.H.

**D.E.R.** 0.8

<b>DICTAMEN</b>	<i>E. Muñoz</i>	<b>D</b>	<b>M</b>	<b>A</b>
<b>APROBADO</b>	<b>QFB. Elizabeth Guadalupe Muñoz</b>	04	Feb	03

El formato original se guarda en Control de Calidad por un periodo de 5 años