



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO COMPARATIVO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE
PRODUCTOS CONTENIENDO CLORHIDRATO DE SERTRALINA DE
ACUERDO AL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICO BIÓLOGA

P R E S E N T A

ILEANA CECILIA ÁVILA VALDÉS



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Alfredo Garzón Serra**
VOCAL: **Profesor: Inés Fuente Noriega**
SECRETARIO: **Profesor: Helgi Helen Jung Cook**
1er. SUPLENTE: **Profesor: Sofía Margarita Rodríguez Alvarado**
2° SUPLENTE: **Profesor: María de Lourdes Mayet Cruz**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 112 y 113, Departamento de Farmacia, Conjunto E,
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Helgi Helen Jung Cook

SUPERVISOR TÉCNICO:

M en C. María de Lourdes Mayet Cruz

SUSTENTANTE:

Ileana Cecilia Ávila Valdés

Dedicatorias

Este trabajo está dedicado a mis padres.

A mi mamá, por ser la persona que más me ha amado y apoyado a lo largo de mi vida, por la educación y los valores que me ha inculcado. Porque es a quien más amo en el mundo.

A mi papá, por el apoyo incondicional que me brindó y todo el amor que me dio, por todos sus consejos y los valores que me inculcó. Por todo lo que él representó en mi vida y porque lo amo aun y lo amaré y recordaré siempre.

Agradecimientos.

A Dios.

A mi familia, principalmente a mis hermanos y a mi mamá.

A mis amigos, en especial a los que conocí en la Facultad de Química.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Dra Helgi Jung y a la Maestra Lourdes Mayet por el asesoramiento y la ayuda para la realización de este trabajo.

A mis compañeros de laboratorio.

A los profesores Inés Fuentes y Alfredo Garzón por el tiempo invertido en la revisión y corrección de este trabajo.

Índice general.

1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Generalidades.....	4
3.1 Clorhidrato de sertralina.....	4
3.1.1 Propiedades fisicoquímicas.....	4
3.1.2 Farmacología.....	5
3.1.3 Metabolismo.....	6
3.1.4 Unión a proteínas.....	6
3.1.5 Indicaciones y uso.....	6
3.1.6 Contraindicaciones.....	6
3.1.7 Efectos adversos.....	7
3.2 Disolución.....	7
3.3 Prueba de disolución.....	8
3.3.1 Factores críticos en el proceso de disolución.....	8
3.3.2 Factores que afectan la velocidad de disolución.....	9
3.3.3 Aparatos para las pruebas de disolución.....	10
3.4 Perfil de disolución.....	13
3.4.1 Comparación de perfiles de disolución.....	13
3.4.1.1 Enfoque de modelo independiente utilizando un factor de similitud.....	13
3.4.1.2 Otras consideraciones.....	15
3.5 Biodisponibilidad y bioequivalencia.....	15
3.5.1 Biodisponibilidad.....	15
3.5.2 Bioequivalencia.....	15
3.6 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS).....	16
3.7 Bioexención.....	16
3.7.1 Lineamientos establecidos por la FDA para el procedimiento de bioexención, de acuerdo al BCS.....	16
3.7.1.1 Solubilidad.....	17
3.7.1.2 Permeabilidad.....	17
3.7.1.3 Disolución.....	17
4. Metodología experimental.....	20
4.1 Reactivos, materiales y equipos.....	20
4.2 Estudio del perfil de disolución de los productos conteniendo clorhidrato de sertralina.....	22
4.2.1 Preparación de medios de disolución.....	23
4.2.2 Validación del método analítico para la cuantificación de clorhidrato de sertralina en tres soluciones con distinto pH...	23
4.2.2.1 Parámetros de validación del sistema.....	23
4.2.2.1.1 Linealidad del sistema.....	23
4.2.2.1.2 Precisión del sistema.....	24
4.2.2.2 Parámetros de validación del método.....	24
4.2.2.2.1 Linealidad del método.....	24
4.2.2.2.2 Precisión del método.....	25
4.2.2.2.3 Exactitud del método.....	26

4.2.2.2.4	Selectividad.....	26
4.2.2.2.5	Influencia del filtro.....	27
4.2.2.2.6	Estabilidad de la muestra.....	28
4.2.3	Evaluación de perfiles de disolución.....	28
5.	Resultados y discusión.....	31
5.1	Validación del método analítico para la cuantificación de clorhidrato de sertralina en tres soluciones con distinto pH.....	31
5.1.1	Validación del sistema.....	31
5.1.2	Parámetros de validación del método.....	35
5.1.2.1	Linealidad y precisión del método.....	35
5.1.2.2	Exactitud y reproducibilidad del método.....	41
5.1.2.3	Selectividad.....	44
5.1.2.4	Efecto del filtro.....	49
5.1.2.5	Estabilidad de la muestra.....	49
5.2	Estudios de perfiles de disolución.....	50
5.2.1	Comparación de los perfiles de disolución en HCl 0.1N.....	50
5.2.2	Comparación de los perfiles de disolución en SA de acetatos pH 4.5.....	51
5.2.3	Comparación de los perfiles de disolución en SA de fosfatos pH 6.8.....	53
5.3	Estudio de bioequivalencia.....	57
6.	Conclusiones.....	59
7.	Referencias bibliográficas.....	60
8.	Apéndice.....	63

Índice de tablas.

1. Medicamentos para el análisis.....	20
2. Relación de alícuotas y volúmenes para la preparación de las curvas de calibración.....	23
3. Relación de alícuotas y volúmenes para la preparación de las curvas de calibración (Método).....	25
4. Condiciones experimentales empleadas para llevar a cabo el estudio de disolución.....	28
5. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de sertralina en solución de HCl 0.1N.....	31
6. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de sertralina en solución amortiguadora de acetatos 0.05 M.....	32
7. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de sertralina en solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M.....	33
8. Linealidad y precisión del método en HCl, producto de referencia.....	35
9. Linealidad y precisión del método en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, producto de referencia	36
10. Linealidad y precisión del método en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, producto de referencia.....	37
11. Linealidad y precisión del método en HCl, producto de prueba.....	38
12. Linealidad y precisión del método en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, producto de prueba	39
13. Linealidad y precisión del método en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, producto de prueba	40
14. Reproducibilidad y exactitud del método. (HCl, Producto de referencia).....	42
15. Reproducibilidad y exactitud del método. (SA de acetatos, producto de referencia)	42
16. Reproducibilidad y exactitud del método. (SA de fosfatos, producto de referencia)	42
17. Reproducibilidad y exactitud del método. (HCl, producto de prueba)...	43
18. Reproducibilidad y exactitud del método. (SA de acetatos, producto de prueba)	43
19. Reproducibilidad y exactitud del método. (SA de fosfatos, producto de prueba)	43
20. Valores de absorbancia de la SR de clorhidrato de sertralina y de cada uno de los productos bajo estudio en HCl 0.1N.....	44
21. Valores de absorbancia de la SR de clorhidrato de sertralina y de cada uno de los productos bajo estudio en solución amortiguadora de acetatos 0.05 M pH 4.5.....	45
22. Valores de absorbancia de la SR de clorhidrato de sertralina y de cada uno de los productos bajo estudio en solución amortiguadora de fosfatos 0.05M pH 6.8.....	46
23. Comparación de curvas de calibración preparadas en HCl 0.1N.....	47

24. Comparación de curvas de calibración preparadas en SA de acetatos pH 4.5.....	47
25. Comparación de curvas de calibración preparadas en SA de fosfatos pH 6.8.....	48
26. Evaluación de la influencia de los filtros de teflón de 10 y 35 µm.....	49
27. Estabilidad de clorhidrato de sertralina en los 3 medios de disolución.....	49
28. Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el producto de referencia. (HCl).....	50
29. Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el producto de prueba. (HCl).....	50
30. Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el producto de referencia. (SA de acetatos).....	51
31. Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el producto de prueba. (SA de acetatos).....	51
32. Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el producto de referencia. (SA de fosfatos).....	52
33. Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el producto de prueba. (SA de fosfatos).....	52
34. Resultados del ajuste de disolución a la función de Weibull.....	55
35. Parámetros farmacocinéticos.....	57
36. Análisis estadístico.....	58
37. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en HCl, producto de referencia	63
38. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en SA de acetatos, producto de referencia	63
39. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en SA de fosfatos, producto de referencia	64
40. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en HCl, producto de prueba...	64
41. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en SA de acetatos, producto de prueba.....	65
42. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en SA de fosfatos, producto de prueba	65

Índice de figuras.

1. Estructura del clorhidrato de sertralina.....	4
2. Proceso de disolución y absorción de un medicamento.....	7
3. Esquema del aparato 1.....	12
4. Esquema del aparato 2.....	13
5. Gráfica de linealidad del sistema para la cuantificación de clorhidrato de sertralina en HCl.....	32
6. Gráfica de linealidad del sistema para la cuantificación de clorhidrato de sertralina a pH 4.5	33
7. Gráfica de linealidad del sistema para la cuantificación de sertralina a pH 6.8	34
8. Gráfica de linealidad del método para el producto de referencia en HCl... ..	36
9. Gráfica de linealidad del método para el producto de referencia a pH 4.5..	37
10. Gráfica de linealidad del método para el producto de referencia a pH 6.8..	38
11. Gráfica de linealidad del método para el producto de prueba en HCl.....	39
12. Gráfica de linealidad del método para el producto de prueba a pH 4.5....	40
13. Gráfica de linealidad del método para el producto de prueba a pH 6.8....	41
14. Espectro de absorción de sertralina a pH 1.2.....	45
15. Espectro de absorción de sertralina a pH 4.5.....	45
16. Espectro de absorción de sertralina a pH 6.8.....	46
17. Selectividad del método para la cuantificación de sertralina a pH 1.2.....	47
18. Selectividad del método para la cuantificación de sertralina a pH 4.5.....	48
19. Selectividad del método para la cuantificación de sertralina a pH 6.8.....	48
20. Comparación de perfiles de disolución del producto de referencia y el producto de prueba a pH 1.2.....	51
21. Comparación de perfiles de disolución del producto de referencia y el producto de prueba a pH 4.5.....	52
22. Comparación de perfiles de disolución del producto de referencia y el producto de Prueba a pH 6.8.....	53
23. Comparación de perfiles de disolución del producto de referencia en los 3 pHs.....	53
24. Comparación de perfiles de disolución del producto de prueba en los 3 pHs.....	54
25. Cinética de disolución de sertralina a pH 4.5.....	56
26. Cp de sertralina a diferentes tiempos.....	57

Capítulo I

Introducción.

La absorción de un fármaco administrado por vía oral, depende entre otros aspectos, de la liberación del principio activo de la forma farmacéutica, de la disolución bajo condiciones fisiológicas, así como de su permeabilidad en el tracto gastrointestinal.²⁶ Por lo tanto la disolución in vitro puede ser relevante en la predicción del comportamiento in vivo, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS) se da a conocer en 1995. Está basado en principios científicos y divide a los fármacos en cuatro clases de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad. El BCS ha sido una guía útil para reconocer cuándo y cómo las pruebas de disolución pueden ayudar en el diseño y en la evaluación de formas farmacéuticas orales y para definir cuáles pruebas son las más adecuadas para asegurar la bioequivalencia.

La guía emitida por la FDA en el año 2000 (Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System) establece que aquellas formulaciones orales sólidas de liberación inmediata que contengan fármacos de Clase I (alta solubilidad, alta permeabilidad) que demuestren una disolución rápida in vitro pueden exentar los estudios in vivo y en su lugar, realizar un estudio de perfil de disolución a 3 diferentes pHs para sustentar la bioequivalencia entre el producto de prueba y de referencia.

La sertralina es un fármaco que se utiliza para el tratamiento de la depresión, que es una de las enfermedades psiquiátricas más frecuentes cuya prevalencia es del 2% de la población mundial^{1, 2}

La sertralina se considera un fármaco de clase 1 (alta solubilidad – alta permeabilidad), por lo que puede ser un fármaco candidato a bioexención.

En el presente trabajo se evaluaron los perfiles de disolución de dos productos conteniendo clorhidrato de sertralina como único principio activo, en 3 diferentes medios de disolución simulando las condiciones del pH intestinal. Los datos de disolución se compararon con los resultados de un estudio previo realizado en humanos, para determinar si es posible poder utilizar la prueba de perfil de disolución como sustituto de una prueba de bioequivalencia.

Capítulo II

2.1 Objetivo general:

- Determinar si es posible exentar de los estudios de bioequivalencia a medicamentos sólidos orales de liberación inmediata conteniendo como principio activo clorhidrato de sertralina.

2.2 Objetivos específicos.

- Validar el método analítico para la cuantificación de sertralina en los tres medios de disolución.
- Comparar los perfiles de disolución en 3 pH's diferentes de 2 productos conteniendo clorhidrato de sertralina.
- Comparar los perfiles con los resultados de la prueba de bioequivalencia.

Capítulo III.

Generalidades.

3.1 Clorhidrato de sertralina.

3.1.1 Propiedades fisicoquímicas.⁴

Peso molecular: 342.7 g/mol

Nombre químico: Clorhidrato de (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina.

Fórmula empírica: C₁₇H₁₇NC₂•HCl

Fórmula estructural:

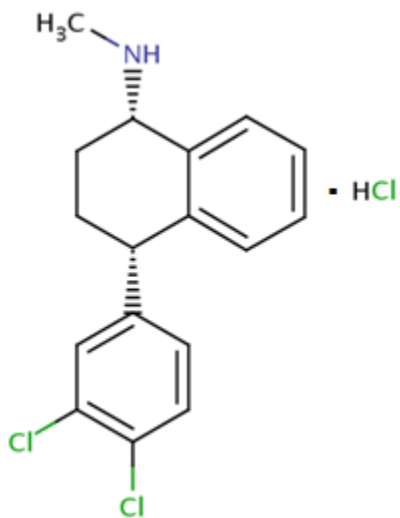


Fig 1⁷. Estructura del clorhidrato de sertralina

Descripción: El clorhidrato de sertralina es un polvo cristalino blanco. Su solubilidad en agua es 3.8 mg/mL a 25 °C, pH 5.3.¹¹ Es ligeramente soluble en isopropanol, muy ligeramente soluble en solución acuosa de HCl 0.1N, prácticamente insoluble en solución acuosa de NaOH 0.1N, poco soluble en etanol y soluble en cloroformo.

pKa: 9.48⁸

La solubilidad de la sertralina varía según el pH de la solución en la que se encuentre, es relativamente alta a pH bajo, 6 mg/mL a pH 2.0 y es mucho menor a mayor pH. A un pH de 6.5 (que corresponde al pH del duodeno) la solubilidad es de alrededor de 1 mg/mL y si se aumenta el pH a 7 (pH del intestino delgado) la solubilidad disminuye a aproximadamente 0.2 mg/mL, mientras que a pH de 7.5 (pH del colon), la solubilidad es aproximadamente de 0.05 mg/mL⁹.

3.1.2 Farmacología^{3,4,5}.

Farmacodinamia: el mecanismo de acción de la sertralina se infiere que está vinculado a la inhibición de la reabsorción de serotonina (5HT) neuronal en el Sistema Nervioso Central. Estudios en pacientes, han demostrado que la sertralina también bloquea la absorción de serotonina en plaquetas humanas. Es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina, ya que tiene muy débiles efectos sobre la reabsorción de norepinefrina y dopamina neuronal. Tampoco tiene afinidad significativa por receptores adrenérgicos (alfa1, alfa2, beta), colinérgicos, GABA, dopaminérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos (5HT1A, 5HT1B, 5HT2) o los receptores de benzodiazepina. La sertralina no es un inhibidor de la monoamino oxidasa.

Farmacocinética: La sertralina es absorbida completamente por el intestino, aunque su absorción es lenta, con un tiempo de concentración plasmática máxima de 4.5 a 8.4 h. Presenta un extenso metabolismo de primer paso así como una amplia distribución en los tejidos (Vd = 20 L/kg). Debido a esto, con la dosis terapéutica de 50 mg/día, las concentraciones plasmáticas son bajas 20-55 ng/ml³. El tiempo de vida media va desde 22-36 h. El área bajo la curva de concentración plasmática es de 2.8 mg.h/L. Para N-desmetilsertralina, la vida media es de 60-100 h y el área bajo la curva 2.3 mg.h/L.

La farmacocinética de la sertralina es similar en jóvenes y ancianos. Los niveles plasmáticos de la N-desmetilsertralina muestran una elevación de 3 veces en adultos mayores tras la administración de dosis múltiples, sin embargo, la

importancia clínica de esta observación no se conoce. Los estudios no sugieren una diferencia de respuesta entre hombres y mujeres.

3.1.3 Metabolismo: La sertralina se metaboliza extensamente por N-desmetilación a N-desmetilsertralina, la cual presenta una actividad farmacológica 20 veces menor. Tanto la sertralina como la N-desmetilsertralina sufren una desaminación oxidativa y la subsiguiente reducción, hidroxilación y conjugación con glucurónido. Existe una significativa excreción biliar de los metabolitos. Tanto la sertralina como la n-desmetilsertralina se excretan en heces y orina.

3.1.4 Unión a proteínas: Aproximadamente el 98% de sertralina está unida a proteínas plasmáticas.

3.1.5 Indicaciones y uso.⁵

Nombres comerciales: Zoloft, Altruline, Sertex o Besitrán

Usos terapéuticos

El clorhidrato de sertralina está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos.

Un episodio depresivo mayor implica un prominente y relativamente persistente estado de ánimo deprimido o disfórico que normalmente interfiere con el funcionamiento cotidiano (casi todos los días durante al menos 2 semanas). Debe incluir por lo menos 4 de los 8 síntomas siguientes: alteración en el apetito, alteración en el sueño, agitación o retardo psicomotor, pérdida de interés en actividades usuales o disminución de deseo sexual, aumento de fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, razonamiento lento y concentración alterada, y un intento de suicidio o pensamiento suicida.

3.1.6 Contraindicaciones.⁵

La administración de sertralina está contraindicada en: a) pacientes que toman inhibidores de monoamino oxidasa (IMAO), b) pacientes que toman pimozida y c) pacientes con hipersensibilidad a sertralina o a cualquiera de los ingredientes inactivos de la formulación.

3.1.7 Efectos adversos.⁶

Se han reportado signos y síntomas relacionados con el síndrome serotoninérgico. Estos síntomas incluyen agitación, confusión, diaforesis, diarrea, fiebre, hipertensión arterial, rigidez, taquicardia, galactorrea, ginecomastia, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, dolor abdominal, incremento de apetito, constipación, pancreatitis, vómitos, tinnitus, alteración de la función plaquetaria, sangrado anormal, leucopenia, púrpura y trombocitopenia.

3.2 Disolución¹².

Es el proceso mediante el cual una sustancia sólida interactúa con un disolvente para producir una solución, es decir, una dispersión molecular homogénea.

El proceso de absorción de un fármaco, después de la administración oral, depende entre otros factores, de la disolución en las condiciones fisiológicas, por lo tanto, la evaluación de la velocidad de disolución in vitro podría ser una predicción del comportamiento in vivo.^{12,13}

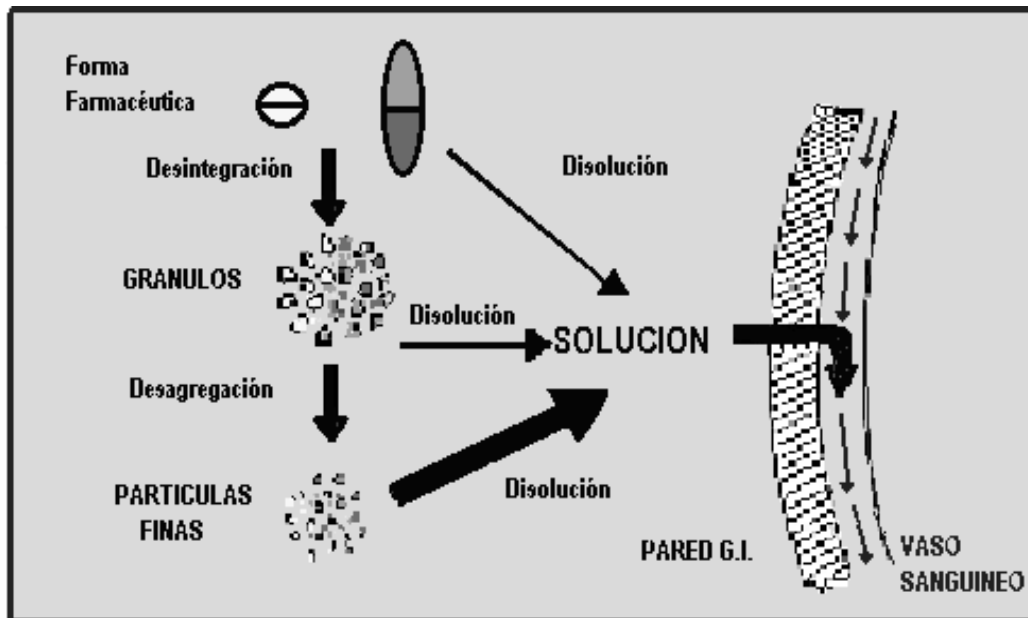


Figura 2 .Proceso de disolución y absorción de un medicamento.²⁰

Existen dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. Uno de ellos es la disolución intrínseca, que se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante. El segundo término es la disolución aparente, que se refiere a la disolución de un fármaco contenido en una forma farmacéutica, sin considerar una superficie constante de sólido.

3.3 Prueba de disolución.

La prueba de disolución se emplea para conocer el comportamiento de la disolución de los principios activos contenidos en una forma farmacéutica sólida de uso oral, estableciendo un criterio de evaluación de las propiedades físicas y biofarmacéuticas del producto. Además, las pruebas de disolución se usan en la caracterización de fármacos, durante el desarrollo de un producto y en el control de calidad de algunas formas farmacéuticas, por ejemplo, para verificar la uniformidad entre lote y lote y asegurar la calidad de los productos cuando se realizan ciertos cambios en la formulación ó en el proceso de fabricación, etc.¹²

3.3.1 Factores críticos en el proceso de disolución.¹⁴

Los factores que deben controlarse en el proceso de disolución (prueba de disolución) para obtener resultados confiables, son los siguientes:

- Temperatura. La solubilidad depende de la temperatura, esta debe mantenerse a 37 °C con una variación de ± 0.5 °C.
- Medio de disolución. La elección del medio apropiado para las pruebas de disolución depende en gran medida de la solubilidad del fármaco.
- Gases disueltos. Todos los líquidos están en equilibrio con el gas del medio ambiente que los rodea. A ciertas condiciones de presión y temperatura, una porción del gas puede disolverse en el medio de disolución. Con la agitación, este gas puede liberarse como burbujas de aire que alteran el patrón de flujo y además pueden interferir en la interfase sólido-líquido.

-
- Composición del medio de disolución y pH. Son dos factores que influyen en la velocidad de disolución. Se sabe que a pHs bajos, la desintegración aumenta, y por lo tanto la velocidad de disolución.
 - Almacenamiento. En ocasiones se preparan cantidades grandes de medio de disolución para utilizarse posteriormente, se debe tener cuidado de guardarlo en recipientes libres de iones. Además es importante evitar la evaporación ya que puede ser acompañada por cambios de pH.
 - Agitación. Se recomienda que la velocidad de agitación no exceda de un límite de ± 4 % con el fin de asegurar la uniformidad de los resultados.

3.3.2 Factores que afectan la velocidad de disolución.^{15,16}

La velocidad de disolución puede ser modificada por los siguientes factores:

- 1) Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.
 - Solubilidad: la solubilidad acuosa del principio activo determina la velocidad de disolución.
 - Tamaño de partícula: la velocidad de disolución se favorece con el aumento en el área superficial expuesta al medio, lo que se logra con la reducción del tamaño de partícula.
 - Estado cristalino: Generalmente las sustancias amorfas son más solubles que las cristalinas.
- 2) Factores que se relacionan con la formulación del producto.
 - Excipientes y aditivos. Estos pueden modificar de forma significativa la velocidad de disolución.
 - Diluentes y desintegrantes. Hay un aumento en la velocidad de disolución, y este es debido a que existe una mejor desintegración ya que los cristales de principios activos hidrófobos adquieren una capa superficial de finas partículas del aditivo que imparte una propiedad hidrófila y así, aumenta el área de superficie efectiva.
 - Agentes fijadores y de granulación. Se ha demostrado que la granulación húmeda aumenta la velocidad de disolución de los fármacos poco solubles

por medio de la adjudicación de propiedades hidrófilas a la superficie de los gránulos.

- Lubricantes. Los lubricantes hidrófobos tienden a retardar la velocidad de disolución, mientras que un lubricante activo de superficie hidrosoluble, la incrementa.

3) Factores relacionados con la forma farmacéutica.

- Método de fabricación. Los diferentes métodos (compresión directa, granulación vía seca, granulación vía húmeda) influyen sobre la dureza y la porosidad de las tabletas.
- Fuerza de compresión. A medida que la fuerza de compresión aumenta, la superficie de contacto entre las partículas es mayor, lo cual provoca que la porosidad de la tableta sea baja. Dado que los poros son una vía de entrada del agua hacia el interior del comprimido, la disminución de la porosidad implica una reducción en la velocidad de disgregación y consecuentemente, una disminución en la velocidad de disolución del principio activo.

3.3.3 Aparatos para las pruebas de disolución.^{17, 18,19}

El tipo de aparato utilizado para realizar la prueba de disolución es un factor que influye en el desempeño de ésta, debido a que cada aparato tiene una mecánica diferente.

La FEUM describe los aparatos oficiales para la determinación de la prueba de disolución de acuerdo a la clasificación siguiente:

- Aparato 1: canastillas
- Aparato 2: paletas
- Aparato 3. cilindro reciprocante
- Aparato 4: celda de flujo continuo
- Aparato 5: paleta sobre disco
- Aparato 6: cilindro giratorio
- Aparato 7: disco reciprocante

Los aparatos I y II son simples, robustos y están estandarizados adecuadamente y son los más utilizados y los de primera elección para realizar la prueba de disolución in vitro de formas farmacéuticas tanto de liberación inmediata como de liberación controlada.¹⁷

Aparato 1. Consiste en un vaso de cilíndrico de vidrio o de plástico, un vástago y un canastillo cilíndrico de acero inoxidable tipo 316 o equivalente. El vaso tienen un fondo semiesférico con una altura de 185 ± 25 mm, un diámetro interior de 102 ± 4 mm y una capacidad nominal de 1 litro. Este vaso, se mantiene inmerso en un baño de agua que permita mantener una temperatura de 37 ± 0.05 °C en el líquido contenido en el interior de él, durante el tiempo que dure el ensayo de disolución. Además, puede incluirse una tapa de plástico, con el fin de retardar la evaporación del disolvente.

La canastilla está elaborada de tela metálica con una abertura de 0,42 mm (malla No. 40). La USP deja la posibilidad de emplear otros tipos de mallas con diferentes aberturas para ensayos que pueden ser especificados en las monografías respectivas.

La canastilla va unida, en su parte superior, al vástago, el cual se conecta a un motor que puede imprimirle velocidades que fluctúan entre 25 y 200 ± 4 % r.p.m. En la canastilla se introduce la forma farmacéutica a ensayar y luego se sumerge en el medio de disolución hasta una profundidad tal que quede situado a 25 ± 2 mm del fondo del vaso.

Ninguna parte del aparato, ni el área donde esté instalado, debe producir movimiento significativo, agitación o vibración más allá de la debida al elemento de agitación. El vástago debe colocarse de manera que su vertical no se separe más de 2 mm, en cualquier punto, del eje vertical del vaso y rote sin desviaciones significativas.

Aparato 2. Emplea el mismo equipo que el aparato uno, pero en este caso el elemento de agitación es una paleta de diámetro de 74 a 75 mm y una altura de 19 mm, recubierta por un polímero fluorocarbonado para impedir el contacto del metal con el líquido de disolución. La paleta va sumergida en el líquido de disolución y las especificaciones indican que la parte inferior de ésta debe quedar a 25 ± 2 mm del fondo del vaso. La paleta se coloca de tal modo que su eje vertical no se separe más de 2 mm, en cualquier punto, del eje vertical del vaso y rote sin desviarse significativamente.

En el caso de emplear el Aparato 2, la forma farmacéutica se agrega por las paredes del vaso y se deja deslizar hasta el fondo, manteniendo las paletas en rotación. A tiempos preestablecidos se saca una alícuota en una zona intermedia entre la superficie del líquido de disolución y la parte superior de la canastilla o de la paleta y a no menos de 1 cm de la pared del vaso.

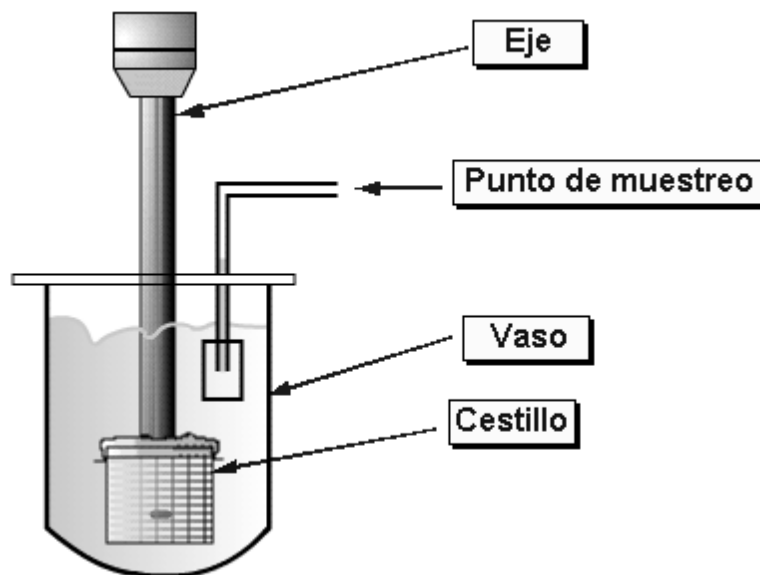


Figura 3. Esquema del aparato 1 ²⁰

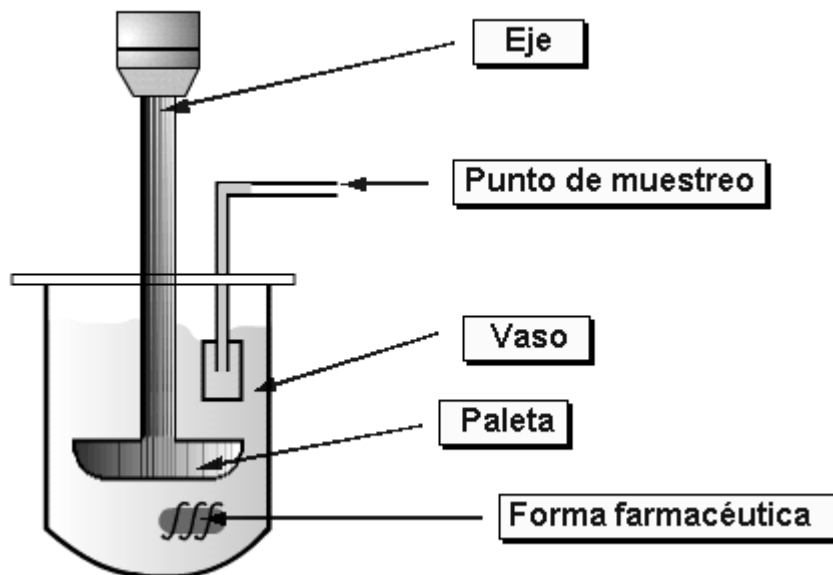


Figura 4. Esquema del aparato 2.²⁰

Antes de realizar las pruebas de disolución, es necesario llevar a cabo la calibración mecánica del disolutor, que consiste en verificar la rectitud y perpendicularidad de las flechas, el centrado de los vasos, el bamboleo de las flechas y la vibración de los vasos, además debe comprobarse la nivelación de la base del disolutor, la velocidad de agitación y verificar la distancia entre el fondo del vaso y la parte inferior de la canastilla o paleta, también se realiza una inspección de los vasos y paletas y se verifica que la temperatura del medio de disolución contenido en el interior de los vasos sea de $37\text{ °C} \pm 0.5$ utilizando termómetros calibrados. La temperatura debe ser controlada cuidadosamente no sólo al inicio de la prueba, sino durante todo el proceso.

3.4 Perfil de disolución.²¹

Es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

3.4.1 Comparación de perfiles de disolución.²²

Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de similitud global de los perfiles y similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra. Se puede realizar la comparación de perfiles de disolución utilizando un método modelo independiente o bien modelo dependiente.

3.4.1.1 Enfoque de modelo independiente utilizando un factor de similitud

Un enfoque sencillo de modelo independiente utiliza el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual entre dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre ambos perfiles:

$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} * 100$$

donde n es el número de puntos temporales, R_t es el valor de disolución del producto de referencia en el tiempo t , y T_t es el valor de disolución del producto de prueba en el tiempo t .

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual entre 2 perfiles de disolución.

$$f_2 = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

1. Determinar el perfil de disolución de los productos referencia y prueba (12 unidades cada uno) bajo las mismas condiciones experimentales.
2. Usando los valores promedio de disolución de ambos perfiles en cada intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) usando las ecuaciones que figuran arriba.
3. Para que los perfiles de disolución se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f_2 deberán estar cerca de 100.

Generalmente valores de f_1 entre 0 y 15 y valores de f_2 iguales o mayores a 50 aseguran la equivalencia de los dos perfiles.

Este método es útil para la comparación de perfiles de disolución cuando hay de tres a cuatro o más tiempos de muestreo disponibles.

Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85 % de ambos productos.

Para permitir el uso de datos promedio, el coeficiente de variación en el primer tiempo de muestreo no deberá ser más del 20 %, y en los siguientes no deberá ser más del 10 %.

3.4.1.2 Otras consideraciones.

Si el perfil de disolución de ambos productos, referencia y prueba, muestra una disolución muy rápida, es decir, más del 85 % disuelto en 15 minutos o menos en cada uno de los tres medios de disolución, no es necesario realizar una comparación, ambos perfiles se consideran equivalentes.²⁴

Cuando el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en los diferentes tiempos de muestreo es mayor al 15 % conviene más un procedimiento independiente de modelo multivariado para la comparación de los perfiles.

3.5 Biodisponibilidad y bioequivalencia^{13, 24}

3.5.1 Biodisponibilidad.

Se refiere al grado en que la fracción activa de una forma farmacéutica se absorbe y alcanza el sitio de acción. En la mayoría de los casos la medición de las concentraciones del fármaco en el o los sitios de acción, es imposible. Por ello se considera la concentración en la circulación sistémica equivalente a la del sitio de acción. Así pues, en la práctica, la Biodisponibilidad puede ser definida como la medida de la velocidad del grado en que la fracción activa de una forma farmacéutica se absorbe y llega a la circulación general.

3.5.2 Bioequivalencia.

Es el estudio de biodisponibilidad comparativa en el cual se evalúa la eficiencia de absorción de productos equivalentes farmacéuticos.

En conjunto, se considera que dos medicamentos son bioequivalentes si su biodisponibilidad en términos de velocidad y cantidad absorbida de fármaco es semejante, lo cual indica que los parámetros de eficacia y seguridad también serán semejantes.

3.6 Sistema de clasificación biofarmacéutico^{13, 22, 23, 24}

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS) es un marco científico para clasificar a los fármacos basándose en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el BCS toma en cuenta los tres factores principales que regulan la velocidad y la magnitud de absorción de formas farmacéuticas orales de liberación inmediata: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal. El BCS clasifica a los fármacos en una de las cuatro clases siguientes:

- Clase 1 - Alta solubilidad, alta permeabilidad
- Clase 2 - Baja solubilidad, alta permeabilidad
- Clase 3 - Alta solubilidad, baja permeabilidad
- Clase 4 - Baja solubilidad, baja permeabilidad.

3.7 Bioexención.²⁴

Con base en los principios científicos de solubilidad y permeabilidad además de las características de disolución de medicamentos de liberación inmediata, el BCS, propone un enfoque para prescindir de las pruebas de bioequivalencia in vivo si se cumplen con una serie de lineamientos, los cuales se presentan a continuación.²⁵

3.7.1 Lineamientos establecidos por la FDA para el procedimiento de bioexención, de acuerdo al BCS.^{13, 23}

Las formas farmacéuticas de liberación inmediata se clasifican como de disolución rápida o lenta. Las diferencias observadas en la velocidad y grado de absorción de un medicamento de administración oral y de liberación inmediata se puede deber a diferencias en la disolución de éstos in vivo. En el caso en que la disolución del medicamento sea rápida en relación al vaciado gástrico y además el fármaco sea altamente permeable, es poco probable que la velocidad de absorción dependa de la disolución. Basándose en lo anterior, se puede decir que los fármacos de clase I pueden ser candidatos a bioexención si en su forma farmacéutica de liberación inmediata muestran una disolución rápida in vitro.

3.7.1.1 Solubilidad

Un fármaco se considera altamente soluble cuando la dosis más alta es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en el rango de pH de 1 - 7.5. La solubilidad debe determinarse a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$; por triplicado como mínimo.

3.7.1.2 Permeabilidad

Un fármaco se considera altamente permeable cuando el grado de absorción en el ser humano es igual o mayor al 90 % tomando como base la determinación del balance de masa o en comparación con la administración por vía intravenosa de una dosis de referencia.

3.7.1.3 Disolución

Se considera que un medicamento de liberación inmediata presenta una disolución rápida cuando al menos el 85 % del contenido indicado en el marbete se disuelve en 30 minutos utilizando el Aparato I de la USP a 100 rpm (o aparato II, a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: (1) una solución de HCl 0.1 N o fluido gástrico simulado sin enzimas; (2) una solución amortiguadora de pH 4.5, y (3) una solución amortiguadora de pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzimas.

De acuerdo con la FDA, para que un medicamento pueda ser considerado como candidato a bioexención, debe cumplir con lo siguiente:

- Contener un fármaco de Clase 1.
- Disolverse rápidamente.
- No debe contener excipientes que puedan influenciar la absorción del ingrediente activo.
- No debe contener fármacos con estrecho margen terapéutico.
- No deben ser medicamentos diseñados para absorberse en la cavidad oral.

En los últimos años se ha considerado la posibilidad de extender el campo de aplicación de la bioexención a los fármacos de clase 3. Algunos criterios de la FDA se consideran rigurosos y conservadores. A continuación se presentan los criterios emitidos por la Organización Mundial de la Salud:

- Un medicamento se considera altamente soluble cuando la dosis máxima es soluble en 250 mL o menos de un medio acuoso en un intervalo de pH de 1.2 a 6.8.
- Un medicamento es considerado altamente permeable cuando la fracción de dosis absorbida es mayor o igual al 85 %.²⁴

Disolución:

- Muy rápida: los medicamentos que se disuelven al menos el 85 % de la cantidad indicada en el marbete, en 15 minutos o menos usando un aparato de paletas a 75 rpm ó el aparato I de canastillas a 100 rpm en una volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: (1) solución de HCl 0.1 N de pH 1.2, (2) solución amortiguadora de acetatos de pH 4.5 y (3) solución amortiguadora de fosfatos de pH 6.8.
- Disolución rápida: los medicamentos que se disuelven al menos el 85% de la cantidad indicada en el marbete, en 30 minutos o menos usando un aparato de paletas a 75 rpm ó el aparato I de canastillas a 100 rpm en una volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios:

(1) solución de HCl 0.1 N de pH 1.2, (2) solución amortiguadora de acetatos de pH 4.5 y (3) solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.

Para la exención de estudios in vivo los productos de liberación inmediata deben presentar una muy rápida o rápida disolución in vitro, la bioexención basada en el BCS considera también la solubilidad y permeabilidad del fármaco, la similitud de los perfiles de disolución de los productos comparados en pH 1.2, 4.5 y 6.8, los excipientes usados en la formulación y el peligro que representa una incorrecta decisión de bioexención en términos de índice terapéutico y de las indicaciones del principio activo.^{22, 24}

La OMS recomienda la bioexención de medicamentos, no sólo para los fármacos de clase 1, sino también incluir los siguientes:²²

- Medicamentos conteniendo principios activos de clase III y además presenten una disolución muy rápida.
- Medicamentos conteniendo principios activos de clase II que sean considerados ácidos débiles y además presenten una disolución rápida a pH 6.8 y similitud en los perfiles evaluados en los 3 pH's.

Capítulo IV

Metodología experimental.

4.1 Reactivos, materiales y equipos.

Sustancia de referencia.

- Clorhidrato de sertralina. Pureza 100.29% BH
No. de lote: SETNR0050906. Psicofarma.

Tabla No. 1 Medicamentos para el análisis

Producto	Marca	Lote	Laboratorio	Dosis
A	Altruline	6187201103	Pfizer	50mg
B	Prueba	-----	-----	50mg

Reactivos.

- Acetato de sodio trihidratado, cristal. J.T. Baker.
- Fosfato de potasio monobásico, cristal. J.T. Baker.
- Ácido clorhídrico, J.T. Baker.
- Hidróxido de sodio, perlas. J.T. Baker.
- Ácido acético glacial. J.T. Baker.

Materiales

- Matraces volumétricos de 10, 25, 50, 100, 500, 1000 mL
- Vaso de precipitados de 250 mL
- Probeta de vidrio de 10 mL
- Probeta de plástico de 1000 ml
- Tubos de ensayo de 13X100 mm
- Espátula
- Navecilla de pesar
- Muestreadores de plástico
- Jeringas de plástico de 10 mL

-
- Filtros de teflón de 35 μm
 - Puntas para pipetas automáticas de 1000-5000 μL
 - Pipetas automáticas de 1000 y 5000 μL

Equipos

- Balanza analítica Sartorius A210P
- Potenciómetro Thermo Orion 410 A Plus
- Vórtex Genie 2 Scientific Industries.
- Sonicador Transsonic 700/H
- Termómetro calibrado
- Cronómetro
- Espectrofotómetro Shimadzu
- Espectrofotómetro Thermo Scientific
- Disolutor Vankel 7000

4.2 Estudio del perfil de disolución de los productos conteniendo clorhidrato de sertralina.

4.2.1 Preparación de medios de disolución.

- Solución de HCl 0.1N

Medir 8.5 mL de HCl concentrado y disolverlos en 300 mL de agua destilada contenidos en un matraz volumétrico de 1 L, mezclar y llevar a volumen con agua.

- Solución amortiguadora de acetatos 0.05 M pH 4.5.

Pesar 2.99 g de acetato de sodio trihidratado, colocarlos en un matraz volumétrico de 1000 mL y disolverlos en 200 mL de agua destilada, adicionar 1.66 mL de ácido acético glacial, llevar a volumen con agua destilada.

- Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 6.8

Pesar 6.8045 g de fosfato monobásico de potasio, colocarlos en un matraz volumétrico de 1000 mL y disolverlos en 300 mL de agua destilada, adicionar 50 mL de solución de NaOH 0.5 M, mezclar y llevar a volumen con agua destilada.

- Solución de NaOH 0.5 M

Pesar 2 g de hidróxido de sodio y disolverlos en 100 mL de agua destilada.

4.2.2 Validación del método analítico para la cuantificación de clorhidrato de sertralina en tres soluciones con distinto pH.

De acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998, el método analítico que se utilice para un estudio de perfil de disolución, debe estar debidamente validado y cumplir al menos con los siguientes parámetros:

4.2.2.1 Parámetros de Validación del Sistema.

4.2.2.1.1 Linealidad del sistema.

Se prepararon 2 curvas de calibración con el estándar de clorhidrato de sertralina en cada uno de los medios de disolución y se determinó la absorbancia a 274 nm (se realizó un barrido del espectro de absorción del compuesto para determinar la longitud de onda de máxima absorción).

Preparación de las soluciones estándar.

Pesar el equivalente a 10 mg de sertralina y disolverlos en 25 mL del medio de disolución correspondiente contenidos en un matraz volumétrico de 50 mL, llevar a volumen con el mismo medio de disolución. Se obtiene una solución con una concentración de 200 µg/mL.

A partir de la solución estándar anterior, preparar la curva de calibración por duplicado de acuerdo a la tabla siguiente:

Tabla 2. Relación de alícuotas y volúmenes para la preparación de las curvas de calibración.

Solución	Alícuota (mL)	Volumen (mL)	[µg/mL]
1	3.0	10	60
2	2.5	10	50
3	2.0	10	40
4	1.5	10	30
5	1.0	10	20
6	0.5	10	10

Con los datos de absorbancia obtenidos de las curvas de calibración, se calculó por mínimos cuadrados el coeficiente de correlación (r^2), pendiente (m) e intercepto (b) para cada curva, así como el error relativo debido a la regresión (ERDR).

Criterio de aceptación.

La linealidad del sistema se demuestra si el coeficiente de correlación es mayor o igual a 0.99 y el ERDR es menor o igual al 2 %.

$$\% ERDR = S_{y/x,r} = \frac{\left[\frac{\sum y^2 - (m * \sum xy) - (b * \sum y)}{N - 2} \right]^{1/2}}{y_{promedio}} * 100$$

4.2.2.1.2 Precisión del sistema.

Se evaluó a partir de los datos de absorbancia de las curvas de calibración, obteniendo el factor de respuesta y el coeficiente de variación.

Criterio de aceptación.

El coeficiente de variación global entre 2 curvas no debe ser mayor al 2 %, para considerar que el método es preciso.

$$Factor\ de\ respuesta = \frac{Respuesta\ muestra}{Concentración\ muestra}$$

4.2.2.2 Parámetros de validación del método

4.2.2.2.1 Linealidad del método

Para comprobar la tendencia lineal del método se preparó la curva de calibración por triplicado, en cada medio de disolución.

Preparación de la curva de calibración.

Pesar el polvo de tabletas equivalente a 10 mg de sertralina, colocarlos en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con medio de disolución correspondiente y llevar a volumen con el mismo medio. Concentración aproximada: 100 µg/mL. Filtrar la solución y a partir de esta preparar la curva de calibración por triplicado de acuerdo a la tabla siguiente:

Tabla 3. Relación de alícuotas y volúmenes para la preparación de las curvas de calibración.

Solución	Alícuota (mL)	Volumen (mL)	[µg/mL]
1	6	10	60
2	5	10	50
3	4	10	40
4	3	10	30
5	2	10	20
6	1	10	10

Preparar la curva de calibración tanto para el producto de referencia como para el producto de prueba en cada medio de disolución. Determinar los valores de absorbancia a 274 nm.

Cálculo:

Con los datos de absorbancia obtenidos de dos de las curvas de calibración se calculó por mínimos cuadrados la pendiente (m), el intercepto (b) y el coeficiente de correlación (r^2), además del ERDR.

Criterio de aceptación.

La linealidad del método se demuestra si el coeficiente de correlación es mayor o igual a 0.99 y el ERDR es menor o igual al 3 %.

4.2.2.2.2 Precisión del método.

Repetibilidad.

Para cada una de las concentraciones de las curvas de calibración, se calculó el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Criterio de aceptación.

El coeficiente de variación en cada punto debe ser menor al 3 %.

Reproducibilidad.

Se prepararon 3 curvas más en un día diferente, se determinó la absorbancia y a partir de estos datos, la concentración extrapolada. Para cada una de las concentraciones se calculó el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Criterio de aceptación.

El coeficiente de variación global (ambos días) para cada concentración de la curva de calibración, no debe ser mayor al 3 %.

$$\text{Concentración extrapolada} = \frac{y - b}{m}$$

4.2.2.2.3 Exactitud del método.

A partir de los datos de reproducibilidad se calculó la desviación estándar relativa (DER).

$$\% DER = \left| \frac{\text{Concentración nominal} - \text{Concentración extrapolada}}{\text{Concentración nominal}} \right| * 100$$

Criterio de aceptación.

La DER debe ser menor al 3 %.

4.2.2.2.4 Selectividad

La selectividad se determinó empleando 2 métodos.

Método 1

Se determinó el peso promedio de tabletas de clorhidrato de sertralina para cada producto en estudio. Las tabletas se trituraron empleando un mortero con pistilo hasta obtener polvo fino, se homogenizó, se pesó el equivalente a 10 mg de sertralina y se prepararon soluciones estándar de concentración aproximada de 100 µg/mL, con cada uno de los medios de disolución. Las soluciones obtenidas se pasaron por un papel filtro para retener excipientes no solubles. A partir de las soluciones filtradas, se preparó una solución con una concentración aproximada de 60 µg/mL, en cada medio de disolución.

Se realizaron barridos en el espectrofotómetro Thermo Scientific de 240-300 nm comparando contra un blanco de medio de disolución correspondiente y se obtuvieron los datos de máxima absorbancia. Los espectros de absorción de los productos se compararon con el espectro de absorción de la sustancia de referencia, en cada medio de disolución.

Criterio de aceptación. Las $\lambda_{\text{máx}}$ de la sustancia de referencia y de los productos bajo estudio deben ser las mismas y la diferencia en absorbancia no debe ser mayor al 4%

Método 2.

Se comparó la respuesta obtenida a las diferentes concentraciones en sistema, contra la respuesta obtenida al preparar la misma curva con los productos bajo estudio. Ello se realizó en cada uno de los medios de disolución utilizados.

El promedio de las pendientes de las curvas del estándar y el de las curvas de los productos bajo estudio deben ser iguales estadísticamente, es decir, la t calculada (t_c) debe ser menor a la t de tablas (t_t).

4.2.2.2.5 Influencia del filtro.

Se pesó el equivalente a 10 mg de sertralina y se disolvieron en 100 mL del medio de disolución correspondiente. Se tomó una alícuota de 30 mL de la solución y se llevó a 50 mL con medio de disolución correspondiente. Concentración: 60 µg/mL.

De cada solución se tomó una muestra de 2 mL sin filtrar y 6 alícuotas de 2 mL con ayuda de una jeringa, extensión de plástico y un filtro de teflón de 10 µm ó de 35 µm. Se determinaron las absorbancias, tanto de la solución sin filtrar, como de las soluciones filtradas. Esta toma de alícuotas se llevó a cabo por triplicado.

Detalle del cálculo:

$$\% \text{ sertralina retenida} = 100 \% - \left[\frac{100 \%}{Abs_{muestras \text{ sin filtrar}}} * Abs_{prom \text{ mts filtradas}} \right]$$

Criterio de aceptación.

La diferencia en la respuesta entre la muestra sin filtrar y el promedio de las muestras no filtradas no debe ser mayor al 2 %.

4.2.2.2.5 Estabilidad de la muestra.

Con el fin de determinar si en las condiciones de trabajo para obtener los perfiles de disolución, la muestra permanece estable, se preparó una solución a una concentración de 60 µg/ml en cada medio de disolución. De cada solución se determinó la absorbancia a 274 nm una vez preparadas. Estas soluciones se mantuvieron en un baño a 37 °C durante 2 h. Pasado este tiempo las muestras se dejaron enfriar y nuevamente se les determinó la absorbancia.

Criterio de aceptación.

La diferencia entre ambas mediciones de absorbancia no debe ser mayor al 2 %.

4.2.3 Evaluación de perfiles de disolución.

Se llevó a cabo la disolución de 12 unidades de dosificación de los productos estudiados en los tres diferentes medios de disolución.

Las condiciones experimentales se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Condiciones experimentales empleadas para llevar a cabo el estudio de disolución.

Aparato de disolución	II (paletas)
Temperatura del medio de disolución	37 °C ± 0.5 °C
Volumen de medio de disolución	900 mL
Velocidad de agitación	75 rpm ± 4 %
Tiempos de muestreo	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos
Volumen de muestra tomada	5 mL

Procedimiento.

- 1) Preparar el medio de disolución y degasificarlo.
- 2) Encender el disolutor y el termociclador. Ajustar la velocidad de agitación de los vástagos a 75 rpm y la temperatura a 37 °C.
- 3) Colocar los vasos vacíos en su respectiva posición y sujetarlos con los seguros de retención.
- 4) Colocar las paletas, bajar el cabezal del disolutor hasta que las paletas toquen el fondo de los vasos, subir el cabezal y colocar el medidor de altura para paletas.
- 5) Con ayuda de una probeta de 1000 mL medir 900 mL de medio de disolución y vaciarlo en cada vaso del disolutor.
- 6) Cuando la temperatura del medio de disolución colocada en cada vaso alcance los 37 ± 0.5 °C, bajar las paletas y tapar los vasos.
- 7) Accionar el controlador de velocidad de agitación de los vástagos, encender el cronómetro y al mismo tiempo colocar una tableta dentro del vaso 1, después de 30 segundos colocar una tableta dentro del vaso 2 y así sucesivamente hasta el vaso 6.
- 8) Retirar una muestra de 5 mL de cada vaso empleando una jeringa provista de una extensión de plástico y un filtro de teflón, en los tiempos establecidos.
- 9) Obtener lecturas de absorbancia de cada una de las muestras en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 274 nm, utilizando medio de disolución como blanco de ajuste.
- 10) Realizar el perfil de disolución de cada medicamento con un total de 12 unidades y en cada medio de disolución.

Cálculos.

Se determinó el porcentaje disuelto de cada tableta por cada tiempo de muestreo sin reposición de medio de disolución utilizando las fórmulas siguientes:

$$D_i = X_i * V_i + \sum_{i=0}^{N-1} E_i$$

Donde:

$X_i = (Y_i - A) / B$ → Concentración de la muestra ($\mu\text{g/mL}$)

$E_i = (X_i)(FD)(V)$ → Cantidad de fármaco en cada alícuota (mg)

$D_i = (X_i)(FD)(V_i) + E_i$ → Cantidad de fármaco disuelto al i-ésimo t de muestreo.

Y_i = Absorbancia

FD = Factor de dilución.

$$\% D_i = (D_i / \text{Dosis}) * 100$$

Para el cálculo se empleó la dosis nominal del fármaco.

Cálculo del factor de similitud.

En el caso de que el coeficiente de variación del porcentaje disuelto sea menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se compararán los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \text{ Log } \{ [1 + (1/n) \sum (R_t - P_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

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

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

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.

Capítulo V

Resultados y discusión.

5.1 Validación del método analítico para la cuantificación de clorhidrato de sertralina en tres soluciones con distinto pH.

5.1.1 Validación del sistema.

En las tablas 5, 6 y 7 se presentan los resultados de linealidad que fue evaluada en función del coeficiente de correlación (r^2) y el error relativo debido a la regresión, además se encuentran los resultados de precisión del sistema, la cual se evaluó al obtener el coeficiente de variación del factor de respuesta de las 2 curvas preparadas en cada uno de los 3 medios de disolución.

Las figuras 5, 6 y 7 corresponden a la curva de calibración promedio en cada medio de disolución.

Tabla No. 5 Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de sertralina en solución de HCl 0.1 N, pH 1.2

Linealidad	ABS			Factor de respuesta	
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Curva 1	Curva 2	Promedio	Curva 1	Curva 2
10	0.034	0.034	0.034	0.0034	0.0034
20	0.068	0.068	0.068	0.0034	0.0034
30	0.1	0.1	0.1	0.003333	0.03333
40	0.135	0.135	0.135	0.003375	0.003375
50	0.173	0.172	0.1725	0.00346	0.00344
60	0.201	0.202	0.2015	0.00335	0.003367
		$r^2=$	0.9996	Promedio	0.003386
		m=	0.03389	DE	3.88×10^{-5}
		b=	-0.0001	%CV	1.1485
		ERDR (%)	0.6758		

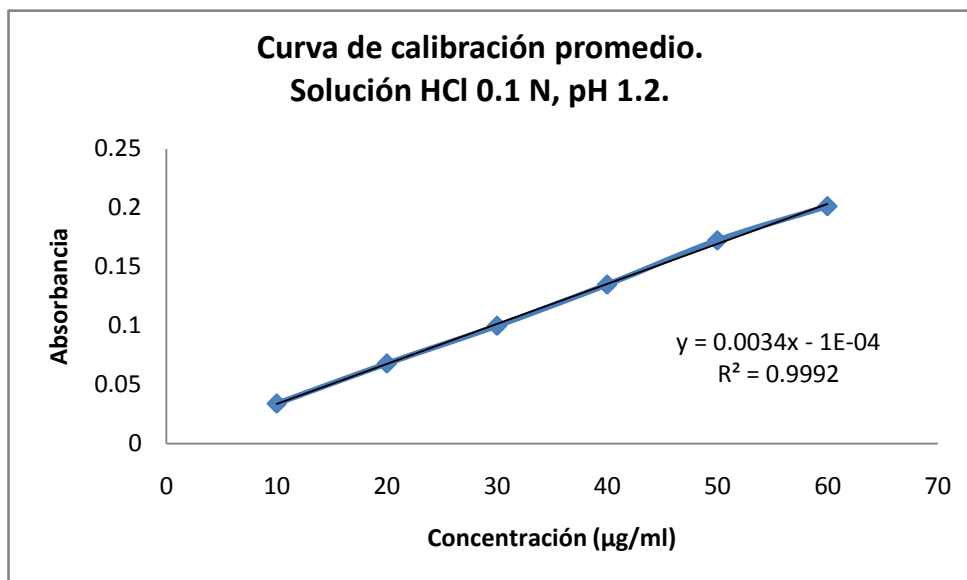


Figura 5. Gráfica de linealidad del sistema para la cuantificación de sertralina a pH 1.2

Tabla No. 6 Linealidad y Precisión del Sistema para la cuantificación de sertralina en SA de acetatos
0.05 M, pH 4.5

Linealidad Concentración (µg/mL)	ABS			Factor de respuesta	
	Curva 1	Curva 2	Promedio	Curva 1	Curva 2
10	0.033	0.033	0.033	0.0033	0.0033
20	0.065	0.066	0.0655	0.00325	0.0033
30	0.099	0.098	0.0985	0.0033	0.003267
40	0.132	0.132	0.132	0.0033	0.0033
50	0.165	0.166	0.1655	0.0033	0.00332
60	0.197	0.197	0.197	0.003283	0.003283
		$r^2=$	0.9999	Promedio	0.003292
		$m=$	0.003295	DE	1.85×10^{-5}
		$b=$	-0.000097	%CV	0.5637
		ERDR (%)	1.97		

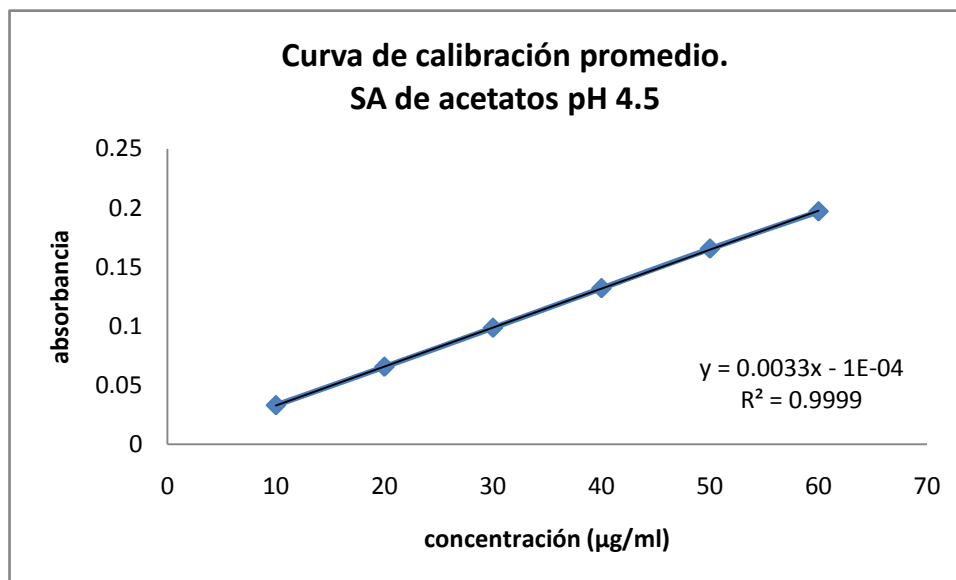


Figura No. 6 Gráfico de linealidad del sistema para la cuantificación de sertralina a pH 4.5

Tabla No. 7 Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de sertralina en SA de fosfatos 0.05 M, pH 6.8.

Linealidad Concentración (µg/mL)	ABS			Factor de respuesta	
	Curva 1	Curva 2	Promedio	Curva 1	Curva 2
10	0.030	0.031	0.0305	0.0030	0.0031
20	0.062	0.063	0.0625	0.0031	0.00315
30	0.093	0.094	0.0935	0.0031	0.003133
40	0.125	0.126	0.1255	0.003125	0.00315
50	0.157	0.156	0.1565	0.00314	0.00312
60	0.190	0.189	0.1895	0.003167	0.00315
		$r^2 =$	0.9999	Promedio	0.003119
		$m =$	0.003168	DE	4.37×10^{-5}
		$b =$	-0.001233	%CV	1.403
		ERDR (%)	1.89		

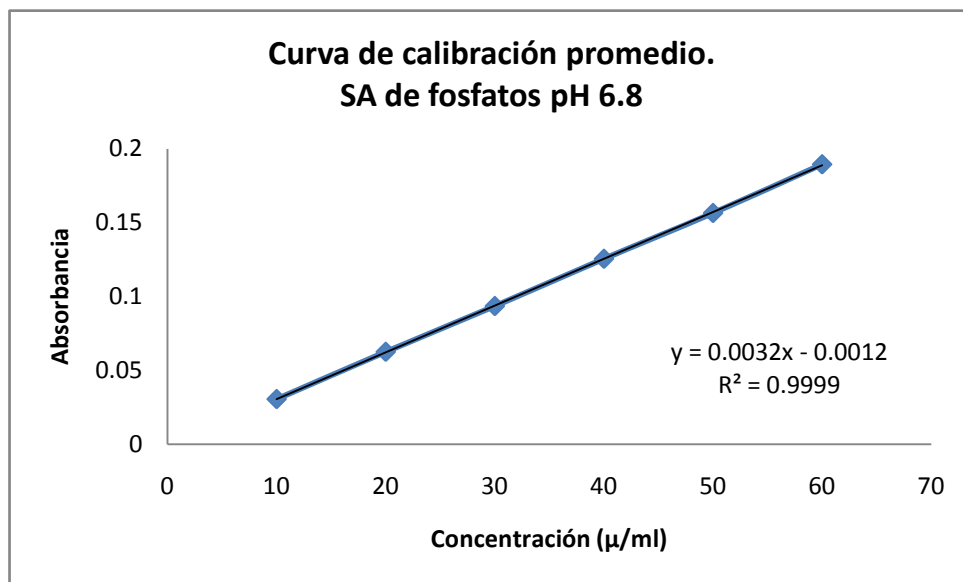


Figura No. 7 Gráfico de linealidad del sistema para la cuantificación de sertralina a pH 6.8

La linealidad es el parámetro analítico que indica si un método analítico tiene la capacidad, en un intervalo de trabajo, de obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra. Los resultados de validación muestran que el sistema analítico para cuantificar clorhidrato de sertralina, en cada uno de los tres medios de disolución, fue lineal en el intervalo de concentraciones de 10-60 $\mu\text{g/mL}$ ya que el valor del coeficiente de correlación (r^2) en cada una de las curvas preparadas fue mayor de 0.99 y el error relativo debido a la regresión (ERDR) fue menor al 2 %, cumpliendo así, con lo especificado en la NOM-177-SSA1-1998.

La precisión indica el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales. De acuerdo a los resultados obtenidos en la validación del sistema, se concluye que éste es preciso, ya que el coeficiente de variación (%CV) del factor de respuesta fue menor al 2 %.

5.1.2 Parámetros de validación del método

5.1.2.1 Linealidad y precisión del método.

En las tablas 8, 9, 10, 11, 12 y 13 se presentan los resultados de linealidad del método en cada medio de disolución y de cada uno de los productos bajo estudio, además se presentan los resultados de precisión evaluada como repetibilidad. Las figuras 8, 9, 10, 11, 12 y 13 corresponden a las curvas de calibración promedio preparadas para la validación del método y se presentan dos rectas, correspondientes a 2 días diferentes de preparación.

Producto de referencia (Solución de HCl pH 1.2)

Tabla No. 8 Linealidad y precisión (repetibilidad) del método.

Linealidad Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia promedio		Día 1		Día 2	
	Día 1	Día 2	DE	%CV	DE	%CV
10	0.02767	0.03533	0.000577	2.086	0.000577	1.634
20	0.06233	0.069	0.000577	0.926	0.000577	0.836
30	0.09733	0.1013	0.00153	1.569	0.000577	0.570
40	0.1333	0.1367	0.00153	1.146	0.000577	0.422
50	0.16833	0.1703	0.00252	1.495	0.00153	0.897
60	0.2037	0.2043	0.00153	0.750	0.00115	0.565
$r^2=$	0.9999	0.9999				
$m=$	0.003525	0.003383				
$b=$	-0.007955	0.001066				
ERDR (%)	2.023	2.19				

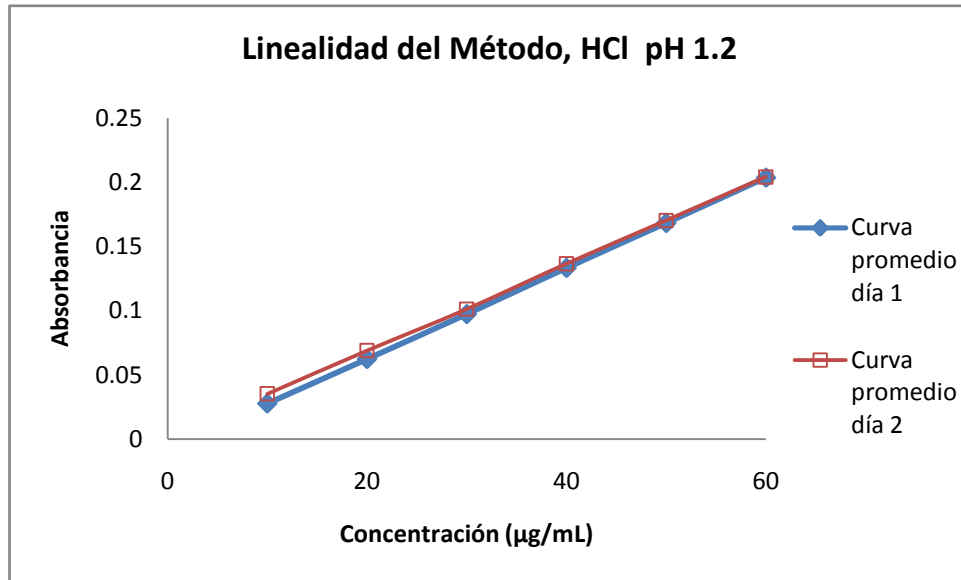


Fig. 8. Gráfica de linealidad del método para el medicamento de referencia.

Producto de referencia. (SA de acetatos pH 4.5)

Tabla No. 9 Linealidad y precisión (repetibilidad) del método.

Linealidad Concentración nominal (µg/mL)	Absorbancia promedio		Día 1		Día 2	
	Día 1	Día 2	DE	%CV	DE	%CV
10	0.02867	0.02967	0.000577	1.014	0.000577	1.946
20	0.06367	0.06233	0.000577	0.906	0.000577	0.926
30	0.09567	0.09567	0.00153	1.597	0.00116	1.207
40	0.1323	0.1313	0.00116	0.873	0.00116	0.879
50	0.1587	0.162	0.00116	0.728	0.000577	0.356
60	0.1937	0.1943	0.000577	0.298	0.000577	0.297
$r^2=$	0.9987	0.9997				
$m=$	0.003276	0.003308				
$b=$	-0.002555	-0.003244				
ERDR (%)	2.43	2.13				

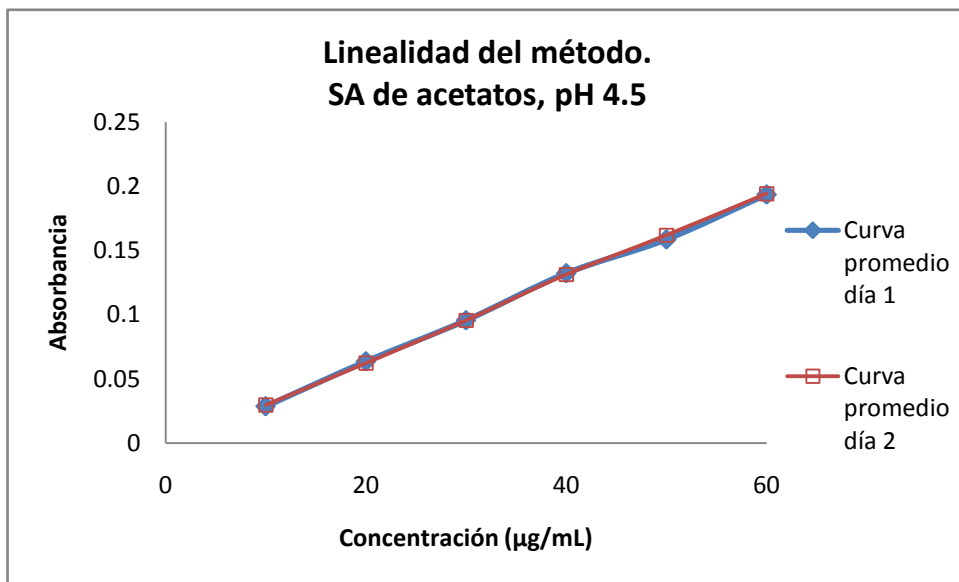


Fig. 9 Gráfica de linealidad del método para el medicamento de referencia.

Producto de referencia (SA de fosfatos pH 6.8)

Tabla No. 10 Linealidad y precisión (repetibilidad) del método.

Linealidad Concentración nominal (µg/mL)	Absorbancia promedio		Día 1		Día 2	
	Día 1	Día 2	DE	%CV	DE	%CV
10	0.03033	0.028	0.000577	1.903	0.000577	2.061
20	0.06333	0.06033	0.000577	0.912	0.00115	1.914
30	0.09733	0.09533	0.000577	0.593	0.000577	0.606
40	0.1293	0.129	0.00208	1.609	0.00346	2.685
50	0.1613	0.162	0.00115	0.716	0.001	0.617
60	0.1937	0.1957	0.000577	0.298	0.00115	0.590
$r^2=$	0.9999	0.9999				
$m=$	0.003264	0.003362				
$b=$	-0.001711	-0.005977				
ERDR (%)	2.19	2.29				

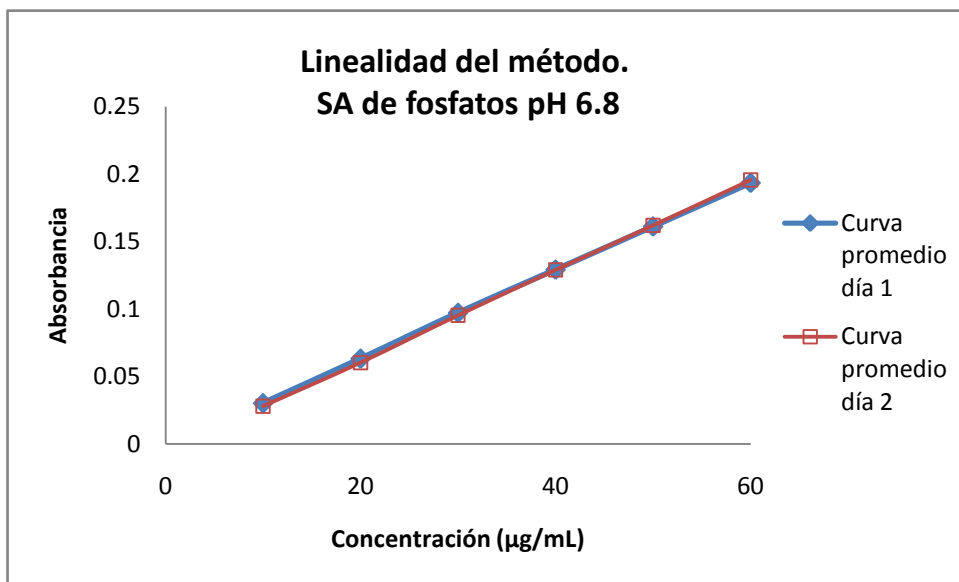


Fig. 10 Gráfica de linealidad del método para el medicamento de referencia.

Producto de prueba (Solución de HCl pH 1.2)

Tabla No. 11 Linealidad y precisión (repetibilidad) del método

Linealidad Concentración nominal (µg/mL)	Absorbancia promedio		Día 1		Día 2	
	Día 1	Día 2	DE	%CV	DE	%CV
10	0.03733	0.037	0.000577	1.546	0.000577	1.56
20	0.069	0.06833	0.001	1.449	0.00115	1.69
30	0.1017	0.101	0.00115	1.136	0.000577	0.571
40	0.1363	0.133	0.00252	1.845	0.000577	0.434
50	0.1687	0.165	0.00115	0.685	0.000577	0.350
60	0.1983	0.1953	0.000577	0.291	0.00153	0.782
$r^2=$	0.9996	0.9999				
m=	0.003253	0.003181				
b=	0.004688	0.005244				
ERDR (%)	1.8	2.32				

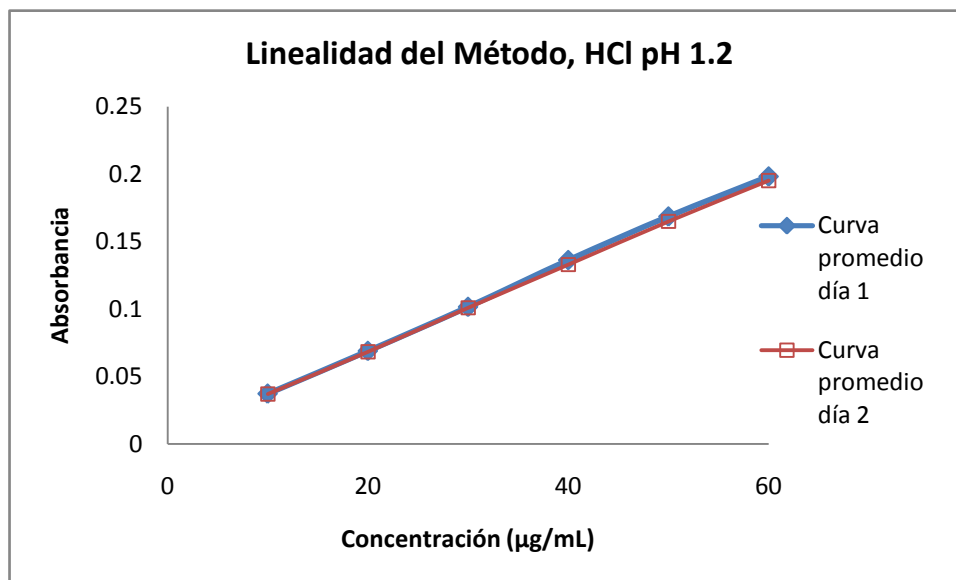


Fig. 11 Gráfica de linealidad del método para el medicamento de prueba.

Producto de prueba (SA de acetatos pH 4.5)

Tabla No. 12 Linealidad y precisión (repetibilidad) del método.

Linealidad Concentración nominal (µg/mL)	Absorbancia promedio		Día 1		Día 2	
	Día 1	Día 2	DE	%CV	DE	%CV
10	0.02933	0.03033	0.000577	1.968	0.000577	1.903
20	0.06067	0.060	0.000577	0.952	0.000577	0.962
30	0.09233	0.09133	0.00208	2.255	0.000577	0.632
40	0.1247	0.1217	0.000577	0.463	0.000577	0.475
50	0.1563	0.154	0.000577	0.369	0.001	0.649
60	0.187	0.1847	0.001	0.535	0.000577	0.313
$r^2=$	0.9999	0.9999				
m=	0.003164	0.003097				
b=	-0.002377	-0.0014				
ERDR (%)	2.16	1.14				

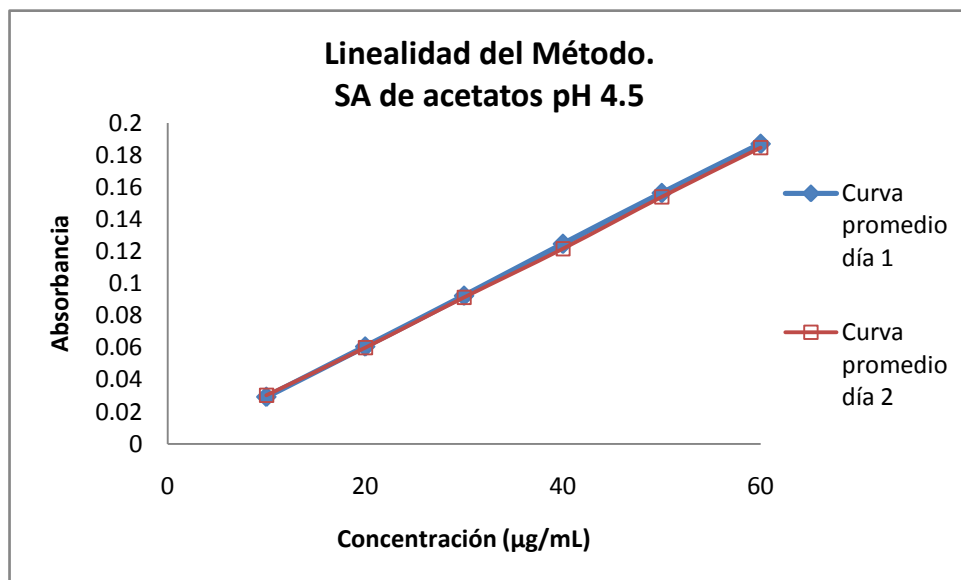


Fig. 12 Gráfica de linealidad del método para el medicamento de prueba.

Producto de prueba (SA de fosfatos pH 6.8)

Tabla No. 13 Linealidad y precisión (repetibilidad) del método.

Linealidad Concentración nominal (µg/mL)	Absorbancia promedio		Día 1		Día 2	
	Día 1	Día 2	DE	%CV	DE	%CV
10	0.03267	0.03333	0.000577	1.767	0.000577	1.732
20	0.06633	0.06867	0.000577	0.870	0.00115	1.682
30	0.1033	0.1043	0.000577	0.559	0.00153	1.464
40	0.1373	0.1383	0.000577	0.420	0.000577	0.417
50	0.1743	0.1753	0.00115	0.662	0.00115	0.659
60	0.2087	0.2083	0.000577	0.277	0.000577	0.277
r²=	0.9999	0.9999				
m=	0.003537	0.003511				
b=	-0.003355	-0.001511				
ERDR (%)	1.124	1.673				

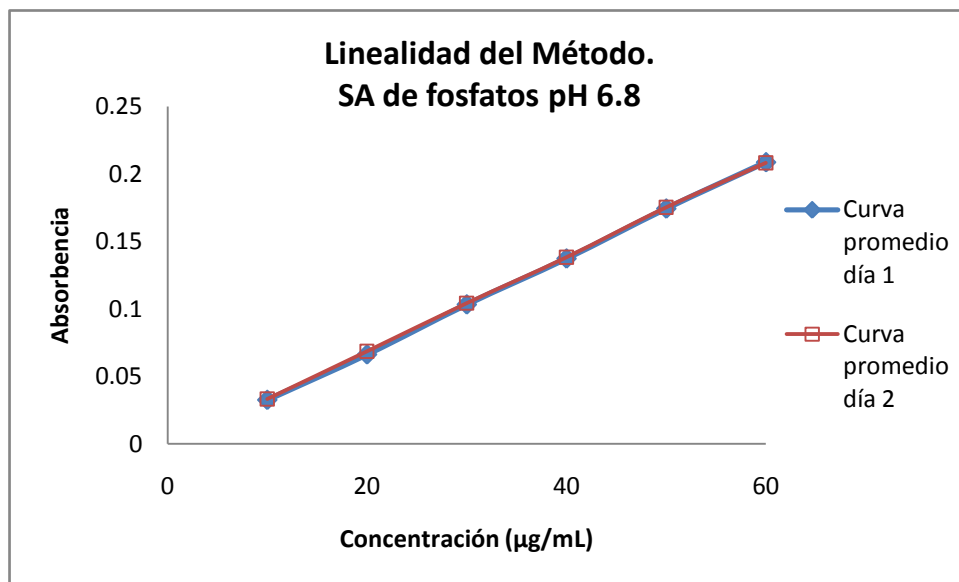


Fig. 13 Gráfica de linealidad del método para el medicamento de prueba.

Los resultados de las tablas 8 a 13 demuestran que el método analítico para la cuantificación de clorhidrato de sertralina es lineal y preciso puesto que para cada medio de disolución y para ambos productos (referencia y prueba), en la curva promedio de las tres curvas preparadas, se obtiene un coeficiente de correlación (r^2) mayor de 0.99 y un ERDR menor al 3 %. La precisión se demostró al obtenerse un coeficiente de variación menor al 3 %.

5.1.2.2 Exactitud y reproducibilidad del método.

Las tablas siguientes (14 - 19) muestran el promedio de la concentración experimental de los dos días de análisis, así como la desviación estándar (DE), el coeficiente de variación en porcentaje (%CV) y la desviación estándar absoluta (DEA) para cada concentración de las curvas preparadas en cada medio de disolución y para ambos productos.

Tabla No. 14 Precisión (reproducibilidad) y exactitud del método. (HCl, referencia)

Reproducibilidad del método				Exactitud
Concentración nominal (µg/ml)	Concentración extrapolada promedio (día 1 y 2)	DE	%CV	%DEA
10	10.1174	0.1502	1.4843	-1.1736
20	20.01047	0.1292	0.6458	-0.05236
30	29.7538	0.3205	1.0770	0.8206
40	40.08238	0.2946	0.7349	-0.2059
50	50.02278	0.5344	1.0683	-0.04556
60	60.05972	0.3499	0.5827	-0.09954

Tabla No. 15 Precisión (reproducibilidad) y exactitud del método. (SA de acetatos, referencia)

Reproducibilidad del método				Exactitud
Concentración nominal (µg/mL)	Concentración extrapolada promedio (día 1 y 2)	DE	CV	%DEA
10	9.7396	0.2777	2.8513	2.6038
20	20.01902	0.2652	1.3246	-0.09511
30	29.9413	0.3711	1.2394	0.1956
40	40.9285	0.4137	1.0108	-2.3214
50	49.5829	0.4625	0.9328	0.8342
60	59.8119	0.1823	0.3048	0.3135

Tabla No. 16 Precisión (reproducibilidad) y exactitud del método. (SA de fosfatos, referencia)

Reproducibilidad del método				Exactitud
Concentración nominal (µg/mL)	Concentración extrapolada promedio (Día 1 y 2)	DE	CV	%DEA
10	9.9618	0.1937	1.9443	0.3815
20	19.8256	0.2687	1.3555	0.8718
30	30.2392	0.1939	0.6413	-0.7973
40	40.1481	0.7664	1.9089	-0.3703
50	49.9579	0.2923	0.5853	0.08428
60	59.9178	0.2529	0.4220	0.137

Tabla No. 17 Precisión (reproducibilidad) y exactitud del método. (HCl, prueba)

Reproducibilidad del método				Exactitud
Concentración nominal (µg/mL)	Concentración extrapolada promedio (Día 1 y 2)	DE	CV	% DEA
10	10.009239	0.1159	1.1576	-0.09239
20	19.8016	0.3028	1.5293	0.9919
30	29.9573	0.2751	0.9184	0.1424
40	40.3156	0.5173	1.2832	-0.7889
50	50.3152	0.2466	0.4902	-0.6304
60	59.6430	0.3473	0.5823	0.5950

Tabla No. 18 Precisión (reproducibilidad) y exactitud del método. (SA de acetatos, prueba)

Reproducibilidad del método				Exactitud
Concentración nominal (µg/mL)	Concentración extrapolada promedio (Día 1 y 2)	DE	CV	DEA
10	10.1344	0.2057	2.0296	-1.3435
20	19.8755	0.1277	0.6423	0.6226
30	29.9383	0.4325	1.4445	0.2055
40	39.9451	0.2811	0.7037	0.1372
50	50.1694	0.2347	0.4679	-0.3389
60	59.9667	0.2630	0.4386	0.05557

Tabla No. 19 Precisión (reproducibilidad) y exactitud del método. (SA de fosfatos, prueba)

Reproducibilidad del método				Exactitud
Concentración nominal (µg/mL)	Concentración extrapolada promedio (Día 1 y 2)	DE	CV	DEA
10	10.0542	0.2043	2.03200	-0.5429
20	19.8453	0.2799	1.4104	0.7735
30	30.1550	0.2940	0.9751	-0.5167
40	39.8033	0.1495	0.3756	0.4918
50	50.3028	0.3018	0.6000	-0.6057
60	59.8558	0.1755	0.2932	0.2403

La exactitud indica la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. El método analítico es capaz de dar resultados exactos en los tres medios de disolución. Ambos medicamentos arrojan resultados que no varían más del 3 % con respecto a la concentración nominal en los 6 niveles de concentración utilizados. El coeficiente de variación global en cada punto de las curvas de calibración es menor al 3 %, tanto para el medicamento de prueba como para el medicamento de referencia y en cada medio de disolución empleado, lo que indica que el método es reproducible, es decir, no habrá variaciones significativas si lo realiza otra persona o si se realiza en días distintos, etc.

5.1.2.3 Selectividad.

Método 1

En las tablas 20 a 22 se muestran los valores de absorbancia de la solución estándar de clorhidrato de sertralina y las soluciones de los productos bajo estudio a las diferentes longitudes de onda.

En las figuras 14 a 16 se muestran los espectros de absorción correspondientes.

Tabla No. 20 Valores de absorbancia de la SR de clorhidrato de sertralina y de cada uno de los productos bajo estudio en HCl 0.1 N, pH 1.2

Sertralina	Estándar (60µg/mL)			Referencia (60µg/mL)			Prueba (60µg/mL)		
	λ(nm)	266	273	282	266	273	282	266	273
Absorbancia	0.189	0.204	0.110	0.193	0.208	0.119	0.188	0.202	0.114

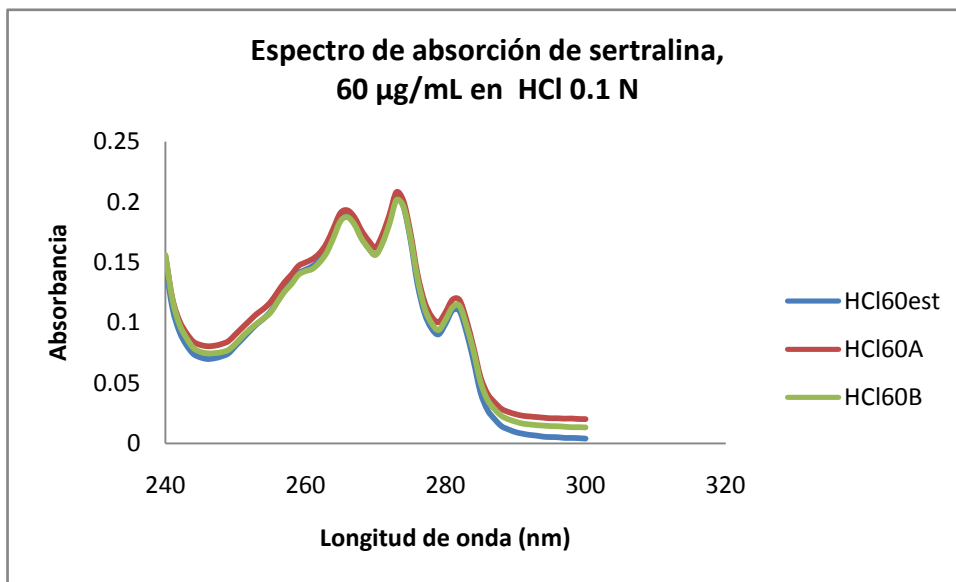


Fig No.14 Espectros de absorción de sertralina a pH 1.2

Tabla No. 21 Valores de absorbancia de la SR de clorhidrato de sertralina y de cada uno de los productos bajo estudio en solución amortiguadora de acetatos 0.05 M, pH 4.5

Sertralina	Estándar (60µg/mL)			Referencia (60µg/mL)			Prueba (60µg/mL)		
	λ(nm)	266	273	282	266	273	282	266	273
Absorbancia	0.179	0.196	0.107	0.188	0.202	0.117	0.179	0.194	0.109

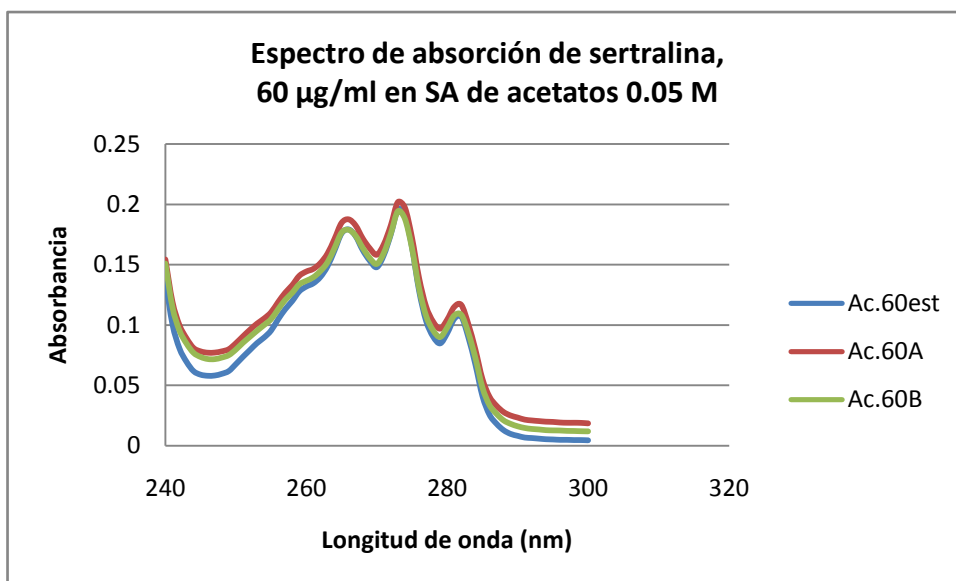


Fig. No. 15 Espectros de absorción de sertralina a pH 4.5.

Tabla No. 22 Valores de absorbancia de la SR de clorhidrato de sertralina y de cada uno de los productos bajo estudio en solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M, pH 6.8

Sertralina	Estándar (60µg/mL)			Referencia (60µg/mL)			Prueba (60µg/mL)		
	λ(nm)	266	273	282	266	273	282	266	273
Absorbancia	0.185	0.202	0.113	0.184	0.197	0.118	0.194	0.207	0.124

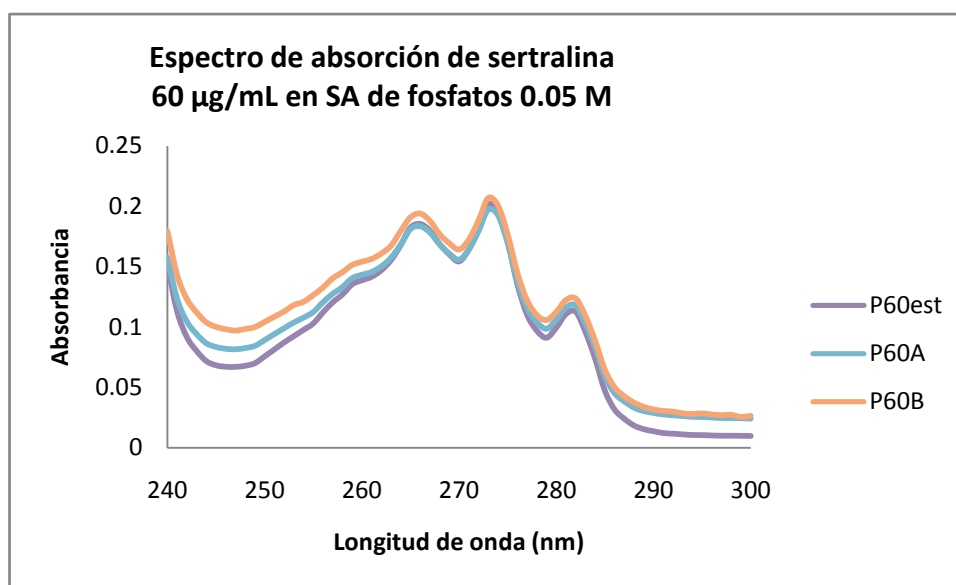


Fig No. 16 Espectros de absorción de sertralina a pH 6.8

Con base en los resultados obtenidos, se puede concluir que los excipientes no influyen en la cuantificación del principio activo, clorhidrato de sertralina, ya que los espectros de absorción del estándar y de ambos productos son similares, presentan los mismos picos máximos, teniendo como longitud de onda de máxima absorción, 273 nm, no habiendo una diferencia mayor al 4 % en la absorbancia obtenida para 60 µg/ml entre el estándar y los productos de referencia y prueba.

Método 2.

En las tablas siguientes (23 a 25) se muestra la comparación del promedio de las pendientes de las curvas de calibración preparadas con el estándar y con cada uno de los productos bajo estudio. En ellas se puede observar que no existen diferencias significativas entre la pendiente correspondiente al sistema y las pendientes obtenidas de las curvas de calibración del método.

Estos resultados documentan la selectividad del método espectrofotométrico en los pHs bajo estudio.

En las figuras 17 a 19 se muestran los resultados de la curva de calibración del estándar (sistema) junto con las curvas obtenidas con el producto de referencia y el producto de prueba.

Tabla No. 23 Comparación de curvas de calibración preparadas en HCl 0.1 N, pH 1.2

Producto	Estándar	Referencia	Prueba	t_c		t_t
$m_{promedio}$	0.003389	0.003525	0.003253	-3.16	2.55	± 4.54

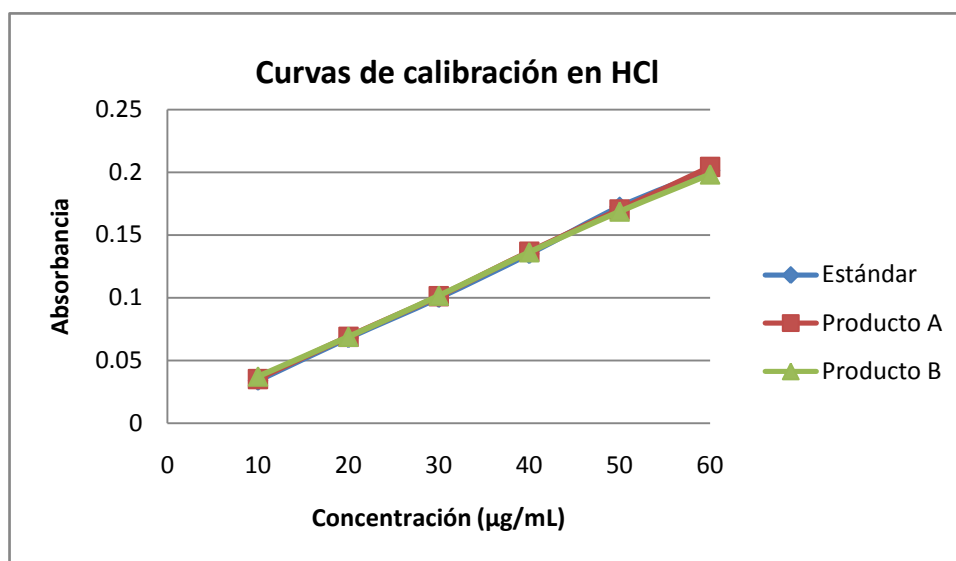


Figura No.17 Selectividad del método para la cuantificación de sertralina a pH 1.2

Tabla No. 24 Comparación de curvas de calibración preparadas en SA de acetatos pH 4.5

Producto	Estándar	Referencia	Prueba	t_c		t_t
$m_{promedio}$	0.003295	0.003308	0.003164	-0.8	2.2	± 4.54

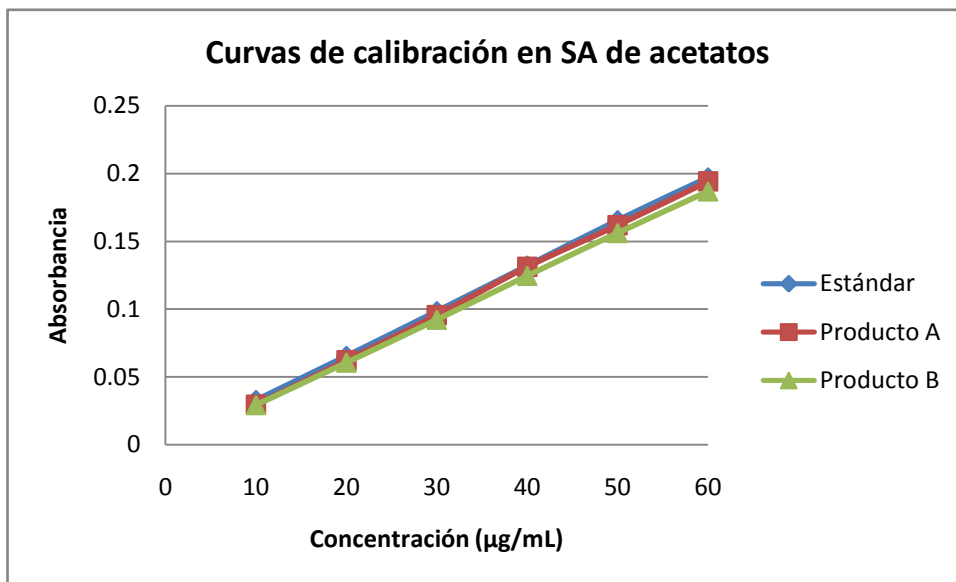


Figura No. 18 Selectividad del método para la cuantificación de sertralina a pH 4.5

Tabla No. 25 Comparación de curvas de calibración preparadas en SA de fosfatos pH 6.8.

Producto	Estándar	Referencia	Prueba	t_c	t_t
$m_{promedio}$	0.003168	0.003264	0.003511	-1.2	± 4.54

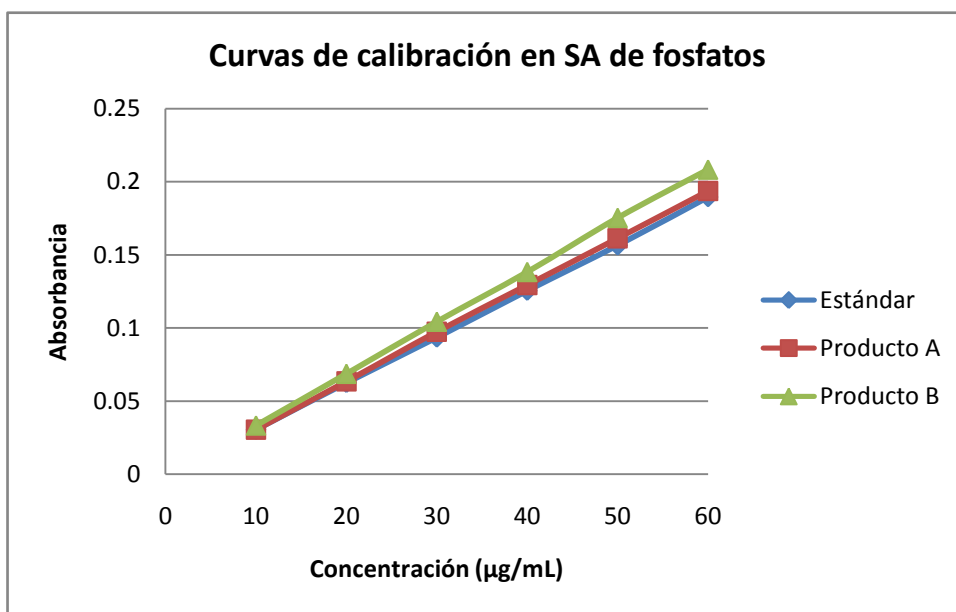


Figura No. 19 Selectividad del método para la cuantificación de sertralina a pH 6.8

5.1.2.4 Efecto del filtro.

En la tabla 26 se presentan los datos de absorbancia de la muestra sin filtrar y el promedio de la absorbancia de la muestra filtrada con los filtros de teflón de 10 y 35 μm , así como el porcentaje de clorhidrato de sertralina retenido por cada filtro.

De acuerdo a los resultados, el filtro que se eligió para realizar los estudios fue el filtro de teflón de 35 μm ya que en este filtro, la adherencia del clorhidrato de sertralina fue menor al 4 %. En el filtro de 10 μm se encontró una adherencia mayor en la solución amortiguadora de fosfatos.

Tabla No. 26 Evaluación de la influencia de los filtros de teflón de 10 y 35 μm .

Medio de disolución	HCl 0.1 N		Acetatos 0.05 M		Fosfatos 0.05 M	
	10 μm	35 μm	10 μm	35 μm	10 μm	35 μm
Solución	Absorbancia					
S/filtrar	0.194	0.185	0.206	0.206	0.209	0.209
Filtrada prom.	0.1904	0.1822	0.2014	0.202	0.1995	0.2012
% retenido	1.86	1.40	2.2	2.08	4.54	3.75

5.1.2.5 Estabilidad de la muestra.

Los resultados de estabilidad se presentan en la tabla 27. En ella se puede observar la absorbancia medida antes (I) y el promedio de la absorbancia medida después (II) de mantener la solución en un baño a 37°C durante 2h, así como el porcentaje de diferencia entre I y II.

Tabla No. 27 Estabilidad de clorhidrato de sertralina en los 3 medios de disolución.

Medio de disolución	Concentración	Absorbancia I	Absorbancia II	
HCl 0.1 N	60 $\mu\text{g/mL}$	0.205	0.2073	1.14%
SA de acetatos	60 $\mu\text{g/mL}$	0.204	0.204	0%
SA de fosfatos	60 $\mu\text{g/mL}$	0.208	0.2086	0.32%

Los estudios de estabilidad mostraron que las soluciones en los tres medios de disolución empleados conteniendo 60 µg/ml de clorhidrato de sertralina, se mantienen estables cuando menos durante el tiempo que se lleva el análisis y en las condiciones de la prueba de perfil de disolución. Variando en absorbancia después de someter las soluciones a un baño María, menos del 2 %.

5.2 Estudios de perfiles de disolución.

Las tablas 28 a 33 muestran el valor promedio del porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo y su desviación estándar en cada medio de disolución y de ambos productos evaluados.

En las figuras 20, 21 y 22 se puede observar la comparación de los perfiles del producto de referencia y el producto de prueba, en cada medio de disolución.

5.2.1 Comparación de los perfiles de disolución en HCl 0.1 N, pH 1.2

Tabla No. 28 Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el producto de referencia.

Tiempo (minutos)	5	10	15	20	30	45	60
Promedio	75.7	96.16	101.77	103.4	105.07	105.6	106.04
DE	3.57	1.99	1.73	1.33	1.19	1.24	1.19
%CV	4.72	2.07	1.69	1.29	1.14	1.18	1.13
% min	71.023	93.27	98.82	101.26	103.37	103.37	103.89
% max	80.44	99.75	105.09	105.62	107.11	107.11	107.65

Tabla No. 29 Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el producto de prueba

Tiempo (minutos)	5	10	15	20	30	45	60
Promedio	24.44	59.03	82.63	90.44	95.73	97.75	98.49
DE	3.1	5.85	3.6	2.29	1.45	1.2	1.15
%CV	12.67	9.9	4.35	2.53	1.51	1.23	1.17
% min	20.79	49.33	74.49	86.73	93.14	95.77	96.9
% max	31.07	68.22	87.49	93.88	98.03	99.62	100.1

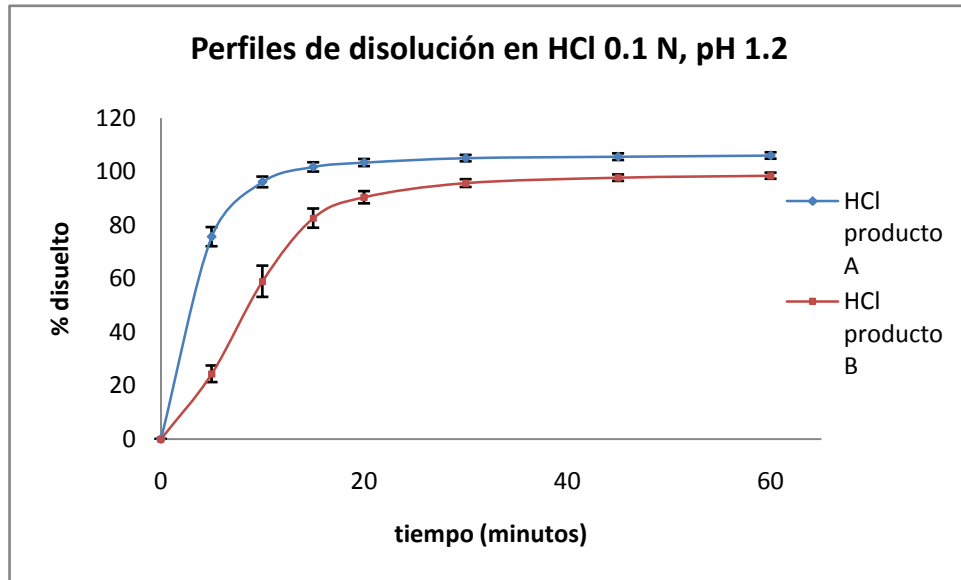


Figura No.20 Comparación de perfiles de disolución del producto de referencia y el producto de Prueba.

$$f_2 = 23.6$$

5.2.2 Comparación de los perfiles de disolución en SA de acetatos pH 4.5

Tabla No. 30 Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el producto de referencia

Tiempo (minutos)	5	10	15	20	30	45	60
Promedio	79.18	86.47	89.73	92.05	94.61	98.04	99.92
DE	7.15	5.85	5.26	4.62	4.32	3.76	3.12
%CV	9.03	6.77	5.87	5.01	4.57	3.84	3.12
% min	67.61	77.29	78.89	82.08	85.25	89.98	94.17
% max	91.82	94.53	97.23	97.76	99.364	101.8	103.91

Tabla No. 31 Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el producto de prueba

Tiempo (minutos)	5	10	15	20	30	45	60
Promedio	49.53	91.79	99.25	100.39	100.79	100.7	101.01
DE	8.03	3.17	1.19	1.15	1.20	1.28	1.22
%CV	16.20	3.45	1.20	1.14	1.19	1.27	1.21
% min	40.53	88.01	97.25	98.33	99.22	98.33	99.40
% max	71.07	98.12	101.21	102.30	103.39	102.85	103.38

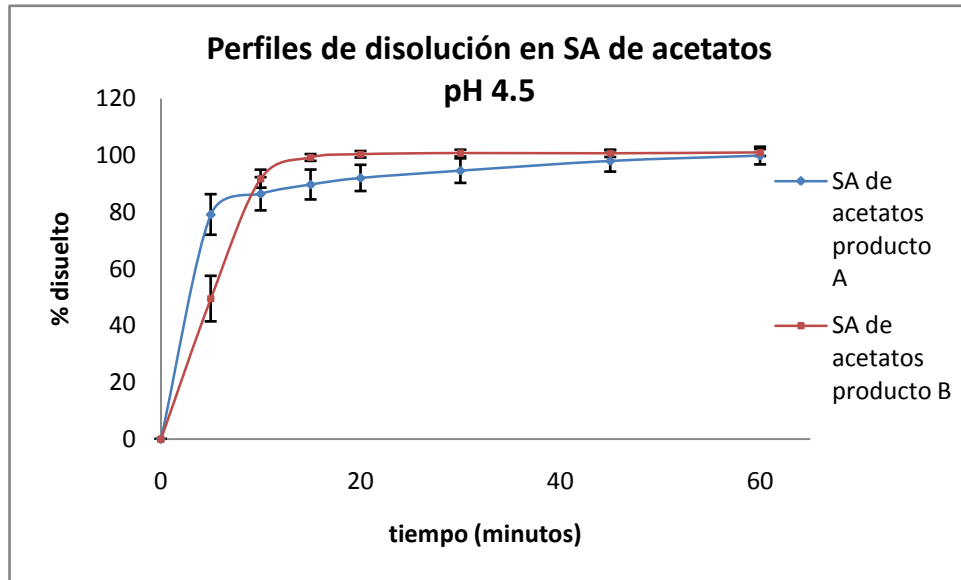


Figura No.21 Comparación de perfiles de disolución del producto de referencia y el producto de Prueba.

Ambos productos se disuelven más del 85% antes de 15 minutos, por lo tanto no es necesario realizar la prueba de Factor de Similitud.

5.2.3 Comparación de los perfiles de disolución en SA de fosfatos pH 6.8

Tabla No. 32 Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el Producto de referencia.

Tiempo (minutos)	5	10	15	20	30	45	60
Promedio	39.64	53.08	61.54	66.99	73.78	79.23	81.23
DE	2.24	2.23	2.76	3.09	3.10	2.90	3.20
%CV	5.65	4.20	4.49	4.61	4.20	3.66	3.94
% min	35.77	49.68	57.98	62.38	68.51	75.47	76.02
% max	43.05	56.40	65.81	71.86	77.79	84.41	86.34

Tabla No. 33 Promedio del % disuelto por cada tiempo de muestreo para el Producto de prueba

Tiempo (minutos)	5	10	15	20	30	45	60
Promedio	31.05	67.68	84.81	90.40	93.12	95.47	96.07
DE	5.73	6.60	3.13	1.89	1.85	1.70	1.43
%CV	18.44	9.75	3.69	2.09	1.98	1.78	1.49
% min	21.92	54.51	78.97	88.47	90.04	92.65	93.69
% max	35.88	76.51	89.70	93.85	96.45	98.17	98.17

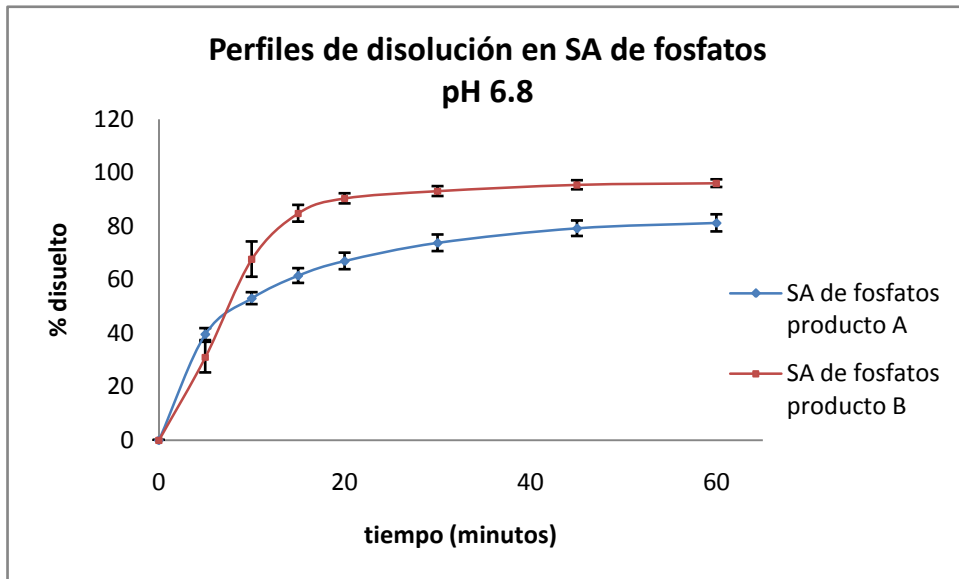


Figura No.22 Comparación de perfiles de disolución del producto de referencia y el producto de prueba.

$$f_2 = 37.4$$

En las siguientes figuras, 23 y 24, se presentan los perfiles de disolución de cada producto en los tres medios de disolución.

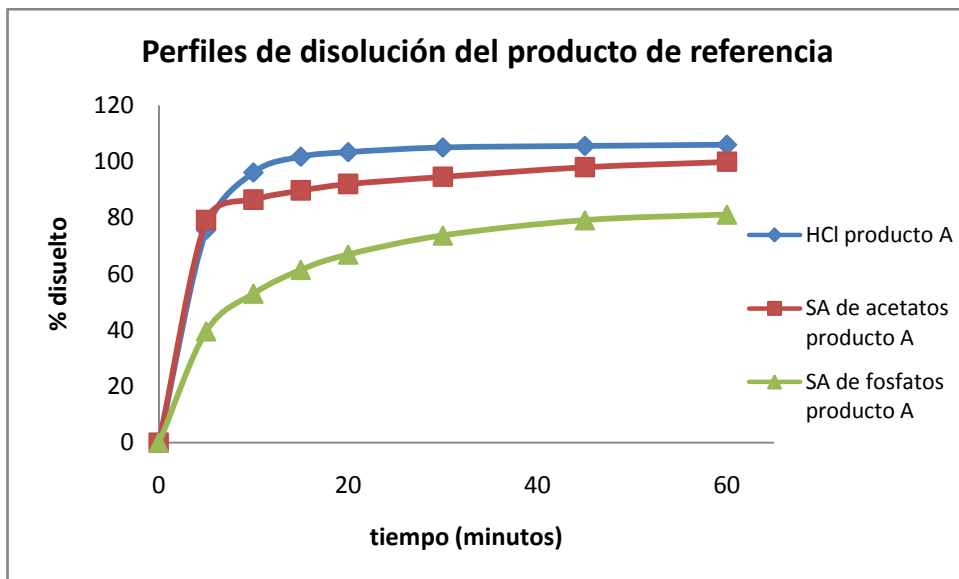


Figura No.23 Comparación de perfiles de disolución del producto de referencia en los 3 pHs.

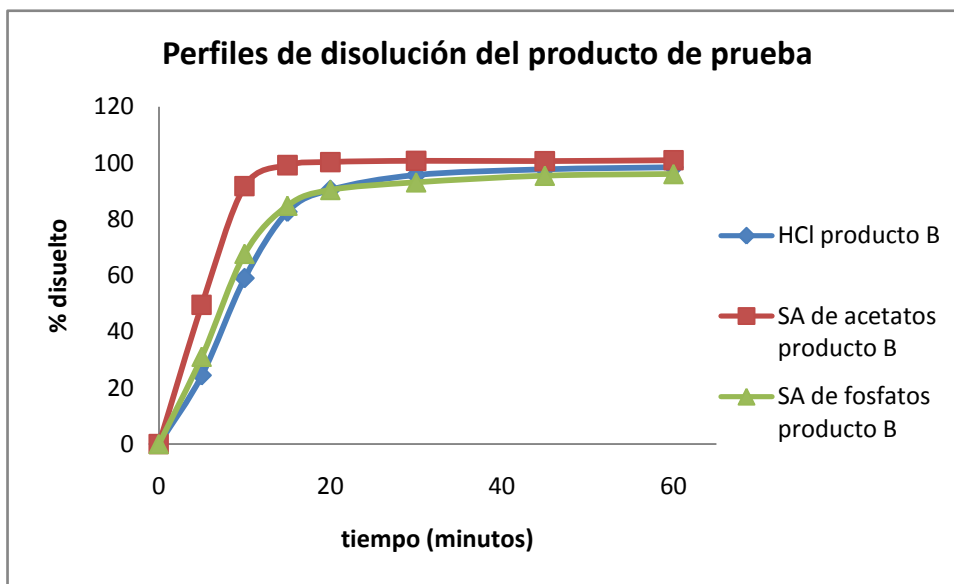


Figura No.24 Comparación de perfiles de disolución del producto de prueba en los 3 pHs.

En la figura 20 se observan las diferencias en el perfil de disolución de ambos productos al utilizar HCl 0.1 N como medio de disolución. El producto de referencia presentó una disolución muy rápida ya que a los 10 minutos se disolvió más del 85%. Al comparar los productos empleando la prueba de f_2 el valor fue: 23.6.

La figura 21 permite visualizar que los productos bajo estudio presentaron una disolución muy rápida en el medio de acetatos pH 4.5, es decir, que liberan el 85% o más del principio activo en 15 minutos. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, no es necesario aplicar la prueba f_2 , por lo que ambos perfiles pueden considerarse equivalentes a este pH.

En la figura 22 se observa la comparación de los perfiles de los productos en el medio de fosfatos. Ninguno de ellos se disolvió el 100% después de una hora. Así mismo, los perfiles fueron diferentes ya que el valor de f_2 fue de 37.4.

La sertralina es una base débil con pKa de 9.48, a pH 6.8 se encuentra escasamente disociada, es por esto que a este pH presenta una disolución más baja, su disolución depende del pH.

De acuerdo a los resultados de disolución, los medicamentos de referencia y prueba, no pueden considerarse equivalentes.

Ajuste a modelo dependiente.

Los perfiles de disolución de los productos en los 3 medios de disolución se ajustaron a la función de Weibull, (usando el programa Stat Graphics) cuya expresión es la siguiente:

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

Donde A es el porcentaje de fármaco liberado en función del tiempo t, A_{inf} es el porcentaje liberado a tiempo infinito, α es el factor de escala del proceso y β caracteriza la forma de la curva como exponencial ($\beta = 1$), sigmoidea o en forma de S con curvatura superior ($\beta > 1$) o parabólica, con una pendiente exponencial mayor y posteriormente consistente con la exponencial.

Los resultados se presentan en la tabla 34. En ella se pueden observar las diferencias en los valores de alfa y beta en ambos productos en los medios de disolución estudiados.

Tabla 34. Resultados del ajuste de disolución a la función de Weibull.

Producto A	α	β	r^2
HCl	0.2983	0.9005	0.99
Acetatos	0.8632	0.2571	0.99
Fosfatos	0.2175	0.6571	0.99
Producto B			
HCl	0.02066	1.6542	0.99
Acetatos	0.03555	1.8326	0.99
Fosfatos	0.03285	1.5687	0.99

Aún cuando en la solución de acetatos, la disolución fue muy rápida, se observan diferencias en los valores de alfa y beta. Ello se puede deber a las diferencias en la forma del perfil, lo cual se presenta en la siguiente figura:

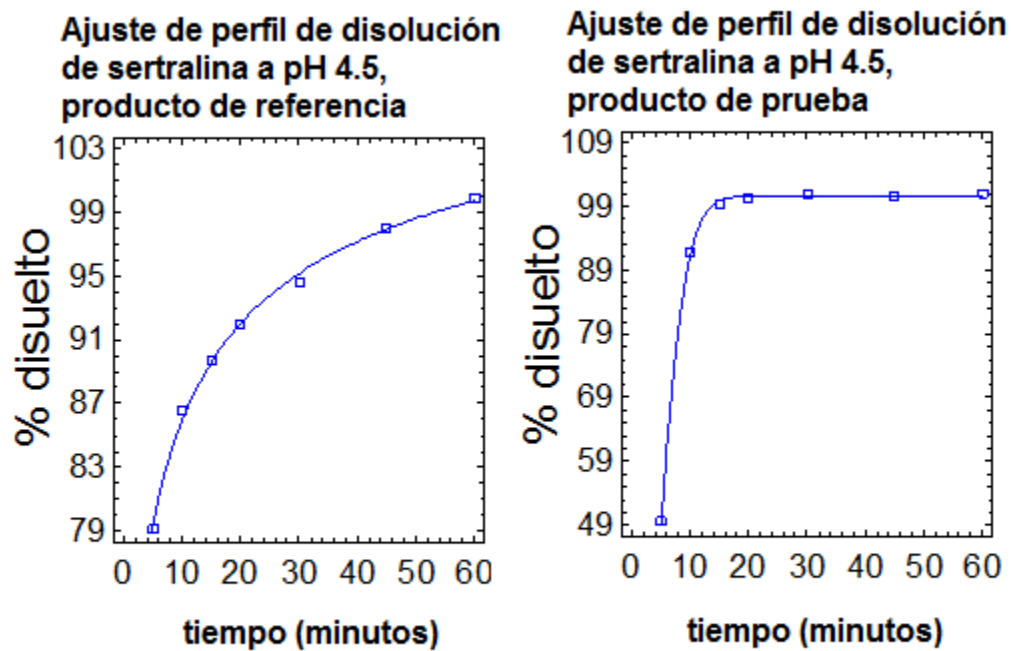


Figura No. 25 Cinética de disolución de 2 formulaciones de sertralina a pH 4.5

5.3 Estudio de bioequivalencia.

Los datos *in vitro* fueron comparados con los resultados de un estudio previo de bioequivalencia, el cual se llevó a cabo en el Centro Analítico para Estudios Biofarmacéuticos (CAEBIO) utilizando los mismos lotes de los productos bajo estudio. Ellos proporcionaron la siguiente información del estudio:

- 26 voluntarios ambos géneros
- Diseño cruzado, balanceado, al azar
- Tiempos de muestreo 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 72, 96 horas.
- Método analítico: LCMSMS previamente validado.

Tabla No. 35 Parámetros farmacocinéticos.

Parámetro farmacocinético	Formulación de referencia (promedio \pm D.E.)	Formulación de prueba (promedio \pm D.E.)
$ABC_{0 \rightarrow t}$ (ng*h/mL)	407.477 \pm 165.581	372.537 \pm 172.927
$ABC_{0 \rightarrow inf}$ (ng*h/mL)	457.982 \pm 189.592	415.070 \pm 196.016
C_{max} (ng/mL)	17.726 \pm 6.349	17.119 \pm 8.466
T_{max} (h)	5.000 \pm 0.500	5.520 \pm 0.872
$t_{1/2\beta}$ (h ⁻¹)	26.221 \pm 9.057	23.813 \pm 7.240

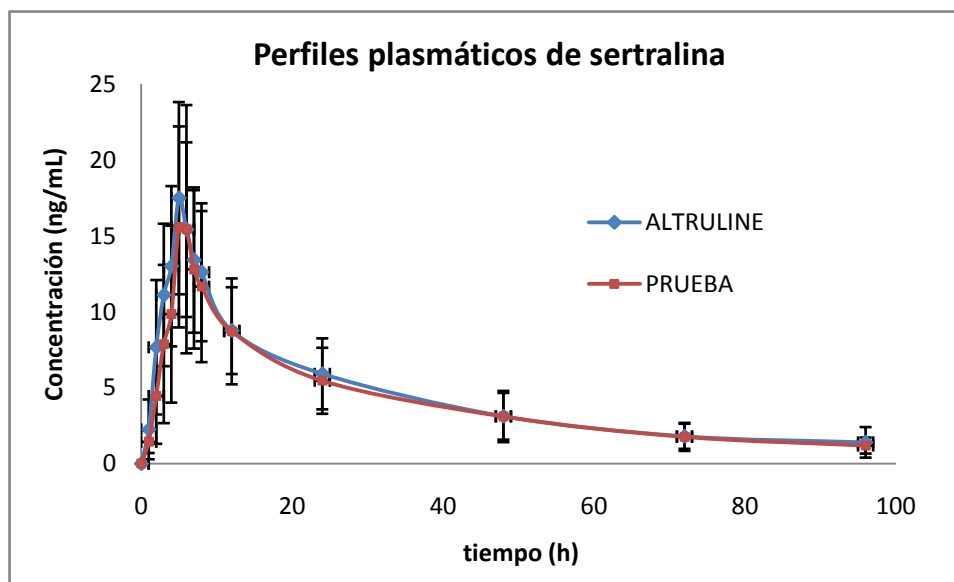


Figura No. 26. Curvas de concentración de sertralina en plasma a diferentes tiempos.

Tabla No. 36 Análisis estadístico.

Variable	Intervalo de confianza	Anderson Hauck	Potencia
Cmax	86.09 - 113.91	0.0094	0.97
Tmax	85.66 - 114.34	0.0002	1.00
AUC0-t	84.13 - 115.87	0.0087	1.00
AUCINF	83.1 - 116,9	0.0192	1.00
TMR	84.9 - 115.1	0.012	0.99
Vida media de lambda	82.44 - 117.56	0.0447	0.94

Los resultados del análisis de intervalos de confianza muestran que los parámetros farmacocinéticos del producto de prueba están en el intervalo de confianza de 80 – 125%, lo que demuestra que los productos son bioequivalentes.

Comparación de los datos in vitro con los datos in vivo.

Al comparar los resultados de disolución con los datos in vivo, se observa que a pesar de que los productos no cumplen con el factor de similitud a pH 1.2 y 6.8, los productos son bioequivalentes.

Por lo anterior, se infiere que la prueba de perfil de disolución a 3 pHs no refleja lo que sucede in vivo.

Ello podría deberse a:

- La prueba de disolución sobrediscrimina entre los productos
- Las condiciones de la prueba no fueron las adecuadas (fuerza iónica del medio, velocidad de agitación, volumen del medio de disolución).
- La absorción de sertralina es lenta, por lo que la prueba de disolución podría no reflejar lo que sucede in vivo

Sería conveniente llevar a cabo otro tipo de estudios para encontrar condiciones que reflejen lo que sucede en humanos.

Capítulo VI

Conclusiones.

- ✓ El método analítico empleado para la cuantificación de sertralina resultó ser lineal, preciso y exacto en los tres medios de disolución.
- ✓ El producto innovador y el producto de prueba presentaron disolución muy rápida en SA de acetatos pH 4.5
- ✓ El comportamiento de disolución en HCl 0.1N y SA de fosfatos pH 6.8, fue diferente.
- ✓ El estudio de bioequivalencia mostró que el producto de prueba es bioequivalente con el producto innovador ya que en los parámetros de AUC y Cmax, los intervalos de confianza se encuentran entre 80% y 125%.
- ✓ Los resultados muestran que para sertralina, la aplicación del concepto bioexención puede presentar el riesgo de tomar una decisión inadecuada de bioequivalencia.

VII. Referencias bibliográficas.

1. - Deepak S. Jain, Mallika Sanyal, et al. *Rapid and sensitive method for the determination of sertraline in human plasma using liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS)*. Journal of Chromatography B, 829 (2005) 69–74
2. - A.I.H. Adams, A.M. Bergold. *Assay of sertraline in tablets and drug substance by liquid chromatography*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 26 (2001) 505–508
3. - Xiaoyan Chan, Xiaotao Duan, et al. *Development and validation of a liquid chromatographic/tandem mass spectrometric method for the determination of sertraline in human plasma*. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2006; 20: 2483–2489
- 4.-. Pfizer Canada Inc. 17300 Trans Canada Highway, Kirkland, Quebec. H9J 2M5. *Product Monograph, Zoloft*. Date of Preparation: Control Number: 093693 January 28, 1992. Trade-mark Pfizer Inc Date of Revision: Pfizer Canada Inc., Licensee November 10, 2004
- 5.-. Medication Guide, Sertraline Hydrochloride - *sertraline hydrochloride tablet, film coated*. Aurobindo Pharma USA, Inc. Aurobindo Pharma Limited, India. Revised: 04/2008
- 6.- Physicians Desk Reference. PDR. 49 Edition. USA: *Medical economics data production company*. 1995:2109
- 7.-Drug bank
- 8.-<http://www.tsrlinc.com/services/bcs/results.cfm>
- 9.- Curatolo William J., Kenneth C., et al; *Hydrogel-driven layered drug dosage form*. United States Patent: 6,899,896. Pfizer Inc (New York, NY), May 31, 2005

-
10. - Karl Box, Jon Mole, et al. *Using measured LogP and measured solubility to predict a compound's biopharmaceutics class*. Sirius Analytical Ltd, Forest Row, East Sussex, UK 2 Sirius Analytical Inc, Lakewood, NJ, USA (2007)
 11. Nehal A. Kasim, Marc Whitehouse, et al. *Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification*. *Molecular Pharmaceutics*, 2004, 1 (1), 85-96.
 12. Swarbrick J. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 3a ed. New York: Informa Healthcare, 2007: 785-841
 13. FDA, "Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms". Center for Drug Evaluation and Research (CDER) USA (1997).
 14. Ciprián, H. M. *El proceso de disolución y los factores que lo influyen como herramientas en el desarrollo de los medicamentos genéricos en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata*. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2005.
 15. Aulton, E. Michael. *Farmacia. La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas*. 2ª Ed. Elsevier España, 2004. pp 235-242.
 16. Remington, *Farmacia*, Tomo I, 20ª Ed. Editorial Panamericana, 2000, pp. 764-778.
 17. Federation International Pharmaceutique, *FIP Guidelines for dissolution testing of solid oral products*, *Drug Information Journal*, Vol. 30 (1996), pp. 1071-1079.
 18. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Tomo I y II 8ª Ed. México: Secretaria de Salud, 2004: 396-399, 1944 y 1945.
 19. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 30 NF 25. Washington: The United States Pharmacopeial Convention, 2007: 303-310.

20. Bermejo, M. Tema 26. *Estudios de liberación. Correlaciones in vitro in vivo. Sistema de clasificación biofarmacéutico*. BCS. Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Valencia, Depto de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, 2003-2004.

21. NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y los procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a los que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación (1999).

22. World Health Organization (WHO) “*Proposal to Waive in vivo Bioequivalence Requirements for the WHO Model List of Essential Medicines Immediate Release, Solid Oral Dosage Forms*” (2005)

23. FDA. Guidance for Industry. “*Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*”. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), USA (2000)

24. World Health Organization (WHO) “*Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability*” (2005)

25. Dresman J. B, Amidon G. L. Reptas C, Shah V. P. *Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms*. Pharm Res. 1998; 15

26. HHS/FDA Guidance for Industry: “*Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations*”, (2003)

VIII. Apéndice.

Tabla No 37. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en HCl 0.1 N, pH 1.2.

Producto de referencia.

Tableta	% Disuelto						
	Tiempo (minutos)						
	5	10	15	20	30	45	60
1	72.8916	93.2752	99.1428	101.2644	103.3741	103.3741	103.8955
2	74.5099	93.2842	102.3522	102.3522	104.4619	104.9863	106.0292
3	80.4433	97.0720	100.8059	102.3972	103.4520	103.9764	105.0193
4	75.5887	97.0451	102.3792	103.4400	104.4949	105.0193	105.5407
5	79.3645	98.6753	103.4760	104.5368	105.0642	106.1131	106.6345
6	80.4433	99.7541	105.0882	105.6186	105.6186	106.1431	106.1431
7	71.0231	94.3927	98.8191	102.1204	103.7616	104.3056	104.3056
8	72.7016	97.1841	102.7172	103.8176	105.4589	106.0029	106.5437
9	79.9755	96.6681	101.6479	102.1981	106.0277	106.5717	106.0308
10	74.3802	95.5242	102.1639	103.8145	105.4558	107.0877	107.6286
11	76.0588	96.0899	101.6230	104.9242	107.1126	107.1126	107.6535
12	71.0231	94.9491	101.0355	104.3367	106.5251	106.5251	107.0660
Prom.	75.7003	96.1595	101.7709	103.4017	105.0673	105.6015	106.0409
DE	3.5756	1.9945	1.7268	1.3318	1.1952	1.2432	1.1945
%CV	4.723308	2.0741	1.6967	1.2879	1.1376	1.1773	1.1265

Tabla No 38. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en SA de acetatos pH 4.5.

Producto de referencia.

Tableta	% Disuelto						
	Tiempo (minutos)						
	5	10	15	20	30	45	60
1	82.0004	87.4246	89.5822	92.8004	96.5337	98.1246	101.2882
2	78.1822	85.2337	88.4701	90.0791	92.2125	98.0458	98.5731
3	83.6367	92.8579	93.9367	95.5458	96.6125	97.6731	99.2549
4	76.5458	83.5973	90.6094	93.8276	96.4943	101.7973	103.9064
5	91.8185	94.5307	97.2276	97.764	99.364	102.0155	102.0155
6	81.4549	90.6761	94.9913	96.064	98.7307	101.3822	102.964
7	81.6707	85.9736	88.1130	90.2404	94.4712	100.2554	99.7326
8	68.1490	75.6791	78.8882	82.0793	85.2524	89.9850	94.1677
9	78.9663	88.6478	90.7873	92.9147	93.9724	96.6016	99.7386
10	73.0168	83.7740	88.0529	90.7121	93.8852	96.5144	99.1286
11	87.0793	91.9201	94.0595	96.7188	99.3630	101.4663	103.5577
12	67.6082	77.2897	82.1034	85.8263	88.4706	92.6773	94.7686
Prom.	79.1774	86.4671	89.7351	92.0477	94.6135	98.0449	99.9247
DE	7.1534	5.8531	5.2654	4.6157	4.3211	3.7649	3.1222
%CV	9.0346	6.7692	5.8678	5.0144	4.5671	3.8399	3.1246

Tabla No 39. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en SA de fosfatos pH 6.8.

Producto de referencia

Tableta	% Disuelto						
	Tiempo (minutos)						
	5	10	15	20	30	45	60
1	40.2450	53.9384	64.2872	70.7866	77.7878	83.1428	86.3374
2	42.9990	56.1446	64.8594	69.7340	75.6581	80.4775	83.6722
3	39.1434	52.8368	61.0069	66.9647	73.4274	79.3178	83.5773
4	36.3894	50.0828	58.2529	62.5859	68.5100	75.4714	77.0687
5	39.6942	51.1966	58.8221	64.7799	71.7811	76.0651	79.7921
6	41.3466	55.5877	63.7578	69.7156	77.2554	81.5394	84.2015
7	43.0467	56.4007	65.8070	71.8592	78.4244	84.4082	84.4082
8	39.1300	51.9276	59.6740	65.1760	72.8353	79.9071	80.4480
9	39.6895	52.4872	60.2335	65.7355	73.3948	77.2027	78.8254
10	38.0109	52.4778	60.2242	66.2764	72.8415	78.2814	79.3631
11	35.7728	49.6833	57.9830	62.3846	69.4968	75.4806	76.0215
12	40.2491	54.1595	63.5658	67.9674	73.9855	79.4253	81.0479
Prom.	39.6430	53.0769	61.5395	66.9971	73.7832	79.2266	81.2303
DE	2.2406	2.2316	2.7608	3.0881	3.0961	2.9034	3.2039
%CV	5.6520	4.2044	4.4863	4.6093	4.1961	3.6647	3.9442

Tabla No 40. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en HCl 0.1 N.

Producto de prueba.

Tableta	% Disuelto						
	Tiempo (minutos)						
	5	10	15	20	30	45	60
1	23.4947	56.3338	81.4947	89.4797	94.7729	96.8782	97.4015
2	23.4947	60.6406	84.1955	92.1805	97.4737	99.0526	100.0992
3	24.5774	62.2617	83.6752	90.5955	94.8301	96.4090	97.4556
4	21.3293	57.9368	82.5624	90.5474	96.3699	97.9489	100.0421
5	25.1188	67.1098	84.7759	92.2286	95.9338	98.5654	99.6120
6	31.0737	68.2195	87.4917	93.8797	97.5850	98.6376	99.1609
7	21.8707	49.3263	74.4872	86.7308	94.6707	97.3023	98.3489
8	29.4496	61.2120	84.7669	91.6872	95.9218	98.5534	98.0301
9	22.4120	50.9444	78.2466	88.3609	94.7128	97.8707	97.8707
10	24.5774	62.8000	86.3549	92.7429	98.0361	99.6150	99.6150
11	25.1188	57.4195	83.1158	90.0361	95.3293	96.3820	96.9053
12	20.7880	54.1654	80.3970	86.7850	93.1368	95.7684	97.3383
Prom.	24.4421	59.0308	82.6303	90.4378	95.7311	97.7486	98.4900
DE	3.0980	5.8465	3.5962	2.2859	1.4477	1.2017	1.1553
%CV	12.6750	9.9042	4.3522	2.5276	1.5123	1.2294	1.1730

Tabla No 41. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en SA acetatos pH 4.5.

Producto de prueba

Tableta	% Disuelto						
	Tiempo (minutos)						
	5	10	15	20	30	45	60
1	48.7317	94.5732	100.5427	101.0823	101.0823	102.1494	101.0884
2	44.8902	91.8232	97.2500	98.3293	99.4024	98.3354	99.3963
3	54.7683	94.0610	100.0305	100.0305	100.5671	100.5671	100.5671
4	43.2439	89.6311	98.8567	101.0152	101.5518	101.0183	101.5488
5	52.0244	94.0457	100.0152	101.6341	101.0976	100.5640	100.5640
6	51.4756	94.0427	100.0122	101.6311	101.6311	101.6311	102.6921
7	47.1931	90.8112	98.4978	100.1357	100.1357	100.6755	100.1388
8	51.6348	88.6274	99.0592	99.6052	100.1481	100.1481	100.1481
9	40.5305	88.0136	97.3473	99.5312	101.7027	101.7027	102.2394
10	45.5275	89.1456	99.0284	99.5743	99.5743	99.5743	100.6477
11	71.0672	98.1215	99.2196	99.7656	99.2227	99.2227	99.7594
12	43.3066	88.5811	101.2091	102.3010	103.3868	102.8470	103.3837
Prom.	49.5328	91.7898	99.2557	100.3863	100.7919	100.7030	101.0145
DE	8.0262	3.1670	1.1951	1.1465	1.1982	1.2816	1.2235
%CV	16.2037	3.4503	1.2041	1.1421	1.1888	1.2726	1.2113

Tabla No 42. Porcentaje disuelto por unidad de dosis en SA de fosfatos pH 6.8.

Producto de prueba

Tableta	% Disuelto						
	Tiempo (minutos)						
	5	10	15	20	30	45	60
1	35.8818	67.3978	89.7075	90.2358	91.8114	94.4226	94.9418
2	24.6016	54.5151	80.5431	88.4661	90.0418	92.6529	93.6914
3	28.3617	64.6852	84.8702	93.8496	93.8496	96.9830	96.9830
4	28.3617	65.2193	81.6861	89.0809	91.1817	94.3151	94.3151
5	35.3447	74.8732	86.5592	91.3130	93.9391	94.9836	96.0221
6	21.9158	60.3760	78.9675	86.3623	90.5640	93.1752	94.7329
7	27.8245	70.0239	85.4282	89.6538	93.8556	96.4667	96.4667
8	33.7332	73.2617	86.0101	90.7640	93.3900	96.5234	97.5619
9	40.7162	76.5055	88.7228	91.8920	93.9928	98.1707	98.1707
10	28.3617	68.4244	84.8911	90.7013	93.8526	96.4637	96.9830
11	38.5676	74.3569	86.0430	90.7968	94.4733	94.4733	95.5118
12	28.8988	62.5515	84.3301	91.7249	96.4518	96.9740	97.4933
Prom.	31.0474	67.6825	84.8132	90.4034	93.1170	95.4670	96.0728
DE	5.7261	6.6022	3.1340	1.8941	1.8470	1.7002	1.4334
%CV	18.4430	9.7547	3.6951	2.0951	1.9835	1.7810	1.4920