



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE QUÍMICA.

**PERFIL DE DISOLUCIÓN DE MALEATO
DE ENALAPRIL A pH 1.2 POR HPLC**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ANA LIDIA FERNANDEZ VILLAR



MÉXICO, D.F.

AÑO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	Profesor:	Inés Fuentes Noriega
VOCAL:	Profesor:	Sofía Margarita Rodríguez Alvarado
SECRETARIO:	Profesor:	Juan Manuel Rodríguez
1er. SUPLENTE:	Profesor:	María de Lourdes Beatriz Mayet Cruz
2° SUPLENTE:	Profesor:	Kenneth Rubio Carrasco

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 112-113, EDIFICIO E.
DEPARTAMENTO DE FARMACIA.
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

DRA. INÉS FUENTES NORIEGA.
ASESOR

M. EN C. KENNETH RUBIO CARRASCO
SUPERVISOR TÉCNICO

ANA LIDIA FERNÁNDEZ VILLAR
SUSTENTANTE

Agradecimientos.

A Dios.

A la UNAM por acogerme en sus aulas.

A la Facultad de Química.

A mis padres, José e Irma por su educación, fortaleza, apoyo y esfuerzo incondicional, pero sobre todo por su amor y paciencia. Gracias papas!!!

A mis hermanas, Alicia y Blanca por ser mis amigas, por su amor incondicional por ayudarme a levantarme cada vez que tengo un tropiezo porque sin su apoyo no hubiera podido ser posible concluir esta etapa de vida, espero que siempre estemos juntas y que siempre logren todo lo que se propongan.

A papá José y mamá Goyita, que fueron como mis segundos padres y que siempre me impulsaron para alcanzar mis metas y que desgraciadamente no pudieron estar presentes. Gracias por ser mis angelitos!!!

A mis abuelos, Perfirio y Enriqueta.

A la Dra. Inés Fuentes por la dedicación, tiempo invertido, esfuerzo, consejos y paciencia que me tuvo en la realización de este proyecto.

A la M. Kenneth por sus comentarios, observaciones y consejos muy atinados.

A la M. Margarita por su tiempo invertido, apoyo, comentarios y observaciones.

A la M. Juan Manuel, por su tiempo invertido en la revisión de la tesis.

A todos mis compañeros de los laboratorios 112-113 por haber hecho tan amena mi estancia en el laboratorio.

A todos mis amigos que no hace falta nombrarlos uno por uno porque ellos saben lo valiosos que son para mí y que gracias a ellos el camino es más corto y más alegre.

I N D I C E

Abreviaturas	1
Índice de tablas	2
Índice de figuras	4
1. Introducción	5
Objetivos	8
2. Generalidades	9
2.1 Disolución	10
2.2 Teoría de la disolución	10
2.3 Liberación de una forma farmacéutica sólida	12
2.4 Prueba de disolución	13
2.4.1 Aplicación de la prueba de disolución	13
2.4.2 Categorías de la prueba de disolución	13
2.5 Perfiles de disolución	14
2.5.1 Aplicación de los estudios de perfil de disolución	14
2.5.2 Comparación de perfiles de disolución	14
2.5.3 Criterios y requisitos de la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata	16
2.6 Equipos utilizados en la disolución	17
2.7. Factores que afectan la disolución	18
2.7.1 Factores que se relacionan con las propiedades fisicoquímicas del fármaco	18
2.7.2 Factores que se relacionan con la formulación	19
2.7.3 Factores relacionados con los procesos de fabricación	20
2.7.4 Factores relacionados con la prueba de disolución	20
2.8 Sistema de clasificación biofarmacéutica	21
2.9 Maleato de enalapril	23
2.9.1 Propiedades fisicoquímicas	23

2.9.2 Características farmacológicas	24
2.9.3 Farmacocinética	25
2.9.4 Indicaciones terapéuticas	26
2.9.5 Contraindicaciones	26
3. Desarrollo experimental	27
3.1 Materiales	28
3.1.1 Instrumentos y equipo	28
3.1.2 Reactivos	28
3.2 Preparación de soluciones y medio de disolución	29
3.2.1 Preparación de soluciones	29
3.2.2 Preparación del medio de disolución	29
3.2.3 Preparación de la fase móvil	29
3.3 Elección de productos farmacéuticos de estudio	30
3.4 Determinación de las condiciones cromatográficas para la cuantificación de enalapril en el medio de disolución	30
3.5 Pruebas de control de calidad	31
3.5.1 Valoración	31
3.6 Estudio de perfil de disolución	33
3.6.1 Validación del método analítico	33
3.6.1.1 Validación del sistema	33
3.6.1.1.1 Linealidad	34
3.6.1.1.2 Precisión	35
3.6.1.2 Validación del método	35
3.6.1.2.1 Linealidad	36
3.6.1.2.2 Exactitud	37
3.6.1.2.3 Precisión	37
Repetibilidad	
Reproducibilidad	
3.7 Estabilidad de la muestra	38
3.8 Influencia del filtro	39
3.9 Perfiles de disolución	39

4. Resultados y análisis de resultados	40
4.1 Determinación de condiciones cromatográficas	42
4.2 Pruebas de control de calidad	44
4.3 Validación del método analítico	45
4.3.1 Validación del sistema	45
4.3.2 Validación del método	47
4.4 Estabilidad de la muestra	49
4.5 Influencia del filtro	51
4.6 Evaluación y comparación de los perfiles de disolución	52
5. Conclusiones	55
6. Anexos	57
Anexo 1. Validación del sistema a pH 1.2	58
Anexo 2. Validación del método a pH 1.2	59
Genérico	
Innovador	
Anexo 3. Perfil de disolución pH 1.2	61
Genérico	
Innovador	
7. Referencias bibliográficas	67

ABREVIATURAS

%	Porcentaje
% v / v	Porcentaje volumen / volumen
⁰ C	Grado Celcius.
BCS	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CH ₃ OH	Metanol
cm	Centímetro
CV	Coefficiente de variación
DE	Desviación estándar
DEA	Desviación estándar relativa
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
f ₂	Factor de similitud
FDA	Food and Drugs Administration
HCl	Ácido clorhídrico
KH ₂ PO ₄	Fosfato monobásico de potasio
λ	Longitud de onda
N	Normalidad
μg	Microgramos
min	Minutos
mL	Mililitro
μm	Micra
mm	Milímetro
NOM	Norma Oficial Mexicana
rpm	Revoluciones por minuto
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
EP	Farmacopea Europea
JP	Farmacopea Japonesa
SA	Solución Amortiguadora
SR	Solución Reactivo

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Aparatos de disolución	16
Tabla 2. Aspectos a verificar antes de realizar la disolución de una forma farmacéutica	16
Tabla 3. Sistema de clasificación biofarmacéutica	20
Tabla 4. Productos de estudio conteniendo maleato de enalapril	30
Tabla 5. Fases de prueba para la fase móvil	31
Tabla 6. Preparación de la curva de calibración	34
Tabla 7. Preparación de la curva de calibración para la validación del método	36
Tabla 8. Preparación de la solución para la prueba de estabilidad	38
Tabla 9. Condiciones del perfil de disolución	39
Tabla 10. Evaluación de condiciones experimentales de análisis por cromatografía	41
Tabla 11. Condiciones experimentales de análisis por cromatografía	42
Tabla 12. Peso promedio	44
Tabla 13. Resultados de valoración	44
Tabla 14. Parámetros de validación del sistema	45
Tabla 15. Parámetros de validación del método	47
Tabla 16. Estabilidad a temperatura ambiente	49
Tabla 17. Estabilidad a 37 °C	49
Tabla 18. Resultados obtenidos en la determinación de la influencia del filtro	51
Tabla 19. Comparación de perfiles de disolución a pH 1.2	52
Tabla 20. Evaluación de linealidad para la validación del sistema	58
Tabla 21. Evaluación de precisión factor respuesta	58
Tabla 22. Linealidad y precisión del producto innovador	59
Tabla 23. Reproducibilidad del método del producto innovador	59
Tabla 24. Exactitud del producto innovador	59
Tabla 25. Linealidad y precisión del producto genérico	60
Tabla 26. Reproducibilidad del método genérico	60
Tabla 27. Exactitud del producto genérico	60

Tabla 28. Concentración de fármaco disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución	61
Tabla 29. Cantidad de fármaco disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución	61
Tabla 30. % disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución del producto innovador	62
Tabla 31. % Disuelto promedio de los 12 vasos del producto innovador	63
Tabla 32. Concentración de fármaco disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución del producto genérico	64
Tabla 33. Cantidad de fármaco disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución del producto genérico	64
Tabla 34. % disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución del producto genérico	65
Tabla 35. % Disuelto promedio de los 12 vasos del producto genérico	66

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de la capa de difusión	10
Figura 2. Diagrama de Wagner. Procesos involucrados en la disolución de formas farmacéuticas sólidas	11
Figura 3. Equipo desgasificador	29
Figura 4. Cromatograma del HCl 0.1 N a pH 1.2	42
Figura 5. Cromatograma del Estándar de Maleato de enalapril 25 µg/mL a pH 1.2	43
Figura 6. Cromatograma obtenido durante el perfil de disolución del producto innovador (línea verde) y del producto genérico (línea azul) a los 30 minutos	43
Figura 7. Curva de calibración a pH 1.2 para la evaluación del sistema	46
Figura 8. Linealidad del método del producto innovador y genérico	48
Figura 9. Dispersión de los datos de estabilidad de la muestra a temperatura ambiente	50
Figura 10. Dispersión de los datos de estabilidad de la muestra a 37 °C	50
Figura 11. Comparación de perfiles de disolución (promedio) a pH 1.2	53
Figura 12. Perfil de disolución del producto innovador	62
Figura 13. Perfil de disolución promedio del producto innovador	63
Figura 14. Perfil de disolución del producto genérico	65
Figura 15. Perfil de disolución promedio del producto genérico	66

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el mercado de los medicamentos genéricos intercambiables crece debido a que con ellos se busca disminuir el costo de estos y así tener una población más sana. Los medicamentos genéricos intercambiables deben poseer las mismas propiedades que el producto innovador, es decir, deberán presentar el mismo perfil de eficacia y seguridad, en base a estudios in Vitro/ in vivo que permitan demostrar su intercambiabilidad⁶.

La calidad de los productos farmacéuticos es un factor de suma importancia para asegurar el pronto restablecimiento de la salud de los individuos, su bienestar y calidad de vida.

En México como en todo el mundo se esta buscando alternativas para disminuir la carga financiera de los costos de las enfermedades, es por ello que todos los medicamentos que se comercializan tanto en el sector privado como en el sector salud deben cumplir con los requisitos necesarios de calidad, seguridad y eficacia. En nuestro país la Secretaria de Salud es quien determina periódicamente las pruebas que deberán aplicarse para considerar los medicamentos como intercambiables, dándolas a conocer a través del Diario Oficial de la Federación, mediante el “Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catalogo de Medicamentos Genéricos intercambiables”.

La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, entre otras pruebas, indica la evaluación de los perfiles de disolución. En el PROY- NOM-177-SSA1-2004 se proponen tres medios de disolución a pH de 1.2, 4.5 y 6.8. En este trabajo solo se evaluara el perfil de disolución a pH 1.2 debido a que en el 2007 se presentó un trabajo donde se evaluaron los dos pH' s mencionados anteriormente^{13, 15}.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) establece la prueba de disolución; como una prueba puntual que permite evaluar la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado; mientras que la evaluación del perfil de disolución demuestra el comportamiento en la solución del principio activo de la forma farmacéutica, y por tanto la biodisponibilidad para ser absorbido. Las finalidades del perfil de disolución son evaluar la formulación más adecuada durante la etapa de desarrollo, como análisis rutinario de control de calidad, para determinar la uniformidad entre lotes de un mismo fabricante y la variabilidad entre productos de diferentes fabricantes y para la correlación in Vitro- in vivo ²¹.

La guía publicada por la FDA en agosto del 2000 “Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system” propone la exención de estudios in vivo en base al Sistema de clasificación biofarmacéutico a clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad) y III (alta solubilidad y baja permeabilidad), en base a su comportamiento de disolución en pH's 1.2, 4.5 y 6.8. El fármaco que se utilizará en este estudio es el maleato de enalapril el cual pertenece al grupo III lo cual lo convierte en un candidato para la exención ²⁰.

OBJETIVOS:

Los objetivos de ésta tesis son:

- Validar la metodología analítica en un medio de disolución a pH 1.2 para su aplicación en perfiles de disolución.
- Comparar el proceso de disolución en tabletas de maleato de enalapril de 20 mg a pH 1.2, al evaluar el comportamiento en el proceso de disolución en dos formulaciones.
- Establecer la equivalencia del producto genérico por la comparación del perfil de disolución a pH 1.2 con el producto innovador.

GENERALIDADES

2.1 DISOLUCIÓN.

Es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular y esta determinado por la afinidad entre ambas especies, dando así origen a una solución, que es una dispersión molecular homogénea.

A fines de la década de 1960 las pruebas de disolución se convirtieron en un requerimiento obligatorio para diversos preparados. Cabe destacar que la disolución no es un predictor de la eficacia terapéutica, más bien es una herramienta cualitativa que puede proporcionar información valiosa acerca de la disponibilidad biológica de un fármaco así como la uniformidad entre un lote y otro.

2.2 TEORÍA DE LA DISOLUCIÓN⁷.

Modelo de la capa de difusión (teoría de la película).

En 1897 Noyes y Whitney estudiaron la velocidad de disolución por medio de la rotación de un cilindro del fármaco en agua a una velocidad constante y tomando muestras de la solución para su análisis con intervalos específicos. Desarrollaron la siguiente ecuación para describir el fenómeno de disolución:

$$\frac{dc}{dt} = K (C_s - C_t)$$

Donde:

dc / dt es la velocidad de disolución del fármaco.

K es la constante de proporcionalidad

c_s concentración de saturación.

c_t es la concentración en el tiempo t.

Posteriormente Brunner y Tolloczko modificaron la ecuación debido a que en los experimentos de Noyes y Whitney mantuvieron un área de superficie constante, la ecuación quedó de la siguiente forma:

$$\frac{dc}{dt} = k_1 S (C_s - C_t)$$

Donde:

S área de superficie.

Para poder explicar el mecanismo de la disolución, en 1904 Nerst propuso la teoría del modelo de película. Bajo la influencia de fuerzas no químicas, una partícula sólida sumergida en un líquido es sometida a dos pasos consecutivos: el primer paso la solución, es casi instantáneo, el segundo la difusión, es mucho más lento y por lo tanto es el paso limitante de la velocidad (ver la figura 1).

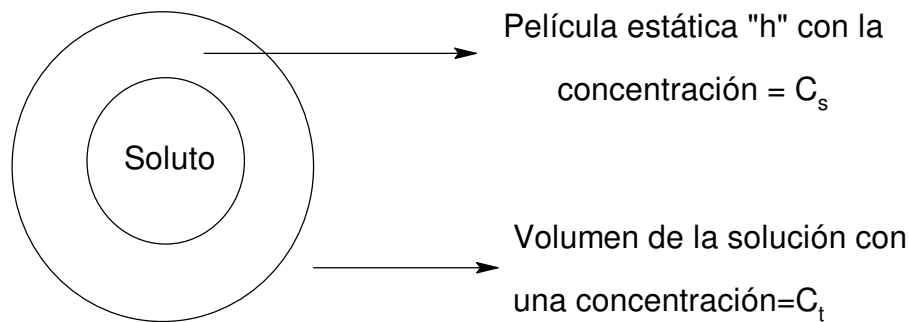


Figura 1. Modelo de la capa de difusión.

Durante el mismo año Brunner incluyó en la ecuación el coeficiente de difusión, D , el espesor de la capa de difusión estática, h , y el volumen del medio de disolución, v , llegando a:

$$\frac{dc}{dt} = k_2 \frac{DS}{vh} (C_s - C_t)$$

La constante de proporcionalidad k_2 se conoce como la constante de la velocidad de disolución intrínseca y es característica de cada compuesto químico.

2.3 LIBERACIÓN DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA ⁷.

Para determinar la velocidad de disolución de una forma farmacéutica sólida en condiciones estandarizadas, deben considerarse diversas características del fármaco como son: humidificación del preparado sólido, la capacidad de penetración de disolución de los preparados, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la desagregación. Para poder explicar mejor esto Wagner propuso el siguiente esquema representado en la figura 2 para los procesos involucrados en la disolución de formas farmacéuticas sólidas.

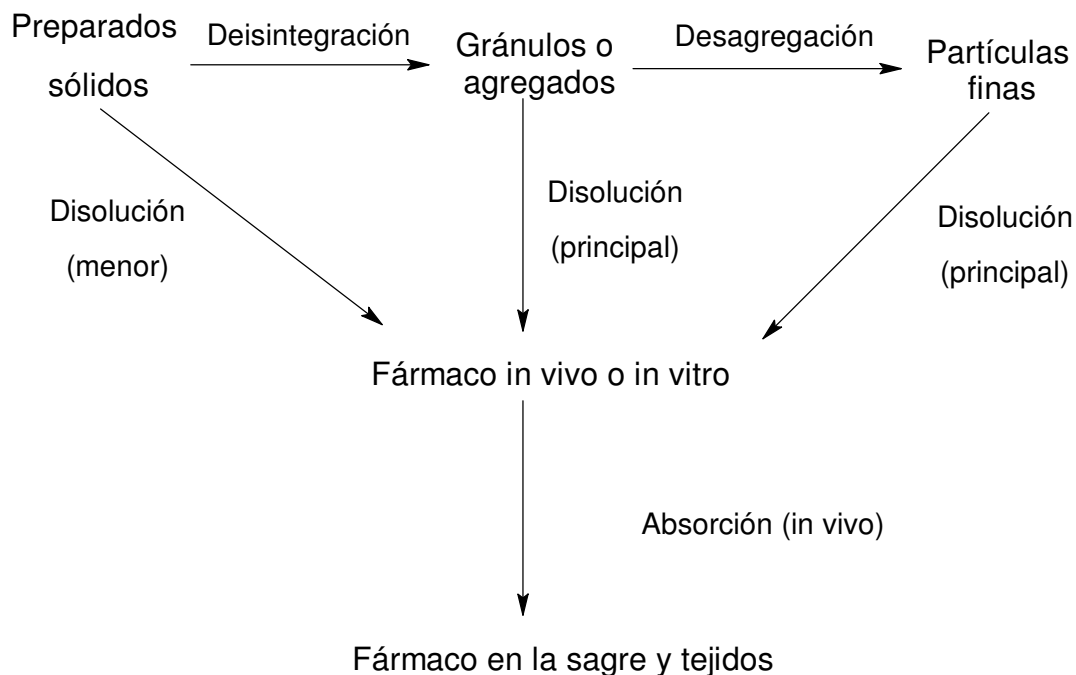


Figura 2. Diagrama de Wagner. Procesos involucrados en la disolución de formas farmacéuticas sólidas.

2.4 PRUEBA DE DISOLUCIÓN^{5, 21}.

La prueba de disolución es una prueba física, en la cual se mide la capacidad que tiene tanto al fármaco puro, como el que esta contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado bajo condiciones controladas.

2.4.1 APLICACIÓN DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

Esta prueba es una herramienta para el control de calidad y se utiliza como:

- Prueba de control específica, su diseño no esta orientado a semejar las condiciones in vivo.
- Una medida para conocer la consistencia del proceso de manufactura (uniformidad intralote e interlotes).
- Estabilidad del producto considerando la vida de anaquel establecida.
- Calidad del producto terminado en relación con lotes pilotos
- Al ser una herramienta altamente discriminante se utiliza por las farmacopeas para el control de procesos de fabricación aún cuando no exista correlación con datos in vivo.

2.4.2 CATEGORIAS DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

- Un solo punto: Control de calidad de rutina (medicamentos solubles y de disolución rápida).
- Dos puntos: Caracterización de la calidad de una forma farmacéutica sólida oral y control de calidad rutinaria (medicamentos poco solubles)

2.5 PERFILES DE DISOLUCIÓN ^{14,12, 21}.

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

2.5.1 APLICACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN.

- Selección de la formulación más adecuada, durante la etapa de desarrollo.
- Análisis rutinario de control de calidad, para determinar la uniformidad entre lotes del mismo fabricante.
- Determinación de la variabilidad entre productos de diferentes fabricantes.
- Correlación in Vitro- in vivo.
- Comparación de productos.
 - Prueba de intercambiabilidad.
 - Bioexención.

2.5.2. COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN ^{21, 17}

La evaluación de intercambiabilidad entre dos productos a través de la prueba de perfil de disolución, con lleva la aplicación de pruebas estadísticas específicas, que permitan visualizar de manera clara y objetiva, las posibles diferencias entre los productos bajo estudio.

El factor de la semejanza entre dos perfiles (f_2), es una medida de la semejanza en los porcentajes disueltos entre dos gráficas y se puede evaluar por medio de la siguiente formula:

$$f_2 = 50 \text{Log} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n = numero 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.

La NOM 177-SSA1-1998 en el punto 7 establece las siguientes condiciones para poder aplicar f_2 :

1. Los tiempos de muestreo deben ser idénticos.
2. Tener al menos 5 tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero).
3. Realizar los perfiles de disolución bajo las mismas condiciones experimentales.
4. El coeficiente de variación del porcentaje disuelto no debe ser mayor al 20 % en el primer tiempo de muestreo y no mayor al 10 % en los tiempos de muestreo subsecuentes.
5. El perfil deberá caracterizar su parte ascendente y meseta.

Un valor de f_2 mayor o igual a 50, indica que no existen diferencias estadísticas significativas entre el perfil de disolución del producto de prueba y de referencia. Cuando los productos tanto como el de prueba como el de referencia el 85 % o más de la cantidad indicada en el marbete en los tres medios de disolución propuestos en el PROY-NOM-177-SSA1-2004, no es necesario realizar la prueba f_2 .

2.5.3 CRITERIOS Y REQUISITOS DE LA EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMO PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD PARA FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA¹².

En la propuesta del PROY- NOM- 177-SSA1-2004 se establece que todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras provenientes de un perfil deben ser validados en el sitio de análisis. Indica que los estudios de perfil de disolución se llevaran a cabo en el aparato I (canasta) a 100 rpm o en el aparato II (paletas) a 50 rpm empleando 900 mL de los siguientes medios:

- a. Solución 0.1 de HCl o fluido gástrico simulado sin enzima.
- b. Solución amortiguadora pH 4.5.
- c. Solución reguladora pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima.

También indica que debe realizarse los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en cada uno de los medios de disolución y caracterizar apropiadamente la curva ascendente con tres puntos y dos puntos en la fase de la meseta. En los medios de disolución en los que tanto el producto de referencia como el de prueba se disuelva en más del 85 % en menos de 15 minutos no es necesario emplear el factor de similitud. Además de que para cada medio de disolución se debe de utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto. El volumen extraído puede reemplazarse o no. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10 % del medio de disolución.

2.6 EQUIPOS DE DISOLUCIÓN^{4, 5}.

Existen diversos equipos de disolución, los cuales están diseñados para evaluar las diferentes formas farmacéuticas. Dentro de los equipos oficiales para la prueba de disolución se encuentran:

Tabla 1. Aparatos de disolución.

NUMERO	APARATO	UTILIZADO PARA	FARMACOPEA
I	Canastilla	Sólidos	FEUM, USP, JP
II	Paleas	Sólidos	FEUM, USP, JP
III	Cilindro oscilante	Sólidos	USP, EP
IV	Celda de flujo continuo	Sólidos	USP, EP, JP
V	Paleta sobre disco	Transdérmicos	USP, EP, JP
VI	Cilindro	Transdérmicos	USP, EP
VII	Soporte de oscilación vertical	Transdérmicos	USP

En la FEUM se indican los siguientes aspectos que se deben verificar antes de realizar la disolución de una forma farmacéutica:

Tabla 2. Aspectos a verificar antes de realizar la disolución de una forma farmacéutica

Equipo/ vibración	El equipo debe colocarse en una superficie plana, en un lugar aislado de fuentes externas de vibración. Revisar vasos y detectar rayones, superficie interior rugosa u otras variaciones. Revisar las paletas y flechas para evitar rayones, deformidades, suciedad y otras variaciones.
Desgasificación del medio de disolución	Emplear el método sugerido por la FEUM, u otro que demuestre igual eficacia. Emplear el medio inmediatamente después de desgasificar. Vaciar el medio a los vasos de disolución sin provocar agitación o burbujas. Se considera que el método de ultrasonido y vacío provocan una reducción del 95 % de oxígeno disuelto.
Medio de disolución	Los medios de disolución deben incluir: <ul style="list-style-type: none"> - Agua purificada - Solución de HCl 0.1 N - Soluciones amortiguadoras de pH (1,2; 4,8 y 7,5) - Fluidos gástricos con o sin enzima - Soluciones con tensoactivo
Técnica de disolución	Extracción de las muestras en tiempo, lugar y volumen correctos según la monografía. Todo el material debe estar perfectamente limpio.

2.7 FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN⁶.

Los factores que afectan la velocidad de disolución de formas farmacéuticas sólidas pueden clasificarse en tres categorías.

2.7.1 FACTORES QUE SE RELACIONAN CON LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL FÁRMACO.

- Estado amorfo o cristalino. Generalmente la forma amorfa de un fármaco es más soluble que la forma cristalina.
- Grado de hidratación. Debido a que las formas anhidras tienen mayor solubilidad que las formas hidratadas.
- Estado químico (ácido, base o sal). Las sales tienen por objetivo tener una forma ionizada del fármaco para aumentar su disolución, el pKa del compuesto influye significativamente.
- Tamaño de partícula. Esto es debido a que hay una relación directa entre el área de la superficie del fármaco y la velocidad de disolución. Dado que el área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de las partículas.

2.7.2 FACTORES QUE SE RELACIONAN CON LA FORMULACIÓN.

La velocidad de disolución de un fármaco puede ser alterada en forma significativa cuando se mezcla con los excipientes durante el proceso de fabricación. Diversos estudios han demostrado que las malas formulaciones causan reducción de la biodisponibilidad y un deterioro de la respuesta clínica. Por lo cual se mencionarán algunos de los excipientes que tienen efecto en la velocidad de disolución:

- Diluyentes y desintegrantes. Levy estudio en 1963 el efecto del almidón sobre la velocidad de disolución en comprimidos de ácido acetil salicílico y observo que un aumento del 5 al 20 % aumenta la velocidad de disolución. Más adelante Finholly sugirió que los cristales de los fármacos hidrófobos adquieren una capa superficial de finas partículas de almidón que imparten una propiedad hidrófila al preparado granular y así aumenta el área de superficie efectiva y por ende la velocidad de disolución.
- Efecto de los compactadores y agentes de granulación sobre la disolución. La granulación húmeda mejora las velocidades de disolución de los fármacos escasamente solubles por medio de la adjudicación de propiedades hidrófilas a la superficie de los gránulos.
- Efecto de los lubricantes. Levy y Gumtow estudiaron los efectos de las lubricantes sobre la velocidad de disolución y encontraron que los lubricantes hidrófobos como el estearato de magnesio , estearato de aluminio, el ácido esteárico y el talco reducen el área de la internas fármaco- solvente efectiva por la modificación de las características de superficie de los comprimidos lo cual da como resultado una disminución de su capacidad de humectación, la prolongación de su tiempo de desintegración y la reducción del área de interfase entre el principio activo y el solvente.

2.7.3 FACTORES RELACIONADOS CON LOS PROCESOS DE FABRICACIÓN.

- El proceso de granulación aumenta la velocidad de disolución de los fármacos poco solubles. El uso de excipientes como el almidón, lactosa y celulosa microcristalina tienden a aumentar la hidrofiliidad del fármaco y de esta manera mejorar sus características de disolución.
- El efecto de la fuerza de compresión fue estudiado por T Higuchi (1953). El observó que la alta compresión puede inhibir la capacidad de humidificación del comprimido debido a la formación de una capa selladora más firme y eficaz.

2.7.4 FACTORES RELACIONADOS CON LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

- Agitación. La relación entre la intensidad de la agitación y la velocidad de disolución varía de forma considerable dependiendo del tipo de agitación que se este usando, el flujo laminar o turbulento que se esta usando en el sistema, la forma y el diseño del agitador.
- Temperatura. Es importante debido a que la solubilidad de los fármacos aumenta conforme aumenta la temperatura, por eso su control durante del proceso es de suma importancia y debe mantenerse en un rango de ± 0.5 °C.
- pH. Es importante debido a que el fármaco puede estar en su forma ionizada o no ionizada al pH de trabajo y por lo tanto modificar su disolución.
- Desgasificación del medio. La presencia de gases y/o aire en el medio produce la disminución de la disolución debido a que la superficie de contacto del sólido con el disolvente se ve modificada.

2.8 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (BCS) ²⁰

El BCS es un marco científico para clasificar los principios activos en base a su solubilidad y su permeabilidad intestinal. Para formas farmacéuticas sólidas este sistema toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y absorción del fármaco: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal¹.

Según el BCS, las sustancias medicamentosas se clasifican de la siguiente manera:

Tabla 3. Sistema de clasificación biofarmacéutica^{17, 21}

CLASE	SALUBILIDAD	PERMEABILIDAD	CORRELACIÓN IN VITRO- IN VIVO.
I	Alta	Alta	Existe correlación si la velocidad de disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico. Se puede sustituir la prueba en humanos por la disolución in Vitro.
II	Baja	Alta	Se espera que si la velocidad de disolución in Vitro es similar a la disolución in vivo, a menos que la dosis sea muy alta.
III	Alta	Baja	La permeabilidad es el paso determinante, por lo que no existe una correlación in Vitro- in vivo, o es limitada por la velocidad de disolución.
IV	Baja	Baja	Hay problemas de absorción por lo que es necesario aplicar la prueba en humanos.

Además, se clasifican las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata por su disolución rápida o lenta. Dentro de este marco se puede usar el BCS como herramienta para solicitar la bioexención. Esta clasificación sugiere que los productos de la clase I pueden exentarse de las pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo, aunque actualmente se considera la posibilidad de extender este criterio para la clase III.

A. Solubilidad

Se considera una sustancia farmacéutica *altamente soluble* cuando la mayor concentración fármaco es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7,5.

B. Permeabilidad

El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en la medida de absorción de una sustancia farmacéutica en el hombre y directamente en mediciones de la velocidad de transferencia de masa por la membrana intestinal humana.

C. Disolución

En esta guía, se considera que un producto farmacéutico de liberación inmediata es de *disolución rápida* cuando no menos del 85% de la cantidad marcada en el marbete se disuelve dentro de 30 minutos, usando el Aparato I a 100 rpm o el Aparato II a 50 rpm, en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios: (1) 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) tampón de pH 4,5; y (3) tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

2.9 MALEATO DE ENALAPRIL ^{2, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16}

NOMBRE GENÉRICO:

Maleato de enalapril.

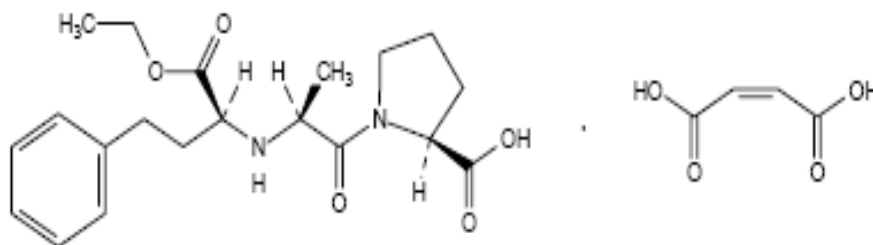
NOMBRE QUIMICO:

(S)-1-[*N*-[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-*L*-alanil]-*L*-prolina

FORMULA CONDENSADA:



FORMULA ESTRUCTURAL:

**2.9.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.**

PESO MOLECULAR: 492,5

PUNTO DE FUSION: 144 °C

pK_a: 3,0 y 5,4

DESCRIPCIÓN: polvo cristalino casi blanco, higroscópico e inodoro.

SOLUBILIDAD: fácilmente soluble en dimetilformamida y metanol; soluble en alcohol; moderadamente soluble en agua, poco soluble en solventes orgánicos medianamente polares; prácticamente insoluble en solventes orgánicos no polares⁵.

Presenta polimorfismo.

2.9.2 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

PRESENTACIÓN COMERCIAL: Tabletas de 2,5, 5, 10 y 20 mg

CLASIFICACIÓN TERAPEÚTICA: Antihipertensivo.

DOSIS: La dosis se establecerá para cada paciente según cuadro clínico y criterio médico. Como posología de orientación se aconseja comenzar con 5 ó 10 mg una vez al día hasta lograr la dosis de mantenimiento que puede ser de hasta 40 mg/día. En los pacientes que están recibiendo algún diurético, puede iniciarse con 2.5 mg/día.

MECANISMO DE ACCIÓN: El maleato de enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) I, inhibiendo la formación de angiotensina II, a partir de la angiotensina I.

Después de la absorción, el enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA da lugar a una disminución de angiotensina II plasmática, que conduce a una actividad aumentada de la renina plasmática y a un descenso de la secreción de aldosterona.

La ECA es idéntica a quininasa II, enzima que degrada la bradiquinina, por ello, el enalapril también bloquea la degradación de bradiquinina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, el papel que juega esto en los efectos terapéuticos de enalapril permanece aún sin elucidar. Aunque se cree que el mecanismo por el cual el enalapril disminuye la presión sanguínea es principalmente la supresión del sistema renina aldosterona- angiotensina, que juega un papel importante en la regulación de la presión sanguínea.

2.9.3 FARMACOCINETICA

El maleato de enalapril es un derivado de los aminoácidos L-alanina y L-prolina. Después de su administración por vía oral se absorbe rápidamente por el tubo digestivo y es transformado por hidrólisis a enalaprilato, el cual es un inhibidor de la ECA altamente específico, de larga duración y no sulfidrílico.

El enalapril es bien absorbido después de su administración oral, con una biodisponibilidad del 53 al 73 %, no influida por los alimentos. Y su absorción no es modificada por la administración conjunta de medicamentos.

Los niveles séricos $C_{m\acute{a}x}$ ocurre entre 0.5 a 1.5 horas después de la administración, con una vida media de 1.3 horas; mientras que los niveles séricos $C_{m\acute{a}x}$ de enalaprilato ocurre en 3 a 4 horas, teniendo una vida media de 11 horas, probablemente por su fuerte unión a la ECA; a pesar de que su unión a las proteínas plasmáticas es menor del 60 %.

La excreción de ambos, enalapril y enalaprilato es sobre todo por vía renal con una vida media de 1.3 y 5.3 a 35 horas respectivamente ^(2, 16,18). Con una depuración renal de 158 mL/min². Los principales componentes en la orina son: enalaprilato, 40% del enalapril administrado por vía oral ².

Otras vías de eliminación son: eliminación fecal del 6 % como enalapril, 27 % como enalaprilato ².

2.9.4 INDICACIONES TERAPEUTICAS.

El enalapril es un agente inhibidor de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina en el sistema angiotensina-renina-aldosterona. Actúa como vasodilatador de los lechos arteriales y de los venosos, al impedir la síntesis de la angiotensina II, poderosa hormona vasoconstrictora. Los agentes inhibidores de la ECA ofrecen efectos hemodinámicos benéficos en los pacientes con hipertensión arterial y con insuficiencia cardiaca congestiva, principalmente cuando están acompañadas de una actividad elevada de la renina plasmática. Sus efectos neurohumorales lo convierten en uno de los vasodilatadores de elección en ambos tipos de problemas.

2.9.5 CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto o con antecedentes de edema angioneurótico relacionado con la administración de un inhibidor de la ECA y en pacientes con angioedema hereditario o idiopático.

Su administración a pacientes con renina muy elevada puede producir una importante respuesta hipotensora con oliguria y/o azoemia.

No debe emplearse en asociación con diuréticos ahorradores de potasio por el riesgo de provocar hipercaliemia. Debe emplearse con precaución en pacientes con daño hepático o renal.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAL.

3.1.1 INSTRUMENTOS Y EQUIPO.

- Baño maría Lab- Line Modelo Imperial V
- Balanza analítica Sartorius Modelo A210P
- Espectrofotómetro Shimadzu UV-1007
- Cromatógrafo Shimadzu
Bomba Shimadzu Modelo LC-10ADVP
Auto inyector Shimadzu Modelo SIL-10ADVP
Detector UV Vis. Modelo SPD-10AVP
Modulo controlador Modelo SCL-10AVP
Computadora DELL/ Software Shimadzu Class VP versión 5.03
- Desionizador Milli Q (carbón activado, resina aniónica y catiónica, cama mixta y filtro de 0.22 µm)
- Disolutor Pharma Alliance Modelo TDT-081
- Potenciómetro Termo-Orión Modelo 410 Plus
- Micropipeta Eppendorf 100-1000 µL
- Micropipeta Science MED 500-5000 µL
- Ultrasonido Fisher Scientific Modelo F560
- Filtros swinex

3.1.2 REACTIVOS

- Maleato de enalapril Lote 5112-8-071
Donado por Química Alkano
Certificado con análisis N. 112267
- Fosfato monobásico de potasio, J.T Baker. Lote M05L10
- Acido fosfórico 76%, Mallinckrodt, Lote 2796KECR
- Acetonitrilo EM Science Merck EgaA, Lote 42116218
- Ácido clorhídrico , Baker Lote J25C18
- Metanol Tecno LAB, lote MET C-2

3.2 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES Y MEDIO^{4,5}

3.2.1 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES.

Solución de ácido fosfórico al 10%.

Medir 10 mL de ácido fosfórico, agregarlos a un vaso de precipitados con 90 mL de agua, mezclar con un agitador mecánico.

Solución amortiguadora de fosfatos pH 2.0 1mM

Pesar 136 mg de fosfato monobásico de potasio y disolver en 800 mL de agua, ajustar a pH 2.0 con ácido fosfórico al 10 %. Posteriormente llevar al aforo con agua y mezclar.

Solución amortiguadora de fosfatos pH 4.0 1mM

Pesar 136 mg de fosfato monobásico de potasio, pasar a un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver en 800 mL de agua, ajustar el pH a 4.0 con ácido fosfórico, llevar al aforo.

3.2.2 PREPARACIÓN DEL MEDIO DE DISOLUCIÓN.

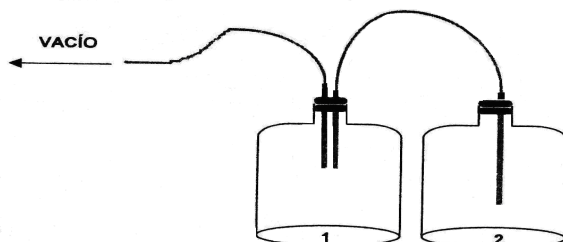
HCl 0.1 N

En un matraz volumétrico de 1000 mL depositar 200 mL de agua, agregar lentamente 8.5 mL de HCl. Enfriar a temperatura ambiente y llevar a volumen con agua.

Desgasificación Del Medio De Disolución.

Colocar la solución de HCl 0.1 N en el garrafón No.2 del equipo desgasificador y conectar al vacío. Abrir la llave de vacío y esperara a que pase todo el medio de disolución al garrafón No.1. Cerrar la llave de vacío e invertir las conexiones de los garrafones. Repetir la operación tres veces para eliminar completamente el aire.

Figura 3. Equipo desgasificador



3.2.3 PREPARACIÓN DE FASE MÓVIL.

Mezclar 90 mL de SA de fosfatos pH 2.0 con 10 mL de acetonitrilo, ambos previamente filtrados, ultrasonicar durante 15 min.

3.3 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE ESTUDIO.

Para la evaluación de los perfiles de disolución se emplearon tabletas de 20 mg conteniendo maleato de enalapril como único principio activo de las siguientes presentaciones comerciales:

Tabla 4. Productos de estudio conteniendo maleato de enalapril.

NOMBRE COMERCIAL	LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	TIPO DE MEDICAMENTO	LABORATORIO
Renitec	E005638	Abril -12	Innovador	Merck Sharp & Dohme
Glioten	09090559	Agosto -11	Genérico	Amstrong

3.4 DETERMINACIÓN DE CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ENALAPRIL EN HCl 0.1 N^{5, 7, 8, 10}

Basándose en la literatura, se realizaron pruebas con diferentes condiciones cromatográficas para el mejor desempeño en la evaluación cuantitativa del maleato de enalapril:

- Determinación de la longitud de onda máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) de la solución de maleato de enalapril en HCl 0.1 N. Se realizó un barrido en el espectrofotómetro de una solución de maleato de enalapril 15 $\mu\text{g/mL}$ en HCl 0.1 N y se corrió también un blanco de HCl 0.1 N. La determinación de la longitud también se realizó a 210 y 215 nm debido a que son las longitudes reportadas en la literatura.

b. Variación de los componentes de la fase móvil. La variación de la fase móvil fue la siguiente:

Tabla 5. Fases de prueba para la fase móvil

	COMPONENTE/ COMPOSICIÓN	
Fase I	KH ₂ PO ₄ 0.05 M pH 3.0	CH ₃ CN
	68	32
	72	28
	70	30
	80	20
	85	15
	90	10
Fase II	KH ₂ PO ₄ pH 4 1mM	CH ₃ CN:H ₂ O
	68	30:2
Fase III	KH ₂ PO ₄ pH 4 1 mM diluida al 2%	CH ₃ CN:H ₂ O
	68	30:2
Fase IV	KH ₂ PO ₄ pH 2.0 1mM	CH ₃ CN
	85	15
	90	10

c. Variación de la temperatura. Las temperaturas que se probarán serán 60 °C y 70 °C.

3.5 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD ⁵

Las pruebas se realizaron de acuerdo a la FEUM, 9ª edición.

3.5.1 VALORACIÓN.

Cada tableta deberá contener no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de maleato de enalapril indicada en el marbete.

Determinación del peso promedio.

Se realizó mediante la medición precisa de 10 unidades y se determinó el peso promedio de cada de las presentaciones farmacéuticas de este estudio.

Preparación de la solución de referencia (200µg/mL):

Pesar 0.0100 g de maleato de enalapril SR, disolver en 5 mL de SA de fosfato a pH 2.0, llevar al aforo de 10 mL con el mismo disolvente; tomar una alícuota de 2 mL aforar a 10 mL con la misma solución amortiguadora. Esta solución tendrá una concentración de 200 µg/mL.

Preparación de la muestra:

Pesar con exactitud 10 tabletas, calcular su peso promedio; triturar hasta polvo fino y homogeneizar. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 20 mg de maleato de enalapril, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 50 mL de SA de fosfatos pH 2.0, someter a ultrasonido por 15 min. Posteriormente llevar al aforo con el mismo disolvente y nuevamente ultrasonificar por 15 min, mezclar mecánicamente y filtrar a través de papel filtro Whatman número 42, descartando los primeros mililitros. El contenido del filtrado será evaluado directamente por cromatografía de líquidos.

Procedimiento:

Inyectar al cromatógrafo, por duplicado 50 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el área de los picos. Calcular la cantidad de maleato de enalapril en la proporción de la muestra tomada por medio de la siguiente formula:

$$\frac{\text{Cantidad de maleto de enalapril}}{\text{tableta}} = CD \left[\frac{A_m}{A_{ref}} \right]$$

Donde:

C cantidad por mililitro de maleato de enalapril en la solución de referencia, en este caso es de 200 $\mu\text{g/mL}$.

D factor de dilución.

A_m Área del pico obtenido por cromatografía de la muestra.

A_{ref} Área del pico obtenido por cromatografía de la solución de referencia.

3.6 ESTUDIO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN.

Para realizar el estudio se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones:

- I. Validación del método analítico.
 - a. Validación del sistema.
 - b. Validación del método.
 1. Estabilidad de la muestra.
 2. Influencia del filtro en la toma de la muestra.

- II. Evaluación de perfiles de disolución (12 unidades).
 - a. HCl 0.1 N

3.6.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

3.6.1.1 VALIDACION DEL SISTEMA.

PREPARACIÓN DEL STOCK (100 $\mu\text{g/mL}$).

Pesar 0.0500 g de SR maleato de enalapril, disolver en 5 mL de HCl 0.1 N y llevar al aforo de 10 mL, mezclar perfectamente y tomar una alícuota de 0.5 mL y llevar a la marca de aforo de 25 mL. Esta solución tiene una concentración de 100 $\mu\text{g/mL}$, a partir de ella se realiza la curva de calibración por triplicado.

Curva de calibración.

A partir de la solución stock (100 µg/mL) se tomaron diferentes alícuotas, se colocaron en matraces volumétricos de 10 mL y se aforaron con HCl 0.1 N. a continuación se presentan las alícuotas tomadas.

Tabla 6. Preparación de la curva de calibración.

Concentración (µg/mL)	Alícuota (mL)	Volumen final (mL)
25	2.5	10
20	2.0	
15	1.5	
10	1.0	
5	0.5	

Los parámetros de validación son los siguientes:

3.6.1.1.1 LINEALIDAD.

Con el fin de determinar la linealidad del sistema se realizaron por triplicado curvas patrón independientes. De los datos obtenidos se calcula la ecuación que representa cada una de las curvas, así como el coeficiente de regresión el cual debe ser mayor o igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 2 %.

$$\% \text{ Error relativo debido a la regresión} = \frac{S_{y/x}}{\bar{y}}$$

y

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - (\text{pendiente} \times \sum xy) - (\text{ordenada} \times \sum y)}{N - 2}}$$

En donde:

$S_{y/x}$ desviación estándar de la regresión.

\bar{y} Promedio de la respuesta.

X concentración

y respuesta

n -2 grados de libertad.

3.6.1.1.2 PRECISIÓN

Se determina por el coeficiente de variación del factor de respuesta calculado a partir de los puntos de las curvas patrón realizadas para la demostración de linealidad. El CV no debe ser mayor al 2.0 %. El factor respuesta se calcula con la siguiente fórmula:

$$f = \frac{\text{respuesta (y)}}{\text{concentración (x)}}$$

3.6.1.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO.

Para la validación del método se prepararon soluciones stock con polvo de tabletas de cada una de las presentaciones farmacéuticas, conteniendo 100 µg/mL de maleato de enalapril en HCl 0.1 N.

Preparación de la solución de referencia.

Pesar 0.0500 g de SR de maleato de enalapril, disolver en 8 mL de HCl 0.1 N y llevar al aforo a 10 mL con HCl 0.1 N, mezclar perfectamente, tomar una alícuota de 0.2 mL traspasar a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar al aforo con el mismo disolvente, esta solución tendrá una concentración de 100 µg/mL.

Preparación de la muestra.

Se pesaron 10 tabletas de cada uno de los productos. Se calculo el peso promedio y se trituraron para obtener un polvo fino y una mezcla homogénea.

De cada producto pesar el equivalente a 12.5 mg de maleato de enalapril, disolver en 20 mL HCl 0.1 N, agitar 5 min en un ultrasonido, llevar a aforo a 25 mL con el mismo disolvente, agitar mecánicamente y filtrar con papel filtro Whatman número 42, desechando los primeros mililitros. Del filtrado tomar una alícuota de 5 mL y llevar a un volumen de 25 mL con HCl 0.1 N, esta solución deberá tener una concentración de 100 µg/mL de maleato de enalapril la cual es utilizada como stock.

Curva de calibración.

Tabla 7. Preparación de la curva de calibración para la validación del método.

Concentración (µg/mL)	Alícuota (mL)	Volumen final (mL)
25	2.5	10
20	2.0	
15	1.5	
10	1.0	
5	0.5	

Los parámetros de validación son los siguientes:

3.6.1.2.1 LINEALIDAD.

El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (excepto el cero) por triplicado con un coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 2 %.

3.6.1.2.2 EXACTITUD.

Es la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor nominal. Se evalúa por la siguiente fórmula para cada una de las concentraciones de la curva.

$$\%DEA = \frac{C_{\text{nominal}} - C_{\text{experimental}}}{C_{\text{nominal}}} \times 100$$

El valor de desviación absoluta (DEA) debe ser menor al 3 %.

3.6.1.2.3 PRECISIÓN.

Se determinó con los siguientes parámetros:

REPETIBILIDAD

Se evaluó mediante el coeficiente de variación de las tres curvas obtenidas para la linealidad, el cual no debe ser mayor al 3%.

REPRODUCIBILIDAD.

Se evaluó por la preparación independiente de curvas de calibración por triplicado en dos diferentes días. El coeficiente de variación global no debe ser mayor al 3 %.

3.6.2 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA.

Para evaluar la estabilidad de la muestra se preparó la concentración media de la curva de calibración 15 µg/mL, a partir de la solución stock 100 mg/ mL del estándar de referencia de maleato de enalapril.

Tabla 8. Preparación de la solución para la prueba de estabilidad.

A partir de	Alícuota (mL)	A foro con HCl 0.1 N (mL)	Concentración (µg/mL)
Solución stock 100 mg/mL	1.5	10	15

a) Temperatura ambiente/ 3 horas.

Por triplicado se prepara una solución 15 µg/mL de maleato de enalapril a partir de la solución estándar de 100 mg/mL.

En 7 viales se adicionan 1 mL de la solución de maleato de enalapril 15 µg/mL, por cada solución preparada. Se hace la primera corrida cromatográfica, tomando los datos obtenidos como tiempo cero; posteriormente se realiza la corrida cromatográfica a los tiempos de muestreo de: 15, 30, 45, 60, 120 y 180 minutos.

b) 37 ° C/ 3 horas.

Por triplicado se prepara una solución 15 µg/mL de maleato de enalapril a partir de la solución stock de 100 mg/mL y se transfieren las soluciones a un tubo de ensaye (cada una a un tubo distinto), los cuales se someten a un baño de agua a 37 ° C, 1 mL de la solución de cada tubo de ensaye se transfiere a un vial y se realiza la corrida cromatográfica (tiempo cero), se mantiene el resto de la solución en baño de agua. Posteriormente se realiza la corrida cromatográfica a los tiempos de muestreo de: 15, 30, 45, 60, 120 y 180 minutos.

3.6.3 INFLUENCIA DEL FILTRO.

Para la evaluación de la interferencia del filtro se preparó una solución de 15 µg/mL de maleato de enalapril se filtraron por separado 5 mL de la solución 6 veces utilizando membrana de 0.45 µm con adaptación Swinex y se compara la respuesta cromatográfica con la muestra sin filtrar, la respuesta obtenida se considera como el 100% al realizar los cálculos. Considerando las recomendaciones del Método General de Análisis 0291, que indica que el filtro debe ser de material inerte y no causar interferencia significativa del principio activo, además de no interferir en los procedimientos analíticos establecidos.

3.6.4 PERFILES DE DISOLUCIÓN

Los perfiles de disolución de cada producto se realizaron bajo las mismas condiciones experimentales, que se presentan a continuación:

Tabla 9. Condiciones del perfil de disolución.

Condiciones experimentales del perfil de disolución	
Medio de disolución	HCl 0.1 N
Volumen del medio	900 mL
Temperatura	37 °C ± 0.5
Aparato	2 (paletas)
Velocidad	50 rpm
Volumen de muestreo	5 mL
Tiempo de muestreo	3, 6, 9, 12, 15 y 30 min

Procedimiento.

Antes de iniciar el estudio se verificó que el baño del equipo alcanzará el mismo nivel que el medio de disolución de los vasos, para mantener constante y homogénea la temperatura; también se verificaron que las rpm fueran la indicadas.

En cada uno de los vasos se colocaron 900 mL de HCl 0.1 N previamente desgasificado y a 37 °C antes de colocarlos en el disolutor. Se verificó que la temperatura fuera la misma en todos los vasos. Se adicionó una tableta por vaso con una diferencia de tiempo de 1 min para permitir el correcto muestreo. Se tomaron alícuotas de 5 mL de la zona media entre la superficie del medio y la parte superior de la paleta y a 2 cm de la pared del vaso, no se realizó reposición del medio. Las muestras fueron filtradas y analizadas a las condiciones cromatográficas previamente establecidas.

Cálculos para determinar el perfil de disolución:

- a. Graficar las áreas vs las concentraciones de maleato de enalapril para cada punto de la curva patrón, obtener la ecuación de la recta y el coeficiente de correlación.
- b. Calcular la concentración de cada muestra interpolando el área obtenida y determinar la cantidad disuelta en cada tiempo de muestreo en cada vaso.
- c. Calcular el porcentaje disuelto en cada tiempo y determinar el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación porcentual en cada tiempo.
- d. Elaborar la curva del porcentaje disuelto vs tiempo de muestreo.

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

4.1 DETERMINACIÓN DE CONDICIONES CROMÁTOGRAFICAS.

El barrido de la muestra de Maleato de enalapril de 25 µg/mL utilizando como medio de disolución HCl 0.1 N mostró una $\lambda_{\text{máx.}}$ 233.6 nm. Por lo que se leyeron las muestras a 233, 215 y 210 nm para conocer cual tenía una mejor respuesta.

Las observaciones de las variaciones para encontrar las condiciones cromatográficas fueron las siguientes:

Tabla 10. Evaluación de condiciones experimentales de análisis por cromatografía.

FASE MÓVIL / PROPORCIÓN		λ (NM)	T (° C)	OBSERVACIÓN	
SA FOSFATOS 0.05 M pH 3: CH ₃ CN	68:32	233	50	Se observan tres picos que no logran separarse.	
			60	Se observan dos picos con tiempos de retención de 6.725 y 7.425 min que no logran separarse.	
	70:30	215	70		Se observan dos picos con menor tiempo de retención que los observados a 60 ° C que no logran separarse completamente.
					El tiempo de retención disminuye y pero aun no se separan los picos.
					El área de los picos aumenta pero aún no logran separarse.
					No se separan los dos picos.
					Si hay separación, pero ésta es un corta.
80:20					
85:15					
90:10					
KH ₂ PO ₄ pH 4 1mM/ CH ₃ CN:H ₂ O	34:15:1	210	70	Se observa un solo pico con tiempo de retención de 3.8, que es igual al tiempo de retención del enalapril y al HCl 0.1 N	
KH ₂ PO ₄ pH 4 1mM diluida/ H ₃ CN:H ₂ O					
KH ₂ PO ₄ 1mM pH 2.0 / CH ₃ CN	85:15			Se observan dos picos que se separan.	
	90:10			Se observan dos picos separados, con los mismos tiempos de retención que en la proporción 85:15 pero con mayor respuesta tanto en área y altura.	

Se encontró que las mejores condiciones cromatográficas de análisis son las siguientes:

Tabla11. Condiciones experimentales de análisis por cromatografía.

CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS.	
Columna.	Nucleodur 100-5 C18 ec, 250 x 4.6, 5 μ m
Flujo.	0.8 mL/ min
Temperatura.	70 °C
Vol. Inyección.	50 μ L
Tiempo de análisis.	5 min
Longitud de detección.	210 nm
Fase móvil.	SA fosfatos pH 2: ACN (90:10)

A continuación se muestran algunos cromatogramas obtenidos a esas condiciones:

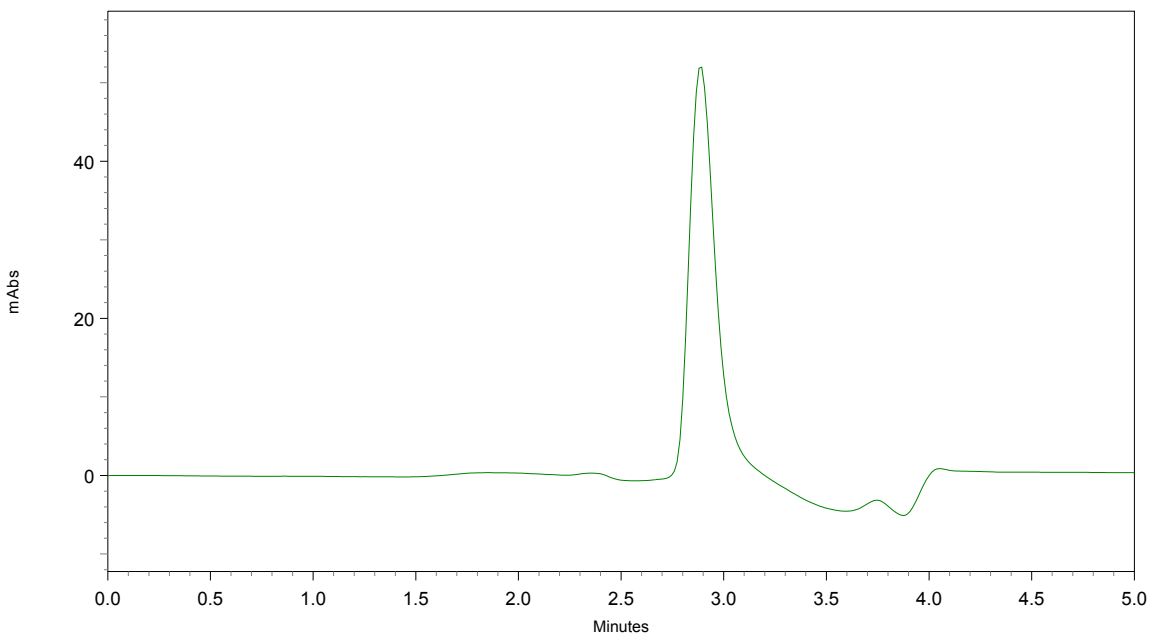


Figura 4. Cromatograma del HCl 0.1 N a pH 1.2

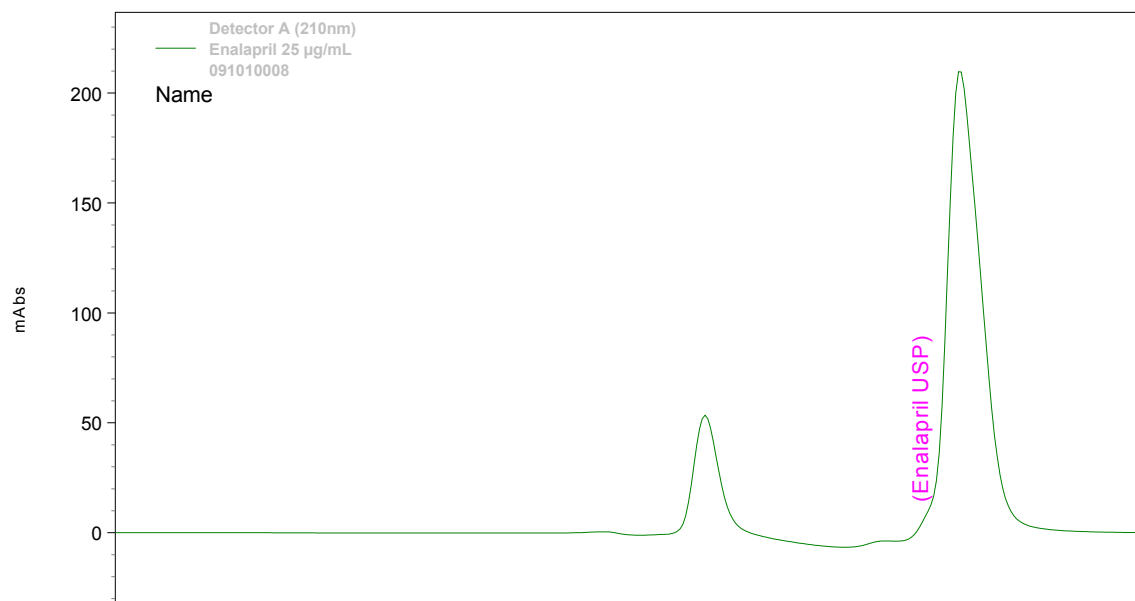


Figura 5. Cromatograma del Estándar de Maleato de enalapril 25 µg/mL en HCl 0.1 N a pH 1.2

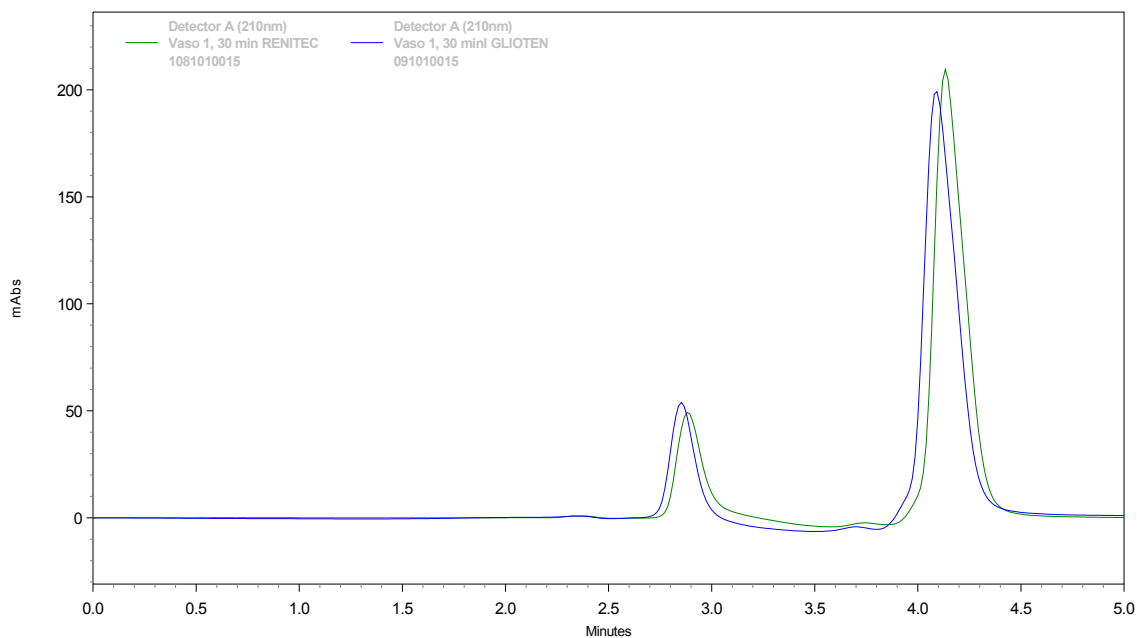


Figura 6. Cromatograma obtenido durante el perfil de disolución del producto innovador (línea verde) y del producto genérico (línea azul) a los 30 minutos

4.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.**4.2.1 VALORACIÓN.**

Inicialmente se realizó la determinación del peso promedio de cada uno de los productos, se presentan los resultados en la siguiente tabla:

Tabla 12. Peso promedio.

	Peso (g)	
Tableta	Innovador	Genérico
Promedio	0,2024	0,2061
DE	0,0014	0,0012
CV%	0,68	0,58

La FEUM, 9ª edición indica que el contenido de cada tableta debe ser no menos del 90 % y no más del 110%. Los resultados son los siguientes:

Tabla 13. Resultados de valoración.

MUESTRA	CONTENIDO (%)
INNOVADOR	101.65
GENÉRICO	101.22

De acuerdo con lo establecido en la FEUM, ambos productos cumplen con el criterio de aceptación, porque ninguno de los productos se encuentra en los límites de aceptación.

4.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

4.3.1 VALIDACIÓN DEL SISTEMA.

En el anexo 1 se muestran con detalle los resultados obtenidos de la validación del sistema. A continuación se muestra de forma concreta una tabla de los parámetros de validación así como los correspondientes criterios de aceptación de la NOM-177-SSA1-1998 y los resultados:

Tabla 14. Parámetros de validación del sistema.

VALIDACIÓN DEL SISTEMA			
PARÁMETROS		CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MEDIO DE DISOLUCIÓN HCl 0.1 N a pH 1.2
LINEALIDAD	Pendiente (m)	N/A	62885,44
	Intercepto (b)	N/A	3844,20
	Coefficiente de correlación (r)	≥ 0.99	1.00
	Error relativo a la regresión	< 2 %	0,07
PRESICIÓN	Coefficiente de variación del factor respuesta	< 2 %	0.82

Los resultados gráficos son los siguientes:

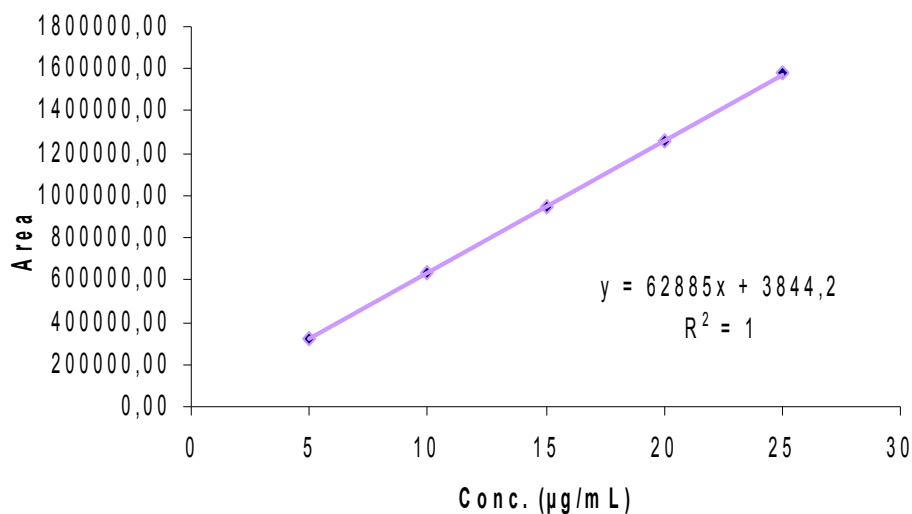


Figura 7. Curva de calibración de maleato de enalapril en HCl 0.1 N a pH 1.2 para la evaluación del sistema.

En la tabla 13, se puede observar que todos los parámetros evaluados para la validación se cumplen, con esto se demuestra que el sistema utilizado, constituido por el equipo de cromatografía es acreditado para el análisis cuantitativo de maleato de enalapril a pH de 1.2.

4.3.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO.

En la siguiente tabla se presentan los resultados de manera concisa, obtenidos en la validación del método; sin embargo los resultados se encuentran desglosados en el anexo 2.

Tabla15. Parámetros de validación del método.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO				
PARÁMETROS		CRITERIO DE ACEPTACIÓN	pH 1.2	
			INNOVADOR	GENÉRICO
LINEALIDAD	Pendiente (m)	N/A	0.9948	0.9784
	Intercepto (b)	N/A	0.2743	0.3935
	Coefficiente de correlación (r)	≥ 0.99	1.00	0.9999
	Error relativo a la regresión	< 3 %	0.55	0.79
EXACTITUD	% DEA	< 3 %	La concentración más baja >3%	La concentración más baja >3%
PRECISIÓN	Repetibilidad (% CV)	< 3 %	< 2%	<1%
	Reproducibilidad (% CV global)	< 3 %	<2%	<1%

La tabla anterior demuestra que el método es lineal y preciso de 5 a 25 µg/mL de maleato de enalapril a pH 1.2 para ambos medicamentos (innovador y genérico), ya que el coeficiente de correlación es mayor a 0.99 y el ERR es menor del 3%.

En cuanto a la precisión se puede observar que tanto la repetibilidad y reproducibilidad los CV son menores al 2% en ambos medicamentos; sin embargo el producto genérico es más preciso en comparación con el producto innovador, ya que el % CV es menor a uno para ambos parámetros.

En cuanto a la exactitud podemos decir que el método es exacto de una concentración de 10 a 25 µg/mL ya que los valores de % DEA son menores al 3 %. Lo cual nos indica que la concentración de 5 µg/mL en HCl 0.1 N no cumple con exactitud tanto para el producto innovador como para el genérico por que presenta % DEA mayor al 3 %.

La gráfica obtenida es la siguiente:

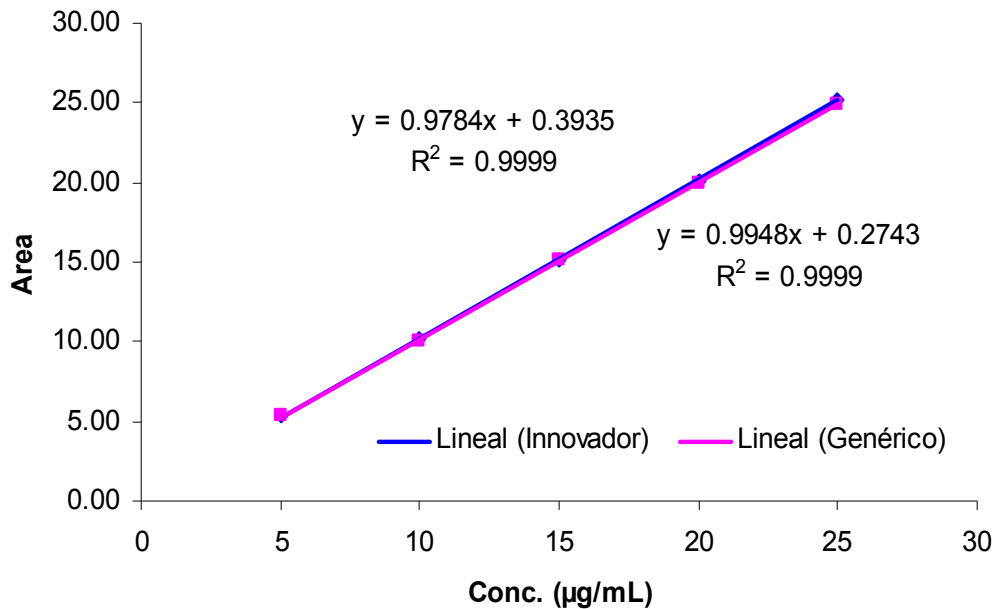


Figura 8. Linealidad del método del producto innovador y genérico.

4.4 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA.

a) A continuación se presentan los datos de estabilidad a temperatura ambiente.

Tabla 16. Estabilidad a temperatura ambiente.

ESTABILIDAD A TEMPERATURA AMBIENTE	
Tiempo (min)	Concentración (µg/mL)
0	15
15	15,0
30	15,0
45	15,0
60	15,0
120	14,9
180	14,9
Promedio	14,97
DE	0,0404
CV %	0,27

b) Datos obtenidos de la prueba de estabilidad a 37 °C.

Tabla 17. Estabilidad a 37 °C

ESTABILIDAD A 37 °C	
Tiempo (min)	Concentración (µg/mL)
0	15
15	15,1
30	15,0
45	14,9
60	15,0
120	15,0
180	15,0
Promedio	14,99
DE	0,0607
CV %	0,40

La NOM 177-SSA-1998, indica que se debe demostrar que la muestra es estable, a la temperatura que se realizó la prueba de disolución y como se puede notar, encontramos que el analito es estable hasta 3 horas al mostrar un CV menor al 2 % en las concentraciones.

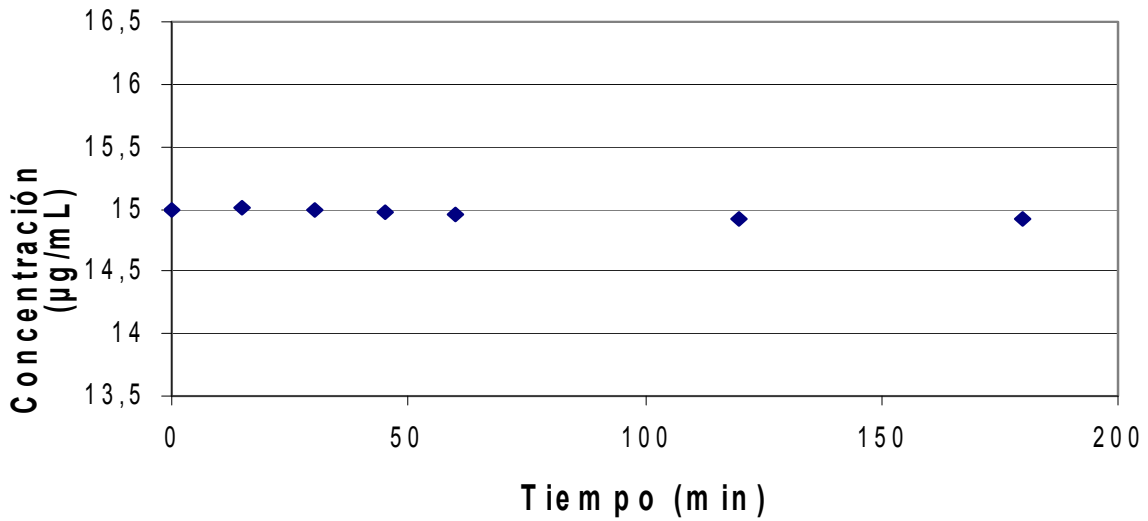


Figura 9. Dispersión de los datos de estabilidad de la muestra a temperatura ambiente.

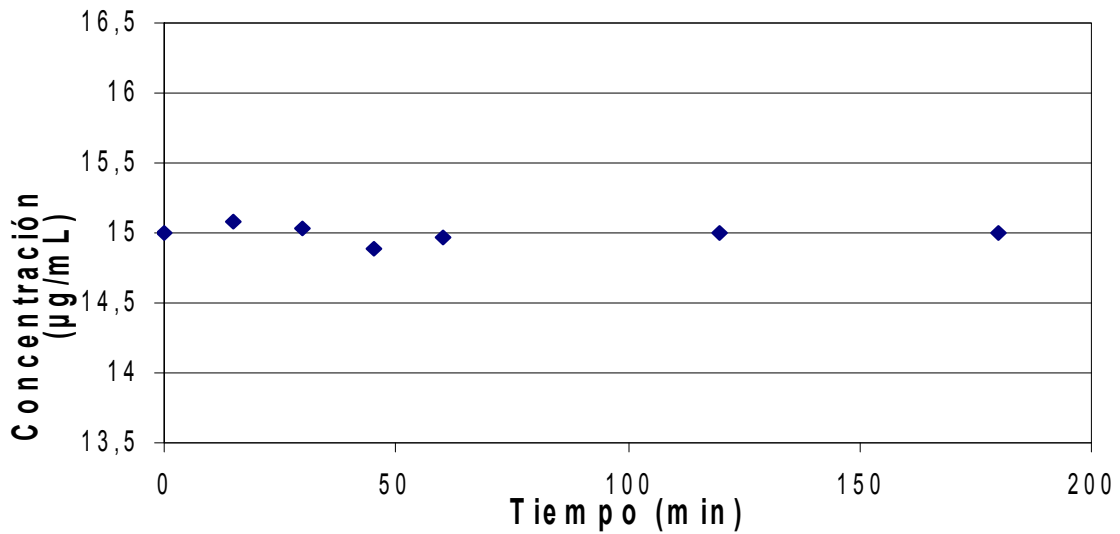


Figura 10. Dispersión de los datos de estabilidad de la muestra a 37 °C.

4.5 INFLUENCIA DEL FILTRO.

Área de la muestra sin filtrar: 1599702 AU *s

Cálculos para obtener el porcentaje retenido:

Área de la solución sin filtrar \longrightarrow 100 %
Área de la solución filtrada \longrightarrow X

$$\% \text{ Retenido por el filtro} = 100 - X$$

Tabla 18. Resultados obtenidos en la determinación de la influencia del filtro.

	% RETENIDO
	0.14
	1.75
	0.59
	0.88
	0.21
	1.00
	0.00
Promedio	0.65

En la tabla anterior se muestra que no hay interferencia significativa entre el fármaco y la membrana ya que el promedio del porcentaje retenido por el filtro es de 0.65 y el límite establecido es del 2%.

4.6 EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN.

4.6.1 PERFIL DE DISOLUCIÓN A pH 1.2.

En la siguiente tabla se compara el promedio de los perfiles obtenidos; y los datos individuales se presentan en el anexo 3.

Tabla 19. Comparación de perfiles de disolución a pH 1.2.

Tiempo (min)	Innovador			Genérico		
	Renitec			Glioten		
	Prom.	DE	%CV	Prom.	DE	%CV
3	29,21	3,74	12,80	54,97	10,44	19,00
6	50,51	4,43	8,77	89,84	9,59	10,67
9	69,74	5,86	8,41	100,21	4,20	4,19
12	86,02	6,12	7,11	102,35	2,93	2,86
15	96,24	5,22	5,42	103,81	2,46	2,37
30	102,37	3,94	3,85	105,21	1,97	1,88

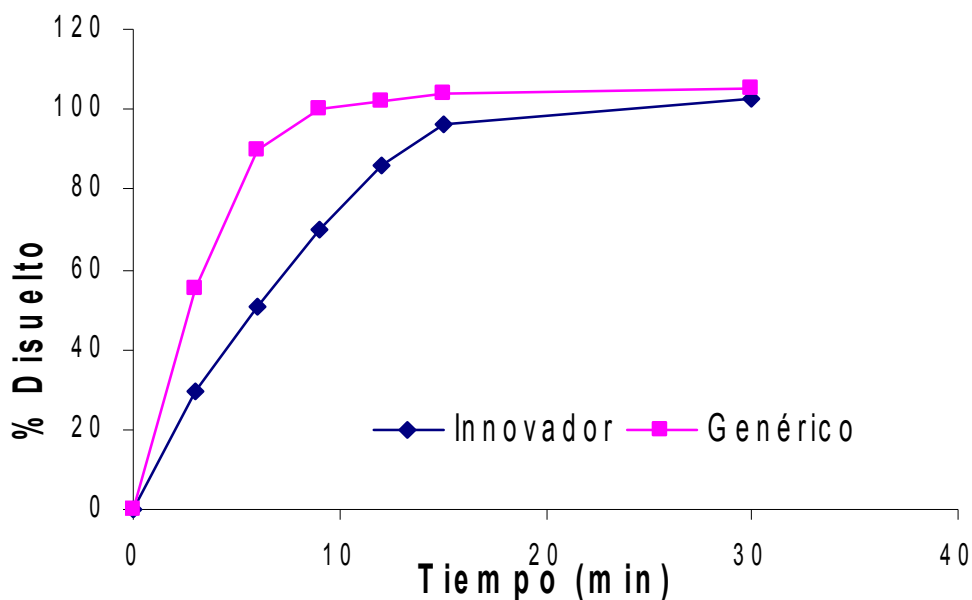


Figura 11. Comparación de perfiles de disolución (promedio) a pH 1.2.

La guía para la industria “Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas” considera que un producto es de *disolución rápida* cuando no menos del 85% de la cantidad marcada de la sustancia se disuelve dentro de 30 minutos, usando el Aparato I de la *Farmacopea estadounidense* (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: (1) 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) tampón de pH 4,5; y (3) tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas. De la figura anterior se puede observar que ambos productos son de disolución rápida a pH 1.2.

El gráfico demuestra el comportamiento de cada una de las formulaciones, nos indica que la disolución del producto innovador es lenta en comparación con la del producto genérico. Ya que 85 % del producto innovador se encuentra disuelto a los 12 minutos y para el producto genérico a los 6 minutos, cabe mencionar que la tableta del producto genérico se desintegraba mucho más rápido que la del producto innovador lo cual nos indica que tal diferencia se debe posiblemente a los proporción de desintegrantes de cada formulación produciendo así una mayor velocidad de disolución para el caso del producto genérico. Esto nos indica que el medio de disolución tiene un efecto en la disolución debido a la formulación, además de que se comporta como un medicamento de rápida disolución al disolverse más del 85 % a los 15 minutos en ambas formulaciones.

En este caso no es necesario determinar el factor de similitud debido a que el maleato de enalapril se considera de disolución rápida pero se realizó el calculo para y se encontró que tiene un valor de 30.93 por lo que no se puede decir que los perfiles sean similares y por lo tanto los productos no son similares estadísticamente.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

- Se validó la metodología analítica para la cuantificación de maleato de enalapril en tabletas de 20 mg a pH 1.2, siendo lineal, preciso y exacto.
- Al comparar el proceso de disolución se encontró que ambos productos de maleato de enalapril de 20 mg a pH de 1.2 son de rápida disolución, se disuelve más del 85 % en los primeros 15 minutos, por lo cuál no es necesario realizar el cálculo para el factor de similitud. Para poder decir que no hay diferencias estadísticas.
- Con lo anterior se puede decir que los medicamentos que contienen maleato de enalapril como único principio activo son de rápida disolución in Vitro a pH 1.2.

ANEXOS

Anexo 1. Validación del sistema.

Tabla 20. Evaluación de linealidad para la validación del sistema.

CONC ($\mu\text{g/mL}$)	AREA				DE	CV %
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Prom		
5	324803	318224	319281	318752,50	3533,0104	1,11
10	635404	634230	631057	632643,50	2248,8002	0,36
15	946503	949650	943407	946528,50	3121,5347	0,33
20	1263878	1260443	1261534	1260988,50	1755,1753	0,14
25	1576438	1580398	1573034	1576716,00	3685,4966	0,23
					Pendiente	62885,44
					Ordenada	3844,20
					r	1,00
					ERR	0,07

Tabla 21. Evaluación de precisión factor respuesta

Factor respuesta			
CONC ($\mu\text{g/mL}$)	Curva 1	Curva 2	Curva 3
5	64960,60	63644,80	63856,20
10	63540,40	63423,00	63105,70
15	63100,20	63310,00	62893,80
20	63193,90	63022,15	63076,70
25	63057,52	63215,92	62921,36
	Promedio	DE	CV %
	63354,82	521,26	0,82

Anexo 2. Validación del método.

Producto Innovador.

Tabla 22. Linealidad y precisión del producto innovador

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Área				DE	CV%
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio		
5	303480	299605	309913	304332,67	5206,6300	1,71
10	595418	584505	594201	591374,67	5980,3438	1,01
15	893852	895886	898064	895934,00	2106,4102	0,24
20	1195820	1197826	1192803	1195483,00	2528,4005	0,21
25	1495721	1493509	1498479	1495903,00	2489,9936	0,17
pendiente	59697,68	60022,58	59514,68	59744,98		
Ordenada	1393	-6072,5	5971,8	430,77		
r	1,0000	0,9999	0,9999	1,0000		
ERR %	0,38	0,76	0,71	0,55		

Tabla 23. Reproducibilidad del método del producto innovador

Conc. Nomina ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración real ($\mu\text{g/mL}$)						Promedio	DE	CV%
	Día 1			Día 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6			
5	5,35	5,29	5,46	5,34	5,34	5,40	5,36	0,0595	1,11
10	10,22	10,04	10,20	10,11	10,09	10,05	10,12	0,0756	0,75
15	15,20	15,23	15,27	14,96	15,04	15,06	15,13	0,1244	0,82
20	20,24	20,27	20,19	20,22	20,30	19,74	20,16	0,2080	1,03
25	25,24	25,20	25,29	25,12	25,16	25,27	25,21	0,0647	0,26

Tabla 24. Exactitud del producto innovador

Conc. Nomina ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración real ($\mu\text{g/mL}$)				DE	% DEA
	curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio		
5	5,35	5,29	5,46	5,36	0,0869	7,30
10	10,22	10,04	10,20	10,15	0,0998	1,53
15	15,20	15,23	15,27	15,23	0,0351	1,56
20	20,24	20,27	20,19	20,23	0,0422	1,16
25	25,24	25,20	25,29	25,24	0,0415	0,97

Producto Genérico.

Tabla 25. Linealidad y precisión del producto genérico

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Área				DE	CV%
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio		
5	301078	298419	300297	299931,333	1366,6947	0,46
10	586394	586183	589756	587444,333	2004,7400	0,34
15	897459	893940	899257	896885,333	2704,5226	0,30
20	1178831	1178758	1173052	1176880,33	3315,6348	0,28
25	1479414	1478040	1476794	1478082,67	1310,5210	0,09
pendiente	58982,18	59036,34	58725,8	58914,7733		
Ordenada	3902,5	1522,9	6944,2	4123,20		
r	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999		
ERR %	0,82	0,64	0,97	0,79		

Tabla 26. Reproducibilidad del método del producto genérico

Conc. Nomina ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración real ($\mu\text{g/mL}$)						Promedio	DE	CV%
	Día 1			Día 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6			
5	5,31	5,27	5,30	5,35	5,35	5,33	5,32	0,0327	0,61
10	10,07	10,07	10,13	10,13	10,12	10,09	10,10	0,0288	0,29
15	15,26	15,20	15,29	14,91	15,14	15,05	15,14	0,1418	0,94
20	19,95	19,95	19,86	19,92	19,93	19,88	19,92	0,0384	0,19
25	24,97	24,95	24,92	24,81	24,68	24,89	24,87	0,1084	0,44

Tabla 26. Exactitud del producto genérico

Conc. Nomina ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración real ($\mu\text{g/mL}$)				DE	% DEA
	curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio		
5	5,31	5,27	5,30	5,29	0,0228	5,83
10	10,07	10,07	10,13	10,09	0,0334	0,88
15	15,26	15,20	15,29	15,25	0,0451	1,67
20	19,95	19,95	19,86	19,92	0,0553	0,39
25	24,97	24,95	24,92	24,95	0,0219	0,22

Anexo 3. Perfil de disolución pH 1.2

Producto innovador.

Tabla 28. Concentración de fármaco disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución del producto innovador.

Tiempo (min)	Concentración (µg/ mL)											
	Vaso No.											
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
3	5,7	7,9	5,7	5,5	6,2	7,9	6,8	6,5	7,3	6,2	5,8	6,3
6	10,8	11,8	10,0	11,7	10,9	10,0	11,0	10,0	11,9	12,4	13,1	11,5
9	14,3	15,8	14,2	14,8	15,9	14,2	14,9	14,6	16,2	17,3	18,2	16,5
12	17,5	19,1	18,1	19,0	18,6	18,1	18,8	18,7	19,4	21,2	22,2	20,3
15	20,2	21,4	20,4	21,1	20,9	20,8	21,3	21,5	21,4	22,6	24,3	23,0
30	22,9	22,3	22,0	22,2	22,2	21,7	23,5	24,0	23,3	23,3	24,3	23,9

Tabla 29. Cantidad de fármaco disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución del producto innovador.

Tiempo (min)	Cantidad de fármaco disuelto (mg)											
	Vaso No.											
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
3	5,2	7,1	5,1	5,0	5,6	7,1	6,1	5,8	6,6	5,6	5,2	5,7
6	9,7	10,6	9,0	10,5	9,8	9,0	9,9	9,0	10,7	11,1	11,8	10,4
9	12,8	14,2	12,7	13,3	14,2	12,7	13,4	13,0	14,5	15,5	16,3	14,8
12	15,6	17,1	16,2	17,0	16,6	16,2	16,8	16,7	17,4	19,0	19,9	18,1
15	18,0	19,1	18,2	18,9	18,7	18,6	19,0	19,2	19,1	20,2	21,6	20,5
30	20,4	19,9	19,6	19,8	19,8	19,4	20,9	21,4	20,8	20,8	21,7	21,3

Tabla 30. % Disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución del producto innovador.

TIEMPO (min)	% Disuelto en cada vaso											
	Vaso No.											
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
3	25,8	35,7	25,7	24,8	28,1	35,5	30,7	29,1	32,8	27,8	26,1	28,4
6	48,3	52,8	45,0	52,7	48,8	45,0	49,5	44,8	53,3	55,4	58,8	51,8
9	64,0	71,0	63,4	66,4	71,1	63,5	66,9	65,2	72,6	77,5	81,6	73,8
12	78,2	85,3	80,8	85,0	83,0	80,9	83,8	83,6	86,8	94,9	99,3	90,5
15	90,0	95,3	90,9	94,3	93,5	92,8	95,0	95,9	95,6	101,1	108,2	102,5
30	101,8	99,7	98,0	98,8	98,8	96,8	104,5	106,9	104,0	104,1	108,5	106,7

Figura 12. Perfil de disolución del producto innovador

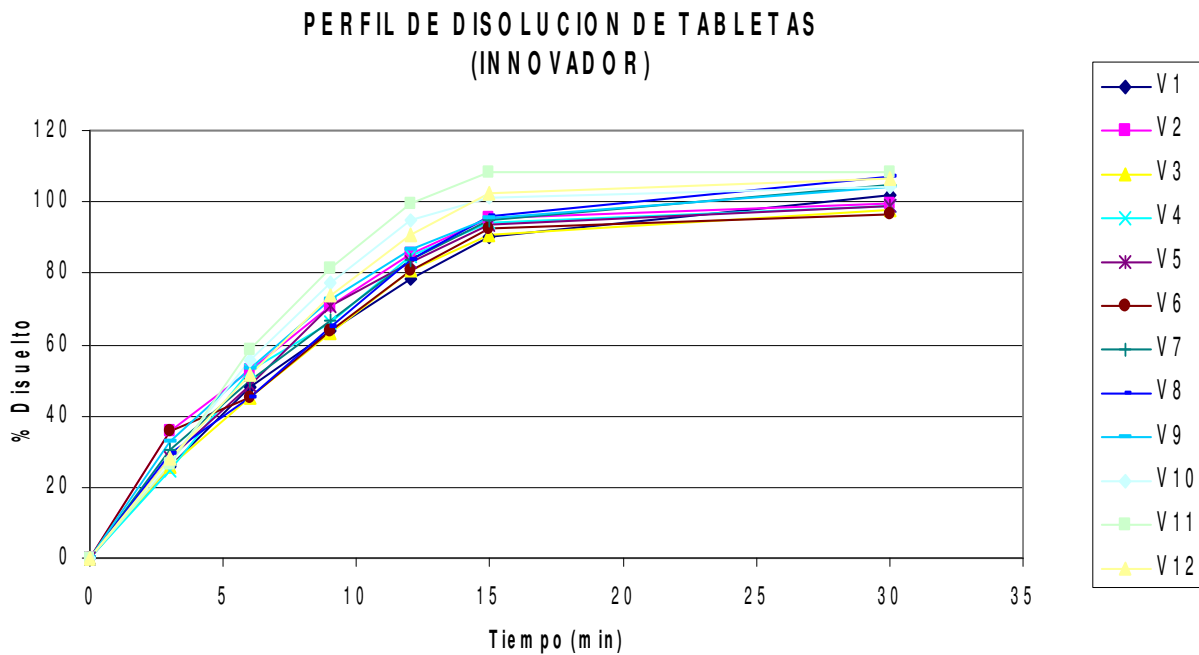
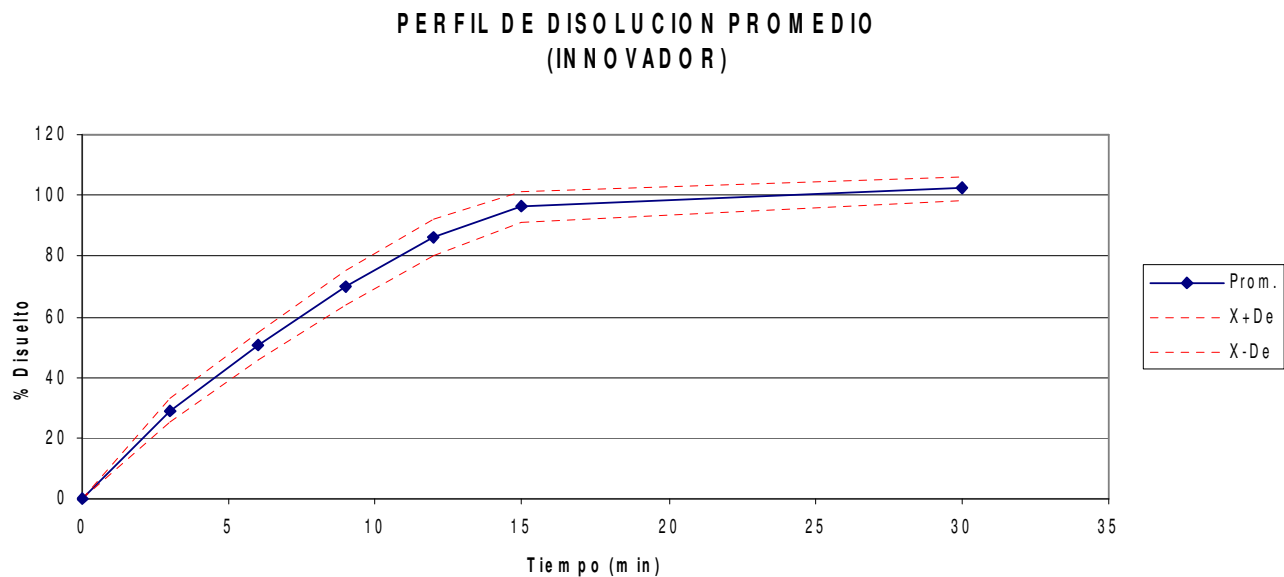


Tabla 31. % Disuelto promedio de los 12 vasos del producto innovador.

Tiempo (min)	% Promedio de los 12 vasos				
	Prom.	X+De	X-De	DE	%CV
3	29,2	32,95	25,5	3,740	12,80
6	50,5	54,95	46,1	4,431	8,77
9	69,7	75,60	63,9	5,862	8,41
12	86,0	92,14	79,9	6,119	7,11
15	96,2	101,46	91,0	5,216	5,42
30	102,4	106,32	98,4	3,944	3,85

Figura 13. Perfil de disolución promedio del producto innovador.

GENÉRICO
Tabla 32. Concentración de fármaco disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución del producto genérico

TIEMPO (min)	Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)											
	Vaso No.											
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
3	15,7	9,7	12,1	9,7	12,5	15,2	12,1	9,5	11,9	12,7	9,8	15,6
6	21,0	19,3	17,3	19,7	16,8	22,9	20,1	20,8	17,8	18,9	22,8	22,8
9	21,8	22,6	20,4	22,8	21,9	23,0	21,7	23,6	21,2	22,8	23,4	22,9
12	22,6	22,7	21,0	23,3	22,4	23,3	22,8	23,6	23,0	22,9	23,1	23,1
15	23,1	22,9	21,9	23,4	22,7	23,4	23,1	24,0	23,9	23,0	23,3	23,2
30	23,1	23,3	22,7	23,5	23,0	23,8	23,8	24,1	24,1	23,1	23,6	23,4

Tabla 33. Cantidad de fármaco disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución, del producto genérico.

Tiempo (min)	Cantidad de fármaco disuelto (mg)											
	Vaso No.											
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
3	14,1	8,7	10,9	8,7	11,2	13,7	10,9	8,6	10,7	11,5	8,8	14,0
6	18,9	17,3	15,5	17,7	15,1	20,6	18,0	18,6	16,0	17,0	20,5	20,5
9	19,6	20,2	18,3	20,4	19,7	20,6	19,5	21,1	19,0	20,4	21,0	20,6
12	20,3	20,3	18,9	20,9	20,1	20,9	20,4	21,2	20,6	20,6	20,7	20,7
15	20,7	20,6	19,6	21,0	20,3	21,0	20,7	21,5	21,4	20,6	20,9	20,8
30	20,8	20,9	20,3	21,1	20,6	21,4	21,4	21,6	21,6	20,7	21,2	21,0

Tabla 34. % Disuelto en cada vaso durante el perfil de disolución del producto genérico.

TIEMPO (min)	% Disuelto en cada vaso											
	Vaso No.											
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
3	70,7	43,5	54,4	43,6	56,2	68,6	54,4	42,9	53,7	57,3	44,0	70,2
6	94,5	86,6	77,5	88,4	75,4	102,9	90,1	93,2	80,0	84,8	102,4	102,3
9	97,8	101,2	91,4	102,2	98,3	103,1	97,5	105,7	95,2	102,2	104,9	102,8
12	101,4	101,6	94,3	104,4	100,6	104,5	102,2	105,8	103,2	102,9	103,6	103,7
15	103,7	102,8	98,0	104,8	101,6	105,2	103,5	107,3	107,0	103,1	104,5	104,2
30	103,8	104,5	101,6	105,5	103,2	106,8	106,8	107,9	108,0	103,4	105,9	105,2

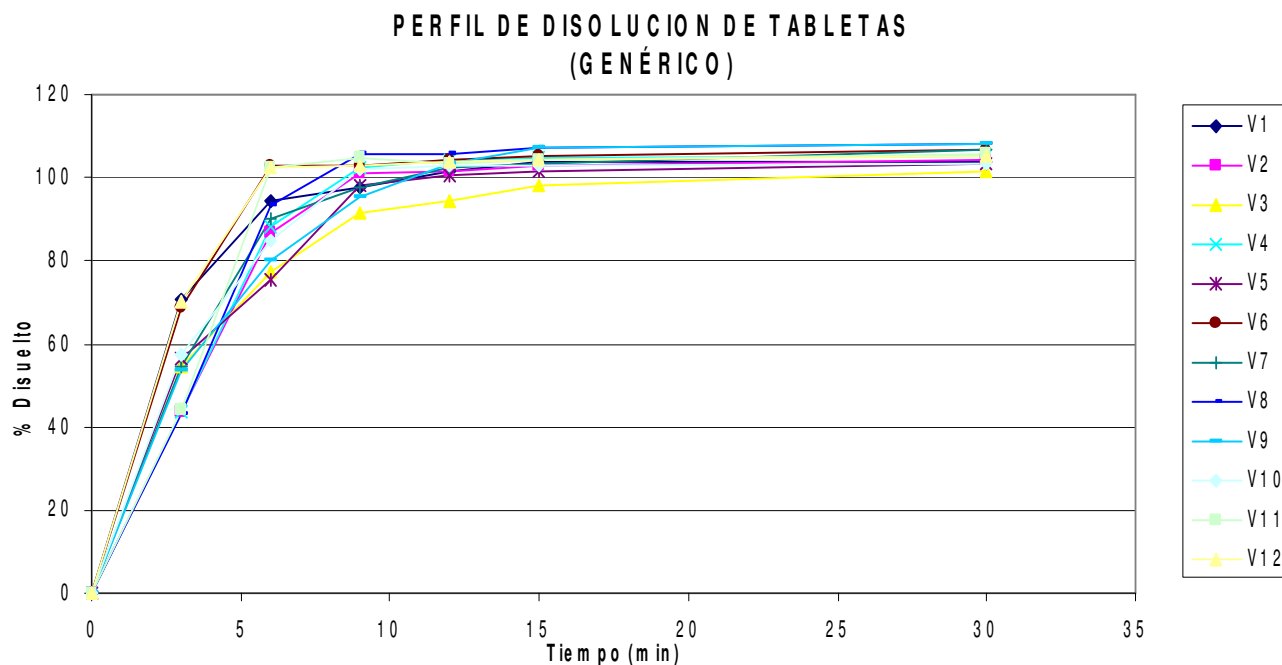
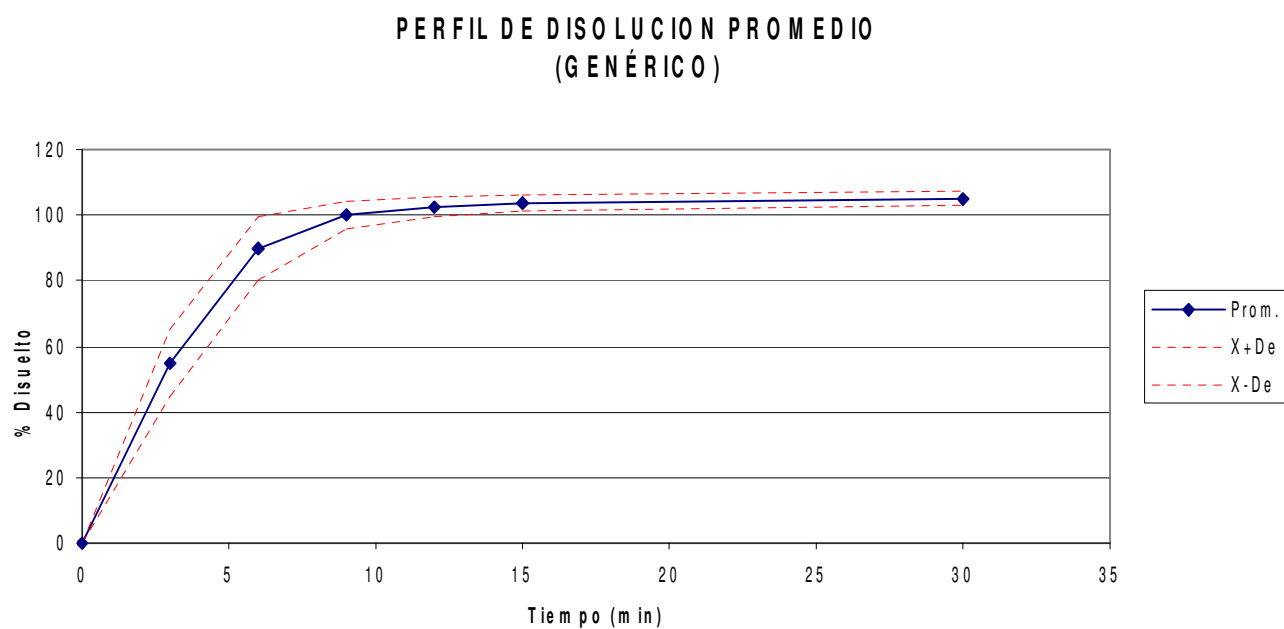
**Figura 14.** Perfil de disolución del producto genérico

Tabla 35. % Disuelto promedio de los 12 vasos del producto genérico

Tiempo (min)	% Promedio de los 12 vasos				
	Prom.	X+De	X-De	DE	%CV
3	55,0	65,41	44,5	10,446	19,00
6	89,8	99,43	80,3	9,588	10,67
9	100,2	104,41	96,0	4,202	4,19
12	102,3	105,28	99,4	2,928	2,86
15	103,8	106,27	101,4	2,456	2,37
30	105,2	107,19	103,2	1,979	1,88

**Figura 15.** Perfil de disolución promedio del producto genérico

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Amidon, G. L., H. Lennernäs, V. P. Shah, and J. R. Crison, _A Theoretical Basis For a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability [Una base teórica para una clasificación de drogas biofarmacéuticas: la correlación de la disolución del producto in vitro y la biodisponibilidad in vivo] *Pharmaceutical Research*, 12: 413-420 (1995).
- 2 Ede Ki T. Johns Ton A, Li Kam Wa E.et al: Enalapril pharmacokinetics and ACE inhibition, following single and chronic arol dosing. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 34(3): 142-146
- 3 FDA. Guidance for Industry, Dissolution Testing of immediate release solid oral dosage forms. Departmentof Health and Human services, Food and drugs administration, Center for drug Evaluation and research (CDER) August. 1997
- 4 Farmacopea de los Estados Unidos. USP 28. United States Pharmacopeical. EUA. 730-737
- 5 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9^a edición. México 2008. 1665-1666, 2158, 301-308.
- 6 García S., Hernández M., Najera B., Comparación de la calidad de tabletas de patente, genéricas y elaboradas por el Sector Salud para el control de diabetes. *CIENCIA UANL*, vol. VII, N. 2. Abril – Junio 2004, p 184-185.
- 7 Gennaro Alonso R., Remington Farmacia. Tomo II 20a ed. Ed. Panamericana, Argentina Buenos Aires. 2003, 764-777.
- 8 Gikas S., Tsopeles F., Costas G, Dimitrakopoulo J, Livadara T, Archontak H, Tsantili-Kakoulidou A. Chromatographic behavior of zwitterionic enalapril—Exploring the conditions for lipophilicity assessment. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 48 (2008) 739–743
- 9 Gomez HJ, Clirillo VJ & Irvin JD: Enalapril:a review of human pharmacology *Drugs* 1985; 30(supl):12-24
- 10 Goodman and Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica, 9^a edición, Vol. 1. ed. Mc Graw Hill Interamericana, México, DF. 1998, 785-807

- 11 Gu Q, Chen X, Zhong D, Wang Y. Simultaneous determination of enalapril and enalaprilat in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 813 (2004) 337–342
- 12 Marc D, Dias dos Santos L, Martins L. E. Stability and *in vitro* release profile of enalapril maleate from different commercially available tablets: Possible therapeutic implications. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 47 (2008) 934–937
- 13 Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Secretaria de Salud.
- 14 Piyush B. S, Singh S. Study of forced degradation behavior of enalapril maleate by LC and LC–MS and development of a validated stability-indicating assay method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 46 (2008) 113–120
- 15 Propuesta de proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2004. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas (Modificada a la NOM-177-SSA1-1998 publicada en el diario oficial de la federación el 7 mayo de 1999)
- 16 Rodríguez C.R. *Vademécum académico de medicamentos*. 4a ed. Mc Graw Hill. México 2005, 278-279.
- 17 Ulm EH, Hichens M. Gomez HJ et al Enalapril maleate and lysine analogue (MK-521): disposition in man. *Br J Clin Pharmacol*, 1982; 14:57-362
- 18 Villalobos S. N. Estudio comparative de perfiles de disolución en tabletas de maleato de enalapril a diferentes pH's. Facultad de Química, UNAM. 2007
- 19 Vogelpoel H., Welink J. Amidon G., Biowaiver Monographs for immediate – Release-solid oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Dta: Verapamil Hydrochloride, propranolol Hydrochloride and Atenolol, *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 93, N. 8. August 2004, 1945-1956

- 20 Waiver of in vivo Bioavailability and bioequivalence studies for immediate-releases solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. FDA. Guidance for Industry, Department of Health and Human Services, Food and drugs administration, center for rug Evaluation and research (CDER), August 2000.
- 21 Del Rivero R. L.; Fuentes N. I. y otros. Laboratorio de biofarmacia. Facultad de Química. UNAM. México, 2009. p12-13, 19-20.