



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

**Estudio de perfiles de disolución
de cápsulas de venlafaxina, liberación
prolongada**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

Miguel Ángel Cervantes Saavedra



México, D. F.

2020



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:	Dra. Inés Fuentes Noriega
VOCAL:	Dra. Blanca Estela Rivero Cruz
SECRETARIO:	M en F. Luis Jesus García Aguirre
1er. SUPLENTE:	Dr. Juan Luis Gutiérrez Vélazquez
2do. SUPLENTE:	M. en C. Kenneth Rubio Carrasco

Sitio donde se desarrolló el proyecto:

Laboratorio 113. Edificio E
Facultad de Química UNAM

Asesor

Supervisor técnico

Dra. Inés Fuentes Noriega

M. en C. Kenneth Rubio Carrasco

Sustentante

Miguel Ángel Cervantes Saavedra



AGRADECIMIENTOS

Al proyecto: PAPIIT IT 2014

A la Universidad Nacional Autónoma de México por otorgarme el privilegio de pertenecer a esta gran institución, de convertirse en mi segundo hogar y poder concluir mi objetivo académico al recibir una educación de calidad. A la Facultad de Química por los conocimientos adquiridos dentro y fuera de sus aulas, que al final se convirtieron en valiosas herramientas para mi desarrollo personal y profesional.

De manera muy especial a la Dra. Inés Fuentes Noriega y a la M. en C. Kenneth Rubio Carrasco por brindarme la oportunidad de trabajar con ellas dentro de su laboratorio, por guiarme en la realización de este proyecto, pero sobre todo por brindarme su amistad.

A la Dra. Blanca Estela Rivero Cruz y al M en F. Luis Jesus García Aguirre por el tiempo dedicado para revisar y corregir este trabajo. Gracias por sus valiosos comentarios.



ÍNDICE

LISTA DE TABLAS	5
LISTA DE GRÁFICAS	6
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE FORMULAS QUÍMICAS.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1 Depresión.....	3
2.2 Venlafaxina	4
2.2.1 Generalidades	4
2.2.2 Propiedades farmacológicas	5
2.2.3 Mecanismo de acción	5
2.2.4 Farmacocinética	7
2.2.5 Interacciones	7
2.2.6 Contraindicaciones y precauciones	8
2.3 Sistemas de liberación de fármacos.....	9
2.4 Sistemas de liberación modificada.....	10
2.5 Medicamentos genéricos.....	13
2.5.1 Comercialización de un medicamento genérico	13
2.6 Disolución	14
2.6.1 Factores que afectan el proceso de disolución	17
2.6.2 Factor de similitud f_2	20
2.7 Sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS).....	21
3 OBJETIVO.....	23
3.1 Objetivos particulares.....	23
4 DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	24
4.1 Reactivos, materiales, instrumentos y equipos	24
4.2 Validación del método analítico para la cuantificación de Venlafaxina por cromatografía de líquidos	25
4.3 Preparaciones de soluciones	26
4.3.1 Medio de disolución	26
4.3.2 Solución amortiguadora de fosfatos pH 3.0.....	26
4.3.3 Preparación de las soluciones para evaluar la linealidad del sistema	26
4.3.4 Preparación de soluciones para la evaluación de filtros	28
4.3.5 Preparación de las soluciones para evaluar la linealidad del método	28
4.4 Validación	29
4.4.1 Adecuabilidad del sistema	29
4.4.2 Linealidad del sistema	29
4.4.3 Linealidad del método.....	30
4.4.4 Evaluación del filtro.....	30
4.4.5 Precisión del sistema.....	31
4.4.6 Exactitud del método	31
4.4.7 Precisión del método	31
4.4.7.1 Repetibilidad	31
4.4.7.2 Reproducibilidad	32
4.4.8 Estabilidad de la muestra analítica	32
4.4.8.1 Estabilidad de venlafaxina a temperatura ambiente	32
4.4.8.2 Estabilidad de venlafaxina en refrigeración	32
4.4.8.3 Estabilidad de venlafaxina a 37° C	32
4.4.9 Selectividad	33
4.5 Perfiles de disolución	33
4.6 Pruebas de control de calidad	36
4.6.1 Valoración.....	36
4.6.2 Uniformidad de dosis	37



4.6.2.1	Uniformidad de contenido	37
5	RESULTADOS.	39
5.1.	Validación del método analítico.....	39
5.2.	Evaluación de los parámetros de desempeño	39
5.2.1.	Adecuabilidad del sistema	39
5.2.2.	Linealidad	40
5.2.2.1.	Linealidad del sistema	40
5.2.2.2.	Linealidad del método.....	42
5.2.3.	Evaluación del filtro.....	44
5.2.4.	Precisión del sistema	44
5.2.5.	Exactitud del método	45
5.2.6.	Precisión del método	46
5.2.6.1.	Repetibilidad	46
5.2.6.2.	Reproducibilidad	46
5.2.7.	Estabilidad de la muestra analítica	51
5.2.7.1.	Estabilidad de venlafaxina a temperatura ambiente	52
5.2.7.2.	Estabilidad de venlafaxina en refrigeración.....	52
5.2.7.3.	Estabilidad de Venlafaxina a 37° C.....	53
5.2.8.	Selectividad	56
5.3.	Perfiles de disolución	57
5.4.	Pruebas de control de calidad	67
5.4.1.	Valoración.....	67
5.4.2.	Uniformidad de dosis	67
5.4.2.1.	Uniformidad de contenido	67
6.	Conclusiones.	69
7.	Bibliografía.....	70
8.	Anexos.....	76
Anexo I	Validación de métodos analíticos	76
Anexo 2	Monografía Venlafaxina ⁴⁵	80



LISTA DE TABLAS

No.	Nombre	Página
Tabla 2.1	Ventajas de las formas de dosificación de liberación prolongada.	12
Tabla 4.1	Condiciones cromatográficas del método analítico para evaluar disolución.	26
Tabla 4.2	Condiciones para evaluar el perfil de disolución en cápsulas de venlafaxina	34
Tabla 4.3	Criterios de aceptación para el perfil de disolución	35
Tabla 4.4	Condiciones cromatográficas del método analítico para evaluar valoración y uniformidad de dosis	36
Tabla 4.5	Cálculo de valor de aceptación (VA)	38
Tabla 5.1	Condiciones cromatográficas del método analítico para evaluar perfiles de disolución de venlafaxina	39
Tabla 5.2	Evaluación del sistema	40
Tabla 5.3	Resultados obtenidos al evaluar la lineal y precisión del sistema	41
Tabla 5.4	Parámetros estadísticos de la regresión lineal del sistema	41
Tabla 5.5	Datos obtenidos para evaluar la linealidad del método para cuantificar venlafaxina en el medicamento de referencia	42
Tabla 5.6	Datos obtenidos para evaluar la linealidad del método para cuantificar venlafaxina en el medicamento de prueba	43
Tabla 5.7	Parámetros estadísticos de la regresión lineal: método para cuantificar venlafaxina	43
Tabla 5.8	Datos obtenidos para evaluar el filtro	44
Tabla 5.9	Resultados obtenidos para evaluar la precisión del sistema	45
Tabla 5.10	Resultados para evaluar la exactitud del método en el medicamento de referencia	45
Tabla 5.11	Resultados para evaluar la exactitud del método en el medicamento de prueba	46
Tabla 5.12	Datos obtenidos para evaluar la repetibilidad del método analítico en el medicamento de referencia	47
Tabla 5.13	Datos obtenidos para evaluar la repetibilidad del método analítico en el medicamento de prueba	48
Tabla 5.14	Precisión intermedia del método analítico, medicamento de referencia	49
Tabla 5.15	Precisión intermedia del método analítico, medicamento de prueba	50
Tabla 5.16	Estabilidad de las muestras de venlafaxina a temperatura ambiente	52
Tabla 5.17	Resultados de la estabilidad de venlafaxina en refrigeración	53
Tabla 5.18	Resultados de la estabilidad de venlafaxina a 37°C	54
Tabla 5.19	Respuesta analítica a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de referencia.	58
Tabla 5.20	Respuesta analítica a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de prueba replica 1	58
Tabla 5.21	Respuesta analítica a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de prueba replica 2.	59



CONTINUACIÓN LISTA DE TABLAS

Tabla 5.22	Porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de referencia.	60
Tabla 5.23	Porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de prueba replica 1	60
Tabla 5.24	Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento de referencia	61
Tabla 5.25	Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento de prueba replica 1	61
Tabla 5.26	Datos para el calculo del valor del factor de similitud (f_2). Replica 1	63
Tabla 5.27	Porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de prueba replica 2	64
Tabla 5.28	Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento de prueba replica 2	64
Tabla 5.29	Datos para el calculo del valor del factor de similitud (f_2). Replica 2	66
Tabla 5.30	Datos obtenidos en el ensayo de valoración	67
Tabla 5.31	Uniformidad de contenido de las cápsulas de venlafaxina	68

LISTA DE GRÁFICAS

No.	Nombre	Página
Gráfica 5.1	Linealidad del sistema para cuantificar venlafaxina	41
Gráfica 5.2	Linealidad del método para cuantificar venlafaxina en el medicamento de referencia	42
Gráfica 5.3	Linealidad del método para cuantificar venlafaxina en el medicamento de prueba	43
Gráfica 5.4	Porcentaje disuelto de cada unidad de dosis respecto al tiempo. Medicamento de referencia	61
Gráfica 5.5	Porcentaje disuelto de cada unidad de dosis respecto al tiempo. Medicamento de prueba replica 1	61
Gráfica 5.6	Perfil de disolución promedio por cada tiempo de muestreo. Medicamento de referencia	62
Gráfica 5.7	Perfil de disolución promedio por cada tiempo de muestreo. Medicamento de prueba replica 1.	62
Gráfica 5.8	Comparación de los perfiles de disolución promedio por cada tiempo de muestreo. Producto de referencia vs Replica 1	63
Gráfica 5.9	Porcentaje disuelto de cada unidad de dosis respecto al tiempo, medicamento de prueba replica 2	65
Gráfica 5.10	Porcentaje disuelto promedio por cada tiempo de muestreo. Medicamento de prueba. Replica 2	65
Gráfica 5.11	Comparación de los perfiles de disolución promedio por cada tiempo de muestreo. Producto de referencia vs Replica 2	66



LISTA DE FIGURAS

No.	Nombre	Página
Figura 2.1	Fórmula desarrollada de venlafaxina	4
Figura 2.2	Mecanismo de acción de venlafaxina. Su mayor selectividad en el bloqueo de NA y 5-HT es responsable de su mayor seguridad y menor número de efectos adversos ⁵⁰	6
Figura 2.3	Representación gráfica de los niveles plasmáticos en diferentes sistemas de liberación.	11
Figura 2.4	Equipo de disolución.	16
Figura 2.5	Métodos mas utilizados en la de prueba de disolución	17
Figura 2.6	Sistema de clasificación Biofarmacéutico (BCS).	21
Figura 4.1	Preparación de las soluciones para evaluar la linealidad del sistema	27
Figura 5.1	Cromatograma típico de una solución de Venlafaxina (85.7 µg/mL)	40
Figura 5.2	Cromatograma correspondiente a una solución de venlafaxina almacenada durante 2 horas a temperatura ambiente	54
Figura 5.3	Cromatograma correspondiente a una solución de venlafaxina almacenada durante 48 horas a temperatura ambiente	54
Figura 5.4	Cromatograma correspondiente a una solución de venlafaxina almacenada durante 2 horas en refrigeración	55
Figura 5.5	Cromatograma correspondiente a una solución de venlafaxina almacenada durante 48 horas en refrigeración	55
Figura 5.6	Cromatograma correspondiente a una solución de venlafaxina almacenada durante 2 hora a 37°C	55
Figura 5.7	Cromatograma correspondiente a una solución de venlafaxina almacenada durante 48 horas a 37°C	55
Figura 5.8	Cromatograma correspondiente a una solución blanco.	56
Figura 5.9	Cromatograma correspondiente a una solución de referencia de venlafaxina a una concentración de 83 µg/ mL.	56
Figura 5.10	Cromatograma correspondiente a una solución del medicamento de referencia de venlafaxina.	57
Figura 5.11	Cromatograma correspondiente a una solución del medicamento de prueba de venlafaxina	57



LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	NOMBRE
μg	Microgramo
mg	Miligramo
g	Gramo
mL	Mililitro
min	Minuto
UV	Ultravioleta
DER	Desviación estándar relativa
CV	Coefficiente de variación
β_0	Ordenada al origen
β_1	Pendiente de la recta
r	Coefficiente de correlación
r^2	Coefficiente de determinación
ERR	error relativo debido a la regresión
ABC	Área bajo la curva
s	Desviación estándar
\bar{y}	Media aritmética
% Ret	Porcentaje relativo
t_R	Tiempo de retención
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
FDA	Administración de Alimentos y Medicamento de Estados Unidos
GPM	Buenas Prácticas de Manufactura
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
UV	Ultra Violeta
DAD	Arreglo de diodos

LISTA DE FORMULAS QUÍMICAS

FORMULAS QUÍMICAS	NOMBRE
CH_3CN	Acetonitrilo
H_3PO_4	Ácido fosfórico
MeOH	Metanol
H_2O	Agua



1. INTRODUCCIÓN.

La depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés, sentimiento de culpa, falta de autoestima, sensación de cansancio, falta de concentración y trastornos del sueño o del apetito, puede causar gran sufrimiento y alterar las actividades laborales, escolares y familiares.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que afecta a más de 350 millones de personas en todo el mundo y puede convertirse en un problema de salud serio, especialmente cuando es de larga duración y de intensidad moderada o grave. En el peor de los casos puede llevar al suicidio.

El clorhidrato de venlafaxina es un derivado bicíclico de feniletilamina, químicamente conocido como clorhidrato de 1- [2- (dimetilamino)-1-(4- metoxifenil)etil] ciclohexanol. Es un antidepresivo novedoso. Los estudios preclínicos han demostrado que venlafaxina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina neuronal y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina.

Las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada, que contienen perlas esféricas, están formuladas para la administración oral una vez al día, ofreciendo mayor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

Los estudios de disolución *in vitro* son relevantes para la predicción del rendimiento *in vivo* de los productos, permitiendo evaluar en forma rápida las características del principio activo a través de la velocidad a la cual se libera a partir de la forma farmacéutica que lo contiene, lo cual permite predecir, con cierta exactitud, la disponibilidad fisiológica.

Hoy en día la incorporación en el mercado farmacéutico de los medicamentos genéricos presenta un interés relevante, ya que el costo de un tratamiento con estos fármacos suele ser inferior al tratamiento con otros productos.

Para poder comercializar medicamentos genéricos, se debe contar con evidencia científica basada en estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* (estudios de bioequivalencia) o *in vitro* (perfiles de disolución), que demuestren que el medicamento



genérico es similar al medicamento innovador. En México, la Norma Oficial Mexicana NOM- 177-SSA1-2013, establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, así como los requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Por otra parte la Guía de estudios de Bioequivalencia de medicamentos sólidos orales de liberación modificada, establece los criterios para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos sólidos orales de liberación modificada.

En México la FEUM aun no describe la prueba para obtener el perfil de disolución para la cuantificación de venlafaxina en cápsulas de liberación prolongada que contienen perlas esféricas, por lo que se recurrió a la edición 40 de la USP para comparar el porcentaje disuelto de dos formulaciones sólidas de venlafaxina de 75 mg, empleando como medicamento de referencia Eflexor® XR.

Adicionalmente se realizaron las pruebas de valoración y de uniformidad de dosis como parte del control de calidad de los productos.



2. ANTECEDENTES.

2.1 Depresión

La depresión es un trastorno mental frecuente en todo el mundo y se calcula que afecta a más de 300 millones de personas. La depresión se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración ⁵¹.

La tristeza es sólo una pequeña parte de la depresión, existen varios factores que son resultado de interacciones complejas entre factores sociales, psicológicos y biológicos. La depresión puede ocurrir a cualquier edad y al mismo tiempo que otras enfermedades médicas graves, como diabetes, cáncer y enfermedades cardíacas, la depresión puede empeorar estas enfermedades o viceversa. No todas las personas tienen los mismos síntomas. La cantidad de síntomas, su gravedad, su frecuencia y su duración varían de una persona a otra y pueden depender de la enfermedad que tengan. Los síntomas también pueden variar dependiendo de la etapa de la enfermedad ³³.

Hay varios tipos de trastornos depresivos, dependiendo del número y de la intensidad de los síntomas, los episodios depresivos pueden clasificarse como leves, moderados o graves. Las personas con episodios depresivos leves tendrán alguna dificultad para seguir con sus actividades laborales y sociales habituales, aunque probablemente no las suspendan completamente. En cambio, durante un episodio depresivo grave es muy improbable que el paciente pueda mantener sus actividades sociales, laborales o domésticas si no es con grandes limitaciones ¹⁰.

Aunque hay tratamientos eficaces para la depresión, más de la mitad de los afectados en todo el mundo no recibe esos tratamientos. Entre los obstáculos a una atención eficaz se encuentran la falta de recursos y de personal sanitario capacitados, además de la estigmatización de los trastornos mentales y la evaluación clínica inexacta. Las personas con depresión a menudo no son correctamente diagnosticadas ⁵¹.

Los antidepresivos son los medicamentos que se usan para tratar la depresión. Pueden ayudar a mejorar la forma en que el cerebro utiliza ciertas sustancias químicas que controlan el estado de ánimo o el estrés.

Hay varios tipos de antidepresivos:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
- Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)



- Antidepresivos tricíclicos (ATC)
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Mientras más temprano se comienza el tratamiento, más eficaz será. La mayoría de los adultos ven una mejora en sus síntomas al ser tratados con medicamentos antidepresivos, psicoterapia (terapia de diálogo) o una combinación de ambos ³³.

2.2. Venlafaxina

2.2.1 Generalidades

Venlafaxina es el nombre común del compuesto Ciclohexanol,1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)-etil]-,clorhidrato, es un antidepresivo bicíclico, inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, que se usa para tratar la depresión y trastornos ansiolíticos, su fórmula condensada es $C_{17}H_{27}NO_2$, HCl cuyo peso molecular 312.87 g/mol. La estructura molecular se ilustra en la **Figura 2.1** ^{32, 37}.

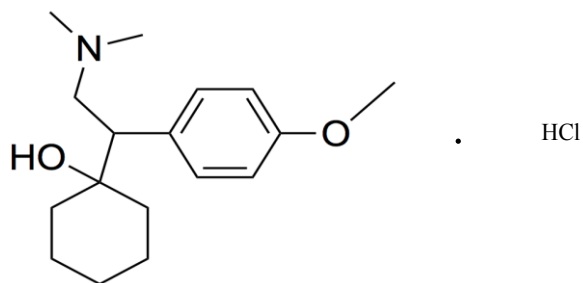


Figura 2.1. Fórmula desarrollada de Venlafaxina

La venlafaxina es extremadamente insoluble ($267 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ en agua a 25°C), y por esta razón se administra por vía oral como su sal de cloruro. La venlafaxina se comercializó en 1993 como una forma de liberación inmediata (IR) "EFFEXOR®" y desde 1997 como una formulación de liberación prolongada (ER), "EFFEXOR® XR" aprobada por la FDA. Ha sido incluido entre los 10 medicamentos antidepresivos más recetados en los Estados Unidos en 2017 ^{32,37}.

En México la COFEPRIS señala al medicamento Effexor®, como el producto de referencia para realizar pruebas de intercambiabilidad⁹.



La formulación de liberación prolongada se ha desarrollado como una alternativa a la liberación inmediata, debido a la alta solubilidad del clorhidrato de venlafaxina (572 mg mL^{-1} en agua a 25°C)⁴⁴.

Esta clasificado de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) como un fármaco de clase 1, con alta solubilidad acuosa y biodisponibilidad cercana a 1. Tiene una vida media de eliminación relativamente corta de 5 h, por lo que requiere dos dosis al día, que a menudo conduce al incumplimiento del paciente⁴⁸.

2.2.2 Propiedades farmacológicas

La venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de serotonina por algunos receptores serotoninérgicos, pero a diferencia de los inhibidores selectivos, también inhibe la recaptación de norepinefrina. Es un antidepresivo bicíclico que no guarda relación estructural con los antidepresivos tricíclicos ni tetracíclicos. Se considera que su efecto antidepresor está asociado a su capacidad de potenciar la actividad neurotransmisora en el sistema nervioso central^{35,49}.

Se considera que actúan con más rapidez que otros antidepresivos y es más eficaz en el tratamiento de la depresión resistente a los antidepresivos clásicos. Se absorbe bien en el tubo digestivo y cuando se usan formulaciones de liberación prolongada alcanza concentraciones máximas en 5.5 h. Se metaboliza en el hígado, donde se produce O-desmetilvenlafaxina (metabolito activo) y se elimina en la orina y heces^{2,23}.

2.2.3 Mecanismo de acción

La venlafaxina y su metabolito activo, ejercen sus efectos antidepresivos al inhibir la recaptación de serotonina y norepinefrina^{13,21}.

El bloqueo de la recaptación de la serotonina es mayor que el de la norepinefrina *in vivo*, la venlafaxina muestra una afinidad mayor hacia ciertos receptores de 5-HT, aunque no se conoce muy bien el mecanismo de estas interacciones. La venlafaxina se diferencia de los antidepresivos tricíclicos en que no tiene ninguna actividad sobre los receptores histamínicos, muscarínicos o α -adrenérgicos, lo que le permite estar libre de los efectos



cardiovasculares asociados a estos antidepresivos. A pesar de su falta de actividad sobre los receptores muscarínicos, la venlafaxina sigue mostrando algunos efectos secundarios de tipo anticolinérgico. Tanto la venlafaxina como su principal metabolito están desprovistos de actividad inhibidora de la monoaminoxidasa (MAO) (**Figura 2.2**)^{22,43,50}.

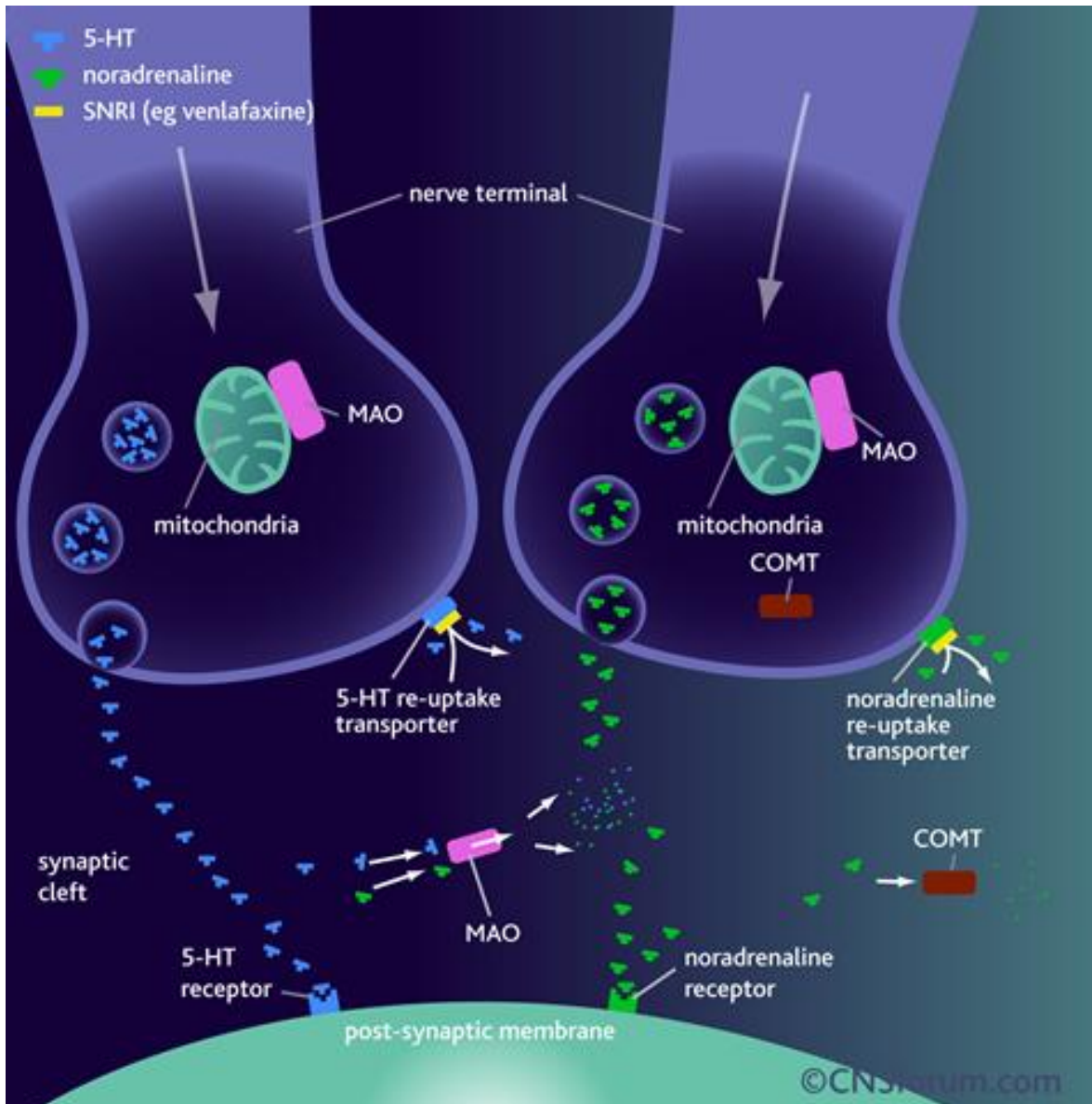


Figura 2.2 Mecanismo de acción de venlafaxina. Su mayor selectividad en el bloqueo de NA y 5-HT es responsable de su mayor seguridad y menor número de efectos adversos⁵⁰.



2.2.4 Farmacocinética

Después de su administración oral, la venlafaxina se absorbe muy bien por el tracto gastrointestinal, sin que los alimentos tengan ningún efecto sobre su absorción o la formación de su metabolito activo, la o-desmetil-venlafaxina. El fármaco se une a las proteínas del plasma tan solo en un 27%, mientras que su metabolito lo hace en un 30%. La venlafaxina se metaboliza en el hígado, eliminándose después por la orina en forma de producto sin alterar, o-desmetilvenlafaxina, venlafaxina conjugada y otros metabolitos inactivos. Las semi-vidas de eliminación es de 5 horas para la venlafaxina y 11 horas para su metabolito, son afectadas por las disfunciones renal y hepática. En los pacientes con cirrosis, la semi-vida de eliminación de la venlafaxina aumenta en un 30% y la de su metabolito en un 60%, siendo necesarios reajustes en las dosis. De igual forma, también se deben reajustar las dosis en pacientes con disfunción renal: en estos pacientes, la semi-vida de eliminación de la venlafaxina y de su metabolito aumentan en un 24% y 40%, respectivamente ^{31,36}.

2.2.5 Interacciones

La venlafaxina inhibe la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático de forma moderada, interaccionando con algunos fármacos que son metabolizados por el mismo sistema. Ningún otro sistema enzimático es afectado por la venlafaxina ²².

La administración concomitante de cimetidina y venlafaxina reduce el metabolismo de primer paso del antidepresivo, aumentando sus concentraciones plasmáticas y reduciendo su aclaramiento. En los pacientes normales no parece necesario un reajuste de las dosis de venlafaxina, pero en los ancianos o en los pacientes con hipertensión preexistente o enfermedad hepática, esta interacción puede ser más intensa. La farmacocinética del principal metabolito de la venlafaxina no es afectado por la cimetidina²².

Lo mismo que en el caso de otros antidepresivos, la venlafaxina no se debe utilizar concomitantemente con inhibidores de las monoaminoxidasa (IMAOs) como la furazolidona, la isocarboxazida, la linezolida, la procarbazona o la seleginina. El uso conjunto de venlafaxina e IMAOs ha estado asociado a un rápido desarrollo de hipertensión, mioclono, rigidez, inestabilidad autonómica, coma y delirio. Estos síntomas son similares a los que se producen en el síndrome de la serotonina y se deben a la



capacidad de la venlafaxina para inhibir la recaptación de la serotonina. Se recomienda no administrar la venlafaxina al menos en las 2 semanas siguientes a la suspensión de un tratamiento con IMAOs y, de igual forma, es conveniente esperar 7 días después de suspender la venlafaxina antes de comenzar un tratamiento con IMAOs ²².

Se debe tomar con precaución cuando se usa la venlafaxina al mismo tiempo que la hierba de San Juan ²⁶. La venlafaxina podría disminuir el umbral convulsivo, y la co-administración con otros fármacos que disminuyen el umbral convulsivo, tales como el bupropión y tramadol, se debe hacer con precaución y en dosis bajas ⁴⁶.

2.2.6 Contraindicaciones y precauciones

La venlafaxina no está aprobada para su uso en pacientes pediátricos⁸.

Debe evitarse la brusca suspensión de un tratamiento con venlafaxina. Así, los pacientes tratados con este fármaco durante más de 6 semanas deberán ir reduciendo progresivamente las dosis durante 2 semanas hasta cesar el tratamiento, aunque cada caso debe ser considerado individualmente, debido a la gran variabilidad entre pacientes.

La venlafaxina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. En los animales de laboratorio, se observó un aumento de los fetos nacidos muertos, menor peso de las crías y menor crecimiento cuando el fármaco fue administrado durante el embarazo y la lactancia. No se han llevado a cabo estudios controlados en el ser humano y, por lo tanto, la venlafaxina solo debe ser utilizada durante el embarazo si los beneficios para la madre superan el riesgo para el feto ²⁰.

Tanto la venlafaxina como su metabolito principal se excretan en la leche materna, habiéndose estimado que un 9-10% de la dosis ingerida por la madre puede ser transferida al lactante. También se han detectado en el lactante niveles mensurables del fármaco. Por lo tanto, la decisión de continuar o no con la lactancia deberá tener en cuenta los posibles efectos sobre los niños, siendo estos sometidos a una estrecha vigilancia si se decidiera mantenerla ²⁰.

Todos los antidepresivos pueden transformar la depresión en manía por lo que la venlafaxina se debe usar con precaución en pacientes predispuestos a la manía. La



posibilidad de un intento de suicidio es común a todos los enfermos depresivos, ya sea la depresión, el desorden primario o se encuentre asociada a alguna otra enfermedad. Los pacientes con historia de idea o intento de suicidio se deberán vigilar muy estrechamente al iniciar el tratamiento con venlafaxina. Como regla general, deben intentar administrar las dosis mínimas de venlafaxina que sean eficaces con objeto de evitar el riesgo de sobredosis.

En los estudios clínicos realizados antes de la comercialización, la venlafaxina ocasionó convulsiones en un pequeño porcentaje de los casos (0.26%). Se recomienda precaución si se utiliza este fármaco en pacientes con historia de epilepsia o convulsiones. Si estas aparecieran durante el tratamiento, se debe suspender la venlafaxina.

La venlafaxina ocasiona una pérdida de peso, por lo que se deben tomar precauciones en pacientes debilitados o de peso bajo, especialmente si padecen anorexia nerviosa.

Se han comunicado algunos casos de midriasis consecutiva al uso de venlafaxina. Los pacientes con la presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo cerrado deberán ser monitoreados rigurosamente.

Se desconocen la eficacia y seguridad de la venlafaxina en niños ²⁰.

2.3 Sistemas de liberación de fármacos

A pesar de las innovaciones en los métodos de liberación de fármacos, la vía oral, sigue siendo la ruta más utilizada para administrar los fármacos debido a su bajo costo de producción y la gran aceptación que tiene por los pacientes. Se estima que cerca del 80% de los medicamentos son administrados por esta vía ⁶.

Uno de los pre-requisitos para que un fármaco, administrado de forma oral, presente un efecto sistémico es su absorción en el tracto gastrointestinal. Este proceso implica generalmente, el paso del fármaco desde el tracto gastrointestinal, a través de una barrera fisiológica, hacia la circulación sanguínea. Para que este fenómeno ocurra el fármaco debe liberarse de la forma farmacéutica y disolverse en los fluidos fisiológicos ²⁴.

Con la mayoría de los sistemas convencionales para la administración de un principio activo, el nivel de dicha sustancia en el organismo, alcanza un valor máximo y después disminuye hasta alcanzar un valor mínimo, por lo tanto, cuando se desea mantener un efecto terapéutico a través del tiempo, se intenta mantener la concentración del fármaco



en el torrente sanguíneo por el mayor tiempo posible por encima del nivel de eficacia; para lograr estos intervalos regulares, el paciente recibirá una nueva dosis de medicamento. Sin embargo, si se espera que la dosis precedente sea totalmente eliminada para administrar una nueva, las concentraciones sanguíneas volverán a descender regularmente por debajo del nivel de eficacia y se observarán fallos terapéuticos ⁴⁰.

2.4 Sistemas de liberación modificada

El diseño y aplicación de sistemas de dosificación modificada de medicamentos y los sistemas de dirección localizada de la actividad de un determinado principio activo es actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicamentos ^{41, 42}.

El término de formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) se emplea para describir a aquellas formas farmacéuticas en las que la velocidad y/o el sitio de liberación del fármaco, difiere de la forma de liberación inmediata administrada por la misma vía, las cuales están diseñadas para alcanzar un logro terapéutico ³.

En la actualidad no existe una armonización con respecto a la terminología utilizada para describir a los diferentes sistemas de liberación modificada. Sin embargo, de manera general podría emplearse la siguiente clasificación:

Liberación retardada: Condición en la que la formulación permite retrasar la liberación del o los ingredientes activos. Las formas farmacéuticas de liberación retardada incluyen preparaciones gastroresistentes ¹⁵.

La liberación del fármaco se lleva a cabo una vez que transcurre un periodo determinado después de la administración del medicamento, momento en el cual la liberación subsecuente es similar a la de una forma farmacéutica de liberación inmediata, iniciando así el proceso de absorción correspondiente.

Estas formas farmacéuticas solo exhiben un retraso en las concentraciones plasmáticas cuantificables del fármaco o su metabolito y no prolongan el efecto terapéutico.



Generalmente, las formulaciones utilizan recubrimiento (cubierta entérica o pH dependiente) que tienen el propósito de demorar la liberación del fármaco hasta que la forma farmacéutica llegue al sitio de absorción donde el pH permita la liberación del o los fármacos ²².

Liberación prolongada: Es una forma farmacéutica formulada para garantizar que el ingrediente activo se encuentre biodisponible en un periodo de tiempo mayor después de su administración ^{9,11}.

La racionalidad en el desarrollo de formulaciones de liberación prolongada se basa en la necesidad clínica de mejorar el apego del paciente a un tratamiento específico, mantener un efecto clínico del medicamento por más tiempo, reducir la frecuencia de administración, disminuir los eventos adversos y evitar las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas que se producen con la administración tradicional en varias dosis ^{14,17, 42}.

Dentro de los sistemas de liberación prolongada se encuentran: Liberación sostenida, liberación extendida, liberación controlada y la liberación repetida ^{11, 29}.

En la Figura 2.3. Se ilustran las gráficas de los niveles plasmáticos en los diferentes sistemas de liberación.

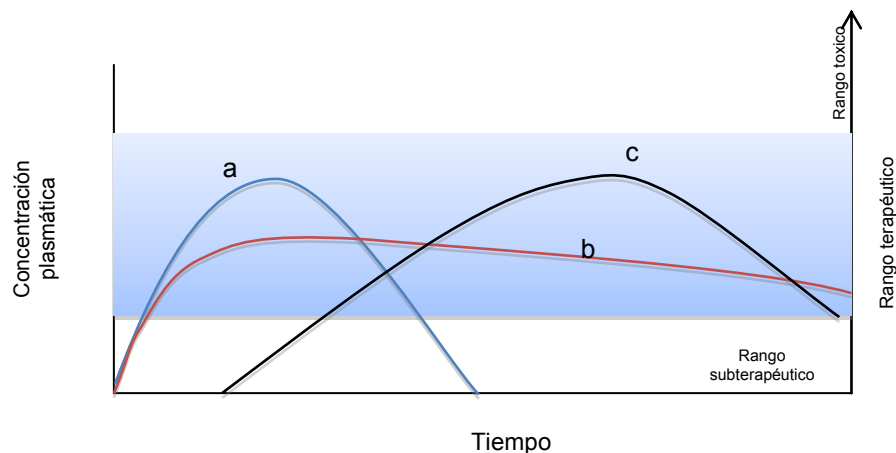


Figura 2.3. Representación gráfica de los niveles plasmáticos en diferentes sistemas de liberación.
a) Liberación inmediata, b) Liberación prolongada y c) Liberación retardada.



Liberación sostenida: son un tipo de sistemas de liberación modificada que consiguen una liberación constante del principio activo, permitiendo así, establecer un control de la absorción del mismo a lo largo del tiempo ⁴¹.

Liberación extendida: Permiten una reducción en la frecuencia, disminuyendo la velocidad de liberación del fármaco o el tiempo de tránsito de la forma farmacéutica a través del tracto gastrointestinal. Son diseñados para alcanzar y mantener a lo largo del tiempo niveles óptimos del principio activo⁴¹.

Liberación controlada: El principio activo se libera escalonadamente en el tiempo, alargándose el efecto terapéutico ³⁰.

Liberación repetida: son formulaciones que proporcionan inicialmente una dosis simple de principio activo, y a un tiempo posterior, otra dosis similar. Son sistemas que logran suministrar dos o más dosis de principio activo a determinados intervalos de tiempo ³⁰.

Las cápsulas de venlafaxina de liberación prolongada, que contienen perlas esféricas, están formuladas para la administración oral una vez al día. En esta formulación, la liberación del fármaco se controla por difusión a través de la membrana de recubrimiento en las perlas y no depende del pH⁵⁵. Las perlas esféricas son formas de dosificación sólidas de partículas con alta fluidez y gran área superficial⁴⁷. Las perlas se usan con frecuencia en los sistemas de liberación modificada porque ofrecen flexibilidad para modificaciones adicionales, como el recubrimiento. Además, se dispersan libremente en el tracto gastrointestinal con bajo riesgo de efectos secundarios y en consecuencia, baja variabilidad entre pacientes ⁴.

Tabla 2.1. Ventajas de las formas de dosificación de liberación prolongada.

Reducción en el nivel de fluctuaciones en la sangre	Controlando el rango de liberación del principio activo, eliminando "picos y valles" en los niveles del principio activo en sangre.
Reducción en la frecuencia de dosificaciones	Debido a que el principio activo se distribuye durante más tiempo que el presentado por las dosis convencionales.
Mayor comodidad y satisfacción en el paciente	Con menor frecuencia de administración de dosis, es menos probable que un paciente olvide tomar la dosis
Reducción de los efectos adversos colaterales	Debido a la disminución de los picos del nivel de principio activo en sangre, fuera del rango terapéutico,
Reducción en los costos del cuidado de la salud	Reduce el costo del tratamiento debido a beneficios terapéuticos, pocos efectos colaterales y la reducción del tiempo de tratamiento.



Las características enunciadas anteriormente hacen que este tipo de sistemas presenten múltiples ventajas como las que se mencionan en la **Tabla 2.1** ^{1,12}.

2.5 Medicamentos genéricos

En México un medicamento genérico se define como la especialidad farmacéutica que contiene el mismo fármaco o sustancia activa y la misma forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que se administra por la misma vía de administración y el cual mediante pruebas reglamentarias, ha comprobado que sus especificaciones farmacopeicas, perfil de disolución o su biodisponibilidad entre otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia ^{38,11}.

De igual manera, un medicamento de referencia, se define como aquel medicamento indicado por la secretaria de salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, que se encuentra disponible comercialmente y el cual es seleccionado conforme a los criterios establecidos en las Normas ^{11, 34, 38}.

Dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos si contiene el mismo principio activo, en la misma cantidad y en la misma forma farmacéutica y si cumplen con las mismas especificaciones o estándares de calidad. Sin embargo, estos productos pueden diferir en su excipiente, aditivos y/o proceso de fabricación, siendo estas últimas variables las que pueden dar lugar a diferencias en el despiece *in vivo* del producto ¹⁶.

2.5.1 Comercialización de un medicamento genérico

Los medicamentos genéricos pueden ser comercializados una vez que la patente del medicamento innovador ha expirado.

Antes de que el medicamento genérico pueda salir al mercado es sometido a una inspección rigurosa por parte de las agencias regulatorias en la que el laboratorio fabricante debe demostrar, entre otras cosas, la confiabilidad de los métodos analíticos, de los procesos de fabricación utilizados, la bioequivalencia y la estabilidad del producto.

En México, la regulación de los medicamentos esta a cargo de la COFEPRIS y ante ella se presenta el expediente de registro que contiene toda la información requerida para la



comercialización del medicamento genérico, si está determina que el medicamento genérico cumple con todos los requerimientos de la ley, le otorga un registro sanitario.

De acuerdo con la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios existen tres tipos de pruebas que pueden realizarse a los productos que pretenden ser registrados como medicamentos genéricos:

- Prueba A: Buenas Prácticas de Fabricación
- Prueba B: perfiles de disolución
- Prueba C: estudios de bioequivalencia

Para la Prueba A únicamente es necesario presentar la Licencia Sanitaria del Laboratorio fabricante y el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del medicamento. En el caso de productos de inhalación en suspensión, la Prueba A incluye pruebas de determinación de tamaño de partícula mediante el método de cascada, que puede realizar directamente el fabricante por tratarse de una prueba de control de calidad.

La Prueba B puede ser solicitada en uno o tres medios de disolución, y será indispensable calcular el valor del factor de similitud (f_2) con respecto al medicamento de referencia. Este estudio debe ser realizado por una Unidad Analítica de Perfiles de Disolución autorizada por COFEPRIS.

En el caso de la Prueba C (estudios de bioequivalencia), debido a que existen subcategorías que dependen de la naturaleza del fármaco, los requisitos solicitados para llevar a cabo este tipo de estudios pueden variar. Los estudios de bioequivalencia pueden realizarse con sujetos sanos o pacientes, y ser estudios de farmacocinética, farmacodinamia o pruebas especiales²⁸.

2.6 Disolución

La prueba de disolución *in vitro* en la actualidad es de suma importancia ya que es utilizada por diferentes autoridades regulatorias como un requisito en las pruebas de evaluación de formas farmacéuticas sólidas, a través de esta se pueden observar los



efectos que tienen los cambios referentes al escalamiento en la producción del medicamento, para tener un mejor control del proceso o para optimizar la formulación, y verificar la uniformidad de la liberación del principio activo; por lo que se puede utilizar para evaluar el control de calidad de los productos terminados para evaluar la consistencia lote a lote, y además puede servir como un indicador del desarrollo *in vivo*. Es una prueba puntual y no proporciona información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve. En cambio, un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución ^{5, 17,18,45}.

La velocidad de disolución aparente, también denominada prueba de disolución, es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma farmacéutica de dosificación que lo contiene y la disolución de este, en el medio de prueba.

La prueba de disolución, implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en interfase sólido-líquido, el cual a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba¹⁵. La prueba consiste en evaluar la cantidad de fármaco disuelto después de cierto tiempo de agitación, lo que determina la velocidad a la cual el fármaco se libera de la forma de dosificación. El perfil de disolución se construye a partir de varias pruebas de disolución.

Para realizar la prueba se utiliza un equipo de disolución (**Figura 2.4**)^{19 45}, que en general consta de **1**). vasos cilíndricos de fondo esférico con capacidad de 1000 mL, con una tapa ajustada, la cual impide la evaporación y cuenta con un orificio para la inserción de un sensor de temperatura y toma de muestras. Estos vasos se encuentran sumergidos en un **2**). baño de agua, para poder ajustar la temperatura del contenido del vaso; cuenta además, con un **3**). transmisor de acero inoxidable con el cual se agita el contenido del vaso, un **4**). regulador de velocidad de rotación y **5**). un aparato de agitación.

Los métodos de prueba de disolución utilizados más comúnmente son el método de Canastillas (Aparato 1) y el método de paletas o própelas (Aparato 2) (**Figura 2.5**)^{19 45}.

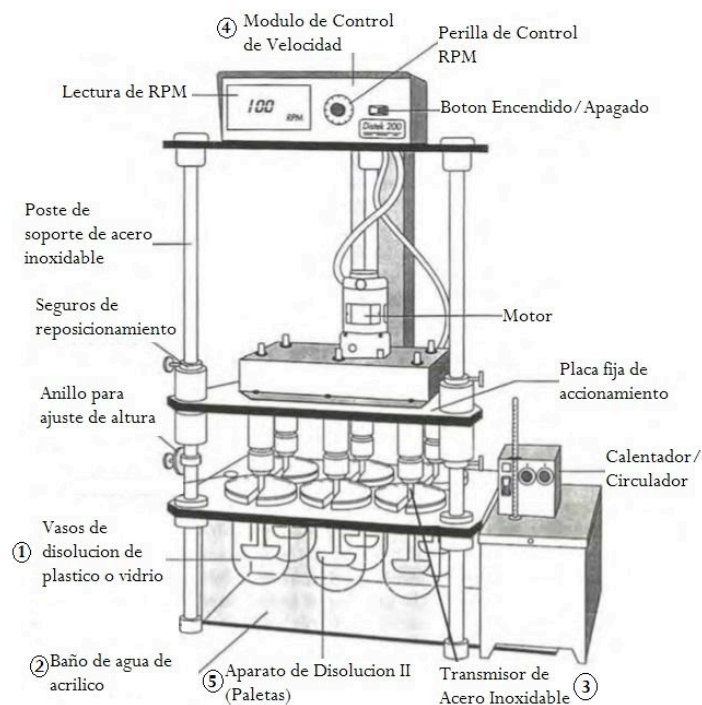


Figura. 2.4. Equipo de disolución.

Los métodos de canastillas y paletas son sencillos, robustos, están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de productos medicinales, salvo que se pruebe que no son satisfactorios. De hacer falta, se puede considerar los procedimientos de disolución *in vitro*, como el cilindro de doble acción (Aparato 3) y un sistema celular de flujo continuo (Aparato 4) descritos en la USP¹⁹.

El aparato 1, consta de dos partes, la superior y la inferior. La parte superior se une al eje transmisor, debe de ser también de acero inoxidable; se ajusta a la parte inferior por medio de tres grapas o de un empaque para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación. La parte inferior consta de un cilindro de 37 mm de alto por 22.2 mm de diámetro externo, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa de 5.1 mm de ancho, de malla número 40 ⁴⁵.

El aparato 2, se trata de una hélice giratoria de 4 mm de espesor y 19 mm de alto en forma de sección de un círculo de radio 41.5 mm, las cuales se unen al eje transmisor ⁴⁵.

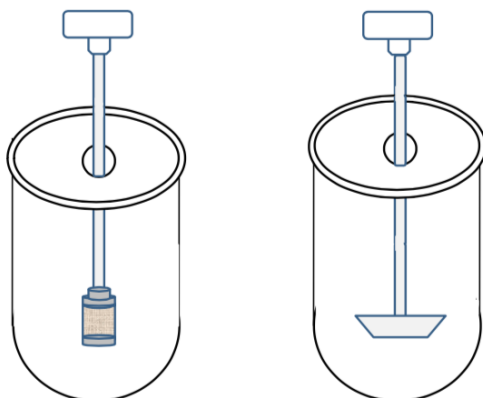


Figura. 2.5. Métodos más utilizados en la de prueba de disolución.

a) Canastillas (Aparato 1) y b) método de paletas (Aparato 2).

El procedimiento consiste en colocar el volumen de medio de disolución ($\pm 1\%$) en el vaso del aparato indicado en la monografía individual, ensamblar el aparato y dejar equilibrar el medio de disolución a $37.0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Colocar las unidades de dosificación, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y poner el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada en la monografía individual. Dentro del intervalo de tiempo especificado, o a cada tiempo especificado, retirar una muestra de una zona equidistante entre la superficie del medio de disolución y la parte superior a la canastilla o paleta, que no esté a menos de 1 cm de la pared del vaso, si se indica tomar mas de muestra, usar volúmenes iguales de medio de disolución nuevo a $37.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, para remplazar la alícuota tomada para el análisis, si se demuestra que no es necesario remplazar el medio, no se deberá extraer más del 10 % del medio de disolución. En cualquier caso se debe considera el volumen de la alícuota tomada en cada muestreo. Mantener el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba ^{15,45}.

2.6.1 Factores que afectan el proceso de disolución

Solubilidad

El grado de solubilidad acuosa del fármaco afecta el grado de disolución. Generalmente la sal ionizable de un fármaco es más soluble que el ácido libre o base libre. A través de una manipulación química se pueden sintetizar varias sales de un fármaco, generando así, un



rango de solubilidades que van desde muy solubles en agua hasta prácticamente insolubles en agua. Además, si el fármaco está en un estado anhidro, la velocidad de disolución es usualmente más rápida que la sal hidratada ³⁴.

Área de contacto y tamaño de partícula

Un fármaco usualmente se disuelve más rápido, cuando el tamaño de partícula se disminuye. Por esta razón, los fármacos que son pobremente solubles y que se disuelven lentamente son a menudo utilizados en forma micronizada o microcristalina, dando como resultado una absorción del fármaco más rápida, completa y en ocasiones la micronización puede incrementar el doble la velocidad de absorción ¹⁵.

Forma cristalina

Muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina, cada forma cristalina es conocida como polimorfo. Los polimorfos pueden diferir sustancialmente unos a otros con respecto a ciertas propiedades físicas como la densidad, punto de fusión, solubilidad y grado de disolución. A cualquier temperatura y presión solo una forma cristalina es estable. Cualquier otro polimorfo encontrado bajo esas condiciones es considerado como metaestable que eventualmente se convertirá en la forma estable. El polimorfo metaestable es una forma de alta energía del fármaco que usualmente tiene un punto de fusión menor, gran solubilidad y mayor grado de disolución que la forma cristalina estable ¹⁵.

Factores del sistema

Para llevar a cabo la prueba de disolución, se quiere una temperatura constante a 37 °C (para simular la temperatura del cuerpo humano), un incremento de temperatura incrementara la energía de las moléculas aumentando el coeficiente de difusión ⁴⁵.

Dentro del sistema de disolución la agitación debe ser constante, un incremento en la agitación del medio de disolución reducirá el grosor de la capa de difusión permitiendo una disolución del fármaco más rápida ³⁴.

Utilizando el método de canastillas, la agitación común es de 50-100 rpm; con el método de paleta, es de 50-75 ³⁴.



Los gases disueltos en el medio de disolución pueden causar la formación de burbujas de aire en la superficie de la unidad de la forma farmacéutica que pueden alterar los resultados de la prueba de disolución ⁴⁵.

El coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad del medio, el aumento de la viscosidad del medio de disolución disminuye la velocidad de disolución del sólido. Si la concentración del principio activo es muy elevada, se puede modificar la viscosidad del disolvente ⁷.

Medio de disolución

En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento *in vivo* del producto. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas de la sustancia medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral ¹⁷.

Los estudios de disolución deben realizarse de ser posible simulando las condiciones del tracto gastrointestinal, es deseable pero no obligatorio tener condiciones de sink, generalmente el volumen de medio de disolución de 500, 900 o 1000 mL.

Se deberá utilizar un medio acuoso con una gama de pH de 1.2 y 6.8 (y la fuerza iónica de las soluciones amortiguadoras de pH debe ser igual a la señalada en la USP), Para simular el fluido intestinal, se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 6.8, si se emplea un pH mayor debe ajustarse, pero no deberá exceder un pH de 8. Cuando se requiere simular fluido gástrico, se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 1.2 sin enzimas, la necesidad de emplear enzimas en el medio debe ser justificada, actualmente se emplea la solución de enzimas (pepsina y/o pancreatina) para disolver las películas que conforman las cápsulas de gelatina ^{17, 45, 34}.

Se desalienta el uso de agua como medio de disolución porque las condiciones de prueba como pH y tensión superficial pueden variar según la fuente de agua y pueden cambiar durante la prueba de disolución misma, debido a la influencia del principio activo o los excipientes de la formulación. Para productos farmacéuticos insolubles en agua o poco



solubles en agua, se recomienda el uso de un surfactante como laurilsulfato sódico y se deberá justificar la necesidad y cantidad del surfactante ¹⁵.

Ciertos productos y formulaciones medicinales son sensibles al aire disuelto en el medio de disolución y necesitarán desaireación. Por lo general, las formas de dosificación en cápsulas tienden a flotar durante las pruebas de disolución con el método de paleta. En tales casos, se recomienda utilizar varias vueltas de una hélice de alambre (USP) alrededor de la cápsula ⁴⁵.

2.6.2 Factor de similitud f_2

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor de similitud (f_2), el cual es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba. El valor de f_2 va de 0 a 100, si el valor de f_2 es igual o mayor que 50, los perfiles son similares ^{34,45}.

Para utilizar el modelo se requiere que: ^{34,45}:

- El perfil de disolución se deberá realizar con 12 unidades, tanto para el medicamento de prueba como en el referencia.
- Los tiempos de muestreo sean idénticos para ambos medicamentos
- Los perfiles de disolución deben realizarse bajo las mismas condiciones de operación.
- Seleccionar por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar adecuadamente la curva ascendente y la meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre a fase ascendente y de inflexión.
- Calcular el valor de f_2 con los valores promedio de las 12 unidades considerando los valores desde el primer tiempo de muestreo hasta después de la disolución del 85% de ambos productos.
- Para que los perfiles de disolución sean validos ambos productos deben presentar un coeficiente de variación del porcentaje disuelto menor o igual al 20% para el



primer tiempo de muestro y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes. Si la condición no se cumple se puede utilizar otros modelos matemáticos

El cálculo del factor de similitud se calculó empleando la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[\left(\frac{1}{n} \right) \sum_{i=0}^{n-1} (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Donde:

R_t y T_t : son el porcentaje acumulativo del fármaco disuelto en cada uno de los n puntos de tiempo seleccionados, del producto de referencia y del producto de prueba, respectivamente.

2.7 Sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS)

El sistema de clasificación Biofarmacéutico es un marco de referencia científico para la clasificación de sustancias farmacológicas, el cual se basa en su solubilidad acuosa y en su permeabilidad intestinal. Con base en lo anterior, este sistema clasifica a los fármacos dentro de una de las cuatro clases siguientes (**Figura 2.6**)¹⁶.

Al momento de realizarse la clasificación se debe conocer los límites a los que hace referencia en cada uno de los casos, tanto para la solubilidad como para la permeabilidad.

Clase I Alta Permeabilidad Alta Solubilidad	Clase II Alta Permeabilidad Baja Solubilidad
Clase III Baja Permeabilidad Alta Solubilidad	Clase IV Baja Permeabilidad Baja Solubilidad

Figura 2.6. Sistema de clasificación Biofarmacéutico (BCS).



Solubilidad

Se considera de alta solubilidad, cuando el fármaco en su mayor dosis (recomendada por la OMS o disponible en el mercado como forma sólida oral) es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1.2-7.5, según la FDA, y de 1.2-6.8, según la OMS ¹⁶.

Permeabilidad

Se clasifica como altamente permeable, si la cantidad absorbida en humanos es mayor al 85%, según la OMS y 90%, según la FDA.

De acuerdo con estas propiedades, se evalúa la posibilidad de emplear los estudios de disolución *in vitro* como predictores del compartimiento *in vivo* del medicamento

Las características del BCS (solubilidad y permeabilidad), junto con la disolución del fármaco contenido en la forma farmacéutica, toma los factores importantes que regulan la velocidad y el grado de absorción del fármaco a partir del medicamento (FDA, 2013).

El BCS es una herramienta útil para el descubrimiento y desarrollo que permite identificar los pasos limitantes de velocidad, clasificar el orden de los compuestos y para comunicar los riesgos potenciales en la formulación. El BCS se utiliza como herramienta regulatoria que identifica la correlación, *in vivo- in vitro* ¹⁶.



3 OBJETIVO.

Realizar la comparación de dos formulaciones sólidas de Cápsulas de Venlafaxina de 75 mg, por medio de sus perfiles de disolución, empleando como medicamento de referencia; Efexor® XR con número de lote J94483, respecto al medicamento de prueba con el número de lote DLPO15-A.

3.1 Objetivos particulares

- Validar el método analítico descrito en la USP 40, para la cuantificación de cápsulas de venlafaxina, acorde a los parámetros establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013.
- Realizar la comparación de los perfiles de disolución del medicamento de prueba y el innovador
- Evaluar los parámetros valoración y uniformidad de dosis como pruebas de control de calidad de ambas formulaciones.



4 DESARROLLO EXPERIMENTAL.

4.1 Reactivos, materiales, instrumentos y equipos

Reactivos

Agua desionizada

Trietilamina

Solución amortiguadora de fosfatos pH=3.0

Acetonitrilo grado HPLC

Material

Matraces volumétricos calibrados de 10, 20 y 25 mL

Matraz Kitasato de 1L

Pipeta volumétrica 10 mL

Probeta de 1000 mL

Vaso de precipitado de 10, 25, 50 y 1000 mL

Tubos de ensayo de vidrio de 130 mm x 100 mm

Barras magnéticas

Espátula de cromo-níquel

Jeringas de plástico de 10 mL

Membranas de filtración de nylon

Membranas de filtración de celulosa

Equipos e instrumentos

Disolutor, calibrado

HPLC Agilent 1100

Software Agilent Technology

Balanza analítica Sartorius

Equipo de filtración

Parrilla de agitación

Bomba de vacío

Baño de ultrasonido

Cronómetro calibrado



Termómetro

Equipo de purificación de agua Milli-Q

Columna Kinetex C18; con un tamaño de partícula de 5 μm (150 mm de longitud y 4.6 mm de diámetro interno)

Sustancia de referencia

Se empleó como sustancia de referencia Clorhidrato de Venlafaxina USP, con número de lote: F0I324, con una pureza del 99.9 %.

Muestra conocida

Se empleó como medicamento comparativo Clorhidrato de Venlafaxina, bajo el nombre comercial de Efexor® XR, con número de lote J94483, Cápsulas de 75 mg.

4.2 Validación del método analítico para la cuantificación de Venlafaxina por cromatografía de líquidos

El análisis de capsulas Venlafaxina se realizó en un cromatógrafo de líquidos marca Agilent Technologies 1100 equipado con un detector UV-Vis de arreglo de diodos (DAD). El control del equipo, el procesamiento y la manipulación de los datos se realizó utilizando el software ChemStation. El desarrollo del método analítico se llevó a cabo empleando una columna Kinetex C18 con un tamaño de partícula de 5 μm (150 mm de longitud y 4.6 mm de diámetro interno). La fase móvil empleada consistió en una mezcla de disolventes compuesta por acetonitrilo, trietilamina y agua (250:4:750). Ajustado el pH con ácido fosfórico a 3.5.

La longitud de onda empleada para la detección fue de 226 nm, un flujo de 2.5 mL/min y volumen de inyección de 20 μL . En la **Tabla 4.1** se resumen las condiciones cromatografías para la cuantificación de Clorhidrato de Venlafaxina.



Tabla 4. 1. Condiciones cromatográficas del método analítico para evaluar disolución.

Fase móvil	CH ₃ CN: C ₆ H ₁₅ N: H ₂ O (250:4:750) pH: 3.5
Flujo	2.5 mL/min
Volumen de inyección	20 µL
Longitud de onda	226 nm

4.3 Preparaciones de soluciones

4.3.1 Medio de disolución

Agua destilada: Filtrar agua destilada a través de una membrana de 0.45 µm y desgasificar de acuerdo al procedimiento Disolución <711> descrito en la USP 40.

4.3.2 Solución amortiguadora de fosfatos pH 3.0

En un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver 3.40 g de fosfato monobásico de potasio en 900 mL de agua. Ajustar el pH a 3.0 con ácido fosfórico diluido. Llevar a volumen con agua.

Preparación de ácido fosfórico diluido: Diluir 10 ml de ácido fosfórico concentrado en 100 mL de agua desionizada.

4.3.3 Preparación de las soluciones para evaluar la linealidad del sistema

Solución patrón de referencia de venlafaxina, 520 µg/mL

Pesar con exactitud 14.7 mg de venlafaxina Clorhidrato sustancia de referencia equivalente a 13 mg de venlafaxina base, transferirlos a un matraz volumétrico de 25 mL, agregar aproximadamente 15 mL de medio de disolución, agitar hasta disolver completamente; llevar al volumen con medio de disolución y mezclar.



Solución de referencia de venlafaxina, 103.75 µg/mL

De la solución patrón de referencia de venlafaxina 520 µg/mL, transferir 2.0 mL a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar.

Solución de referencia de venlafaxina, 83.00 µg/mL

De la solución patrón de referencia de venlafaxina 103.75 µg/mL, transferir 8.0 mL a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar.

Solución de referencia de venlafaxina, 58.10 µg/mL

De la solución patrón de referencia de venlafaxina 83 µg/mL, transferir 7.0 mL a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar.

Solución de referencia de venlafaxina, 34.86 µg/mL

De la solución patrón de referencia de venlafaxina 58.10 µg/mL, transferir 6.0 mL a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar.

Solución de referencia de venlafaxina, 10.45 µg/mL

De la solución patrón de referencia de venlafaxina 34.86 µg/mL, transferir 3.0 mL a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar.

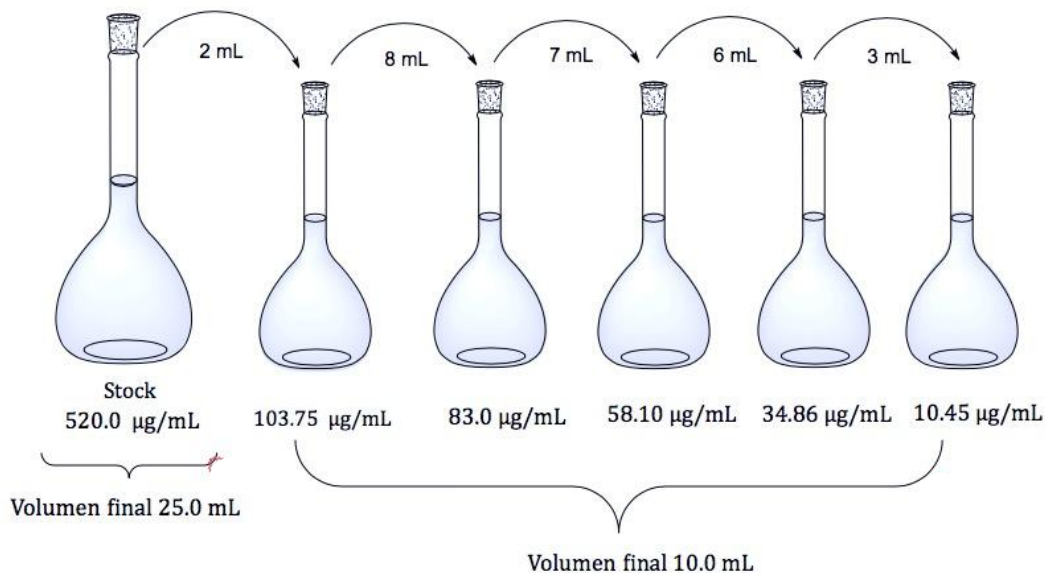


Figura 4.1. Preparación de las soluciones para evaluar la linealidad del sistema.



4.3.4 Preparación de soluciones para la evaluación de filtros

Solución de referencia de venlafaxina, 83.2 µg/mL

De la solución patrón de referencia de venlafaxina 520 µg/mL, transferir 8.0 mL a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar

Solución de referencia de venlafaxina, 10.4 µg/mL

De la solución patrón de referencia de venlafaxina 520 µg/mL, transferir 1.0 mL a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar.

4.3.5 Preparación de las soluciones para evaluar la linealidad del método

Solución patrón del medicamento de referencia y de prueba 520.00 µg/mL

Pesar el equivalente a 13 mg de venlafaxina, a partir del peso promedio de 10 cápsulas del medicamento de referencia o de prueba según corresponda , transferirlos a un matraz volumétrico de 25 mL, agregar aproximadamente 15 mL de medio de disolución, agitar hasta disolver completamente; llevar a volumen con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 520.00 µg/mL de Venlafaxina.

Solución del medicamento de referencia y de prueba 103.75 µg/mL

De la solución patrón del medicamento de referencia o de prueba 520.00 µg/mL, transferir 2.0 mL a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 103.75 µg/mL de venlafaxina.

Solución del medicamento de referencia y de prueba 83.00 µg/mL

De la solución del medicamento de referencia o de prueba de venlafaxina 103.75 µg/mL, transferir 8.0 mL a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 83.0 µg/mL de venlafaxina.

Solución del medicamento de referencia y de prueba 58.10 µg/mL

De la solución del medicamento de referencia o de prueba de venlafaxina 83.0 µg/mL, transferir 7.0 mL a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 58.10 µg/mL de venlafaxina.



Solución del medicamento de referencia y de prueba 34.86 µg/mL

De la solución del medicamento de referencia o de prueba de venlafaxina 58.10 µg/mL, transferir 6.0 mL a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 34.86 µg/mL de venlafaxina.

Solución del medicamento de referencia y de prueba 10.45 µg/mL

De la solución del medicamento de referencia o de prueba de venlafaxina 34.86 µg/mL, transferir 3.0 mL a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 10.45 µg/mL de venlafaxina.

4.4 Validación

Los resultados obtenidos se analizaron estadísticamente de acuerdo a lo indicado en la NOM-177-SSA1-2013. En el anexo I se resumen las condiciones cromatográficas a evaluar.

4.4.1 Adecuabilidad del sistema

La adecuabilidad del sistema se evaluó mediante el análisis por sextuplicado de una solución estándar que contenía 85.7 µg/mL de venlafaxina preparada por dilución a partir de la solución patrón. El criterio de aceptación establecido en los protocolos de validación establece que el coeficiente de variación (CV), entre réplicas, debe de ser menor del 2.0% para considerar que el sistema es adecuado para la aplicación que se pretende³⁴.

4.4.2 Linealidad del sistema

La linealidad del sistema se evaluó mediante la preparación de tres curvas de calibración, con 5 niveles de concentración (10.45 µg/mL, 34.86 µg/mL, 58.10 µg/mL, 83.0 µg/mL, 103.75 µg/mL), preparadas por pesadas independientes. El esquema para realizar las diluciones de trabajo se resume en la **Figura 4.1**.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante una regresión lineal entre las variables concentración (x) y área bajo la curva (y) y se calculó la ordenada al origen (β_0),



la pendiente de la recta (β_1), el coeficiente de determinación (r^2) y el coeficiente de correlación (r).

Los criterios de aceptación establecidos para esta característica de calidad son: $r^2 > 0.98$; $r \geq 0.999$; el intervalo de confianza para la pendiente IC (β_1) no debe incluir al cero mientras que, la ordenada al origen IC (β_0) debe incluir al cero ³⁴.

4.4.3 Linealidad del método

La linealidad del método se evaluó preparando, por triplicado, una curva con cinco niveles de concentración como se indica en el **numeral 4.4.2** tanto para el medicamento de referencia como para el medicamento de prueba.

Para demostrar la linealidad del método se realizó una regresión lineal entre la cantidad adicionada (x) y la cantidad recuperada (y) y se calcularon los siguientes parámetros: β_0 , β_1 , r , r^2 y el error relativo debido a la regresión (ERR%).

Los criterios de aceptación establecidos para este parámetro son:

Coefficiente de correlación debe ser mayor o igual a 0.99; el error relativo debido a la regresión $S_{y/x,r}$ menor o igual al 3.0 % ³⁴.

4.4.4 Evaluación del filtro

De la solución de referencia de venlafaxina de 83.2 $\mu\text{g/mL}$, se transfirieron 12 alícuotas independientes de 4.0 mL, de las cuales 6 fueron filtradas a través de una membrana de 0.45 μm , descartando los primeros 2.0 mL. El mismo procedimiento se realizó para evaluar una concentración con 10.4 $\mu\text{g/mL}$ de venlafaxina.

Se determinó por duplicado, el área de las soluciones filtradas y sin filtrar, bajo las condiciones descritas en el **numeral 4.2**. Se calculó la diferencia absoluta en términos porcentuales entre las muestras filtradas y muestras no filtradas.

El criterio de aceptación establecido para este parámetro indica que el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2.0 % ³⁴.



4.4.5 Precisión del sistema

Con los datos obtenidos en la linealidad del sistema se evaluó la precisión del sistema. El criterio de aceptación establecido para este parámetro indica que el CV no debe exceder del 2.0% para ser considerado como preciso ³⁴.

4.4.6 Exactitud del método

Para determinar la exactitud de la metodología se calculó el porcentaje de recobro para cada muestra adicionada por medio de la siguiente ecuación:

$$\text{Exactitud} = \frac{\text{Concentración experimental}}{\text{Concentración teórica}} * 100$$

Finalmente, se calculó para cada nivel el promedio aritmético y la desviación estándar relativa (DER). El método analítico es exacto si el promedio del porcentaje de recuperación no varía con respecto a la cantidad nominal en más de 3.0 % en cada punto de la curva de calibración³⁴.

4.4.7 Precisión del método

Este parámetro se evaluó por medio de dos parámetros principales: repetibilidad y reproducibilidad.

4.4.7.1 Repetibilidad

La precisión intradía (repetibilidad) se evaluó mediante el análisis por triplicado de una curva con cinco niveles de concentración en el intervalo de 10.45-103.75 µg/mL de venlafaxina tanto para el medicamento de referencia como para el de prueba; cada muestra se preparó de manera independiente en dos días. Para determinar el cumplimiento de dicho parámetro se determinó la media aritmética (\bar{y}), la desviación estándar (s) y el coeficiente de variación (CV). Para cumplir con este parámetro se requiere que el CV sea menor al 3.0% ³⁴.



4.4.7.2 Reproducibilidad

La reproducibilidad o precisión intermedia se evaluó mediante el análisis, por triplicado, de una curva con cinco niveles de concentración en el intervalo de 10.45-103.75 µg/mL de venlafaxina tanto para el medicamento de referencia como para el de prueba preparadas de forma independiente en dos días y por dos analistas diferentes.

Con el área bajo la curva, obtenida como respuesta analítica, se calculó la media aritmética (\bar{y}), la desviación estándar (s) y el coeficiente de variación (CV). Para cumplir con este parámetro se requiere que el CV sea menor al 3.0% ³⁴.

4.4.8 Estabilidad de la muestra analítica

La estabilidad se evaluó mediante el análisis del efecto de la temperatura y el tiempo de almacenamiento en el que el analito permanecía estable. Para evaluar este parámetro se preparó una solución a una concentración de 85.7 µg/mL de venlafaxina sustancia de referencia a partir de la solución patrón (520 µg/mL) descrita en el numeral 4.3.3.

4.4.8.1 Estabilidad de venlafaxina a temperatura ambiente

Para evaluar este parámetro la solución se conservó a temperatura ambiente durante 2, 12, 24 y 48 h. En todos los casos de estabilidad se analizó por triplicado y los resultados se compararon con la respuesta generada por una solución preparada el mismo día del análisis.

4.4.8.2 Estabilidad de venlafaxina en refrigeración

Del mismo modo una fracción de la solución preparada en el numeral 4.4.8 se almacena en refrigeración, bajo los siguientes tiempos: 2, 12, 24 y 48 h.

4.4.8.3 Estabilidad de venlafaxina a 37° C

En este caso, la muestra se mantuvo a una temperatura de 37°C durante 2, 12, 24 y 48 h. El criterio de aceptación indica que el porcentaje de DER (Desviación Estándar Relativa) entre la muestra recién preparada y las almacenadas a temperatura ambiente y en refrigeración no deberá ser mayor del 3.0 % ³⁴.



4.4.9 Selectividad

Para evaluar la prueba de selectividad se inyectaron por triplicado las siguientes muestras a una concentración de 83.0 µg/mL cada una: solución de referencia de venlafaxina, solución del medicamento de referencia de venlafaxina, solución del medicamento de prueba.

Las muestras se analizaron de acuerdo con la metodología descrita en el **numeral 4.2**.

Para que dicha prueba sea aceptada cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

4.5 Perfiles de disolución

Para la realización de esta prueba se utilizó el aparato de disolución USP tipo 1 (canastillas), modelo TDT- 08L, No de serie PA60509249.

En esta prueba se analizaron 12 unidades del medicamento de prueba y 12 del medicamento de referencia, por cada perfil analizado, para el medicamento de prueba se realizaron dos replicas.

Para dicho propósito se colocó en cada uno de los vasos, con cuidado de no formar burbujas, 900 mL del medio de disolución desgasificado, el cual se calentó hasta alcanzar una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5$, inmediatamente después de colocar las capsulas en las canastillas se operó el equipo a una velocidad de 100 rpm. La prueba tuvo una duración de 24 horas y se realizó a 8 tiempos de muestreo (2, 4, 6, 8, 12, 14, 22 y 24 h) sin reposición de medio; el volumen retirado por cada toma de muestra fue de 8 mL.

Finalmente la respuesta analítica se determinó bajo las condiciones descritas en el **numeral 4.2**. El porcentaje disuelto se calculó con respecto a la dosis nominal del fármaco y se obtuvieron los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

Las condiciones para llevar a cabo el perfil de disolución se resumen en la **Tabla 4.2**⁴⁵.



Tabla 4.2. Condiciones para evaluar el perfil de disolución en cápsulas de venlafaxina.

Medio de disolución	Agua destilada
Volumen	900 mL
Velocidad de agitación	100 rpm
Temperatura	37 ± 0.5 ° C
Tiempo de muestreo	2, 4, 6, 8, 12, 14, 22 y 24 h
Unidades de dosis empleadas	12 unidades por producto

La cantidad en miligramos de venlafaxina disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo (E_i) se calculó empleando la siguiente ecuación³⁴:

$$E_i = (X_i)(F_d)(v)$$

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

Donde:

E_i = Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo.

X_i = Concentración del principio activo (mg/mL) al i-ésimo tiempo de muestreo.

F_d = Factor de dilución de la muestra.

v = Volumen de muestra tomado.

Y_i = Respuesta analítica del principio activo en la preparación de la muestra al i-ésimo tiempo de muestreo.

A = Ordenada al origen de la curva de calibración.

B = Pendiente de la curva de calibración.

La cantidad en miligramos de Venlafaxina disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo (D_i) se calculó empleando la siguiente ecuación³⁴:

$$D_i = (X_i)(F_d)(v) + \sum_{i=0}^{n-1} E_i$$

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

Donde:

D_i = Miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo.

X_i = Concentración del principio activo (mg/mL) al i-ésimo tiempo de muestreo.

F_d = Factor de dilución de la muestra.

V_i = volumen del medio de disolución al i-ésimo tiempo de muestreo.

E_i = Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo.



Vo= Volumen inicial del medio de disolución.

N= Número de extracciones

v= Volumen de muestra tomado.

El cálculo del porcentaje de Venlafaxina disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo (% Di). Se calculó empleando la siguiente ecuación³⁴:

$$\%Di = \frac{Di}{Dosis} * 100$$

Donde:

%Di= Por ciento del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo.

Di= Miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo.

Dosis= Miligramos del principio activo indicados en la etiqueta.

De acuerdo a la USP 40^a Edición y a la NOM-177-SSA1-2013, los productos deben cumplir con los criterios de aceptación señalados en la **Tabla. 4.3**.

Para que los perfiles de disolución sean validos ambos productos deben de cumplir con el coeficiente de variación del porcentaje disuelto menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10 % para los tiempos subsecuentes, así como, el promedio de 12 unidades debe ser igual o mayor que Q y ninguna menor que Q-15%.

Tabla 4.3. Criterios de aceptación para el perfil de disolución.

Muestra	Tiempo de muestreo (h)	Cantidad disuelta
1	2	No más de 30%
2	4	40%-60%
3	8	60%-80%
4	12	70%-90%
5	24	No menos de 85%

***Prueba 6 para Cápsulas de venlafaxina**



Se compararon los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) empleando la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{i=0}^{n-1} (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Donde:

R_t y T_t son el porcentaje acumulativo del fármaco disuelto en cada uno de los n puntos de tiempo seleccionados, del producto de referencia y del producto de prueba, respectivamente.

4.6 Pruebas de control de calidad

4.6.1 Valoración

A partir del contenido homogéneo de 10 cápsulas del producto de prueba, se pesó la cantidad equivalente a 25 mg de venlafaxina y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, se agregó un volumen de acetonitrilo equivalente al 8% del volumen del matraz y se agitó durante 40 min. Posteriormente, se agregó un volumen de fase móvil equivalente al 50% del volumen del matraz y se agitó durante 20 min adicionales. Finalmente, se llevó a volumen con fase móvil. Una porción de esta solución se filtró a través de una membrana con un tamaño de poro de 0.45 μm . A esta solución se le denominó solución madre.

A partir de la solución madre se tomó una alícuota de 2.5 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, se llevó a volumen con fase móvil. Esta solución contiene 0.25 mg/mL de venlafaxina.

Siguiendo el procedimiento anterior se preparó una solución estándar de ER Clorhidrato de venlafaxina USP a una concentración de 0.25 mg/mL de venlafaxina en fase móvil.

Finalmente, todas las muestras se analizaron empleando el método analítico descrito en la **Tabla 4.4**⁴⁵.

Tabla 4.4. Condiciones cromatográficas del método analítico para evaluar valoración y uniformidad de dosis.

Fase móvil	CH ₃ CN: C ₆ H ₁₅ N: H ₂ O (250:4:750) pH: 3.5
Flujo	1.0 mL/min
Volumen de inyección	10 μL
Longitud de onda	226 nm



La cantidad en miligramos de venlafaxina, en cada una de las muestras, se calculó empleando la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Área de solución Referencia}}{\text{Área Muestra}} \times \frac{\text{concentración del estándar en mg/mL}}{\text{concentración de la muestra en mg/mL}} \times \frac{277.40 \text{ mg Venlafaxina}}{313.86 \text{ mg de Clorhidrato de Venlafaxina}} \times \frac{100}{75 \text{ mg}}$$

De acuerdo a la USP 40^a Edición, los productos deben cumplir con una DER menor a 1.5 % y un factor de asimetría menor al 2.0 %. Además la NOM-177-SSA1-2013 indica que el porcentaje de valoración del medicamento de prueba y el de referencia deben de estar dentro de los límites farmacopeicos y no diferir en más del 2.0 %.

4.6.2 Uniformidad de dosis

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013, las cápsulas de clorhidrato de Venlafaxina deberán analizarse empleando el método de uniformidad de contenido.

4.6.2.1 Uniformidad de contenido

Analizar individualmente 10 cápsulas de Clorhidrato de venlafaxina, tanto para el medicamento de prueba como para el medicamento de referencia cómo se indica en el ensayo de valoración (**numeral 4.6.1**)

El criterio de aceptación, para dicha prueba se cumple cuando el valor de aceptación (L_1) es menor o igual a 15.0 (**Tabla 4.5**)⁴⁵. La DER debe ser menor a 1.5 %, mientras que el factor de asimetría deberá ser menor a 2.0 %.



4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Tabla 4.5. Cálculo de valor de aceptación (VA).

$$|M - X| + ks$$

Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{x}	Media de los contenidos individuales (x_1, x_2, \dots, x_n) expresados como el porcentaje de la cantidad declarada.		
$X_i = x_1, x_2, \dots, x_n$	Contenido individual de las unidades probadas, expresado como el porcentaje de la cantidad declarada.		
n	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)		
k	Constante de aceptabilidad	Si n =10, entonces k = Si n =30, entonces k =	2.4 2.0
S (DE)	Desviación estándar de la muestra		$DE = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$
CV	Coefficiente de variación (la desviación estándar de las muestras expresada como un porcentaje de la media)		100s/ \bar{x}
M (caso 1) Aplica cuando $T \leq 101.5$	Valor de referencia	Si $98\% \leq X \leq 101.5\%$; entonces	$M=X$ (VA=ks)
		Si $X \leq 98.5\%$; entonces	$M= 98.5\%$ (VA=98.5-X+ks)
		Si $X \geq 101.5\%$; entonces	$M=101.5\%$ (VA= X-101.5+ks)
M (caso 2) Aplica M (caso 2) Aplica cuando $T \geq 101.5$	Valor de referencia	Si $98\% \leq X \leq T$; entonces	$M=X$ (VA=ks)
		Si $X \leq 98.5\%$; entonces	$M= 98.5\%$ (VA=98.5-X+ks)
L1	Máximo valor de aceptación permitido en porcentaje.		L1= 15.0 a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual
L2	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada a partir del valor calculado de M	En el lado del valor menor, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor que $[1- (0.01)(L2)] M$, mientras que en el lado del valor superior ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor que $[1+ (0.01)(L2)] M$. (Esto esta basado en un valor de L2 DE 25.0)	L2= 25.0 a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual
T	Valor deseado en el momento de la fabricación. Para los efectos de esta farmacopea, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, T es 100% y para efectos de fabricación, T es el valor asignado del fármaco, aprobado por el fabricante, en el momento de la fabricación.		



5 RESULTADOS.

5.1. Validación del método analítico

El análisis de capsulas venlafaxina se realizó siguiendo la metodología descrita en la USP 40. La validación del método analítico se realizó siguiendo los parámetros establecidos en la Norma Oficial Mexicana 177-SSA-1-2013 utilizando un cromatógrafo de líquidos marca Agilent Technologies 1100 equipado con un detector UV-Vis de arreglo de diodos (DAD). El control del equipo, el procesamiento y la manipulación de los datos se realizó utilizando el software ChemStation. El desarrollo del método analítico se llevó a cabo empleando una columna Kinetex C18 con un tamaño de partícula de 5 μm (150 mm de longitud x 4.6 mm de diámetro interno). Las condiciones cromatográficas se describen en la **Tabla 5.1**.

Tabla 5. 1. Condiciones cromatográficas del método analítico para evaluar perfiles de disolución de venlafaxina.

Fase móvil	CH ₃ CN: C ₆ H ₁₅ N: H ₂ O (250:4:750) pH: 3.5
Flujo	2.5 mL/min
Volumen de inyección	20 μL
Longitud de onda	226 nm

5.2. Evaluación de los parámetros de desempeño

5.2.1. Adecuabilidad del sistema

La adecuabilidad del sistema es una parte integral de muchos procedimientos analíticos entre ellos, los cromatográficos. Esta prueba se basa en el concepto de que: el equipo e instrumentos de medición, las operaciones analíticas y las muestras que van a ser analizadas constituyen un sistema integral, que puede ser evaluado como tal. La adecuabilidad permite establecer la confiabilidad del sistema, antes del procesamiento de las muestras durante el uso rutinario del método¹⁵.

Este criterio de calidad se determinó mediante el análisis por sextuplicado de una solución de venlafaxina a una concentración de 85.7 $\mu\text{g/mL}$. Los resultados obtenidos permitieron



estimar que el coeficiente de variación entre las réplicas es menor a 2.0%. Por lo tanto, el sistema en general, es adecuado para la aplicación que se pretende.

En la **Tabla 5.2** se resumen los datos obtenidos para una corrida analítica, por otra parte en la **Figura 5.1** se ilustra el cromatograma típico de venlafaxina.

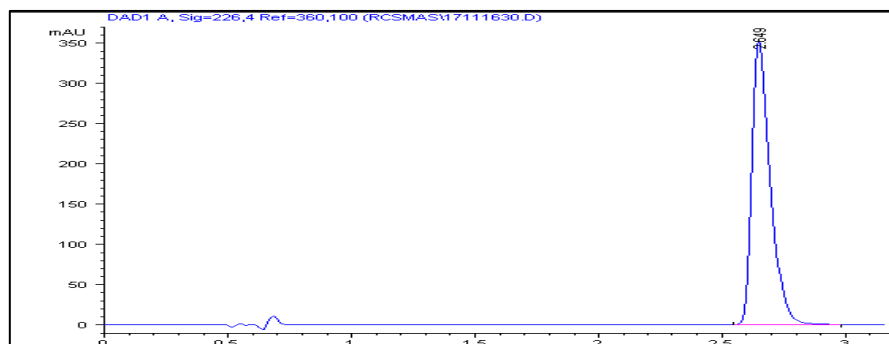


Figura 5.1. Cromatograma típico de una solución de venlafaxina (85.7 µg/mL).

Tabla 5.2. Evaluación del sistema.

Concentración de venlafaxina (85.7 µg/mL)	Área bajo la curva (ABC)
Réplica 1	1554.2
Réplica 2	1554.3
Réplica 3	1553.9
Réplica 4	1554.1
Réplica 5	1554.9
Réplica 6	1555.0
\bar{y}	1554.4
s	0.45
CV (%)	0.03

5.2.2. Linealidad

La linealidad es la capacidad de un método analítico para obtener resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra, en un intervalo de concentraciones pertinentes con la aplicación analítica ^{15,34,45}.

5.2.2.1. Linealidad del sistema

Este parámetro de desempeño se evaluó mediante el análisis, por triplicado, de una curva con cinco niveles de concentración de venlafaxina (10.45 µg/mL -103.75 µg/mL),



aplicando la prueba de regresión lineal por mínimos cuadrados en función de la concentración.

Los resultados obtenidos de la regresión lineal se resumen en las **Tablas 5.3. y 5.4** Como se deduce del análisis estadístico el valor del coeficiente de correlación sugiere una relación lineal entre el área y la concentración (**Gráfica 5.1**).

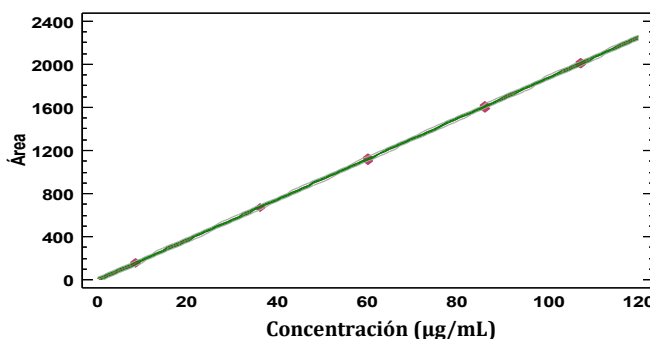
Por otro lado, el coeficiente de determinación (r^2) permite establecer que el 99.9% de la variabilidad en la respuesta se encuentra explicada por dicho modelo.

Tabla 5.3. Resultados obtenidos al evaluar la linealidad y precisión del sistema.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	CV (%)
8.29	159.6	156.3	155.2	1.2
36.05	666.7	671.5	675.8	0.6
60.08	1107.6	1121.0	1132.4	0.9
85.82	1593.4	1610.9	1621.7	0.7
107.28	2001.3	2014.4	2016.4	0.3

Tabla 5.4. Parámetros estadísticos de la regresión lineal del sistema.

Ordenada al origen (β_0)	-1.7728
Pendiente de la recta (β_1)	18.759
Coeficiente de correlación (r)	0.9999
Coeficiente de determinación (r^2)	0.9999
ERR (%)	0.32



Gráfica 5.1. Linealidad del sistema para cuantificar venlafaxina.

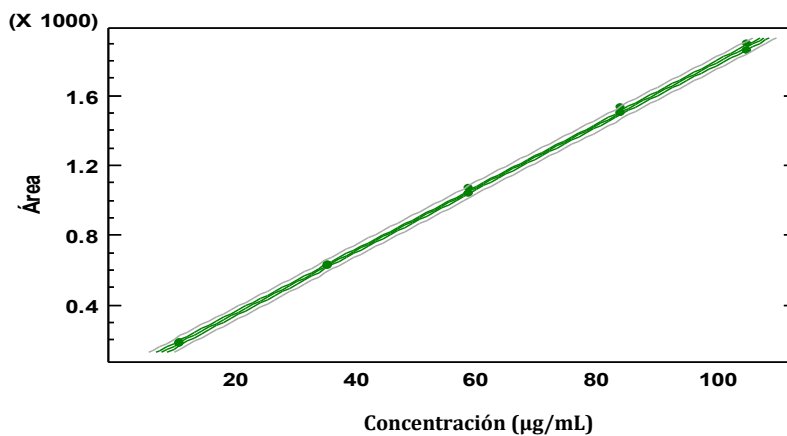


5.2.2.2 Linealidad del método

Para evaluar este parámetro de desempeño se construyeron tres curvas evaluando el área y la concentración de venlafaxina. Los datos empleados para este propósito se resumen en las **Tablas 5.5.** y **5.6.** tanto para el medicamento de referencia como el de medicamento de prueba respectivamente. Como se observa en las **Gráficas 5.2** y **5.3.** los resultados siguen una tendencia lineal.

Tabla 5.5. Datos obtenidos para evaluar la linealidad del método para cuantificar venlafaxina en el medicamento de referencia.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Respuesta analítica obtenida			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	% CV
10.5	188.3	176.04	182.17	2.7
35.1	634	625.2	629.6	0.6
58.6	1070.3	1038.6	1054.45	1.2
83.7	1530.5	1496.3	1513.4	0.9
104.6	1898.7	1855.3	1877	
EER%	0.6	0.5	0.9	

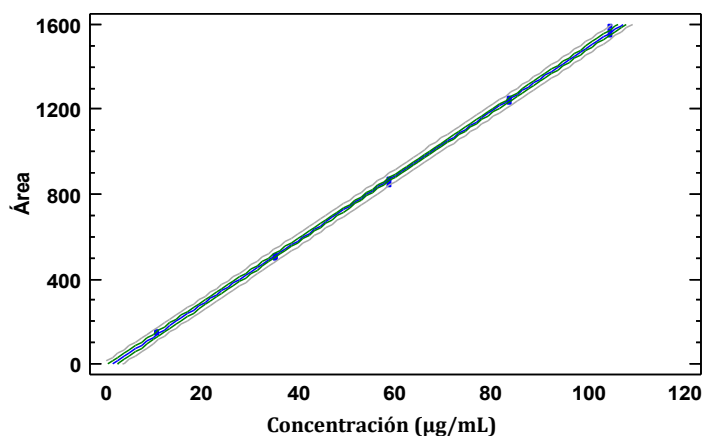


Gráfica 5.2. Linealidad del método para cuantificar venlafaxina en el medicamento de referencia.



Tabla 5.6. Datos obtenidos para evaluar la linealidad del método para cuantificar venlafaxina en el medicamento de prueba.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Respuesta analítica obtenida			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	% CV
10.5	146.8	152.5	149.65	1.6
35.1	497.2	514.4	505.8	1.4
58.6	845.4	868.9	857.15	1.1
83.7	1232.3	1253.9	1243.1	0.7
104.6	1551.4	1590.2	1570.8	
EER%	1.4	1.2	1.3	



Gráfica 5.3. Linealidad del método para cuantificar venlafaxina en el medicamento de prueba.

En las **Tabla 5.7**, se describen los parámetros estadísticos calculados. En ambos casos, los coeficientes de correlación son mayores a 0.999 mientras que, el error relativo debido a la regresión es menor a 3.0%.

Tabla 5.7. Parámetros estadísticos de la regresión lineal: método para cuantificar venlafaxina.

	Medicamento de prueba	Medicamento de referencia
Ordenada al origen (β_0)	-18.762	-6.072
Pendiente de la recta (β_1)	15.112	18.05
Coefficiente de correlación (r)	0.9998	0.9995
Coefficiente de determinación (r^2)	0.9997	0.9999
ERR (%)	1.32	0.61



5.2.3 Evaluación del filtro

La evaluación de los filtros se realizó mediante el uso de dos concentraciones; 83.2 y 10.4 $\mu\text{g/mL}$. Los resultados obtenidos para la respuesta analítica se resumen en la **Tabla 5.8**. Como se deduce del análisis estadístico la diferencia entre la respuesta de las muestras directas y filtradas es menor al 2.0%. por lo cual se puede concluir que no existe adherencia del fármaco al filtro.

Tabla 5.8. Datos obtenidos para evaluar el filtro.

Concentración de venlafaxina	83.2 $\mu\text{g/mL}$		10.4 $\mu\text{g/mL}$	
	Con Filtro	Sin Filtro	Con Filtro	Sin Filtro
Réplica 1	1620	1638.5	204.4	203.3
Réplica 2	1641.5	1635.6	201.6	204.8
Réplica 3	1642.2	1637	205.6	204.8
Réplica 4	1642.9	1636.3	204.3	203
Réplica 5	1643.6	1635.9	205.3	198.3
Réplica 6	1638.3	1633.9	202.5	203.9
\bar{y}	1638.08	1636.20	203.95	203.02
s	9.05	1.53	1.58	2.43
CV (%)	0.55	0.09	0.78	1.20
%Ret	0.12		0.46	

5.2.4 Precisión del sistema

La precisión del sistema se refiere a la variabilidad inherente asociada a la respuesta analítica, que puede ser originada por el analista, equipo o instrumentos de medición^{15,34,45}.

En la **Tabla 5.3** se resume la respuesta analítica obtenida. Con base en el valor del coeficiente de variación del factor respuesta ($\leq 2.0\%$) se deduce que el sistema es preciso (**Tabla 5.9**).

**Tabla 5.9.** Resultados obtenidos para evaluar la precisión del sistema.

Concentración (µg/mL)	Factor respuesta		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
8.29	19.25	18.85	18.72
36.05	18.49	18.63	18.75
60.08	18.44	18.66	18.85
85.82	18.57	18.77	18.90
107.28	18.65	18.78	18.80
ERR (%)	0.2	0.4	1.5
CV (%)	1.6	0.4	0.3

5.2.5 Exactitud del método

La exactitud de un método analítico es la concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra^{15, 45}. En las **Tablas 5.10** y **5.11** se presentan los resultados obtenidos para evaluar la exactitud del método.

En la información presentada se observa que los porcentajes de recobro IC(µ) obtenidos para cada nivel de concentración ensayada se encuentran dentro de los límites establecidos por las guía Q2A de la *International Conference on Harmonisation (ICH)* para métodos cromatográficos (98.0-102.0%). Asimismo, la desviación estándar relativa calculada para cada nivel es menor al 3.0%. Por lo tanto, el método analítico es exacto para cuantificar venlafaxina.

Tabla 5.10. Resultados para evaluar la exactitud del método en el medicamento de referencia.

Nivel de concentración (µg/mL)	Área	Concentración recuperada (µg/mL)	% Recobro	ȳ % Recobro	S	CV (%)
10.5	187.6	10.7	102.2	101.1	0.83	0.82
10.5	183.9	10.5	100.1			
10.5	185.3	10.6	100.9			
35.1	639.6	35.6	101.4	101.1	0.25	0.24
35.1	635.8	35.4	100.8			
35.1	637.4	35.5	101.1			
58.6	1022.3	57.4	98.0	99.1	0.81	0.82
58.6	1038.5	58.3	99.6			
58.6	1041.7	58.5	99.9			
83.7	1556.2	83.9	100.2	100.0	0.54	0.54
83.7	1542.5	83.1	99.3			
83.7	1562.4	84.2	100.6			
104.6	1871.3	104.6	100.0	100.4	0.31	0.31
104.6	1879.4	105.1	100.5			
104.6	1885.3	105.4	100.8			

**Tabla 5.11.** Resultados para evaluar la exactitud del método en el medicamento de prueba.

Nivel de concentración (µg/mL)	Área	Concentración recuperada (µg/mL)	% Recobro	\bar{y} % Recobro	S	CV (%)
10.5	185.6	10.6	101.1			
10.5	187.1	10.7	101.9	100.9	0.91	0.9
10.5	183.4	10.5	99.7			
35.1	638.0	35.5	101.1			
35.1	628.8	35.0	99.7	100.4	0.60	0.6
35.1	632.6	35.2	100.3			
58.6	1072.3	60.2	102.8			
58.6	1038.6	58.3	99.6	101.2	1.32	1.3
58.6	1056.3	59.3	101.3			
83.7	1535.4	82.8	98.9			
83.7	1497.3	80.7	96.4	98.0	1.12	1.1
83.7	1532.9	82.6	98.7			
104.6	1874.3	104.8	100.2			
104.6	1859.4	104.0	99.4	99.7	0.34	0.3
104.6	1863.8	104.2	99.6			

5.2.6 Precisión del método

La FEUM define la precisión de un método analítico como el grado de concordancia relativa entre los resultados obtenidos al aplicar el método analítico, bajo las mismas condiciones analíticas (repetibilidad), o bajo diferentes condiciones analíticas (reproducibilidad), utilizando una muestra homogénea.

5.2.6.1 Repetibilidad

En el **Tablas 5.12 y 5.13** se presentan los resultados obtenidos para cada una de las muestras analizadas. Como se aprecia en los valores calculados, el coeficiente de variación del porcentaje de recuperación en todos los niveles de concentración es menor a 3.0%; por ende, el método analítico es preciso (repetible).

5.2.6.2 Reproducibilidad

En el **Tabla 5.14 y 5.15** se presentan los resultados obtenidos para cuantificar la concentración de venlafaxina por dos analistas en dos diferentes días, tanto para el medicamento de referencia como para el medicamento de prueba. Como se observa en los cálculos realizados, el coeficiente de variación, en todos los casos es menor al 3.0%.



Por lo tanto, se concluye que el método analítico es preciso bajo las condiciones de análisis en el laboratorio.

Tabla 5.12. Datos obtenidos para evaluar la repetibilidad del método analítico en el medicamento de referencia.

Concentración adicionada (µg/mL)	Día	Área	Concentración recuperada (µg/mL)	\bar{y}	s	CV (%)
10.5	1	187.6	10.7	10.6	0.1000	0.9
		183.9	10.5			
		185.3	10.6			
	2	182.5	10.4			
		186.9	10.7			
		184.3	10.5			
35.1	1	639.6	35.6	35.3	0.1783	0.5
		635.8	35.4			
		637.4	35.5			
	2	633.7	35.3			
		629.3	35.0			
		635.2	35.3			
58.6	1	1022.3	57.4	58.4	0.4467	0.8
		1038.5	58.3			
		1041.7	58.5			
	2	1044.2	58.7			
		1041.9	58.5			
		1046.6	58.8			
83.7	1	1556.2	83.9	84.6	1.1779	1.4
		1542.5	83.1			
		1562.4	84.2			
	2	1610.2	86.8			
		1583.7	85.3			
		1562.3	84.2			
104.6	1	1871.3	104.6	104.9	0.4441	0.4
		1879.4	105.1			
		1885.3	105.4			
	2	1881.7	105.2			
		1861.1	104.1			
		1878.0	105.0			



Tabla 5.13. Datos obtenidos para evaluar la repetibilidad del método analítico en el medicamento de prueba.

Concentración adicionada (µg/mL)	Día	Área	Concentración recuperada (µg/mL)	\bar{y}	s	CV (%)
10.5	1	185.6	10.6	10.6	0.0736	0.7
		187.1	10.7			
		183.0	10.5			
	2	184.6	10.6			
		185.8	10.6			
		186.2	10.6			
35.1	1	638.0	35.5	35.1	0.1831	0.5
		628.8	35.0			
		632.6	35.2			
	2	627.9	34.9			
		631.8	35.2			
		630.4	35.1			
58.6	1	1072.3	60.2	59.1	0.5915	1.0
		1038.6	58.3			
		1056.3	59.3			
	2	1048.5	58.9			
		1045.7	58.7			
		1050.2	59.0			
83.7	1	1535.4	82.7	82.0	0.9489	1.2
		1497.3	80.7			
		1532.9	82.6			
	2	1543.4	83.2			
		1520.6	81.9			
		1499.8	80.8			
104.6	1	1874.3	104.8	104.3	0.3373	0.3
		1859.4	104.0			
		1863.1	104.2			
	2	1863.2	104.2			
		1872.7	104.7			
		1859.1	103.9			



Tabla 5.14. Precisión intermedia del método analítico medicamento de referencia.

Concentración adicionada (µg/mL)	Día	Analista	Área	Concentración recuperada (µg/mL)	\bar{y}	s	CV (%)
10.3	1	A	181.5	10.4	10.4	0.03	0.3
			180.9	10.3			
			181.5	10.4			
		B	180.4	10.3			
			180.7	10.3			
			181.0	10.4			
	2	A	181.4	10.4			
			180.5	10.3			
			182.3	10.4			
		B	180.38	10.3			
			181.57	10.4			
			180.35	10.3			
34.4	1	A	619.6	34.5	34.5	0.03	0.1
			620.4	34.5			
			619.2	34.5			
		B	619.4	34.5			
			618.7	34.4			
			620.1	34.5			
	2	A	619.3	34.5			
			619.8	34.5			
			620.1	34.5			
		B	620.7	34.5			
			618.9	34.4			
			619.2	34.5			
57.4	1	A	1022.1	57.4	57.4	0.05	0.1
			1023.0	57.5			
			1023.5	57.5			
		B	1022.6	57.5			
			1023.2	57.5			
			1022.9	57.5			
	2	A	1019.9	57.3			
			1021.5	57.4			
			1022.2	57.4			
		B	1021.4	57.4			
			1022.1	57.4			
			1021.4	57.4			
82.1	1	A	1462.5	78.8	81.8	0.91	1.1
			1461.9	82.1			
			1461.3	82.1			
		B	1461.7	82.1			
			1462.4	82.2			
			1461.6	82.1			
	2	A	1461.8	82.1			
			1462.2	82.1			
			1460.7	82.1			
		B	1461.3	82.1			
			1461.8	82.1			
			1462.5	82.2			



Continuación de la **Tabla 5.14**. Precisión intermedia del método analítico medicamento de referencia.

102.6	1	A	1835.3	102.6	103.0	0.13	0.1
			1835.7	103.1			
			1836.4	103.2			
	B	1833.2	103.0				
		1832.7	103.0				
		1831.3	102.9				
	2	A	1834.4	103.1			
			1832.9	103.0			
B		1833	103.0				
		1832.7	103.0				
			1832.8	103.0			
			1831.9	102.9			

Tabla 5.15. Precisión intermedia del método analítico medicamento de prueba.

Concentración adicionada (µg/mL)	Día	Analista	Área	Concentración recuperada (µg/mL)	\bar{y}	s	CV (%)
10.34	1	A	180.9	10.3	10.3	0.0393	0.4
			181.6	10.4			
			181.2	10.4			
	B	180.4	10.3				
		181.6	10.4				
		180.4	10.3				
	2	A	179.8	10.3			
			181.6	10.4			
B		180.0	10.3				
		181.6	10.4				
34.4	1	A	620.1	34.5	34.5	0.0596	0.2
			619.8	34.5			
			620.8	34.5			
	B	618.3	34.4				
		618.9	34.4				
		617.6	34.4				
	2	A	620.5	34.5			
			621.4	34.6			
B		619.6	34.5				
		620.7	34.5				
			618.9	34.4			
			619.2	34.5			



Continuación de la **Tabla 5.15**. Precisión intermedia del método analítico, medicamento de prueba.

57.4	1	A	1021.6	57.4	57.4	0.0394	0.1
			1022.1	57.4			
			1021.3	57.4			
		B	1022.2	57.4			
			1022.9	57.5			
			1021.6	57.4			
	2	A	1019.9	57.3			
			1021.5	57.4			
			1022.2	57.4			
		B	1021.4	57.4			
			1022.1	57.4			
			1021.4	57.4			
82.1	1	A	1462.5	82.2	82.1	0.0424	0.1
			1461.9	82.1			
			1462.9	82.2			
		B	1461.5	82.1			
			1461.7	82.1			
			1462.8	82.2			
	2	A	1460.7	82.1			
			1461.2	82.1			
			1460.4	82.0			
		B	1461.5	82.1			
			1461.0	82.1			
			1461.8	82.1			
102.6	1	A	1837.3	102.7	103.0	0.2010	0.2
			1836.1	103.1			
			1837.5	103.2			
		B	1843.7	103.6			
			1834.6	103.1			
			1833.2	103.0			
	2	A	1833.2	103.0			
			1832.9	103.0			
			1832.4	102.9			
		B	1833.1	103.0			
			1832.0	102.9			
			1831.9	102.9			

5.2.7 Estabilidad de la muestra analítica

La estabilidad es la propiedad de una muestra preparada, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse por un tiempo en condiciones determinadas ^{15,34,45}.



5.2.7.1 Estabilidad de venlafaxina a temperatura ambiente

Para evaluar este parámetro se preparó una solución a una concentración de 85.7 µg/mL de venlafaxina y se almacenó a temperatura ambiente durante 2, 12, 24 y 48 h.

Los cálculos se realizaron comparando la concentración de una solución de referencia recién preparada con la concentración de la solución de trabajo almacenada por el tiempo de análisis.

Como se deduce de la **Tabla 5.16** la solución de venlafaxina es estable durante 48 horas, a temperatura ambiente.

Tabla 5.16. Estabilidad de las muestras de Venlafaxina a temperatura ambiente.

Tiempo de almacenamiento	Concentración teórica (µg/mL)	Concentración de la muestra (µg/mL)	% de Recobro	% de degradación	\bar{y}	s	CV (%)
2 horas	85.7	85.4	99.7	0.3	99.7	0.0791	0.1
	85.7	85.5	99.7	0.3			
	85.7	85.3	99.5	0.5			
12 horas	85.7	85.4	99.6	0.4	99.7	0.0943	0.1
	85.7	85.5	99.7	0.3			
	85.7	85.6	99.9	0.1			
24 horas	85.7	85.2	99.4	0.6	99.7	0.2214	0.2
	85.7	85.3	99.5	0.5			
	85.7	85.7	100.0	0.0			
48 horas	85.7	85.7	100.0	0.0	99.8	0.1444	0.1
	85.7	85.4	99.6	0.4			
	85.7	85.6	99.9	0.1			
\bar{y}		85.5	99.7				
s		0.1388	0.1620				
CV (%)		0.2	0.2				

5.2.7.2 Estabilidad de venlafaxina en refrigeración.

Para evaluar esta condición se siguió la estrategia descrita en el **numeral 4.4.8.** conservando la solución en refrigeración (4°C) durante 2, 12, 24 y 48 h. De acuerdo con



los resultados resumidos en el **Tabla 5.17** se deduce que la solución es estable en refrigeración durante el período de almacenamiento establecido.

Tabla 5.17. Resultados de la estabilidad de venlafaxina en refrigeración.

Tiempo de almacenamiento	Concentración teórica (µg/mL)	Concentración de la muestra (µg/mL)	% de Recobro	% de degradación	\bar{y}	s	CV (%)
2 horas	85.7	85.7	100.0	0.0	100.0	0.0668	0.1
	85.7	85.6	99.9	0.1			
	85.7	85.7	100.0	0.0			
12 horas	85.7	85.7	100.0	0.0	100.0	0.0719	0.1
	85.7	85.8	100.1	0.0			
	85.7	85.6	99.9	0.1			
24 horas	85.7	85.7	100.0	0.0	100.0	0.0624	0.1
	85.7	85.6	99.9	0.1			
	85.7	85.7	100.0	0.0			
48 horas	85.7	85.7	100.0	0.0	100.0	0.0606	0.1
	85.7	85.8	100.1	0.0			
	85.7	85.7	100.0	0.0			
\bar{y}		85.7	100.0				
s		0.0617	0.0720				
CV (%)		0.1	0.1				

5.2.7.3 Estabilidad de Venlafaxina a 37° C

En este caso, la muestra se mantuvo a una temperatura de 37°C durante 2, 12, 24 y 48 h. En el **Tabla 5.18** se puede observar que la solución es estable a 37°C durante el período de almacenamiento establecido.

En las **Figuras 5.2- 5.7.** se ilustran los cromatogramas obtenidos de la condición inicial y final del análisis de las muestras. En todos los casos no se observan señales adicionales correspondientes a productos de degradación.



Tabla 5.18. Resultados de la estabilidad de venlafaxina a 37°C.

Tiempo de almacenamiento	Concentración teórica (µg/mL)	Concentración de la muestra (µg/mL)	% de Recobro	% de degradación	\bar{y}	s	CV (%)
2 horas	85.7	85.3	99.5	0.5	99.6	0.0781	0.1
	85.7	85.4	99.7	0.3			
	85.7	85.3	99.5	0.5			
12 horas	85.7	85.4	99.7	0.3	99.7	0.1412	0.1
	85.7	85.3	99.5	0.5			
	85.7	85.6	99.9	0.1			
24 horas	85.7	85.2	99.4	0.6	99.5	0.1818	0.2
	85.7	85.5	99.8	0.2			
	85.7	85.2	99.4	0.6			
48 horas	85.7	85.4	99.7	0.3	99.5	0.1376	0.1
	85.7	85.2	99.4	0.6			
	85.7	85.2	99.4	0.6			
\bar{y}		85.3	99.6				
s		0.1353	0.1578				
CV (%)		0.2	0.2				

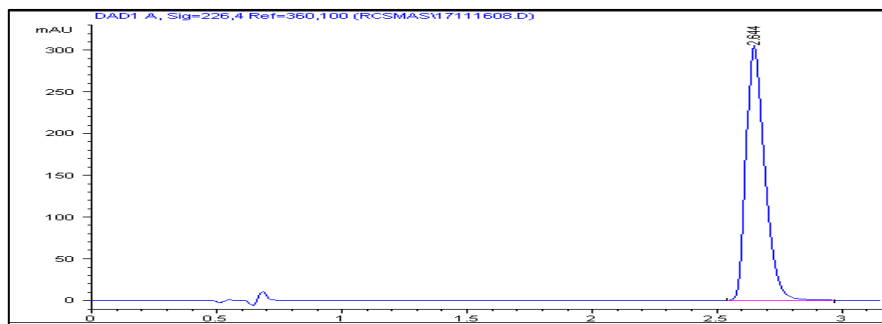


Figura 5.2. Cromatograma correspondiente a una solución de venlafaxina almacenada durante 2 horas a temperatura ambiente.

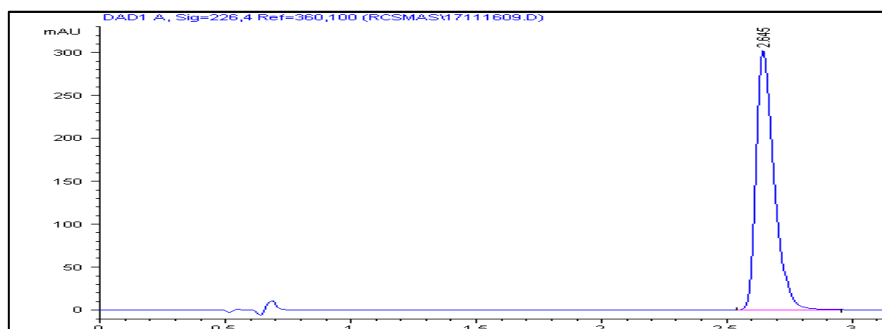


Figura 5.3 Cromatograma correspondiente a una solución de venlafaxina almacenada durante 48 horas a temperatura ambiente.

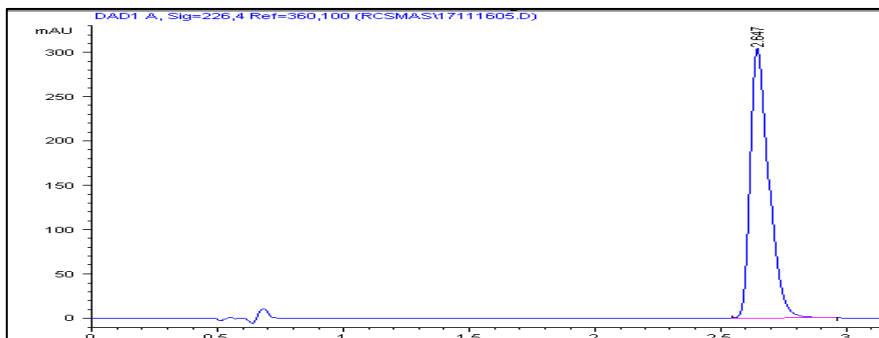


Figura 5.4. Cromatograma correspondiente a una solución de venlafaxina almacenada durante 2 horas en refrigeración.

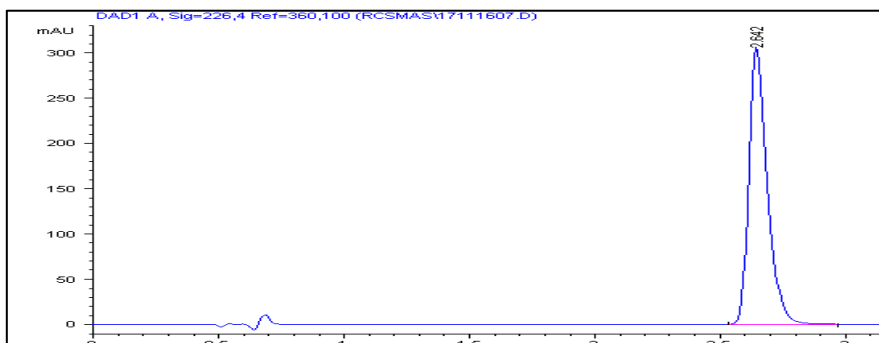


Figura 5.5. Cromatograma correspondiente a una solución de venlafaxina almacenada durante 48 horas en refrigeración.

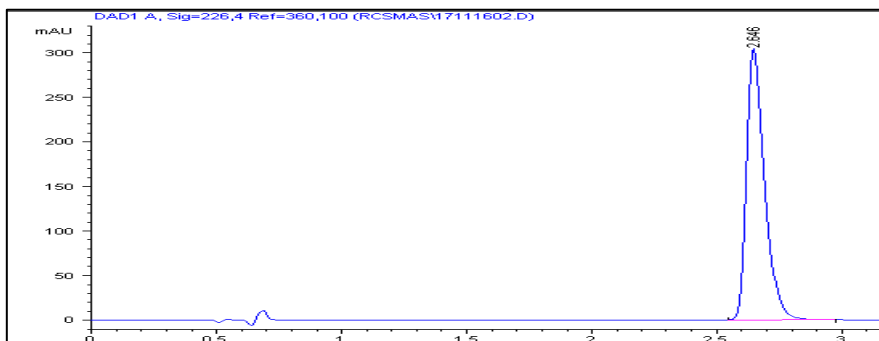


Figura 5.6. Cromatograma correspondiente a una solución de venlafaxina almacenada durante 2 hora a 37°C.

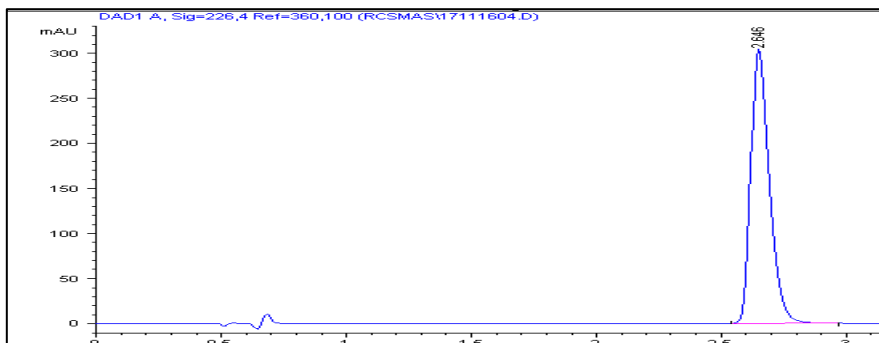


Figura 5.7. Cromatograma correspondiente a una solución de Venlafaxina almacenada durante 48 horas a 37°C.



5.2.8 Selectividad

La selectividad, es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes que puedan interaccionar entre si tales como: impurezas, productos de degradación o componentes de la misma muestra.

Para evaluar la presencia de posibles impurezas en las formulaciones de venlafaxina se inyectaron las muestras por triplicado de acuerdo con la metodología descrita en el numeral 4.2. En las Figuras 5.8 a 5.11 se ilustran los cromatogramas obtenidos en cada una de las muestras analizadas, demostrando así que el único compuesto presente en ambas formulaciones, es el de la venlafaxina.

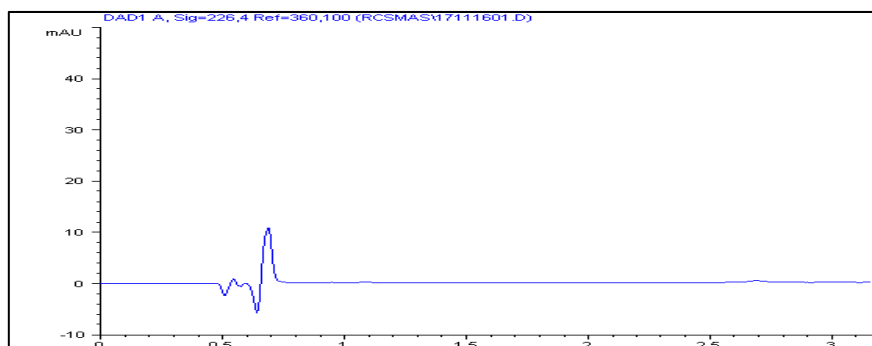


Figura 5.8. Cromatograma correspondiente a una solución blanco.

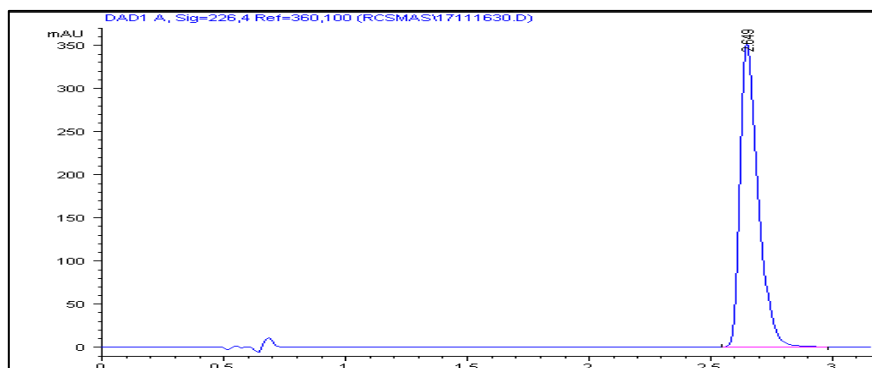


Figura 5.9. Cromatograma correspondiente a una solución de referencia de venlafaxina a una concentración de 83 µg/ mL.

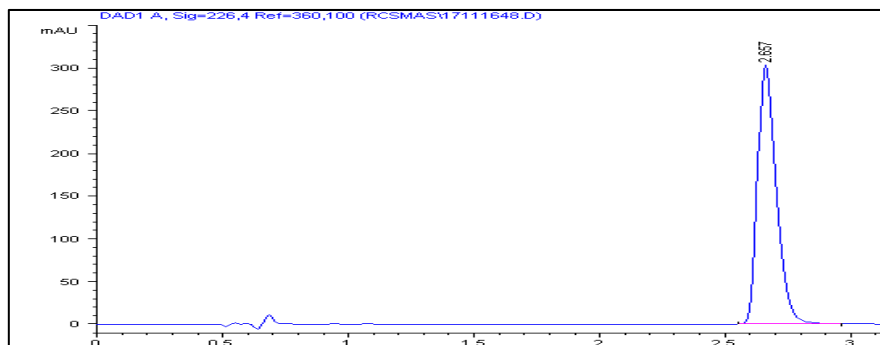


Figura 5.10. Cromatograma correspondiente a una solución del medicamento de referencia de venlafaxina.

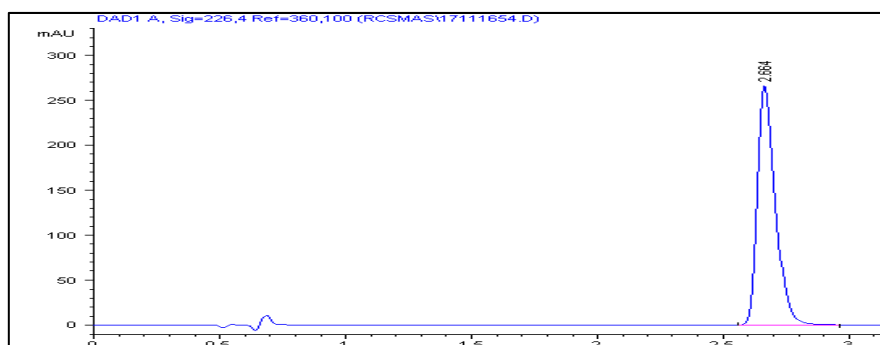


Figura 5.11. Cromatograma correspondiente a una solución del medicamento de prueba de venlafaxina

5.3 Perfiles de disolución

Se realizó la comparación de los perfiles de disolución de dos formulaciones sólidas de Cápsulas de Venlafaxina de 75 mg, empleando como medicamento de referencia; Efexor® XR con número de lote J94483, respecto al medicamento de prueba con el número de lote DLPO15-A, siguiendo la metodología descrita en el numeral 4.5.

Para poder establecer los tiempos de muestreo se realizó un análisis preliminar con 3 unidades, estableciendo así los tiempos de muestreo en 2, 4, 6, 8, 12, 14, 22 y 24 h.

Para la elaboración de los perfiles, en cada análisis se realizó una curva patrón por duplicado para poder realizar los cálculos.

En las Tablas 5.19, 5.20 y 5.21 se ilustra la respuesta analítica obtenida para cada tiempo de muestreo para el medicamento de referencia, prueba replica 1 y prueba replica 2 respectivamente.



Tabla 5.19. Respuesta analítica a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de referencia.

Respuesta analítica por vaso	Tiempo (h)							
	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	14.0	22.0	24.0
1	258.8	653.0	927.4	1052.6	1232.0	1276.6	1396.0	1487.2
2	268.1	664.7	927.7	1068.0	1241.9	1295.4	1420.9	1456.8
3	275.5	690.4	929.6	1062.3	1240.7	1290.4	1394.9	1442.9
4	257.7	695.9	946.2	1072.1	1269.6	1310.3	1422.0	1451.1
5	260.7	642.9	927.8	1051.8	1249.0	1325.6	1447.0	1473.8
6	331.5	736.8	975.5	1063.4	1269.2	1302.9	1425.4	1455.5
7	268.5	696.6	929.2	1075.2	1233.3	1289.5	1407.1	1438.0
8	271.1	675.0	920.2	1069.1	1234.0	1282.0	1408.9	1445.2
9	269.8	667.8	921.0	1096.5	1250.1	1302.3	1420.1	1458.4
10	276.1	690.5	936.5	1103.8	1243.8	1299.8	1408.9	1438.4
11	266.2	726.7	977.1	1101.1	1284.2	1333.8	1439.7	1455.0
12	275.4	695.7	941.5	1081.3	1253.2	1306.1	1427.5	1458.7

Tabla 5.20. Respuesta analítica a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de prueba replica 1.

Respuesta analítica por vaso	Tiempo (h)							
	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	14.0	22.0	24.0
1	295.0	650.8	898.4	1043.2	1232.5	1290.6	1439.9	1479.9
2	300.7	692.1	934.0	1067.4	1255.1	1306.7	1445.9	1503.7
3	336.9	696.9	935.8	1071.6	1255.3	1348.6	1482.9	1519.9
4	301.1	651.4	886.7	1025.1	1215.6	1282.9	1431.4	1481.4
5	310.3	668.3	916.8	1060.8	1262.6	1325.6	1453.4	1482.2
6	286.3	696.0	859.1	995.0	1232.4	1313.3	1433.6	1476.9
7	319.5	674.2	920.0	1086.0	1288.6	1355.3	1489.9	1529.9
8	281.3	664.6	859.1	1028.0	1223.8	1293.6	1451.4	1500.7
9	285.8	656.7	839.9	1015.8	1224.8	1299.6	1447.3	1468.4
10	280.2	647.0	893.9	1076.6	1259.2	1355.0	1424.0	1466.7
11	312.0	674.3	903.1	1071.8	1274.6	1323.8	1466.8	1502.2
12	286.0	663.3	861.0	1009.3	1224.4	1283.6	1423.3	1473.3



Tabla 5.21. Respuesta analítica a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de prueba replica 2.

Respuesta analítica por vaso	Tiempo (h)							
	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	14.0	22.0	24.0
1	309.6	670.5	898.4	1071.8	1232.5	1320.6	1469.9	1517.0
2	297.9	653.4	934.0	1110.0	1255.1	1306.7	1430.9	1493.7
3	314.3	695.9	935.8	1095.2	1255.3	1338.6	1481.4	1522.7
4	295.1	659.7	886.7	1081.5	1215.6	1282.9	1416.2	1471.4
5	291.6	677.0	916.8	1084.8	1262.6	1325.6	1453.4	1482.2
6	302.4	669.1	889.1	1088.3	1234.4	1273.3	1476.9	1496.9
7	257.9	649.8	920.0	1055.2	1222.7	1295.8	1412.1	1469.5
8	289.6	679.6	879.1	1064.0	1245.8	1315.2	1461.1	1481.6
9	282.0	652.5	899.9	1053.9	1227.5	1296.5	1418.5	1476.2
10	273.5	672.0	893.9	1059.0	1261.2	1316.2	1438.0	1480.1
11	279.1	675.8	903.1	1052.4	1214.2	1285.8	1423.9	1473.6
12	291.7	686.0	910.0	1075.1	1254.8	1316.4	1444.8	1470.6

En las **Tablas 5.22 y 5.23** se ilustran los porcentajes disueltos para cada uno de los tiempos de muestreo, podemos observar que a las 2 horas el porcentaje disuelto es menor al 30%, a las 4 horas el porcentaje es ligeramente superior al 40 %, mientras que a las 12 horas se ha alcanzado un porcentaje de disolución entre el 73 y 76 %, finalmente a las 24 horas el porcentaje de disolución de venlafaxina esta por arriba del 85% para ambos productos, con lo cual estarían cumpliendo con las especificaciones de la prueba.



Tabla 5.22. Porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de referencia.

% Disuelto por vaso	Tiempo (h)							
	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	14.0	22.0	24.0
1	16.94	41.31	57.85	64.97	75.24	77.22	83.60	88.18
2	17.52	42.03	57.87	65.91	75.84	78.35	85.08	86.39
3	17.99	43.63	57.99	65.57	75.77	78.05	83.53	85.57
4	16.87	43.97	59.01	66.16	77.51	79.24	85.14	86.05
5	17.06	40.68	57.87	64.92	76.27	80.16	86.63	87.39
6	21.50	46.52	60.81	65.63	77.49	78.80	85.34	86.31
7	17.55	44.02	57.96	66.35	75.32	77.99	84.26	85.28
8	17.71	42.67	57.41	65.98	75.36	77.54	84.36	85.71
9	17.63	42.23	57.46	67.66	76.33	78.76	85.03	86.48
10	18.02	43.64	58.41	68.10	75.95	78.61	84.36	85.31
11	17.40	45.89	60.91	67.94	78.40	80.65	86.19	86.28
12	17.98	43.96	58.72	66.73	76.52	78.99	85.47	86.50

Tabla 5.23. Porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de prueba replica 1.

% Disuelto por vaso	Tiempo (h)							
	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	14.0	22.0	24.0
1	18.55	39.95	54.46	62.58	73.17	75.90	83.83	85.34
2	18.90	42.45	56.60	64.02	74.51	76.84	84.18	86.70
3	21.11	42.74	56.70	64.27	74.52	79.28	86.32	87.63
4	18.92	39.98	53.75	61.51	72.18	75.45	83.34	85.42
5	19.48	41.01	55.56	63.63	74.95	77.94	84.61	85.47
6	18.02	42.68	52.10	59.71	73.17	77.22	83.47	85.17
7	20.05	41.36	55.75	65.13	76.48	79.68	86.73	88.21
8	17.71	40.78	52.10	61.68	72.66	76.07	84.50	86.53
9	17.99	40.30	50.94	60.95	72.72	76.42	84.26	84.68
10	17.64	39.71	54.19	64.57	74.75	79.66	82.91	84.58
11	19.59	41.37	54.74	64.28	75.66	77.83	85.39	86.62
12	18.00	40.70	52.21	60.56	72.70	75.49	82.87	84.96



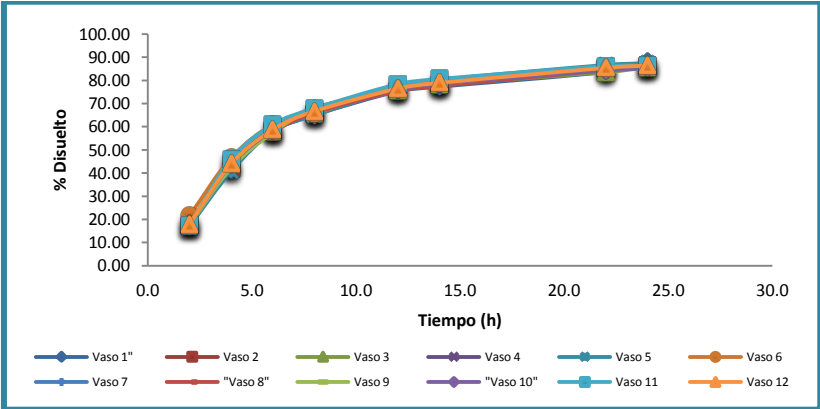
Con los porcentajes disueltos de cada unidad de dosis a través del tiempo de los ocho muestreos se construyeron los perfiles de disolución de ambos medicamentos los cuales se ilustran en las **Gráficas 5.4 y 5.5**. Se calcularon además para cada tiempo de muestreo el promedio de disolución, la desviación estándar y el coeficiente de variación (**Tablas 5.24 y 5.25**).

Tabla 5.24. Resultados del porcentajes disueltos promedio del medicamento de referencia.

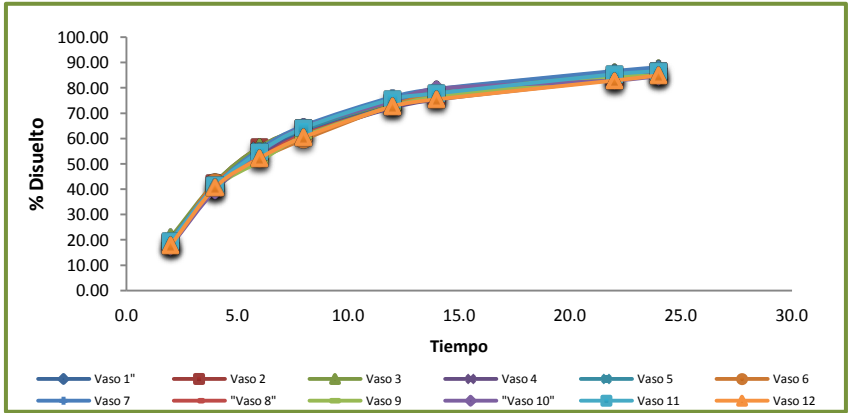
Tiempo (h)	Promedio % de disolución.	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%	X+DE	X-DE
2	17.85	16.87	21.50	1.22	6.8	19.06	16.63
4	43.38	40.68	46.52	1.72	4.0	45.10	41.66
6	58.52	57.41	60.91	1.19	2.0	59.71	57.33
8	66.33	64.92	68.10	1.08	1.6	67.41	65.25
12	76.33	75.24	78.40	1.00	1.3	77.33	75.34
14	78.70	77.22	80.65	1.00	1.3	79.69	77.70
22	84.91	83.53	86.63	0.95	1.1	85.86	83.97
24	86.29	85.28	88.18	0.84	1.0	87.13	85.45

Tabla 5.25. Resultados del porcentajes disueltos promedio del medicamento de prueba replica 1.

Tiempo (h)	Promedio % de disolución.	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%	X+DE	X-DE
2	18.83	17.64	21.11	1.07	5.7	19.90	17.76
4	41.09	39.71	42.74	1.07	2.6	42.16	40.02
6	54.09	50.94	56.70	1.91	3.5	56.00	52.18
8	62.74	59.71	65.13	1.81	2.9	64.55	60.93
12	73.96	72.18	76.48	1.37	1.9	75.33	72.58
14	77.31	75.45	79.68	1.57	2.0	78.88	75.75
22	84.37	82.87	86.73	1.25	1.5	85.61	83.12
24	85.94	84.58	88.21	1.18	1.4	87.12	84.77



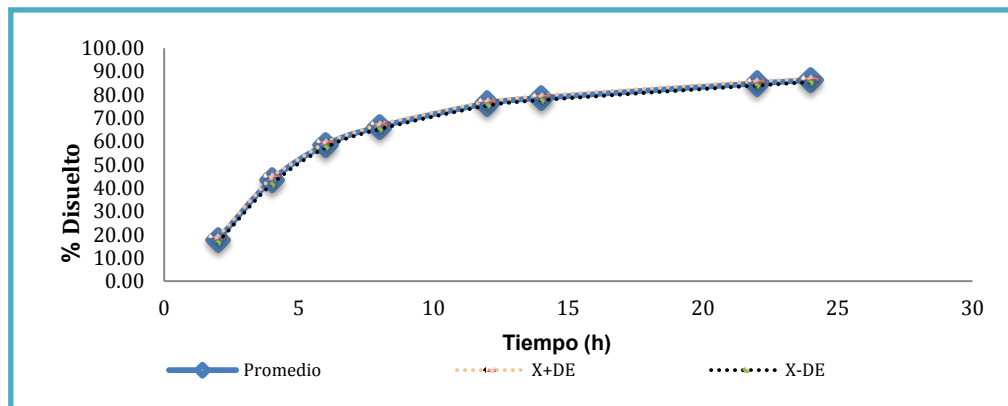
Gráfica 5.4. Porcentaje disuelto de cada unidad de dosis respecto al tiempo. Medicamento de referencia



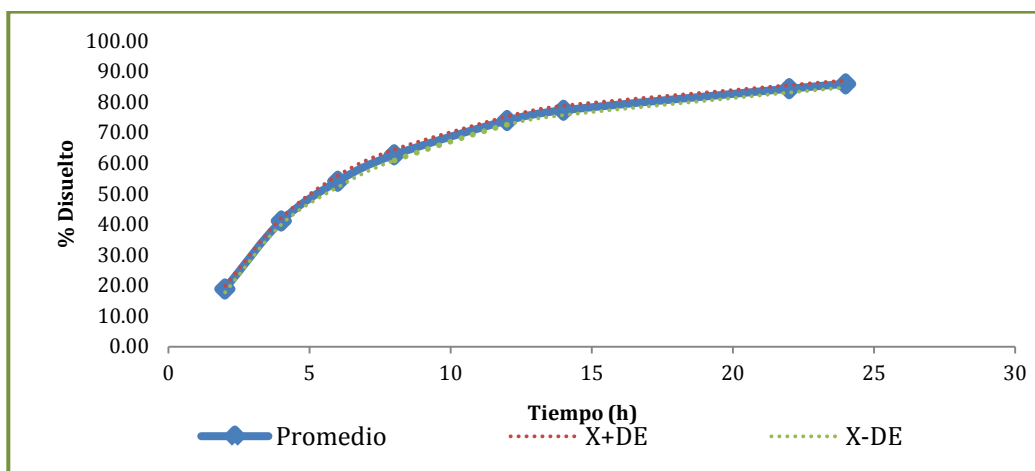
Gráfica 5.5. Porcentaje disuelto de cada unidad de dosis respecto al tiempo. Medicamento de prueba replica 1



En las **Gráficas 5.6** y **5.7** se ilustran los porcentajes disueltos promedio por cada tiempo de muestreo, para el medicamento de referencia y el medicamento de prueba replica 1, respectivamente.



Gráfica 5.6. Perfil de disolución promedio por cada tiempo de muestreo.
Medicamento de referencia



Gráfica 5.7. Perfil de disolución promedio por cada tiempo de muestreo.
Medicamento de prueba replica 1.

Con el fin de evaluar estadísticamente los perfiles de disolución se realizó el cálculo del factor de similitud. En la **Tabla 5.26** se presenta el cálculo de la prueba f_2 para la replica 1. De acuerdo con los datos obtenidos se concluye que no existe diferencia significativa entre los perfiles debido a que presentan un factor de similitud mayor a 50. En la **Gráfica 5.8** se ilustra la comparación de los porcentajes disueltos promedio por cada tiempo de muestreo para ambos productos.



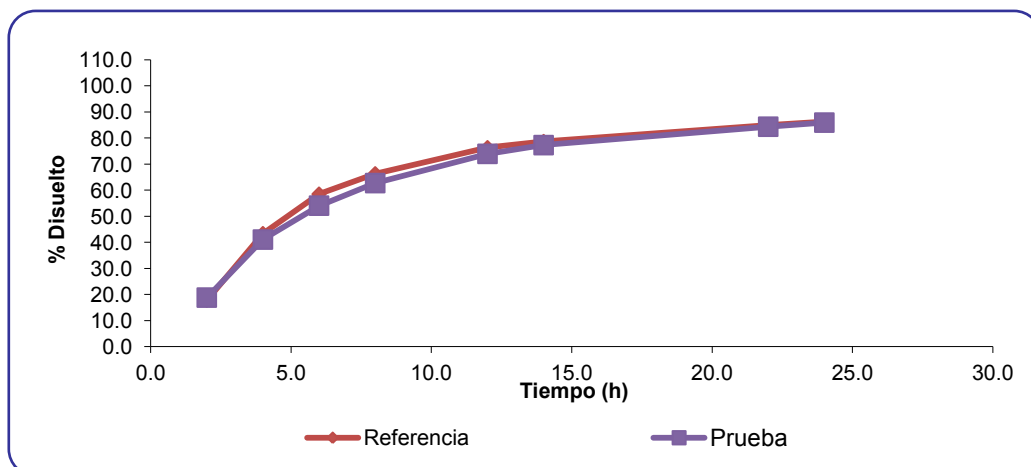
Tabla 5.26. Datos para el cálculo del valor del factor de similitud (f_2). Replica 1.

% Disuelto Promedio				
Tiempo horas	Referencia Rt	Prueba Pt	(Rt-Pt)	(Rt-Pt) ²
2	17.85	18.83	0.98	0.96
4	43.38	41.09	2.29	5.26
6	58.52	54.09	4.43	19.62
8	66.33	62.74	3.59	12.86
12	76.33	73.96	2.38	5.65
14	78.70	77.31	1.38	1.91
22	84.91	84.37	0.55	0.30
24	86.29	85.94	0.35	0.12
			Suma	46.687

NÚMEROS DE MUESTREO n = 8

$$f_2 = 79.1$$

Rt=	% Dis. Prom en el tiempo t del medicamento de referencia
Pt=	% Dis. Prom en el tiempo t del medicamento de prueba
n=	No. De tiempos de muestreo =



Gráfica 5.8. Comparación de los perfiles de disolución promedio por cada tiempo de muestreo. Producto de referencia vs Replica 1



En la **Tablas 5.27** se ilustran los porcentajes disueltos para cada uno de los tiempos de muestreo de la replica 2 del medicamento de prueba, al igual que la replica 1, el medicamento alcanza el 85% de disolución a las 24 horas en la mayoría de los puntos. En la **Tabla 5.28** se presentan los porcentajes disueltos promedios, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Tabla 5.27. Porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosis de venlafaxina medicamento de prueba replica 2.

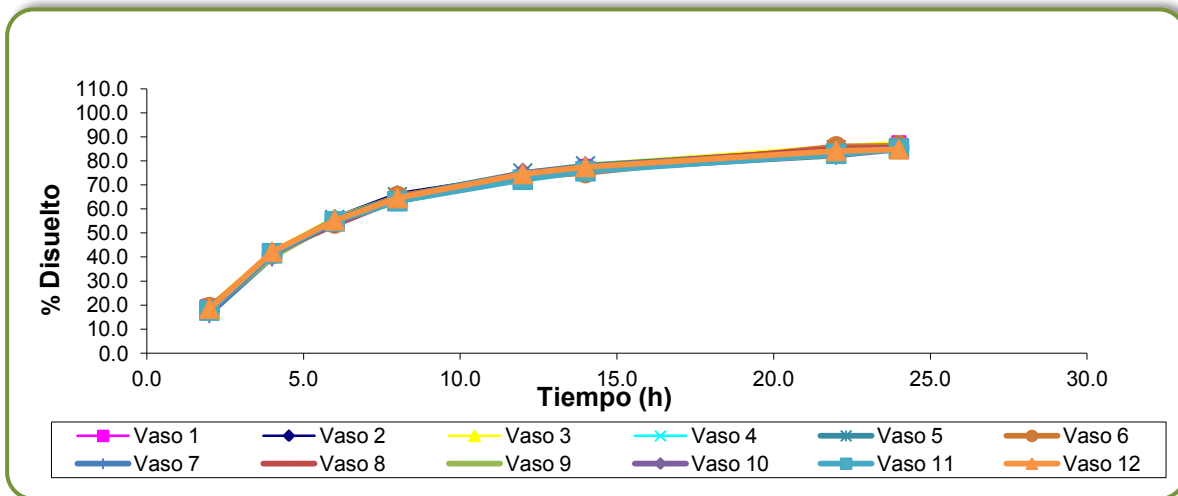
% Disuelto por vaso	Tiempo (h)							
	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	14.0	22.0	24.0
1	19.54	41.21	54.51	64.33	73.20	77.67	85.58	87.48
2	18.83	40.18	56.65	66.60	74.54	76.86	83.33	86.14
3	19.83	42.75	56.76	65.72	74.55	78.72	86.25	87.80
4	18.66	40.56	53.81	64.90	72.21	75.47	82.48	84.86
5	18.44	41.60	55.62	65.10	74.98	77.96	84.63	85.48
6	19.10	41.13	53.95	65.31	73.32	74.91	85.99	86.32
7	16.38	39.96	55.81	63.34	72.63	76.22	82.24	84.76
8	18.32	41.76	53.35	63.86	73.99	77.36	85.07	85.45
9	17.86	40.12	54.60	63.26	72.91	76.27	82.61	85.14
10	17.34	41.30	54.24	63.57	74.89	77.41	83.74	85.36
11	17.68	41.53	54.79	63.17	72.13	75.64	82.92	84.99
12	18.45	42.15	55.21	64.52	74.52	77.43	84.13	84.82

Tabla 5.28. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento de prueba replica 2.

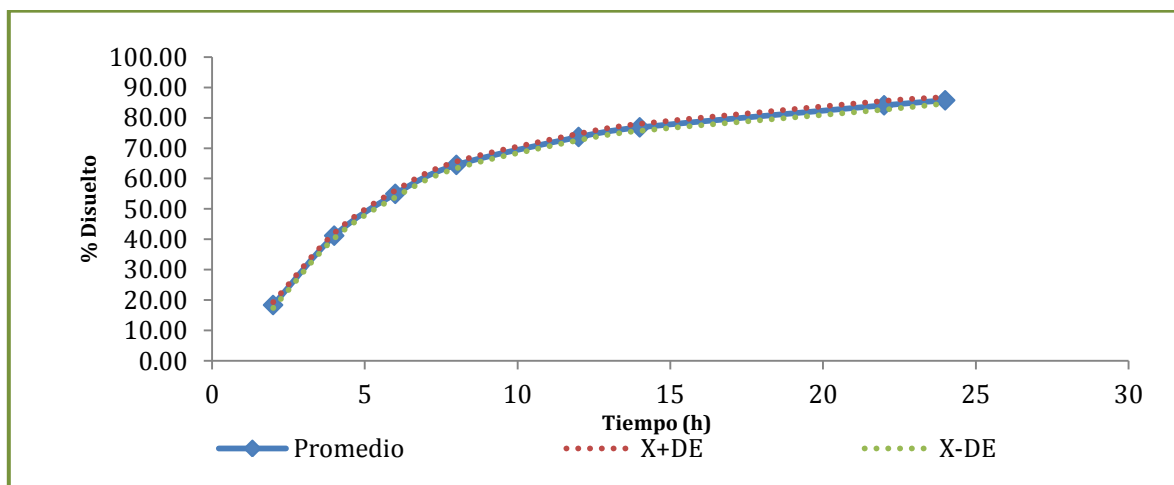
Tiempo (h)	Promedio del % de disolución.	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV %	X+DE	X-DE
2	18.37	39.96	42.75	0.96	5.2	19.33	17.41
4	41.19	53.35	56.76	0.86	2.1	42.04	40.33
6	54.94	63.17	66.60	1.09	2.0	56.03	53.85
8	64.47	72.13	74.98	1.09	1.7	65.56	63.39
12	73.65	74.91	78.72	1.05	1.4	74.70	72.61
14	76.83	82.24	86.25	1.14	1.5	77.96	75.69
22	84.08	84.76	87.80	1.41	1.7	85.49	82.66
24	85.72	0.00	0.00	1.03	1.2	86.74	84.69



Con los porcentajes disueltos de cada unidad de dosis a través del tiempo se construyo el perfil de disolución de la replica 2 del medicamento de prueba y el grafico del porcentaje disuelto promedio, los cuales se ilustran en las **Gráficas 5.9** y **5.10**.



Gráfica 5.9. Porcentaje disuelto de cada unidad de dosis respecto al tiempo.
Medicamento de prueba replica 2.



Gráfica 5.10. Porcentaje disuelto promedio por cada tiempo de muestreo.
Medicamento de prueba Replica 2.

Finalmente se cálculo el factor de similitud y de acuerdo con los datos obtenidos se concluye que la replica 2 del medicamento de prueba no presenta diferencia significativa con el medicamento de referencia (**Tabla 5.29** y **Grafica 5.11**)



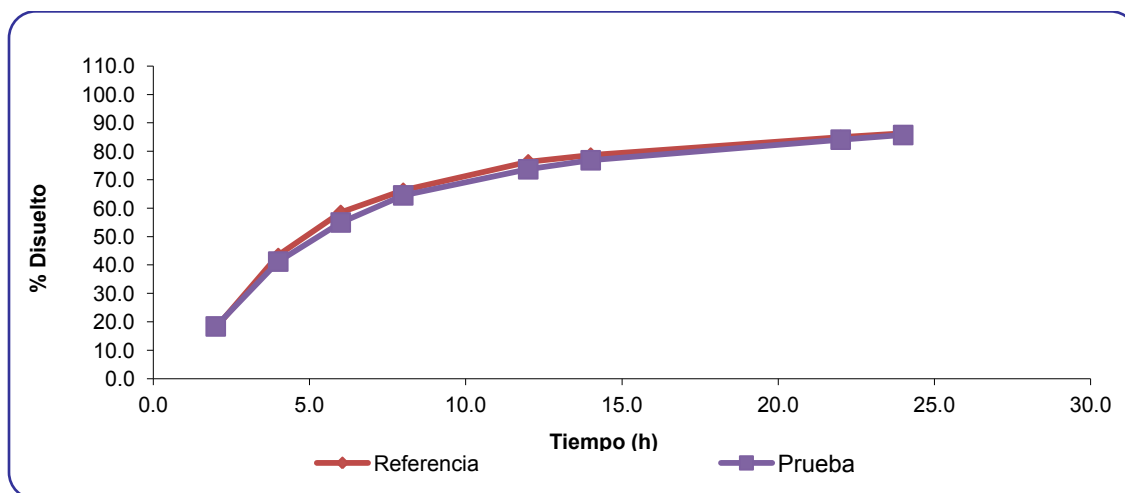
Tabla 5.29. Datos para el cálculo del valor del factor de similitud (f_2). Replica 2.

% Disuelto Promedio				
Tiempo horas	Referencia Rt	Prueba Pt	(Rt-Pt)	(Rt-Pt) ²
2	17.85	18.37	0.52	0.27
4	43.38	41.19	-2.19	4.80
6	58.52	54.94	-3.58	12.81
8	66.33	64.47	-1.85	3.44
12	76.33	73.65	-2.68	7.17
14	78.70	76.83	-1.87	3.49
22	84.91	84.08	-0.84	0.70
24	86.29	85.72	-0.57	0.33
			Suma	33.0187

NÚMEROS DE MUESTREO n = 8

$f_2 = 82.3$

Rt=	% Dis. Prom en el tiempo t del medicamento de referencia
Pt=	% Dis. Prom en el tiempo t del medicamento de prueba
n=	No. De tiempos de muestreo =



Gráfica 5.11. Comparación de los perfiles de disolución promedio por cada tiempo de muestreo. Producto de referencia vs Replica 2.



5.4 Pruebas de control de calidad

5.4.1 Valoración

Para calcular la cantidad de venlafaxina presente en las capsulas del producto de referencia y del producto de prueba se realizo el ensayo de valoración siguiendo la metodología descrita en el numeral 4.61.

Como se observa en la **Tabla 5.30** el contenido promedio de venlafaxina es de 75.0 y 75.6 mg por cápsula para el medicamento de referencia y de prueba respectivamente, por lo tanto cumple con los criterios de aceptación al no diferir en más del 2.0 % y que el contenido individual de cada cápsula se encuentra dentro del intervalo de 90.0-110%.

Tabla 5.30. Datos obtenidos en el ensayo de valoración.

Muestras	Medicamento de prueba				Medicamento de referencia			
	Área	Peso de la muestra (mg)	mg de venlafaxina	Contenido de venlafaxina en %	Área	Peso de la muestra (mg)	mg de venlafaxina	Contenido de venlafaxina en %
1	5843	87.23	75.6	100.8	5467.3	82.65	74.6	99.5
2	5916	87.76	76.1	101.4	5571.5	83.1	75.7	100.9
3	6057	90.80	75.3	100.4	5482.8	82.72	74.8	99.7
		ȳ	75.6	100.9		ȳ	75.0	100.0
		s		0.4		s		0.6
		CV		0.4		CV		0.6

5.4.2 Uniformidad de dosis

Se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de dosis. Para determinar si la variación de contenido individual esta dentro de los límites establecidos.

5.4.2.1 Uniformidad de contenido

En la **Tabla 5.31**, se presentan los porcentajes individuales para 10 unidades. Como se observa el valor de aceptación calculado, es menor a 15.0 tanto para el medicamento de



prueba como en el de referencia, por lo tanto las cápsulas cumplen con la prueba de Uniformidad de Dosis.

Tabla 5.31. Uniformidad de contenido de las cápsulas de Venlafaxina.

Muestras	Medicamento de prueba		Medicamento de referencia	
	Área	Contenido de venlafaxina en %	Área	Contenido de venlafaxina en %
1	5854.47	100.5	5813.46	99.8
2	5824.34	100.0	5909.84	101.4
3	5790.27	99.4	5834.24	100.1
4	5873.96	100.8	5774.28	99.1
5	5879.42	100.9	5828.03	100.0
6	5812.25	99.8	5794.25	99.5
7	5789.61	99.4	5754.64	98.8
8	5864.03	100.7	5892.56	101.1
9	5779.48	99.2	5823.24	100.0
10	5821.81	99.9	5935.96	101.9
	\hat{y}	100.0	\hat{y}	100.2
	s	0.60187	s	0.96410
	CV	0.6	CV	1.0
VA	M (caso 1) aplica cuando $T \leq 101.5$ Si $98.5 \% \leq \hat{y} \leq 101.5 \%$, entonces $M = \hat{y}$ $VA = ks$ $VA = (2.4 * 0.6018) = 1.444$		M (caso 1) aplica cuando $T \leq 101.5$ Si $98.5 \% \leq \hat{y} \leq 101.5 \%$, entonces $M = \hat{y}$ $VA = ks$ $VA = (2.4 * 0.96410) = 2.3138$	



6. Conclusiones.

Se validó un método analítico para la cuantificación de las muestras provenientes de los perfiles de disolución de un producto comercial con numero de lote DLPO15-A. y un producto de referencia con numero de lote J94483 siguiendo los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-2013, el cual es lineal, preciso y exacto, en el intervalo de concentraciones establecidas.

La influencia del filtro no es estadísticamente significativa y las muestras son estables al menos 48 horas almacenadas en refrigeración y a temperatura ambiente.

La intercambiabilidad del producto se evaluó mediante el calculo de f_2 . De acuerdo con los resultados obtenidos se concluye que no existe diferencia estadística significativa entre el medicamento de referencia y de prueba.

Las pruebas de control de calidad; uniformidad de contenido y valoración realizadas al producto de referencia y el producto de prueba cumplen con las especificaciones requeridas de acuerdo a la información monográfica establecida en la USP 40 edición.



7. Bibliografía.

- 1) Aiache J, Roca R, Bastide J, Bastide M, Kantelip JP. Biopharmaceutical study of new oral dosage forms of indomethacin *J Pharm Belg.* **38**(1):5-21 (1983).
- 2) Andrews J.M, Ninan P.T y Nemeroff C.B. Venlafaxine: a novel antidepressant that has a dual mechanism of action. *Depression.* **4**: 48–56 (1996).
- 3) Ansel H., Allen L., Popovich N.; Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 7ª EDICION. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 1999: 229-242
- 4) Atilla A and Suheyla. *Multiparticulate oral drug delivery.* Ghebre-Sellanie. New York. 1994: 17
- 5) Azarmi S, Roa W and R. Löbenberg. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics.* **328**: 12–21 (2007).
- 6) Balimane P., Chong S. y Morrison R. Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods.* **44**, 301-312 (2000).
- 7) Cid, E. Control de calidad biofarmacéutico de medicamentos, Repositorio académico de la universidad de Chile, Chile, 1992:
- 8) Courtney D. Selective serotonin reuptake inhibitor and venlafaxine use in children and adolescents with major depressive disorder: a systematic review of published randomized controlled trials. *Canadian Journal of Psychiatry,* **49** (8): 557-63. (2004).
- 9) Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios Listado Actualizado de Medicamentos de Referencia 2017/10. (2017). Recuperado el 1 de Octubre de 2018 de <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/listado-actualizado-de-medicamentos-de-referencia-2017-10>



- 10) Cortés J. Depresión. <http://psiquiatria.facmed.unam.mx/pdfindex/depression.pdf>. [acceso junio 03 2019]
- 11) CSG, Consejo de Salubridad General. Guía de estudios de bioequivalencia de medicamentos solidos orales de liberación modificada (2016).
- 12) Doménech J., Escribano E.; Preparados orales de cesión modificada: cinética, en *Biofarmacia y Farmacocinetica*, Ed., sistesis S.A., España, 1998: 317-347.
- 13) Duval F, Lebowitz B, Macher JP. Acute Effectiveness of Additional Drugs to the Standard Treatment of Depression. *Dialogues Clin Neurosci*. **8**(2): 191–206 (2006)
- 14) Escobar J.L., García D.m., Zaldívar D., et al. *Revista Iberoamericana de polimeros*, **3**(3): (2002).
- 15) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Undécima edición, Secretaria de Salud, México. Volúmenes I y II. Capítulos: Generalidades, métodos general de análisis, prueba de intercambiabilidad, apéndice III. Validación de métodos analíticos (2014).
- 16) FDA, Food and Drug Administration. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Bases on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry (2015).
- 17) FDA, Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research, Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms (1997).
- 18) Furlanetto S, Maestrelli F, Orlandini S, Pinzauti S, and Mura P. Optimization of dissolution test precision for a Ketoprofen oral extend-release product. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical*. **32**: 159–162 (2003).
- 19) Gennaro R, Remington J. Remington Farmacia 20^a ED. Argentina: Médica Panamericana., 2003: 1628.



- 20) Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* **28** (2): 137-52 (2005).
- 21) Goeringer K, McIntyre I, Drummer O. Postmortem tissue concentrations of venlafaxine. *Forensic Science International* **121** (1-2): 70-5 (2001).
- 22) Grothe DR, Scheckner B, Albano, D. Treatment of Pain Syndromes with Venlafaxine. *Pharmacotherapy*, **24**(5): 621-630 (2004).
- 23) Gutierrez M.A, Stimmel G.L y Aiso J.Y. Venlafaxine: A 2003 Update. *Clin. Ther.* **25**: 2138– 2154 (2003).
- 24) Herrera D, Hernández E, Espinosa J, Martínez I, Beltrán A, Martínez J. Revisión Bibliográfica. Técnicas de complejidad variable para evaluar la absorción de fármacos. *Revista Mexicana Ciencias Farmacéuticas* **43** (1): 18-32 (2012).
- 25) ICH, International Conference on Harmonisation. Validation Of Analytical Procedures (Q2A) (1995)
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf.
- 26) Karch A. 2006 Lippincott's Nursing Drug Guide. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins., 2006.
- 27) Kim M.S, Kim J.S, You Y.H, Park H. J, Lee S. Woo, and S.J Hwang. Development and optimization of a novel oral controlled delivery system for tamsulosin hydrochloride using response surface methodology. *International Journal of Pharmaceutics* **341**: 97–104 (2007).
- 28) Laboratorios de Especialidades Inmunológicas (LEI). Ventajas de los estudios de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad.
<https://www.lei.mx/2019/03/26/perfiles-de-disolucion/> [acceso abril 15 2019]



- 29) Lastres García JL. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. *Schironia* **1**: 63-71 (2002).
- 30) Llabot J, Palma S, Allemandi D. Tendencias farmacológicas en la administración de fármacos: sistemas biodhesivos. *Nuestra farmacia. Farmacotecnia*, **47**: 20-27 (2006).
- 31) Loprinzi C, Kugler J, Sloan J, Mailliard J, LaVasseur B. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, **63**: 356:2059 (2000).
- 32) National Center for Biotechnology Information. Venlafaxine.
<https://pubchem.ncbi.nih.gov/compound/Venlafaxine>. [acceso 07 de junio de 2018]
- 33) National Institute of Mental Health. Transforming the understanding and treatment of mental illnesses. <https://infocenter.nimh.nih.gov/pubstatic/SP%2015-3561/SP%2015-3561.pdf> [acceso junio 03 2019].
- 34) Norma Oficial Mexicana NOM.177-SSA1-2013., Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Secretaría de Salud (2013).
- 35) Olver JS, Burrows GD, Norman TR. The treatment of depression with different formulations of venlafaxine: a comparative analysis. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental*, **19** (1): 9-17 (2004).
- 36) Parker G; Blennerhassett J. Withdrawal reactions associated with venlafaxine. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **32** (2): 291-4 (1998).
- 37) Pfizer, Inc. Efexor XR[®] (Venlafaxina). Cápsula de Liberación Prolongada <https://www.pfizerpro.com.pe/sites/g/files/g10039421/f/201807/EfexorXR-peru.pdf>. (2018) [acceso Junio 10 2018].



- 38) Reglamento de Insumos para la Salud, Secretaria de Salud. Título primero, capítulo VII (1998).
- 39) Rudorfer M, Potter W. Antidepressants: a comparative review of the clinical pharmacology and therapeutic use of the “newer” versus the “older” drugs. *Drugs*. **37**: 713–738 (1989).
- 40) Sáez V, Hernández E, Sanz L. Sistemas de liberación controlada de medicamentos. *Revista Iberoamericana de polímeros*, **3**(3): 21-91 (2002).
- 41) Sáez V., Hernández E., López L., Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. *Revista Iberoamericana de polímeros* **4**(2): 111-122 (2003).
- 42) Sáez V, Hernández E, Sanz L. Liberación controlada de fármacos. micropartículas. *Revista Iberoamericana de polímeros*, **5**(2): 87-101 (2004).
- 43) Schreiber S, Bleich A, Pick CG. Venlafaxine and mirtazapine: different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects--a possible opioid involvement in severe depression? *Journal of Molecular Neuroscience*, **18** (1-2): 143-9 (2002).
- 44) Spinelli F, Dichiarante E, Curzi M, Giuffreda S L, Chierotti M, Gobetto R, Rossi F, Chelazzi L, Braga D y Grepioni F. Molecular salts of the antidepressant venlafaxine: an effective route to solubility properties modifications. *Crystal Growth Design* **17**(8): 4270–4279 (2017).
- 45) The United States Pharmacopoeia, 40 ed., U.S. United Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, USA, (2017).
- 46) Thundiyil JG, Kearney TE, Olson KR. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. *Journal of Medical Toxicology* **3** (1): 15-9. (2007).



- 47) Trivedi N.R, Rajan M.G, Johnson J.R y Shukla A.J. Pharmaceutical Approaches to preparing pelletized dosage forms using the extrusion-spheronization process. *Crit. Rev. Ther Drug.* **24**: 1–40 (2007).
- 48) VenkataRatnam G, Ravi G, Harish G, Duraivel S, Pragati Kumar B. Formulation of venlafaxine sustained release capsule dosage form. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences.* **6**:8-12 (2013).
- 49) Wellington K, Perry CM: Venlafaxine Extended-Release: A Review of its Use in the Management of Major Depression. *CNS Drugs*, **15** (8): 643-670 (2001).
- 50) Differences between tricyclic antidepressants and SNRIs mechanism of action. <http://pharmacologycorner.com/differences-between-tricyclic-antidepressants-and-selective-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-mechanism-of-action/> (2020) [consultado Febrero 19 2020].
- 51) World Health Organization. Salud mental. Recuperado el 3 de junio de 2019 de https://www.who.int/mental_health/management/depression/es/
- 52) Wyeth Pharmaceuticals. Effexor XR (Venlafaxine hydrochloride) Extend-Release Capsule. Available: <http://www.wyeth.com/content/showlabeling.asp?id=100>. (2008) [acceso Junio 07 2018].



8. Anexos.

Anexo I

Validación de métodos analíticos

La validación de un método de análisis es un proceso que se genera, por medio de estudios de laboratorio, una serie de datos que demuestran científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas, es decir, para cumplir con su propósito. El objetivo de la validación es demostrar que el método de análisis es conveniente para los fines previstos ^{15,45}.

Un método de análisis debe de ser validado cuando es necesario verificar que el desempeño de sus parámetros es adecuado para su uso particular en un problema analítico.

Por otra parte, los métodos analíticos utilizados para evaluar la calidad de los productos farmacéuticos, están sujetos a varios requisitos de acuerdo con la normatividad vigente, así como con otros documentos normativos nacionales e internacionales. La Secretaría de Salud, a través de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), establece que los métodos analíticos que no estén publicados en la FEUM deben ser validados.

Para validar los métodos analíticos la FEUM y la USP dividen las metodologías en cuatro categorías:

- CATEGORÍA I. Método analítico para cuantificar un componente específico en muestras de producto terminado o en pruebas de estabilidad ya sea en fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos.
- CATEGORÍA II. Métodos analíticos para la determinación de impurezas (productos de degradación, sustancias relacionadas, isómeros ópticos, etc.) en muestras de fármacos, preparados farmacéuticos y aditivos. Estos métodos pueden incluir determinaciones cuantitativas o pruebas límite. Los métodos de pureza quedan incluidos en esta categoría.
- CATEGORÍA III. Métodos analíticos utilizados en la determinación de una muestra con el objetivo de evaluar una característica de desempeño del preparado farmacéutico.



- CATEGORÍA IV. Pruebas de identificación de un analito en muestras de fármacos, o preparados farmacéuticos, cuyo propósito es establecer la presencia del analito de interés ^{15,45}.

Según la categoría del método a validar, se piden los parámetros mínimos a evaluar.

La prueba de disolución, se encuentra clasificada en la categoría III, para la cual se quiere comprobar únicamente la precisión del método, mientras que los demás parámetros dependerán de la prueba a realizar ^{15,45}.

En el presente trabajo se consideró lo establecido en la NOM 177-SSA1-2013, por contener los requisitos mínimos para que un medicamento genérico pueda salir al mercado.

En cuanto a disolución se refiere, la Norma establece los siguientes criterios y especificaciones para la validación de los métodos de análisis para cuantificar el fármaco de interés en un medicamento:

Con el fármaco

- Linealidad
- Precisión
- estabilidad de la muestra
- influencia del filtro

Con el medicamento:

- Linealidad
- Exactitud
- Precisión
 - Repetibilidad
 - Reproducibilidad
- Selectividad.

Linealidad

La linealidad es la capacidad de un método analítico para obtener resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra, en un intervalo de concentraciones pertinentes con la aplicación analítica (FEUM, 2014).

Linealidad del sistema

La linealidad de un sistema es la verificación de que la respuesta analítica y la concentración del analito se ajustan a un modelo matemático en un intervalo de concentraciones pertinentes a la aplicación analítica ^{15,45}.



Exactitud

La exactitud de un método analítico es la concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra a una cantidad fija ^{15,45}.

Precisión

La precisión de un método analítico expresa la concordancia entre una serie de mediciones independientes. La precisión puede ser evaluada a través de los siguientes niveles: precisión del sistema, precisión del método y precisión intermedia ^{15,45}.

Precisión del sistema

La precisión del sistema se refiere a la variabilidad inherente asociada a la respuesta analítica, que puede ser originada por el analista, equipo o instrumentos de medición ^{15,45}.

Precisión del método

La precisión se evaluó aplicando el método analítico a una muestra homogénea empleando las mismas condiciones analíticas (repetibilidad) o bien diferentes (reproducibilidad). La precisión de un método analítico generalmente se expresa en términos de desviación estándar relativa o coeficiente de variación ^{15,45}.

Repetibilidad

La repetibilidad es una medida de la variabilidad que se presenta entre los resultados generados del análisis de muestras durante una corrida analítica (rutina de trabajo) ^{15,45}.

Precisión intermedia

La precisión intermedia es una estimación de la variación dentro de un mismo laboratorio, cuando el método analítico se aplica en diferentes días y con diferentes analistas ^{15,45}.

Estabilidad

La estabilidad es la propiedad de una muestra preparada, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse por un tiempo en condiciones determinadas ^{15,45}.



Influencia del filtro

Se deberá determinar que no exista adherencia del fármaco al filtro mediante el cual se toman las muestras en la prueba de disolución; para ello la diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos seis muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2.0 %

Selectividad.

La especificidad se refiere a la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés en presencia de otros compuestos que pueden estar presentes, tales como impurezas, productos de degradación o componentes de la misma muestra ^{15,45}.



Anexo 2

Monografía Venlafaxina⁴⁵.**Venlafaxine Hydrochloride Extended-Release Capsules****DEFINITION**

Venlafaxine Hydrochloride Extended-Release Capsules contain an amount of Venlafaxine Hydrochloride equivalent to NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of venlafaxine (C₁₇H₂₇NO₂).

IDENTIFICATION

- **A. ULTRAVIOLET ABSORPTION (197U)**
Wavelength range: 250–310 nm
Acceptance criteria: Meet the requirements
- **B.** The retention time of the major peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the *Assay*.

ASSAY**PROCEDURE**

Mobile phase: Acetonitrile, triethylamine, and water (250:4:750). Adjust with phosphoric acid to a pH of 3.5.

Standard solution: 0.25 mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in *Mobile phase*

Sample stock solution: Nominally 1.0 mg/mL of venlafaxine (from the contents of NLT 10 Capsules) prepared as follows. Transfer a weighed quantity of Capsule contents to a suitable volumetric flask. Add 8% of the flask volume of acetonitrile, and shake for 40 min. Add 50% of flask volume of *Mobile phase*, and shake for an additional 20 min. Dilute with *Mobile phase* to volume. Pass a portion through a suitable filter of 0.45- μ m pore size.

Sample solution: 0.25 mg/mL of venlafaxine (using the filtrate from the *Sample stock solution*) in *Mobile phase*

Chromatographic system
(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)

Mode: LC

Detector: UV 226 nm

Column: 4.6-mm \times 25-cm; 5- μ m packing L1

Flow rate: 1 mL/min

Injection volume: 10 μ L

Run time: 1.5 times the retention time of venlafaxine

System suitability

Sample: *Standard solution*

Suitability requirements

Tailing factor: NMT 2.0

Relative standard deviation: NMT 1.5%

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the percentage of the labeled amount of venlafaxine (C₁₇H₂₇NO₂) in the portion of Capsules taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = peak response from the *Sample solution*

r_S = peak response from the *Standard solution*

C_S = concentration of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in the *Standard solution* (mg/mL)

C_U = nominal concentration of venlafaxine in the *Sample solution* (mg/mL)

M_{r1} = molecular weight of venlafaxine, 277.40

M_{r2} = molecular weight of venlafaxine hydrochloride, 313.86



Acceptance criteria: 90.0%–110.0%

PERFORMANCE TESTS**• DISSOLUTION (711)****Test 1****Medium:** Water; 900 mL**Apparatus 1:** 100 rpm**Times:** 3, 6, 16, and 24 h**Mobile phase:** Acetonitrile, triethylamine, and water (450:4:550). Adjust with phosphoric acid to a pH of 3.5.**Standard stock solution:** 0.1 mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in water**Standard solution:** 0.05 mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in acetonitrile, from the *Standard stock solution***Sample stock solution:** Pass a portion of the solution under test through a suitable filter.**Sample solution:** *Sample stock solution* and acetonitrile (50:50)**Chromatographic system**(See *Chromatography (621), System Suitability*.)**Mode:** LC**Detector:** UV 274 nm**Column:** 4.6-mm × 25-cm; 5-μm packing L1**Flow rate:** 1 mL/min**Injection volume:** 60 μL**System suitability****Sample:** *Standard solution***Suitability requirements****Tailing factor:** NMT 2.5**Relative standard deviation:** NMT 2.0%**Analysis****Samples:** *Standard solution* and *Sample solution*Calculate the concentration, C_i , of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) in *Medium* (mg/mL) after time point i :

$$\text{Result}_i = (r_u/r_s) \times C_s \times D \times (M_{r1}/M_{r2})$$

 r_u = peak response from the *Sample solution* r_s = peak response from the *Standard solution* C_s = concentration of the USP Venlafaxine Hydrochloride RS in the *Standard solution* (mg/mL) D = dilution factor for the *Sample solution*, 2 M_{r1} = molecular weight of venlafaxine, 277.40 M_{r2} = molecular weight of venlafaxine hydrochloride, 313.86Calculate the percentage of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at each time point i :

$$\text{Result}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + [C_1 \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_3 = \{[C_3 \times (V - (2 \times V_3))] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_4 = \{[C_4 \times (V - (3 \times V_3))] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

 C_i = concentration of venlafaxine in *Medium* in the portion of sample withdrawn at time point i (mg/mL) V = volume of *Medium*, 900 mL V_3 = volume of the *Sample solution* withdrawn from the *Medium* (mL) L = label claim (mg/Capsule)**Tolerances:** See *Table 1*.**Table 1**

Time Point, i	Time (h)	Amount Dissolved
1	3	NMT 40%
2	6	35%–60%
3	16	60%–85%
4	24	NLT 75%

The percentages of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at the times specified conform to *Acceptance Table 2* in *Dissolution (711)*.**Test 2:** If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP *Dissolution Test 2*.**Medium:** Water; 900 mL**Apparatus 1:** 100 rpm**Times:** 2, 4, 8, 12, and 20 h**Capsule correction solution:** Dissolve 6 empty Capsule shells in 900 mL of water.**Blank:** Dilute 150 mL of *Capsule correction solution* with water to 900 mL.**Standard solution:** ($L/900$) mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS, where L is the label claim, in mg/Capsule, prepared as follows. To a weighed amount of the Standard equivalent to the sample claim, add *Capsule correction solution* to fill 17% of final flask volume. Dilute with water to volume.**Sample solution:** Pass a portion of the solution under test through a suitable filter.**Instrumental conditions****Mode:** UV**Detector:** 274 nm**Analysis****Samples:** *Standard solution* and *Sample solution*[NOTE—If necessary, the volume of *Medium* may be corrected for volumes removed from any previous sample time points.]Calculate the concentration, C_i , of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) in *Medium* (mg/mL) after time point i :

$$\text{Result}_i = (r_u/r_s) \times C_s \times (M_{r1}/M_{r2})$$

 r_u = peak response from the *Sample solution* r_s = peak response from the *Standard solution* C_s = concentration of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in the *Standard solution* (mg/mL) M_{r1} = molecular weight of venlafaxine, 277.40 M_{r2} = molecular weight of venlafaxine hydrochloride, 313.86Calculate the percentage of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at each time point i :

$$\text{Result}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + [C_1 \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_3 = \{[C_3 \times (V - (2 \times V_3))] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_i = \{[C_i \times (V - ([i - 1] \times V_3))] + [(C_{i-1} + C_{i-2} + \dots + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

 C_i = concentration of venlafaxine in *Medium* in the portion of sample withdrawn at time point i (mg/mL) V = volume of *Medium*, 900 mL V_3 = volume of the *Sample solution* withdrawn from the *Medium* (mL) L = label claim (mg/Capsule)



USP 40

Tolerances: See Table 2.

Table 2

Time Point, <i>i</i>	Time (h)	Amount Dissolved
1	2	
2	4	10%–30%
3	8	33%–53%
4	12	58%–78%
5	20	68%–88%
		NLT 80%

The percentages of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at the times specified conform to Acceptance Table 2 in Dissolution (711).

Test 3: If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP Dissolution Test 3.

Medium: 0.1 N hydrochloric acid; 900 mL

Apparatus 1: 100 rpm

Times: 4, 8, and 16 h

Buffer: Dissolve 1.4 g of monobasic potassium phosphate in 1 L of water. Add 5 mL of triethylamine, and adjust with phosphoric acid to a pH of 3.0.

Mobile phase: Acetonitrile and Buffer (35:65)

Standard stock solution: 0.9 mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in Medium

Standard solution: ($L/750$) mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in Medium from the Standard stock solution, where L is the label claim, in mg/Capsule. Pass a portion through a suitable filter of 0.45- μ m pore size.

Sample solution: At the end of the specified time interval, withdraw a known volume of the solution from the dissolution vessel, and replace with an equal volume of fresh Medium. Pass a portion of the solution under test through a suitable filter of 0.45- μ m pore size.

Chromatographic system

(See Chromatography (621), System Suitability.)

Mode: LC

Detector: UV 225 nm

Column: 4.6-mm \times 25-cm; 5- μ m packing L1

Flow rate: 1 mL/min

Column temperature: 30°

Injection volume: 10 μ L

Run time: 2 times the retention time of venlafaxine

System suitability

Sample: Standard solution

Suitability requirements

Tailing factor: NMT 2.0

Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis

Samples: Standard solution and Sample solution

Calculate the concentration, C_i , of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) in Medium (mg/mL) after time point i :

$$\text{Result}_i = (r_U/r_S) \times C_S \times (M_{11}/M_{12})$$

r_U = peak response from the Sample solution

r_S = peak response from the Standard solution

C_S = concentration of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in the Standard solution (mg/mL)

M_{11} = molecular weight of venlafaxine, 277.40

M_{12} = molecular weight of venlafaxine hydrochloride, 313.86

Official Monographs / Venlafaxine 6669

Calculate the percentage of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at each time point i :

$$\text{Result}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_2 = \{[C_2 \times V] + [C_1 \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentration of venlafaxine in Medium in the portion of sample withdrawn at time point i (mg/mL)

V = volume of Medium, 900 mL

V_3 = volume of the Sample solution withdrawn from the vessel and replaced with Medium (mL)

L = label claim (mg/Capsule)

Tolerances: See Table 3.

Table 3

Time Point, <i>i</i>	Time (h)	Amount Dissolved
1	4	35%–55%
2	8	65%–90%
3	16	NLT 85%

The percentages of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at the times specified conform to Acceptance Table 2 in Dissolution (711).

Test 4: If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP Dissolution Test 4.

Medium: Water; 900 mL

Apparatus 1: 100 rpm

Times: 2, 4, 8, 12, and 20 h

Solution A: Dilute 10 mL of phosphoric acid with water to 100 mL.

Buffer: 11.4 g/L of ammonium dihydrogen phosphate in water

Mobile phase: Acetonitrile and Buffer (35:65). Adjust with Solution A to a pH of 4.4.

Standard stock solution: 0.24 mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in Medium. Sonication may be used to aid in dissolution.

Standard solution: See Table 4 for the concentration of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in Medium from the Standard stock solution. Using a glass syringe, pass a portion through a suitable filter of 0.45- μ m pore size.

Table 4

Label Claim (L)	Standard Solution (mg/mL)
37.5	0.05
75	0.1
150	0.1

Sample solution: At the end of the specified time interval, withdraw a known volume of the solution from the dissolution vessel, and replace with an equal volume of fresh Medium. For Capsules that are labeled to contain 150 mg of venlafaxine, dilute this solution with an equal volume of Medium. Using a glass syringe, pass a portion of the solution under test through a suitable filter of 0.45- μ m pore size.

USP Monographs

**Chromatographic system**(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)**Mode:** LC**Detector:** UV 225 nm**Column:** 4.6-mm × 25-cm; 5-μm packing L7**Flow rate:** 1.2 mL/min**Injection volume:** 20 μL**Run time:** 2 times the retention time of venlafaxine**System suitability****Sample:** *Standard solution***Suitability requirements****Tailing factor:** NMT 2.0**Relative standard deviation:** NMT 2.0%**Analysis****Samples:** *Standard solution* and *Sample solution*Calculate the concentration, C_i , of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) in *Medium* (mg/mL) after time point i :

$$\text{Result}_i = (r_U/r_S) \times C_S \times D \times (M_{r1}/M_{r2})$$

- r_U = peak response from the *Sample solution*
 r_S = peak response from the *Standard solution*
 C_S = concentration of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in the *Standard solution* (mg/mL)
 D = dilution factor for the *Sample solution*, 2 for Capsules labeled to contain 150 mg of venlafaxine; 1 for Capsules labeled to contain 37.5 or 75 mg of venlafaxine
 M_{r1} = molecular weight of venlafaxine, 277.40
 M_{r2} = molecular weight of venlafaxine hydrochloride, 313.86

Calculate the percentage of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at each time point i :

$$\text{Result}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_2 = \{[C_2 \times V] + [C_1 \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_4 = \{[C_4 \times V] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_5 = \{[C_5 \times V] + [(C_4 + C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentration of venlafaxine in *Medium* in the portion of sample withdrawn at time point i (mg/mL)
 V = volume of *Medium*, 900 mL
 V_3 = volume of the *Sample solution* withdrawn from the vessel and replaced with *Medium* (mL)
 L = label claim (mg/Capsule)
Tolerances: See *Table 5*.

Table 5

Time Point, i	Time (h)	Amount Dissolved
1	2	10%–30%
2	4	35%–55%
3	8	60%–80%
4	12	NLT 70%
5	20	NLT 85%

The percentages of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at the times specified conform to *Acceptance Table 2* in *Dissolution* (711).**Test 5:** If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP *Dissolution Test 5*.**Medium:** Water; 900 mL**Apparatus 1:** 100 rpm**Times:** 2, 5, 8, and 20 h**Buffer:** 11.4 g/L of monobasic ammonium phosphate in water. Adjust with dilute phosphoric acid (1 in 10) or dilute ammonia solution (1 in 10) to a pH of 4.4.**Mobile phase:** Acetonitrile and *Buffer* (25.5: 74.5)**Standard solution:** ($L/900$) mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in *Medium*, where L is the label claim, in mg/Capsule**Sample solution:** At the end of the specified time interval, withdraw a known volume of the solution from the dissolution vessel, and replace with an equal volume of fresh *Medium*. Pass a portion of the withdrawn sample through a suitable filter of 0.45-μm pore size.**Chromatographic system**(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)**Mode:** LC**Detector:** UV 225 nm**Column:** 4.6-mm × 15-cm; 5-μm packing L7**Flow rate:** 1 mL/min**Injection volume:** 10 μL**Run time:** 1.5 times the retention time of venlafaxine**System suitability****Sample:** *Standard solution***Suitability requirements****Tailing factor:** NMT 2.0**Relative standard deviation:** NMT 2.0%**Analysis****Samples:** *Standard solution* and *Sample solution*Calculate the concentration, C_i , of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) in *Medium* (mg/mL) after time point i :

$$\text{Result}_i = (r_U/r_S) \times C_S \times (M_{r1}/M_{r2})$$

- r_U = peak response from the *Sample solution*
 r_S = peak response from the *Standard solution*
 C_S = concentration of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in the *Standard solution* (mg/mL)
 M_{r1} = molecular weight of venlafaxine, 277.40
 M_{r2} = molecular weight of venlafaxine hydrochloride, 313.86

Calculate the percentage of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at each time point i :

$$\text{Result}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_2 = \{[C_2 \times V] + [C_1 \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_4 = \{[C_4 \times V] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentration of venlafaxine in *Medium* in the portion of sample withdrawn at time point i (mg/mL)
 V = volume of *Medium*, 900 mL
 V_3 = volume of the *Sample solution* withdrawn from the vessel and replaced with *Medium* (mL)
 L = label claim (mg/Capsule)

Tolerances: See *Table 6*.



ISP 40

Official Monographs / Venlafaxine 6671

Table 6

Time Point, <i>i</i>	Time (h)	Amount Dissolved
1	2	NMT 20%
2	5	35%–55%
3	8	60%–80%
4	20	NLT 80%

The percentages of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at the times specified conform to Acceptance Table 2 in Dissolution (711).

Test 6: If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP Dissolution Test 6.

Medium: Water; 900 mL, deaerated

Apparatus 1: 100 rpm

Times: 2, 4, 8, 12, and 24 h

Buffer: 10 mL/L of triethylamine in water adjusted with phosphoric acid to a pH of 3.0

Mobile phase: Acetonitrile and Buffer (20:80)

Standard solution: ($L/900$) mg/mL of venlafaxine from USP Venlafaxine Hydrochloride RS in Medium, where *L* is the label claim, in mg/Capsule

Sample solution: Centrifuge a portion of the solution under test.

Chromatographic system

(See Chromatography (621), System Suitability.)

Mode: LC

Detector: UV 226 nm

Column: 4.6-mm × 15-cm; 5- μ m packing L1

Flow rate: 2.5 mL/min

Injection volume: 20 μ L

Run time: 1.5 times the retention time of venlafaxine

System suitability

Sample: Standard solution

Suitability requirements

Tailing factor: NMT 2.0

Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis

Samples: Standard solution and Sample solution

Calculate the concentration, C_i , of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) in Medium (mg/mL) after time point *i*:

$$\text{Result}_i = (r_u/r_s) \times C_s \times (M_{r1}/M_{r2})$$

r_u = peak response from the Sample solution

r_s = peak response from the Standard solution

C_s = concentration of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in the Standard solution (mg/mL)

M_{r1} = molecular weight of venlafaxine, 277.40

M_{r2} = molecular weight of venlafaxine hydrochloride, 313.86

Calculate the percentage of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at each time point *i*:

$$\text{Result}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_2 = \{[C_2 \times (V - V_s)] + [C_i \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_3 = \{[C_3 \times (V - (2 \times V_s))] + [(C_2 + C_i) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_4 = \{[C_4 \times (V - (3 \times V_s))] + [(C_3 + C_2 + C_i) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_5 = \{[C_5 \times (V - (4 \times V_s))] + [(C_4 + C_3 + C_2 + C_i) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentration of venlafaxine in Medium in the portion of sample withdrawn at time point *i* (mg/mL)

V = volume of Medium, 900 mL

V_s = volume of the Sample solution withdrawn from the Medium (mL)

L = label claim (mg/Capsule)

Tolerances: See Table 7.

Table 7

Time Point, <i>i</i>	Time (h)	Amount Dissolved
1	2	NMT 30%
2	4	40%–60%
3	8	60%–80%
4	12	70%–90%
5	24	NLT 85%

The percentages of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at the times specified conform to Acceptance Table 2 in Dissolution (711).

Test 7: If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP Dissolution Test 7.

Medium: Water; 900 mL

Apparatus 1: 100 rpm

Times: 2, 4, 8, 12, and 20 h

Buffer: 1.7 g/L of dibasic potassium phosphate in water. Adjust with phosphoric acid (1 in 10) to a pH of 7.0.

Mobile phase: Acetonitrile and Buffer (80:20)

Standard solution: ($L/900$) mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in Medium, where *L* is the label claim, in mg/Capsule

Sample solution: At the end of the specified time interval, withdraw a known volume of the solution from the dissolution vessel, and replace with an equal volume of fresh Medium. Pass a portion of the withdrawn sample through a suitable filter of 0.45- μ m pore size.

Chromatographic system

(See Chromatography (621), System Suitability.)

Mode: LC

Detector: UV 227 nm

Column: 4.6-mm × 25-cm; 5- μ m packing L1

Column temperature: 45°

Flow rate: 1.5 mL/min

Injection volume: 10 μ L

Run time: 2 times the retention time of venlafaxine

System suitability

Sample: Standard solution

Suitability requirements

Tailing factor: NMT 2.0

Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis

Samples: Standard solution and Sample solution

Calculate the concentration, C_i , of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) in Medium (mg/mL) after time point *i*:

$$\text{Result}_i = (r_u/r_s) \times C_s \times (M_{r1}/M_{r2})$$

r_u = peak response from the Sample solution

r_s = peak response from the Standard solution

C_s = concentration of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in the Standard solution (mg/mL)

M_{r1} = molecular weight of venlafaxine, 277.40

M_{r2} = molecular weight of venlafaxine hydrochloride, 313.86



Calculate the percentage of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at each time point i :

$$\text{Result}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_2 = \{[C_2 \times V] + [C_1 \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_4 = \{[C_4 \times V] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_5 = \{[C_5 \times V] + [(C_4 + C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentration of venlafaxine in *Medium* in the portion of sample withdrawn at time point i (mg/mL)

V = volume of *Medium*, 900 mL

V_3 = volume of the *Sample solution* withdrawn from the vessel and replaced with *Medium* (mL)

L = label claim (mg/Capsule)

Tolerances: See Table 8.

Table 8

Time Point, i	Time (h)	Amount Dissolved
1	2	NMT 10%
2	4	NMT 30%
3	8	40%–70%
4	12	60%–90%
5	20	NLT 80%

The percentages of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at the times specified conform to *Acceptance Table 2* in *Dissolution* (711).

Test 8: If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP *Dissolution Test 8*.

Medium: Water; 900 mL

Apparatus 1: 100 rpm

Times: 1, 6, 16, and 24 h

Diluent: Acetonitrile and water (30:70)

Buffer: Dissolve 8.9 g of dibasic sodium phosphate dihydrate and 2.5 g of sodium 1-octanesulfonate in 1 L of water. Adjust with 10% phosphoric acid to a pH of 3.0.

Mobile phase: Acetonitrile and *Buffer* (32:68)

Standard stock solution: 0.9 mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS prepared as follows. Dissolve the weighed amount of the Standard first in acetonitrile using 20% of flask volume. Sonicate to dissolve, and dilute with *Diluent* to volume.

Standard solution: ($L/900$) mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS from *Standard stock solution* in *Diluent*, where L is the label claim, in mg/Capsule

Sample solution: At the end of the specified time interval, withdraw a known volume of the solution from the dissolution vessel, and replace with an equal volume of fresh *Medium*. Pass a portion of the withdrawn sample through a suitable filter of 0.45- μ m pore size.

Chromatographic system

(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)

Mode: LC

Detector: UV 226 nm

Column: 4.6-mm \times 25-cm; 5- μ m packing L1

Flow rate: 1.5 mL/min

Injection volume: 20 μ L

Run time: 1.7 times the retention time of venlafaxine

System suitability

Sample: *Standard solution*

Suitability requirements

Tailing factor: NMT 2.0

Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the concentration, C_i , of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) in *Medium* (mg/mL) after time point i :

$$\text{Result}_i = (r_U/r_S) \times C_5 \times (M_{r1}/M_{r2})$$

r_U = peak response from the *Sample solution*

r_S = peak response from the *Standard solution*

C_5 = concentration of USP Venlafaxine

Hydrochloride RS in the *Standard solution* (mg/mL)

M_{r1} = molecular weight of venlafaxine, 277.40

M_{r2} = molecular weight of venlafaxine hydrochloride, 313.86

Calculate the percentage of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at each time point i :

$$\text{Result}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_2 = \{[C_2 \times V] + [C_1 \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_4 = \{[C_4 \times V] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentration of venlafaxine in *Medium* in the portion of sample withdrawn at time point i (mg/mL)

V = volume of *Medium*, 900 mL

V_3 = volume of the *Sample solution* withdrawn from the vessel and replaced with *Medium* (mL)

L = label claim (mg/Capsule)

Tolerances: See Table 9.

Table 9

Time Point, i	Time (h)	Amount Dissolved
1	1	NMT 25%
2	6	50%–70%
3	16	70%–95%
4	24	NLT 80%

The percentages of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at the times specified conform to *Acceptance Table 2* in *Dissolution* (711).

Test 9: If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP *Dissolution Test 9*.

Medium: Water; 900 mL, degassed

Apparatus 1: 100 rpm

Times: 2, 4, 8, 12, and 20 h

Buffer: Dissolve 3.4 g of monobasic potassium phosphate in 700 mL of water. Add 5 mL of triethylamine. Adjust with phosphoric acid to a pH of 3.0.



Mobile phase: Acetonitrile and Buffer (30:70)
Standard stock solution: 1.6 mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS prepared as follows. Dissolve a weighed amount of the Standard first in methanol using 20% of flask volume. Sonicate to dissolve, and dilute with water to volume.

Standard solution: (L/900) mg/mL of USP Venlafaxine Hydrochloride RS from the *Standard stock solution* in *Medium*, where L is the label claim, in mg/Capsule

Sample solution: At the end of the specified time interval, withdraw a known volume of the solution from the dissolution vessel, and replace it with an equal volume of fresh *Medium*. Pass a portion of the withdrawn sample through a suitable filter of 0.45- μ m pore size.

Chromatographic system

(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)

Mode: LC

Detector: UV 275 nm

Column: 4.6-mm \times 15-cm; 5- μ m packing L1

Flow rate: 1 mL/min

Injection volume: 20 μ L

Run time: 2 times the retention time of venlafaxine

System suitability

Sample: *Standard solution*

Suitability requirements

Tailing factor: NMT 2.0

Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*
 Calculate the concentration, C_i , of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) in *Medium* (mg/mL) after time point (i):

$$\text{Result}_i = (r_u/r_s) \times C_s \times (M_{r1}/M_{r2})$$

r_u = peak response from the *Sample solution*
 r_s = peak response from the *Standard solution*
 C_s = concentration of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in the *Standard solution* (mg/mL)

M_{r1} = molecular weight of venlafaxine, 277.40

M_{r2} = molecular weight of venlafaxine hydrochloride, 313.86

Calculate the percentage of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at each time point (i):

$$\text{Result}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_4 = \{[C_4 \times V] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Result}_5 = \{[C_5 \times V] + [(C_4 + C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentration of venlafaxine in *Medium* in the portion of sample withdrawn at the specified time point i (mg/mL)

V = volume of *Medium*, 900 mL

V_3 = volume of the *Sample solution* withdrawn from the vessel and replaced with *Medium* (mL)

L = label claim (mg/Capsule)

Tolerances: See *Table 10*.

Table 10

Time Point, i	Time (h)	Amount Dissolved
1	2	NMT 25%
2	4	30%–50%
3	8	55%–80%
4	12	65%–90%
5	20	NLT 80%

The percentages of the labeled amount of venlafaxine ($C_{17}H_{27}NO_2$) dissolved at the times specified conform to *Acceptance Table 2* in *Dissolution* (711).

- **UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS (905):** Meet the requirements

IMPURITIES

• ORGANIC IMPURITIES

Mobile phase, Standard solution, and Sample solution: Proceed as directed in the *Assay*.

System suitability solution: 0.25 μ g/mL of USP Venlafaxine Related Compound A RS in the *Standard solution*

Chromatographic system

(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)

Mode: LC

Detector: UV 226 nm

Column: 4.6-mm \times 25-cm; 5- μ m packing L1

Flow rate: 1 mL/min

Injection volume: 10 μ L

Run time: 4 times the retention time of venlafaxine

System suitability

Sample: *System suitability solution*

[NOTE—The relative retention times for venlafaxine related compound A and venlafaxine are 0.9 and 1.0, respectively.]

Suitability requirements

Resolution: NLT 1.5 between venlafaxine related compound A and venlafaxine

Tailing factor: NMT 2.0 for venlafaxine

Relative standard deviation: NMT 5.0% for venlafaxine

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*
 Calculate the percentage of each impurity in the portion of Capsules taken:

$$\text{Result} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_u = peak response of each individual impurity from the *Sample solution*

r_s = peak response of venlafaxine from the *Standard solution*

C_s = concentration of USP Venlafaxine Hydrochloride RS in the *Standard solution* (mg/mL)

C_u = nominal concentration of venlafaxine in the *Sample solution* (mg/mL)

M_{r1} = molecular weight of venlafaxine, 277.40

M_{r2} = molecular weight of venlafaxine hydrochloride, 313.86

Acceptance criteria

Individual impurities: NMT 0.2%

Total impurities: NMT 0.5%

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in well-closed containers. Store at controlled room temperature.
- **LABELING:** When more than one *Dissolution* test is given, the labeling states the *Dissolution* test used only if *Test 1* is not used.