

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**



ELABORACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS QUE CONTIENEN  
TAMOXIFENO 20 mg (COMO CITRATO), DE UN PRODUCTO GENÉRICO  
NACIONAL CON RELACIÓN AL PRODUCTO INNOVADOR.

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR:**

WILBER ANTONIO POSADA VENTURA

PEDRO ANTONIO SANTOS CRUZ

**PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIATURA EN QUÍMICA Y FARMACIA.**

OCTUBRE 2009

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTOR.**

MSc. RUFINO ANTONIO QUEZADA SÁNCHEZ

**SECRETARIO GENERAL**

LIC. DOUGLAS VLADIMIR ALFARO CHÁVEZ

**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**DECANO.**

LIC. SALVADOR CASTILLO ARÉVALO.

**SECRETARIA.**

MSc. MORENA LIZETTE MARTÍNEZ DE DÍAZ

**COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN.**

**COORDINADORA GENERAL.**

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo.

**ASESORAS DE ÁREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS  
FARMACEÚTICOS HUMANOS Y VETERINARIOS.**

MSc. Rocio Ruano de Sandoval.

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez.

**DOCENTES DIRECTORES.**

Licda. Milady Araniba de Nájera.

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía.

## **DEDICATORIA:**

**A DIOS TODO PODEROSO:** Que me diste la oportunidad de vivir y de regalarme una familia maravillosa.

**A MI MAMÁ:** Con mucho cariño a mi mamá por darme una carrera para mi futuro y por creer en mi, aun que hemos pasado momentos difícil siempre ha estado apoyándome y brindándome todo su amor, por todo esto le agradezco de todo corazón.

**A MIS HERMANO:** Douglas y Carlos gracias por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho.

**A MI NOVIA:** Marthy gracias por todos estos años de conocernos y en los cuales hemos compartido, tantas cosas, hemos pasado tanto que ahora estas conmigo en este dia tan importante para mi. Solo quiero darte las gracias por todo el apoyo que me has dado para continuar adelante y tu apoyo incondicional.

**A MI COMPAÑERO DE TESIS:** Pedro Santos por su amistad y compañerismo en toda la carrera.

**A MIS FAMILIARES Y AMIGOS:** Les agradezco a todos ustedes con toda el alma el haber llegado a mi vida y el compartir momentos agradables.

WILBER ANTONIO POSADA VENTURA

## **DEDICATORIA:**

**A DIOS:** Por darme sabiduría, y muchas cosas buenas en la vida

**A MI MAMÁ:** Milagro de Santos por darme lo mas preciado que es la Vida y brindarme su cariño, cuidado y apoyo en todas las ocasiones de mi vida, ella con su esfuerzo ha logrado que me supere y salga adelante como profesional.

**A MI PADRE:** Pedro A. Santos López, que aunque no este ya entre nosotros sigue vivo en mi pensamiento; y que su meta fué mi impulso para llegar al final, pues ya que me dejo una herencia rica en muchos principios, valores y sabiduría; Él ilumina mi camino desde el cielo.

**A MI HERMANA:** Pilar Santos por estar siempre apoyándome y cuidándome también, ella a parte de ser mi hermana es una amiga con la que he compartido muchos momentos felices en la vida

**A MI SOBRINO:** Rodrigo es un nuevo integrante de la familia y lo quiero mucho como si fuera mi hijo.

**A MI COMPAÑERO DE TESIS:** Wilber Posada porque además de compañerismo he ganado una nueva amistad.

**A MIS AMIGOS:** Por brindarme su amistad y apoyo; me gustaría colocarlos a todos pero nunca acabaría de mencionarlos.

PEDRO ANTONIO SANTOS CRUZ

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A NUESTROS DOCENTES DIRECTORES:** Licda. Milady Araniba de Nájera, Lic. Eliseo Ernesto Ayala por ofrecernos su ayuda y darnos las bases para elaborar nuestro trabajo de graduación, así como su paciencia y apoyo incondicional.

## **AL PERSONAL DE LABORATORIOS FARDEL:**

A todas las personas e instituciones que de alguna forma nos colaboraron para la realización de nuestro trabajo de graduación y ayudaron a que este se finalizara. Muchas gracias.

WILBER ANTONIO POSADA VENTURA

PEDRO ANTONIO SANTOS CRUZ

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>RESUMEN</b>	
<b>CAPITULO I</b>	
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	xxi
<b>CAPITULO II</b>	
<b>II. OBJETIVOS</b>	
2.1. Objetivo General	
2.2. Objetivos específicos	
<b>CAPITULO III</b>	
<b>III. MARCO TEÓRICO</b>	
3.1. Aspectos Generales de Formas Farmacéuticas Solidas.	26
3.2. Conceptos Fundamentales.	29
3.3. Aspectos Generales del Ensayo de disolución.	34
3.4. Sistema de Clasificación Biofarmaceútica.	38
3.5. Prueba de Disolución y Liberación de Fármacos-desarrollo de métodos para formas Farmaceúticas de Liberación inmediata según USP 31.	40
3.6. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de Disolución en formas Farmacéuticas Orales de Liberación Inmediata según Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998.	44

3.7.	Perfil de Disolución.	44
3.8.	Evaluación de Perfil de Disolución.	46
3.9.	Informe.	48
3.10.	Métodos para la comparación de Perfiles de Disolución.	49
3.11.	Fundamento de Métodos de Análisis físico químico para Tabletas.	52
3.12.	Monografía Farmacológica de Citrato de Tamoxifeno.	55

## **CAPITULO IV**

### **IV. DISEÑO METODOLÓGICO**

4.1.	Tipo de Estudio.	64
4.2.	Métodos e Instrumentos de Recolección de Datos.	64
4.3.	Investigación Experimental.	65
4.4.	Investigación de Campo.	65
4.5.	Seguridad y Gestión de Desechos.	66
4.6.	Parte Experimental.	68
4.7.	Recopilación de Datos Obtenidos en cada Producto.	86

## **CAPITULO V**

### **V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

5.1.	Resultados de la prueba de identificación cualitativa del producto Innovador y Genérico.	88
5.2.	Resultados de las Pruebas Físicas del producto de Referencia y Genérico.	89



5.3.	Resultados de Pruebas de Disolución Producto Innovador y Producto Genérico.	91
5.4.	Resultados de Pruebas de Uniformidad de Unidades de Dosificación (Uniformidad de Contenido) Producto Innovador y Producto Genérico.	97
5.5.	Comparación de Perfiles de Disolución.	102
<b>CAPITULO VI</b>		
<b>VI.</b>	<b>INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>110</b>
<b>CAPITULO VII</b>		
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>113</b>
<b>CAPITULO VIII</b>		
<b>VIII.</b>	<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>118</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>		
<b>ANEXOS</b>		

## ÍNDICE DE ANEXOS

### Anexo No.

1. Monografía de Producto Terminado Citrato de Tamoxifeno, Tabletas USP 31.
2. Apartado (711) de Disolución.
3. Apartado (905) Uniformidad de Unidades de Dosificación.
4. Apartado (197) Pruebas de Identificación Espectrofotométrica.
5. Apartado (701) de Desintegración.
6. Apartado (1216) Friabilidad de Tabletas.
7. Preparación de Reactivo HCl 0.02N (Medio de Disolución).
8. Reactivos, Material y Equipo utilizados para la prueba de Disolución y Perfil de Disolución.
9. Reactivos, Material y Equipo utilizados para la prueba de Uniformidad de Contenido.
10. Seguridad Ocupacional.
11. Hoja preliminar de Recolección de Datos.
12. Hojas de Calculo para el Factor de Diferencia.
13. Hojas de Calculo para el Factor de Similitud.
14. Equipos a utilizar en la práctica.
15. Hoja de Mantenimiento de Disolutor.
16. Certificado de calibración de Balanza Analítica
17. Cuadro de absorbancias, miligramos por tabletas (mg/Tab) y Porcentaje disueltos obtenidos para cada una de las pruebas realizadas y cálculos de resultados.
18. Espectros de absorción de la prueba de Disolución, Uniformidad de Contenido y Perfil de Disolución.

## ÍNDICE DE CUADROS

### Cuadro No.

1. Criterios de aceptación
2. Prueba de Identificación Cualitativa Producto Innovador L: ER123
3. Prueba de Identificación Cualitativa Producto Genérico L: 70420V4
4. Prueba de Identificación Cualitativa Producto Genérico L: 71458V5
5. Prueba de Identificación Cualitativa Producto Genérico L: 78128V8
6. Desintegración y Friabilidad Producto Innovador L:ER123
7. Desintegración y Friabilidad Producto Genérico L:70420V4
8. Desintegración y Friabilidad Producto Genérico L:71458V5
9. Desintegración y Friabilidad Producto Genérico L: 78128V8
10. Prueba de Disolución Producto Innovador L:ER123
11. Prueba de Disolución Producto Genérico L:70420V4
12. Prueba de Disolución Producto Genérico L: 71458V5
13. Prueba de Disolución Producto Genérico L: 78128V8
14. Prueba de Uniformidad de Contenido Producto Innovador L:ER123
15. Prueba de Uniformidad de contenido Producto Genérico L: 70420V4
16. Prueba de Uniformidad de contenido Producto Genérico L: 71458V5
17. Prueba de Uniformidad de contenido Producto Genérico L: 78128V8
18. Comparación de Perfil de Disolución de Producto Genérico L: 70420V4
19. Comparación de Perfil de Disolución de Producto Genérico L: 70420V4
20. Comparación de Perfil de Disolución de Producto Genérico L: 71458V5

21. Comparación de Perfil de Disolución de Producto Genérico L: 71458V5
22. Comparación de Perfil de Disolución de Producto Genérico L: 78128V8
23. Comparación de Perfil de Disolución de Producto Genérico L: 78128V8
24. Absorbancias de Disolución Producto Innovador L: ER123
25. Absorbancias de Disolución Producto Genérico L: 70420V4
26. Absorbancias de Disolución Producto Genérico L: 71458V5
27. Absorbancias de Disolución Producto Genérico L: 78128V8
28. Absorbancias de Uniformidad de Contenido Producto Innovador L: ER123
29. Absorbancias de Uniformidad de Contenido Producto Genérico L: 70420V4
30. Absorbancias de Uniformidad de Contenido Producto Genérico L: 71458V5
31. Absorbancias de Uniformidad de Contenido Producto Genérico V: 78128V8
32. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Innovador L: ER123 (tiempo 16 minutos)
33. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Innovador L: ER123 (tiempo 23 minutos)
34. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Innovador L: ER123 (tiempo 30 minutos)
35. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Innovador L: ER123 (tiempo 37 minutos)
36. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Innovador L: ER123 (tiempo 44 minutos)

37. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 70420V4 (tiempo 16 minutos)
38. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 70420V4 (tiempo 23 minutos)
39. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 70420V4 (tiempo 30 minutos)
40. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 70420V4 (tiempo 37 minutos)
41. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 70420V4 (tiempo 44 minutos)
42. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 71458V5 (tiempo 16 minutos)
43. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 71458V5 (tiempo 23 minutos)
44. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 71458V5 (tiempo 30 minutos)
45. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 71458v5 (tiempo 37 minutos)
46. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 71458V5 (tiempo 44 minutos)
47. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 78128V8 (tiempo 16 minutos)

48. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 78128V8 (tiempo 23 minutos)

49. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 78128V8 (tiempo 30 minutos)

50. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 78128V8 (tiempo 37 minutos)

51. Absorbancias de Perfil de Disolución Producto Genérico L: 78128V8 (tiempo 44 minutos)

## ÍNDICE DE GRAFICOS

### **Grafico No.**

1. Grafico de Comparación de Perfil de disolución de Medicamento Genérico L: 70420V4
2. Grafico de Comparación de Perfil de Disolución de Medicamento Genérico L:71458V5
3. Grafico de Comparación de Perfil de Disolución de Medicamento Genérico L: 78128V8

## ÍNDICE DE FIGURAS

### **Figura No.**

- 1 Espectrofotómetro Ultravioleta Visible.
- 2 Disolutor Hanson Research
- 3 Friabilizador Electrolab
- 4 Desintegrador Erweka
- 5 Agitador Magnético Corning.
- 6 Balanza Analítica Sartorius.



## ABREVIATURAS

- ANOVA:** Análisis de Varianza y el Análisis de Covarianza.
- SCB:** Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
- CV:** Coeficiente de variación
- DCI:** Denominación Común Internacional.
- FEUM:** Farmacopea de Estados Unidos Mexicanos vigente.
- GI:** Genérico Intercambiable.
- ICH:** Conferencia Internacional de Armonización.
- IVIVC:** Correlación in Vitro In Vivo.
- mg:** Miligramos.
- MGA:** Método General de Análisis
- Mills:** Unidad de Vibración (Centímetros de desplazamiento).
- mL:** Mililitros.
- nm:** Nanómetros
- NOM:** Norma Oficial Mexicana.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- RSD:** Desviación Estándar Relativa.
- r.p.m.:** Revoluciones por Minuto.
- SUPAC:** Scale Up and Post- Approval Changes
- USP 31:** Farmacopea de los Estados Unidos de América Edición 31

## RESUMEN

El presente estudio está enfocado en determinar si el producto genérico nacional es equivalente farmacéutico con respecto al producto de referencia innovador.

Se realizó un estudio comparativo entre los perfiles de disolución de tres lotes de medicamento B genérico Nacional, y un lote de Medicamento A líder del principio activo tamoxifeno. Se determinaron pruebas fisicoquímicas; tales como: identificación por formación de un complejo coloreado, friabilidad, desintegración. Se utilizó un método espectrofotométrico para la cualificación y cuantificación del principio activo en los diferentes lotes, realizando las pruebas de disolución, uniformidad de unidades de dosificación (Uniformidad de contenido), los cuales cumplieron con los criterios de la Farmacopea de Los Estados Unidos Edición 31. Se procedió a obtener los perfiles de disolución de tomando como base La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 y la Farmacopea de Los Estados Unidos Edición 31, para los estudios de equivalencia in vitro, y a los datos obtenidos se les determinó el mejor ajuste a modelos comunes para perfiles de disolución; en este caso, método modelo independiente.

Un perfil de disolución es una prueba fisicoquímica usada para estimar la liberación del principio activo, por medio de un aparato, en un medio de

disolución conocido a una velocidad establecida por la farmacopea vigente y tomando alícuotas en diferentes periodos de tiempo, para ser analizadas bajo el sistema descrito en la farmacopea haciendo una comparación de la cantidad de fármaco disuelto en cada periodo de tiempo. Las muestras fueron evaluadas bajo las mismas condiciones en un periodo de tiempo determinado obteniéndose una serie de resultados, los cuales fueron tabulados y luego comparados con los libros oficiales como la farmacopea de los estados unidos de america edición 31 y los lineamientos de la norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-1998

Finalmente se presentan los resultados de disolución, uniformidad de dosis y perfil de disolución con las respectivas interpretaciones y discusión de resultados; Al realizar el perfil de disolución de ambos productos según los lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 se compararon y de acuerdo a los resultados se puede concluir que no son similares, debido a los cálculos obtenidos de factor de similitud y diferencia no cumple y se puede decir que el producto genérico nacional no puede sustituir al producto líder innovador y por lo tanto no se puede afirmar que sean equivalentes farmacéuticos. Por tanto se recomienda a los laboratorios farmacéuticos nacionales, aplicar la evaluación de calidad de perfiles de disolución que sugiere La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 o la FDA con ayuda de la Farmacopea de los Estados Unidos de América edición vigente u otros libros oficiales.

**CAPITULO I**  
**INTRODUCCIÓN**

## 1.0 INTRODUCCIÓN

En El Salvador, como otros países preocupados por la carga financiera que representan los servicios de salud, se ha buscado alternativas para disminuir costos de los mismos; una alternativa ha sido la producción de medicamentos genéricos.

Sobre la base de la legislación sanitaria actual, los medicamentos que se comercializan en el país, tanto en el sector privado como en el sector salud, deben cumplir con los requisitos necesarios de calidad, seguridad y eficacia.

En la presente investigación se estudiará las Tabletas de Citrato de Tamoxifeno utilizados para el control y Reducción en la incidencia de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo, una enfermedad, que en el país, ocupa los primeros lugares de mortalidad.

Se analizará el medicamento de patente y un genérico elaborado por la industria farmacéutica nacional, tomando como base la Farmacopea de Los Estados Unidos, Edición 31 y la NOM-177-SSA1-1998, la cual establece las normas y procedimientos para demostrar que un medicamento genérico es intercambiable, así como las guías publicadas por el Center for Drug Evaluation and Research (CDER) en noviembre de 1995 y en agosto de 1997 la FDA en el cual establece que los perfiles de disolución pueden ser comparados usando métodos modelo dependiente y modelo no dependiente.

Se tomará como referencia el producto innovador para la comparación del medicamento genérico elaborado por la Industria Farmacéutica Nacional.

Para evaluar la calidad de los productos, se realizarán las pruebas seleccionadas de control de calidad como la prueba de identificación, disolución, uniformidad de contenido, tomando como lineamiento la monografía del producto de tabletas de Citrato de Tamoxifeno de la USP 31, así como las pruebas de desintegración y friabilidad siguiendo los procedimientos que establece la Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 31. Posteriormente se llevara a cabo el perfil de disolución de el producto marca A como producto líder innovador y marca B como producto genérico nacional; las muestras serán evaluadas bajo las mismas condiciones experimentales en un periodo de tiempo determinado, ya que esta es una prueba In Vitro, que permite determinar equivalencia terapéutica, mediante aspectos de similitud y diferencia entre los medicamentos comparados.

**CAPITULO II**  
**OBJETIVOS**

## **2.0. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo General**

Elaborar el perfil de disolución de tabletas que contienen Tamoxifeno 20 mg (como Citrato), de un producto genérico nacional con relación al producto innovador.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- 2.2.1. Realizar las pruebas de control de calidad seleccionadas al producto líder innovador así como al producto Genérico Nacional siguiendo los lineamientos de la Monografía de Citrato de Tamoxifeno Tabletas, de la USP 31.
- 2.2.2. Obtener el perfil de disolución del producto innovador como referencia y el producto genérico nacional.
- 2.2.3. Analizar por medio de una interpretación de los resultados de los perfiles de disolución del producto genérico nacional contra el producto innovador.
- 2.2.4. Demostrar la equivalencia farmacéutica del producto nacional mediante perfiles de disolución utilizando el producto innovador como referencia.



**CAPITULO III**  
**MARCO TEÓRICO**

## **3.0 MARCO TEÓRICO**

### **3.1. ASPECTOS GENERALES DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.**

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral. Contienen uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados a veces coadyuvantes, y se obtienen por compresión de la mezcla resultante de unos y otros componentes.<sup>(13)</sup>

#### **3.2.1. CLASIFICACIÓN**

Podemos clasificar los comprimidos de administración oral en tres grupos:

- Comprimidos no recubiertos
- Comprimidos recubiertos
  - i) Con recubrimiento de azúcar: grageas
  - ii) Con recubrimiento o cubierta pelicular
- Comprimidos especiales
  - i) Efervescentes
  - ii) De disolución en la cavidad bucal: Comprimidos bucales y sublinguales, Con recubrimiento gastrorresistente o entérico, De

capas múltiples, De liberación controlada o modificada, que puede ser sostenida, retardada o prolongada, rápida o acelerada o pulsátil, Masticables. (13)

### **3.2.2. EXCIPIENTES**

Veamos ahora cuáles son los excipientes utilizados habitualmente y qué función ejercen.

#### **- Diluyentes**

Los diluyentes son sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez, etc. (13)

#### **- Aglutinantes**

Estas sustancias unen las partículas entre sí; acción cohesiva, cuando la mera presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Además, aumentan la resistencia a la rotura de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución. Aunque pueden utilizarse en seco, en general se agregan a la formulación en solución o dispersión para garantizar una distribución más homogénea. (13)

#### **- Lubricantes y deslizantes**

A veces se los denomina, de manera global, agentes antifricción, pues una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción

entre la mezcla para comprimir y la superficie de las matrices y los punzones; acción antiadherente, También actúan como reguladores de flujo de la mezcla en la cámara de compresión, lo que constituye propiamente su efecto deslizante. (13)

#### - Disgregantes

Los disgregantes se utilizan para acelerar la disgregación; desintegración, del principio activo en el agua y los jugos digestivos, facilitando así su disolución y absorción. Esta función la pueden ejercer en virtud de su solubilidad, mayor que la del principio activo; por ejemplo, cuando éste es poco hidrosoluble. También cabe que actúen por su capacidad de hinchamiento o esponjamiento, favoreciendo la penetración de los líquidos en el comprimido y la separación de los gránulos. Por último, cuando los comprimidos son efervescentes, el mecanismo de acción consiste en fomentar la liberación de gases previamente incorporados al contacto del comprimido con el agua, lo que conduce a su disgregación. (13)

Cabe añadir una serie de sustancias coadyuvantes, necesarias a veces en la fabricación de estas formas farmacéuticas, a saber: humectantes, sustancias buffer, colorantes, aromatizantes, absorbentes y adsorbentes, etc. (13)

### **3.3. CONCEPTOS FUNDAMENTALES**

#### **Biodisponibilidad:**

Cantidad de un principio activo proveniente de una forma farmacéutica que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual esto ocurre. <sup>(14)</sup>

#### **Bioequivalencia:**

Se consideran bioequivalentes dos medicamentos si sus biodisponibilidades; en magnitud y velocidad, después de la administración de la misma dosis osmolar resultan similares en base a un intervalo de confianza de amplitud preestablecida para los tres parámetros indicativos. Basándose en estos límites preestablecidos de aceptación no se garantiza que entre preparados bioequivalentes no puedan existir diferencias de relevancia terapéutica entre ellos. Por ejemplo, diferencias entre concentración máxima y tiempo máximo en analgésicos o en antianginosos, etc., pueden tener trascendencia terapéutica. <sup>(14)</sup>

#### **Bioexención:**

Es la prerrogativa de la autoridad regulatoria para eximir de la obligación de tener que presentar estudios in vivo para el establecimiento de la equivalencia terapéutica, la cuál puede demostrarse mediante estudios in Vitro. <sup>(14)</sup>

#### **Equivalentes farmacéuticos:**

Son productos farmacéuticos que contienen idénticas cantidades de los mismos principios activos, o sus mismas sales o ésteres, en idéntica forma farmacéutica y vía de administración, pero no necesariamente contienen los mismos

excipientes, y que cumplen con las mismas o comparables especificaciones de calidad. (14)

**Equivalentes terapéuticos:**

Dos productos farmacéuticos son Equivalentes Terapéuticos si son Equivalentes Farmacéuticos y, después de la administración en la misma dosis, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos, determinados por estudios apropiados; clínicos, farmacodinámicos, de bioequivalencia, o "in vitro". Tales productos deben estar adecuadamente rotulados y ser manufacturados cumpliendo con las normas vigentes de Buenas Prácticas de Manufactura. (14)

**Estudio de perfil de disolución (estudio in vitro).**

Consiste en determinar experimentalmente la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. (10)

**Estudio para establecer equivalencia terapéutica:**

Estudio comparativo –clínico, farmacodinámico, de biodisponibilidad o “*in vitro*”- entre un producto farmacéutico de referencia y otro en estudio. (14)

**Estudios cinéticos de disolución:**

Pruebas "in vitro" que, mediante condiciones experimentales científicamente definidas, permiten establecer el perfil cinético de disolución de un principio activo desde una forma farmacéutica sólida. (14)

**Estudios de Biodisponibilidad:**

Estudios farmacocinéticos que a través de un diseño experimental preestablecido permiten determinar la biodisponibilidad de un principio activo.<sup>(14)</sup>

**Estudios farmacocinéticos:**

Ensayos "in vivo" que, mediante diseños experimentales preestablecidos, permiten establecer la cinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los principios activos y metabolitos de un producto farmacéutico. <sup>(14)</sup>

**Medicamento genérico de marca**

Son medicamentos similares al producto innovador, ya que tienen el mismo principio activo y forma farmacéutica; para obtener su registro sanitario debieron demostrar la identidad y pureza de sus componentes, de acuerdo con la última edición de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, así como que para su elaboración se cumplió con buenas prácticas de fabricación; sin embargo, aunque el principio activo es el mismo que el innovador los excipientes o aditivos empleados generalmente son diferentes además de su forma de preparación, estos factores: excipientes y forma de preparación; pueden hacer que la biodisponibilidad del producto resultante sea diferente, por lo que se denominan medicamentos no bioequivalentes con el innovador. Estos productos tienen denominación distintiva, marca comercial y la denominación común internacional (DCI), este tipo de medicamentos causan desconfianza

para el médico prescriptor; sin embargo, existen casos de productos que son líderes del mercado, reemplazando en algunos casos al innovador. <sup>(14)</sup>

### **Medicamento genérico intercambiable**

La legislación sanitaria en México lo define como la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de haber cumplido con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, se identifica por su denominación genérica y ostenta en su envase el símbolo GI.

Este tipo de medicamento también deberá demostrar la identidad y pureza de sus componentes, así como el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación, pero adicionalmente debe demostrar ser bioequivalente con el medicamento innovador.

Para que un producto demuestre ser bioequivalente con el innovador es necesario conocer su biodisponibilidad, este estudio podrá ser realizado in vivo (bioequivalencia) o in vitro (perfil de disolución). <sup>(14)</sup>



### **Medicamento innovador u original**

Es aquél que cuenta con la patente original a nivel mundial, esto es, aquel medicamento que es el resultado de un proceso de investigación y que ha demostrado seguridad y eficacia mediante la realización de estudios clínicos fases I, II y III para la obtención del registro sanitario ante la Secretaría de Salud y fase IV o estudios pos-comercialización. Estos productos gozan de un periodo de exclusividad por estar protegidos por patente, la cual dura 20 años. <sup>(14)</sup>

### **Producto farmacéutico de referencia (comparador):**

Producto determinado, como tal, por la autoridad sanitaria respecto del cual se compara otro que requiere evaluación de su equivalencia terapéutica. <sup>(14)</sup>

### **Producto farmacéutico en estudio:**

Producto farmacéutico que es sometido a una investigación sistemática para determinar su equivalencia terapéutica con respecto al producto de referencia, mediante estudios apropiados. <sup>(14)</sup>

### **Productos Farmacéuticos de Múltiples Fuentes:**

Medicamentos que son equivalentes farmacéuticos, que pueden ser o no equivalentes terapéuticos. Si se desea que sean intercambiables deben demostrar equivalencia terapéutica y cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que el producto de referencia. <sup>(14)</sup>

### **3.4. ASPECTOS GENERALES DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN**

La prueba de disolución es una prueba físico-química que determina la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquida / sólida, la temperatura y la composición del solvente, asimismo podríamos afirmar que la prueba de disolución es básico e imprescindible para la liberación de cada lote de las formas farmacéuticas sólidas fabricadas, empleándose fundamentalmente las modalidades de ensayo correspondientes al uso del aparato de paleta según USP 31 o al uso del aparato de cestillo (VER ANEXO No.2). La prueba de disolución por sí solo representa aproximadamente un 15 % del trabajo del laboratorio de análisis en un laboratorio farmacéutico fabricante de formas farmacéuticas orales sólidas tales como comprimidos convencionales, recubiertos y de liberación modificada y cápsulas sólidas y blandas. Por otra parte es una prueba empleada desde el comienzo del desarrollo de la formulación y utilizado en fases posteriores a éste, porque permite el estudio de los mecanismos de liberación del principio activo en las formulaciones de liberación controlada y no controlada y permite la obtención de un perfil de disolución predeterminado y reproducible. Es también utilizado para evaluar los procesos de fabricación e identificar la influencia de las variables críticas en el proceso, permite la comparación y estudio de la calidad intra-lotes e inter-lotes, es un indicador de estabilidad del preparado farmacéutico y predice la biodisponibilidad y bioequivalencia in vitro de

productos sólidos orales, ya que la prueba de disolución se debe corresponder con el de los lotes pilotos con los que se hizo el ensayo clínico. <sup>(8)</sup>

### **3.4.1. TÉCNICA ANALÍTICA**

La técnica analítica a aplicar en cada caso se describe ampliamente en las diferentes farmacopeas así como también las características que deben cumplir los diferentes equipos analíticos. La prueba de disolución en sí es una prueba fisicoquímica que consiste en determinar la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquida / sólida, la temperatura y la composición del medio de disolución. Cada muestra extraída del medio de disolución deberá analizarse para cuantificar el fármaco disuelto, debiéndose emplear la metodología analítica que indique la farmacopea para ello y si no se encuentra ninguna indicación en la farmacopea, deberá ponerse a punto una metodología propia o interna que deberá ser consecuentemente validada teniendo en cuenta los parámetros indicados en las correspondientes normas ICH o en este caso La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Durante el desarrollo de la técnica analítica, la FDA recomienda que la disolución se evalúe en condiciones fisiológicas, si es posible. Esto permitirá relacionar los resultados de disolución con el comportamiento del producto in vivo. <sup>(8)</sup>

Normalmente en la industria farmacéutica interesa obtener 2 tipos de datos:

**Porcentaje disuelto:**

Cantidad de principio activo disuelto en un determinado tiempo. Generalmente se utiliza para productos de liberación inmediata. También es la manera rutinaria de control de calidad sobre producto acabado que realizan los laboratorios de control de calidad. <sup>(8)</sup>

**Perfil:**

Caso particular de la prueba de disolución que consiste en tomar muestras intermedias durante toda la duración del mismo, con el fin de obtener una curva de disolución del principio activo. Se puede realizar un cálculo logarítmico para efectuar estudios comparativos entre curvas. Generalmente se utilizan los perfiles de disolución para productos de liberación prolongada que requieren por lo menos 5 puntos de muestreo cubriendo el perfil de disolución. El ensayo con toma de muestra en dos tiempos puede requerirse para fármacos de liberación inmediata de índice terapéutico estrecho. Los perfiles de disolución también se utilizan para aceptar la similitud de dos o más productos después de cambios basados en SUPAC. <sup>(8)</sup>

### 3.4.2. ACEPTACIÓN DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN

Se aceptarán los requisitos de disolución si el porcentaje de fármaco disuelto cumple con las especificaciones de disolución y el criterio de aceptación descrito en el correspondiente cuadro de Aceptación de la USP 31: <sup>(6)</sup>

Cuadro No.1. Criterios de Aceptación.

Etapa	Cantidad Probada	Criterios de Aceptación
S <sub>1</sub>	6	Ninguna unidad es menor de Q + 5%.
S <sub>2</sub>	6	El promedio de 12 unidades (S <sub>1</sub> y S <sub>2</sub> ) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor de Q – 15%.
S <sub>3</sub>	12	El promedio de 24 unidades (S <sub>1</sub> + S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub> ) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades son menores de Q – 15%, y ninguna unidad es menor de Q – 25%.

### **3.5. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA**

En base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (SCB):

Caso 1: Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad

Caso 2: Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad

Caso 3: Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad

Caso 4: Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución in vitro y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación in vivo-in vitro (IVIVC) exitosa. La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL de buffer ajustado a un pH de entre 1,0 y 8,0. Se considera que una sustancia medicinal es altamente soluble cuando la dosis/el volumen de solubilidad de la solución son menores de o igual a 250 mL. Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90% ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente. El SCB sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (caso 1) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad,

baja permeabilidad (caso 3), una disolución del 85% en 0,1N de HCl en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución.

El tiempo de residencia vaciamiento gástrico T50% es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples. <sup>(9)</sup>

En el caso de fármacos de baja solubilidad / alta permeabilidad (caso 2), la disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco y se puede esperar una IVIVC. Se recomienda un perfil de disolución en múltiples medios para los productos medicinales de esta categoría. En el caso de fármacos de alta solubilidad/baja permeabilidad (caso 3), la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una IVIVC limitada, según las velocidades relativas de disolución y tránsito intestinal. Los fármacos del caso 4; es decir, baja solubilidad / baja permeabilidad, presentan problemas significativos para la entrega oral del fármaco. <sup>(9)</sup>

### **3.6. PRUEBA DE DISOLUCIÓN Y LIBERACIÓN DE FÁRMACOS- DESARROLLO DE MÉTODOS PARA FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA SEGÚN USP 31.**

La prueba de disolución se requiere para todas las pruebas farmacéuticas orales sólidas de la farmacopea en las que sea necesaria la absorción del medicamento para que el producto ejerza el efecto terapéutico deseado. Son exenciones las tabletas que cumplen el requisito de totalidad de la disolución o desintegración rápida de 10-15 minutos de medicamentos solubles o marcados radioactivamente. El aparato y el procedimiento se ajustan a los requisitos y a las especificaciones que se establecen en el capítulo general Disolución (711).  
(6) (VER ANEXO No.2).

En general, los experimentos se llevan a cabo a 37 °C. El medio de disolución preferentemente es agua desaireada o, si lo justifican las características de solubilidad del medicamento o la formulación, se puede usar una solución amortiguadora acuosa habitualmente de pH 4 a 8 ó un ácido diluido ácido clorhídrico 0.001N a 0.1N. El volumen habitual del medio es de 500 a 1000 mL, permitiéndose el uso de volúmenes mayores hasta 2000 mL para fármacos que tienen solubilidad limitada. La cantidad del medio empleado no debe ser menor de 3 veces la que se requiere para formar una solución saturada del fármaco. Se debe determinar la importancia de la desaireación del medio. Se debe



sopesar el agregado de solutos; es decir, agentes tensoactivos y electrolitos para ayudar a la solubilización del fármaco en función de la pérdida de sensibilidad de la prueba. No se recomienda el uso de medios hidroalcohólicos. El uso de dichos medios debe estar respaldado por una correlación in vitro-in vivo documentada. En cambio, se debe reconocer que esta capacidad discriminatoria podría ser excesiva en algunas circunstancias porque podrían detectarse así diferencias en disolución que no son importantes desde el punto de vista clínico. <sup>(16)</sup>

La elección del aparato se debe basar en el conocimiento de la composición de la formulación y el comportamiento real de la forma farmacéutica en el sistema de prueba in vitro. Debido a que los aparatos de disolución tienden a discriminar menos cuando funcionan a mayor velocidad, se deben evaluar velocidades de agitación más bajas y se debe elegir una velocidad adecuada conforme a los datos de la prueba. Las velocidades de operación más rápidas son 100 rpm para el Aparato 1 (canastilla) y 50 rpm para el Aparato 2 (paleta) para formas farmacéuticas sólidas orales y 25 rpm para suspensiones. En casi todas las canastillas se usa un tamiz de malla 40, pero se pueden usar otros tamaños de malla si ha otros datos que lo justifican. <sup>(6)</sup> (VER ANEXO No. 2)

El Aparato 2 generalmente se prefiere para tabletas. El Aparato 1 generalmente se prefiere para cápsulas y formas farmacéuticas que tienden a flotar o que se desintegran lentamente. Se puede usar un dispositivo de sumersión, como por Ejemplo, algunas vueltas de alambre de platino, para evitar que la cápsula flote. Hay otros tipos de dispositivos de sumersión disponibles en el comercio que cubren una mínima parte de la superficie de la forma farmacéutica. Cuando se emplea un dispositivo de sumersión, es responsabilidad del analista asegurar que el dispositivo utilizado no modifica las características de disolución de la forma farmacéutica. <sup>(6)</sup>

La prueba de disolución se debe llevar acabo en un equipo que cumpla con los requisitos del capítulo Disolución (711), (VER ANEXO No. 2) y que este calibrado con las Tabletas Calibradoras de Prednisona y Ácido Salicílico USP.

La prueba farmacopeica en general demora entre 30 y 60 minutos con la especificación de una sola toma de muestra. Para asegurar los tiempos de desintegración típicos. Los tiempos de prueba menores a 30 minutos se deben basar en una necesidad demostrada, los conceptos industriales y reglamentarios en lo que respecta a la comparabilidad y el comportamiento del producto pueden exigir más de una toma de muestra y esto también puede ser necesario para el registro o aprobación del producto. Con fines de registro, se debe determinar un grafico del porcentaje de fármaco disuelto en función del

tiempo. Se deben seleccionar suficientes tiempos de muestreo para una adecuada caracterización de la fase ascendente y la meseta de la curva de disolución. <sup>(6)</sup>

Los tiempos y las especificaciones de la prueba de disolución generalmente se basan en una evaluación de los datos del perfil de disolución. Las especificaciones características de la cantidad disuelta de ingrediente activo, expresada como un porcentaje del contenido declarado en la etiqueta ( $Q$ ), están en el intervalo de 70% al 80% de  $Q$ . Por lo general, no se usa un valor  $Q$  que supere al 80% ya que se debe tener en cuenta las variaciones permitidas para la valoración y uniformidad del contenido.

En el caso de productos que contienen más de un ingrediente activo, la disolución debe determinarse habitualmente para cada ingrediente activo. <sup>(6)</sup>

### **3.7. CRITERIOS Y REQUISITOS PARA LA EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN EN FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES DE LIBERACIÓN INMEDIATA SEGÚN NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-177-SSA1-1998.**

- Verificación y calibración del equipo de disolución.
- El equipo de disolución utilizado debe cumplir con las dimensiones y especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la FEUM, así como con la normatividad aplicable.
- Se deben realizar las pruebas de confiabilidad del equipo con tabletas calibradoras cuya certificación sea trazable y los resultados de estas pruebas deben estar dentro de los límites de aceptación.
- Se debe evaluar la magnitud de la vibración del equipo de disolución en condiciones estáticas, y dicha vibración no debe ser mayor que 0.1 mils; el mil es la abreviación inglesa de un milésimo de pulgada. El desplazamiento de vibración por lo general se mide en mils en el sistema inglés.<sup>(11)</sup>

### **3.8. PERFIL DE DISOLUCIÓN.**

- Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.

- El método de evaluación del perfil de disolución se debe registrar por escrito antes de realizar el estudio, incluyendo las condiciones experimentales como medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempo de muestreo, forma de muestreo y fórmula de cálculo.
- Las condiciones experimentales para realizar la comparación del perfil de disolución deben ser las establecidas por la FEUM. En caso de que las condiciones no existan en ésta, se aceptan las descritas en las farmacopeas reconocidas internacionalmente. En caso de que no exista información se deberá realizar la prueba de bioequivalencia.
- Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo, excepto el tiempo cero, que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.
- Durante la realización del perfil de disolución, los muestreos deben realizarse, dentro de los tiempos establecidos en el método de evaluación con una variación que no afecte los resultados de la prueba.

Utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

- El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo. <sup>(11)</sup>

### **3.9. EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN.**

- El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.
- Se deben reportar 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.
- Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.
- Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud ( $f_2$ ) definido en la siguiente ecuación:

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

R<sub>t</sub> = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

P<sub>t</sub> = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

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

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en el medicamento de referencia es mayor que el establecido, utilizar una prueba estadística científicamente sustentable. (11)

El factor de diferencia (f<sub>1</sub>) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

Donde  $n$  es el número de puntos temporales,  $R_t$  es el valor de disolución de la tanda de referencia anterior al cambio en el tiempo  $t$ , y  $T_t$  es el valor de disolución de la tanda de prueba posterior al cambio en el tiempo  $t$ . (11)

### **3.10. INFORME.**

Elaborar un informe de la comparación de perfiles de disolución, que incluya lo siguiente:

- Descripción de los medicamentos: Denominación Común Internacional (DCI), denominación genérica, denominación distintiva, forma farmacéutica, dosis, número de lote, fecha de caducidad y fabricante.
- Condiciones de prueba: aparato utilizado, medio de disolución, velocidad de agitación, temperatura del medio, tiempos de muestreo, volumen de la alícuota tomada, indicando si hubo o no reposición del medio de disolución.
- Breve descripción del método analítico para la disolución.
- Resumen de los métodos para la valoración y uniformidad de contenido.
- Resultados analíticos
- Dictamen. (11)



### **3.11. MÉTODOS PARA LA COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN**

#### **3.11.1. MÉTODO MODELO DEPENDIENTE**

Este procedimiento consiste en ajustar los datos de cada uno de los perfiles de disolución a un modelo matemático; a continuación, los parámetros del modelo se analizan para determinar la similitud de los perfiles de disolución. La mayoría de los autores utilizan el ANOVA con este propósito. <sup>(10)</sup>

Son muchos los modelos que se han utilizado para ajustar los datos de disolución, destacando: la función de Weibull, el modelo de Gompertz, la función logística, curvas sigmoideas, la descripción de los datos de disolución a partir de modelos mecanísticos, etc.

Este método tiene las siguientes desventajas: la selección del modelo al respecto, se recomienda realizar la prueba de carencia de ajuste antes de llevar a cabo la comparación de los parámetros, la interpretación de los parámetros, y la dificultad para fijar las especificaciones límite para similitud. Otra situación que dificulta el uso de esta aproximación se presenta cuando los perfiles a comparar no se ajustan al mismo modelo.<sup>(10)</sup>

### **3.11.2. MÉTODO MODELO INDEPENDIENTE**

#### **Métodos pareados**

Dentro de los métodos pareados, se encuentran el índice de Rescigno y el factor de similitud  $f_2$ . El índice de Rescigno se propuso como un índice de bioequivalencia para medir la similitud entre la formulación a ensayar y la formulación de referencia en base a perfiles plasmáticos. Su valor es cero cuando las curvas son idénticas, este método tiene el problema de que una curva que se encuentra un 10% por encima de la de referencia tiene un valor para el índice de Rescigno diferente del de una curva localizada un 10% por debajo. El factor de similitud  $f_2$  es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de cuadrados del error de las diferencias entre los perfiles de la formulación a ensayar y la formulación de referencia, a cada tiempo de muestreo. Por tanto, conceptualmente, es una medida de la similitud en el porcentaje disuelto entre dos curvas. Su rango puede estar comprendido entre 0 y 100%, y su valor tiende a 100 conforme aumenta la similitud de los dos perfiles. Tal vez es el método más estudiado y más criticado de los existentes para comparar perfiles de disolución. El gran interés despertado radica en que es el método recomendado para la comparación de perfiles de disolución en las Guías propuestas por la

FDA para la Industria. También se destaca por la simplicidad de su cálculo, a diferencia de muchos métodos estadísticos. <sup>(10)</sup>

La principal desventaja de este método radica en sus propiedades estadísticas, puesto que no se basa en un procedimiento de ensayo de hipótesis. Además, es insensible a la forma de la curva e incapaz de diferenciar un perfil de disolución que ha alcanzado la asíntota de uno que no. Este último hecho se debe a que, al ser una medida basada en el promedio de las diferencias observadas, después de que se alcanza la asíntota, las diferencias podrían ser demasiado pequeñas y, en consecuencia,  $f_2$  tendería a un valor superior a 50. Por esta razón, se recomienda utilizar sólo un punto más una vez que cualquiera de los lotes haya alcanzado el 85% de principio activo disuelto. Otro punto de discusión ha sido el límite para declarar similitud con  $f_2$ . Dos lotes se consideran semejantes si el valor de  $f_2$  es mayor de 50. Se afirma que los criterios para fijar estos límites no están claros. Sin embargo, se indica que la experiencia en el análisis de datos de disolución hace pensar que una diferencia promedio de no más del 10% en cualquier punto de los tiempos de muestreo de los lotes de la misma formulación puede ser aceptable. Esta diferencia corresponde a un valor de  $f_2$  de 50.<sup>(10)</sup>

### **3.12. FUNDAMENTO DE MÉTODOS DE ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICO PARA TABLETAS.**

#### **DISOLUCIÓN**

Esta prueba sirve para determinar el cumplimiento con los requerimientos de disolución cuando es establecido en la monografía individual para formas de dosificación que son tabletas o capsulas.

Esta prueba es una prueba eminentemente cuantitativa, que sirve para cuantificar la cantidad de principio activo disuelto bajo ciertas condiciones de temperatura, velocidad rotacional, medio y tiempo, las cuales son especificadas para cada caso en particular dentro de la monografía. También va a variar el aparato que se especifique, que puede ser: aparato 1 y aparato 2. <sup>(6)</sup> (VER ANEXO No.2).

#### **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN**

Esta prueba es una prueba cuantitativa que trata de asegurar o garantizar que el principio activo vaya uniformemente distribuido entre todas las unidades. La uniformidad de dosis puede ser demostrada por dos métodos: variación de peso o uniformidad de contenido.

La uniformidad de contenido puede ser aplicada en todos los casos. La uniformidad de contenido es requerida para: Todas la tabletas con cubierta

diferente de película con menos o mas de 25 mg de principio activo y tabletas sin cubierta o con cubierta de película que contengan 25mg o menos de un principio activo, que comprenda 25% o menos, por peso, de una tableta. Para la uniformidad de Contenido se realiza este por el ensayo de cada unidad individualmente. Seleccionar 30 unidades. Generalmente se utiliza el procedimiento del ensayo haciendo un ajuste con las concentraciones. Cuando son procedimientos especiales diferentes al ensayo, se calcula un factor de corrección que se aplica dependiendo de los resultados obtenidos. <sup>(6)</sup>

Tabletas con y sin cubierta. Ensayar con 10 unidades individualmente como lo indica el ensayo de la monografía individual, a menos que se especifique de otra forma. Cuando un procedimiento especial es especificado en la monografía individual, los resultados deberán ser corregidos. Calcular el valor de aceptación AV. <sup>(6)</sup> (VER ANEXO No. 3).

## **DESINTEGRACIÓN**

Esta prueba, cualitativa, es específica para cápsulas y tabletas. Consiste básicamente en que la forma de dosificación se transforme en una masa impalpable masa suave sin consistencia bajo condiciones específicas: medio, tiempo, temperatura y velocidad. De las cuales las dos primeras puedan variar, pero las dos ultimas son constantes, siendo la temperatura de  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$  y la velocidad de las oscilaciones, ascendentes y descendentes, son de 29 a 32

ciclos por minuto. Los únicos residuos que puedan quedar son los fragmentos de la gelatina de las cápsulas. Para esta prueba se utiliza un aparato especial llamado Desintegrador. <sup>(6)</sup> (VER ANEXO No.5).

## **FRIABILIDAD**

Esta prueba es un importante indicador de la cohesión. La Friabilidad esta relacionada con la dureza. Esta Prueba sirve para ver la resistencia de las tabletas a romperse o perder polvo bajo ciertas condiciones de movimiento que simula en cierta medida condiciones drásticas de empaque y transporte, dando en cierta medida la idea de cómo llegan las tabletas hasta el paciente. Después de determinadas rotaciones, los comprimidos se pesan y la pérdida del peso indica su capacidad para soportar ese tipo de desgaste. <sup>(6)</sup>

El aparato utilizado es llamado Friabilizador, el cual tiene un tambor de 285mm de diámetro interno, 39mm de profundidad y es de un polímero sintético transparente de paredes lisas, un lado de este es desmontable. El movimiento es de 25 rpm. Las tabletas caen en cada giro del tambor, cada giro las tabletas ruedan o caen aproximadamente a 130mm dentro el tambor. <sup>(6)</sup> (VER ANEXO No.6)

### **3.13. MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA DE CITRATO DE TAMOXIFENO**

#### **Tamoxifeno Forma Farmacéutica y Formulación:**

Cada tableta contiene: Citrato de Tamoxifeno equivalente a 10 mg de Tamoxifeno, excipiente cbp una tableta. Citrato de Tamoxifeno equivalente a 20 mg de Tamoxifeno, excipiente cbp una tableta. <sup>(17)</sup>

#### **Tamoxifeno Indicaciones Terapéuticas:**

Tamoxifeno está indicado para: tratamiento de cáncer de mama. Tratamiento de cáncer endometrial. Reducción en la incidencia de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo. Las mujeres con alto riesgo son aquéllas con al menos 35 años de edad y con riesgo mayor o igual al 1.67% de desarrollar cáncer de mama en los siguientes cinco años. Tratamiento de infertilidad anovulatoria. <sup>(17)</sup>

#### **Tamoxifeno Farmacocinética y Farmacodinamia en Humanos:**

Tamoxifeno es un medicamento esteroideo, con base trifeniletileno, el cual presenta un variado espectro de efectos farmacológicos como antagonista de estrógenos y efectos parecidos a un agonista de estrógenos en diferentes tejidos. En pacientes con cáncer de mama, a nivel tumoral, Tamoxifeno actúa principalmente como antiestrógeno, previniendo la unión de los estrógenos con los receptores. En pacientes con tumores de mama con receptores estrogénicos positivos/desconocidos, la adyuvancia con tamoxifeno ha mostrado que reduce significativamente la recurrencia de la enfermedad y

mejora la supervivencia a diez años, proporcionando un efecto significativamente mayor con un tratamiento de cinco años que con uno o dos años de tratamiento. (17)

Estos beneficios parecen ser muy independientes de la edad, el estado menopáusico, la dosis de tamoxifeno y la terapia adicional. Sin embargo, los resultados clínicos demostraron también algunos efectos benéficos sobre tumores con receptores estrogénicos negativos, en pacientes tanto con enfermedad temprana como avanzada, lo que parece sugerir otros mecanismos de acción. Se ha reconocido que tamoxifeno induce la reducción, en el orden del 10 al 20%, sobre los niveles sanguíneos de colesterol total y sobre las lipoproteínas de baja densidad en mujeres posmenopáusicas. Adicionalmente se ha reportado que induce el mantenimiento de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas.

Después de la administración oral, tamoxifeno se absorbe rápidamente, obteniéndose concentraciones séricas máximas dentro de las primeras 4-7 horas. Después de cuatro semanas de tratamiento con 40 mg/día, se consiguen concentraciones de estado estable de alrededor de 300 ng/ml. El fármaco se une fuertemente a las proteínas como la albúmina sérica >99%. Se metaboliza por hidroxilación, demetilación y conjugación, generando varios metabolitos que poseen un perfil farmacológico similar al compuesto original, contribuyendo así al efecto terapéutico. Se excreta principalmente por las heces y una vida media



de eliminación de aproximadamente siete días fue calculada para el propio medicamento, mientras que para su principal metabolito circulante, el N-demetiltamoxifeno, es de 14 días. (17)

### **Tamoxifeno Contraindicaciones:**

Embarazo. Hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes. (17)

### **Tamoxifeno Precauciones Generales:**

La menstruación se suprime en una proporción de mujeres premenopáusicas que reciben Tamoxifeno. Se ha reportado un incremento en la incidencia del cáncer endometrial, sarcoma uterino principalmente tumores Mullerianos mixtos malignos asociado con el tratamiento de Tamoxifeno. El mecanismo se desconoce, pero puede estar relacionado con el efecto estrogénico-agonista. Cualquier mujer que está tomando o ha tomado Tamoxifeno y reporta síntomas ginecológicos anormales, especialmente sangrado vaginal, deberá ser investigada de inmediato. (17)

En estudios clínicos se han reportado, después del tratamiento con tamoxifeno para cáncer de mama, segundos tumores primarios que aparecen en otros lugares diferentes al endometrio o al seno opuesto. No se ha establecido ninguna relación causal y la significancia clínica de estas observaciones permanece sin aclarar. Efectos en la habilidad para conducir u operar

maquinaria: no existe evidencia de que Tamoxifeno produzca impedimento alguno en cuanto a estas actividades.

### **Tamoxifeno Reacciones Secundarias y Adversas:**

Los efectos colaterales pueden clasificarse ya sea como debidos a la acción antiestrogénica de la droga como bochornos, sangrado vaginal, flujo vaginal, exacerbación de los síntomas tumorales y prurito vulvar, o bien como efectos colaterales generales como la intolerancia gastrointestinal, dolor de cabeza, mareo y ocasionalmente retención de líquidos y alopecia. Cuando tales efectos colaterales son graves, puede ser posible en ocasiones, controlarlos mediante una simple reducción de la dosis dentro del rango recomendado sin pérdida del control sobre la enfermedad.

Se ha reportado erupción cutánea incluyendo reportes aislados de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y pénfigo buloso así como escasas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema. Un pequeño número de pacientes con metástasis óseas desarrollaron hipercalcemia al iniciarse el tratamiento. Se describieron casos con trastornos visuales incluyendo alteraciones de la córnea y retinopatía así como un incremento en la incidencia de cataratas en pacientes tratados con Tamoxifeno. <sup>(17)</sup>

Ocasionalmente se ha observado aumento de volumen de quistes ováricos en mujeres premenopáusicas medicadas con Tamoxifeno. Existe evidencia de

incidentes tromboembólicos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar durante la terapia con Tamoxifeno. Este riesgo de eventos tromboembólicos se incrementa cuando se utiliza Tamoxifeno en concomitancia con agentes citotóxicos. Se han reportado muy pocos casos de neumonitis intersticial.

Se ha reportado miomatosis uterina, endometriosis y otros cambios endometriales incluyendo hiperplasia y pólipos así como miomas uterinos. Tamoxifeno ha sido asociado con cambios en los niveles de las enzimas hepáticas y en raras ocasiones con un espectro de anormalidades hepáticas más severas incluyendo esteatosis hepática, colestasis y hepatitis. En muy raras ocasiones se ha presentado elevación en los niveles de triglicéridos y, en algunos casos pancreatitis, asociados con el uso de Tamoxifeno. Un incremento en la incidencia de cáncer endometrial y sarcoma uterino; principalmente tumores Mullerianos mixtos malignos, se han reportado en asociación con el tratamiento de Tamoxifeno. <sup>(17)</sup>

### **Tamoxifeno Interacciones Medicamentosas y De Otro Género:**

Cuando se usa Tamoxifeno en combinación con anticoagulantes cumarínicos, puede presentarse un incremento significativo del efecto anticoagulante. Cuando se instaura tal coadministración, se recomienda una cuidadosa monitorización del paciente. Cuando se usa Tamoxifeno en combinación con

agentes citotóxicos, existe un incremento en el riesgo de que ocurran eventos tromboembólicos.

La principal vía conocida para metabolizar tamoxifeno en humanos es la demetilación, catalizada por enzimas CYP3A4. Se ha reportado en la literatura la interacción farmacocinética con rifampicina, como agente inductor de CYP3A4 mostrando una reducción en los niveles plasmáticos de tamoxifeno. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en la práctica clínica. (17)

### **Tamoxifeno Precauciones y Relación Con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad:**

Estudios de toxicología reproductiva en ratas, conejos y monos no han demostrado potencial teratogénico. En modelos con roedores del desarrollo del aparato reproductivo fetal, tamoxifeno se asoció con cambios similares causados por estradiol, etinilestradiol, clomifeno y dietilestilbestrol. Aunque la relevancia clínica de estos cambios es desconocida, algunos de ellos, especialmente la adenosis vaginal son similares a aquellos observados en mujeres jóvenes que fueron expuestas a dietilestilbestrol in útero, con un riesgo de uno en 1000 de desarrollar carcinoma de células claras en vagina o en cérvix. Sólo un pequeño número de mujeres embarazadas han estado expuestas a tamoxifeno. Esta exposición no se ha reportado como causa subsecuente de adenosis vaginal o carcinoma de células claras de la vagina o del cérvix en la mujer joven expuesta in útero a tamoxifeno. (17)

### **Tamoxifeno Dosis y Vía De Administración:**

Cáncer de mama: adultos, incluyendo pacientes de edad avanzada: la dosis promedio es de 20-40 mg/día, administrada como dosis única una vez al día o como dosis dividida, dos veces por día. En enfermedad temprana, se recomienda actualmente que se administre durante al menos cinco años. La duración óptima de la terapia con Tamoxifeno no ha sido determinada aún. Reducción de la incidencia del cáncer de mama: adultos, incluyendo pacientes de edad avanzada: la dosis recomendada es de 20 mg diarios administrados en una sola dosis o en dosis dividida durante cinco años.

La duración del tratamiento no ha sido determinada aún. Infertilidad anovulatoria: se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento. Para mujeres con ciclos menstruales regulares pero anovulatorios, el tratamiento consiste de dosis diarias de 20 mg administradas en el segundo, tercero, cuarto y quinto días del ciclo menstrual. Si la temperatura basal no es satisfactoria o se presenta poco moco cervical pre-ovulatorio, indica falla en el tratamiento inicial por lo cual, pueden administrarse tratamientos posteriores durante los siguientes ciclos menstruales, incrementando la dosis a 40 mg y después a 80 mg diariamente. <sup>(17)</sup>

Para mujeres que no tienen ciclos menstruales regulares, el tratamiento puede ser iniciado cualquier día. Si no hay signos de ovulación se deberá reiniciar el tratamiento 45 días después con un incremento en la dosis como se describió

antes. Si el paciente responde menstruando, se deberá iniciar el tratamiento en el segundo día de cada ciclo. Cáncer endometrial: adultos, incluyendo pacientes de edad avanzada: el rango de dosis es de 20-40 mg/día, administrada como dosis única una vez al día o como dosis dividida, dos veces por día. (17)

**Tamoxifeno Sobredosificación o Ingesta Accidental: Manifestaciones y Manejo, antídotos:**

Teóricamente la sobredosis debe ser manifestada como una acentuación de los efectos colaterales anti-estrogénicos. Los estudios en animales mostraron que la sobredosis extrema 100 a 200 veces la dosis diaria recomendada; puede producir efectos estrogénicos. No existe un antídoto específico, y el tratamiento debe ser sintomático. (17)

**Tamoxifeno Presentaciones:**

Caja con 30 tabletas de 10 mg. Caja con 15 tabletas de 20 mg. (17)

**Tamoxifeno Recomendaciones Para el Almacenamiento:**

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

Protéjase de la luz. (17)

**CAPITULO IV**  
**DISEÑO METODOLÓGICO**

## **4.0 DISEÑO METODOLÓGICO**

### **4.1. TIPO DE ESTUDIO**

Este estudio es de carácter experimental, comparativo y transversal

**EXPERIMENTAL:** Por que se realizaron pruebas de laboratorio en donde se determinó, si el producto genérico nacional es equivalente farmacéutico con respecto al producto innovador.

**COMPARATIVO:** Se estableció la similitud entre el producto genérico de tabletas de Tamoxifeno 20 mg (como Citrato) con el de referencia.

**TRANSVERSAL:** La investigación se realizó analizando el perfil de disolución de los productos en un período determinado y no se validará el método analítico. (4)

### **4.2. MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

#### **4.2.1. INVESTIGACIÓN BIBLIOGRAFICA**

Se realizó a través de visitas y consultas a bibliotecas en las siguientes

Instituciones:

- Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, UES
- Facultad de Química y Farmacia-Biología, Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer, USAM
- Internet



### **4.3. INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL**

La investigación se efectuó en las instalaciones de un Laboratorio Nacional, Departamento de Gestión de Calidad.

### **4.4. INVESTIGACIÓN DE CAMPO**

#### **4.4.1. UNIVERSO**

El universo que es referido en el estudio, esta constituido por Tabletas de Tamoxifeno 20 mg (como Citrato), utilizando marca A como producto innovador o referencia y marca B como producto genérico nacional, Comercializadas en el área metropolitana de San Salvador.

#### **4.4.2. MUESTREO**

Para la conformación y determinación del tamaño de la muestra, se diseñó un estudio estadístico no probabilístico o determinístico, es decir el rechazo o la aprobación del producto nacional, se tomó muestras de Tabletas de Tamoxifeno 20 mg (como Citrato) del producto innovador y un producto fabricado en El Salvador, evaluando un lote para el producto innovador y tres lotes para el producto nacional. <sup>(4)</sup>

Se tomó un total de ocho cajas de treinta tabletas, cada una de las cuales dos cajas corresponden al producto innovador equivalente a 60 Tabletas y seis cajas del producto genérico Nacional equivalente a 180 Tabletas.

#### **4.4.3. TIPO DE MUESTREO**

El muestreo es Dirigido o Intencional, el cual consiste en seleccionar las unidades de estudio según nuestro criterio, dado las unidades seleccionadas que dan representatividad para cada prueba. (4)

### **4.5. SEGURIDAD Y GESTIÓN DE DESECHOS**

#### **4.5.1. SEGURIDAD OCUPACIONAL**

En cada una de las situaciones de análisis en el laboratorio se utilizó el equipo que brindó mayor protección. (2) (VER ANEXO No. 10)

#### **4.5.2. ELIMINACIÓN DE DESECHOS**

El residuo de este medicamento y del material que ha estado en contacto con ellos, se trató como material contaminado.

Se realizó, previa a la eliminación de los residuos líquidos la neutralización con NaOH 1N.

Los residuos de citotóxicos sólidos y líquidos, se introdujo directamente en contenedores rígidos de polietileno o poliestireno, de un solo uso, dotados de cierre hermético y adecuadamente rotulado. El tamaño de los contenedores fue en función del volumen de los residuos. Estos contenedores, para su eliminación, fueron introducidos en otros más grandes de sus mismas características (3).

La eliminación de estos residuos se transportaron, por una empresa autorizada para ello, de los contenedores adecuadamente identificados, y su posterior tratamiento que consiste en la incineración. Este proceso debe realizarse en incineradores especiales que alcancen temperaturas de 1000° C dotados de filtros de alta seguridad que impidan que los vapores que se producen durante la incineración contaminen el medio ambiente. Dicha empresa es contratada por el laboratorio donde se realizó la parte experimental. (3)

#### 4.6. PARTE EXPERIMENTAL

##### **MONOGRAFÍA DE PRODUCTO TERMINADO CITRATO DE TAMOXIFENO, TABLETAS USP 31 (VER ANEXO No. 1)**

###### **Identificación**

**A:** El espectro de absorción UV de la Preparación de prueba, obtenido como se indica en la prueba de Uniformidad de Contenido, presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el de la Preparación estándar, medido concomitantemente.<sup>(6)</sup>

**B:** A 1 Tableta o polvo equivalente a 1 tableta contenida en un tubo de 15 mL agregar 4 mL de piridina y 2 mL de anhídrido acético: se agitó, se produjo de inmediato un color amarillo. Luego, se calentó moderadamente en un baño de vapor: y apareció un color de rosado a rojo intenso, indicando la presencia de ión citrato. <sup>(6)</sup>

**PRUEBA DE DISOLUCIÓN EN TABLETAS DE CITRATO DE TAMOXIFENO (VER ANEXO No. 1 y No. 2) <sup>(6)</sup>**

Referencia: USP 31

Método: Espectrofotométrico Ultravioleta Visible

Condiciones de Disolución:

Medio : Ácido Clorhídrico 0.02 N  
Volumen del medio : 1000.0 mL.  
Aparato : 1  
Velocidad de Agitación : 100 r.p.m.  
Tiempo : 30 minutos.  
Tolerancia : Q no menos del 75%

**REACTIVOS, MATERIAL Y EQUIPO: (VER ANEXO No. 8)**

**PREPARACIÓN DEL ESTÁNDAR**

Cantidad que se pesó de estándar de Citrato de Tamoxifeno, que corresponda a 20.0 mg  $\equiv$  0.0200 g de Tamoxifeno Base.

371.51 g P.M de Tamoxifeno Base ----- 563.64 g P.M de Citrato de  
Tamoxifeno

0.0200 g de Tamoxifeno Base ----- X g de Citrato de Tamoxifeno

$$X = 0.03034g \equiv 30.34 \text{ mg de Citrato de Tamoxifeno estándar}$$

El estándar utilizado tenía una pureza de 100.45%, por lo tanto se realizó la compensación respectiva para ajustar al 100.0% de pureza.

Se pesó una cantidad exacta de 30.20 mg de Citrato de Tamoxifeno estándar de referencia (equivalente a 20.0 mg de Tamoxifeno base). Posteriormente se transfirió a un balón volumétrico de 100.0 mL, se disolvió con el medio de disolución (HCl 0.02 N), proporcionando agitación mecánica por 10 minutos, se llevó a volumen con HCl 0.02 N y se homogenizó.

De esta solución, se transfirió por medio de una pipeta volumétrica una alícuota de 10.0 mL, a un balón volumétrico de 100.0 mL, se llevó a volumen con HCl 0.02 N y se homogenizó. Se obtuvo una solución a una concentración de 20.0 µg/mL de Tamoxifeno Base. <sup>(6)</sup>

## **PREPARACIÓN DE LA MUESTRA**

Se ajustó el equipo según las condiciones de disolución, se colocó en los vasos de disolución 1000.0 mL de HCl 0.02N, se verificó que la temperatura estuviera a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tanto del medio como del baño del equipo, se puso a funcionar el Disolutor y se colocaron las tabletas en el aparato 1 y se introdujeron a los vasos del Disolutor. Luego se inició el proceso de disolución.

Después de 30 minutos exactos, se extrajo con una jeringa aproximadamente 10.0 mL de muestra del centro de cada vaso del Disolutor, se filtró por medio de papel filtro con poro N° 42, se descartó el primer mililitro y luego se recibió el filtrado sobre beakers de 15 mL enumerados del 1 al 6, según el número de vaso del Disolutor. Cada solución filtrada tiene una concentración de 20.0 µg/mL de Tamoxifeno Base. Según lo declarado en la etiqueta. <sup>(6)</sup>

## **PROCEDIMIENTO**

Se determinó las lecturas de las absorbancias en un espectrofotómetro UV – VIS (VER ANEXO No. 4 y No. 14), de la solución estándar y las soluciones muestras a una longitud de onda aproximadamente de 275 nm, en celdas de 1 cm, usando como blanco el medio de disolución.

## **CÁLCULOS**

Se calculó la cantidad en mg por tableta de Tamoxifeno Base disuelto en 30 minutos, utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{mg/ tab} = \frac{A_{mx} \times C_{st} \times FD}{A_{st} \times 1000}$$

Donde:

$A_{mx}$  = Absorbancia de la Muestra

$A_{st}$  = Absorbancia del Estándar

$C_{st}$  = Concentración del Estándar (en  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Tamoxifeno Base)

FD = Factor de Dilución (1000)

1000 = Factor de conversión de  $\mu\text{g}$  a mg

El factor de dilución es 1000 por que no se realizan diluciones, ya que se extrajeron las muestras directamente de los vasos del disolutor, para realizar las lecturas de las absorbancias.

Porcentaje Disuelto de Tamoxifeno Base en la Prueba de Disolución

La tableta rotula 20 mg de Tamoxifeno Base entonces:

20 mg de Tamoxifeno Base ----- 100.0 %

X mg de Tamoxifeno Base Encontrados ----- Y %

Donde:

X = mg de Tamoxifeno Base es igual a la cantidad de Principio Activo disuelto en 30 minutos, son los mg que se encuentra por medio de la ecuación anterior (mg/tab) y corresponde al Y % disuelto en la Prueba de Disolución.



**DETERMINACIÓN DE UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (UNIFORMIDAD DE CONTENIDO) (VER ANEXO No. 3)**

(6)

Referencia: USP 31

Método: Espectrofotométrico Ultravioleta-Visible.

**REACTIVOS, MATERIAL Y EQUIPO: (VER ANEXO No. 9)**

**PREPARACIÓN DEL ESTÁNDAR**

Cantidad que se pesó de estándar de Citrato de Tamoxifeno, que corresponda a 20.0 mg  $\equiv$  0.0200 g de Tamoxifeno Base.

371.51 g de Tamoxifeno Base ----- 563.64 g de Citrato de Tamoxifeno

0.0200 g de Tamoxifeno Base----- X g de Citrato de Tamoxifeno

$$X = 0.03034 \text{ g} \equiv 30.34 \text{ mg de Citrato de Tamoxifeno estándar}$$

El estándar utilizado tenía una pureza de 100.45%, por lo tanto se realizó la compensación respectiva para ajustar al 100.0% de pureza.

Se Pesó una cantidad exacta de 15.07 mg de Citrato de Tamoxifeno, estándar de referencia. Se transfirió a un balón volumétrico de 100.0 mL, se disolvió con 60 mL de metanol, se proporcionó agitación mecánica por 5 minutos, se llevó a volumen con metanol y se homogenizó.

De esta solución, se transfirió por medio de una pipeta volumétrica una alícuota de 10.0 mL, a un balón volumétrico de 100.0 mL, se llevó a volumen con metanol y se homogenizó. Se obtuvo una solución a una concentración de 15.0 µg/mL de Citrato de Tamoxifeno estándar. <sup>(6)</sup>

### **PREPARACIÓN DE LA MUESTRA**

Se colocó 1 tableta en un balón volumétrico de 100.0 mL y se trituró con una varilla de agitación. Se lavó la varilla y se agregó aproximadamente 60.0 mL de metanol y se agitó durante aproximadamente 10 minutos, aplicando agitación mecánica con agitador magnético. Se diluyó a volumen con metanol y se homogenizó.

Se filtró la solución a través de papel filtro con poro N° 42. Se pipeteó 10.0 mL del filtrado y se transfirió a un balón volumétrico de 100.0 mL, se diluyó a volumen con metanol y se homogenizó. Se obtuvo una solución a una concentración de 20.0 µg/mL de Tamoxifeno Base, según lo declarado en la etiqueta. <sup>(6)</sup>

### **PROCEDIMIENTO**

Se determinó las lecturas de las absorbancias en un espectrofotómetro UV – VIS (VER ANEXO No. 4 y No. 14), de la solución estándar y las soluciones muestras a una longitud de onda aproximadamente de 275 nm, en celdas de 1 cm, usando como blanco metanol.

## CÁLCULOS

Se calculó la cantidad, en mg, de Tamoxifeno ( $C_{26}H_{29}NO$ ) en las Tabletas tomadas, por la formula:

$$\text{mg de Tamoxifeno Base / tab} = (371,51 / 563,64) (T.C / D) (A_U / A_S)$$

Donde:

371,51 y 563,64 = son los pesos moleculares de Tamoxifeno y Citrato de Tamoxifeno, respectivamente.

T = 20.0 mg de Tamoxifeno por tableta declarada en la etiqueta.

C = 15.0  $\mu\text{g}$  por mL, de ER Citrato de Tamoxifeno USP en la Solución Estándar.

D = 20.0  $\mu\text{g}$  por mL, de Tamoxifeno en la solución de la tableta, basada en la

Cantidad declarada en la etiqueta por Tableta y en el grado de dilución.

$A_U$  y  $A_S$  = son las absorbancias de la Solución de Prueba y de la Solución Estándar, respectivamente. <sup>(6)</sup>

Porcentaje Disuelto de Tamoxifeno Base en Uniformidad de Contenido

La tableta rotula 20 mg de Tamoxifeno Base entonces:

20 mg de Tamoxifeno Base ----- 100.0 %

X mg de Tamoxifeno Base encontrados ----- Y %

Donde:

X = mg de Tamoxifeno Base es igual a la cantidad de Principio Activo que se encuentra en cada tableta tomada para la prueba de Uniformidad de Contenido, y corresponde al Y %.

Luego se procedió a determinar los cálculos de aceptación según Uniformidad de Contenido de la siguiente forma:

Calculo del valor de aceptación.

$$AV = |M - \bar{X}| + KS$$

Donde:

$\bar{X}$  = Media del los contenidos individuales ( $X_1, X_2, \dots, X_i$ ) expresada en porcentajes sobre lo rotulado.

M = Valor de referencia, dependiendo de cada sub - caso.

K = Constante de aceptabilidad. Si  $n=10$   $K=2.4$

Si  $n=30$   $K=2.0$

S = Desviación estándar de la muestra.

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n - 1}}$$

M (Caso1) a ser aplicado cuando  $T \leq 105\%$ . M es un valor de referencia.

- a) Si  $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$   $M = \bar{X}$ ;  $AV = KS$
- b) Si  $\bar{X} \leq 98.5\%$   $M = 98.5\%$ ;  $AV = 98.5\% - \bar{X} + KS$
- c) Si  $\bar{X} > 101.5\%$   $M = 101.5\%$ ;  $AV = \bar{X} - 101.5\% + KS$

Sustituyendo para 10 unidades:

- a)  $AV = 2.4S$
- b)  $AV = 98.5 - \bar{X} + 2.4S$
- c)  $AV = \bar{X} - 101.5 + 2.4S$

#### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Aplicar los siguientes criterios a menos que la monografía indique otra cosa. Se cumplen los requerimientos si el valor de Aceptación (AV) de las primeras 10 unidades es menor que o igual que L%: Si el Valor de aceptación es mayor que L1%, probar con las otras 20 Tabletas y calcular el Valor de Aceptación. Los requerimientos se cumplen si el valor de aceptación final de las 30 unidades es menor o igual que L1% y ningún valor individual es menor que  $(1 - L2 \cdot 0.01)M$  ni mayor que  $(1 + L2 \cdot 0.01)M$  como se especifica en el cálculo de valor de aceptación en uniformidad de Contenido y en variación de peso. A menos que se especifique otra cosa en la monografía individual. L1% es 15.0% y L2% es 25.0%. (VER ANEXO No. 3)

Resumiendo:

Cumple con 10 valores si:  $AV \leq L1\%$  que equivale  $AV \leq 15.0\%$

No cumple con 10 valores si:  $AV > L1\%$  ó  $AV > 15.0\%$

Cumple con 30 valores si:  $AV \leq L1\%$  y ningún valor individual es menor que

$(1-L2*0.01)M$  y ningún valor individual es mayor que  $(1+L2*0.01)M$ . (7)

### **ELABORACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN EN TABLETAS DE CITRATO DE TAMOXIFENO. (1)**

Referencia: Método Desarrollado en Base a la USP 31

Método: Espectrofotométrico Ultravioleta-Visible.

Condiciones de Disolución:

Medio	:	Acido Clorhídrico 0.02 N
Volumen del medio	:	1000.0 mL.
Aparato	:	1
Velocidad de Agitación	:	100 rpm.
Tiempos	:	16, 23, 30, 37, 44 minutos.
Tolerancia	:	Q no menos del 75% en 30 minutos

**REACTIVOS, MATERIAL Y EQUIPO: (VER ANEXO No. 8)**

## PREPARACIÓN DEL ESTÁNDAR

Cantidad que se pesó de estándar de Citrato de Tamoxifeno, que corresponda a 20.0 mg  $\equiv$  0.0200 g de Tamoxifeno Base.

371.51 g de Tamoxifeno Base ----- 563.64 g de Citrato de Tamoxifeno

0.0200 g de Tamoxifeno Base ----- X g de Citrato de Tamoxifeno

$$X = 0.03034 \text{ g} \equiv 30.34 \text{ mg de Citrato de Tamoxifeno estándar}$$

El estándar utilizado tenía una pureza de 100.45%, por lo tanto se realizó la compensación respectiva para ajustar al 100.0% de pureza.

Se pesó una cantidad exacta de 30.20 mg de Citrato de Tamoxifeno estándar de referencia (equivalente a 20.0 mg de Tamoxifeno base).

Posteriormente se transfirió a un balón volumétrico de 100.0 mL, se disolvió con el medio de disolución (HCl 0.02 N), proporcionando agitación mecánica por 10 minutos, se llevó a volumen con HCl 0.02 N y se homogenizó.

De esta solución, se transfirió por medio de una pipeta volumétrica una alícuota de 10.0 mL, a un balón volumétrico de 100.0 mL, se llevó a volumen con HCl 0.02 N y se homogenizó. Se obtuvo una solución a una concentración de 20.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Tamoxifeno Base. <sup>(6)</sup>

## PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Se ajustó el equipo según las condiciones de disolución, se colocaron en los vasos de disolución 1000.0 mL del medio de disolución, se verificó que la temperatura estuviera a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tanto del medio como del baño del equipo, posteriormente se procedió a poner en función el Disolutor y se colocó las tabletas en el aparato 1 y se introdujeron a los vasos del Disolutor, se activó el cronómetro para tomar el tiempo. <sup>(6)</sup>

Se diseñó un intervalo de tiempos tomando en cuenta el tiempo de tolerancia de Q como el tiempo para el punto del centro (punto 3) y se definió una diferencia de 7 minutos entre los puntos inferiores y superiores del perfil de disolución, según los tiempos de muestreo especificados (16, 23, 30, 37, 44 minutos), se extrajo con una jeringa aproximadamente 10.0 mL de muestra del centro de cada vaso del Disolutor en cada tiempo especificado, se filtró por medio de papel filtro con poro N<sup>o</sup> 42, descartando el primer mililitro y luego se recibió el filtrado sobre beakers de 15 mL enumerados del 1 al 6, según el número de vaso del Disolutor. <sup>(6)</sup>



## PROCEDIMIENTO

Se determinó las lecturas de las absorbancias en un espectrofotómetro UV – VIS (VER ANEXO No. 4 y No. 14), de la solución estándar y las soluciones muestras a una longitud de onda aproximadamente de 275 nm, en celdas de 1 cm, usando como blanco el medio de disolución. (6)

## CÁLCULOS

Se Calculó la cantidad en mg por tableta de Tamoxifeno Base disuelto en 16, 23, 30, 37, 44 minutos, utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{mg/ tab} = \frac{A_{mx} \times C_{st} \times FD}{A_{st} \times 1000}$$

Donde:

$A_{mx}$  = Absorbancia de la Muestra

$A_{st}$  = Absorbancia del Estándar

$C_{st}$  = Concentración del Estándar (en  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Tamoxifeno Base)

FD = Factor de Dilución (1000)

1000 = Factor de conversión de  $\mu\text{g}$  a mg

El factor de dilución es 1000 por que no se realizan diluciones, ya que se extrajeron las muestras directamente de los vasos del disolutor, para realizar las lecturas de las absorbancias.

### Porcentaje Disuelto de Tamoxifeno Base en el Perfil de Disolución

La tableta rotula 20 mg de Tamoxifeno Base entonces:

20 mg de Tamoxifeno Base ----- 100.0 %

X mg de Tamoxifeno Base encontrados ----- Y %

Donde:

X = mg de Tamoxifeno Base es igual a la cantidad de Principio Activo disuelto en 16, 23, 30, 37, 44 minutos, son los mg que se encuentra por medio de la ecuación anterior (mg/tab) y corresponde al Y % disuelto en el Perfil de Disolución.

Después de obtenidos los porcentajes disueltos en cada tiempo, tanto del producto de referencia como el producto genérico de prueba, se aplicó los parámetros estadísticos para determinar el factor de diferencia y el factor de similitud y donde se trató de establecer una equivalencia farmacéutica entre los productos.

Para ello, se registró en la hoja preliminar de recolección de datos experimentales (VER ANEXO No. 11), los datos de porcentaje disuelto obtenido en cada tiempo especificado, tanto del producto innovador de Referencia, como del producto genérico nacional de Prueba.

Luego se procedió a elaborar la hoja de cálculo para el Factor de Diferencia (VER ANEXO No. 12), en donde se determinó la desviación estándar y el coeficiente de variación, tomando como criterio  $CV \leq 20\%$  para el primer punto y  $CV \leq 10\%$  para los puntos 2, 3, 4 y 5, luego se determinó el factor de diferencia, tomando como criterio de aceptación  $f_1 \leq 15$

Después se procedió a llenar la hoja de cálculo para el Factor de Similitud (VER ANEXO No. 13), donde se realizaron paso a paso los cálculos de la formula, tomando como criterio de aceptación  $f_2 \geq 50$

$$\text{Desviación estándar } S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n-1}}$$

$$\text{Coeficiente de variación } CV = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

$$\text{Factor de diferencia } f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

$$\text{Factor de Similitud } f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \times \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

## **PRUEBAS FÍSICAS**

### **Friabilidad**

Se pesó una muestra de tabletas enteras correspondiente lo mas cercano posible al peso de 6.5 g. Se retiró el polvo cuidadosamente antes de realizar la prueba, se registró el peso exacto de las tabletas juntas (peso inicial) y se colocaron en el tambor del friabilizador y se hizo girar el tambor a 25 r.p.m, por un periodo de 4 minutos. Posteriormente se retiró las tabletas de la bandeja del friabilizador, se quitó el polvo suelto de las tabletas cuidadosamente, como se hizo anteriormente y se pesó con exactitud las tabletas juntas (peso final).

Criterio: la prueba se realiza una vez. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotas en la muestra de tabletas después de la prueba, la muestra no ha pasado la prueba. Si los resultados son difíciles de interpretar utilizar la fórmula para determinar el porcentaje de peso perdido por las tabletas después de la prueba de friabilidad, por medio de la fórmula:

$$f = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Donde:

$P_i$  = Peso inicial

$P_f$  = Peso final

Limite: f no mayor al 1.0% (VER ANEXO No. 6)

### **Desintegración**

Se extrajeron 6 tabletas de Citrato de Tamoxifeno del blister y se colocó una tableta en cada uno de los seis tubos de la canastilla. Antes de poner a funcionar el aparato, se verificó que el medio de inmersión (Agua Destilada) estuviera a una temperatura de  $37 \pm 2$  °C. Se hizo funcionar el aparato y se puso a funcionar un cronómetro al mismo tiempo. Se verificó el estado de las tabletas durante todo el proceso de inmersión de la canastilla, hasta observar que todas las tabletas se habían desintegrado completamente. Se tomó el tiempo de desintegración de las tabletas.

El cumplimiento de la prueba es si las 6 tabletas se desintegran completamente, la prueba es conforme; pero, si una o dos unidades no se desintegran completamente, la prueba se repite con 12 unidades mas, de las 18 unidades, 16 deben haberse desintegrado completamente. (VER ANEXO No. 5)

Limites: el tiempo no debe ser mayor de 30 minutos.

### **PREPARACIÓN DEL REACTIVO HCl 0.02 N, MEDIO DE DISOLUCIÓN (VER ANEXO No. 7)**

#### **4.7. RECOPIACIÓN DE DATOS OBTENIDOS EN CADA PRODUCTO**

- Identificación del Principio Activo.
- Porcentaje de Principio Activo Disuelto en la prueba de disolución
- Uniformidad de Unidades de Dosificación (Uniformidad de Contenido).
- Porcentaje de Principio Activo Disuelto en el perfil de disolución.
- Factor de Diferencia
- Factor de Similitud
- Interpretación de las curvas donde se comparan los productos usados en el Perfil de Disolución, se grafica Porcentaje de Principio Activo disuelto versus Tiempo.
- Friabilidad.
- Desintegración.

**CAPITULO V**  
**RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

## 5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 5.1. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN CUALITATIVA DEL PRODUCTO INNOVADOR Y GENÉRICO

En los cuadros del 2 al 5 se presentan los resultados obtenidos correspondientes a las pruebas de identificación cualitativa. Se realizaron las pruebas seleccionadas de la monografía Citrato de Tamoxifeno Tabletas de la USP 31.

#### 5.1.1 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN CUALITATIVA DEL PRODUCTO INNOVADOR L:ER123

Cuadro No.2 PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN CUALITATIVA PRODUCTO INNOVADOR L: ER123

DERTERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS	OBSERVACIÓN
Identificación A	El espectro UV de prueba es similar al estándar	Conforme	El espectro UV de prueba es similar al estándar Ver ANEXO No. 18
Identificación B	Formación de un complejo color rosado.	Conforme	Formación de un complejo color rosado

#### 5.1.2 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN CUALITATIVA DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

Cuadro No. 3 PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN CUALITATIVA PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

DERTERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS	OBSERVACIÓN
Identificación A	El espectro UV de prueba es similar al estándar	Conforme	El espectro UV de prueba es conforme al estándar Ver ANEXO No. 18
Identificación B	Formación de un complejo color rosado.	Conforme	Formación de un complejo color rosado



### 5.1.3 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN CUALITATIVA DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

Cuadro No.4 PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN CUALITATIVA PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

DERTERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS	OBSERVACIÓN
Identificación A	El espectro UV de prueba es similar al estándar	Conforme	El espectro UV de prueba es conforme al estándar. Ver ANEXO No. 18
Identificación B	Formación de un complejo color rosado.	Conforme	Formación de un complejo color rosado

### 5.1.4 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN CUALITATIVA DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

Cuadro No. 5 PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN CUALITATIVA PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

DERTERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS	OBSERVACIÓN
Identificación A	El espectro UV de prueba es similar al estándar	Conforme	El espectro UV de prueba es conforme al estándar. Ver ANEXO No. 18
Identificación B	Formación de un complejo color rosado.	Conforme	Formación de un complejo color rosado

## 5.2. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS FÍSICAS DEL PRODUCTO DE REFERENCIA Y GENÉRICO.

Con el objetivo de analizar los resultados, estos se presentan en los siguientes cuadros: del 6-9, con las especificaciones dadas en la farmacopea de los Estados de unidos de América Edición 31. Análisis realizado al producto innovador como genérico. Observándose que en este se encuentran valores que cumplen con las especificaciones dadas por la Farmacopea de los Estados Unidos de América, Edición 31. Para ver los ejemplos de cálculos correspondientes a la prueba de friabilidad (VER ANEXO No. 17)

**5.2.1. DESINTEGRACIÓN Y FRIABILIDAD DE TABLETAS DEL PRODUCTO INNOVADOR O REFERENCIA L: ER123**

Cuadro No. 6 DESINTEGRACIÓN Y FRIABILIDAD PRODUCTO INNOVADOR L: ER123

<b>DERTERMINACIÓN</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>OBSERVACIÓN</b>
<b>Friabilidad</b>	No debe haber del más 1% de perdida del peso y las tabletas no deben romperse. Ver ANEXO No. 6	0.15%	Todas las tabletas presentaron ranuración de algún tipo
<b>Desintegración</b>	Las 6 tabletas se desintegran totalmente en menos de 30 minutos.	7 min 8 seg	No queda residuo alguno en la canasta del desintegrador.

**5.2.2. DESINTEGRACIÓN Y FRIABILIDAD DE TABLETAS DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4**

Cuadro No. 7 DESINTEGRACIÓN Y FRIABILIDAD PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

<b>DERTERMINACIÓN</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>OBSERVACIÓN</b>
<b>Friabilidad</b>	No debe haber del más 1% de perdida del peso y las tabletas no deben romperse. Ver ANEXO No. 6	0.51%	Todas las tabletas presentaron ranuración de algún tipo
<b>Desintegración</b>	Las 6 tabletas se desintegran totalmente en menos de 30 minutos.	6 min 0 seg	No queda residuo alguno en la canasta del desintegrador.

**5.2.3. DESINTEGRACIÓN Y FRIABILIDAD DE TABLETAS DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5**

Cuadro No. 8 DESINTEGRACIÓN Y FRIABILIDAD PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

<b>DERTERMINACIÓN</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>OBSERVACIÓN</b>
<b>Friabilidad</b>	No debe haber del más 1% de perdida del peso y las tabletas no deben romperse. Ver ANEXO No. 6	0.50%	Todas las tabletas presentaron ranuración del algún tipo
<b>Desintegración</b>	Las 6 tabletas se desintegran totalmente en menos de 30 minutos.	6 min 5 seg	No queda residuo alguno en la canasta del desintegrador.

#### 5.2.4. DESINTEGRACIÓN Y FRIABILIDAD DE TABLETAS DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

Cuadro No. 9 DESINTEGRACIÓN Y FRIABILIDAD PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

DERTERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS	OBSERVACIÓN
<b>Friabilidad</b>	No debe haber del más 1% de pérdida del peso y las tabletas no deben romperse. Ver ANEXO No. 6	0.41%	Todas las tabletas presentaron ranuración del algún tipo
<b>Desintegración</b>	Las 6 tabletas se desintegran totalmente en menos de 30 minutos.	5 min 40 seg	No queda residuo alguno en la canasta del desintegrador.

#### 5.3. RESULTADOS DE PRUEBAS DE DISOLUCIÓN PRODUCTO INNOVADOR Y PRODUCTO GENÉRICO.

Para los análisis de cuantificación de activo se realizaron pruebas oficiales como Disolución con las especificaciones dadas en la farmacopea de los Estados de Unidos de América, Edición 31.

##### DISOLUCIÓN

A continuación se presentan los resultados obtenidos para la prueba de disolución en los siguientes cuadros: En los cuadros del 10 al 13 se presentan los resultados obtenidos de las pruebas de disolución correspondientes al Producto Innovador como el Producto Genérico en sus tres lotes correspondientes. Se realizó el ensayo bajo las condiciones estandarizadas de la interfase líquida / sólida, la temperatura y la composición del solvente. Para la prueba de disolución se observó que el producto innovador se disolvió en un tiempo menor que 30 minutos, y se disolvieron en no menos del Q+5% al igual

que el producto genérico de prueba; en este caso Q corresponde al 75% como lo indica la monografía del producto, por lo que la Cantidad de principio activo disuelto en 30 minutos esta dentro de los rangos de aceptabilidad; es decir, el producto innovador y genérico cumplen con lo especificado en la prueba de disolución para el criterio S1; según la Farmacopea de los Estados Unidos, Edición 31. Los ejemplos de cálculos para cada una de las muestras y los cuadros de recolección de datos para cada una de las pruebas (VER ANEXO No. 17), los espectros de absorción obtenidos en la prueba de disolución del producto innovador y genérico (VER ANEXO No.18)

### 5.3.1. RESULTADO DE PRUEBA DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO INNOVADOR

#### 5.3.1.1. TABLETAS DEL PRODUCTO INNOVADOR O REFERENCIA L:ER123

Cuadro No. 10 PRUEBA DE DISOLUCIÓN PRODUCTO INNOVADOR L:ER123

Prueba de Disolución Producto innovador			
Nombre del Producto		Marca A (Citrato de Tamoxifeno)	
Lote	ER123		
Medio	Acido Clorhídrico 0.02 N		
Volumen (mL)	1000		
Equipo	Disolutor Hanson Research Modelo:SR6		
Aparato	1		
Velocidad (rpm)	100		
(mL) Muestreado	10		
Tableta	Absorbancias	mg/Tab	(%)
1	0.54839	20.98297302	104.9
2	0.52538	20.10254448	100.5
3	0.51978	19.88827243	99.4
4	0.50108	19.17275684	95.9
5	0.5127	19.61737134	98.1
6	0.48814	18.67763535	93.4
Estándar	0.5227		
Contar		6	6
Sumatoria		118.4415535	592.2
<b>Media (<math>\bar{X}</math>)</b>		<b>19.74025891</b>	<b>98.7</b>
Valor de Q según monografía de USP 31 es de no menos de 75%			
Criterios			
S1	6 Tabletas	Ninguna unidad es menor a Q+5%	
S2	12 Tabletas	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es mayor o igual que Q y ninguna unidad es menor a Q - 15 %	
S3	24 Tabletas	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es mayor o igual que Q no mas de 2 unidades son menores que Q - 15%, y ninguna unidad es menor que Q - 25%	

### 5.3.2. RESULTADOS DE PRUEBA DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO GENÉRICO

#### 5.3.2.1. TABLETAS DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

Cuadro No. 11 PRUEBA DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L:70420V4

Prueba de Disolución Producto Genérico			
Nombre del Producto		Marca B (Citrato de Tamoxifeno)	
Lote	70420V4		
Medio	Acido Clorhídrico 0.02 N		
Volumen (mL)	1000		
Equipo	Disolutor Hanson Research Modelo:SR6		
Aparato	1		
Velocidad (rpm)	100		
(mL) Muestreado	10		
Tableta	Absorbancias	mg/Tab	(%)
1	0.56595	21.65486895	108.3
2	0.55239	21.13602449	105.7
3	0.56234	21.51674	107.6
4	0.57015	21.81557299	109.1
5	0.56896	21.77004018	108.9
6	0.55905	21.39085518	107
Estándar	0.5227		
Contar		6	6
Sumatoria		129.2841018	646.6
<b>Media (<math>\bar{X}</math>)</b>		<b>21.5473503</b>	<b>107.8</b>
Valor de Q según monografía de la USP 31 es de no menos de 75%			
Criterios			
S1	6 Tabletas	Ninguna unidad es menor a Q+5%	
S2	12 Tabletas	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es mayor o igual que Q y ninguna unidad es menor a Q - 15 %	
S3	24 Tabletas	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es mayor o igual que Q no mas de 2 unidades son menores que Q - 15%, y ninguna unidad es menor que Q - 25%	

### 5.3.2.2. TABLETAS DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

Cuadro No. 12 PRUEBA DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO  
L:71458V5

Prueba de Disolución Producto Genérico			
Nombre del Producto		Marca B (Citrato de Tamoxifeno)	
Lote	71458V5		
Medio	Acido Clorhídrico 0.02 N		
Volumen (mL)	1000		
Equipo	Disolutor Hanson Research Modelo:SR6		
Aparato	1		
Velocidad (rpm)	100		
(mL) Muestreado	10		
Tableta	Absorbancias	mg/Tab	(%)
1	0.57007	21.81251196	109.1
2	0.55847	21.36866271	106.8
3	0.56972	21.79911995	109
4	0.57108	21.85115745	109.3
5	0.56741	21.71073273	108.6
6	0.55847	21.36866271	106.8
Estándar	0.5227		
Contar		6	6
Sumatoria		129.9108475	649.6
<b>Media (<math>\bar{X}</math>)</b>		<b>21.65180792</b>	<b>108.3</b>
Valor de Q según monografía de la USP 31 es de no menos de 75%			
Criterios			
S1	6 Tabletas	Ninguna unidad es menor a Q+5%	
S2	12 Tabletas	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es mayor o igual que Q y ninguna unidad es menor a Q - 15 %	
S3	24 Tabletas	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es mayor o igual que Q no mas de 2 unidades son menores que Q - 15%, y ninguna unidad es menor que Q - 25%	

### 5.3.2.3. TABLETAS DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

Cuadro No.13 PRUEBA DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO  
L:78128V8

Prueba de Disolución Producto Genérico			
Nombre del Producto		Marca B (Citrato de Tamoxifeno)	
Lote	78128V8		
Medio	Acido Clorhídrico 0.02 N		
Volumen (mL)	1000		
Equipo	Disolutor Hanson Research Modelo:SR6		
Aparato	1		
Velocidad (rpm)	100		
(mL)/Muestreado	10		
Tableta	Absorbancias	mg/Tab	(%)
1	0.56428	21.59096996	108
2	0.55259	21.14367706	105.7
3	0.57201	21.88674192	109.4
4	0.56235	21.51712263	107.6
5	0.57127	21.8584274	109.3
6	0.55923	21.39774249	107
Estándar	0.5227		
Contar		6	6
Sumatoria		129.3946815	647
<b>Media (<math>\bar{X}</math>)</b>		<b>21.56578024</b>	<b>107.8</b>
Valor de Q según monografía de la USP 31 es de no menos de 75%			
Criterios			
S1	6 Tabletas	Ninguna unidad es menor a Q+5%	
S2	12 Tabletas	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es mayor o igual que Q y ninguna unidad es menor a Q - 15 %	
S3	24 Tabletas	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es mayor o igual que Q no mas de 2 unidades son menores que Q - 15%, y ninguna unidad es menor que Q - 25%	



#### **5.4. RESULTADOS DE PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (UNIFORMIDAD DE CONTENIDO) PRODUCTO INNOVADOR Y GENÉRICO.**

##### **UNIFORMIDAD DE CONTENIDO**

En los cuadros del 14 al 17 se presentan los datos obtenidos de la prueba de Uniformidad de Contenido correspondientes al Producto Innovador como el Producto Genérico. En los que se observa que ambos productos cumplen con la especificación de calidad para Uniformidad de Contenido, según USP 31.

En la Uniformidad de Dosis que se expresa como Uniformidad de Contenido se cuantificó el contenido de principio activo, analizando cada una de las tabletas como prueba individual cumplen con  $AV \leq 15.0\%$ . Los valores obtenidos en el producto de referencia se encuentran dentro de los límites sugeridos por la farmacopea para el primer criterio; mientras que en el producto genérico se encuentra también dentro de los límites del primer criterio; por lo tanto se cumple con la Uniformidad de Dosis, por Uniformidad de Contenido, según USP 31. Los ejemplos de cálculos para cada una de las muestras y los cuadros de recolección de datos para cada una de las pruebas (VER ANEXO No. 17), los espectros de absorción obtenidos en la prueba de uniformidad de contenido del producto innovador y genérico (VER ANEXO No.18)

### 5.4.1. RESULTADOS DE PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO PRODUCTO INNOVADOR.

Cuadro No. 14 PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO PRODUCTO INNOVADOR L: ER123

Uniformidad de Contenido				
Nombre del Producto		Marca A 20 mg (Citrato de Tamoxifeno)		
Lote	ER123			
Medio	Metanol			
Factor de Dilución	1000			
Equipo	Espectrofotómetro UV-VIS Perkin Elmer Lambda 40			
Longitud de Onda	275 nm			
Tableta	mg/Tab	(%)	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
1	19.25842587	96.3	0.7	0.49
2	19.82779097	99.1	3.5	12.25
3	19.17060301	95.9	0.3	0.09
4	19.43585179	97.2	1.6	2.56
5	18.43299718	92.7	-2.9	8.41
6	19.29076605	96.5	0.9	0.81
7	18.96083692	94.8	-0.8	0.64
8	19.00830874	95	-0.6	0.36
9	18.84601447	94.2	-1.4	1.96
10	18.85313524	94.3	-1.3	1.69
Contar	10	10	10	10
Sumatoria (%)	191.0847302	956	5.68434E-14	29.26
<b>Media (<math>\bar{X}</math>)</b>	<b>19.10847302</b>	<b>95.6</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
Mínimo (%)	18.43299718	92.7		
Máximo (%)	19.82779097	99.1		
Desv Est. (S)		1.8		
<b>C. V. (%)</b>		1.88		
<b>AV</b>	$AV=98.5 - \bar{X} +K.S$	7.2		
<b>Criterio</b>	$AV \leq L1\%$	$AV \leq 15.0\%$		
Criterios				
M (caso1)	$T \leq 101.5$	Si $98.5 \leq \bar{X} \leq 101.5$	$AV = K.S$	
		Si $\bar{X} < 98.5$	$AV = 98.5 - \bar{X} +KS$	

## 5.4.2. RESULTADOS DE PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO PRODUCTO GENÉRICO.

### 5.4.2.1. TABLETAS DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

Cuadro No. 15 PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

Uniformidad de Contenido				
Nombre del Producto	Marca B 20 mg (Citrato de Tamoxifeno)			
Lote	70420V4			
Medio	Metanol			
Factor de Dilución	1000			
Equipo	Espectrofotómetro UV-VIS Perkin Elmer Lambda 40			
Longitud de Onda	275 nm			
Tableta	mg/Tab	(%)	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
1	19.79129701	99	-1.93	3.7249
2	19.29848022	96.5	-4.43	19.6249
3	19.52812513	97.6	-3.33	11.0889
4	20.51553892	102.6	1.67	2.7889
5	20.17908242	100.9	-0.03	0.0009
6	19.38748987	96.9	-4.03	16.2409
7	20.43750712	102.2	1.27	1.6129
8	21.9672864	109.8	8.87	78.6769
9	20.00848058	100	-0.93	0.8649
10	20.76862304	103.8	2.87	8.2369
Contar	10	10	10	10
Sumatoria (%)	201.8819107	1009.3	7.10543E-14	142.861
<b>Media (<math>\bar{X}</math>)</b>	<b>20.1881911</b>	<b>100.93</b>	<b>0</b>	<b>14</b>
Mínimo (%)	19.29848022	96.5		
Máximo (%)	21.9672864	109.8		
Desv Est. (%)		3.98		
<b>C. V. (%)</b>		3.94		
<b>AV</b>	AV = K.S	9.6		
<b>Criterio</b>	AV ≤ L1%	AV ≤ 15.0%		
Criterios				
M (caso1)	T ≤ 101.5	Si $98.5 \leq \bar{X} \leq 101.5$	AV = K.S	
		Si $\bar{X} < 98.5$	AV = 98.5 - $\bar{X}$ +KS	
		Si $\bar{X} > 101.5$	AV = $\bar{X}$ -101.5+KS	

### 5.4.2.2. TABLETAS DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

Cuadro No. 16 PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

Uniformidad de Contenido				
Nombre del Producto	Marca B 20 mg (Citrato de Tamoxifeno)			
Lote	71458V5			
Medio	Metanol			
Factor de Dilución	1000			
Equipo	Espectrofotómetro UV-VIS Perkin Elmer Lambda 40			
Longitud de Onda	275 nm			
Tableta	mg/Tab	(%)	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
1	20.45115526	102.3	2.06	4.2436
2	19.31064487	96.6	-3.64	13.2496
3	19.53969639	97.7	-2.54	6.4516
4	20.54698899	102.7	2.46	6.0516
5	20.20637871	101	0.76	0.5776
6	19.46552167	97.3	-2.94	8.6436
7	20.45115526	102.3	2.06	4.2436
8	20.26245479	101.3	1.06	1.1236
9	20.03013959	100.2	-0.04	0.0016
10	20.209049	101	0.76	0.5776
Contar	10	10	10	10
Sumatoria (%)	200.4731845	1002.4	1.84741E-13	45.164
<b>Media (<math>\bar{X}</math>)</b>	<b>20.0473185</b>	<b>100.24</b>	<b>0</b>	<b>5</b>
Mínimo (%)	19.31064487	96.6		
Máximo (%)	20.54698899	102.7		
Desv Est. (%)		2.24		
<b>C. V. (%)</b>		2.23		
<b>AV</b>	AV = K.S	5.4		
<b>Criterio</b>	AV ≤ L1%	AV ≤ 15.0%		
Criterios				
M (caso1)	T ≤ 101.5	Si $98.5 \leq \bar{X} \leq 101.5$	AV = K.S	
		Si $\bar{X} < 98.5$	AV = $98.5 - \bar{X} + KS$	
		Si $\bar{X} > 101.5$	AV = $\bar{X} - 101.5 + KS$	

### 5.4.2.3. TABLETAS DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

Cuadro No. 17 PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

Uniformidad de Contenido				
Nombre del Producto	Marca B 20 mg (Citrato de Tamoxifeno)			
Lote	78128V8			
Medio	Metanol			
Factor de Dilución	1000			
Equipo	Espectrofotómetro UV-VIS Perkin Elmer Lambda 40			
Longitud de Onda	275 nm			
Tableta	mg/Tab	(%)	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
1	19.87585619	99.4	-0.43	0.1849
2	19.3299303	96.6	-3.23	10.4329
3	19.56788278	97.8	-2.03	4.1209
4	20.53245075	102.7	2.87	8.2369
5	20.21735657	101.1	1.27	1.6129
6	19.45009333	97.3	-2.53	6.4009
7	20.46510011	102.3	2.47	6.1009
8	20.27996003	101.4	1.57	2.4649
9	20.06604015	100.3	0.47	0.2209
10	20.88594395	99.4	-0.43	0.1849
Contar	10	10	10	10
Sumatoria (%)	200.6706142	998.3	1.56319E-13	39.961
<b>Media (<math>\bar{X}</math>)</b>	<b>20.067061</b>	<b>99.83</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
Mínimo (%)	19.3299303	96.6		
Máximo (%)	20.88594395	102.7		
Desv Est. (%)		2.11		
<b>C. V. (%)</b>		2.11		
<b>AV</b>	AV = K.S	5.1		
<b>Criterio</b>	AV ≤ L1%	AV ≤ 15.0%		
Criterios				
M (caso1)	T ≤ 101.5	Si $98.5 \leq \bar{X} \leq 101.5$	AV = K.S	
		Si $\bar{X} < 98.5$	AV = $98.5 - \bar{X} + KS$	
		Si $\bar{X} > 101.5$	AV = $\bar{X} - 101.5 + KS$	

## 5 COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO INNOVADOR Y GENÉRICO

### 5.5.1 COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

Cuadro No. 18 COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

#### Comparación de Perfiles de Disolución

Producto Referencia (R) Marca A (Citrato de Tamoxifeno)

Lote ER123

Producto Prueba (T) Marca B (Citrato de Tamoxifeno)

Lote 70420V4

#### SISTEMA DISOLUCIÓN

Medio de Disolución Acido Clorhídrico 0.02 N

Volumen (ml) 1000

Equipo Disolutor Hanson Research Modelo:SR6

Aparato 1

Velocidad (rpm) 100

mL muestreado 10

Tiempo (min)	0		16				23				30				37				44			
	Vaso	R (%)	T (%)	R (%)	T (%)	R - T	(R - T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R - T	(R - T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R - T	(R - T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R - T	(R - T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R - T
1			78.1	101.8	-23.7	561.69	86.9	109.7	-22.8	519.84	101.4	108	-6.6	43.56	96	106.3	-10.3	106.09	99.4	109.5	-10.1	102.01
2			78.9	107.9	-29	841	94	107.2	-13.2	174.24	100.9	107.7	-6.8	46.24	100.7	108.8	-8.1	65.61	108.5	109.8	-1.3	1.69
3			76.9	108.9	-32	1024	94.8	108.9	-14.1	198.81	100.4	109.6	-9.2	84.64	98.2	109.3	-11.1	123.21	104.7	109.9	-5.2	27.04
4			72.9	107	-34.1	1162.81	95.4	108.7	-13.3	176.89	106.4	109.1	-2.7	7.29	104.1	106.8	-2.7	7.29	103.5	107.3	-3.8	14.44
5			77.5	98.4	-20.9	436.81	93.8	109.7	-15.9	252.81	103.8	105.3	-1.5	2.25	93.9	103.3	-9.4	88.36	100.7	106.7	-6	36
6			78.8	108.7	-29.9	894.01	94.2	107.8	-13.6	184.96	100.3	109.2	-8.9	79.21	105	108.1	-3.1	9.61	102.3	106.8	-4.5	20.25
7			66.7	90.4	-23.7	561.69	88.2	103.2	-15	225	102.7	106.6	-3.9	15.21	100.2	109.9	-9.7	94.09	107.4	107.8	-0.4	0.16
8			68.7	90.9	-22.2	492.84	93.8	101.8	-8	64	103.3	106.6	-3.3	10.89	104.7	106.9	-2.2	4.84	105.7	109	-3.3	10.89
9			68.3	100.4	-32.1	1030.41	89.8	101.2	-11.4	129.96	107.8	107.4	0.4	0.16	108.1	106.3	1.8	3.24	108.9	108.9	0	0
10			66.2	107.2	-41	1681	89.8	101.4	-11.6	134.56	104.9	105.1	-0.2	0.04	106.3	109.7	-3.4	11.56	108.9	109.6	-0.7	0.49
11			66.1	103	-36.9	1361.61	98.1	101.9	-3.8	14.44	103.3	104.7	-1.4	1.96	102.5	103.5	-1	1	109	107.9	1.1	1.21
12			67.4	100	-32.6	1062.76	96.7	102.1	-5.4	29.16	103.1	109.7	-6.6	43.56	101.9	104.2	-2.3	5.29	103.3	106.1	-2.8	7.84
Contar			12	12			12	12			12	12			12	12			12	12		
Sumatoria (%)			866.5	1225	-358.1	11110.6	1116	1264	-148	2104.7	1238	1289	-50.7	335.01	1222	1283	-61.5	520.19	1262	1299	-37	222.02
<b>Media (%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>72</b>	<b>102</b>	<b>-30</b>		<b>93</b>	<b>105</b>	<b>-12</b>		<b>103</b>	<b>107</b>	<b>-4</b>		<b>102</b>	<b>107</b>	<b>-5</b>		<b>105</b>	<b>108</b>	<b>-3</b>	
Mínimo (%)			66.1	90.4	-41		86.9	101.2	-22.8		100.3	104.7	-9.2		93.9	103.3	-11.1		99.4	106.1	-10.1	
Máximo (%)			78.9	108.9	-20.9		98.1	109.7	-3.8		107.8	109.7	0.4		108.1	109.9	1.8		109	109.9	1.1	
Desv Est. (%)			5.46	6.45			3.48	3.61			2.33	1.78			4.23	2.34			3.4	1.34		
<b>C. V. (%)</b>			<b>7.6</b>	<b>6.3</b>			<b>3.7</b>	<b>3.4</b>			<b>2.3</b>	<b>1.7</b>			<b>4.2</b>	<b>2.2</b>			<b>3.2</b>	<b>1.2</b>		
<b>f1 (%)</b>				<b>41</b>				<b>13</b>				<b>4</b>				<b>5</b>				<b>3</b>		
<b>f2</b>				<b>26</b>				<b>44</b>				<b>63</b>				<b>59</b>				<b>68</b>		

Cuadro No. 19 COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

CUADRO DE COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN						
Resumen						
Tiempo (min)	0	16	23	30	37	44
R (%)	0	72	93	103	102	105
T (%)	0	102	105	107	107	108

En el siguiente gráfico se puede observar la diferencia entre los productos evaluados marca A y marca B en los primeros dos puntos correspondientes a los tiempos de 16 y 23 minutos respectivamente

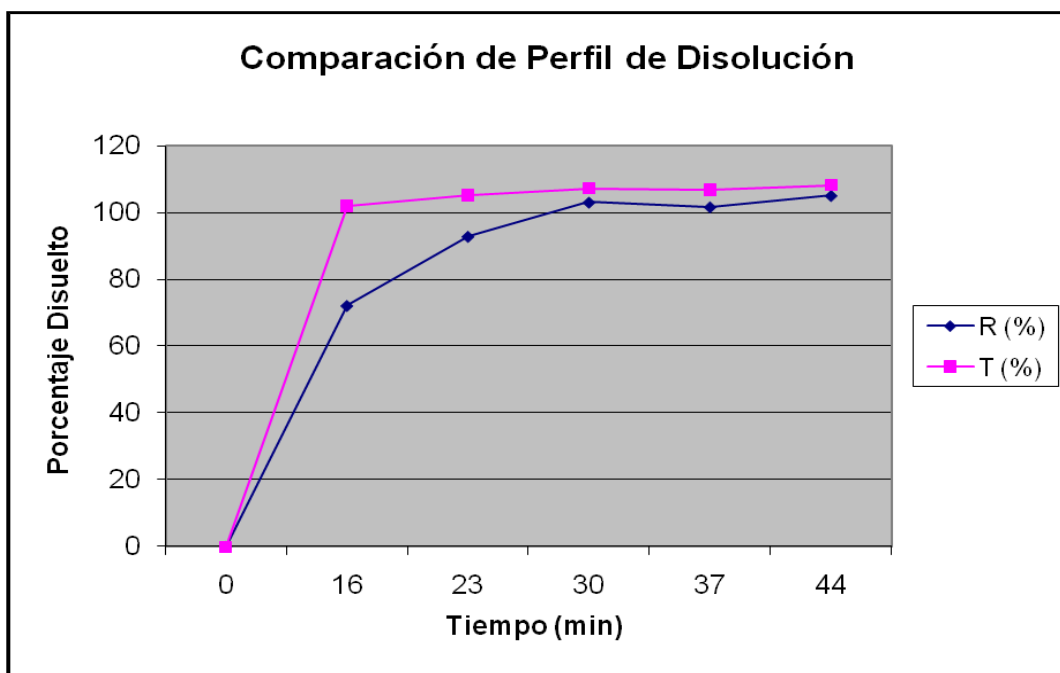


Figura No. 1 GRAFICO DE COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

## 5.5.2. COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

Cuadro No. 20 COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

### Comparación de Perfiles de Disolución

Producto Referencia (R) Marca A (Citrato de Tamoxifeno)

Lote ER123

Producto Prueba (T) Marca B (Citrato de Tamoxifeno)

Lote 71458V5

#### SISTEMA DISOLUCIÓN

Medio de Disolución Acido Clorhídrico 0.02 N

Volumen (ml) 1000

Equipo Disolutor Hanson Research Modelo:SR6

Aparato 1

Velocidad (rpm) 100

mL muestreado 10

Tiempo (min)	0		16				23				30				37				44			
Vaso	R (%)	T (%)	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) <sup>2</sup>
1			78.1	85.5	-7.4	54.76	86.9	80.4	6.5	42.25	101.4	95.8	5.6	31.36	96	96.7	-0.7	0.49	99.4	98	1.4	1.96
2			78.9	90	-11.1	123.21	94	90.6	3.4	11.56	100.9	93.3	7.6	57.76	100.7	91.8	8.9	79.21	108.5	94.1	14.4	207.36
3			76.9	85.3	-8.4	70.56	94.8	69.2	25.6	655.36	100.4	92.6	7.8	60.84	98.2	91.8	6.4	40.96	104.7	91.3	13.4	179.56
4			72.9	68.5	4.4	19.36	95.4	85.8	9.6	92.16	106.4	89.2	17.2	295.84	104.1	88.3	15.8	249.64	103.5	101.2	2.3	5.29
5			77.5	97.8	-20.3	412.09	93.8	81.4	12.4	153.76	103.8	93.1	10.7	114.49	93.9	100.3	-6.4	40.96	100.7	92.1	8.6	73.96
6			78.8	84.9	-6.1	37.21	94.2	63.4	30.8	948.64	100.3	86.4	13.9	193.21	105	88.8	16.2	262.44	102.3	92.1	10.2	104.04
7			66.7	102.1	-35.4	1253.16	88.2	100	-11.8	139.24	102.7	106.8	-4.1	16.81	100.2	99.2	1	1	107.4	102.9	4.5	20.25
8			68.7	101.3	-32.6	1062.76	93.8	107.8	-14	196	103.3	109.9	-6.6	43.56	104.7	108.5	-3.8	14.44	105.7	107.4	-1.7	2.89
9			68.3	101.6	-33.3	1108.89	89.8	104.9	-15.1	228.01	107.8	109.5	-1.7	2.89	108.1	101.7	6.4	40.96	108.9	105.2	3.7	13.69
10			66.2	109.9	-43.7	1909.69	89.8	109.8	-20	400	104.9	108.9	-4	16	106.3	108.8	-2.5	6.25	108.9	108.6	0.3	0.09
11			66.1	109.7	-43.6	1900.96	98.1	109.8	-11.7	136.89	103.3	109.2	-5.9	34.81	102.5	108.4	-5.9	34.81	109	108.5	0.5	0.25
12			67.4	110	-42.6	1814.76	96.7	109.2	-12.5	156.25	103.1	109.7	-6.6	43.56	101.9	108.4	-6.5	42.25	103.3	109.1	-5.8	33.64
Contar			12	12			12	12			12	12			12	12			12	12		
Sumatoria (%)			866.5	1147	-280.1	9767.41	1116	1112	3.2	3160.1	1238	1204	33.9	911.13	1222	1193	28.9	813.41	1262	1211	51.8	642.98
<b>Media (%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>72</b>	<b>96</b>	-23		<b>93</b>	<b>93</b>	0		<b>103</b>	<b>100</b>	3		<b>102</b>	<b>99</b>	2		<b>105</b>	<b>101</b>	4	
Mínimo (%)			66.1	68.5	-43.7		86.9	63.4	-20		100.3	86.4	-6.6		93.9	88.3	-6.5		99.4	91.3	-5.8	
Máximo (%)			78.9	110	4.4		98.1	109.8	30.8		107.8	109.9	17.2		108.1	108.8	16.2		109	109.1	14.4	
Desv Est. (%)			5.46	12.84			3.48	16.59			2.33	9.33			4.23	7.96			3.4	7.08		
<b>C. V. (%)</b>			<b>7.6</b>	<b>13.4</b>			<b>3.7</b>	<b>17.9</b>			<b>2.3</b>	<b>9.3</b>			<b>4.2</b>	<b>8</b>			<b>3.2</b>	<b>7</b>		
<b>f1 (%)</b>				<b>32</b>				<b>0</b>				<b>3</b>				<b>2</b>				<b>4</b>		
<b>f2</b>				<b>27</b>				<b>39</b>				<b>53</b>				<b>54</b>				<b>57</b>		



Cuadro No. 21 COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

CUADRO DE COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN						
Resumen						
Tiempo (min)	0	16	23	30	37	44
R (%)	0	72	93	103	102	105
T (%)	0	96	93	100	99	101

En el siguiente gráfico se puede observar la diferencia entre los productos evaluados marca A y marca B en los primeros dos puntos correspondientes a los tiempos de 16 y 23 minutos respectivamente

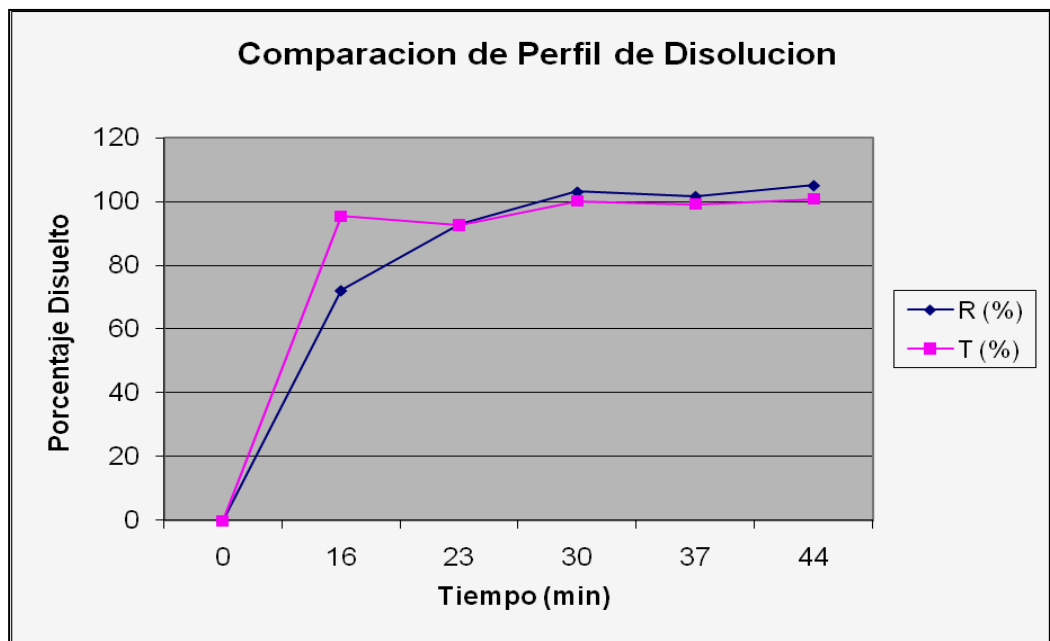


Figura No. 2 GRÁFICO DE COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

### 5.5.3 COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

Cuadro No. 22 COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

#### Comparación de Perfiles de Disolución

Producto Referencia (R) Marca A (Citrato de Tamoxifeno)

Lote ER123

Producto Prueba (T) Marca B (Citrato de Tamoxifeno)

Lote 78128V8

#### SISTEMA DISOLUCIÓN

Medio de Disolución Acido Clorhídrico 0.02 N

Volumen (ml) 1000

Equipo Disolutor Hanson Research Modelo:SR6

Aparato 1

Velocidad (rpm) 100

mL muestreado 10

Tiempo (min)	0		16				23				30				37				44			
Vaso	R (%)	T (%)	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) <sup>2</sup>	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) <sup>2</sup>
1			78.1	87.1	-9	81	86.9	88.4	-1.5	2.25	101.4	96.7	4.7	22.09	96	99.7	-3.7	13.69	99.4	96.7	2.7	7.29
2			78.9	86	-7.1	50.41	94	89.4	4.6	21.16	100.9	94.9	6	36	100.7	92.3	8.4	70.56	108.5	94.9	13.6	184.96
3			76.9	86	-9.1	82.81	94.8	88.9	5.9	34.81	100.4	103.8	-3.4	11.56	98.2	92.1	6.1	37.21	104.7	103.8	0.9	0.81
4			72.9	84.4	-11.5	132.25	95.4	99.5	-4.1	16.81	106.4	102	4.4	19.36	104.1	100	4.1	16.81	103.5	102	1.5	2.25
5			77.5	78.1	-0.6	0.36	93.8	90.1	3.7	13.69	103.8	106	-2.2	4.84	93.9	101.8	-7.9	62.41	100.7	106	-5.3	28.09
6			78.8	85.6	-6.8	46.24	94.2	90	4.2	17.64	100.3	110	-9.7	94.09	105	91.5	13.5	182.25	102.3	109.8	-7.5	56.25
7			66.7	86.2	-19.5	380.25	88.2	89.9	-1.7	2.89	102.7	94.2	8.5	72.25	100.2	91.5	8.7	75.69	107.4	91.5	15.9	252.81
8			68.7	86	-17.3	299.29	93.8	90.4	3.4	11.56	103.3	104.1	-0.8	0.64	104.7	89.6	15.1	228.01	105.7	101.8	3.9	15.21
9			68.3	85.9	-17.6	309.76	89.8	99.5	-9.7	94.09	107.8	94.5	13.3	176.89	108.1	105.3	2.8	7.84	108.9	100	8.9	79.21
10			66.2	81.5	-15.3	234.09	89.8	91.9	-2.1	4.41	104.9	107.3	-2.4	5.76	106.3	91	15.3	234.09	108.9	92.1	16.8	282.24
11			66.1	81.9	-15.8	249.64	98.1	92.6	5.5	30.25	103.3	105.7	-2.4	5.76	102.5	86.8	15.7	246.49	109	92.3	16.7	278.89
12			67.4	76.9	-9.5	90.25	96.7	91.6	5.1	26.01	103.1	100.2	2.9	8.41	101.9	93.8	8.1	65.61	103.3	99.7	3.6	12.96
Contar			12	12			12	12			12	12			12	12			12	12		
Sumatoria (%)			866.5	1006	-139.1	1956.35	1116	1102	13.3	275.57	1238	1219	18.9	457.65	1222	1135	86.2	1240.7	1262	1191	71.7	1201
<b>Media (%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>72</b>	<b>84</b>	-12		<b>93</b>	<b>92</b>	1		<b>103</b>	<b>102</b>	2		<b>102</b>	<b>95</b>	7		<b>105</b>	<b>99</b>	6	
Mínimo (%)			66.1	76.9	-19.5		86.9	88.4	-9.7		100.3	94.2	-9.7		93.9	86.8	-7.9		99.4	91.5	-7.5	
Máximo (%)			78.9	87.1	-0.6		98.1	99.5	5.9		107.8	110	13.3		108.1	105.3	15.7		109	109.8	16.8	
Desv Est. (%)			5.46	3.41			3.48	3.77			2.33	5.45			4.23	5.65			3.4	5.86		
<b>C. V. (%)</b>			<b>7.6</b>	<b>4.1</b>			<b>3.7</b>	<b>4.1</b>			<b>2.3</b>	<b>5.4</b>			<b>4.2</b>	<b>6</b>			<b>3.2</b>	<b>5.9</b>		
<b>f1 (%)</b>				<b>16</b>				<b>1</b>				<b>2</b>				<b>7</b>				<b>6</b>		
<b>f2</b>				<b>45</b>				<b>66</b>				<b>60</b>				<b>50</b>				<b>50</b>		

Cuadro No. 23 COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

GRÁFICO DE COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN						
Resumen						
Tiempo (min)	0	16	23	30	37	44
R (%)	0	72	93	103	102	105
T (%)	0	84	92	102	95	99

En el siguiente gráfico se puede observar la diferencia entre los productos evaluados marca A y marca B en el primer punto correspondiente al tiempo 16 minutos

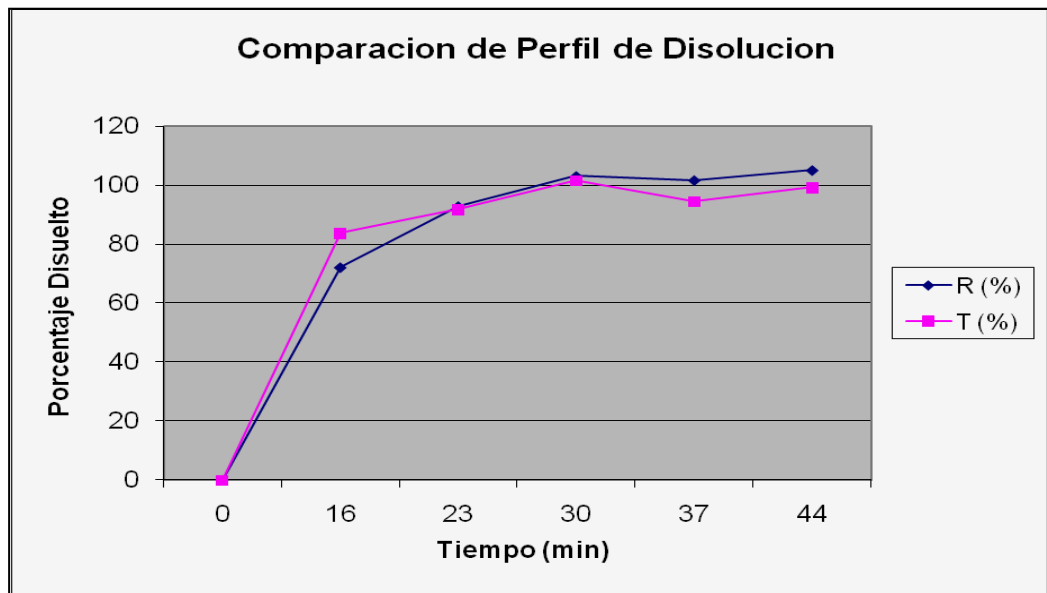


Figura No. 3 GRÁFICO DE COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

Los ejemplos de cálculos para cada uno de los puntos de muestreo del perfil de disolución y los cuadros de recolección de datos para cada una de las pruebas (VER ANEXO No. 17), los espectros de absorción obtenidos en la prueba de el perfil de disolución del producto innovador y genérico (VER ANEXO No.18)

**CAPITULO VI**  
**INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

## 6.0 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

1. Las pruebas de identificación cualitativa realizadas cumplen con los requerimientos que solicita la Farmacopea de los Estados Unidos Edición 31; por tanto el producto genérico nacional contiene el mismo principio activo que el producto innovador.
2. El producto de referencia, cumple con las especificaciones de calidad de prueba según USP 31, como lo son pruebas de identificación, desintegración y friabilidad; encontrándose dentro de los rangos estimados para su análisis. Con respecto al producto genérico este cumple con las mismas especificaciones de la USP 31.
3. El producto innovador y el producto genérico cumplen con el requerimiento para la prueba de Disolución con datos dentro del valor de Q siendo este mayor o igual a 75% de activo disuelto en 30 minutos, que proporciona la monografía de Tabletas de Citrato de Tamoxifeno según la USP 31.
4. El producto innovador y el producto genérico cumplen los requerimientos para la prueba de Uniformidad de Contenido, obteniendo valores de AV menores al 15 %
5. De acuerdo a las especificaciones que dicta la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-177-SSA1-1998, tomando los criterios establecidos por dicha norma, como son los límites del factor de diferencia y factor de

similitud, el producto genérico nacional no es equivalente farmacéutico con respecto al producto innovador

6. Con respecto a los perfiles de disolución, el coeficiente de variación del porcentaje disuelto debe ser menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, al evaluar el producto genérico encontramos que los lotes: 70420V4 y 78128V8 cumplen con el criterio tomado para el valor de CV, Sin embargo el producto genérico lote 71458V5 no cumple con este requerimiento.
7. Un factor de similitud ( $f_2$ ) entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares, para los perfiles de disolución obtenidos de los tres lotes evaluados del producto genérico en los tiempos de 16 y 23 minutos, no cumplen dicho requerimiento establecido por la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-177-SSA1-1998. Por lo tanto no hay similitud global de los perfiles y similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra
8. El factor de diferencia ( $f_1$ ) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas; el valor de aceptabilidad para  $f_1$  debe ser entre 0 y 15, para los perfiles de disolución obtenidos de los tres lotes evaluados del producto genérico se tiene que no cumplen con dicho requerimiento dando valores fuera del rango para los tiempos de 16 y 23 minutos.

**CAPITULO VIII**  
**RECOMENDACIONES**



## 8.0 RECOMENDACIONES

1. Realizar una exhaustiva investigación bibliográfica antes de comenzar a elaborar el perfil de disolución para establecer una equivalencia farmacéutica.
2. Tomar en cuenta el tiempo para el valor de Q dado por la monografía individual para cada producto en particular, para determinar los tiempos de muestreo para el perfil de disolución.
3. Para obtener una curva pronunciada se deben tomar tiempos significativamente cortos para los primeros dos puntos para poder apreciar la fase ascendente y los demás puntos con tiempos constantes, tomando siempre en cuenta el valor del tiempo de Q para el perfil de disolución.
4. Al realizar un perfil de disolución se debe evaluar la calidad del producto a ensayar con todas las pruebas que dicta la farmacopea (de su país de origen o según la farmacopea oficial), para tener una idea previa del posible comportamiento del producto y conocer de este antes de la evaluación directa de los perfiles de disolución.
5. Sugerir a los laboratorios farmacéuticos nacionales, aplicar la evaluación de calidad de perfiles de disolución que sugiere La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 o la FDA con ayuda de la Farmacopea de los Estados Unidos de América edición vigente u otros libros oficiales.

6. Utilizar el equipo idóneo para realizar el perfil de disolución, como un disolutor con automuestreador para tener un punto exacto y preciso en el muestreo así como también para extraer una alícuota exacta para la lectura directa; con el empleo de este equipo dependerá en mayor parte a la precisión y exactitud de los resultados obtenidos.
7. Realizar la prueba de ensayo que dicta la monografía de tabletas de citrato de tamoxifeno USP 31, para completar la evaluación de control de calidad para el producto innovador y producto genérico.
8. Validar el método utilizado para realizar el perfil de disolución de tabletas que contienen citrato de tamoxifeno, para así obtener una mayor robustez en el estudio para dictaminar una equivalencia farmacéutica mas exacta y precisa
9. Al gremio farmacéutico o instituciones que les corresponda proponer una norma salvadoreña de medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos genéricos.
10. A la Industria Farmacéutica Nacional se le sugiere hacer pruebas farmacotécnicas y pruebas de control de calidad a sus productos genéricos para garantizar la seguridad y eficacia del fármaco al paciente.

**CAPITULO VII**  
**CONCLUSIONES**

## 7.0 CONCLUSIONES

1. Para las pruebas físicas de control de calidad seleccionadas de la USP 31; tales como: identificación, desintegración y friabilidad, para el producto líder innovador y producto genérico nacional, los resultados cumplen con las especificaciones establecidas.
2. El ensayo de disolución es una prueba físico-química que determina la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquida / sólida, la temperatura y la composición del solvente, por lo que en base a los resultados obtenidos del medicamento marca A y B podemos afirmar que cumple con los requerimientos establecidos por la USP 31.
3. Al realizar el perfil de disolución de ambos productos según los lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 se compararon y de acuerdo a los resultados se puede concluir que no son similares, debido a los datos obtenidos para el factor de diferencia ( $f_1$ ) y factor de similitud ( $f_2$ ); dando resultados fuera del rango de aceptación en los tiempos de 16 y 23 minutos, para los tres lotes evaluados del producto genérico nacional
4. La comparación estadística entre los porcentajes de liberación en los Perfiles de Disolución del medicamento marca A y marca B de producción Nacional para cada uno de los tiempos muestreados

demonstró que existe diferencias significativas entre cada tiempo de muestreo seleccionado; lo que significa que la formulación nacional se diferencia del producto líder innovador.

5. Debido a que el factor de similitud y diferencia no cumple con la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 se puede decir que el producto genérico nacional no puede sustituir al producto líder innovador y por lo tanto no se puede afirmar que sean equivalentes farmacéuticos.
6. El método modelo independiente es un método muy fácil y practico para determinar si un producto farmacéutico con la misma forma farmacéutica es similar a otro.
7. El producto genérico nacional no es equivalente farmacéutico con respecto al producto innovador, debido a los resultados fuera de especificación obtenidos para el factor de similitud y factor de diferencia en los perfiles de disolución, por tanto no es seguro sustituirlo por el producto innovador ya que el producto genérico no se libera de la misma forma que el innovador, con respecto a los tiempos establecidos en el perfil de disolución.
8. La formulación del producto genérico influye en la liberación del principio activo, ya que este se libera de forma inmediata al tener contacto con el medio de disolución, no así el producto líder innovador que libera el principio activo en forma sostenida.

9. El medicamento genérico intercambiable tiene que cumplir con la definición: es el medicamento que tiene el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables y que después de haber cumplido con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad (u otros parámetros), son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, por lo que el medicamento genérico nacional no cumple con toda la definición de un medicamento intercambiable.
10. El ensayo de disolución in vitro para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata es útil para establecer una equivalencia farmacéutica, para guiar el desarrollo de nuevas formulaciones en las que los excipientes no afecten la liberación del principio activo, cuando se quiera sustituir un medicamento innovador por el genérico nacional.
11. La comparación de los perfiles de disolución in vitro de cápsulas, tabletas y polvos proporciona la información necesaria para discernir entre las formulaciones durante el desarrollo del producto, evaluar su estabilidad y optimizar la forma de dosificación. La comparación de las curvas permite además evaluar el efecto producido en la disolución por los cambios en las variables del proceso de manufactura y puede ser

empleada como un instrumento de aseguramiento de la calidad para medir la uniformidad de lote a lote.

12. Los perfiles de disolución pueden ser además utilizados para establecer los requerimientos y las especificaciones *in vitro* de los productos genéricos.

## **ANEXOS**



**ANEXO No. 1**  
**MONOGRAFÍA DE CITRATO DE TAMOXIFENO**

**Sistema cromatográfico (ver Cromatografía (621))**—Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 254 nm y una columna de 4 mm × 30 cm rellena con material L11. La velocidad de flujo es de aproximadamente 0,7 mL por minuto. Cromatografiar cinco inyecciones repetidas de la *Preparación estándar* y registrar las respuestas del pico principal; la desviación estándar relativa no es más de 3,0% y el tiempo de retención relativo del pico menor del isómero *E* con relación al del pico del isómero *Z* no es más de 0,93.

**Procedimiento**—Introducir por separado en el cromatógrafo de líquidos volúmenes iguales (de aproximadamente 20 µL) de la *Preparación de prueba* y de la *Preparación estándar*, mediante una siringa de muestreo. Medir las respuestas de los picos menores del isómero *E* obtenidas a partir de la *Preparación estándar* y la *Preparación de valoración*. Calcular la cantidad, en mg, de isómero *E* ( $C_{26}H_{29}NO \cdot C_2H_5O_2$ ) en la porción de Citrato de Tamoxifeno tomada, por la fórmula:

$$0,05C(r_z / r_e)$$

en donde *C* es la concentración, en µg por mL, del isómero *E* como citrato, basada en su contenido declarado de ER Citrato de Tamoxifeno USP en la *Preparación estándar*; y  $r_z$  y  $r_e$  son las respuestas de los picos menores obtenidas a partir de la *Preparación de valoración* y la *Preparación estándar*, respectivamente. El contenido de isómero *E* no es más de 0,3% de citrato de tamoxifeno ( $C_{26}H_{29}NO \cdot C_2H_5O_2$ ).

**Hierro (241)**—Pesar con exactitud 1,0 g y transferir a un crisol seco. Agregar suficiente ácido sulfúrico para humedecer la sustancia e incinerar con cuidado a una temperatura baja hasta que se carbonice por completo. (El crisol puede estar cubierto con una tapa adecuada no ajustada durante la carbonización). Agregar 2 mL de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico a la masa carbonizada y calentar con cuidado hasta que no se produzcan humos blancos. Incinerar preferiblemente en una mufla a una temperatura entre 500° y 600° hasta que el carbón se haya quemado completamente. Enfrías, agregar 10 mL de ácido clorhídrico 0,1 N caliente y digerir durante aproximadamente 5 minutos. Transferir el contenido del crisol, con ayuda de pequeñas porciones de agua, a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir a volumen con agua y mezclar. Pipetear 10 mL del matraz volumétrico y transferir a un tubo para comparación de color, diluir con agua hasta 45 mL, agregar 2 mL de ácido clorhídrico y mezclar. El límite es 0,005%.

**Metales pesados, Método II (231)**: 0,001%.

#### Impurezas relacionadas—

**Preparación de prueba A**—Dispensar aproximadamente 3 g en 100 mL de agua en un separador. Agregar 50 mL de hidróxido de sodio 0,5 N durante un período de 10 minutos, mezclando simultáneamente. Extraer con 2 porciones de 50 mL de éter y combinar los extractos. Lavar con 20 mL de agua, retirar la capa de agua y secar la capa de éter sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporar la capa de éter bajo nitrógeno y secar al vacío a temperatura ambiente durante 1 hora. Pesar con exactitud 1,5 g del residuo en un matraz volumétrico de 10 mL, agregar 5,0 mL de una mezcla de 5 volúmenes de anhídrido acético y 95 volúmenes de piridina, y calentar a 60° durante 10 a 15 minutos. Enfrías, diluir a volumen con la misma mezcla de disolventes y mezclar.

**Preparación de prueba B**—Empleando la misma mezcla de anhídrido acético y piridina, preparar una dilución 1 : 200 de la *Preparación de prueba A*.

**Sistema cromatográfico (ver Cromatografía (621))**—Típicamente, equipar el cromatógrafo de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 4 mm × 1 m rellena con fase líquida G17 al 5% sobre soporte S1AB de malla 100 a 120, acondicionada a 300° durante 24 horas. Mantener la temperatura de la columna y del inyector aproximadamente a 260°, y mantener la temperatura del detector aproximadamente a 300°. El gas transportador es helio seco, que fluye a una velocidad de aproximadamente 10 mL por minuto. En un cromatograma adecuado, la desviación estándar relativa para cinco inyecciones repetidas de la *Preparación de prueba B* no es más de 3,0%.

**Procedimiento**—Inyectar en el cromatógrafo porciones iguales (aproximadamente 2 µL), medidas con exactitud, de la *Preparación de prueba A* y de la *Preparación de prueba B*, y registrar los cromatogramas de 0,1 a 5,0 correspondientes al tiempo de retención del pico principal. Medir las áreas individuales de los picos con excepción de las de los picos producidos por el disolvente y el tamoxi-

feno en los cromatogramas obtenidos a partir de la *Preparación de prueba A*; y calcular la suma de los picos. El área de ninguno de los picos es mayor que el área total del pico de tamoxifeno en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación de prueba B* (0,5%) y la suma de las áreas de los picos no es mayor que dos veces el área total del pico de tamoxifeno en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación de prueba B* (1,0%).

**Impurezas orgánicas volátiles, Método V (467)**: cumple con los requisitos.

**Disolvente**—Usar dimetil sulfoxido.

(Oficial hasta el 1° de julio de 2008)

**Valoración**—Pesar con exactitud aproximadamente 1 g de Citrato de Tamoxifeno y disolver en 150 mL de ácido acético glacial. Valorar volumétricamente la solución con ácido perclórico 0,1 N SV, determinando el punto final potenciométricamente con un electrodo indicador de vidrio y un electrodo de referencia de plata/cloruro de plata. Cada mL de ácido perclórico 0,1 N equivale a 56,36 mg de  $C_{26}H_{29}NO \cdot C_2H_5O_2$ .

## Citrato de Tamoxifeno, Tabletas

Las Tabletas de Citrato de Tamoxifeno contienen no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de tamoxifeno ( $C_{26}H_{29}NO$ ).

**Envasado y almacenamiento**—Conservar en envases bien cerrados, resistentes a la luz.

**Estándares de referencia USP (11)**—ER Citrato de Tamoxifeno USP.

#### Identificación—

**A**: El espectro de absorción UV de la *Preparación de prueba*, obtenido como se indica en la prueba de *Uniformidad de contenido*, presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el de la *Preparación estándar*, medido concomitantemente.

**B**: A 1 Tableta contenida en un tubo de 15 mL agregar 4 mL de piridina y 2 mL de anhídrido acético: al agitar, se produce de inmediato un color amarillo. Luego, calentar moderadamente en un baño de vapor: aparece un color de rosado a rojo intenso, indicando la presencia de ión citrato.

#### Disolución (711)—

**Medio**: ácido clorhídrico 0,02 N; 1000 mL.

**Aparato I**: 100 rpm.

**Tiempo**: 30 minutos.

**Procedimiento**—Determinar la cantidad disuelta de tamoxifeno ( $C_{26}H_{29}NO$ ) a partir de las absorbancias en el UV a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 275 nm, de porciones filtradas de la solución en análisis, si fuera necesario diluidas apropiadamente con **Medio**, en comparación con una Solución estándar con una concentración conocida de ER Citrato de Tamoxifeno USP en el mismo **Medio**.

**Tolerancias**—No menos de 75% (*Q*) de la cantidad declarada de  $C_{26}H_{29}NO$  se disuelve en 30 minutos.

**Uniformidad de unidades de dosificación (905)**: cumplen con los requisitos.

#### PROCEDIMIENTO PARA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO—

**Solución estándar**—Disolver una cantidad pesada con exactitud de ER Citrato de Tamoxifeno USP en metanol para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 15 µg por mL.

**Solución de prueba**—Colocar 1 Tableta en un matraz volumétrico de 100 mL y triturar con una varilla de agitación. Agregar aproximadamente 75 mL de metanol y agitar durante aproximadamente 5 minutos. Diluir a volumen con metanol, mezclar y filtrar la solución a través de papel. Pipetear 10 mL del filtrado y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con metanol y mezclar.

**Procedimiento**—Determinar las absorbancias de la *Solución de prueba* y de la *Solución estándar* en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 275 nm, con un espectrofotómetro apropiado y utilizar metanol como blanco. Calcular

la cantidad, en mg, de tamoxifeno ( $C_{26}H_{29}NO$ ) en las Tabletas tomadas, por la fórmula:

$$(371,51 / 563,64)(T / D)(A_2 / A_1)$$

en donde 371,51 y 563,64 son los pesos moleculares de tamoxifeno y citrato de tamoxifeno, respectivamente;  $T$  es la cantidad declarada, en mg, de tamoxifeno por tableta;  $C$  es la concentración, en  $\mu\text{g}$  por mL, de ER Citrato de Tamoxifeno USP en la Solución estándar;  $D$  es la concentración, en  $\mu\text{g}$  por mL, de tamoxifeno en la solución de la Tableta, basada en la cantidad declarada por Tableta y en el grado de dilución; y  $A_2$  y  $A_1$  son las absorbancias de la Solución de prueba y de la Solución estándar, respectivamente.

#### Valoración—

**Fase móvil**—Preparar una solución de metanol que contenga, por cada litro, 320 mL de agua, 2 mL de ácido acético glacial y 1,08 g de 1-octanosulfonato de sodio.

**Preparación estándar**—Disolver una cantidad adecuada, pesada con exactitud, de ER Citrato de Tamoxifeno USP en Fase móvil para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 200  $\mu\text{g}$  por mL.

**Preparación de valoración**—Pesar y reducir a polvo fino no menos de 20 Tabletas. Transferir una porción del polvo pesada con exactitud, que equivalga aproximadamente a 20 mg de tamoxifeno, a un tubo de centrifuga de 50 mL con tapón. Pipetear 30 mL de Fase móvil, transferir al tubo y agitar mecánicamente durante no menos de 15 minutos. Centrifugar aproximadamente a 1000 rpm, pipetear 5 mL del sobrenadante transparente y transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, diluir a volumen con Fase móvil y mezclar.

**Sistema cromatográfico** (ver *Cromatografía* (621))—Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 254 nm y una columna de 4 mm  $\times$  30 cm rellena con material L11. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1,5 mL por minuto. Inyectar en el cromatógrafo la Preparación estándar y registrar el cromatograma según se indica en el Procedimiento: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 3,0%.

**Procedimiento**—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25  $\mu\text{L}$ ) de la Preparación de valoración y de la Preparación estándar mediante una válvula de muestreo adecuada, registrar los cromatogramas y medir las áreas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de tamoxifeno ( $C_{26}H_{29}NO$ ) en la porción de Tabletas tomada, por la fórmula:

$$0,15C(371,51 / 563,64)(r_2 / r_1)$$

en donde 371,51 y 563,64 son los pesos moleculares de tamoxifeno y citrato de tamoxifeno, respectivamente;  $C$  es la concentración, en  $\mu\text{g}$  por mL, de ER Citrato de Tamoxifeno USP en la Preparación estándar; y  $r_2$  y  $r_1$  son las áreas correspondientes a los picos obtenidos a partir de la Preparación de valoración y de la Preparación estándar, respectivamente.

## Ácido Tánico

Tannin.

Ácido Tánico; Tanino [1401-55-4].

» El Ácido Tánico es un tanino que generalmente se obtiene de agallas, las excrescencias que se producen en las ramitas jóvenes de *Quercus infectoria* Oliver y especies relacionadas de *Quercus* L. (Fam. Fagaceae), de las vainas de las semillas de Tara (*Caesalpinia spinosa*), o de las agallas u hojas del zumaque (cualquiera que pertenezca al género *Rhus*).

**Envasado y almacenamiento**—Conservar en envases impermeables, resistentes a la luz.

#### Identificación—

**A:** A 2 mL de una solución (1 en 10) agregar 1 gota de cloruro férrico SR: se genera un color negro azulado o un precipitado.

**B:** A una solución (1 en 10), agregar un volumen equivalente de solución de gelatina (1 en 100): se forma precipitado.

**Pérdida por secado** (731)—Secar a 105° durante 2 horas: no pierde más de 12,0% de su peso.

**Residuo de incineración** (281): no más de 1,0%.

**Arsénico, Método II** (211): 3 ppm.

**Metales pesados, Método II** (231): 0,004%.

**Goma o dextrina**—Disolver 2 g en 10 mL de agua caliente: la solución sólo muestra una ligera turbidez. Enfriar, filtrar y dividir el filtrado en dos porciones iguales. Agregar a una porción 10 mL de alcohol: no se produce turbidez.

**Substancias resinosas**—Agregar 10 mL de agua a una porción del filtrado obtenido en la prueba para Goma o dextrina: no se produce turbidez.

**Impurezas orgánicas volátiles, Método I** (467): cumple con los requisitos.

(Oficial hasta el 1° de julio de 2008)

## Taurina



$C_2H_7NO_3S$  125,15

Taurine

Taurina [107-35-7].

» La Taurina contiene no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de  $C_2H_7NO_3S$ , calculado con respecto a la sustancia seca.

**Envasado y almacenamiento**—Conservar en envases bien cerrados.

**Estándares de referencia USP** (11)—ER Taurina USP.

**Identificación, Absorción en el Infrarrojo** (197K).

**Pérdida por secado** (731)—Secar a 105° durante 3 horas: no pierde más de 0,3% de su peso.

**Residuo de incineración** (281): no más de 0,3%.

**Cloruros** (221)—Una porción de 0,7 g no presenta más cloruro que el correspondiente a 0,50 mL de ácido clorhídrico 0,020 N. No se encuentra más de 0,05%.

**Sulfatos** (221)—Una porción de 0,8 g no presenta más sulfato que el correspondiente a 0,25 mL de ácido sulfúrico 0,020 N. No se encuentra más de 0,03%.

**Hierro** (241): 0,003%.

**Metales pesados, Método I** (231): 0,0015%.

**Pureza cromatográfica**—

**Adsorbente**: una capa de mezcla de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

**Solución de prueba**—Disolver una cantidad pesada con exactitud de Taurina con agua para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 10 mg por mL.

**Solución estándar**—Disolver una cantidad pesada con exactitud de ER Taurina USP con agua para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,05 mg por mL, concentración que equivalga aproximadamente a 0,5% de la Solución de prueba.

**Volumen de aplicación**: 5  $\mu\text{L}$ .

**Fase móvil**: una mezcla de alcohol butílico, ácido acético glacial y agua (60 : 20 : 20).

**Reactivo para rociado**—Disolver 0,2 g de ninhidrina en 100 mL de una mezcla de alcohol butílico y ácido acético 2 N (95 : 5).

**Procedimiento**—Proceder como se indica para *Cromatografía en Capa Delgada en Cromatografía* (621), excepto que se debe usar la placa a 80° durante 30 minutos. Rociar la placa con el Reactivo para rociado y calentar a 80° durante 10 minutos. Examinar la placa bajo luz blanca: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido de la Solución de prueba es mayor o de más intensidad que la mancha principal que aparece en el cromatograma de la Solución estándar. No se encuentra más de 0,5% de impurezas individuales. [NOTA—El valor  $R_f$  de las manchas de taurina debe ser aproximadamente de 0,2.]

**ANEXO No. 2**  
**APARTADO DE DISOLUCIÓN (711)**

## (711) DISOLUCIÓN

Este capítulo general está armonizado con los textos correspondientes de la *Farmacopea Europea* y/o la *Farmacopea Japonesa*. Estas farmacopeas se han comprometido a no realizar ningún cambio unilateral a este capítulo armonizado.

Las partes del texto de este capítulo general que son texto USP nacional y, por lo tanto, no forman parte del texto armonizado, están indicadas con símbolos (\*, †) para especificar este hecho.

Esta prueba se realiza para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución \* si estuvieran indicados en la monografía individual, † de las formas farmacéuticas administradas oralmente. Para los fines de este capítulo general, una unidad de dosificación está definida como 1 tableta, 1 cápsula o la cantidad que se especifique. † De los tipos de aparatos que se describen en este capítulo, utilizar el que se especifica en la monografía individual. Cuando la etiqueta indica que el artículo tiene recubrimiento entérico, y cuando la monografía individual incluye una prueba de disolución o desintegración sin establecer particularmente que se debe aplicar a los artículos de liberación retardada, emplear el procedimiento y la interpretación indicados para *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada* a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. Si se trata de cápsulas de gelatina dura o blanda, o de tabletas recubiertas con gelatina que no cumplen con las especificaciones de *Disolución*, repetir la prueba del siguiente modo. Cuando se especifica utilizar agua o un medio con un pH inferior a 6,8 como el *Medio* de la monografía individual, se puede emplear el mismo *Medio* especificado agregando pepsina purificada, de forma que la actividad resultante sea igual o menor a 750 000 Unidades por cada 1000 mL. Para medios con un pH igual o mayor a 6,8, se puede agregar pancreatina de forma que la actividad de proteasa sea de no más de 1750 Unidades USP por 1000 mL.

### Cambio en la redacción:

Estándares de Referencia USP (11)—*ER Tabletas de Liberación Prolongada de Maleato de Clorfeniramina USP*. •<sub>4</sub> *ER Tabletas de Prednisona USP*. •<sub>4</sub> *ER Tabletas de Ácido Salicílico USP*. •<sub>4</sub>

### Cambio en la redacción:

## APARATO

### Aparato 1 (Aparato con Canastilla)

El aparato consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente<sup>1</sup>; un motor; un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a  $37 \pm 0,5^\circ$  y garantizan que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad. Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico \* con las siguientes dimensiones y capacidades: † para 1 L de capacidad nominal: altura entre 160 mm y 210 mm y diámetro interno entre 98 mm y 106 mm; † para 2 L de capacidad nominal: altura entre 280 mm y 300 mm y diámetro interno entre 98 mm y 106 mm; y para 4 L de capacidad nominal: altura entre 280 mm y 300 mm y diámetro interno entre 145 mm y 155

mm. † Las paredes del vaso cilíndrico tienen un reborde en el extremo superior. Se puede utilizar una tapa si fuera necesario para minimizar la evaporación.<sup>2</sup> Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. Emplear un dispositivo para regular la velocidad con el objeto de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada \* en la monografía individual, † con una aproximación de  $\pm 4\%$ .

Los componentes del eje y de la canastilla del elemento de agitación son de acero inoxidable tipo 316 o de otro material inerte, según las especificaciones de la *Figura 1*. Se puede emplear una canastilla con un baño de oro de aproximadamente 0,0001 pulgadas (2,5  $\mu\text{m}$ ) de espesor. La unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a  $25 \pm 2$  mm durante la prueba.

### Aparato 2 (Aparato con Paleta)

Emplear el *Aparato 1* usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un asa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. La línea central vertical del asa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del asa está nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. La paleta cumple con las especificaciones que se indican en la *Figura 2*. La distancia entre el fondo interno del vaso y el borde inferior del asa se mantiene a  $25 \pm 2$  mm durante la prueba. El asa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad. En algunos casos, se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes, siempre y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba. El eje y el asa de la paleta pueden estar recubiertos con un material inerte adecuado. Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el asa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña, suelta, de algún material no reactivo, como por ejemplo un par de vueltas de alambre, para evitar que floten. La *Figura 2a* ilustra un dispositivo de sumersión alternativo. También se puede emplear otro dispositivo de sumersión validado.

<sup>2</sup> Si se usa una tapa, verificar que cuenta con orificios para insertar fácilmente un termómetro y para retirar las muestras.

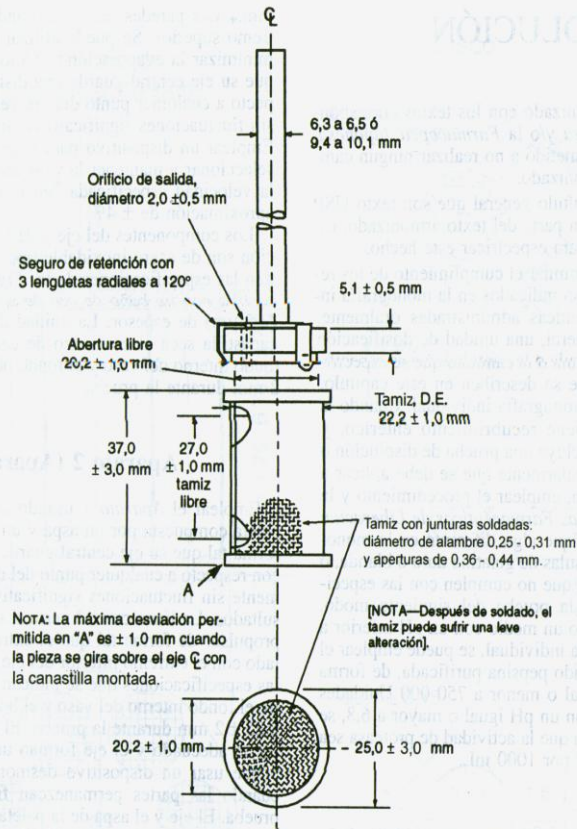


Figura. 1. Elemento de Agitación de Canastilla

### Aparato 4 (Celda de Flujo)

#### FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar las perlas de vidrio en la celda especificada \* en la monografía. Colocar 1 unidad de dosificación sobre las perlas o, si así se especifica \* en la monografía, sobre un soporte de alambre. Ensamblar la tapa del filtro y unir las partes mediante una abrazadera adecuada. Introducir con la bomba el Medio de Disolución entibiado a  $37 \pm 0,5^\circ$  a través del extremo inferior de la celda a fin de obtener la velocidad de flujo especificada \* en la monografía individual, y medida con una exactitud del 5%. Recoger el eluato en fracciones en cada tiempo indicado. Efectuar el análisis según se indica \* en la monografía individual. Repetir la prueba con otras unidades de forma farmacéutica.

**Medio de Disolución**—Proceder según se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 1 y Aparato 2*.

**Tiempo**—Proceder según se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 1 y Aparato 2*.

#### FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Proceder según se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 4*.

**Medio de Disolución**—Proceder según se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 4*.

**Tiempo**—Proceder según se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 4*.

#### FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Proceder según se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada en Aparato 1 y Aparato 2* empleando los medios indicados.

**Tiempo**—Proceder según se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada en Aparato 1 y Aparato 2*.

## INTERPRETACIÓN

### Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata

A menos que se especifique algo diferente \* en la monografía individual, se cumplen los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajustan a la *Tabla de Aceptación 1*. Continuar con las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a  $S_1$  o a  $S_2$ . La cantidad,  $Q$ , es la cantidad de ingrediente activo disuelto \* especificada en la monografía individual, expresada como un porcentaje del contenido declarado de la unidad de dosificación; los valores de 5%, 15% y 25% en la *Tabla de Aceptación 1* son los porcentajes del contenido declarado de forma que estos valores y  $Q$  están expresados en unidades equivalentes.

Tabla de Aceptación 1

Etapa	Nº de Unidades Analizadas	Criterios de Aceptación
$S_1$	6	Ninguna unidad es menor que $Q + 5\%$ .
$S_2$	6	El promedio de 12 unidades ( $S_1 + S_2$ ) es igual o mayor que $Q$ , y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$ .
$S_3$	12	El promedio de 24 unidades ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) es igual o mayor que $Q$ , no más de 2 unidades son menores que $Q - 15\%$ , y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$ .

\***Muestra Combinada para Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata**—A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, se cumple con los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de la muestra combinada se ajustan a la *Tabla de Aceptación para una Muestra Combinada* adjunta. Continuar con las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a  $S_1$  o a  $S_2$ . La cantidad,  $Q$ , es la cantidad de ingrediente activo disuelto especificada en la monografía individual, expresada como un porcentaje del contenido declarado.

Tabla de Aceptación para una Muestra Combinada

Etapa	Nº de Unidades Analizadas	Criterios de Aceptación
$S_1$	6	La cantidad disuelta promedio no es menor que $Q + 10\%$ .
$S_2$	6	La cantidad disuelta promedio ( $S_1 + S_2$ ) es igual a o mayor que $Q + 5\%$ .
$S_3$	12	La cantidad disuelta promedio ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) es igual a o mayor que $Q$ .

### Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada

A menos que se especifique algo diferente \* en la monografía individual, se cumplen los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajustan a la *Tabla de Aceptación 2*. Continuar con los tres niveles de prueba a menos que los resultados se ajusten a  $L_1$  o a  $L_2$ . Los límites de la cantidad de ingrediente activo disuelto se expresan como porcentajes del contenido declarado. Los límites comprenden cada valor de  $Q$ , que representa la cantidad disuelta en cada intervalo fraccional de dosificación especificado. Si se especifica más de un intervalo \* en la monografía individual, los criterios de aceptación se aplican por separado a cada intervalo.

**ANEXO No. 3**  
**APARTADO (905) UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN**



## (905) UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

[NOTA—En este capítulo, los términos *unidad* y *unidad de dosificación* son sinónimos.]

Para garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Las unidades de dosificación se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad. Para suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis única destinadas para administración tópica no se aplica la especificación de la uniformidad de las unidades de dosificación.

El término "uniformidad de unidades de dosificación" se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación. Por lo tanto, los requisitos de este capítulo son aplicables a cada fármaco incluido en unidades de dosificación que contengan uno o más fármacos, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos, *Uniformidad de Contenido* o *Variación de Peso* (ver *Tabla 1*). La prueba de *Uniformidad de Contenido* se basa en la valoración individual del contenido de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados. El método de *Uniformidad de Contenido* se puede aplicar en todos los casos. La prueba de *Uniformidad de Contenido* se requiere para las formas farmacéuticas que se describen en (C1)–(C6) a continuación:

- (C1) tabletas recubiertas, excepto las tabletas recubiertas con película que contengan 25 mg o más de un fármaco que corresponda al 25% o más (en peso) de una tableta;
- (C2) sistemas transdérmicos;
- (C3) suspensiones, emulsiones o geles en envases unitarios o en cápsulas blandas destinadas exclusivamente para administración sistémica (no aplicable a los medicamentos destinados para administración tópica);
- (C4) inhalaciones envasadas en unidades de dosis fija (excepto las soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico destinadas para usar en nebulizadores). Para inhaladores y unidades de dosis fija que declaran estar destinadas para ser utilizadas con un dispositivo de inhalación específico, ver también *Aerosoles, Atomizadores Nasales, Inhaladores de Dosis Fija e Inhaladores de Polvo Seco* (601);
- (C5) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios y que contienen sustancias agregadas inactivas o activas, excepto cuando se pueda aplicar la prueba de *Variación de Peso* en los casos especiales que se indican a continuación en (W3); y
- (C6) supositorios.

La prueba de *Variación de Peso* es aplicable para las siguientes formas farmacéuticas:

- (W1) soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico, destinadas para usar en nebulizadores, y soluciones orales envasadas en envases de dosis única y en cápsulas blandas;
- (W2) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios y que no contienen sustancias agregadas, ya sea activas o inactivas;

- (W3) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios, con o sin sustancias agregadas, activas o inactivas, que hayan sido preparados por liofilización a partir de soluciones verdaderas en sus envases finales y que declaren este método de preparación; y
- (W4) cápsulas duras, tabletas sin cubierta o tabletas recubiertas con películas que contengan 25 mg o más de un fármaco que corresponda al 25% o más, en peso, de la unidad de dosificación o, en el caso de cápsulas duras, el contenido de las cápsulas, excepto que se demuestre la uniformidad de otros fármacos presentes en proporciones menores en cumplimiento de los requisitos de *Uniformidad de Contenido*.

La prueba de *Uniformidad de Contenido* se requiere para todas las formas farmacéuticas que no cumplen las condiciones enumeradas anteriormente para la prueba de *Variación de Peso*. Cuando se requiere el cumplimiento con la prueba de *Uniformidad de Contenido*, aplicando la cláusula que permite el uso de métodos alternativos provista en la sección *Advertencias Generales* de esta Farmacopea, los fabricantes pueden cumplir con este requisito mediante la aplicación de la prueba de *Variación de peso*, cuando la desviación estándar relativa (RSD, por sus siglas en inglés) de la concentración del fármaco en las unidades de dosificación final no es más de 2%. La determinación de la RSD puede basarse en datos de validación del proceso y de desarrollo del producto en poder del fabricante. La RSD de la concentración es la RSD de la concentración por unidad de dosificación (p/p o p/v), en donde la concentración por unidad de dosificación es igual al resultado de la valoración por unidad de dosificación dividido por el peso de la unidad de dosificación individual. Ver la fórmula de la RSD en la *Tabla 2*. Sin embargo, aunque se emplee la prueba de *Variación de peso* con tales propósitos, si fuera analizado, el producto deberá cumplir con la prueba farmacopeica oficial de *Uniformidad de Contenido*.

### UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Seleccionar no menos de 30 unidades y proceder como se indica a continuación para cada forma farmacéutica especificada. Cuando la cantidad de fármaco en una única unidad de dosificación difiera de la cantidad requerida para la *Valoración*, ajustar el grado de dilución de las soluciones y/o el volumen de las alícuotas de manera que la concentración de los fármacos en la solución final sea del mismo orden que la obtenida en el procedimiento de *Valoración*; o, en el caso de una volumetría, usar una solución volumétrica de distinta concentración, si fuera necesario, de manera que se requiera un volumen adecuado de solución volumétrica (ver *Volumetría* (541)); ver también *Procedimientos en Pruebas y Valoraciones en Advertencias y Requisitos Generales*. Si se realizan tales modificaciones en el procedimiento de *Valoración* establecido en la monografía individual, hacer los cambios correspondientes en la fórmula de cálculo y en el factor de valoración volumétrica.

Cuando se especifica un *Procedimiento especial para uniformidad de contenido* en la prueba de *Uniformidad de unidades de dosificación* en la monografía individual, hacer las correcciones necesarias de los resultados obtenidos como se indica a continuación.

- (1) Preparar una muestra compuesta por un número suficiente de unidades de dosificación para proporcionar la cantidad de muestra requerida en la *Valoración* en la monografía individual más la cantidad requerida para el *Procedimiento especial para uniformidad de contenido* en la monografía, reduciendo a polvo fino las tabletas o mezclando el contenido de las cápsulas o las soluciones orales, las suspensiones, las emulsiones, los geles o los sólidos en envases unitarios para obtener una mezcla homogénea. Si no se puede obtener una mezcla homogénea de esta manera, emplear disolventes adecuados u otros procedimientos para preparar una solución que contenga todo el fármaco y usar alícuotas apropiadas de esta solución para los procedimientos especificados.
- (2) Valorar porciones separadas, medidas con exactitud, de la muestra compuesta de cápsulas o tabletas o suspensiones o

Tabla 1. Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para Formas Farmacéuticas

Forma Farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y Proporción de Fármaco	
			≥25 mg y ≥25%	<25 mg o <25%
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	Recubiertas	Película	VP	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Duras		VP	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
	Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	VP	VP
		Otros	UC	UC
Suspensión, emulsión o gel para uso sistémico exclusivamente, envasado en envases unitarios			UC	UC
Soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico y destinadas para usar en nebulizadores, y soluciones orales envasadas en envases de dosis única y en cápsulas blandas			VP	VP
Inhalaciones (que no sean soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico y destinadas para usar en nebulizadores) envasadas en unidades de dosificación prefijadas			UC	UC
Sistemas transdérmicos			UC	UC
Supositorios			UC	UC
Otros			UC	UC

inhalaciones o sólidos en envases unitarios, (a) como se indica en *Valoración* y (b) empleando el *Procedimiento especial para uniformidad de contenido* en la monografía.

- (3) Calcular el peso del fármaco equivalente a 1 unidad de dosificación promedio, usando: (a) los resultados obtenidos mediante el procedimiento de *Valoración* y (b) los resultados obtenidos mediante el procedimiento especial.
- (4) Calcular el factor de corrección,  $F$ , por la fórmula:

$$F = W/P$$

en donde  $W$  es el peso del fármaco equivalente a 1 unidad de dosificación promedio obtenido mediante el procedimiento de *Valoración* y  $P$  es el peso del fármaco equivalente a 1 unidad de dosificación promedio obtenido mediante el procedimiento especial. Si

$$\frac{100|W - P|}{W}$$

es mayor de 10, el uso de un factor de corrección no es válido.

- (5) El factor de corrección sólo se aplica si  $F$  no es menor de 1,030 ni mayor de 1,100, o no es menor de 0,900 ni mayor de 0,970. Si  $F$  está comprendido entre 0,970 y 1,030, no se requiere corrección.
- (6) Si  $F$  está entre 1,030 y 1,100, o entre 0,900 y 0,970, calcular el peso del fármaco en cada unidad de dosificación multiplicando por  $F$  cada uno de los pesos hallados usando el procedimiento especial.

**Tabletas Sin Cubierta, Recubiertas o Moldeadas, Cápsulas, Soluciones Orales en Envases de Dosis Única, Suspensiones, Emulsiones o Geles en Envases Unitarios (destinadas exclusivamente para administración sistémica), y Sólidos (incluidos Sólidos Estériles) en Envases Unitarios**—Valorar 10 unidades individualmente como se indica en *Valoración* en la monografía individual, a menos que se especifique algo diferente en *Procedimiento para uniformidad de contenido* en la monografía

individual. Calcular el valor de aceptación como se indica a continuación.

Para soluciones orales en envases de dosis única y para suspensiones, emulsiones o geles en envases unitarios destinados exclusivamente para administración sistémica, realizar la *Valoración* sobre la cantidad de material bien mezclado que escurre de un envase individual en no más de 5 segundos o, para productos con valores altos de viscosidad, realizar la *Valoración* sobre la cantidad de material bien mezclado que se obtiene retirando cuantitativamente el contenido de un envase individual y expresar los resultados como la dosis entregada.

**Cálculo del Valor de Aceptación**—Calcular el valor de aceptación, por la fórmula:

$$|M - \bar{X}| + ks$$

en donde los términos se definen en la *Tabla 2*.

Tabla 2

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		
$X_1, X_2, \dots, X_n$	Contenido individual de las unidades analizadas, expresado como porcentaje de la cantidad declarada		
$n$	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)	Si $n = 10$ , entonces $k =$ Si $n = 30$ , entonces $k =$	2,4 2,0
$k$	Constante de aceptabilidad		
$s$	Desviación estándar de la muestra		$\left[ \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
RSD	Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como porcentaje de la media)		$\frac{100s}{\bar{X}}$
$M$ (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$ , entonces Si $\bar{X} < 98,5\%$ , entonces Si $\bar{X} > 101,5\%$ , entonces	$M = \bar{X}$ (AV = ks) $M = 98,5\%$ (AV = $98,5 - \bar{X} + ks$ ) $M = 101,5\%$ (AV = $\bar{X} - 101,5 + ks$ )
$M$ (caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5 \leq \bar{X} \leq T$ , entonces Si $\bar{X} < 98,5\%$ , entonces Si $\bar{X} > T$ , entonces	$M = \bar{X}$ (AV = ks) $M = 98,5\%$ (AV = $98,5 - \bar{X} + ks$ ) $M = T\%$ (AV = $\bar{X} - T + ks$ )
Valor de Aceptación (AV)			fórmula general: $M - \bar{X} + ks$ (Más arriba se especifican cálculos para cada uno de los casos.) $L1 = 15,0$ a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual $L2 = 25,0$ a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual
$L1$	Máximo valor de aceptación permitido		
$L2$	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación analizada a partir del valor calculado de $M$	Para los valores inferiores, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor de $[1 - (0,01)(L2)]M$ , mientras que para los valores superiores	

Tabla 2 (Continuación)

Variable	Definición	Condiciones	Valor
T	<p>Contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. A los efectos de esta Farmacopea, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, T es el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual.</p>	<p>ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor de <math>[1 + (0,01)(L2)]M</math>. (Esto está basado en un valor de L2 de 25,0.)</p>	

## ANEXO No. 4

# APARTADO <197> PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA

**Procedimiento**—Aplicar por separado 1 µL de la *Solución Estándar*, 1 µL de la *Solución de Prueba* y 1 µL de la *Solución de Resolución* a la *Placa para Cromatografía*. Dejar que las aplicaciones se sequen y desarrollar el cromatograma en la *Fase Móvil* hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido aproximadamente tres cuartos de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara de desarrollo, marcar el frente de la fase móvil y dejar que la placa se seque al aire. Exponer la placa a vapores de amoníaco durante 5 minutos y localizar rápidamente las manchas en la placa observándola bajo luz UV de longitud de onda larga: el cromatograma de la *Solución de Resolución* presenta manchas bien separadas y el valor  $R_F$ , la intensidad y el aspecto de la mancha principal obtenida de la *Solución de Prueba* se corresponden con los de la mancha obtenida de la *Solución Estándar*.

### <197> PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA

Las pruebas espectrofotométricas son las de mayor importancia en la identificación de muchas de las sustancias químicas del compendio. Los procedimientos de prueba que se indican a continuación se aplican a sustancias que absorben radiación infrarroja (IR) y/o UV (ver *Espectrofotometría y Dispersión de Luz* (851)).

El espectro de absorción IR de una sustancia, en comparación con el que se obtuvo concomitantemente para el Estándar de Referencia USP correspondiente, proporciona quizá la evidencia más concluyente de la identidad de la sustancia, que puede obtenerse en una sola prueba. El espectro de absorción UV, por otro lado, no presenta un alto grado de especificidad. La conformidad con las especificaciones de prueba referentes tanto para la absorción IR como con la absorción UV, según se indica en una gran proporción de monografías oficiales, deja pocas dudas, si las hubiera, con respecto a la identidad de la muestra que se está examinando.

#### ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO

Se indican seis métodos para la preparación de muestras de prueba y Estándares de Referencia previamente secados para el análisis. La referencia (197K) en una monografía significa que la sustancia que se está examinando se mezcla íntimamente con bromuro de potasio. La referencia (197M) en una monografía significa que la sustancia que se está examinando se muele finamente y se dispersa en aceite mineral. La referencia (197F) en una monografía significa que la sustancia que se está examinando se suspende pura entre placas adecuadas (por ejemplo, de cloruro de sodio o bromuro de potasio) adecuadas. La referencia (197S) significa que se prepara una solución de concentración especificada en el solvente especificado en la monografía individual, y que la solución se examina en celdas de 0,1 mm, a menos que se especifique una longitud de paso diferente para las celdas en la monografía individual. La referencia (197A) significa que la sustancia que se está examinando está en contacto íntimo con un elemento de reflexión interna para el análisis de reflectancia total atenuada (ATR). La referencia (197E) significa que la sustancia que se está analizando se presiona contra una placa adecuada para el análisis por microscopía IR para obtener una muestra delgada. Las técnicas ATR (197A) y (197E) pueden usarse como métodos alternativos para (197K), (197M), (197F) y (197S) cuando la prueba se realiza cualitativamente y los espectros del Estándar de Referencia se obtienen de manera similar.

Registrar los espectros de la muestra de prueba y el correspondiente Estándar de Referencia USP en el intervalo de aproximadamente 2,6 µm a 15 µm ( $3800\text{ cm}^{-1}$  a  $650\text{ cm}^{-1}$ ) a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. El espectro de absorción IR de la preparación obtenida a partir de la muestra de

prueba, previamente secada bajo las condiciones especificadas para el Estándar de Referencia correspondiente, a menos que se especifique algo diferente, o que el Estándar de Referencia se emplee sin secar, presenta máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar del Estándar de Referencia USP correspondiente.

Las diferencias que pueden observarse en los espectros así obtenidos a veces se atribuyen a la presencia de polimorfos, lo cual no es siempre aceptable (ver *Procedimiento en Espectrofotometría y Dispersión de Luz* (851)). Por lo tanto, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, continuar del siguiente modo. Si aparece una diferencia en los espectros IR del analito y del estándar, disolver porciones iguales de la muestra de prueba y del Estándar de Referencia en volúmenes iguales de un disolvente apropiado, evaporar la solución hasta sequedad en envases similares, bajo condiciones idénticas, y repetir la prueba con los residuos.

#### ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA

La referencia (197U) en una monografía significa que una solución de prueba y una Solución Estándar se examinan espectrofotométricamente, en celdas de 1 cm, sobre el intervalo espectral de 200 nm a 400 nm, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

Disolver una porción de la sustancia que se está examinando en el Medio especificado para obtener una solución de prueba que tenga la concentración especificada en la monografía para *Solución*. En forma similar, preparar una Solución Estándar que contenga el Estándar de Referencia USP correspondiente.

Registrar y comparar los espectros obtenidos concomitantemente para la solución de prueba y la Solución Estándar. Calcular los cocientes de absorptividad y/o absorbancia si estos criterios están incluidos en una monografía individual. A menos que se especifique algo diferente, las absorbancias indicadas para estos cálculos son aquellas medidas a la absorbancia máxima, aproximadamente a la longitud de onda especificada en la monografía individual. Cuando la absorbancia se deba medir aproximadamente a la longitud de onda especificada en lugar de la máxima absorbancia, las abreviaturas (min) y (sh) se utilizan para indicar un mínimo y un hombro (shoulder), respectivamente, en un espectro de absorción. Los requisitos se cumplen si los espectros de absorción UV de la solución de prueba y de la Solución Estándar presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda y los cocientes de absorptividad y/o absorbancia están dentro de los límites especificados.

### <201> PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN POR CROMATOGRFÍA EN CAPA DELGADA

#### PROCEDIMIENTO GENERAL

El procedimiento descrito a continuación tiene como fin verificar la identificación de muchos fármacos farmacopeicos y de sus formas farmacéuticas correspondientes.

Preparar una solución de prueba según las indicaciones de la monografía individual correspondiente. En una placa para cromatografía en capa delgada adecuada, recubierta con una capa de mezcla de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm (ver *Cromatografía* (621)), aplicar, en una línea paralela al borde y aproximadamente a 2 cm, 10 µL de esta solución y 10 µL de una Solución estándar, preparada a partir del Estándar de Referencia USP del fármaco que se quiere identificar, en el mismo disolvente y a la misma concen-

**ANEXO No. 5**  
**APARTADO (701) DESINTEGRACIÓN**

monografía individual correspondiente. La temperatura del picnómetro de gases debe estar entre 15° y 30° y no debe variar en más de 2° durante el curso de la medición. Cargar la celda de prueba con la sustancia en análisis que se ha preparado según la monografía individual correspondiente. Secar la sustancia en análisis, cuando se indica (699D), según se describe en *Pérdida por secado* en la monografía correspondiente, a menos que se especifiquen otras condiciones de secado en la prueba de *Densidad de sólidos* de la monografía. Cuando se indica (699U), la sustancia en análisis se emplea sin secar. Emplear una cantidad de polvo recomendada en el manual operativo para el picnómetro. Seleccionar la celda de prueba del picnómetro y purgar el sistema del picnómetro con el gas de prueba según el procedimiento indicado en las instrucciones de funcionamiento del fabricante. Si la muestra debe desgasificarse al vacío, seguir las recomendaciones de las monografías individuales correspondientes y las instrucciones del manual operativo del picnómetro.

La secuencia de medición anterior describe el procedimiento para el picnómetro de gases que aparece en la *Figura 1*. Si el picnómetro tiene una operación o construcción diferentes, del que se muestra en la *Figura 1*, seguir el procedimiento operativo indicado en el manual de uso del picnómetro.

Repetir la secuencia de medición para la misma muestra de polvo hasta que las mediciones consecutivas del volumen de muestra,  $V_s$ , no difieran en más del 0,2%. Descargar la celda de la prueba y medir el peso final de polvo,  $w$ . Calcular la densidad picnométrica,  $\rho$ , de la muestra según la *Ecuación 2*.

## {701} DESINTEGRACIÓN

Este capítulo general está armonizado con los textos correspondientes de la *Farmacopea Europea* y/o la *Farmacopea Japonesa*. Los textos de estas farmacopeas son por lo tanto intercambiables y en lugar de este capítulo general, se pueden usar los métodos de la *Farmacopea Europea* y/o la *Farmacopea Japonesa* para demostrar el cumplimiento de los requisitos. Estas farmacopeas se han comprometido a no realizar ningún cambio unilateral a este capítulo armonizado.

Las partes del texto de este capítulo general que son texto USP nacional y, por lo tanto, no forman parte del texto armonizado, están indicadas con símbolos (\*, †) para especificar este hecho.

Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales que se presentan a continuación. \*Se requiere el cumplimiento con los límites de *Desintegración* establecidos en las monografías individuales excepto cuando la etiqueta indica que las tabletas o cápsulas están destinadas para su uso en trociscos o para ser masticadas o están diseñadas como formas farmacéuticas de liberación prolongada o formas farmacéuticas de liberación retardada. Determinar el tipo de unidades que se deben someter a prueba según lo que indique el etiquetado o por observación y aplicar el procedimiento correspondiente a o a las unidades de dosificación. †

A los efectos de esta prueba, la desintegración no implica la disolución completa de la unidad ni de su ingrediente activo. Se define como desintegración completa al estado en el cual los residuos de la unidad, excepto la cubierta insoluble de una cápsula o los fragmentos del recubrimiento insoluble, que permanezcan en el tamiz del aparato de prueba o se adhieran a la superficie inferior del disco, constituyen una masa blanda sin un núcleo firme y palpable.

### APARATO

El aparato consta de un montaje de canastilla-gradilla, un vaso de precipitados bajo de 1000 mL, con una altura entre 138 mm y 160 mm y con un diámetro interno de 97 mm a 115 mm para el líquido de inmersión, una disposición termostática para calentar el líquido entre 35° y 39° y un dispositivo para elevar y sumergir la canastilla

en el líquido de inmersión a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto recorriendo una distancia de no menos de 53 mm y no más de 57 mm. El volumen del líquido en el recipiente es tal que en el punto más alto del recorrido ascendente, la malla de alambre permanece al menos 15 mm por debajo de la superficie del líquido y desciende a no menos de 25 mm desde el fondo del recipiente en el recorrido descendente. En ningún momento debe quedar sumergida la parte superior del montaje de canastilla-gradilla. El tiempo requerido para el recorrido ascendente es igual al tiempo del recorrido descendente y el cambio de sentido se produce en una transición suave y no un movimiento abrupto. El montaje de canastilla-gradilla se mueve verticalmente a lo largo de su eje. No hay un movimiento horizontal significativo ni un movimiento del eje que no sea vertical.

**Montaje de Canastilla-Gradilla**—El montaje de canastilla-gradilla consiste en seis tubos transparentes abiertos en sus extremos, de  $77,5 \pm 2,5$  mm de longitud cada uno, con un diámetro interno de aproximadamente 20,7 mm a 23 mm y una pared de 1,0 mm a 2,8 mm de espesor; los tubos están sostenidos en posición vertical por dos placas, de 88 mm a 92 mm de diámetro y de 5 mm a 8,5 mm de espesor cada una, con seis orificios de 22 mm a 26 mm de diámetro cada uno, equidistantes del centro de la placa y equidistantes entre sí. Debajo de la superficie de la placa inferior, se fija una tela de alambre de acero inoxidable tramado que posee una trama cuadrada simple con aberturas de 1,8 mm a 2,2 mm y con un diámetro de alambre de 0,57 mm a 0,66 mm. Las piezas del aparato se arman y se sostienen rígidamente por medio de tres pernos que pasan a través de las dos placas. Se proporciona un medio adecuado para suspender el montaje de canastilla-gradilla del dispositivo de ascenso y descenso, utilizando un punto de su eje.

El diseño del montaje de canastilla-gradilla se puede variar de alguna forma, siempre que se mantengan las especificaciones para los tubos de vidrio y el tamaño del tamiz de la malla. El montaje de canastilla-gradilla se ajusta a las dimensiones que se encuentran en la *Figura 1*.

**Discos**—El uso de discos está permitido exclusivamente cuando está especificado o autorizado \* en la monografía. Si se especifica en la monografía individual, † cada tubo presenta un disco cilíndrico de  $9,5 \pm 0,15$  mm de espesor y  $20,7 \pm 0,15$  mm de diámetro. El disco está hecho de un material plástico transparente adecuado, con un peso específico entre 1,18 y 1,20. Cinco orificios paralelos de  $2 \pm 0,1$  mm se extienden entre los extremos del cilindro. Uno de los orificios está centrado en el eje cilíndrico. Los otros orificios están centrados a  $6 \pm 0,2$  mm del eje en líneas imaginarias perpendiculares al eje y paralelas entre sí. Se cortan cuatro planos idénticos de forma trapezoidal en la pared del cilindro, casi perpendiculares a los extremos del cilindro. La forma trapezoidal es simétrica; sus lados paralelos coinciden con los extremos del cilindro y son paralelos a una línea imaginaria que conecta los centros de dos orificios adyacentes de 6 mm desde el eje cilíndrico. El lado paralelo del trapecioide en la parte inferior del cilindro tiene un largo de  $1,6 \pm 0,1$  mm y sus bordes inferiores se encuentran a una profundidad de  $1,6 \pm 0,1$  mm de la circunferencia del cilindro. El lado paralelo del trapecioide en la parte superior del cilindro tiene un largo de  $9,4 \pm 0,2$  mm y su centro se encuentra a una profundidad de  $2,6 \pm 0,1$  mm de la circunferencia del cilindro. Todas las superficies del disco son lisas. Si se especifica el uso de discos \* en la monografía individual, † agregar un disco a cada tubo y hacer funcionar el aparato según se indica en el *Procedimiento*. Los discos se ajustan a las dimensiones que se encuentran en la *Figura 1*.

### PROCEDIMIENTO

**\*Tabletas Sin Cubierta**—Colocar 1 unidad de dosificación en cada uno de los seis tubos de la canastilla y, si se indica, agregar un disco. Hacer funcionar el aparato, usando \*agua o † el medio especificado como el líquido de inmersión; mantener a  $37 \pm 2^\circ$ . Al final

<sup>1</sup>El uso de detección automática empleando discos modificados está permitido cuando se especifica o se autoriza el uso de discos. Tales discos deben cumplir con los requisitos de densidad y dimensión que se proporcionan en este capítulo.

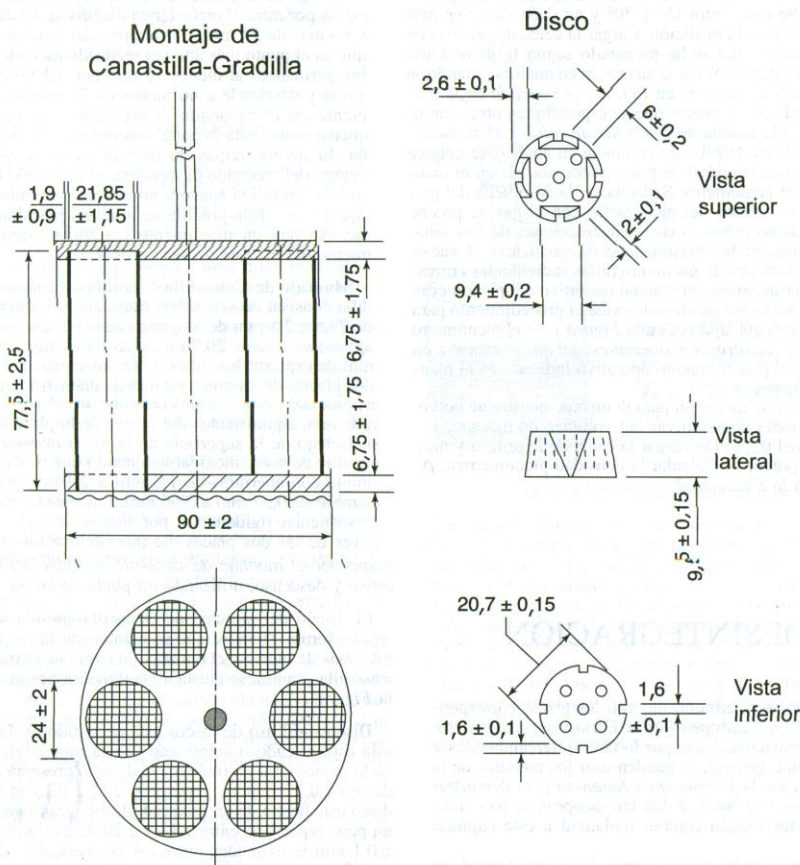


Figura 1. Aparato de desintegración. (Todas las dimensiones están expresadas en mm.)

del tiempo especificado \*en la monografía,\* levantar la canastilla del líquido y observar las tabletas: todas las tabletas se han desintegrado completamente. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales. El requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas.

**\*Tabletas Con Cubierta Simple**—Aplicar la prueba de *Tabletas Sin Cubierta*, haciendo funcionar el aparato durante el tiempo especificado en la monografía individual.

**Tabletas de Liberación Retardada (Recubrimiento Entérico)**—Colocar 1 tableta en cada uno de los seis tubos de la canastilla y, si la tableta tiene una cubierta externa de azúcar soluble, sumergir la canastilla en agua a temperatura ambiente durante 5 minutos. Poner el aparato en funcionamiento utilizando fluido gástrico simulado SR a  $37 \pm 2^\circ$  como el líquido de inmersión. Al cabo de 1 hora de inmersión en el fluido gástrico simulado SR, levantar la canastilla y observar las tabletas: las tabletas no muestran signos de desintegración, resquebrajamiento o ablandamiento. Poner el aparato en funcionamiento utilizando fluido intestinal simulado SR a  $37 \pm 2^\circ$  como líquido de inmersión, durante el tiempo especificado en la monografía. Sacar la canastilla del líquido y observar las tabletas: todas las tabletas se desintegran completamente. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 del total de 18 tabletas analizadas se desintegran completamente.

**Tabletas Bucles**—Aplicar la prueba para *Tabletas Sin Cubierta*. Después de 4 horas, sacar la canastilla del líquido y observar

las tabletas: todas las tabletas se han desintegrado. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 del total de 18 tabletas analizadas se desintegran completamente.

**Tabletas Sublinguales**—Aplicar la prueba para *Tabletas Sin Cubierta*. Al final del tiempo especificado en la monografía individual: todas las tabletas se han desintegrado. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 del total de 18 tabletas analizadas se desintegran completamente.

**Cápsulas de Gelatina Dura**—Aplicar la prueba para *Tabletas Sin Cubierta*. Fijar a la superficie de la placa superior del montaje de canastilla-gradilla, una tela de alambre que se pueda desprender, que tenga una trama cuadrada simple con aberturas de 1,8 mm a 2,2 mm y con un diámetro de alambre de 0,60 mm a 0,655 mm, según se describe en *Montaje de Canastilla-Gradilla*. Observar las cápsulas dentro del tiempo especificado en la monografía individual: todas las cápsulas se han desintegrado excepto los fragmentos de las cubiertas. Si 1 ó 2 cápsulas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 cápsulas adicionales: no menos de 16 del total de 18 cápsulas analizadas se desintegran completamente.

**Cápsulas de Gelatina Blanda**—Proceder según se indica en *Cápsulas de Gelatina Dura*.



**ANEXO No. 6**  
**APARTADO (1216) FRIABILIDAD DE TABLETAS**

## DEFINICIÓN DE LOTES Y SELECCIÓN DE MUESTRAS PARA PRUEBAS DE ESTERILIDAD

Los artículos pueden esterilizarse terminalmente en una cámara o mediante un proceso continuo. En el proceso de la cámara, varios artículos se esterilizan simultáneamente en condiciones controladas—por ejemplo, en autoclave a vapor—de tal forma que para los fines de la prueba de esterilidad se considera que el lote está constituido por el contenido de una sola cámara. En el proceso continuo, los artículos se esterilizan individualmente y en forma consecutiva (por ejemplo, mediante exposición a radiación de haz electrónico), de forma tal que se considera que el lote no supera el número de artículos similares sometidos a esterilización uniforme durante un período no mayor de 24 horas.

Para llenados asépticos, el término "operación de llenado" describe un grupo de envases finales, idénticos en todos los aspectos, que han sido llenados asépticamente con el mismo producto proveniente del mismo material a granel en un período que no exceda 24 horas consecutivas sin interrupciones o cambios que afecten la integridad de la unidad de llenado. Los elementos probados deben ser representativos de cada unidad de llenado y deben seleccionarse a intervalos apropiados durante toda la operación de llenado. Si para un solo lote se emplean más de tres máquinas de llenado, ya sea que tenga cada una de ellas una única estación o múltiples estaciones de llenado, se debe probar un mínimo de 20 envases llenos (no menos de 10 por cada medio) para cada máquina de llenado, pero por lo general el número total no excede de 100 envases.

Para lotes pequeños, en el caso de llenado aséptico o esterilización terminal, si el número de envases terminados en el lote está entre 20 y 200, generalmente se prueba alrededor del 10% de los envases. Si el número de envases finales en el lote es 20 o menos, se deben probar no menos de 2 de estos envases.

### Desempeño, Observación e Interpretación

La instalación para la prueba de esterilidad debe ser tal que no represente un riesgo microbiano mayor para los artículos de prueba que el riesgo existente en una instalación de producción con procesamiento aséptico. El procedimiento de prueba de esterilidad debe realizarse por personas altamente capacitadas en técnicas asépticas. Se deben archivar los registros del desempeño de estas personas en estas pruebas.

La extensa manipulación aséptica necesaria para llevar a cabo la prueba de esterilidad puede dar como resultado una probabilidad de contaminación no relacionada con el producto del orden de  $10^{-3}$ , que es similar a la eficacia general de una operación aséptica y comparable con la probabilidad de supervivencia microbiana de artículos procesados asépticamente. Esta probabilidad es significativamente mayor que el nivel atribuido generalmente a un proceso de esterilización terminal, es decir, 1 en 1 millón o una probabilidad de supervivencia microbiana de  $10^{-6}$ . Periódicamente se deben emplear artículos que se sabe que son estériles como controles negativos para confirmar la confiabilidad del procedimiento de prueba. De preferencia, los técnicos que llevan a cabo la prueba no deben saber que están probando controles negativos. En estas pruebas es deseable una frecuencia de falsos positivos que no exceda el 2%.

Para artículos procesados asépticamente, estos hechos apoyan el uso rutinario de la prueba presentada en *Pruebas de Esterilidad* (71) o de una más compleja. La documentación de producción y validación debe ser aceptable y estar completa. Sin embargo, para productos esterilizados terminalmente, la menor probabilidad de supervivencia microbiana puede permitir el uso de una prueba menos extensa que el procedimiento farmacopeico especificado en *Pruebas de Esterilidad* (71), o incluso eliminar la necesidad de realizar una prueba. Esta confiabilidad adicional de garantía de esterilidad de la esterilización terminal depende de un proceso validado y documentado adecuadamente. La prueba de esterilidad por sí sola no es suficiente.

**Interpretación de las Pruebas de Control de Calidad**—La responsabilidad general de la operación de una unidad de pruebas y la interpretación de los resultados de las pruebas para decidir la aceptación o rechazo de un lote debe estar en manos de personas con

capacitación formal apropiada en microbiología, conocimientos de esterilización industrial y conocimiento de conceptos estadísticos para el muestreo. Estas personas deben también estar capacitadas en el programa de control ambiental de la unidad de prueba para asegurar que la calidad microbiológica del aire y de las superficies críticas de trabajo sean uniformemente aceptables.

Las pruebas de esterilidad de control de calidad (ya sea según la prueba final oficial o pruebas modificadas) pueden llevarse a cabo en dos etapas separadas para descartar falsos positivos. *Primera Etapa*. Independientemente del plan de muestreo empleado, si no se encuentra evidencia de crecimiento microbiano, los resultados de la prueba pueden interpretarse como indicativos de ausencia de contaminación intrínseca del lote.

Si se encuentra crecimiento microbiano, proceder con la *Segunda Etapa* (a menos que la prueba de *Primera Etapa* pueda invalidarse). La evidencia para invalidar una prueba de *Primera Etapa* a fin de repetirla como prueba de *Primera Etapa* puede obtenerse revisando el ambiente y los registros correspondientes de la prueba. El hallazgo de crecimiento microbiano en controles negativos no debe considerarse razón suficiente para invalidar una prueba de *Primera Etapa*. Al proceder con la *Segunda Etapa*, particularmente cuando se depende de los resultados de la prueba para liberar el lote, iniciar y documentar al mismo tiempo una revisión de todos los registros aplicables de producción y control. En esta revisión se deben considerar los siguientes puntos: (1) revisión de los registros de control del ciclo de esterilización validado aplicable al producto, (2) historial de pruebas de esterilidad relacionadas con el producto específico para muestras terminadas y en proceso, así como registros de esterilización del equipo de apoyo, envases, tapones y componentes estériles, si existen, y (3) datos de control ambiental, incluyendo los obtenidos del llenado de medios, placas de exposición, registros de filtración y cualquier registro de higienización y los registros de control microbiano de los operadores, batas, guantes y prácticas de vestimenta.

Si se encuentra una falla en cualquier punto de la revisión anterior, el perfil microbiológico actual del producto debe compararse con el perfil histórico conocido para detectar posibles cambios. Los registros deben verificarse concomitantemente para detectar posibles cambios en la fuente de los componentes del producto o en los procedimientos de fabricación que podrían estar contribuyendo a la contaminación. Dependiendo de los hallazgos, y en casos extremos, puede ser necesario considerar la revalidación completa del proceso de fabricación. Para la *Segunda Etapa*, no es posible especificar un número dado de muestras para prueba. Es común seleccionar el doble del número especificado para la *Primera Etapa* en *Pruebas de Esterilidad* (71), u otro número que se considere conveniente. Los volúmenes mínimos probados de cada muestra, los medios y los períodos de incubación son los mismos que los indicados para la *Primera Etapa*.

Si no se encuentra crecimiento microbiano en la *Segunda Etapa* y la revisión documentada de los registros correspondientes, así como la investigación del producto, no sustenta la posibilidad de contaminación intrínseca, es posible que el lote cumpla con los requisitos de una prueba de esterilidad. Si se encuentra crecimiento, el lote no cumple con los requisitos de la prueba. Como se indicó para la prueba de *Primera Etapa*, la prueba de *Segunda Etapa* puede invalidarse de la misma forma si existe la evidencia correspondiente, en cuyo caso se repite como prueba de *Segunda Etapa*.

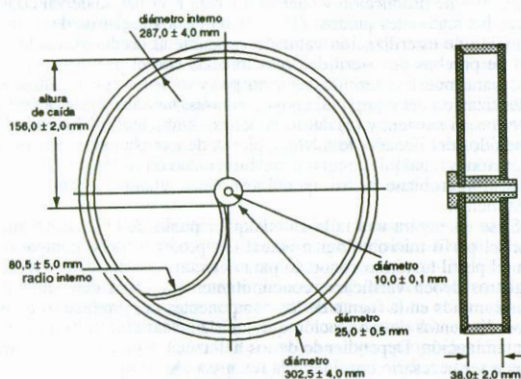
## (1216) FRIABILIDAD DE TABLETAS

Este capítulo de información general ha sido armonizado con los textos correspondientes de la *Farmacopea Europea* y de la *Farmacopea Japonesa*. Los textos armonizados de estas tres farmacopeas son por lo tanto intercambiables y en lugar de este método del capítulo de información general de la *Farmacopea de los Estados Uni-*

dos, se pueden usar los métodos de la *Farmacopea Europea* y/o de la *Farmacopea Japonesa* para demostrar el cumplimiento con los requisitos. Estas farmacopeas se han comprometido a no realizar ningún cambio unilateral a este capítulo armonizado.

Este capítulo ofrece pautas para la determinación de la friabilidad de tabletas comprimidas y sin cubierta. El procedimiento de prueba presentado en este capítulo es aplicable en general a la mayoría de tabletas comprimidas. La medición de la friabilidad de tabletas complementa otras mediciones de resistencia física tales como la fuerza de ruptura de las tabletas.

Usar un tambor\* de polímero sintético transparente, con un diámetro interno entre 283 y 291 mm y una profundidad entre 36 y 40 mm, que tenga superficies internas pulidas y que sufra acumulación de estática mínima (ver figura de un aparato típico). Un lado del tambor es desmontable. Las tabletas dan vuelcos en cada vuelta del tambor por medio de una proyección curvada, que tiene un radio interno entre 75,5 y 85,5 mm y que se extiende desde el medio del tambor hacia la pared exterior. El diámetro externo del anillo central mide entre 24,5 y 25,5 mm. El tambor está sujeto al eje horizontal de un dispositivo que rota a  $25 \pm 1$  rpm. De esta manera, en cada vuelta las tabletas ruedan o se deslizan y chocan contra la pared del tambor o entre ellas.



Aparato para Determinar la Friabilidad de las Tabletass

Para tabletas con un peso unitario igual o menor a 650 mg, tomar una muestra de tabletas enteras correspondiente lo más cercano posible a 6,5 g. Para tabletas con un peso unitario mayor de 650 mg, tomar una muestra de 10 tabletas enteras. Debe quitarse el polvo de las tabletas cuidadosamente antes de realizar la prueba. Pesar con exactitud la muestra de tabletas y colocarla en el tambor. Hacer girar el tambor 100 veces y retirar las tabletas. Quitar el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y pesar con exactitud.

Generalmente, la prueba se realiza una vez. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotas en la muestra de tabletas después de la prueba, la muestra no ha pasado la prueba. Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor esperado, debe repetirse la prueba dos veces y determinar la media de las tres pruebas. Para la mayoría de los productos se considera aceptable una pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1,0%.

Si el tamaño o la forma de las tabletas causa una rotación irregular, ajustar la base del tambor de modo que forme un ángulo de aproximadamente  $10^\circ$  con el eje horizontal y las tabletas no se atasquen cuando quedan una junto a otra, lo que evita que caigan libremente.

Las tabletas efervescentes y las tabletas masticables pueden tener especificaciones diferentes en cuanto a la friabilidad. En el caso de las tabletas higroscópicas, se requiere un ambiente de humedad controlada apropiado para la prueba.

\*Se puede obtener un aparato, que cumpla con estas especificaciones, de proveedores de laboratorios como VanKel Technology Group, 13000 Weston Parkway, Cary, NC 27513, o de Erweka Instruments, Inc., 56 Quirk Road, Milford, CT 06460.

Para realizar la prueba con múltiples muestras a la vez, se permite también el uso de tambores con dos proyecciones o un aparato con más de un tambor.

## (1217) FUERZA DE RUPTURA DE LAS TABLETAS

### INTRODUCCIÓN

Como sistemas de administración de agentes farmacéuticos, las tabletas se encuentran en una gran variedad de presentaciones, tales como tabletas de desintegración rápida, de desintegración lenta, erosionables, masticables y de disolución bucal. Cada una de estas presentaciones exige ciertas condiciones para la unión, estructura e integridad de la matriz comprimida. Las tabletas deben ser capaces de resistir los rigores de la manipulación y transporte en la planta de fabricación, en el sistema de distribución del medicamento y, ya en el mercado, en manos de los usuarios finales (pacientes/consumidores). Los procesos de fabricación como el recubrimiento, el envasado y la impresión pueden implicar un estrés considerable que las tabletas deben estar en condiciones de soportar. Por esas razones, la resistencia mecánica de las tabletas reviste una importancia considerable y es un factor que se mide en forma rutinaria. La resistencia de la tableta sirve a la vez como criterio para conducir el desarrollo del producto y como una especificación de control de calidad.

Una prueba empleada con frecuencia para medir la capacidad de las tabletas para resistir fuerzas mecánicas consiste en ponerlas a rotar en un cilindro rotatorio con el fin de determinar su resistencia a las desportilladuras y a la abrasión de su superficie. El porcentaje de pérdida de peso después de la rotación se conoce como *friabilidad* de las tabletas. Los métodos estandarizados y el equipo para probar la friabilidad se describen en el capítulo general *Friabilidad de Tabletass* (1216).

Otra medida de la integridad mecánica de las tabletas es su *fuerza de ruptura*, que es la fuerza requerida para que se fracturen (ej., se rompan) en un plano específico. Por lo general las tabletas se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve para aplicar suficiente fuerza a la tableta hasta ocasionar su fractura. En caso de tabletas convencionales redondas (de corte transversal circular), la carga ocurre a través del diámetro (lo que se llama en ocasiones carga diametral) y la fractura ocurre en ese plano.

En la literatura farmacéutica, la fuerza de ruptura de las tabletas se conoce comúnmente como *dureza*; sin embargo, el uso de este término se presta a confusiones. En la ciencia de materiales, el término *dureza* se refiere a la resistencia de una superficie a la penetración o la hendidura con un indentador pequeño. El término *resistencia a la rotura* se usa también con frecuencia para describir la resistencia de las tabletas a la aplicación de una carga de compresión. Aunque este término describe la verdadera naturaleza de la prueba con más exactitud que el término *dureza*, pareciera implicar que las tabletas se trituraron durante la prueba, lo cual a menudo no es el caso. Más aún, el término *resistencia* en esta aplicación podría cuestionarse, porque en física se usa con frecuencia para describir una tensión (ej., resistencia a la tracción). Por lo tanto, se prefiere el término *fuerza de ruptura*, que se usará en la presente discusión.

### DETERMINACIONES DE LA FUERZA DE RUPTURA DE LAS TABLETAS

Los dispositivos de medición usados anteriormente eran, en general, manuales. Por ejemplo, el medidor de dureza Monsanto (o Stokes) comprimía las tabletas entre dos mordazas por medio de un tornillo y calibre de resorte. En el medidor de dureza Pfizer, la tableta se montaba verticalmente y se apretaba en un dispositivo que

**ANEXO No. 7**  
**PREPARACIÓN DEL REACTIVO HCl 0.02 N (MEDIO DE DISOLUCIÓN)**

## **PREPARACIÓN DEL REACTIVO HCl 0.02 N (MEDIO DE DISOLUCIÓN)**

### **REACTIVOS, CRISTALERIA Y EQUIPO**

Reactivos:

Acido clorhídrico concentrado al 37% p/p. Grado reactivo ACS. 1.67mL.

Agua destilada cantidad necesaria para preparar: 1000.0mL

Cristalería:

1 Beaker de 100 mL.

1 Beaker de 250 mL.

1 Agitador de vidrio

1 Balón volumétrico 1000.0 mL.

1 Pipeta Mohr de 5.0 mL

Equipo:

Cámara de Gases.

### **CÁLCULOS**

Para preparar la solución de acido clorhídrico 0.02 N se utiliza la definición de normalidad.

## **PREPARACIÓN DEL REACTIVO HCl 0.02 N (MEDIO DE DISOLUCIÓN)**

$$N = \frac{g_{\text{HCl}}}{PE_{\text{HCl}} \times V}$$

$$g_{\text{HCl}} = N \times PE_{\text{HCl}} \times V$$

$$g_{\text{HCl}} = 0.02 \frac{\text{Eq}}{\text{L}} \times 36.46 \frac{\text{g}}{\text{Eq}} \times 1\text{L}$$

$$g_{\text{HCl}} = 0.7292\text{g}$$

$$PE = \frac{PM_{\text{HCl}}}{H^{\oplus}}$$

$$PE = \frac{36.46 \frac{\text{g}}{\text{Mol}}}{1 \frac{\text{Eq}}{\text{Mol}}}$$

$$PE = 36.46 \frac{\text{g}}{\text{Eq}}$$

Las condiciones de el ácido son 37% p/p de pureza y densidad 1.18 g/mL.

$$37.0 \text{ g de HCl} \quad \text{—————} \quad 100.0 \text{ g de HCl}$$

$$0.7292 \text{ g de HCl} \quad \text{—————} \quad X$$

$$X = 1.9708 \text{ g de HCl concentrado al 37\%}$$

Usando la densidad para obtener el volumen correspondiente a la masa.

$$\rho = \frac{m}{v}$$

$$v = \frac{m}{\rho}$$

$$v = \frac{1.971\text{g}}{1.18 \text{ g/mL}}$$

$$v = 1.6701\text{mL}$$

Preparar 1 litro de HCl 0.02 N, se miden 1.67 mL de HCl concentrado al 37%

### PREPARACIÓN DEL REACTIVO HCl 0.02 N (MEDIO DE DISOLUCIÓN)

## **TÉCNICA DE PREPARACIÓN.**

Colocar sobre un baño de hielo un balón volumétrico de capacidad de 1000.0 mL, con aproximadamente 500 mL de agua destilada (usando cámara de gases).

Medir 1.67mL de ácido clorhídrico concentrado con un 37% p/p de pureza en una pipeta mohr con capacidad de 5.0 mL.

Adicionar el Ácido Clorhídrico poco a poco por las paredes del balón; y mezclar.

Aforar a volumen a temperatura ambiente.

Homogenizar.

Envasar en frasco de vidrio con tapón de baquelita.

Etiquetar.

## **ESPECIFICACIÓN DE REACTIVO**

**Ácido Clorhídrico, HCl-36.46**—Use grado reactivo ACS. <sup>(4)</sup>

**ANEXO No. 8**  
**REACTIVOS, MATERIAL Y EQUIPO, UTILIZADOS PARA LA PRUEBA**  
**DE DISOLUCIÓN Y PERFIL DE DISOLUCIÓN**



## **REACTIVOS, MATERIAL Y EQUIPO, UTILIZADOS PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN**

### Reactivos

7000.0 mL Ácido Clorhídrico 0.02 N.

### Material

6 Jeringas de 10.0 mL (Enumerados del 1 al 6)

6 Embudos de Vidrio (Enumerados del 1 al 6)

6 Papeles Filtros Whatman con poro N° 42

6 Beakers de 30 mL (Enumerados del 1 al 6)

2 Balones Volumétricos de 100.0 mL

1 Pipeta Volumétrica de 10.0 mL

### Equipo

Disolutor; Marca: Hanson Research; Modelo: SR6; Serie: N° 0796-1074 (VER ANEXO No. 14 y ANEXO No. 15).

### Cronómetro

Balanza Analítica; Marca: Sartorius; Modelo: LA230S; Serie: 15409940 (VER ANEXO No. 14 y ANEXO No. 16).

Espectrofotómetro UV – VIS; Marca: Perkin Elmer; Modelo: Lambda 40; Serie: N° 101N0022304 (VER ANEXO No. 4 y ANEXO No. 14).

Agitador magnético (VER ANEXO No. 14).

## **REACTIVOS, MATERIAL Y EQUIPO UTILIZADOS PARA LA PRUEBA DE PERFIL DE DISOLUCIÓN**

### Reactivos

18,000 mL Ácido Clorhídrico 0.02 N.

### Material

30 Jeringas de 10.0 mL (Enumerados del 1 al 30)

30 Embudos de Vidrio (Enumerados del 1 al 30)

30 Papeles Filtros Whatman con poro N° 42

30 Beakers de 30 mL (Enumerados del 1 al 30)

2 Balones Volumétricos de 100.0 mL

1 Pipeta Volumétrica de 10.0 ML

### Equipo

Disolutor; Marca: Hanson Research; Modelo: SR6; Serie: N° 0796-1074 (VER ANEXO No. 14 y No. 15).

### Cronómetro

Balanza Analítica; Marca: Sartorius; Modelo: LA230S; Serie: 15409940 (VER ANEXO No. 14 y No. 16).

Espectrofotómetro UV – VIS; Marca: Perkin Elmer; Modelo: Lambda 40; Serie: N° 101N0022304 (VER ANEXO No. 4 y No. 14).

Agitador magnético (VER ANEXO No. 14).

**ANEXO No. 9**  
**REACTIVOS, MATERIAL Y EQUIPO UTILIZADO PARA LA PRUEBA**  
**DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO**

## REACTIVOS, MATERIAL Y EQUIPO UTILIZADO PARA LA PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

### Reactivos

Metanol

### Material

- 2 Beakers de 100 mL.
- 1 Embudo de Vidrio.
- 1 Papel Filtro Whatman con poro N° 42
- 1 Beaker de 30 mL.
- 4 Balones Volumétricos de 100.0 mL
- 2 Pipeta Volumétrica de 10.0 mL
- 1 Agitador de Vidrio.

### Equipo

Balanza Analítica; Marca: Sartorius; Modelo: LA230S; Serie: 15409940 (VER ANEXO No. 14 y No. 16).

Espectrofotómetro UV – VIS; Marca: Perkin Elmer; Modelo: Lambda 40; Serie: N° 101N0022304 (VER ANEXO No. 4 y No. 14).

- Agitador magnético (VER ANEXO No. 14).

## **ANEXOS No. 10**

### **SEGURIDAD OCUPACIONAL**

**Guantes.** Se utilizó guantes quirúrgicos de látex sin talco en el interior. Los guantes se colocaron por debajo de los puños de la gabacha, sustituyéndolos frecuentemente por otros cada media hora, y cuando sufran alguna rotura y al finalizar cada sesión de trabajo.

**Gorro.** Se utilizara gorro desechable. Y se sustituirá por otro cuando sea necesario. El gorro deberá colocarse antes de la gabacha.

**Gabachas.** Se usaran gabachas desechables impermeable; con abertura en la parte de detrás, mangas largas y puños elásticos ajustados, impermeable en la parte delantera y en las mangas.

**Mascarilla.** Se usaran mascarillas desechables, sustituyéndolas por otras cuando se requiera o cuando sufran alguna rotura y al finalizar cada sesión de trabajo.

**Gafas.** Se usaran gafas de protección ocular con protectores laterales



**ANEXO No. 12**  
**HOJAS DE CÁLCULO PARA EL FACTOR DE DIFERENCIA**

Prueba: \_\_\_\_\_

Referencia: \_\_\_\_\_

	TIEMPO PRUEBA (T)	1 REFERENCIA (R)	
	↓	↓	$ABS(R - T)$
	↓	↓	$ABS(R - T)$
	↓	↓	$ABS(R - T)$
	↓	↓	$ABS(R - T)$
	↓	↓	$ABS(R - T)$
	↓	↓	$ABS(R - T)$
	↓	↓	$ABS(R - T)$
	↓	↓	$ABS(R - T)$
	↓	↓	$ABS(R - T)$
	$\Sigma$	$\Sigma$	$\Sigma$
SUMATORIA			
PROMEDIO			
S			
CV			
CRITERIO	$CV \leq 20\%$	$CV \leq 20\%$	
MAXIMO			
MINIMO			
F. DE DIFERENCIA T	$\frac{\Sigma Diferencia}{\Sigma R} \times 100$		
CRITERIO	$f1 \leq 15$	$f1 \leq 15$	

**ANEXO No.13**  
**HOJA DE CÁLCULO PARA EL FACTOR DE SIMILITUD**

TIEMPO	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4	TIEMPO 5
REFERENCIA (R)	R	R	R	R	R
PRUEBA (T)	T	T	T	T	T
R-T	(R-T)	(R-T)	(R-T)	(R-T)	(R-T)
(R-T) <sup>2</sup>	(R-T) <sup>2</sup>	(R-T) <sup>2</sup>	(R-T) <sup>2</sup>	(R-T) <sup>2</sup>	(R-T) <sup>2</sup>
P. TIEMPO	1	2	3	4	5
$\sum (R_i - T_i)^2$	(R-T)	(R-T) <sup>2</sup> + (R-T)	(R-T) <sup>2</sup> + (R-T) <sup>2</sup> + (R-T)	(R-T) <sup>2</sup> + (R-T) <sup>2</sup> + (R-T) <sup>2</sup> + (R-T)	(R-T) <sup>2</sup> + (R-T) <sup>2</sup> + (R-T) <sup>2</sup> + (R-T) <sup>2</sup> + (R-T)
$1 + \frac{1}{N} \times \sum (R_i - T_i)^2$					
$1 + \frac{1}{N} \times \sum (R_i - T_i)^{-0.5}$					
$\left[ 1 + \frac{1}{N} \times \sum (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100$					
$f_2 = 50 \times \log \left[ \left[ 1 + \frac{1}{N} \times \sum (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right]$					
<b>CRITERIO</b>	$f_2 \geq 50$	$f_2 \geq 50$	$f_2 \geq 50$	$f_2 \geq 50$	$f_2 \geq 50$



**ANEXO No. 14**  
**EQUIPOS A UTILIZAR EN EL ANÁLISIS**

## ESPECTROFOTÓMETRO ULTRAVIOLETA VISIBLE



Fig No 1: Espectrofotómetro UV – VIS; Marca: Perkin Elmer; Modelo: Lambda 40; Serie: N° 101N0022304

## DISOLUTOR HANSON RESEARCH



Fig No 2: Disolutor; Marca: Hanson Research; Modelo: SR6; Serie: N° 0796-1074

## FRIABILIZADOR



Fig. No 3: Friabilizador, Marca: Electrolab, Modelo: EF-2

## DESINTEGRADOR



Fig. No 4: Desintegrador, Marca: ERWEKA

## AGITADOR MAGNETICO



Fig. No 5: Agitador Magnético, Marca: Corning, Modelo: Multiple Position 5

## BALANZA ANALÍTICA



Fig. No 6: Balanza Analítica; Marca: Sartorius; Modelo: LA230S; Serie:

15409940

**ANEXO No. 15**  
**HOJA DE MANTENIMIENTO DE DISOLUTOR**

# CSE

## COMPANÍA DE SERVICIOS Y EQUIPOS

Urbanización Santa Teresa, Polígono C-2, No. 5  
Santa Tecla, El Salvador, C.A.  
TELS.: 2288-8333 y 2288-8360 FAX: 2287-0828  
E-MAIL: cse-general@telesal.net

Nº 010496

## REPORTE DE SERVICIO

CLIENTE <u>Laboratorios Fardel</u>		FECHA <u>Abril 02 2008</u>
ENCARGADO <u>Lic. Milady de Najera</u>		GARANTIA <input type="checkbox"/>
EQUIPO (S) <u>Disolutor</u>		CONTRATO de SERVICIO <input checked="" type="checkbox"/>
MARCA/MODELO <u>Hanson R. / SR6</u>		SERVICIO A COBRAR <input type="checkbox"/>
No. SERIE <u>72-600-400</u>		INSTALACION <input type="checkbox"/>
No. INVENTARIO		SERVICIO AL CLIENTE <input type="checkbox"/>
		OTROS <input type="checkbox"/>
DIAGNOSTICO <u>Mantenimiento Preventivo</u>		
ACCION		
<ul style="list-style-type: none"><li>- Limpieza interna y externa</li><li>- Revision de tarjetas electronicas</li><li>- Revision de cables y conectores</li><li>- Limpieza del baño de agua</li><li>- Medicion de la velocidad del motor valor nominal = 75.0 RPM +/- 4% valor medido = 75.1 RPM</li><li>- Medicion de la temperatura del agua valor nominal = 37.0 °C +/- 0.5 °C valor leído = 36.8 °C</li><li>- Revision general de funcionamiento</li></ul>		
COMENTARIOS ADICIONALES		MATERIALES UTILIZADOS

ORIGINAL - CLIENTE

  
\_\_\_\_\_  
Por CSE

  
\_\_\_\_\_  
Cliente Aceptado

**ANEXO No. 16**  
**CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DE BALANZA ANALÍTICA**



**SERVICIOS DE CALIBRACIÓN S.A DE C.V.**

---

*CERTIFICADO DE CALIBRACION*

Certificado No.: BAL020528SC

Se refiere a:

Objeto de calibración : Balanza Electrónica

Marca : SARTORIUS  
Tipo : LA 230S  
Número de Serie : 15409940  
Número de identificación : RC-08-05-02  
Capacidad máxima : 230 g  
Escala mínima : 0,0001 g  
Ubicación : Control de Calidad  
Fecha de Calibración : 2008-05-28  
Esta constituido de : 02 páginas

Empresa : LABORATORIOS FARDEL, S.A. de C.V.

Dirección : 1ª Av. Norte y Pje. Glorita, # 412, San Jacinto, San Salvador,  
El Salvador

Condiciones Ambientales : Temperatura 25 °C  
Humedad Relativa 59 %

**Prueba de Excentricidad:** Consiste en determinar los errores que se cometen al no centrar la carga en el plato de la balanza con una carga de aproximadamente 1/3 de la capacidad máxima de la balanza.

Pág. 1/2

**ANEXO No. 17**

**CUADRO DE ABSORBANCIAS, MILIGRAMOS POR TABLETA (MG/TAB) Y PORCENTAJES DISUELTOS OBTENIDOS PARA CADA UNA DE LAS PRUEBAS REALIZADAS Y EJEMPLO DE CÁLCULOS DE RESULTADOS.**



**CUADRO DE ABSORBANCIAS, MILIGRAMOS POR TABLETA (MG/TAB) Y PORCENTAJES DISUELTOS OBTENIDOS PARA CADA UNA DE LAS PRUEBAS REALIZADAS Y EJEMPLO DE CÁLCULOS DE RESULTADOS.**

**CUADRO DE ABSORBANCIAS, MILIGRAMOS POR TABLETA (MG/TAB) Y PORCENTAJE DISUELTO PARA PRUEBA DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTO INNOVADOR L: ER123**

Cuadro No. 24 ABSORBANCIAS DE DISOLUCIÓN PRODUCTO INNOVADOR L: ER123

Absorbancias de disolución Producto Innovador L: ER123				
Nº de Vaso	Peso de muestra (mg)	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	366.8	0.54839	20.98297302	104.9
2	366.2	0.52538	20.10254448	100.5
3	367.5	0.51978	19.88827243	99.4
4	371.9	0.50108	19.17275684	95.9
5	367.9	0.51270	19.61737134	98.1
6	361.9	0.48814	18.67763535	93.4

**$A_{st} = 0.52270$**

**EJEMPLO DE CÁLCULOS PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN EN TABLETAS DE CITRATO DE TAMOXIFENO PRODUCTO INNOVADOR Y GENÉRICO.**

Formula:

$$\text{mg / tab} = \frac{A_{mx} \times C_{st} \times FD}{A_{st} \times 1000}$$

Donde:

$A_{mx}$  = Absorbancia de la Muestra

$A_{st}$  = Absorbancia del Estándar

$C_{st}$  = Concentración del Estándar (en  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Tamoxifeno Base)

FD = Factor de Dilución

1000 = Factor de conversión de  $\mu\text{g}$  a mg

El factor de dilución es 1000 por que no se realizan diluciones, ya que se extraen las muestras directamente de los vasos del disolutor, para realizar las lecturas de las absorbancias.

Entonces:

- Para Producto Innovador Muestra No. 1 (Vaso No. 1)

$$\text{mg / tab} = \frac{0.54839 \times 20.0 \times 1000}{0.52270 \times 1000} = 20.98297302 \text{ mg}$$

- Para Producto Innovador Muestra No. 2 (Vaso No. 2)

$$\text{mg / tab} = \frac{0.52538 \times 20.0 \times 1000}{0.52270 \times 1000} = 20.10254448 \text{ mg}$$

Los mg / tab de las demás muestras tanto para producto innovador y genérico.

Ver tabla de resultados 10, 11, 12 y 13

**Porcentaje Disuelto:**

Formula:

20 mg de Tamoxifeno Base ----- 100.0 %

X mg de Tamoxifeno Base ----- Y %

Donde:

X mg de Tamoxifeno Base es igual a la cantidad de Principio Activo disuelto en 30 minutos, son los mg que se encuentra por medio de la ecuación anterior (mg/tab) y corresponde al Y % disuelto en la Prueba de Disolución.

Entonces:

- Porcentaje para Producto Innovador Muestra No. 1 (Vaso No. 1)

20.0 mg de Tamoxifeno Base ----- 100.0 %

20.98297302 mg de Tamoxifeno Base ----- Y %

Y = 104.9% de Tamoxifeno Base

- Porcentaje para Producto Innovador Muestra No. 2 (Vaso No. 2)

20.0 mg de Tamoxifeno Base ----- 100.0 %

20.10254448 mg de Tamoxifeno Base ----- Y %

Y = 100.5% de Tamoxifeno Base

Los Porcentajes Disueltos de las demás muestras tanto para producto innovador y genérico. Ver tablas de resultados No.10, 11, 12 y 13

Para la aceptación de la prueba de Disolución, se utiliza la tabla de valores de los criterios de aceptación ver cuadro No.1

**CUADROS DE ABSORBANCIAS, MILIGRAMOS POR TABLETA (MG/TAB) Y PORCENTAJE DISUELTO PARA PRUEBA DE DISOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS GENÉRICOS**

Cuadro No.25 ABSORBANCIAS DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

Absorbancias de disolución Producto Genérico L: 70420V4				
Nº de Vaso	Peso de muestra (mg)	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	367.2	0.56595	21.65486895	108.3
2	368.8	0.55239	21.13602449	105.7
3	367.0	0.56234	21.51674000	107.6
4	364.5	0.57015	21.81557299	109.1
5	365.3	0.56896	21.77004018	108.9
6	368.1	0.55905	21.39085518	107.0

**$A_{st} = 0.52270$**

Cuadro No. 26 ABSORBANCIAS DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

Absorbancias de disolución Producto Genérico L: 71458V5				
Nº de Vaso	Peso de muestra (mg)	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	366.8	0.57007	21.81251196	109.1
2	364.5	0.55847	21.36866271	106.8
3	365.8	0.56972	21.79911995	109.0
4	367.4	0.57108	21.85115745	109.3
5	367.2	0.56741	21.71073273	108.6
6	364.6	0.55847	21.36866271	106.8

**$A_{st} = 0.52270$**

Cuadro No. 27 ABSORBANCIAS DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

Absorbancias de disolución Producto Genérico L: 78128V8				
Nº de Vaso	Peso de muestra (mg)	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	364.7	0.56428	21.59096996	108.0
2	367.3	0.55259	21.14367706	105.7
3	367.8	0.57201	21.88674192	109.4
4	365.8	0.56235	21.51712263	107.6
5	366.9	0.57127	21.85842740	109.3
6	366.2	0.55923	21.39774249	107.0

$$A_{st} = 0.52270$$

**CUADROS DE ABSORBANCIAS, MILIGRAMOS POR TABLETA (MG/TAB), PORCENTAJE DISUELTO PARA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE PRODUCTO INNOVADOR Y PRODUCTOS GENÉRICOS Y EJEMPLOS DE CÁLCULOS.**

Cuadro No. 28 ABSORBANCIAS DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO PRODUCTO INNOVADOR L: ER123

Absorbancias de Uniformidad de Contenido del Producto Innovador L: ER123			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.64909	19.25842587	96.3
2	0.66828	19.82779097	99.1
3	0.64613	19.17060301	95.9
4	0.65507	19.43585179	97.2
5	0.62464	18.53299718	92.7
6	0.65018	19.29076605	96.5
7	0.63906	18.96083692	94.8
8	0.53228	19.00830874	95.0
9	0.63519	18.84601447	94.2
10	0.63543	18.85313524	94.3

$$A_{st} = 0.33323$$

## CALCULOS PARA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN TABLETAS DE CITRATO DE TAMOXIFENO

### Miligramos de Tamoxifeno Base por tableta

Se calcula la cantidad en mg, de Tamoxifeno ( $C_{26}H_{29}NO$ ) en las Tabletas tomadas, por la formula:

$$\text{mg de Tamoxifeno Base / tab} = (371,51 / 563,64) (T.C / D) (A_U / A_S)$$

Donde:

371,51 y 563,64 = son los pesos moleculares de Tamoxifeno y Citrato de Tamoxifeno, respectivamente.

T = 20.0 mg de Tamoxifeno por tableta declarada en la etiqueta.

C = 15.0  $\mu\text{g}$  por mL, de ER Citrato de Tamoxifeno USP en la Solución estándar.

D = 20.0  $\mu\text{g}$  por mL, de Tamoxifeno en la solución de la tableta, basada en la cantidad declarada en la etiqueta por Tableta y en el grado de dilución.

$A_U$  y  $A_S$  = son las absorbancias de la Solución de Prueba y de la Solución estándar, respectivamente.

Entonces mg de Tamoxifeno Base por tableta para Producto Innovador:

Para Muestra No. 1

$$\text{mg / tab} = (371.51 / 563.64) (20.0 \times 15.0 / 20.0) (0.64909 / 0.33323)$$

$$\text{mg / tab} = 19.25842587 \text{ mg}$$

Para Muestra No. 2

$$\text{mg / tab} = (371.51 / 563.64) (20.0 \times 15.0 / 20.0) (0.66828 / 0.33323)$$

$$\text{mg / tab} = 19.82779097 \text{ mg}$$

Los mg / tab de las demás muestras tanto para producto innovador y genérico.

Ver tabla de resultados No. 14, 15,16 y 17.

### **Porcentaje de Uniformidad de Contenido**

Formula:

$$20 \text{ mg de Tamoxifeno Base} \text{ ----- } 100.0 \%$$

$$X \text{ mg de Tamoxifeno Base} \text{ ----- } Y \%$$

Donde:

X mg de Tamoxifeno Base es igual a la cantidad de Principio Activo que se encuentra en cada tableta tomada para la prueba de Uniformidad de Contenido, y corresponde al Y %.

Entonces:

Para Producto Innovador Muestra No. 1

$$20 \text{ mg de Tamoxifeno Base} \text{ ----- } 100.0 \%$$

$$19.25842587 \text{ mg de Tamoxifeno Base} \text{ ----- } Y \%$$

$$Y = 96.3\% \text{ de Tamoxifeno Base}$$

Para Producto Innovador Muestra No. 2

20 mg de Tamoxifeno Base ----- 100.0 %

19.82779097 mg de Tamoxifeno Base ----- Y %

Y = 99.1% de Tamoxifeno Base

Los Porcentajes Disueltos de las demás muestras tanto para producto innovador y genérico. Ver cuadro de resultados No. 14, 15, 16 y 17.

### **Desviación Estándar**

Luego se determina la Desviación Estándar (S) por medio de la siguiente ecuación:

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n-1}}$$

Donde:

$X_i$  = Valor de porcentaje individual

$\bar{X}$  = Valor de porcentaje promedio

n = Numero de muestras

Los datos de  $X_i$  y  $\bar{X}$  se encuentran en los cuadros de resultados No. 14, 15, 16 y 17, tanto para Producto Innovador como para Producto Genérico



Entonces para Producto innovador:

$$S = \sqrt{\frac{(96.3-95.6)^2 + (99.1-95.6)^2 + (95.9-95.6)^2 + (97.2-95.6)^2 + (92.7-95.6)^2 + (96.5-95.6)^2 + (94.8-95.6)^2 + (95.0-95.6)^2 + (94.2-95.6)^2 + (94.3-95.6)^2}{10-1}}$$

$$S = 1.8$$

Los datos de desviación estándar se encuentran en los cuadros de resultados No. 14, 15, 16 y 17, tanto para Producto Innovador como para Producto Genérico

### **Coefficiente de Variación**

Se determina el Coeficiente de Variación (CV), por medio de la siguiente ecuación:

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

Donde:

S = Desviación Estándar

$\bar{X}$  = Valor de Porcentaje Promedio

Entonces para Producto innovador:

$$CV = \frac{1.8}{95.6} \times 100$$

$$CV = 1.88$$

Los datos de coeficiente de variación se encuentran en los cuadros de resultados No. 14, 15, 16 y 17, tanto para Producto Innovador como para Producto Genérico

### Valor de Aceptación AV

Crterios			
M (caso1)	$T \leq 101.5$	Si $98.5 \leq \bar{X} \leq 101.5$	$AV = K.S$
		Si $\bar{X} < 98.5$	$AV = 98.5 - \bar{X} + K.S$
		Si $\bar{X} > 101.5$	$AV = \bar{X} - 101.5 + K.S$

### $AV \leq L1 \approx AV \leq 15.0\%$

Entonces para Producto Innovador:

Dato:

$$\bar{X} = 95.6\%$$

Constante de Aceptabilidad (k)

Si  $n = 10$ , Entonces  $k = 2.4$

Si  $n = 30$  Entonces  $k = 2.0$

Criterio a tomar:

$$\bar{X} < 98.5$$

Entonces:

$$AV = 98.5 - \bar{X} + K.S$$

$$AV = 98.5 - 95.6 + (2.4 \times 1.8)$$

$$AV = 7.22 \approx 7.2$$

Cumple con los criterios establecidos  $AV \leq 15.0$

Cuadro No. 29 ABSORBANCIAS DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO  
 PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4

Absorbancias de Uniformidad de Contenido del Producto Genérico L: 70420V4			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.66705	19.79129701	99.0
2	0.65044	19.29848022	96.5
3	0.65818	19.52812513	97.6
4	0.69146	20.51553892	102.6
5	0.68012	20.17908242	100.9
6	0.65344	19.38748987	96.9
7	0.68883	20.43750712	102.2
8	0.74039	21.96728640	109.8
9	0.67437	20.00848058	100.0
10	0.69999	20.76862304	103.8

$$A_{st} = 0.33323$$

Cuadro No. 30 ABSORBANCIAS DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO  
 PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5

Absorbancias de Uniformidad de Contenido del Producto Genérico L: 71458V5			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.68929	20.45115526	102.3
2	0.65085	19.31064487	96.6
3	0.65857	19.53969639	97.7
4	0.69252	20.54698899	102.7
5	0.68104	20.20637871	101.0
6	0.65607	19.46552167	97.3
7	0.68929	20.45115526	102.3
8	0.68293	20.26245479	101.3
9	0.67510	20.03013959	100.2
10	0.68113	20.20904900	101.0

$$A_{st} = 0.33323$$

Cuadro No. 31 ABSORBANCIAS DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO  
 PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8

Absorbancias de Uniformidad de Contenido del Producto Genérico L: 78128V8			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.66990	19.87585619	99.4
2	0.65150	19.32993030	96.6
3	0.65952	19.56788278	97.8
4	0.69203	20.53245075	102.7
5	0.68141	20.21735657	101.1
6	0.65555	19.45009333	97.3
7	0.68976	20.46510011	102.3
8	0.68352	20.27996003	101.4
9	0.67631	20.06604015	100.3
10	0.67024	19.88594395	99.4

**$A_{st} = 0.33323$**

**CUADROS DE ABSORBANCIAS, MILIGRAMOS POR TABLETA (MG/TAB) Y PORCENTAJE DISUELTO PARA PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTO INNOVADOR Y EJEMPLOS DE CALCULOS.**

Cuadro No. 32 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO INNOVADOR L: ER123 (Tiempo 16 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Innovador L: ER123 (Tiempo 16 min)			
Nº de Vaso	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.40835	15.62464129	78.1
2	0.41238	15.7884064	78.9
3	0.40196	15.38014157	76.9
4	0.38103	14.57929979	72.9
5	0.40512	15.50105223	77.5
6	0.41179	15.75626554	78.8
7	0.34861	13.33881768	66.7
8	0.35926	13.7463172	68.7
9	0.35707	13.66252152	68.3
10	0.34588	13.23436005	66.2
11	0.34532	13.21293285	66.1
12	0.35216	13.47465085	67.4

**$A_{st} = 0.52270$**

**Miligramos por Tableta**

Formula:

$$\text{mg / tab} = \frac{A_{mx} \times C_{st} \times \text{FD}}{A_{st} \times 1000}$$

Donde:

$A_{mx}$  = Absorbancia de la Muestra

$A_{st}$  = Absorbancia del Estándar

$C_{st}$  = Concentración del Estándar (en  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Tamoxifeno Base)

FD = Factor de Dilución

1000 = Factor de conversión de  $\mu\text{g}$  a mg

El factor de dilución es 1000 por que no se realizan diluciones, ya que se extraen las muestras directamente de los vasos del disolutor, para realizar las lecturas de las absorbancias.

Entonces para Producto Innovador:

- Para Muestra No. 1 (Vaso No. 1)

$$\text{mg / tab} = \frac{0.40835 \times 20.0 \times 1000}{0.52270 \times 1000} = 15.62464129 \text{ mg}$$

- Para Muestra No. 2 (Vaso No. 2)

$$\text{mg / tab} = \frac{0.41238 \times 20.0 \times 1000}{0.52270 \times 1000} = 15.77884064 \text{ mg}$$

Los mg / tab de las demás muestras tanto para producto innovador y genérico.

Ver tablas de resultados No. 18, 20 y 22.

### **Porcentaje Disuelto:**

Formula:

20.0 mg de Tamoxifeno Base ----- 100.0 %

X mg de Tamoxifeno Base ----- Y %

Donde:

X mg de Tamoxifeno Base es igual a la cantidad de Principio Activo disuelto en 30 minutos, son los mg que se encuentra por medio de la ecuación anterior (mg/tab) y corresponde al Y % disuelto en la Prueba de Disolución.

Entonces para Producto Innovador:

- Porcentaje para Muestra No. 1 (Vaso No. 1)

20.0 mg de Tamoxifeno Base ----- 100.0 %

15.62464129 mg de Tamoxifeno Base ----- Y %

Y = 78.1% de Tamoxifeno Base

- Porcentaje para Muestra No. 2 (Vaso No. 2)

20.0 mg de Tamoxifeno Base ----- 100.0 %

15.77884064 mg de Tamoxifeno Base ----- Y %

Y = 78.9% de Tamoxifeno Base

Los Porcentajes Disueltos de las demás muestras tanto para producto innovador y genérico. Ver tabla de resultados No. 18, 20 y 22

### **Desviación Estándar**

Luego se determina la Desviación Estándar (S) por medio de la siguiente ecuación:

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n-1}}$$

Donde:

$X_i$  = Valor de porcentaje individual

$\bar{X}$  = Valor de porcentaje promedio

n = Numero de muestras

Los datos de  $X_i$  y  $\bar{X}$  se encuentran en la tabla de resultados, para los diferentes tiempos especificados en el perfil de disolución, tanto para Producto Innovador como para Producto Genérico

Entonces para Producto innovador en el tiempo 16 minutos:

$$S = \sqrt{\frac{(78.1 - 72)^2 + (78.9 - 72)^2 + (76.9 - 72)^2 + (72.9 - 72)^2 + (77.5 - 72)^2 + (78.8 - 72)^2 + (66.7 - 72)^2 + (68.7 - 72)^2 + (68.3 - 72)^2 + (66.2 - 72)^2 + (66.1 - 72)^2 + (67.4 - 72)^2}{12 - 1}}$$

$$S = 5.46$$

Los datos de desviación estándar se encuentran en la tabla de resultados No. 18,20 y 22. Para los diferentes tiempos especificados en el perfil de disolución, tanto para Producto Innovador como para Producto Genérico

### **Coeficiente de Variación**

Se determina el Coeficiente de Variación (CV), por medio de la siguiente ecuación:

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

Donde:

S = Desviación Estándar

$\bar{X}$  = Valor de Porcentaje Promedio



Entonces para Producto innovador en el tiempo 16 minutos:

$$CV = \frac{5.46}{72.0} \times 100$$

$$CV = 7.58 \approx 7.6$$

Tomando como criterio de aceptación  $CV \leq 20\%$  para el primer punto (16 min.)  
y  $CV \leq 10\%$  para los puntos 2, 3, 4 y 5 (23, 30, 37 y 44 min.)

Los datos de coeficiente de variación se encuentran en las tablas de resultados No. 18, 20 y 22, para los diferentes tiempos especificados en el perfil de disolución, tanto para Producto Innovador como para Producto Genérico

### **Factor de Diferencia**

Se determina el factor de diferencia ( $f_1$ ), por medio de la siguiente ecuación:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \cdot 100$$

Donde:

$R_t$  = Porcentaje de Principio Activo disuelto del Producto Innovador.

$T_t$  = Porcentaje de Principio Activo disuelto del Producto Genérico.

Los valores de la sumatoria de  $|R_t - T_t|$  y la sumatoria de los valores de  $R_t$ ,

Entonces para Producto Innovador en el tiempo 16 minutos:

$$f_1 = \frac{358.1}{866.5} \cdot 100$$

$$f_1 = 41.32 \approx 41$$

Los datos de factor de diferencia ( $f_1$ ) se encuentran en el cuadro de resultados No. 18, 20 y 22, para los diferentes tiempos especificados en el perfil de disolución, tanto para Producto Innovador como para Producto Genérico

### **Factor de Similitud**

Se determina el factor de similitud ( $f_2$ ), por medio de la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \times \log \left( 1 + \frac{1}{n} \times \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{0.5} \times 100$$

Donde:

$n$  = Numero de muestras empleadas en el perfil de disolución.

$R_t$  = Porcentaje de Principio Activo disuelto del Producto Innovador.

$T_t$  = Porcentaje de Principio Activo disuelto del Producto Genérico.

Los valores de la sumatoria de  $(R_t - T_t)^2$ , ver cuadro de resultados

Entonces para Producto Innovador en el tiempo 16 minutos:

$$f_2 = 50 \times \log \left( 1 + \frac{1}{12} \times 11110.6 \right)^{0.5} \times 100$$

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ (926.8833333)^{0.5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \times \log 3.284637626$$

$$f_2 = 25.82437317 \approx 26$$

Los datos de factor de similitud ( $f_2$ ), se encuentran en el cuadro de resultados No.18, 20 y 22, para los diferentes tiempos especificados en el perfil de disolución, tanto para Producto Innovador como para Producto Genérico

Cuadro No. 33 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO INNOVADOR L: ER123 (Tiempo 23 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Innovador L: ER123 (Tiempo 23 min)			
Nº de Vaso	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.45413	17.37631529	86.9
2	0.49137	18.80122441	94.0
3	0.49574	18.96843314	94.8
4	0.49851	19.07442127	95.4
5	0.49035	18.76219629	93.8
6	0.49251	18.84484408	94.2
7	0.46128	17.64989478	88.2
8	0.49030	18.76028315	93.8
9	0.46935	17.95867610	89.8
10	0.47009	17.98699063	89.8
11	0.51281	19.62158026	98.1
12	0.50552	19.34264396	96.7

$$A_{st} = 0.52270$$

Cuadro No. 34 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO INNOVADOR L: ER123 (Tiempo 30 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Innovador L: ER123 (Tiempo 30 min)			
Nº de Vaso	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.53007	20.28199732	101.4
2	0.52762	20.18825330	100.9
3	0.52491	20.08456093	100.4
4	0.55883	21.38243734	106.9
5	0.54247	20.75645686	103.8
6	0.52409	20.05318538	100.3
7	0.53683	20.54065430	102.7
8	0.53994	20.65965181	103.3
9	0.56373	21.56992539	107.8
10	0.54848	20.98641668	104.9
11	0.53992	20.65888655	103.3
12	0.53873	20.61335374	103.1

**$A_{st} = 0.52270$**

Cuadro No.35 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO INNOVADOR L: ER123 (Tiempo 37 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Innovador L: ER123 (Tiempo 37 min)			
Nº de Vaso	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.50183	19.20145399	96.0
2	0.52621	20.13430266	100.7
3	0.51322	19.63726803	98.2
4	0.54416	20.82112110	104.1
5	0.49096	18.78553664	93.9
6	0.54877	20.99751291	105.0
7	0.52396	20.04821121	100.2
8	0.53285	20.38836809	104.7
9	0.54744	20.94662330	108.1
10	0.56481	21.61124928	106.3
11	0.55590	21.27032715	102.5
12	0.53583	20.50239143	101.9

**$A_{st} = 0.52270$**

Cuadro No. 36 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO INNOVADOR L: ER123 (Tiempo 44 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Innovador L: ER123 (Tiempo 44 min)			
Nº de Vaso	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.51951	19.87794146	99.4
2	0.56709	21.69848862	108.5
3	0.54727	20.94011861	104.7
4	0.54092	20.69714942	103.5
5	0.52643	20.14272049	100.7
6	0.53472	20.45991965	102.3
7	0.56128	21.47618137	107.4
8	0.55232	21.13334609	105.7
9	0.56933	21.78419744	108.9
10	0.56964	21.79605892	108.9
11	0.56999	21.80945093	109.0
12	0.53978	20.65352975	103.3

$$A_{st} = 0.52270$$

**Cuadros de Absorbancias, Miligramos por Tableta (mg/tab) y Porcentaje Disuelto para Perfil de Disolución de Producto Genérico L: 70420V4**

Cuadro No. 37 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4 (Tiempo 16 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 70420V4 (Tiempo 16 min)			
Nº de Vaso	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.53210	20.35967094	101.8
2	0.56393	21.57757796	107.9
3	0.56945	21.78878898	108.9
4	0.55935	21.40233403	107.0
5	0.51444	19.68394873	98.4
6	0.56820	21.74096040	108.7
7	0.47264	18.08456093	90.4
8	0.47491	18.17141764	90.9
9	0.52473	20.07767362	100.4
10	0.56030	21.43868376	107.2
11	0.53829	20.59651808	103.0
12	0.52244	19.99005165	100.0

$$A_{st} = 0.52270$$

Cuadro No. 38 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4 (Tiempo 23 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 70420V4 (Tiempo 23 min)			
Nº de Vaso	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.57336	21.93839679	109.7
2	0.56018	21.43409221	107.2
3	0.56917	21.77807538	108.9
4	0.56814	21.73866463	108.7
5	0.57358	21.94681462	109.7
6	0.56352	21.56189019	107.8
7	0.53940	20.63898986	103.2
8	0.53213	20.36081883	101.8
9	0.52920	20.24870863	101.2
10	0.53009	20.28276258	101.4
11	0.53251	20.37535871	101.9
12	0.53383	20.42586570	102.1

$$A_{st} = 0.52270$$

Cuadro No. 39 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4 (Tiempo 30 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 70420V4 (Tiempo 30 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.56474	21.60857088	108.0
2	0.56293	21.53931509	107.7
3	0.57309	21.92806581	109.6
4	0.57048	21.82819973	109.1
5	0.55034	21.05758561	105.3
6	0.57064	21.83432179	109.2
7	0.55718	21.31930362	106.6
8	0.55745	21.32963459	106.6
9	0.56149	21.48421657	107.4
10	0.54931	21.01817486	105.1
11	0.54711	20.93399656	104.7
12	0.57355	21.94566673	109.7

$$A_{st} = 0.52270$$

Cuadro No. 40 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4 (Tiempo 37 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 70420V4 (Tiempo 37 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.55552	21.25578726	106.3
2	0.56866	21.75856132	108.8
3	0.57138	21.86263631	109.3
4	0.55842	21.36674957	106.8
5	0.54014	20.66730438	103.3
6	0.56485	21.61277980	108.1
7	0.57442	21.97895542	109.9
8	0.55915	21.39468146	106.9
9	0.55537	21.25004783	106.3
10	0.57346	21.94222307	109.7
11	0.54123	20.70901090	103.5
12	0.54479	20.84522671	104.2

**$A_{st} = 0.52270$**

Cuadro No. 41 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 70420V4 (Tiempo 44 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 70420V4 (Tiempo 44 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.57261	21.90969964	109.5
2	0.57398	21.96211976	109.8
3	0.57435	21.97627702	109.9
4	0.56087	21.46049359	107.3
5	0.55746	21.33001722	106.7
6	0.55836	21.36445380	106.8
7	0.56336	21.55576813	107.8
8	0.56997	21.80868567	109.0
9	0.56932	21.78381481	108.9
10	0.57285	21.91888272	109.6
11	0.56429	21.59135259	107.9
12	0.55474	21.22594222	106.1

**$A_{st} = 0.52270$**

**Cuadros de Absorbancias, Miligramos por Tableta (mg/tab) y Porcentaje Disuelto para Perfil de Disolución de Producto Genérico L: 71458V5**

Cuadro No. 42 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5 (Tiempo 16 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 71458V5 (Tiempo 16 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.44446	17.00631337	85.5
2	0.47032	17.99579108	90.0
3	0.44603	17.06638607	85.3
4	0.35787	13.69313182	68.5
5	0.51096	19.55079395	97.8
6	0.44361	16.97378994	84.9
7	0.53366	20.41936101	102.1
8	0.52934	20.25406543	101.3
9	0.53121	20.32561699	101.6
10	0.57479	21.99311268	109.9
11	0.57319	21.93189210	109.7
12	0.57597	22.00000000	110.0

**A<sub>st</sub> = 0.52270**

Cuadro No. 43 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5 (Tiempo 23 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 71458V5 (Tiempo 23 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.42006	16.07269945	80.4
2	0.47353	18.11861488	90.6
3	0.36162	13.83661756	69.2
4	0.44867	17.16740004	85.8
5	0.42546	16.27931892	81.4
6	0.33142	12.68107901	63.4
7	0.52265	19.99808686	100.0
8	0.56334	21.55500287	107.8
9	0.54866	20.99330400	104.9
10	0.57396	21.96135451	109.8
11	0.57403	21.96403291	109.8
12	0.57090	21.84427014	109.2

**A<sub>st</sub> = 0.52270**



Cuadro No. 44 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5 (Tiempo 30 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 71458V5 (Tiempo 30 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.50068	19.15745169	95.8
2	0.48794	18.66998278	93.3
3	0.48402	18.51999235	92.6
4	0.46613	17.83546968	89.2
5	0.48672	18.62330209	93.1
6	0.45141	17.27224029	86.4
7	0.55842	21.36674957	106.8
8	0.57439	21.97780754	109.9
9	0.57222	21.89477712	109.5
10	0.56932	21.78381481	108.9
11	0.57086	21.84273962	109.2
12	0.57366	21.94987565	109.7

**$A_{st} = 0.52270$**

Cuadro No. 45 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5 (Tiempo 37 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 71458V5 (Tiempo 37 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.50519	19.33001722	96.7
2	0.48009	18.36961928	91.8
3	0.47986	18.36081883	91.8
4	0.46131	17.65104266	88.3
5	0.52445	20.06696002	100.3
6	0.46412	17.75856132	88.8
7	0.5183	19.83164339	99.2
8	0.56708	21.69810599	108.5
9	0.53147	20.33556533	101.7
10	0.56892	21.76850966	108.8
11	0.56648	21.67514827	108.4
12	0.56667	21.68241821	108.4

**$A_{st} = 0.52270$**

Cuadro No. 46 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 71458V5 (Tiempo 44 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 71458V5 (Tiempo 44 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.51230	19.60206619	98.0
2	0.49204	18.82686053	94.1
3	0.47742	18.26745743	91.3
4	0.52916	20.24717811	101.2
5	0.48166	18.42969198	92.1
6	0.48128	18.41515209	92.1
7	0.53786	20.58006505	102.9
8	0.56164	21.48995600	107.4
9	0.54988	21.03998469	105.2
10	0.56787	21.72833365	108.6
11	0.56695	21.69313182	108.5
12	0.57043	21.82628659	109.1

**$A_{st} = 0.52270$**

**Cuadros de Absorbancias, Miligramos por Tableta (mg/tab) y Porcentaje Disuelto para Perfil de Disolución de Producto Genérico L: 78128V8**

Cuadro No. 47 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8 (Tiempo 16 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 78128V8 (Tiempo 16 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.45505	17.41151712	87.1
2	0.44945	17.19724507	86.0
3	0.44966	17.20528028	86.0
4	0.44117	16.88042854	84.4
5	0.40817	15.61775397	78.1
6	0.44760	17.12645877	85.6
7	0.45049	17.23703845	86.2
8	0.44948	17.19839296	86.0
9	0.44916	17.18614884	85.9
10	0.42599	16.29959824	81.5
11	0.42820	16.38415917	81.9
12	0.40172	15.37095848	76.9

**$A_{st} = 0.52270$**

Cuadro No. 48 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8 (Tiempo 23 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 78128V8 (Tiempo 23 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.46188	17.67285250	88.4
2	0.46722	17.87707620	89.4
3	0.46464	17.77845801	88.9
4	0.52003	19.89783815	99.5
5	0.47114	18.02716663	90.1
6	0.47057	18.00535680	90.0
7	0.46991	17.98010331	89.9
8	0.47230	18.07155156	90.4
9	0.52013	19.90166443	99.5
10	0.48052	18.38607232	91.9
11	0.48379	18.51119189	92.6
12	0.47886	18.32255596	91.6

$A_{st} = 0.52270$

Cuadro No. 49 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8 (Tiempo 30 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 78128V8 (Tiempo 30 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.50542	19.33881768	96.7
2	0.49611	18.98259040	94.9
3	0.54245	20.75569160	103.8
4	0.53335	20.40749952	102.0
5	0.55400	21.19792770	106.0
6	0.57503	22.00229577	110.0
7	0.49254	18.84599196	94.2
8	0.54435	20.82839105	104.1
9	0.49420	18.90950832	94.5
10	0.56096	21.46393725	107.3
11	0.55261	21.14444232	105.7
12	0.52383	20.04323704	100.2

$A_{st} = 0.52270$

Cuadro No. 50 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8 (Tiempo 37 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 78128V8 (Tiempo 37 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.52135	19.94834513	99.7
2	0.48250	18.46183279	92.3
3	0.48136	18.41821312	92.1
4	0.52295	20.00956572	100.0
5	0.53228	20.36655826	101.8
6	0.47818	18.29653721	91.5
7	0.47833	18.30227664	91.5
8	0.46850	17.92615267	89.6
9	0.55024	21.05375933	105.3
10	0.47588	18.20853262	91.0
11	0.45351	17.35259231	86.8
12	0.49035	18.76219629	93.8

$A_{st} = 0.52270$

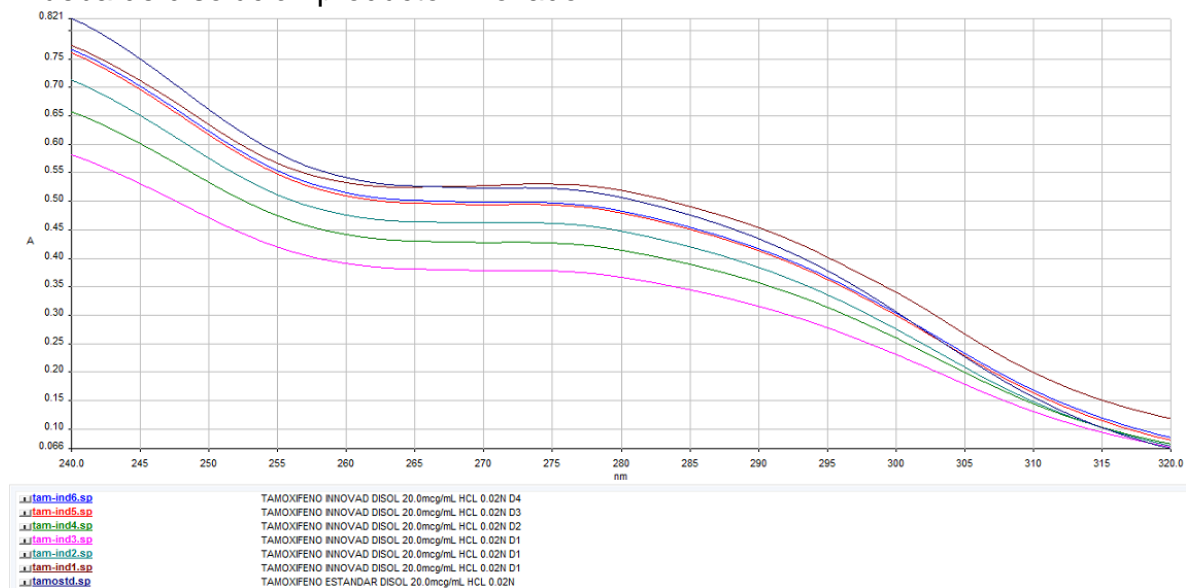
Cuadro No. 51 ABSORBANCIAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN PRODUCTO GENÉRICO L: 78128V8 (Tiempo 44 minutos)

Absorbancias de Perfil de Disolución del Producto Genérico L: 78128V8 (Tiempo 44 min)			
	Absorbancias de la muestra	mg / tab	% disuelto
1	0.50542	19.33881768	96.7
2	0.49611	18.98259040	94.9
3	0.54245	20.75569160	103.8
4	0.53335	20.40749952	102.0
5	0.55400	21.19762770	106.0
6	0.57403	21.96403291	109.8
7	0.47818	18.29653721	91.5
8	0.53228	20.36655826	101.8
9	0.52295	20.00956572	100.0
10	0.48136	18.41821312	92.1
11	0.48250	18.46183279	92.3
12	0.52135	19.94834513	99.7

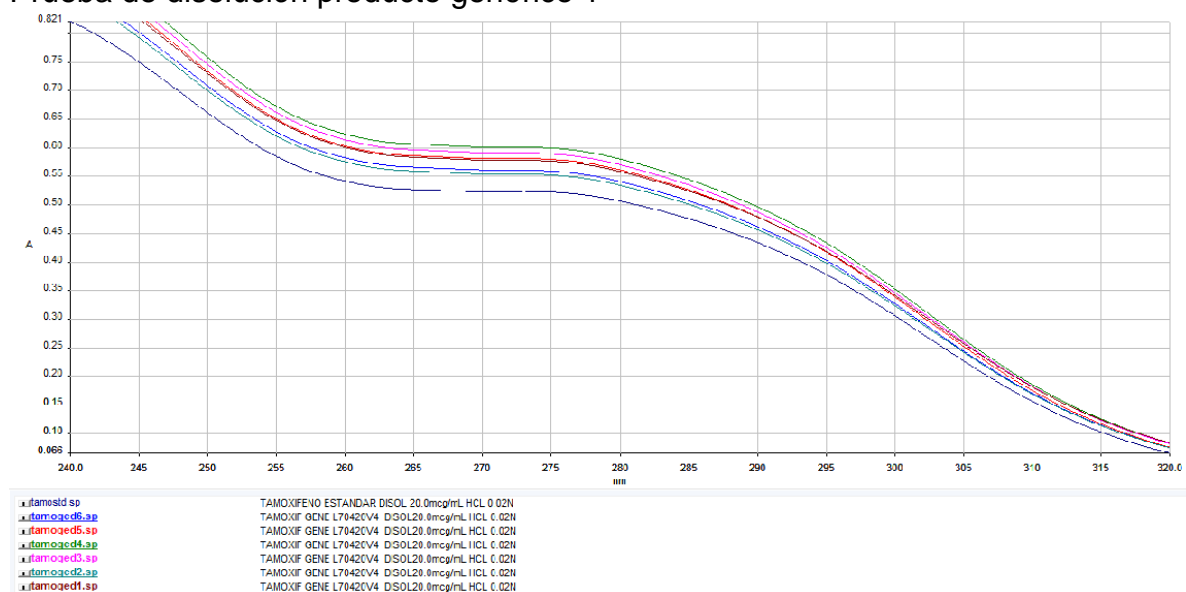
$A_{st} = 0.52270$

**ANEXO No. 18**  
**ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN,**  
**UNIFORMIDAD DE CONTENIDO Y PERFIL DE DISOLUCIÓN**

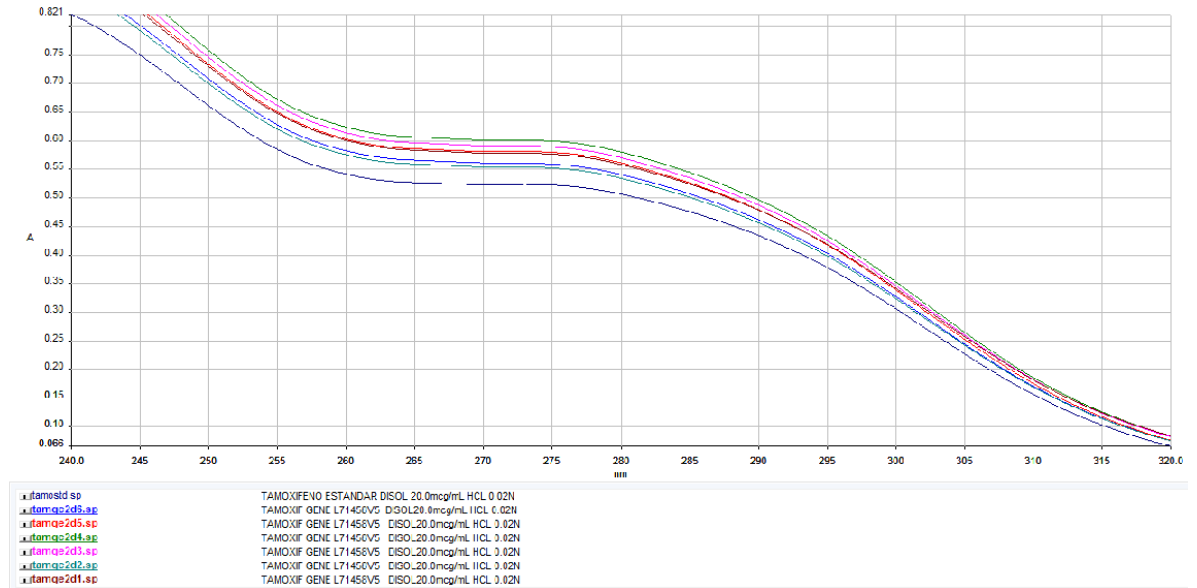
## Prueba de disolución producto innovador



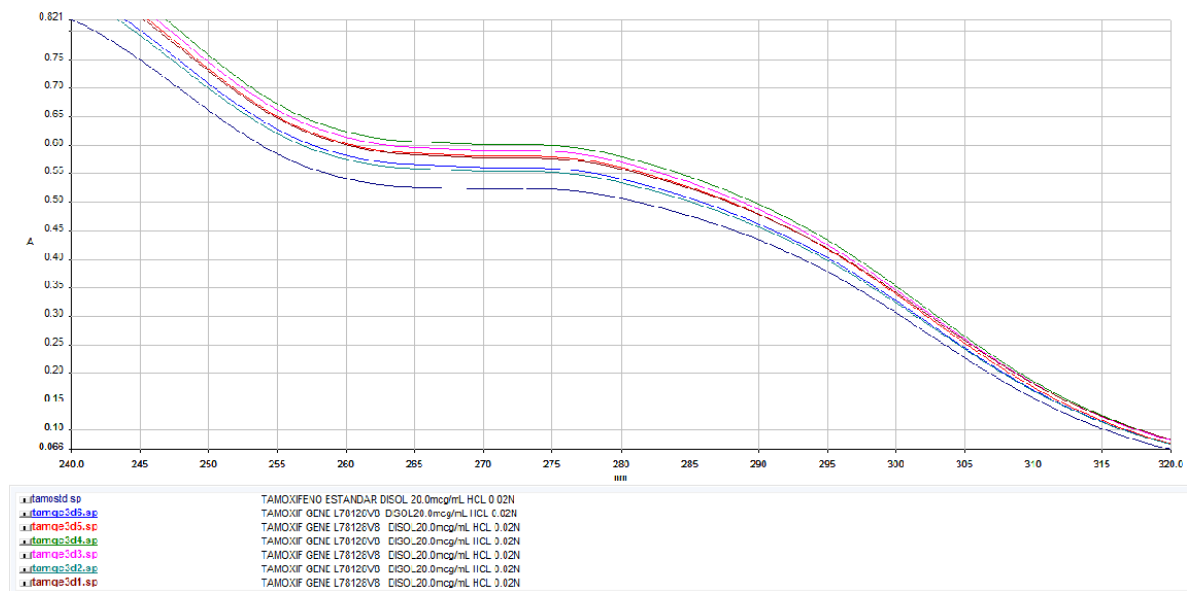
## Prueba de disolución producto genérico 1



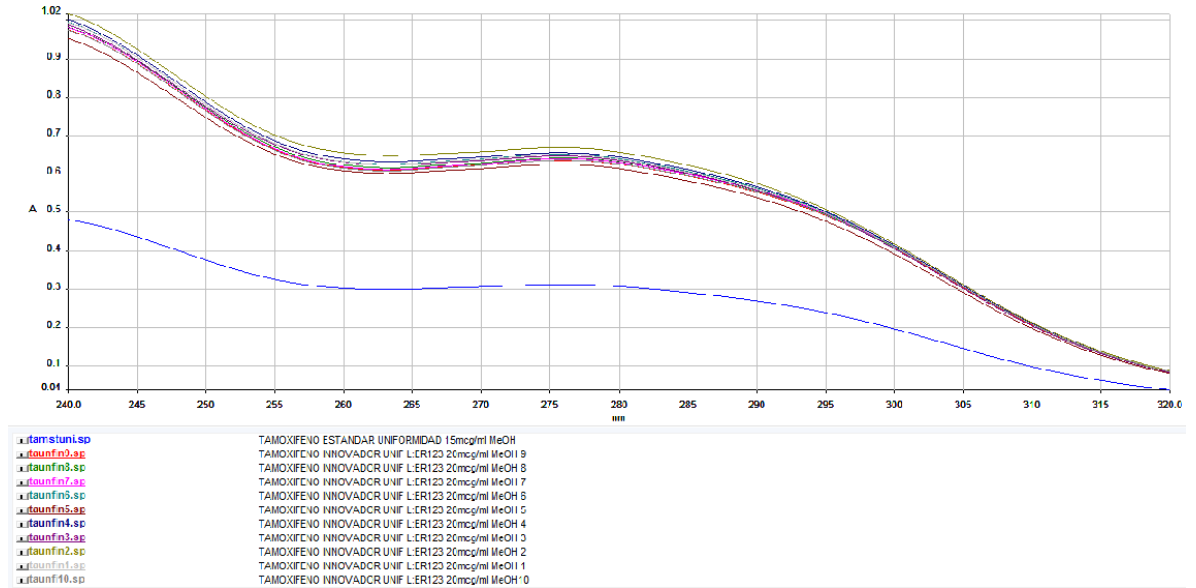
## Prueba de disolución producto genérico 2



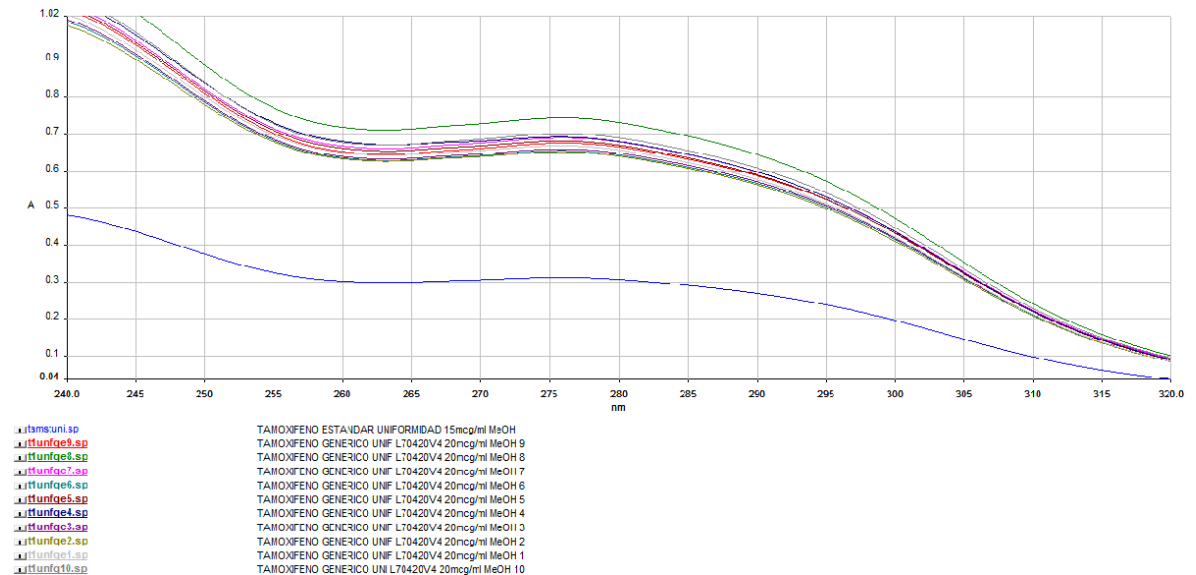
## Prueba de disolución producto genérico 3



## Uniformidad de contenido producto innovador

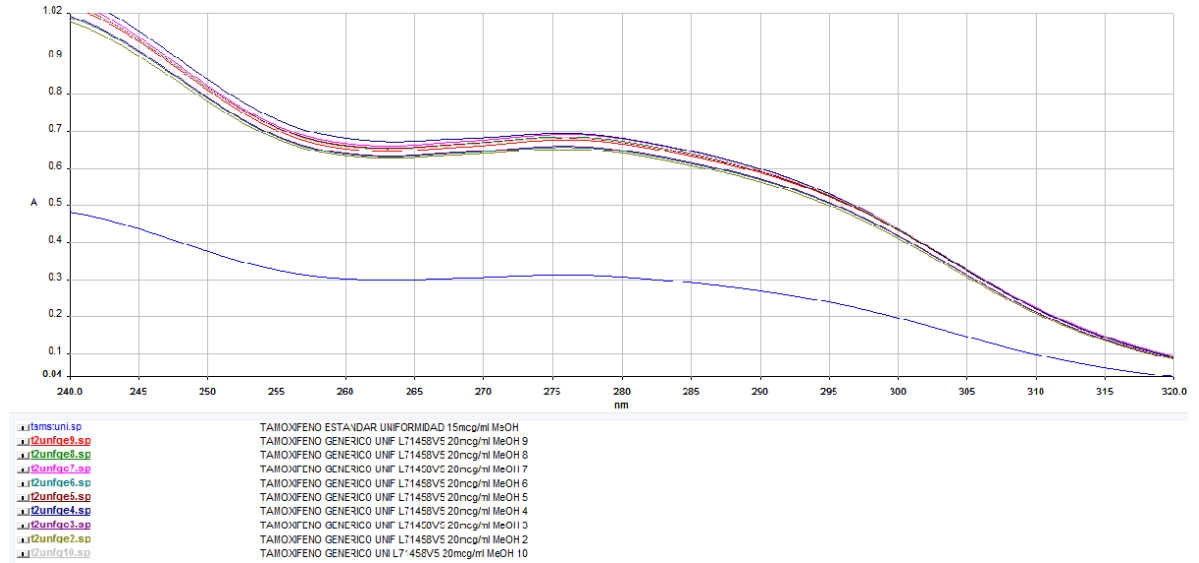


## Uniformidad de contenido producto genérico 1

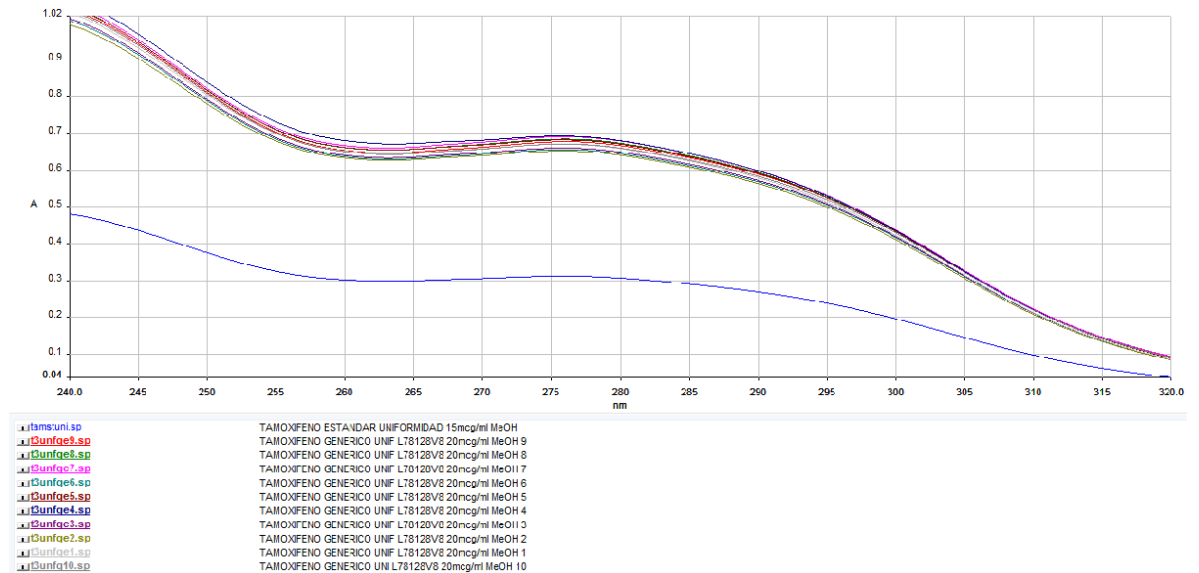




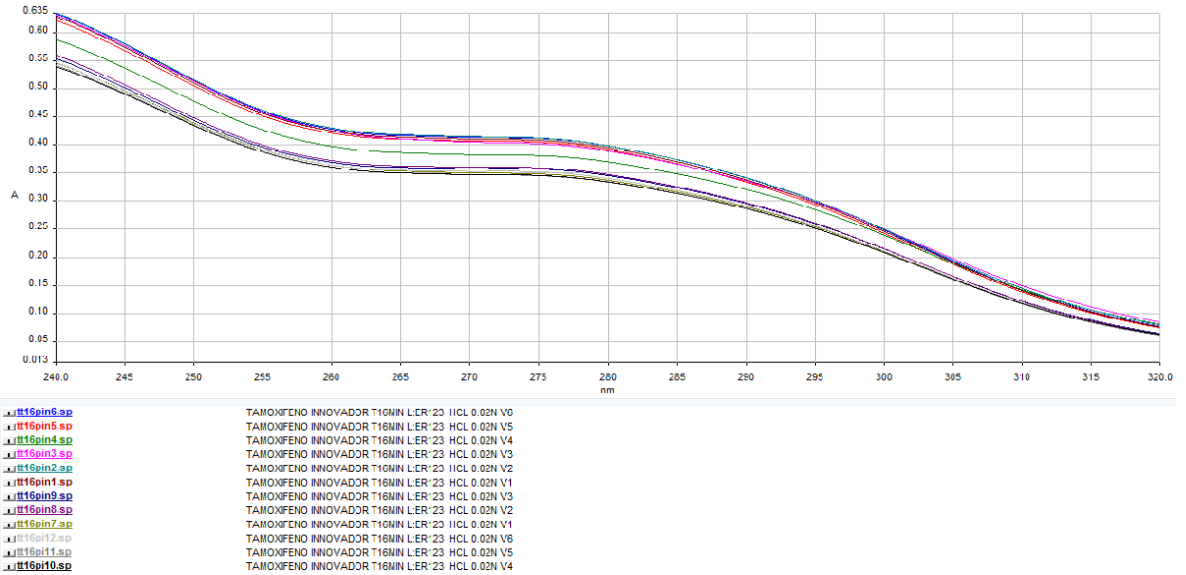
## Uniformidad de contenido producto genérico 2



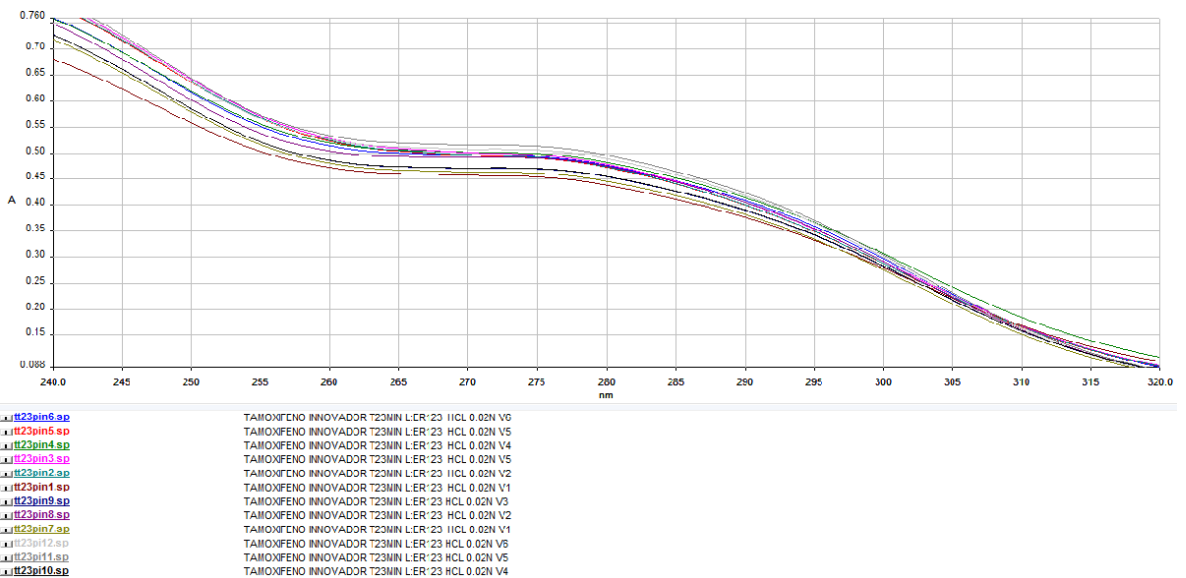
## Uniformidad de contenido producto genérico 3



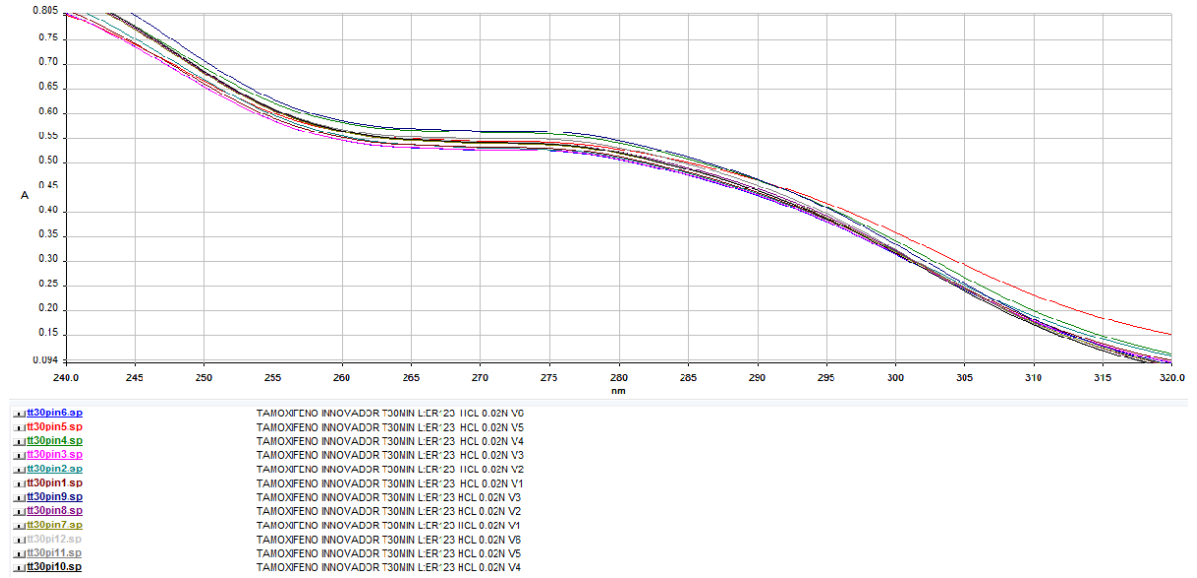
## Perfil de disolución producto Innovador tiempo 16



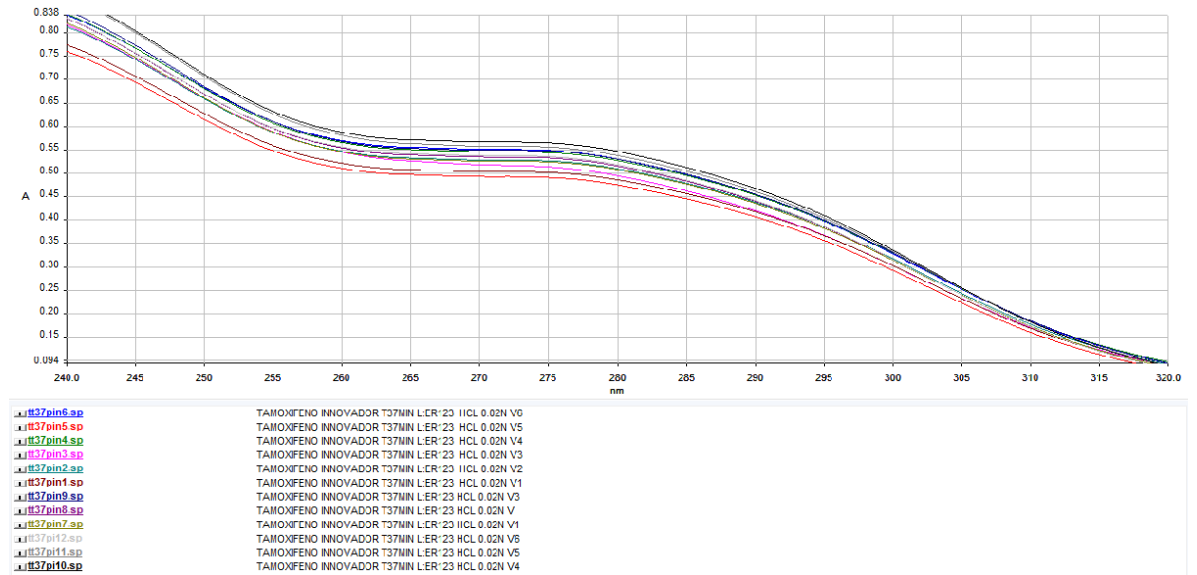
## Perfil de disolución producto Innovador tiempo 23



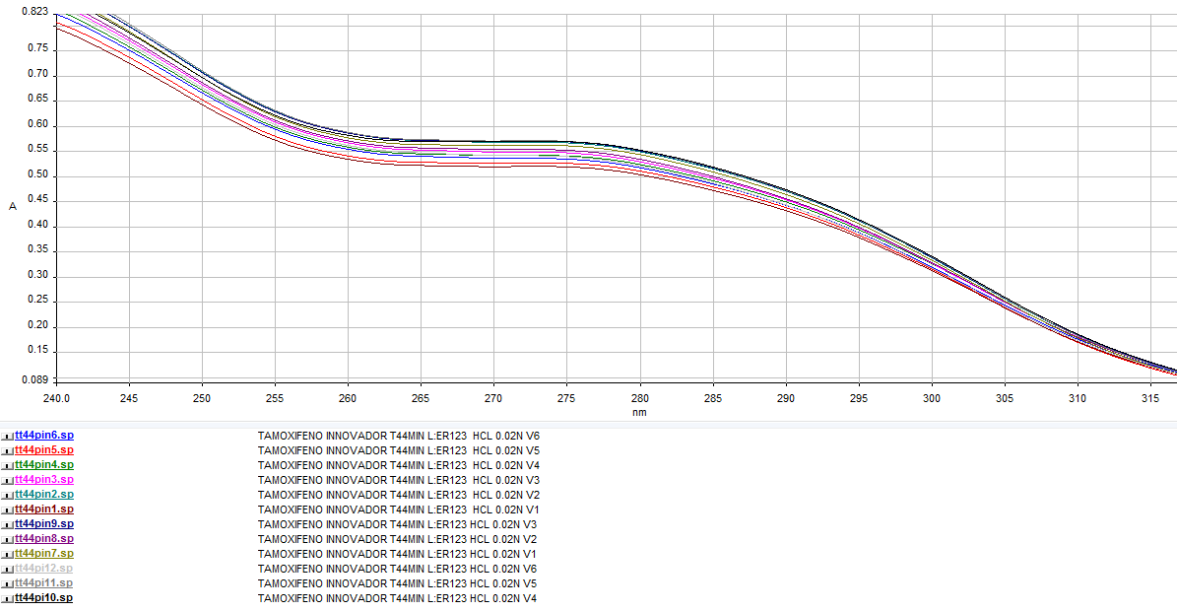
## Perfil de disolución producto Innovador tiempo 30



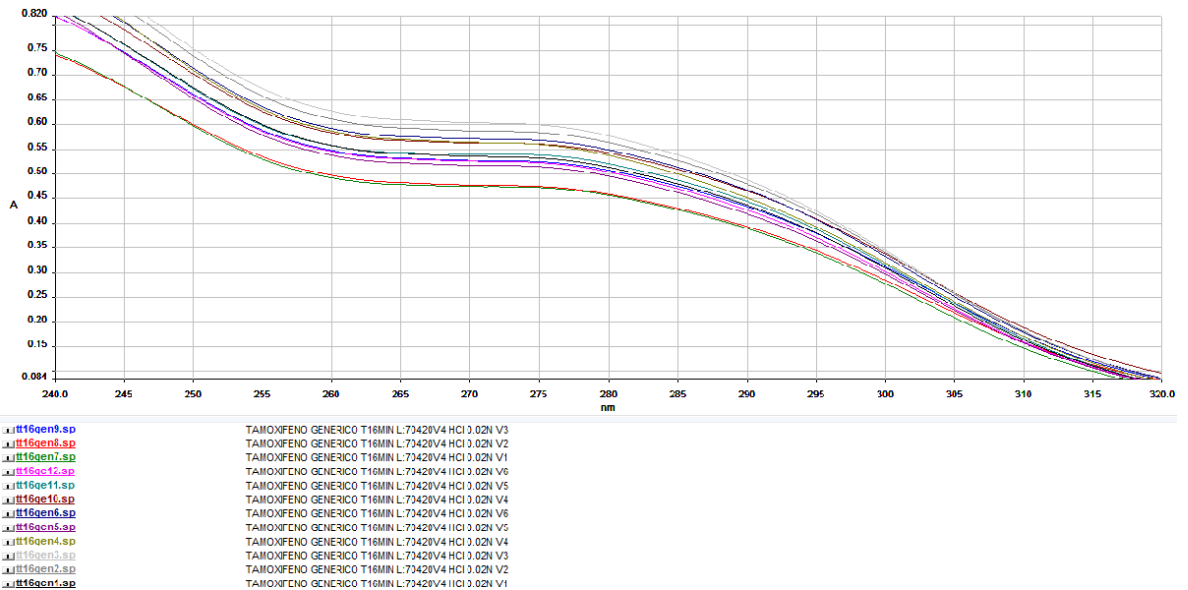
## Perfil de disolución producto Innovador tiempo 37



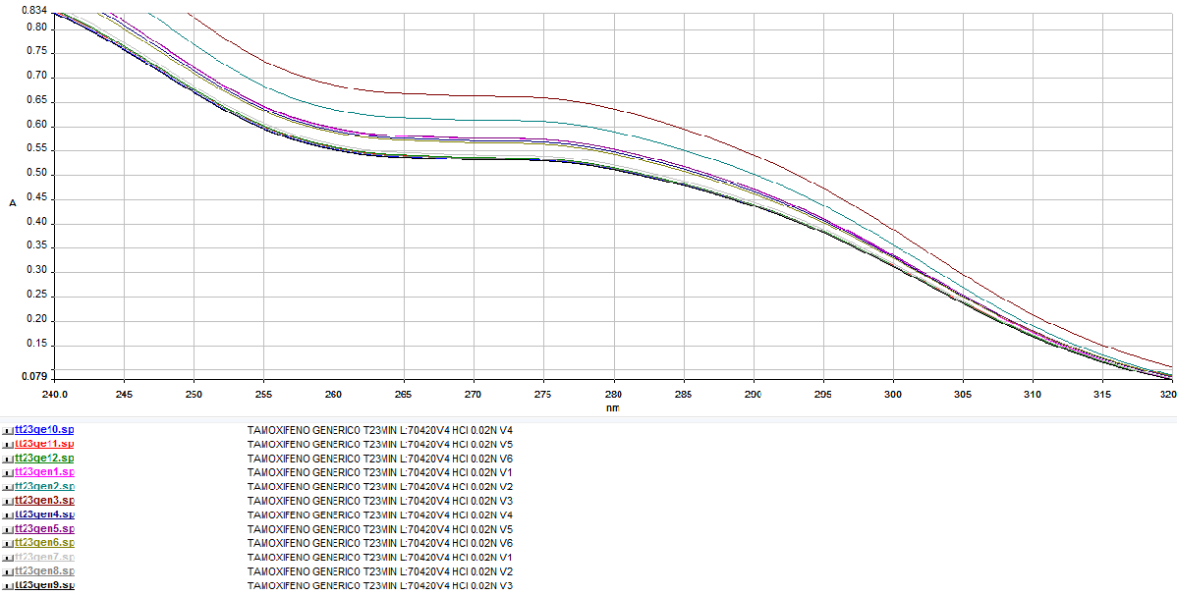
## Perfil de disolución producto Innovador tiempo 44



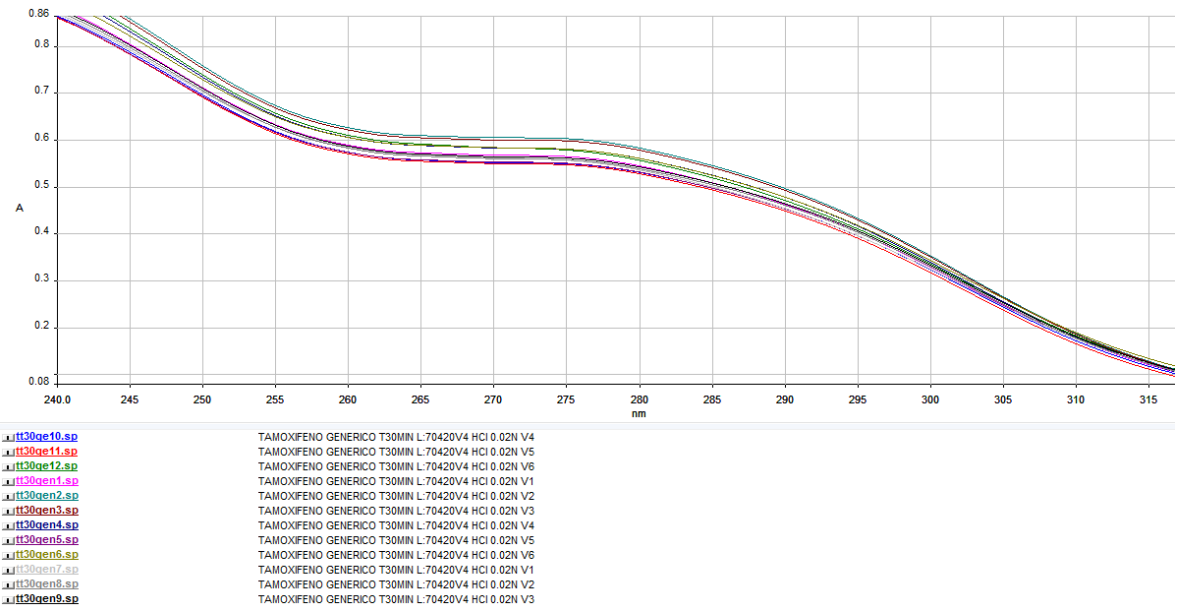
## Perfil de disolución producto Genérico 1 tiempo 16



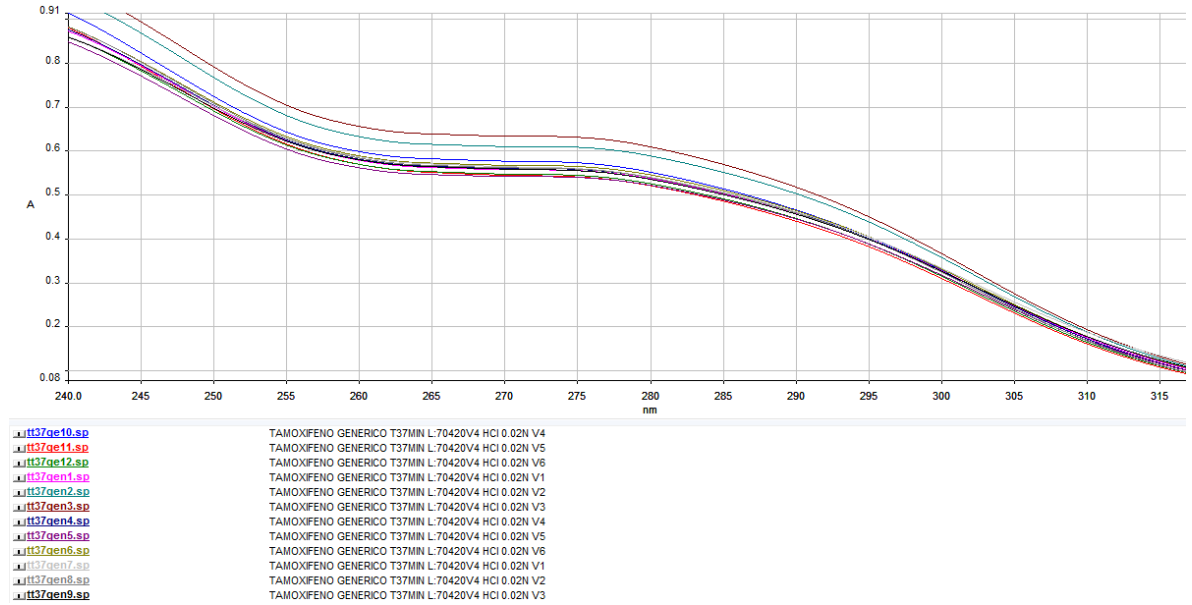
## Perfil de disolución producto Genérico 1 tiempo 23



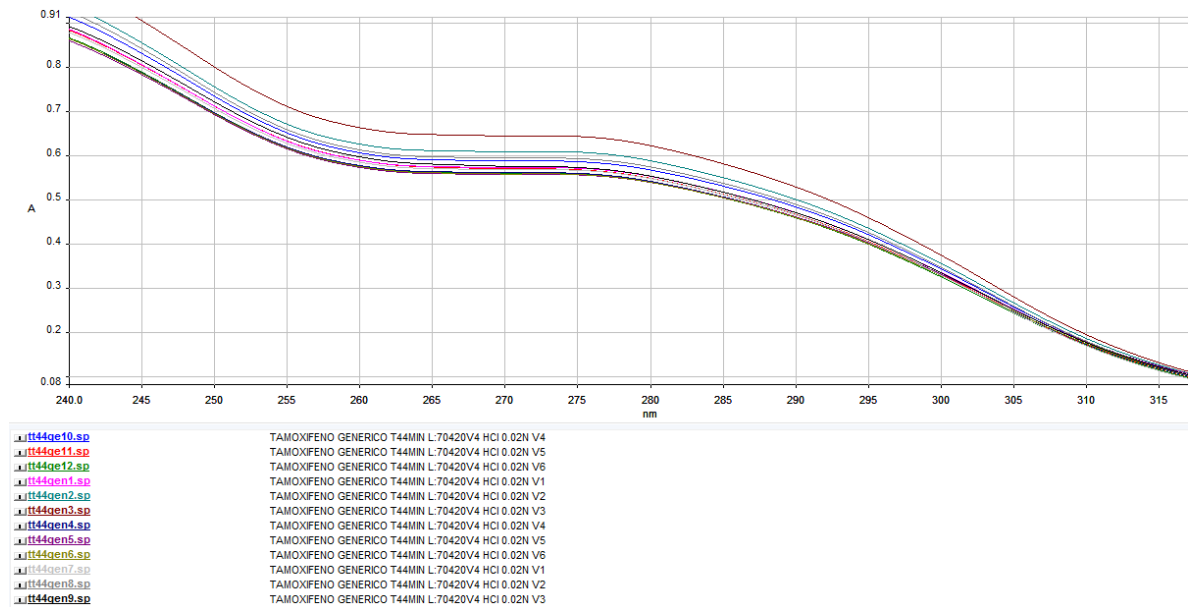
## Perfil de disolución producto Genérico 1 tiempo 30



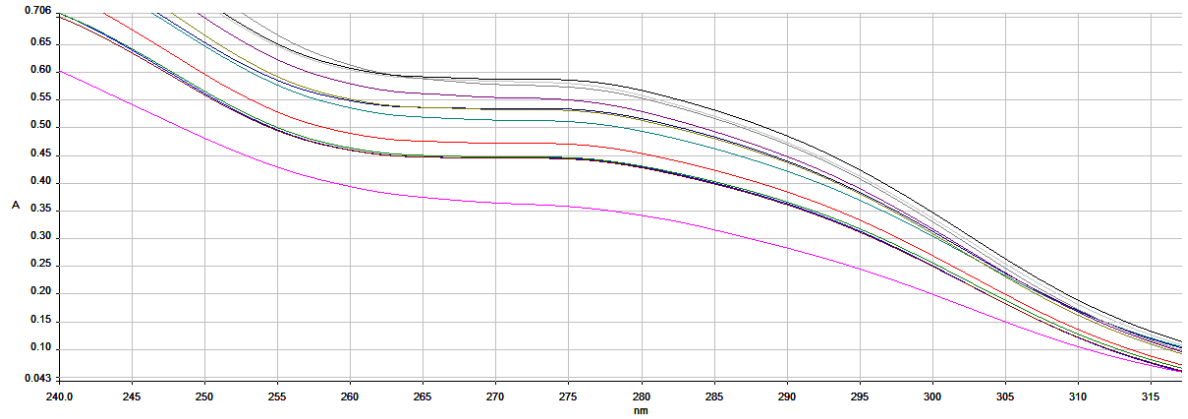
## Perfil de disolución producto Genérico 1 tiempo 37



## Perfil de disolución producto Genérico 1 tiempo 44

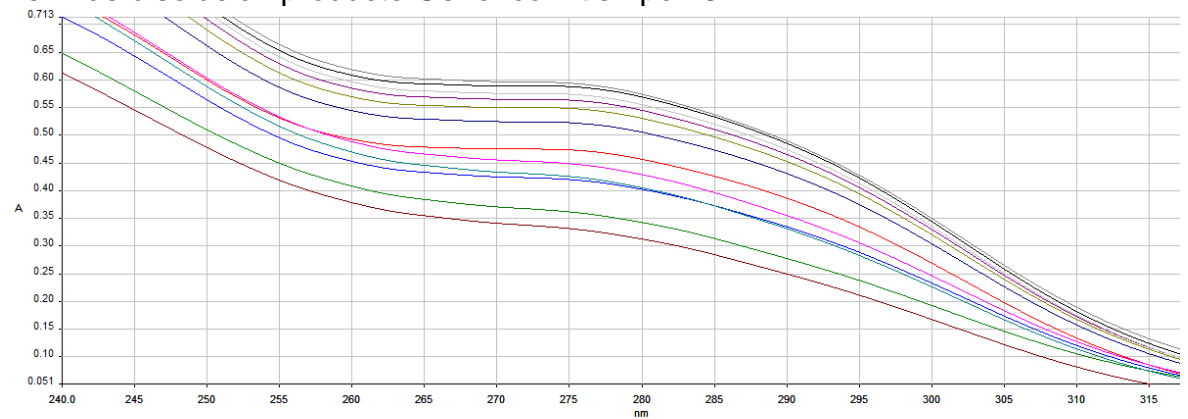


## Perfil de disolución producto Genérico 2 tiempo 16



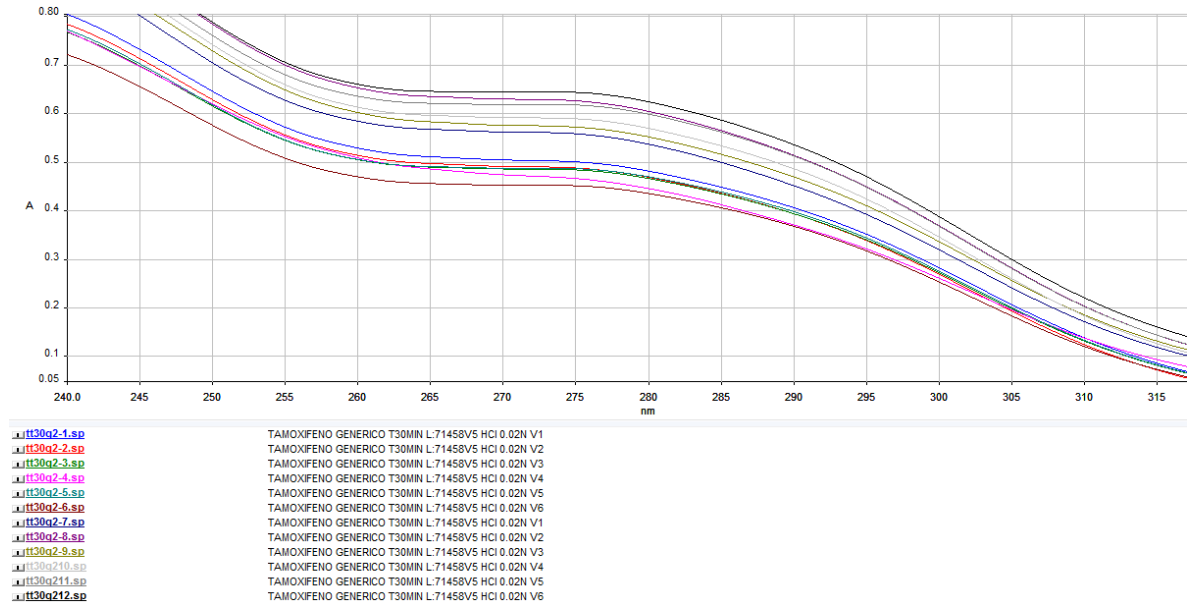
tt16q2-1.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V1
tt16q2-2.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V2
tt16q2-3.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V3
tt16q2-4.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V4
tt16q2-5.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V5
tt16q2-6.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V6
tt16q2-7.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V1
tt16q2-8.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V2
tt16q2-9.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V3
tt16q210.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V4
tt16q211.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V5
tt16q212.sp	TAMOXIFENO GENERICO T16MIN L:71458V5 HCl 0.02N V6

## Perfil de disolución producto Genérico 2 tiempo 23

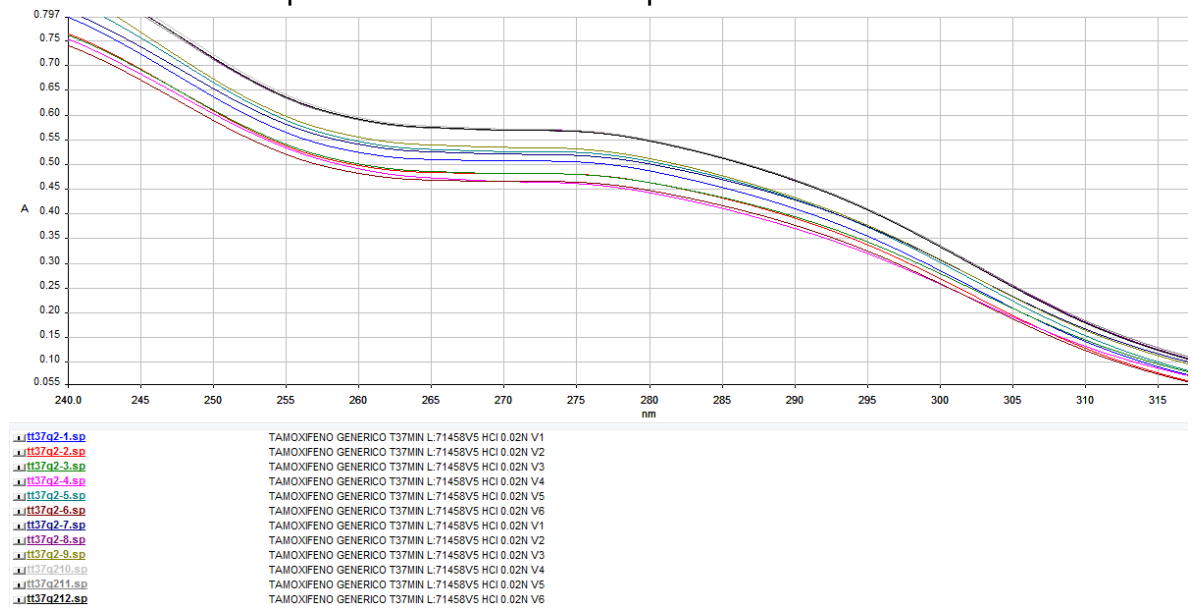


tt23q2-1.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V1
tt23q2-2.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V2
tt23q2-3.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V3
tt23q2-4.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V4
tt23q2-5.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V5
tt23q2-6.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V6
tt23q2-7.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V1
tt23q2-8.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V2
tt23q2-9.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V3
tt23q210.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V4
tt23q211.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V5
tt23q212.sp	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:71458V5 HCl 0.02N V6

## Perfil de disolución producto Genérico 2 tiempo 30

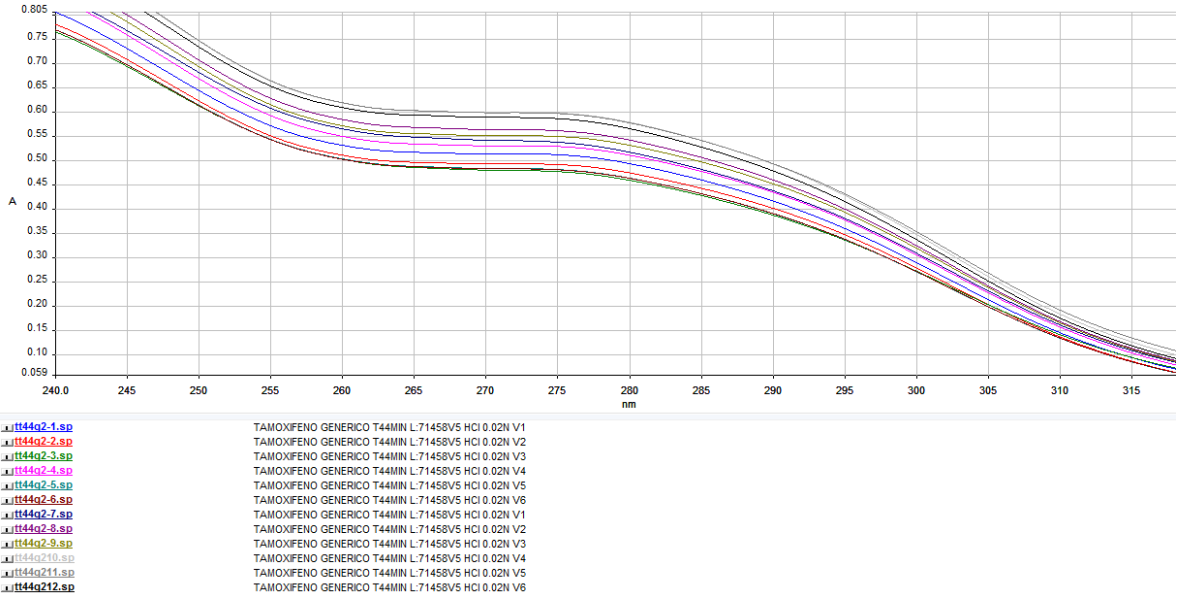


## Perfil de disolución producto Genérico 2 tiempo 37

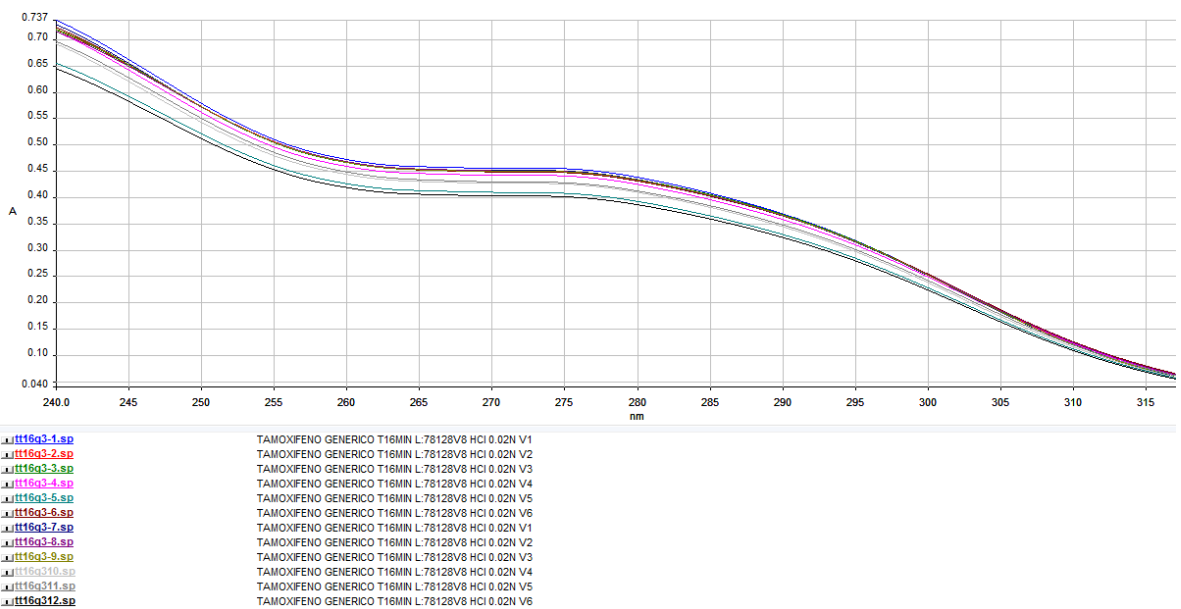




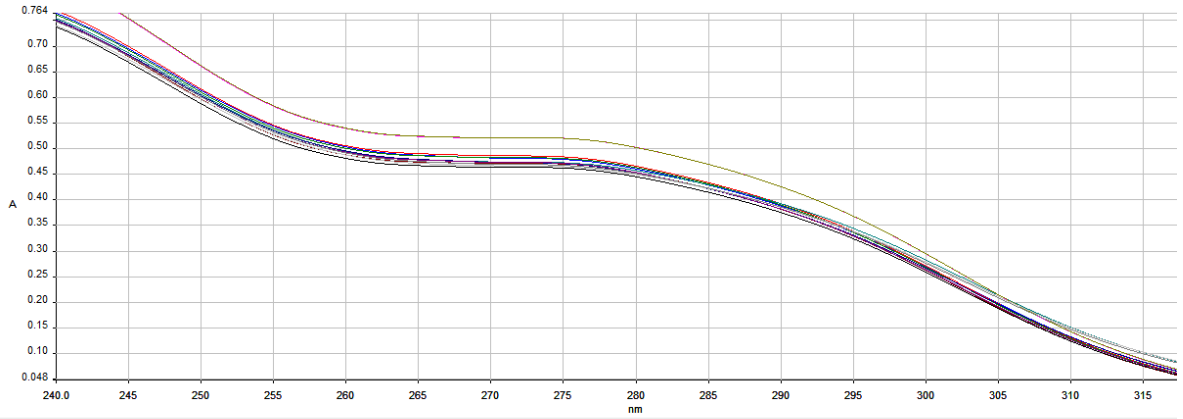
## Perfil de disolución producto Genérico 2 tiempo 44



## Perfil de disolución producto Genérico 3 tiempo 16

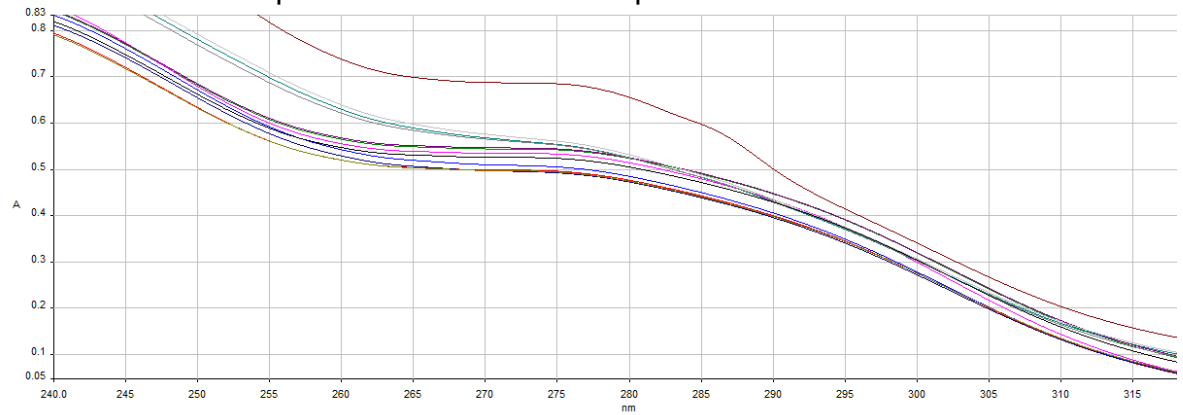


## Perfil de disolución producto Genérico 3 tiempo 23



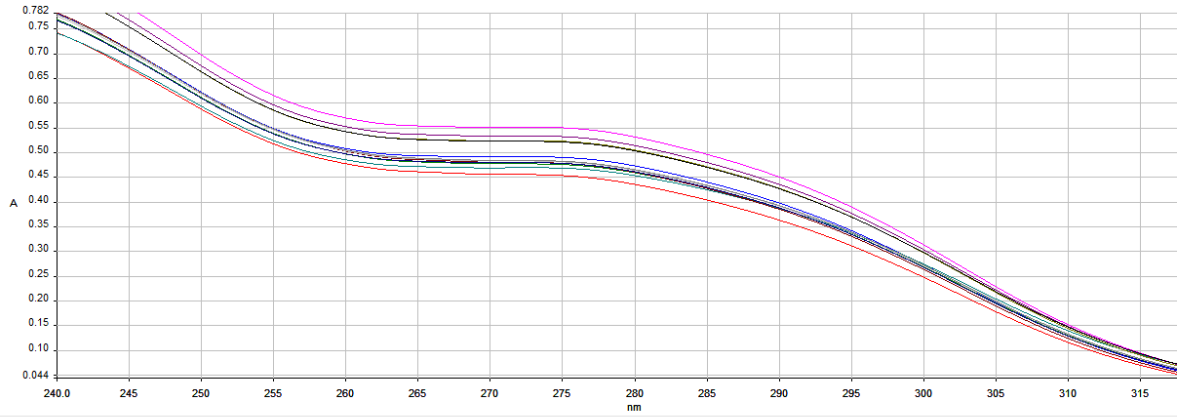
<a href="#">T23q3-1.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V1
<a href="#">T23q3-2.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V2
<a href="#">T23q3-3.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V3
<a href="#">T23q3-4.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V4
<a href="#">T23q3-5.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V5
<a href="#">T23q3-6.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V6
<a href="#">T23q3-7.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V1
<a href="#">T23q3-8.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V2
<a href="#">T23q3-9.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V3
<a href="#">T23q310.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V4
<a href="#">T23q311.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V5
<a href="#">T23q312.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T23MIN L:78128V8 HCl 0.02N V6

## Perfil de disolución producto Genérico 3 tiempo 30



<a href="#">T30q3-1.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V1
<a href="#">T30q3-2.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V2
<a href="#">T30q3-3.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V3
<a href="#">T30q3-4.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V4
<a href="#">T30q3-5.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V5
<a href="#">T30q3-6.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V6
<a href="#">T30q3-7.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V1
<a href="#">T30q3-8.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V2
<a href="#">T30q3-9.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V3
<a href="#">T30q310.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V4
<a href="#">T30q311.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V5
<a href="#">T30q312.sp</a>	TAMOXIFENO GENERICO T30MIN L:78128V8 HCl 0.02N V6

## Perfil de disolución producto Genérico 3 tiempo 37



tt37q3-1.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V1
tt37q3-2.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V2
tt37q3-3.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V3
tt37q3-4.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V4
tt37q3-5.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V5
tt37q3-6.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V6
tt37q3-7.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V1
tt37q3-8.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V2
tt37q3-9.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V3
tt37q310.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V4
tt37q311.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V5
tt37q312.sp	TAMOXIFENO GENERICO T37MIN L:78128V8 HCl 0.02N V6