

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



**ESTUDIO COMPARATIVO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN EN TABLETAS DE
DIGOXINA DE UN PRODUCTO DE REFERENCIA CONTRA GENÉRICO
FABRICADO EN EL SALVADOR.**

TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR:

Ada Luz Rivera Sánchez

Daysi Elizabeth Núñez Recinos

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

FEBRERO DE 2006.

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMERICA.

 **©2004, DERECHOS RESERVADOS**
Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador
<http://virtual.ues.edu.sv/>
SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.

RECTORA.

DRA. MARIA ISABEL RODRIGUEZ.

SECRETARIA GENERAL.

LICDA. ALICIA MARGARITA RIVAS DE RECINOS.

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA.

DECANO.

LIC. SALVADOR CASTILLO ARÉVALO.

SECRETARIA.

MSc. MIRIAM DEL CARMEN RAMOS DE AGUILAR.

COMITÉ DE PROCESOS DE GRADUACIÓN.

COORDINADORA GENERAL.

LICDA. MARIA CONCEPCIÓN ODETTE RAUDA ACEVEDO.

**ASESORAS DEL ÁREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS Y VETERINARIOS.**

MSc. ROCIO RUANO DE SANDOVAL.

LICDA. ZENIA IVONNE AREVALO DE MARQUEZ.

DOCENTE DIRECTORA.

LICDA. ZOILA ISABEL SORTO DE ALARCÓN.

DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO: Por darme la vida y una mamá tan buena como la que me ha dado, ya que con la ayuda de él todo es posible. Gracias.

A MIS PADRES: Romeo Isaac Rivera y Rubia Araceli Sánchez de Rivera, gracias por su apoyo. Mamá gracias por brindarme su amor, su comprensión en todas las etapas de mi vida.

A MÍ HIJO: Héctor Alejandro por ser un estímulo en mi vida; ya que él me ha incentivado a que siga adelante.

A MI ESPOSO: Héctor Hugo por ser un apoyo, darme su comprensión y su amor.

A MIS HERMANOS: Romy Beatriz, Jeremías Antonio y Romeo Isaac por su cariño y apoyo.

A MIS PRIMAS: Yamilet y Gilma, por su cariño. Yami gracias por apoyarme y ayudarme.

A MIS AMIGAS: Daysi Núñez, Sindi González, Tatiana Orellana, Dinora Rivera, Anya Castillo, Duby Salinas, Carmen Elena Coto.

ADA LUZ RIVERA SÁNCHEZ.

DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO: Por haberme permitido venir a este mundo y por prestarme una familia que me ha apoyado mucho.

A MIS PADRES: María Olimpia Recinos de Núñez por ser una mamá luchadora y siempre con los deseos de sacarme adelante y Juan Ramón Núñez, por ser un papá que siempre estuvo allí brindándome su apoyo y consejos; Gracias a los dos por brindarme su apoyo y ayuda incondicional en todas las etapas de mi vida.

A MI HERMANO: Juan Ramón Núñez Recinos por darme su comprensión, cariño, apoyo y amistad de una forma incondicional.

A MIS AMIGAS: Ada Luz Rivera Sánchez, Yamilet Sánchez, Sindi González, Tatiana Orellana.

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS: Por brindarme apoyo para seguir adelante Migue, Maritza, Liss, Magdalena, Tin, Juan, y Will.

DAYS ELIZABETH NUÑEZ RECINOS

AGRADECIMIENTOS

A NUESTRA DOCENTE DIRECTORA: Licda. Zoila Isabel Sorto de Alarcón, por su ofrecernos su ayuda y darnos las bases para elaborar nuestro trabajo de graduación, así como su paciencia y apoyo incondicional.

AL PERSONAL DE LABORATORIO DE CENSALUD: Lic. René Francisco Ramos por su colaboración y apoyo.

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.

ADA LUZ RIVERA SANCHEZ

DAYSY ELIZABETH NUÑEZ RECINOS

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCIÒN	xix
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
2.1 Objetivo General	
2.2 Objetivo Especifico	
CAPITULO III	
3.0 MARCO TEÒRICO	
3.1 Generalidades de Formas Farmacéuticas Sólidas	25
3.2 Componentes de las Tabletas	26
3.3 Teoría de disolución	27
3.4 Aspectos importantes sobre Biodisponibilidad y Bioequivalencia	28
3.5 Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en Formas Farmacéuticas orales de liberación inmediata	35
3.6 Validación del Método Analítico	37
3.7 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	40

3.8	Enfoque para establecer las especificaciones de disolución para productos genéricos	42
3.9	Comparaciones de los Perfiles de Disolución	44
3.10	Condiciones para las prueba de disolución	49
3.11	Monografía farmacológica de Digoxina	53
3.12	Determinaciones de Forma Farmacéutica de Tabletas	77

CAPITULO IV

1.0	DISEÑO METODOLOGICO	110
------------	----------------------------	------------

CAPITULO V

2.0	FUNDAMENTOS DE METODOS DE ANÁLISIS FISICO QUÍMICO	
------------	----------------------------------------------------------	--

5.1	Fundamento de la pruebas de Dimensiones	124
5.2	Fundamento de la prueba de Dureza	125
5.3	Fundamento de la prueba de Friabilidad.	125
5.4	Fundamento de la prueba de Desintegración.	125
5.5	Fundamento de Variación de Peso.	126
5.6	Fundamento de la prueba de Disolución	126
5.7	Fundamento de la prueba de Uniformidad de Dosis	127

CAPITULO VI

3.0	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	131
------------	-------------------------------------------	------------

CAPITULO VII

4.0	CONCLUSIONES	166
------------	---------------------	------------

CAPITULO VIII

5.0 RECOMENDACIONES

170

BIBLIOGRAFIA

GLOSARIO

ANEXOS

INDICE DE ANEXOS

Anexo N°

1. Clasificación de Tabletas.
2. Clasificación de análisis físico-químico según Colombo y USP 26 para Tabletas de Digoxina.
3. Cálculos y Resultados de Pruebas USP26 y Colombo.
4. Cromatografía
5. Aparato 1 de Disolución Cesta Elemento de Movimiento
6. Aparato 2 de Disolución Paleta Elemento de Movimiento
7. Espectros obtenidos en la prueba
8. Especificación de Reactivos
9. Preparación de Reactivo
10. Material y Equipo

INDICE DE CUADROS

Cuadro N°.

1. Cuadro de Tabla de Aceptación según la Farmacopea de los Estados Unidos 26.
2. Calidad de la Tableta del Producto de Referencia
3. Presencia de Deformaciones en el Producto de Referencia
4. Comparación visual de color de Producto de Referencia
5. Forma de la Tableta del Producto de Referencia
6. Apariencia del Blister del Producto de Referencia
7. Resultado de Análisis de pruebas físicas para el Producto de Referencia.
8. Calidad de la Tableta para Producto Genérico
9. Presencia de Deformaciones en el Producto Genérico
10. Comparación visual de color de Producto Genérico.
11. Forma de la Tableta del Producto de Genérico.
12. Apariencia del Blister del Producto Genérico.
13. Resultado de Análisis de pruebas físicas para el Producto Genérico
14. Cuadro de los RSD obtenidos de la inyección de estándares para uniformidad de dosis del Producto de Referencia y Genérico.
15. Cuadro de Resultados de la uniformidad de dosis del Producto de Referencia.
16. Cuadro de Resultados de la uniformidad de dosis del Producto de Genérico.

17. Cuadro de los RSD obtenidos de la inyección de estándares para la uniformidad de dosis de las 20 muestras del Producto Genérico
18. Cuadro de Resultados de la uniformidad de dosis del Producto Genérico con las 30 tabletas.
19. Cuadro de las Areas obtenidas para el ensayo.
20. Cuadro de porcentajes obtenidos en el ensayo.
21. Cuadro de resultado de análisis de Cuantificación de Principio Activo del Producto de Referencia
22. Cuadro de resultado de análisis de Cuantificación de Principio Activo del Producto Genérico.
23. Cuadro de Áreas obtenidas del Standard de Digoxina para perfil de disolución de Producto de Referencia.
24. Cuadro de resultados obtenidos del Perfil de disolución del Producto de Referencia.
25. Cuadro de Áreas y cantidad de Principio Activo Disuelto obtenidos a los diferentes tiempos en el Cromatógrafo para producto de referencia.
26. Cuadro de Áreas obtenidas del Standard de Digoxina para perfil de disolución del Producto Genérico.
27. Cuadro de resultados obtenidos del Perfil de disolución del Producto de Genérico
28. Cuadro de Áreas y cantidad de Principio Activo Disuelto obtenidos a los diferentes tiempos en el Cromatógrafo para producto Genérico.

- 29.** Cuadro de Resultado del factor de Diferencia del Producto de Referencia
Vrs. Genérico
- 30.** Cuadro de Resultado del factor de Similitud del Producto de Referencia
Vrs. Genérico
- 31.** Cuadro de datos de las dimensiones obtenidas del Producto de Referencia
y Genérico.
- 32.** Cuadro de datos del espesor obtenidas del Producto de Referencia y
Genérico.
- 33.** Cuadro de datos de las durezas obtenidas del Producto de Referencia y
Genérico.
- 34.** Cuadro de la variación de peso del Producto de Referencia y Genérico.
- 35.** Cuadro ejemplo para cálculos de RSD para Producto de Referencia.

INDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO N°

1. Gráfico de los porcentajes disueltos de Producto de Referencia Vrs.
Producto Genérico
2. Gráfico de los porcentajes disueltos de Producto de Referencia Vrs.
Producto Genérico

ABREVIATURAS Y SIGLAS

CV: Coeficiente de Variación

Empaque L₁: Significa columna cromatográfica compuesta por octadecilsilano enlazada químicamente a sílica porosa o a micropartículas de cerámica de 5 µm a 10 µm de diámetro.

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

IVIVC: Correlación In Vitro In Vivo

Li: Limite inferior

mg: Miligramos

mL: Mililitros

MSD: Distancia Estadística Multivariada

NOM: Norma Oficial Mexicana

rpm: Revoluciones por minuto

RSD: Desviación Estandar Relativa

SGF: Fluido Gástrico

SIF: Fluido Intestinal

Std: Estandar

USP: Farmacopea de los Estados Unidos de América

RESUMEN

El presente trabajo se enfoca en determinar si el producto genérico fabricado en el país es equivalente farmacéutico y terapéutico con respecto a un producto de referencia de origen internacional, la muestra que se tomó para el estudio fueron Tabletas de Digoxina de 0.25mg, el producto genérico deberá cumplir con todas las características de calidad, basadas en pruebas oficiales como la Farmacopea de los Estados Unidos Americanos 26, dentro de estas pruebas oficiales más importantes están: Uniformidad de dosis, ensayo y disolución; y pruebas no oficiales.

Las pruebas no oficiales nos servirán como parámetro previo, para tener la idea del comportamiento del producto genérico.

Un perfil de disolución no es más que una prueba físico-química usada para estimar la liberación del principio activo, por medio de un aparato, en un medio de disolución conocido a una velocidad establecida por las farmacopeas y tomando alícuotas en diferentes períodos de tiempo, para ser analizadas bajo el sistema descrito en la farmacopea, haciendo una comparación de la cantidad de fármaco disuelto en cada período de tiempo. Las muestras fueron evaluadas bajo las mismas condiciones en un período de tiempo determinado obteniéndose una serie de resultados, los cuales fueron tabulados y luego comparados con los libros oficiales como es la Farmacopea de los Estados Unidos Americanos XIX, 26, y los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998; así como también libros no oficiales como Colombo.

Finalmente se presenta los resultados del ensayo, uniformidad de dosis, disolución y perfil de disolución con las respectivas interpretaciones y discusión de resultados; así como también las conclusiones y recomendaciones con las que se culmina la investigación y que servirá como antecedentes para el desarrollo de nuevos estudios de perfiles de disolución para diferentes principios activos.

CAPITULO I.
INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN

En la actualidad, ante la necesidad de adquirir fármacos a bajo costo, ha obligado a los laboratorios farmacéuticos a elaborar medicamentos genéricos, cuyo objetivo es disponer de medicamentos eficaces y de amplio uso, lo que favorece a los países del tercer mundo a producirlos, porque no realizan un estudio farmacológico que conlleva a estudios de Bioequivalencia dado que los gastos de investigación son costosos.

El Salvador es uno de estos países que busca producir medicamentos eficaces y de amplio uso cuya relación beneficio-riesgo sea aceptable, al igual que su disponibilidad local, y que la relación beneficio-costos, no varíe independientemente sea un producto de referencia o genérico, aún cuando su margen terapéutico sea estrecho.

Entre los medicamentos que poseen un estrecho margen terapéutico tenemos los medicamentos de uso Cardiovascular y entre ellos los Digitálicos como lo es la Digoxina utilizada para el control de arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico. ⁽¹²⁾

La preocupación de la población en cuanto a la equivalencia terapéutica de los medicamentos de uso cardiovascular cuando se habla de productos genéricos y de referencia es muy importante y se podrá predecir mediante un estudio de bioequivalencia In Vitro que conlleva a realizar un perfil de disolución.

El presente trabajo se enfoca a determinar si un producto genérico y el de referencia para el caso Tabletas de Digoxina poseen perfiles de disolución similares ya que no debe poseer diferencias significativas en la cantidad y velocidad de absorción del principio activo, cuando se administren en la misma dosis y determinándose de esta forma si los medicamentos son equivalentes, según lo establece la norma obligatoria Mexicana: NOM-177-SSA1-1998.

El perfil de disolución no es más que una prueba físico-química usada para estimar la liberación del principio activo, por medio de un aparato, en un medio de disolución conocido a una velocidad establecida por las farmacopeas. Para poder determinar la cantidad de principio activo disuelto se debe de tomar del medio de disolución que contiene la forma dosificada, alícuotas en diferentes período de tiempo, para ser analizadas bajo el sistema descrito en la farmacopea, haciendo una comparación de la cantidad de fármaco disuelto en cada período de tiempo.

Para realizar la cuantificación de cualquier principio activo en una forma dosificada para un perfil de disolución se debe de toma en cuenta el aparato que se va a utilizar y la confiabilidad que posee el mismo; es decir, sí dicho aparato cumple con los parámetros de validación establecidos según la norma obligatoria mexicana. A su vez estas tabletas fueron sometidas a pruebas de control de calidad oficiales como las que se encuentran en la farmacopea de los Estados Unidos XIX, 26 y libros oficiales como la Norma Mexicana NOM-177-SSA1-1998 y libros no oficiales como Colombo, para determinar sí cumplen con todos los estándares de calidad.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General.

Determinar el estudio comparativo de perfil de disolución en Tabletas de Digoxina del producto de referencia contra el genérico fabricado en El Salvador.

2.2 Objetivos específicos.

2.2.1 Realizar el Control de Calidad de las Tabletas de Digoxina del producto de Referencia y del producto Genérico.

2.2.2 Evaluar el Perfil de disolución de Tabletas de Digoxina, del producto de referencia.

2.2.3 Establecer el Perfil de disolución de Tabletas de Digoxina, del producto genérico.

2.2.4 Calcular el factor de diferencia y el factor de similitud de la disolución del producto de referencia con el producto genérico.

2.2.5 Demostrar la equivalencia farmacéutica del producto en estudio.



CAPITULO III
MARCO TEÒRICO

3.0 MARCO TEÓRICO

1. Generalidades de Formas Farmacéuticas Sólidas. ⁽¹³⁾

Las Tabletas comprimidas son formas farmacéuticas sólidas, que se forman por métodos de compresión o moldeado y que contienen drogas, y algunos excipientes que se incluyen en las formulaciones para hacer más sencillo el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad, facilitando así la liberación de la droga en la corriente sanguínea.

Todos los componentes inertes, así como los métodos de producción empleados en algunos casos, influyen sobre la absorción o la Biodisponibilidad de las drogas. Por eso debe tenerse cuidado en la selección y evaluación de los excipientes y en los métodos de preparación, para tener la seguridad de que los objetivos de la liberación de la droga y la eficacia terapéutica de los componentes activos no disminuirán.

El término Tableta comprimida fue utilizado por primera vez por John Wyeth y Brother's de Filadelfia y hasta estos tiempos los comprimidos siguen siendo una forma farmacéutica popular debido a la variedad de tamaños y formas que estas poseen, aparte de todas las ventajas que ofrecen al fabricante y al paciente como: el método de fabricación es más económico en comparación de otras formas farmacéuticas fáciles de ingerir, además liberan generalmente la dosis indicada de Principio Activo con un alto grado de exactitud y son fáciles de llevar por el paciente ambulatorio.

2. Componentes de las Tabletas.⁽¹³⁾

Las Tabletas además de contener el componente activo o terapéutico, también poseen una gran cantidad de materiales inertes conocidos como Aditivos o Excipientes, y estos se clasifican de acuerdo a la función que desempeñan en la formulación de la Tableta, entre estos tenemos:

1. *Diluyentes*: Son los empleados para aumentar el volumen en las formulaciones con el propósito de que la Tableta posea un tamaño más práctico para la compresión.
2. *Aglutinantes*: Son los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo y otorgan a las formulaciones una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos de la dureza y el tamaño deseado.
3. *Deslizantes*: Es una sustancia que mejora las características del flujo de una mezcla de polvo, y éstos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión.
4. *Lubricantes*: Que son los que tienen diferentes funciones dentro de la formulación entre estas tenemos: evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido.

5. *Desintegrantes*: Son sustancias, o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Lo que hacen es liberar el componente activo de la matriz del comprimido, tan eficazmente como sea posible, para permitir su rápida disolución.
6. *Colorantes, Agentes saborizantes y Edulcorantes*: Éstos mejoran la apariencia estética de la forma farmacéutica, además de la dulzura que puede ser conferida por el diluyente masticable y cambian el sabor de aquellos principios activos de sabor desagradable.

3. Teoría de Disolución.

La disolución *in Vitro* es la prueba físico-química más usada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma dosificada, evaluar la variabilidad interlote en cuanto a características de liberación y en algunos casos, para predecir Biodisponibilidad y Bioequivalencia de los productos. Por la estrecha relación existente entre la velocidad de disolución de la droga *in Vitro* y la absorción *in Vivo*, se consideraba al estudio de disolución como el criterio necesario y suficiente para permitir la comercialización de un producto. ⁽¹⁹⁾

Estos estudios permiten: ⁽¹⁸⁾

- Calcular la cinética del proceso de disolución en diferentes condiciones. Útiles en las etapas de preformulación y formulación de los medicamentos.

- Establecer perfiles de disolución que son utilizados para detectar cambios importantes, generados por variar la formulación de determinado medicamento y por lo tanto son los estudios in Vitro que permiten prever posibles variaciones del comportamiento in vivo de la formulación estudiada. Estas pruebas deben ejecutarse previamente a la realización de estudios de Bioequivalencia y en condiciones excepcionales podrían utilizarse para determinar la equivalencia terapéutica de los medicamentos en cuestión.
- Establecer correlaciones in Vitro/ in Vivo.

4. Aspectos importantes sobre Biodisponibilidad y Bioequivalencia. ⁽¹¹⁾

La Biodisponibilidad es un parámetro biofarmacéutico que cuantifica la disponibilidad fisiológica de un determinado principio activo; es decir, cuantifica hasta que punto éste es capaz de acceder, en forma inalterada, a la circulación sistémica y a que velocidad se produce el proceso. Este es uno de los principales aspectos que deben de ser tomados en cuenta para el control de calidad de los distintos lotes de fabricación y muy especialmente, en el caso de la sustitución terapéutica de las distintas especialidades farmacéuticas.

a) Factores importantes que afectan la Biodisponibilidad

La Biodisponibilidad de un fármaco puede verse afectada tanto por factores endógenos como factores exógenos. Los factores endógenos están relacionados con el paciente:

- Estado de ayuno
- Motilidad gastrointestinal
- Vaciado gástrico
- Flujo sanguíneo en el sitio de absorción
- Procesos de distribución, metabolismo y excreción del fármaco
- Condiciones fisiopatológicas del paciente
- Polifarmacia

Por otra parte, los factores exógenos son los relacionados directamente con el fármaco y, son en general modificables entre los distintos productos e incluso entre los diferentes lotes de fabricación de un mismo producto:

- Propiedades físico-químicas: estabilidad en jugo gástrico, solubilidad, formas polimorfas, tamaño de partícula.
- Formulación: diluyentes y colorantes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y otros.
- Proceso de fabricación: en la producción de tabletas y cápsulas, los principales aspectos de producción de importancia biofarmacéutica son efecto de la granulación, modo de incorporación de los excipientes, fuerza de compresión, condiciones de secado y condiciones ambientales.
- Características farmacocinéticas: absorción, metabolismo, excreción, cinética de disolución.

- Forma de dosificación o forma farmacéutica que lo contiene: es bien conocido que las soluciones acuosas poseen mayor biodisponibilidad que las cápsulas o las tabletas. Sin embargo, no puede establecerse de antemano una norma fija en cuanto a la mayor o menor biodisponibilidad de una forma farmacéutica concreta respecto a otra.
- Misceláneos: envejecimientos del producto y formación de complejos.

b) Estudios para demostrar Equivalencia Terapéutica

En general, los métodos utilizados para la determinación de una equivalencia terapéutica pueden clasificarse en:

1. *Estudios de Bioequivalencia*: que son ensayos clínicos de Fase I que están encaminados a comprobar la similitud de la biodisponibilidad de las alternativas farmacéuticas y equivalentes farmacéuticos, que son la base científica, para poder realizar la sustitución terapéutica con medicamentos genéricos, mediante las máximas garantías de seguridad y eficacia.

Dos o más productos medicamentosos pueden ser considerados bioequivalentes, si son equivalentes farmacéuticos y presentan una biodisponibilidad comparable cuando son estudiados bajo las mismas condiciones experimentales. De esta forma para comprobar Bioequivalencia se requiere, que la cantidad y la velocidad de absorción del producto estudiado no muestre diferencias significativas

respecto a la cantidad y a la velocidad de absorción del producto innovador.

2. *Estudios farmacodinámicos comparativos en humanos*: son los estudios destinados a mostrar la evolución temporal del efecto farmacológico en función del tiempo. Estos estudios son aceptables siempre y cuando demuestren precisión y reproducibilidad en las determinaciones.
3. *Estudios clínicos comparativos*: estudio en el curso del cual se compara el resultado terapéutico de un tratamiento con el de un tratamiento de referencia.
4. *Estudios de disolución in Vitro*: son los estudios destinados a establecer las características de disolución de los medicamentos.

c) Causas más frecuentes de la Bioinequivalencia entre medicamentos.

Los problemas de Bioinequivalencia que enfrentan los medicamentos genéricos están asociados con los múltiples factores que afectan la biodisponibilidad; sin embargo, a través del tiempo se ha podido comprobar que los factores de orden tecnológico y de formulación son más importantes que los fisiológicos. Algunas preparaciones farmacéuticas químicamente iguales, pero distintos fabricantes, e incluso en lotes diferentes del mismo fabricante han mostrado diferencias significativas en la Biodisponibilidad las cuales pueden tener relevancia clínica.

Algunas de las causas que generan Bioinequivalencia son:

1. *Calidad del principio activo*: una calidad inadecuada puede variar las propiedades fisicoquímicas (tamaño de partícula, polimorfismo, coeficiente de partición) del principio activo, las cuales son relevantes en la velocidad de disolución, especialmente para aquellos fármacos en los que la solubilidad y la velocidad de disolución pueden ser factores limitantes de su absorción.
2. *Formulación de la forma dosificada*: la formulación de un producto genérico puede variar respecto al producto innovador en la naturaleza de los excipientes y en la cantidad de los mismos; lo cual representa cambios que pueden alterar la disolución y posterior absorción del principio activo. Cada uno de los componentes tiene una razón de ser; sin embargo, el tipo de excipiente, su concentración y el método empleado para su incorporación en el producto, afectan de manera significativa la disolución del principio activo y con ella su biodisponibilidad.
3. *Cambios en la fórmula farmacéutica que contiene el principio activo*.
4. *Factores tecnológicos y de fabricación*: estos factores incluyen maquinaria, procedimiento de fabricación, condiciones ambientales de producción (temperatura, presión, humedad) empaque, almacenamiento de materias primas y producto terminado.

Podría decirse que en la producción de tabletas y cápsulas, los principales aspectos de producción de importancia biofarmacéutica son: método de

granulación, condiciones de secado, fuerza de compresión, proceso de mezclado y condiciones ambientales.

5. *Factores fisiológicos y de fabricación que afecten la biodisponibilidad del fármaco como son:* fisiología gastrointestinal, efecto de primer paso, edad, tipo, y estado de enfermedad.

d) Aspectos a considerar en el diseño de estudios de Bioequivalencia

Para los estudios de Bioequivalencia se requieren definir claramente los siguientes aspectos:

1. Aspecto clínico:

- Objetivos del estudio
- Diseño estadístico
- Selección de sujetos
- Procedimientos clínicos
- Consideraciones éticas
- Análisis clínicos
- Procedimientos normalizados de operación.

2. Aspecto analítico:

- Validación
- Equipo analítico
- Personal
- Costo

- Metabolitos
- Estándares de referencia
- Procedimientos normalizados de operación

3. Aspecto estadístico

- Criterios de aceptación
- Diseño estadístico
- Efecto secuencia
- Efecto periodo
- Numero de sujetos

4. Aspectos Regulatorios:

Los estudios de bioequivalencia al ser ensayos clínicos, están sometidos a la legislación pertinente de cada país. La regulación internacional ha incluido aspectos de bioética a partir del año 1949 con el Código de Nuremberg. Desde entonces han aparecido documentos muy valiosos que regulan la investigación clínica; sin embargo, es la ICH (Internacional Conference on Harmonization) la que contempla las Buenas Prácticas Clínicas y se consideran un estándar para el diseño, conducción, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos, asegurando que la información y resultados, son seguros y exactos y, que los derechos, la integridad y confidencialidad de los sujetos de un estudio son protegidos.

5. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en formas Farmacéuticas orales de liberación inmediata. ⁽⁸⁾

5.1. Perfiles de Disolución.

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

5.1.2. 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.

5.1.3. 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.

5.1.4. 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.

- 5.1.5. Durante la realización del perfil de disolución, los muestreos deben realizarse, dentro de los tiempos establecidos en el método de evaluación (5.1.2) 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.

- 5.1.6. 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.

6. Validación del método analítico.⁽⁷⁾

6.1. El método analítico que se utilice para realizar el perfil de disolución debe estar debidamente validado, y cumplir al menos con los siguientes parámetros:

6.1.1. Parámetros de validación del sistema.

6.1.1.1. *Linealidad*. Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

6.1.1.2. *Precisión*. De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

6.1.2. Parámetros de validación del método.

Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia. Si se tienen disponibles los placebos de los medicamentos, realizar la validación mediante el porcentaje de recuperación; cuando no sea posible obtener los placebos del medicamento de prueba o del de referencia, realizar la validación mediante el método de estándar adicionado, esto es, agregar a cada medicamento cantidades conocidas del fármaco y determinar:

6.1.2.1. Linealidad.

El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.

6.1.2.2. Exactitud.

El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

6.1.2.3. Precisión.

6.1.2.3.1. *Repetibilidad.* El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

6.1.2.3.2. *Reproducibilidad.* Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como los días, los analistas o los equipos. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.

6.1.2.4. Estabilidad de la muestra.

Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.

6.1.2.5. Selectividad.

Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

6.2. Evaluación de perfiles de disolución.

6.2.1. El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.

6.2.2. 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.

6.2.3. Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

6.2.4. 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) definido en la siguiente ecuación:

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

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

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

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

6.2.5. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en el medicamento de referencia es mayor que el establecido en el numeral 6.2.4., utilizar una prueba estadística científicamente sustentable.

7. Sistema de clasificación de Biofarmacéutica. ⁽¹⁾

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 250mL de tampón 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 250mL. 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 BCS 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. En estos casos, el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico.

El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico T50% medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. Sobre la base de 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.

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 medios múltiples 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.

8. Enfoques para establecer las especificaciones de disolución para productos genéricos. ⁽¹¹⁾

Los enfoques para establecer las especificaciones de disolución para los productos genéricos corresponden a tres categorías, según si existe o no una prueba de compendio oficial para el producto medicinal y la naturaleza de la prueba de disolución empleada para el fármaco de referencia que figura en la lista. Todos los productos medicinales nuevos aprobados deberán cumplir con los requisitos actuales de las pruebas de disolución de la USP, de existir. Las tres categorías son:

1. Prueba de disolución del producto medicinal de USP disponible.

En este caso, la prueba de disolución de control Genéricos, también recomienda tomar un perfil de disolución a intervalos de 15 minutos o menos usando el método de la USP para los productos de prueba y referencia (12 unidades cada uno). La División de Bioequivalencia también

podrá recomendar la presentación de datos de disolución adicionales cuando se justifique científicamente. Los ejemplos de esto incluyen (1) casos en los cuales la USP no especifica una prueba de disolución para todas las sustancias medicinales activas de un producto combinado y (2) casos en los cuales la USP especifica el uso de un aparato de desintegración.

2. Prueba de disolución del producto medicinal de USP no disponible; prueba de disolución para el producto medicinal de NDA de referencia que figura en la lista disponible al público.

En este caso, se recomienda un perfil de disolución a intervalos de 15 minutos de los productos de prueba y referencia (12 unidades cada uno) utilizando el método aprobado para el producto de referencia que figura en la lista. La División de Bioequivalencia también podrá solicitar la presentación de datos de pruebas de disolución adicionales como condición de aprobación cuando se justifique científicamente.

3. Prueba de disolución del producto medicinal de USP no disponible; prueba de disolución para el producto medicinal de NDA de referencia que figura en la lista no disponible al público de calidad es la prueba descrita en la USP. La División de Bioequivalencia, Oficina de Fármacos.

En este caso, se recomienda pruebas de disolución comparativas utilizando productos de prueba y referencia bajo una variedad de condiciones de prueba.

Las condiciones de prueba pueden incluir diversos medios de disolución (pH 1 a 6,8), la adición de un surfactante y el uso de los aparatos 1 y 2 con agitación variada. En todos los casos, se deberá generar los perfiles según lo recomendado anteriormente. Las especificaciones de disolución se establecen en base a los datos de Bioequivalencia y otros datos disponibles.

9. Comparaciones de los Perfiles de Disolución. ⁽¹¹⁾

Hasta hace poco, se han utilizado especificaciones y pruebas de disolución de punto único para evaluar los aumentos en escala y cambios posteriores a la aprobación, como (1) aumento en escala, (2) cambios en el sitio de fabricación, (3) cambios en componentes y composición, y (4) cambios en equipos y procesos. Un *producto cambiado* también puede ser una concentración menor de un producto medicinal previamente aprobado. Ante ciertos cambios menores, la prueba de disolución de punto único puede ser adecuada para asegurar que no haya cambios de calidad y rendimiento en el producto. Para cambios más importantes, se recomienda una comparación de perfiles de disolución realizada bajo condiciones idénticas para el producto antes y después del (de los) cambio(s). Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de (1) similitud global de los perfiles y (2) similitud en punto temporal de disolución de la muestra. Se puede realizar la comparación de perfiles de disolución utilizando un método independiente de modelo o dependiente de modelo.

9.1. Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud.

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996).

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:

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

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 cada

T_t : Es el valor de disolución de la tanda de prueba (posterior al cambio) en el tiempo t .

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

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

A continuación hay un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud:

1. Determinar el perfil de disolución de dos productos (12 unidades cada uno) de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).
2. Usando los valores de disolución medios de ambas curvas en cada intervalo temporal, calcular el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) usando las ecuaciones que figuran arriba.
3. Para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f_2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f_1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f_2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).

Este método independiente de modelo es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay tres a cuatro o más puntos temporales de disolución disponibles. También deberá considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general:

Las mediciones de disolución de las tandas de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos temporales de

disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos (p.ej., 15, 30, 45, 60 minutos). La tanda de referencia utilizada deberá ser el producto fabricado más recientemente antes del cambio.

Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos. Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente porcentual de variación en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 15 minutos) no deberá ser más del 20%, y en otros puntos temporales no deberá ser más del 10%.

Los valores de disolución medios de R_t pueden derivarse o de (1) la última tanda anterior al cambio (de referencia) o (2) las últimas dos tandas o más fabricadas consecutivamente antes del cambio.

9.2 Procedimiento de región de certeza multivariado independiente de modelo.

En casos donde la variación dentro de la tanda es más del 15% de CV, conviene más un procedimiento independiente de modelo multivariado para la comparación de los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes pasos:

1. Determinar los límites de similitud en términos de la distancia estadística multivariada (MSD) en base a diferencias en disolución entre las tandas en relación a las tandas de referencia (aprobadas por patrón).
2. Calcular la MSD entre las disoluciones de prueba y referencia medias.

3. Calcular el intervalo de certeza del 90% de la verdadera MSD entre las tandas de prueba y referencia.
4. Comparar el límite superior del intervalo de certeza con el límite de similitud. Se considera que la tanda de prueba es similar a la tanda de referencia si el límite superior del intervalo de certeza es igual a o menor al límite de similitud.

9.3 Enfoques dependientes de modelos.

Se han descrito varios modelos matemáticos en la literatura para corresponder a los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes procedimientos para permitir la aplicación de estos modelos a la comparación de los perfiles de disolución:

1. Seleccionar el modelo más apropiado para los perfiles de disolución de las tandas patrones anteriores al cambio y aprobadas. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros (como los modelos lineal, cuadrático, logístico, probit y Weibull).
2. Usando los datos para el perfil generado para cada unidad, aparear los datos con el modelo más apropiado.
3. Se fija una región de similitud basada en la variación de parámetros del modelo apareado con las unidades de prueba (p.ej., cápsulas o comprimidos) de las tandas aprobadas patrones.

4. Calcular la MSD en los parámetros del modelo entre las tandas de prueba y referencia.
5. Calcular la región de certeza del 90% de la verdadera diferencia entre las dos tandas.
6. Comparar los límites de la región de certeza con la región de similitud. Si la región de certeza está dentro de los límites de la región de similitud, se considera que la tanda de prueba tiene un perfil de disolución similar a la tanda de referencia

10. Condiciones para las pruebas de disolución. (10, 22, 23, 24)

10.1 Aparatos.

Los métodos de prueba de disolución utilizados más comúnmente son (1) el método de cesta (Aparato 1, ver anexo 7) y (2) el método de paleta (Aparato 2, ver anexo) Los métodos de cesta y paleta son sencillos, robustos, están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de productos medicinales. Por este motivo, debería utilizarse los métodos de disolución *in Vitro* descritos en la *Farmacopea Estadounidense* (USP), Aparato 1 y Aparato 2, salvo que se pruebe que no son satisfactorios. De hacer falta, se puede considerar los procedimientos de disolución *in Vitro*, como el cilindro de doble acción y un sistema celular de flujo

continuo descritos en la USP. Se deberá considerar estas metodologías u otras alternativas/modificaciones en base a su superioridad probada para un producto en particular. Por lo general se puede utilizar las metodologías y los aparatos de disolución descritos en la USP con muestreos manuales o procedimientos automatizados.

10.2 Medio de disolución.

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

Por lo general el volumen del medio de disolución es de 500, 900 ó 1000mL. Es deseable pero no obligatorio tener condiciones de pila. Se deberá utilizar un medio acuoso con una gama de pH de 1,2 a 6,8 (la misma concentración iónica de los tampones de la USP). Para simular el fluido intestinal (SIF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 6,8. Se deberá justificar un pH más alto caso por caso y, por lo general, el pH no deberá excederse de 8,0. Para simular un fluido gástrico (SGF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 1,2 sin enzimas. Se deberá evaluar la necesidad de

enzimas en SGF y SIF caso por caso y justificarla. También se desalienta el uso de agua como medio de disolución porque las condiciones de prueba como pH y tensión superficial pueden variar según la fuente de agua y pueden cambiar durante la prueba de disolución misma, debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos. Para productos medicinales insolubles en agua o poco solubles en agua, se recomienda el uso de un surfactante como laurilsulfato sódico (Shah 1989, 1995). Se deberá justificar la necesidad y cantidad del surfactante. Se desalienta el uso de un medio hidroalcohólico.

Se deberá realizar todas las pruebas de disolución para formas de dosificación de liberación inmediata a 37.0 ± 0.5 °C. Se puede utilizar el método de cesta y paleta para realizar las pruebas de disolución bajo condiciones de medios múltiples. Como alternativa, si se desea agregar una enzima, se puede agregar después de los estudios iniciales (sin enzimas). El uso del Aparato 3 permite el cambio fácil del medio. También se puede adoptar el Aparato 4 para un cambio en medio de disolución durante el curso de disolución.

Ciertos productos y formulaciones medicinales son sensibles al aire disuelto en el medio de disolución y necesitarán desaireación.

Se deberá realizar las pruebas de aptitud de los aparatos con un patrón de rendimiento (es decir, calibradores) por lo menos dos veces al año y después de cualquier cambio o movimiento significativo en el equipo. Esto se debe de realizar con el Standard de tabletas de ácido Salicílico y Prednisona USP.

La validación de los procedimientos automatizados en comparación con los procedimientos manuales deberá estar bien documentada. La validación de los pasos determinativos en el proceso de la prueba de disolución deberá cumplir con las normas establecidas para la metodología analítica.

10.3 Agitación.

Por lo general, se deberá mantener condiciones de agitación suave durante las pruebas de disolución para permitir un poder de discriminación máximo y para detectar productos con un pobre rendimiento *in vivo*. Utilizando el método de cesta, la agitación (o velocidad de mezcla) común es de 50-100rpm; con el método de paleta, es de 50-75 (Shah et al., 1992). Se deberá realizar las pruebas de disolución bajo condiciones de prueba suaves, en intervalos de 15 minutos, independientemente del método que se este utilizando para generar un perfil de disolución. Para productos que se disuelven rápidamente, tal vez haga falta generar un muestreo de perfiles adecuados a intervalos de 5 ó 10 minutos. Para productos medicinales altamente solubles y de disolución rápida (clases 1 y 3 del BCS), basta una especificación de prueba de disolución de punto único de 85% de NLT (Q=80%) en 60 minutos o menos como prueba de control de calidad rutinaria de uniformidad de lote a lote. Para fármacos que se disuelven lentamente o que son poco solubles en agua (clase 2 del BCS), se recomienda una especificación de disolución de dos puntos, uno a los 15 minutos que debe incluir una gama de disolución (una ventana de disolución) y

el otro en un punto posterior (30, 45 ó 60 minutos) para asegurar una disolución del 85% para caracterizar la calidad del producto. Casi nunca se utilizan los Aparatos 3 y 4 para evaluar la disolución de productos medicinales de liberación inmediata.

11. Monografía Farmacológica de Digoxina: (5, 16,30)

DIGOXINA

a) **Clasificación:** Antiarrítmico; cardiotónico.

b) **Propiedades físicas y químicas.**

- **Origen:** Se obtiene de forma natural de las hojas de *Digitalis lanata* Ehrh que pertenece a la familia de Magnoliopsida: Asteridae: Scrophulariales: Scrophulariaceae, que es una planta originaria de Europa Oriental; o puede producirse sintéticamente. Está formada por cristales blancos o incoloros, o polvo cristalino, es inodoro y funde cerca de 240°, con descomposición.
- **Nombres propios:** Cardiox, Caragoxine, Digoxina (e) Dixiona, Digacin, Dynamos, Eudigox, Lanoxin, Lanicor, Lenoxin, Lanacordin, Nativelle, Natigoxin, Novodigal, Pródigos, Rougoxin, Vanoxin.

c) Formula molecular:

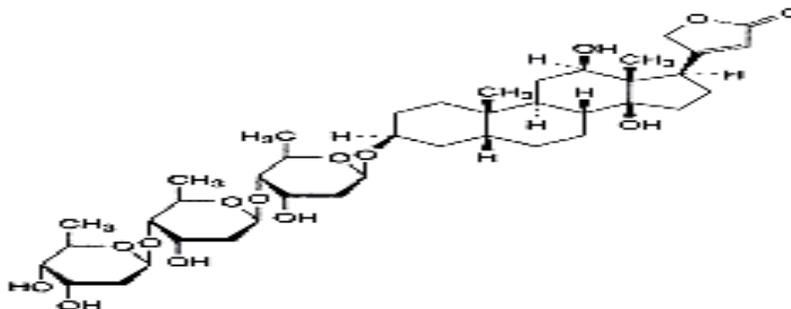


FIGURA N°1. Molécula de Digoxina. (30)

d) Nombre químico:

Digoxina: Card-20(22)-enólido, 3-[(O-2,6-didesoxi-beta-D-ribo-hexopiranosil-(1,4)- O-2,6-didesoxi-beta-D-ribo-hexopiranosil-(1,4)-2,6-didesoxi-beta-D-ribo-hexopiranosil) oxil]-12,14-dihidroxi-, (3 beta, 5 beta, 12 beta).

e) Peso molecular:

Digoxina: 780.95

f) Formula empírica:

$C_{14}H_{64}O_{14}$;

C: 63.06%,

H: 8.26%,

O: 28.29%

g) Solubilidad:

Prácticamente insoluble en agua, alcohol deshidratado, y éter; soluble 1 en 122 de etanol (80%) y 1 en 4 de piridina; ligeramente soluble en cloroformo;

libremente soluble en una mezcla de volúmenes iguales de cloroformo y metanol.

h) Indicaciones.

➤ *Aceptadas*

Arritmias cardiacas (profilaxis y tratamiento): Los glucósidos digitálicos están indicados para la conversión de las siguientes arritmias:

- Fibrilación auricular
- Flutter auricular
- Taquicardia auricular paroxística.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (tratamiento): Los glucósidos cardiacos están indicados en el tratamiento de todos los grados de la insuficiencia cardiaca congestiva. Generalmente son más eficaces en la insuficiencia de “bajo gasto” asociada a función ventricular izquierda deprimida y mucho menos eficaces en la insuficiencia “alto gasto” (insuficiencia broncopulmonar, fístula arteriovenosa, anemia, beriberi, infección, hipertiroidismo). Su acción inotrópica positiva produce una mejora del gasto cardiaco y de los signos y síntomas de insuficiencia hemodinámica, tales como disnea, edema y/o congestión venosa.
- Shock cardiogénico (tratamiento): Aunque su valor no se ha establecido, los glucósidos digitálicos se utilizan con frecuencia para tratar el shock cardiogénico, especialmente cuando se acompaña de edema pulmonar. Sin embargo, los digitálicos pueden afectar

desfavorablemente el shock relacionado con la septicemia por gram-negativos.

- *No aceptadas.*

La utilización de glucósidos digitálicos en el tratamiento de la obesidad se ha determinado injustificado y peligroso, puesto que estos fármacos potencialmente pueden producir arritmias mortales y otros efectos adversos.

j) Dosis usual para adultos.

- Digitalización:

- *Rápida:* Oral, un total de 0,75 a 1,25mg *divididos* en dos o más tomas cada una y administradas cada seis a ocho horas.

- *Lenta:* Oral, 125 a 500mcg (0,125 a 0,5mg) una vez al día durante siete días.

Mantenimiento: Oral, de 125 a 500mcg (0,125 a 0,5mg) una vez al día.

Nota: Los pacientes con disfunción renal, pacientes geriátricos, pacientes debilitados y pacientes que utilicen marcapasos cardiaco electrónico necesitan una cuidadosa titulación de la dosificación, ya que pueden manifestar respuestas tóxicas a dosis y concentraciones séricas generalmente toleradas por otros pacientes.

k) Dosis pediátricas usuales.

Digitalización: Las siguientes cantidades totales *divididas* en dos o más tomas, administradas a intervalos de seis a ocho horas:

Prematuros y lactantes recién nacidos hasta un mes: Oral, de 20 a 35mcg (0,02 a 0,035mg) por Kg de peso corporal.

- Lactantes de 1 mes a 2 año: Oral, 35 a 60mcg (0,035 a 0,06mg) por Kg de peso.
- Niños de 2 a 5 años: Oral, de 30 a 40mcg (0,03 a 0,04mg) por Kg de peso corporal.
- Niños de 5 a 10 años: Oral, de 20 a 35mcg (0,02 a 0,035mg) por Kg de peso corporal.
- Niños de 10 años en adelante:

Rápida: Oral, un total de 0,75 a 1,25mg *divididos* en dos o más tomas cada una y administradas cada seis a ocho horas.

Lenta: Oral, 125 a 500mcg (0,125 a 0,5mg) una vez al día durante siete días.

Mantenimiento: Oral, de un quinto a un tercio de la dosis total de digitalización administrada una vez al día.

Nota: Dosificación pediátrica alternativa (método de la “dosis pequeña”): Oral, 17mcg (0,017mg) por Kg de peso corporal al día. Este método de dosificación tiene la ventaja de su fácil control y, por lo tanto, menos posibilidad de toxicidad.

En niños pequeños (especialmente prematuros y en lactantes inmaduros) es necesaria la cuidadosa titulación de la dosificación con una estricta vigilancia de las concentraciones séricas y lecturas de electrocardiograma (ECG) del paciente.

j) Contenido habitual.

125,250 y 500 mcg (0.125, 0.250 y 0.5mg, respectivamente).

k) Farmacología.

- **Vía de administración:** Oral

- **Mecanismo de acción:** Las dos acciones principales producidas por las dosis terapéuticas de los glucósidos digitálicos son:

1. aumento de la fuerza y velocidad de la contracción miocárdica (efecto inotrópico positivo). Este efecto se piensa que resulta de la inhibición del movimiento de los iones de sodio y potasio a través de las membranas celulares miocárdicas por la formación de complejos con la adenosina trifosfatasa. Como resultado, hay una intensificación de la entrada de calcio y un aumento de la liberación de los iones de calcio libre en las células miocárdicas que consecuentemente potencian la actividad de las fibras musculares contráctiles del corazón.
2. Un descenso en la velocidad de conducción y un aumento en el periodo refractario efectivo del nodo auriculoventricular (AV), predominantemente debido a un efecto indirecto producido por un aumento del tono parasimpático y disminución del tono simpático.

I) Farmacocinética.

- Absorción.

La absorción de Digoxina después de la administración oral es variable y sujeta a las diferencias de biodisponibilidad; la absorción ocurre principalmente en el intestino delgado y es demorada en presencia de comida. La biodisponibilidad es incompleta y es cerca del 67%. La Digoxina es rápidamente distribuida a todo lo largo del cuerpo y menos del 20% de la Digoxina total en el cuerpo está localizada en la sangre. Las concentraciones altas son encontradas en el corazón y los riñones, pero los músculos esqueléticos forman el almacén más grande de Digoxina.

- Distribución.

El volumen de distribución va de 5 a 10 litros/kg en lo que respecta al aclaramiento del plasma, es de 1 a 4 mL/min/kg.

La distribución en sangre en el plasma; la proporción entera de sangre, 0.93 ratio.

La unión a proteínas plasmáticas, en plasma, es del 20 al 40 y su vida media es de 32 - 48 horas prolongándose en sujetos con deterioro renal. y el tiempo que pasa para el comienzo de la acción es de 5 – 30 minutos o de 30 minutos a 2 horas.

–Metabolismo.

Hepático. La Digoxina es metabolizada por la extracción de los gránulos de azúcar para formar a digoxigenina, la cual es adicionalmente metabolizada hasta metabolitos inactivos quienes pueden ser excretados en la forma libre o conjugada. La reducción hasta dihidrodigoxina, la cuál es relativamente inactiva, también ocurre.

–Eliminación.

Hasta 80% de una dosis es excretado en la orina en 7 días con un 27% de la dosis en las primeras 24 horas, puesto que su eliminación es Renal; Lo demás es eliminado en las heces por la bilis. En la mayoría de pacientes, 80 al 90% del material excretado en la orina es igual, hasta un 10% está en la forma dihidro, y una pequeña cantidad incluye digoxigenina y la mono- y la bisdigitoxosidos. Alrededor del 10% de los pacientes, sin embargo, entre 20 y 55% es excretado como metabolitos, principalmente la dihidrodigoxina. Del material excretado en la bilis, casi 50% es igual, cerca del 25% es digoxina bisdigitoxosido, y alrededor del 25% es digoxina monodigitoxosido, y cerca del 1% es digoxigenina.

La Digoxina no se elimina con eficacia mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis, debido a que el volumen de distribución del fármaco es grande.

La Digoxina es un metabolito de Deslanosido, Digitoxina, Lanatosido C, y Medigoxina.

m) Precauciones.**– Carcinogenicidad.**

No se han realizado estudios en animales ni en humanos.

– Sensibilidad cruzada y/o problemas asociados.

Las reacciones alérgicas a las preparaciones de glucósidos digitálicos aparecen excepcionalmente. Tales reacciones no incluyen necesariamente a todos los glucósidos digitálicos y, por lo tanto, no pueden excluir el ensayo del tratamiento con otros glucósidos digitálicos.

– Reproducción/Embarazo.

- Embarazo: Los glucósidos digitálicos atraviesan la placenta y las concentraciones del fármaco en sangre venosa materna y umbilical son similares. No se han realizado estudios en animales ni en humanos (categoría C para el embarazo según FDA). Los requerimientos maternos de dosificación de glucósidos digitálicos con frecuencia aumentan en las semanas finales del embarazo.
- Postparto: Con frecuencia, tras el parto y durante 6 semanas después, debe reducirse la dosificación materna para mantener unas concentraciones séricas aceptables.

- Lactancia.

No se han descrito problemas en humanos; sin embargo, la Digoxina se excreta en la leche materna. La cantidad total recibida diariamente por el lactante se estima que es menor que la dosis habitual diaria de mantenimiento.

- Pediatría.

Los glucósidos digitálicos son la principal causa de intoxicación accidental en niños. Los lactantes recién nacidos tienen una tolerancia variable a los glucósidos digitálicos, puesto que está reducido el aclaramiento renal del medicamento. Los lactantes prematuros e inmaduros son especialmente sensibles, y la dosificación no sólo debe reducirse, sino que también debe individualizarse de acuerdo al grado de madurez del lactante, puesto que el aclaramiento renal aumenta a medida que el lactante madura. Los niños mayores de 1 mes de edad generalmente necesitan en proporción dosis mayores que los adultos en función del peso corporal y de la superficie corporal.

- Geriatría.

Aunque no se han hecho estudios adecuados y bien controlados en la población geriátrica, muchos pacientes ancianos tienen reducidas las funciones renal y/o hepática, un volumen de distribución disminuido para los glucósidos digitálicos y desequilibrios electrolíticos (por ejemplo, hipopotasemia), y pueden necesitar dosis menores de glucósidos digitálicos a fin de evitar la toxicidad. El aclaramiento de Digoxina está menos afectado por la disfunción hepática.

La pérdida de apetito inducida por la Digoxina es un riesgo importante en los pacientes ancianos débiles.

- Odontología.

Un reflejo del vómito aumentado puede aumentar la dificultad de obtener una impresión dental.

p) Interacciones con medicamentos y/o problemas asociados.

Las siguientes Interacciones con medicamentos y/o problemas asociados se han relacionado en función de su posible importancia clínica. Se indican entre paréntesis los posibles mecanismos en los casos pertinentes:

Nota: Las asociaciones que contengan cualquiera de los siguientes medicamentos, dependiendo de la cantidad presente, pueden interactuar con esta medicación.

- Corticosteroides: glucocorticoides, especialmente los de actividad mineralocorticoide significativa.
- Corticosteroides: mineralocorticoides.
- Anfotericina B, parenteral.
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica.
- Corticotrofina (ACTH)
- Diuréticos que producen depleción de potasio (tales como la bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, indapamida, manitol o tiazidas).
- Fosfatos de sodio.

La hipopotasemia producida por estos medicamentos puede potenciar la posibilidad de toxicidad digitalica; se recomiendan determinaciones frecuentes de potasio.

- Antiácidos.

Los antiácidos que contengan aluminio y magnesio pueden inhibir la absorción de los glucósidos digitálicos, originando una disminución de las concentraciones plasmáticas con un decremento de un 25%.

- Antiarrítmicos, otros, incluyendo otro preparados digitálicos,
- Sales de calcio, parenterales ,
- Pancuronio
- Alcaloides de la *Rauwolfia*
- Suxametonio
- Simpaticomiméticos

Su uso simultáneo con glucósidos digitálicos puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas; son muy importantes la precaución y la estrecha vigilancia electrocardiográfica [ECG] si es necesario el uso simultáneo.

- El uso simultáneo de amiodarona puede originar un aumento en las concentraciones séricas de Digoxina.
- Antidiarreicos adsorbentes (Ej., caolín y pectina)
- Colestiramina
- Colestipol
- Dieta con fibra, del tipo del salvado (en grandes cantidades)
- Laxantes
- Neomicina oral
- Salazosulfapiridina.

Su uso simultáneo puede inhibir la absorción de los glucósidos digitálicos, originando un descenso en el efecto terapéutico de los glucósidos en un 25%; los pacientes deben ser vigilados estrictamente para detectar la evidencia de alteración del efecto digitálico.

- Bloqueantes de los canales de calcio.

Las concentraciones séricas de glucósidos digitálicos pueden aumentar durante su uso simultáneo, especialmente con verapamilo y, en menor grado, con diltiazem; el nifedipino no parece que tenga un efecto significativo. El uso simultáneo de los glucósidos digitálicos con diltiazem y verapamilo pueden originar una bradicardia excesiva a causa de la depresión aditiva de la conducción del nódulo AV; el nifedipino no produce este efecto. Puede ser necesario reducir la dosificación de los glucósidos digitálicos y vigilar cuidadosamente al paciente para la detección de toxicidad digitálica.

Captopril

Su uso simultáneo puede originar un aumento en las concentraciones séricas de Digoxina; sin embargo, la toxicidad por glucósidos digitálicos es improbable a menos que las concentraciones séricas ya estén elevadas.

Edrofonio

(Cuando se utilizan los glucósidos digitálicos simultáneamente con edrofonio, los efectos vagomiméticos aditivos pueden producir un enlentecimiento excesivo de la frecuencia cardiaca).

Heparina.

Los glucósidos digitálicos pueden contrarrestar parcialmente el efecto anticoagulante de la heparina; puede ser necesario el ajuste de la dosificación de la heparina durante y tras el uso simultáneo.

Inductores de las enzimas hepáticas.

El uso simultáneo puede necesitar el ajuste de la dosificación de los glucósidos digitálicos, con la posible excepción de la Digoxina, a causa de su metabolismo aumentado.

Indometacina.

Cuando la indometacina se administra simultáneamente con los glucósidos digitálicos al recién nacido prematuro, el aclaramiento renal de los glucósidos digitálicos pueden estar disminuido, dando lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de las vidas medias de eliminación y el riesgo de toxicidad digitálica; se recomienda reducir la dosificación de los digitálicos al 50% cuando se inicie la terapia con indometacina y que se ajuste de nuevo la

dosificación de los digitálicos en función del control del electrocardiograma y de la concentración del digitálico.

Aunque no se han descrito, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que la indometacina aumente también la concentración del digitálico en adultos y de que pueda ser necesario un ajuste en la dosificación del digitálico.

- Sulfato de Magnesio, parenteral.

Este debe administrarse con precaución extrema en pacientes digitalizados, especialmente si se emplean también sales de calcio intravenosas; pueden aparecer cambios en la conducción y bloqueo cardíaco.

- Fenilbutazona.

El uso simultáneo puede originar disminución de las concentraciones plasmáticas de glucósidos digitálicos.

- Sales de Potasio.

No se recomienda el uso simultáneo con glucósidos digitálicos en pacientes digitalizados con bloqueo cardíaco severo o completo; sin embargo, se utilizan a menudo suplementos de potasio para evitar o corregir la hipopotasemia, especialmente cuando se administran diuréticos que producen depleción de potasio, tales como las tiazidas, simultáneamente con glucósidos digitálicos. Es extremadamente importante una cuidadosa vigilancia del potasio sérico durante

la utilización de suplementos de potasio con el fin de evitar la hiperpotasemia, que es muy peligrosa en pacientes digitalizados.

- Quinidina.

El uso simultáneo puede originar un aumento sustancial de las concentraciones séricas de Digoxina.

- Espironolactona.

Puede producir efectos variables en la terapia con glucósidos digitálicos, incluyendo disminución en la excreción renal de Digoxina, falsos aumentos de la concentración sérica de Digoxina, inhibición del efecto inotrópico positivo; se recomienda una vigilancia cuidadosa del efecto de los glucósidos digitálicos; si se desea un efecto ahorrador de potasio, puede ser preferible un tratamiento con suplementos de potasio u otro diurético ahorrador de potasio.

- Cloruro de Talio TI 201.

En estudios con animales, el uso simultáneo de glucósidos digitálicos disminuye la captación miocárdica de cloruro de talio TI 201; no se dispone datos humanos.

- Hormonas tiroideas.

La administración inicial de suplementos de hormonas tiroideas en pacientes digitalizados puede necesitar un aumento en la dosificación de los glucósidos digitálicos para mantener las concentraciones terapéuticas; los pacientes pueden estabilizarse con ambas medicaciones simultáneamente, con ajustes cuidadosos de la dosificación.

q) Problemas médicos.

Esta medicación no debe usarse cuando existan los siguientes problemas médicos:

- Efectos tóxicos presentes por la administración previa de cualquier preparado digitálico.
- Fibrilación ventricular.

La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en las siguientes situaciones clínicas (se indican las razones en los casos convenientes):

- Bloqueo auriculoventricular (AV) incompleto.
Puede progresar a bloqueo completo.
- Hipersensibilidad del seno carotideo.

La Digoxina puede producir un aumento en el tono vagal.

- Glomerulonefritis aguda.
- Se recomienda la utilización de una dosis diaria total baja, administrada en varias tomas, con vigilancia electrocardiográfica [ECG] constante; también

se recomienda el empleo de antihipertensivos y diuréticos y debe suspenderse el tratamiento de Digoxina tan pronto como sea posible.

- Hipercalcemia
- Hiperpotasemia.

Riesgo aumentado de arritmias inducida por Digoxina, principalmente bloqueo cardiaco.

- Hipopotasemia
- Hipomagnesemia.
- Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática.

Se agrava la obstrucción de la eyección ventricular izquierda.

- Enfermedad cardiaca isquémica
- Infarto miocardio agudo
- Miocarditis aguda, incluyendo la carditis reumática,
- Mixedema
- Enfermedad pulmonar grave.

Aumenta la sensibilidad del miocardio a los efectos de la Digoxina y aumenta también el riesgo de arritmias inducidas por los digitálicos.

- Pericarditis constrictiva crónica.

Los pacientes pueden responder desfavorablemente a la Digoxina, y enlentecimiento de la frecuencia cardiaca puede reducir más un caso cardiaco.

- Contracciones ventriculares prematuras
- Taquicardia ventricular.

Riesgo de exacerbación; la Digoxina no debe utilizarse a menos que las insuficiencia cardiaca congestiva sobrevenga tras un largo episodio que no se deba a digitálicos.

- Síndrome del seno enfermo.

Posible empeoramiento de la bradicardia sinusal o del bloqueo sinoauricular [SA].

- Síndrome de Wolf-Parkinson-White.

Especialmente cuando se asocia fibrilación auricular, posibilidad de arritmia ventriculares mortales.

También se recomienda precaución en pacientes debilitados y en pacientes que utiliza marcapasos cardiacos electrónicos; estos pacientes necesitan una titulación de la dosificación, porque puede manifestar respuestas toxicas a dosis y concentraciones séricas generalmente tolerada por otros cocientes.

r) Monitorización de pacientes.

Es especialmente importante lo siguiente (En algunos pacientes dependiendo de su estado, pueden estar justificados otras pruebas):

- Vigilancia del electrocardiograma (ECG).

Se recomienda a intervalo periódico; si aparece taquicardia auricular o ventricular paroxística, la Digoxina debe retirarse inmediatamente.

- Determinación de la función hepática y
- Determinaciones de la función renal.

Se recomienda a intervalos periódicos.

- Comprobar el pulso apical.

Se recomienda a intervalos periódicos, especialmente cuando se realiza un cambio de dosificación.

- Determinaciones séricas de glucósidos digitálicos.

Se recomiendan a intervalos periódicos, especialmente en pacientes con disfunción renal o si se sospecha de intoxicación por Digoxina; la concentraciones de esta son >35 y $>2,0$ nanogramos por mL.

- Determinaciones séricas de electrolitos, especialmente potasio, calcio y magnesio.

Se recomiendan a intervalos periódicos, especialmente en pacientes que también reciben diuréticos, para detectar el posible desequilibrio electrolítico que podría afectar a las necesidades de dosificación.

s) Efectos secundarios. Efectos adversos.

Algunos efectos secundarios/adversos, incluyendo náuseas, vómitos, y algunas arritmias, también pueden ser síntomas de toxicidad. Si existe cualquier duda acerca de la causa de estos síntomas, la Digoxina debe suspenderse hasta que se determine dicha causa.

Los primeros signos de toxicidad en los lactantes y niños pequeños habitualmente son arritmias cardíacas, mientras en adultos y niños mayores los primeros síntomas de sobredosis pueden ser molestias en el estómago, dolor abdominal, pérdida de apetito o frecuencia cardíaca excepcionalmente lenta.

En adultos, la arritmia más frecuente son los latidos ventriculares prematuros (extrasístoles); también son comunes los ritmos nodales paroxísticos y no paroxísticos, disociación auriculoventricular (AV) (interferencia) y la taquicardia auricular paroxística con bloqueo; puede aparecer aumento del bloqueo AV; puede presentarse la muerte por fibrilación ventricular. En niños son raras las sístoles ventriculares prematuras, mientras que son más frecuentes las sístoles nodal y auricular; son más comunes las arritmias auriculares, los ritmos ectópicos auriculares y la taquicardia auricular paroxística (particularmente, con bloqueo AV); las arritmias ventriculares son raras. Puede aparecer un aumento en el intervalo PR en recién nacidos.

t) Requieren atención médica.

Incidencia rara.

- Rash cutáneo o urticaria (reacción alérgica).
Signos de toxicidad o intolerancia (en orden de aparición).
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos (estimula los centros medulares; las dosis elevadas también pueden tener una acción local irritante emética).
- Dolor en la parte baja del estómago.
- Diarrea.
- Cansancio y debilidades no habituales y extremos (posible desequilibrio electrolítico).

- Latidos cardiacos lentos o irregulares: pueden ser latidos cardiacos rápidos en niños.
- Visión borrosa u otras alteraciones visuales, tales como halos coloreados alrededor de los objetos: "visión blanca", "amarilla", o "verde".
- Somnolencia.
- Confusión o depresión mental.
- Dolor de cabeza.
- Desmayos.

u) Observaciones al paciente.

– Uso adecuado de la medicación.

- Cumplir el tratamiento; tomar la medicación exactamente como se haya indicado, no tomar ni más ni menos.
- Tomar el medicamento a la misma hora cada día ayuda a aumentar el cumplimiento del tratamiento.
- Comprobar el pulso apical cuando se haya indicado (consultar con el medico si es menor de 60 latidos por minuto).
- Dosis omitida: Tomarla lo antes posible si se recuerda en las 12 horas siguientes al momento de la dosis programada; no hacerlo si se recuerda mas tarde; no duplicar la dosis; consultar con el médico si se omite la dosis durante dos días o más.

Almacenamiento adecuado.

- Mantener fuera del alcance de los niños.

- Proteger del calor y la luz directa.
- No almacenar en el cuarto de baño o en otros lugares de elevada humedad.
- No guardar los medicamentos caducados o que no se utilicen; asegurarse que los medicamentos desechados estén fuera del alcance de los niños.

v) Precauciones durante el uso de la medicación.

- Visitar regularmente al médico para comprobar el progreso.
- Consultar con el médico antes de interrumpir la medicación.
- Mantener el medicamento fuera del alcance de los niños.
- Informar al médico de cualquier náusea, vómito, diarrea, pérdida de apetito o pulso extremadamente lento, como posibles signos de sobredosis.
- Tener precaución si se precisa cirugía médica o dental o tratamiento de urgencia.
- Evitar otros medicamentos a menos que lo prescriba el médico.

w) Para el tratamiento de la sobredosis

El tratamiento puede incluir:

- A menudo, interrumpir la medicación es todo lo que se necesita si los síntomas no son severos y aparecen cerca del momento previsto para el efecto máximo de la medicación.
- Puede ser útil la administración de carbón absorbente, Colestiramina o colestipol para acelerar el aclaramiento del glucósido.
- Las sales de potasio pueden administrarse si se presenta hipopotasemia y la función renal es adecuada, pero no debe utilizarse si existen hiperpotasemia

o bloqueo cardiaco completo amenos que esas situaciones estén relacionadas principalmente por la taquicardia supraventricular.

Para corregir la hipopotasemia, puede administrarse potasio:

Por vía oral en varias tomas:

- Adultos: De 40 a 80 mEq (mmol).
- Niños: De 1 a 1,5 mEq (mmol) por Kg de peso corporal.

Otros fármacos para corregir las arritmias por toxicidad

- Lidocaína, procainamida, propanolol, y fenitoína. Un marcapaso ventricular puede ser beneficioso temporalmente en casos de bloqueo cardiaco avanzado.
- Un quelante (Ej. EDTA) puede ser útil para ligar calcio en el tratamiento de las arritmias producidas por toxicidad, hipopotasemia o hipercalcemia.
- Para la sobredosis de Digoxina que suponga riesgo para la vida. Un vial que contenga 40mg del fragmento inmunoglobulínico Fab antidigoxina (ovino) se unirá 0,6mg aproximadamente de Digoxina.

x) Empaque y almacenamiento

Mantener por debajo de 40 °C (140 °F), preferiblemente entre 15 y 30°C (59 y 86°F), a menos que el fabricante lo especifique de otra manera. Conservar en envases con cierres ajustados.

12. Determinaciones de Forma Farmacéutica de Tabletas. ⁽⁶⁾

12.1 APARIENCIA.

Categoría A: Forma Farmacéutica con una unidad de dosificación útil.

Las formas farmacéuticas de dosificación pueden ser directamente manejadas. (Ej. Tabletas, cápsulas, Tabletas con cubierta azucarada, etc.)

- **Brillantez:** Observación Visual.
- **Homogeneidad de la Superficie:** *Observación Visual:* con puntos o manchas de diferentes colores; irregularidades en el afinado de las esquinas; trazas en las hendiduras; deformaciones; pegajosidad.
- **Solución de continuidad en Superficie:** Observación Visual.

12.2 COLOR:

Categoría A: Formas Farmacéutica que poseen una apariencia sólida.

- **Comparación Visual:** Pruebas de Color que pueden ser realizadas visualmente, observando que el color sea homogéneamente distribuido en toda la superficie visible y que corresponda a el color de la prueba de comparación.
- **Comparación Instrumental:** Coloque la calibración Standard deseada en la abertura de la bandeja. Observar que el Standard este limpio y libre de rasguños. Presione el botón en L, cambie y ajuste el botón L hasta que el valor del Standard sea mostrado en área de la letra numérica. Es necesario presionar el botón L para cambiar y seleccionar " a" o " b".

Nota: No forzar los cambios. El cambio de L debe ser realizado antes de activar otros cambios. Presione el cambio de "a" y gire luego "b" hasta ajustar el botón inclusive el valor del Standard indicado en la representación numérica del área. Las XL-10 líneas de polaridad automática en las escalas de "a" y "b". Si el valor es negativo, el neón menos en la barra iluminará el área de la representación visual. La polaridad de las escalas "a" y "b" indican dirección de cromaticidad. Por ejemplo, una lectura positiva en la escala de "a" es roja y una lectura negativa se indica si es verde. Una lectura positiva en la escala "b" se ve indica de color amarillo, y una lectura negativa se indica de color azul. Presione el cambio de "b" y gire "b" hasta ajustar el botón, hasta que el valor Standard de "b" que es indicado en la representación del área numérica. El instrumento esta calibrado y listo para medir la muestra. Estos valores deberían ser grabados en el suministro de cubiertas de datos para determinar como usted ha procedido. Quite el Standard y lo reemplaza con una muestra. Presione la L y cambie, grabe la lectura. Presione la L para cambiar otra vez. Presione "a" para cambiar y registre la lectura. Sea cuidadoso para anotar la polaridad. Presione "b" para cambiar y registre la lectura. Otra vez observe la polaridad. Para "Y" valores de escala, presionar el cambio "Y" y registre los valores. Se sugiere, para obtener resultados más precisos, que la escala "Y" sea estandarizada ajustando el botón "L" y lea separadamente. Esta necesidad no se termina si los valores aproximados son requeridos. Cuando el instrumento tiene un "a/b" hay un cambio de "Y" en "a/b" el valor se estará

leyendo directamente por depresión del cambio. Esta función es efectiva solamente si el cambio de "a" y "b" en la escala de valores es de polaridad positiva.

12.3 CONTENEDOR (inmediato):

Categoría B: Blisteres.

Los Blisteres consisten de un material transparente plástico adelgazado que posee huecos cubiertos. Es obtenido bajo una técnica especial. Estas cavidades son inventadas para contener cápsulas, tabletas o supositorios. Un aluminio o un acoplamiento de una hoja de aluminio delgado de metal es colocado sobre estas cavidades y ha sido soldado en libre porción alrededor de las cavidades para poder cerrarlas. Tal procedimiento permite mantener las cápsulas o las tabletas separadas una de otra y para protegerlas contra los agentes externos mientras que siguen siendo visibles.

– Presión necesaria para expulsar la unidosis:

El Fuerte Probador de Dureza Cobb Arner será usado. Este aparato consiste substancialmente de una bandeja en la cual la tableta es colocada, y un desatascador va bajando hasta que la tableta sea punzada y de una bomba, saldrá un suministro de aire comprimido. Tenga la Prensa sobre la tableta hasta que se rompa. Un calculó indicará la máxima aplicación que se ha empleado en el momento del rompimiento. Nosotros reemplazamos el plato con la tableta para colocar una nueva, en el soporte (2) que puede ser desconectado de la base (1) para hacer que la muestra este en un lugar más

factible. Unos cuantos platos redondos (3) descansan en la base y la parte interna de él, el cual es hueco y tiene una abertura central con un diámetro 2mm más grande que del alveolo del blister. En caso de ser el alveolo oval para cápsulas o tabletas especiales, Se excederán todas las partes de alrededor.

Un Tornillo de Anillo (4) permite mantener los platos redondos y para levantarlos alvéolos interpuestos entre ellos. Una parte especial (5) tiene una forma plana para cápsulas y tabletas especiales y una forma circular plana para tabletas y tabletas azucaradas es aplicado al destascador.

Procedimiento de la Operación.

Cortar un alvéolo (7) del blister de forma entera poseerá un borde donde fácilmente descansa en el plato redonda pero no será más grande que 25mm. Escoja las trenzas redondas con abertura propia. Luego el primer plato redondo en el apoyo, inmediatamente sobre los alvéolos dirigidos hacia arriba, poner el segundo plato redondo, ajustar los alvéolos y los bloquean con el tornillo de anillo. Aplique la parte especial (oval para cápsulas y tabletas especiales, circular para tabletas y tabletas azucaradas) al desatascador y, operar la bomba, que ha bajado hasta los alvéolos, de aquí en adelante empieza la prueba. Opere la bomba hasta causar que la hoja inferior delgada de metal del blister se rompa y leer la presión empleada correspondiente al máximo de la aguja indicadora. El disco de los aparatos originales es marcado

en Kg por pulgada cuadrada; los $\frac{3}{4}$ de este valor indican la presión total empleado en Kg. Un material bueno no debe necesitar más de 11kg de presión para lanzar la dosis única.

Fuga: Use el Thelco Modelo de Precisión. Attach 10 blisteres a las presillas de papel de restitución. Resbale las presillas sobre la vara y en el lugar de los agujeros en el final del contenedor plástico. Todos los blister están completamente sumergidos. Coloque el contenedor plástico en la cámara de vacío, cerrando la puerta de vidrio, despacio llevando a 380torr al vacío aproximadamente observe la solución para burbujas. Si aparecen las burbujas de cualquiera de los blisteres antes de 380torr. El vacío es alcanzado, registre la cantidad al vacío (torr). Después de 380torr. Es alcanzado el vacío, pase la aspiradora asiduamente por un minuto, después rompa el vacío lentamente para que entre el aire en la cámara. Quite los blisteres y retenga la solución para una próxima prueba. No ocurriría fuga en cualquiera de los blisteres antes de prescribirlo. Por la Cantidad de vacío que se alcanzó.

Las Dimensiones: Directamente mida la altura, el largo y el espesor.

12.4 DIMENSIONES:

Categoría A: Tabletas

Dimensiones son las magnitudes medidas en una dirección particular o a lo largo de un diámetro o eje principal. Ellos son una de las características de las formas farmacéuticas sólidas compactas. De sus variaciones dependerá una

variación de peso y una variación de contenido subsiguiente. Las formas farmacéuticas sólidas de las cuales su dimensión puede ser medida están divididas en dos categorías:

- a) Categoría A: Tabletas.
- b) Categoría B: Supositorios.

CATEGORIA A:

Mida el espesor y las dimensiones horizontales (diámetro o eje) de 20 tabletas, usando un calibrador o un micrómetro. Calcule las dimensiones promedio.

Cada medida sola no se desviará de la medida del promedio por más o por menos de un 10%, no mas lejos como le concierne de espesor, y más o menos que 2% para las otras medidas.

12.5 FRIABILIDAD.

Friabilidad es la escasa resistencia a la abrasión.

— Prueba de Abrasión de la Tableta.

Este aparato consiste en un plexiglás tambor de 20mm de diámetro, que hace rotar a una velocidad de 20rpm el tambor y esta equipado con cuchillas que llevan a las Tabletas a una determinada altura mientras el tambor esta rotando y entonces permite que se deslicen. De esta manera, existen impactos muy duros de forma repetida, las tabletas se rozan unas con otras en esa misma presión.

La prueba se realiza para 20 Tabletas, primero se determina el peso exacto y luego se ponen en el tambor. El aparato está equipado con un reloj incorporado y aquí se comienza por colocar las manos del reloj en el tiempo de prueba deseado. Después que este tiempo haya sido colocado, el aparato se detendrá automáticamente. En general, un período de tiempo de 5 minutos será usado, que corresponde a 100 rpm en el tambor. Cuando el tambor se detiene y a las tabletas se les ha quitado el polvo, se pesarán y esta diferencia en el peso indicará el grado de abrasión.

12.6 DUREZA.

La dureza de una tableta es la resistencia a la oposición contra el estillamiento. Esto indica la idoneidad de resistencia contra causas requeridas por empaquetamiento, almacenamiento y transporte.

— Prueba de carga de Dureza.

Los instrumentos exactos en las pruebas requeridas para romper una tableta cuando se utiliza una fuerza generada por una rosca que gira y es aplicada al diámetro de la tableta. La fuerza es determinada en Kilogramos y es usada en la manufactura, una dureza de 3Kg es considerada mínima para que una tableta cumpla con los requerimientos.

12.7 FORMA.

La forma es una de las características particulares de un objeto sólido o cuerpo que posee una superficie externa o una línea específica de forma o figura.

Exceptuando cápsulas de gelatina dura que ahora tienen una forma convencional y pueden poseer diferentes tamaños, todas las otras formas farmacéuticas como cápsulas de gelatina blanda, tabletas y supositorios, pueden tener la más amplia de las formas.

Esta prueba se hace solamente de forma visual o con la ayuda de un aparato medidor de anchos circulares.

12.8 UNIFORMIDAD DE UNIDAD DE DOSIS⁽²⁹⁾

La Uniformidad de Unidad de Dosis puede ser demostrada por cualquiera de dos métodos, Variación de Peso ó Uniformidad de Contenido. Los requerimientos de este capítulo aplican a ambos, para unidades de dosis conteniendo un solo ingrediente activo o unidades de dosis conteniendo dos o más ingredientes activos; a menos que se especifique de otra manera en la monografía individual, se aplican individualmente a cada ingrediente activo en el producto.

Los requerimientos de *Uniformidad de Contenido* pueden ser aplicados en todos los casos. La prueba de *Uniformidad de Contenido* es requerido para:

1. Tabletas con cubierta, a parte de las tabletas con cubierta de película conteniendo 50 mg de ingrediente activo o más comprendiendo el 50% o más (por peso) de una tableta.
2. Sistemas Transdérmales.
3. Suspensiones en contenedores de dosis únicas o en cápsulas blandas.
4. Inhalaciones (povos o soluciones) empacadas en unidades de dosis premedidas (empaquete de cápsulas y blister) inhaladores dosificados con dosis medidas e inhaladores de povos secos conteniendo la droga a inhalar en reservorios conforme a los requerimientos bajo Uniformidad de Dosis sobre Contenido Completo (Ver Aerosoles, Inhaladores de Dosis Medidas, e Inhaladores de Povos Secos <601>);
5. Sólidos (incluyendo sólidos estériles) que son empacados en contenedores de dosis unitarias y los que contengan sustancias activas e inactivas añadidas, exceptuando que la prueba de *Variación de Peso* puede ser aplicada en condiciones especiales establecidas abajo; y
6. Supositorios.

Cuando la prueba de *Uniformidad de Contenido* no es requerida, puede ser aplicada la *Variación de peso* en cualquiera de las siguientes situaciones:

1. Productos que contengan 50 mg de ingrediente activo o más, comprendiendo el 50% o más, por peso, de la unidad de dosis, o en el caso de cápsulas duras, el contenido de la cápsula, exceptuando que la uniformidad, de otros

[NOTA— Muestras a parte de esta prueba, pueden ser extraídos del mismo lote para la determinación del ensayo.]

Tabletas sin cubierta o con cubierta de película — Pesar cuidadosamente 10 tabletas individuales. Del resultado del ensayo obtenido en la monografía individual, calcular el contenido de ingrediente activo en cada una de las tabletas, asumiendo una distribución homogénea del ingrediente activo.

Cápsulas duras — Pesar cuidadosamente 10 cápsulas individualmente teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. Remover el contenido de cada cápsula por medios adecuados, pesar cuidadosamente la cápsula individual vacía y calcular para cada cápsula el respectivo peso neto de su contenido por substracción del peso de la cápsula vacía del peso de la cápsula llena. De los resultados obtenidos en el ensayo como lo indica la monografía individual, calcular el contenido del ingrediente activo, asumiendo homogeneidad de distribución del ingrediente activo.

Cápsulas blandas — Determinar el peso neto de los contenidos de las cápsulas individuales como sigue. Pesar cuidadosamente 10 cápsulas individuales intactas para obtener su peso bruto, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. Cortar las cápsulas por medio de un instrumento adecuado como tijeras o una hoja con filo y remover el contenido lavando con un solvente adecuado. Dejar evaporar el solvente de la cápsula a temperatura ambiente por un periodo de 30 minutos, tomando precauciones de no perder o adquirir humedad. Pesar la cápsula individual vacía y calcular el contenido neto. Del resultado del ensayo, obtenido como lo indica la monografía individual,

calcular el contenido de ingrediente activo en cada cápsula, asumiendo distribución homogénea del ingrediente activo.

Sólidos (Incluyendo sólidos estériles) en contenedores de Dosis Única –

Proceder como se indica para cápsulas duras, tratando cada unidad como ahí se describe.

Soluciones para Inhalación empacadas en contenedores de Dosis Única –

Proceder directamente como se indica para cápsulas duras, tratando cada una como ahí se describe.

Soluciones Orales y Jarabes empacados en contenedores de Dosis Única

– Pesar cuidadosamente la cantidad de líquido vaciado en no más de 5 segundos de cada uno de 10 contenedores individuales. Si es necesario, calcular el volumen equivalente después de determinar la densidad aparente. Del resultado del ensayo, obtenido directamente como se indica en la monografía individual, calcular el contenido del ingrediente activo en el líquido vaciado de cada una de las 10 unidades.

Tabla 1. CRITERIO DE ACEPTACIÓN SEGÚN USP XIX

Peso promedio de cada tableta en mg.	Tolerancia Porcentual.
130 mg o menos	10 %
Más de 130 mg hasta 324 mg	7.5 %
Más de 324 mg	5.0 %

* El tamaño de la muestra se tomó de la farmacopea de los estados unidos 26, pero el criterio de aceptación de la USP XIX.

Uniformidad de Contenido ⁽²⁹⁾

Para la determinación de Uniformidad de Unidad de Dosis mediante el ensayo de unidades individuales, seleccionar no menos de 30 unidades y proceder como sigue para la forma de dosificación designada.

[Nota: En el caso de inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvos secos en contenedores de inhalación, reservorios de drogas de inhalación en polvo, proceder directamente como Uniformidad de Dosis en Contenidos Completos bajo Aerosoles, Inhaladores de Dosis Medida, Inhaladores de Polvos Secos <601>.]

Tabletas con cubierta y sin cubierta, cápsulas duras y blandas, supositorios, sistemas transdérmicos, soluciones orales en contenedores de dosis únicas, suspensiones en contenedores de dosis únicas, jarabes en contenedores de dosis únicas, inhaladores de dosis medida, inhaladores de polvos secos, inhalaciones (polvos o soluciones) empacados en unidades de dosis premedidas (empaques de cápsulas y blister), inhaladores en contenedores de dosis única y sólidos (incluyendo sólidos estériles) en dosis únicas — Ensayar con 10 unidades individuales como lo indica el ensayo de la monografía individual, a menos que se especifique de otra manera en el procedimiento para Uniformidad de Contenido. Para soluciones orales, suspensiones, y jarabes en contenedores de dosis única, llevar el ensayo a partir de la cantidad de material bien mezclado

vaciado del contenedor individual en no más de 5 segundos, y expresar los resultados de dosis esperada. Cuando la cantidad de ingrediente activo, difiere de la unidad de dosis única requerida en el ensayo, ajustar el grado de dilución de las soluciones y/o el volumen de las alícuotas hasta que la concentración del ingrediente activo en la solución final sea semejante al obtenido en el ensayo; o en el caso de un ensayo por titulación, utilizar un titulante de diferente concentración si fuera necesario a manera de que un volumen adecuado de titulante sea requerido. Si se han hecho modificaciones en el procedimiento del ensayo de la monografía individual, hacer los cambios correspondientes apropiados en la formula de los cálculos y factor de titulación.

Cuando un procedimiento especial de Uniformidad de Contenido es especificado en la prueba de Uniformidad de Unidad de Dosis de la monografía individual, hacer cualquier corrección necesaria de los resultados como sigue.

1. Preparar una muestra compuesta de un número suficiente de unidades de dosis para proporcionar la cantidad de muestra requerida en el ensayo en la monografía individual además de la cantidad requerida para el procedimiento especial para el contenido de Uniformidad en la monografía por pulverización de tabletas o por mezclado de los contenidos de las cápsulas o soluciones orales, jarabes, suspensiones, o sólidos en contenedores de dosis única para obtener homogeneidad en la mezcla. Si una mezcla homogénea no puede obtenerse de este modo, usar los solventes adecuados u otros procedimientos para preparar una solución en

la cual estén contenidos todos los ingredientes activos, y usar alícuotas adecuadas de esta solución para los procedimientos específicos.

2. Ensayar separadamente, porciones cuidadosamente medidas de la muestra compuesta de cápsulas o tabletas, o suspensiones, inhalaciones o sólidos en contenedores de dosis únicas, ambos, (a) como esta indicado en el ensayo, y (b) usando el Procedimiento Especial de Uniformidad de contenido en la monografía.
3. Calcular el peso del ingrediente activo equivalente al promedio de dosificación única, por (a) haciendo uso de los resultados obtenidos en el ensayo (b) haciendo uso del resultado obtenido en procedimientos especiales.
4. Calcular el factor, F , de corrección por la fórmula

$$F = A / P,$$

En donde A es el principio activo equivalente al promedio de la unidad dosis obtenido en el procedimiento *Ensayo*, y P es el peso del principio activo equivalente para el promedio de la unidad de dosis obtenido por el procedimiento especial. Si

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

Es más grande que 10, el uso del factor de corrección no es válido.

5. Una corrección válida podría ser aplicada solo si F es no menos de 1.030 y no mayor de 1.100 ó no menos de 0.900 y no mayor de 0.970, y si F está entre 0.970 y 1.000 no es requerida la corrección.
6. Si F se encuentra entre 1.030 y 1.10 ó entre 0.900 y 0.970, calcular el peso de ingrediente activo en cada unidad de dosis por la multiplicación de cada uno de los pesos encontrados usando el procedimiento especial para F .

CALCULOS DE LA DESVIACIÓN STANDARD RELATIVA.

El uso de calculadoras preprogramadas o computadoras es aceptable. Un método matemático manual es como sigue:

s = Desviación estándar de la muestra.

RSD = Desviación estándar relativa (el ejemplo de la desviación estándar expresado como un porcentaje de la media).

\bar{x} = Media de los valores obtenidos de las unidades de prueba expresadas como porcentaje sobre lo rotulado.

n = número de unidades de prueba

$x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ = valores individuales (x_j) de las unidades de prueba, expresada como porcentaje sobre la cantidad rotulada.

$$s = \left[\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$$

$$RSD = \frac{100s}{\bar{X}}$$

CRITERIO

Aplicar los siguientes criterios, a menos que se especifique de otra manera en la monografía individual.

(A) Si el promedio de los límites especificados en la declaración de la definición de potencia en la monografía individual es 100% o menos.

Tabletas comprimidas (con o sin cubierta), supositorios, soluciones orales en contenedores de dosis única, jarabes en contenedores de dosis única, suspensiones en contenedores de dosis única, sólidos (incluyendo sólidos estériles) en contenedores de dosis única, y sólidos estériles de uso parenteral — A menos que la monografía individual especifique lo contrario los requerimientos de Uniformidad de Dosis son cumplidos si la cantidad de ingrediente activo en cada una de 10 unidades de dosis determinado por Variación de Peso o por Uniformidad de Contenido caen dentro del rango del 85.0% al 115.0% sobre lo rotulado y la Desviación Estándar Relativa es menor o igual a 6.0%.

Si una unidad está fuera del rango del 85.0% al 115.0% sobre lo rotulado pero ninguna se sale del rango del 75.0% al 125.0% sobre lo rotulado o si la Desviación Estándar Relativa es mayor 6.0% o si ambas condiciones prevalecen probar 20 unidades más. Los requerimientos son cumplidos si no más de 1 unidad de las 30 está fuera del rango del 85.0% al 115.0% sobre lo rotulado y ninguna unidad está fuera del rango del 75.0% al 125.0% sobre lo

rotulado y la Desviación Estándar Relativa de las 30 unidades de dosis no excede de 7.8%.

Cápsulas, Sistemas Transdermales, Inhalación (en contenedores de dosis única), y Tabletas moldeadas — A menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, los requerimientos de unidad de dosis son cumplidos si la cantidad de ingrediente activo en no menos en 9 de 10 unidades de dosis determinado como Variación de Peso o como Uniformidad de Contenido, están dentro del rango del 85.0% al 115.0% sobre lo rotulado y ninguna unidad está fuera del rango del 75.0% al 125.0% sobre lo rotulado y la Desviación Estándar Relativa de las 10 unidades es menor o igual a 6.0%.

Si 2 ó 3 unidades de dosis están fuera del rango del 85.0% al 115.0% sobre lo rotulado pero no fuera del rango del 75.0% al 125.0% sobre lo rotulado, o si la Desviación Estándar Relativa es mayor que 6.0% o si ambas condiciones prevalecen se prueban 20 unidades adicionales. Los requerimientos son cumplidos si no más de 3 unidades de las 30 están fuera del rango del 85.0% al 115.0% sobre lo rotulado, pero ninguna está fuera del rango del 75% al 125% sobre lo rotulado y la Desviación Estándar Relativa de las 30 unidades de dosis no excede de 7.8%.

Aerosoles tópicos de Dosis Medida —

[NOTA — Una unidad de dosis es definida como la descarga rociada por acción de la válvula, el número de veces definido en la etiqueta es la dosis mínima

recomendada. Siguiendo las instrucciones rotuladas de agitación y aplicación. Para recolectar la unidad de dosis proceder como indica la prueba de Uniformidad de Dosis Única bajo Aerosoles, Inhaladores de Dosis Medida, e Inhaladores de Polvos Secos <601>, excepto modificar el aparato de muestreo de la unidad de dosis para que sea capaz de capturar cuantitativamente la dosis liberada de la preparación bajo prueba.] A menos que la monografía individual especifique lo contrario, los requerimientos para la unidad de dosis se cumplen si la cantidad de ingrediente activo en no más de una descarga de 10 unidades de dosis que son determinadas por el método de Uniformidad de Contenido, cae fuera del rango del 75.0% al 125.0% sobre lo rotulado, y ninguna fuera del rango del 65.0% al 135.0% sobre lo rotulado. Si 2 ó 3 unidades de dosis están fuera del rango del 75.0% al 125.0% pero no fuera del 65.0% al 135.0% sobre lo rotulado, la prueba se hará con 20 unidades adicionales. Los requerimientos se cumplen si no más de 3 unidades de 30 pueden estar fuera del rango del 75.0% al 125.0% de lo rotulado y ninguna unidad puede salirse del rango de 65.0% al 135.0% sobre lo rotulado.

Inhaladores de Polvos Secos.

[NOTA— Polvos para inhalación en contenedores de dosis únicas están sometidos a los requerimientos de la prueba de *Uniformidad de Contenido*. Cuando éstos son usados en un inhalador específico de polvo seco, la Uniformidad de dosis. Una unidad de dosis está definida como la cantidad de droga descargada de la boquilla del inhalador de polvo seco seguido por la

recarga y descarga de la dosis mínima recomendada. Continuar con las instrucciones rotuladas para el recargo del inhalador. Para coleccionar la unidad de dosis del inhalador, proceder como se indica en la prueba para *Uniformidad de Unidad de Dosis* bajo Aerosoles, Inhaladores de Dosis Medidas e Inhaladores de Polvos Secos <601>]. A menos que la monografía individual especifique lo contrario, los requerimientos de uniformidad de dosis, son cumplidos si la cantidad de ingrediente activo descargado en no más de uno de las 10 unidades de dosis determinado por el método de Uniformidad de Contenido, cae fuera del rango de 75.0% al 125.0% sobre lo rotulado y ninguna unidad de dosis cae fuera del rango del 65.0% al 135.0% sobre lo rotulado. Si 2 ó 3 unidades de dosis no están dentro del rango del 75.0% al 125.0% sobre lo rotulado, pero ninguna cae fuera del rango del 65.0% al 135.0% sobre lo rotulado, probar con 20 unidades adicionales. Los requerimientos son cumplidos si no más de 3 unidades de las 30 están fuera del rango del 75.0% al 125.0% sobre lo rotulado y ninguna está fuera del rango del 65.0% al 135.0% sobre lo rotulado.

(B) Si el promedio de los límites especificados en la declaración de potencia de la monografía individual es mayor que 100%.

1. Si el promedio de los valores de las unidades de dosis probadas es 100% o menos, cumple los requerimientos como en (A).
2. Si el promedio de los valores de las unidades de dosis probadas es mayor o igual que el promedio de los límites especificados en la declaración de

potencia de la monografía individual, los requerimientos se cumplen como en (A), excepto que la palabra “sobre rotulado” son reemplazadas por las palabras “sobre lo rotulado multiplicado por el promedio de los límites especificados en la declaración de potencia de la monografía individual dividida por 100”.

(C) Si el promedio de los valores de unidades de dosis probadas está entre 100% y el promedio de los límites especificados en la declaración de potencia de la monografía individual, cumple los requerimientos como en (A) excepto que las palabras “sobre lo rotulado” son reemplazadas por las palabras “sobre lo rotulado multiplicado por el valor promedio de los valores de las unidades de dosis probadas (expresado como un porcentaje sobre lo rotulado) dividido por 100.”

12.10 DESINTEGRACIÓN ⁽²⁸⁾

Categoría A: Tabletas.

La Prueba de desintegración es la determinación del tiempo necesario a la desintegración de una forma farmacéutica sólida: Tabletas, cápsulas, supositorios, etc. Sumergido en un líquido de control. La determinación es llevada fuera In Vitro y es en correlación con la actividad In Vivo.

Esto es posible para determinar con esta prueba el tiempo dentro del cual el contenido de una forma farmacéutica dada es probable para alcanzar el área

de absorción del aparato digestivo. Según el tipo de prueba particular que estará corriendo.

Esta prueba es proveída para determinar conformidad con los límites en la Desintegración declarada en las monografías individuales excepto donde los estados de etiquetas que las tabletas o cápsulas son deseadas para usarse como trozos, o han sido elaboradas para ser masticadas, o son diseñados Como formas de dosis de estremo modificadas (ver Estremo de Droga <724>). Determine el tipo de unidades bajo la prueba de etiqueta y de observación, y aplicando el procedimiento apropiado a 6 o más unidades de dosis.

Para los propósitos de esta prueba, desintegración no significa solución completa de la unidad o aún de su componente activo. Completar la desintegración es definido como el estado en cual cualquier residuo de la unidad, excepto fragmentos de revestimiento insolubles o cáscaras de las cápsulas, restante en la pantalla del aparato de prueba de molde es una masa blanda no tiene centro palpable firme.

APARATO

El aparato consiste en un ensamble de cestas, 1000 mL, en un beaker de forma baja, 138 a 155mm en altura y tiene un fondo cuyo diámetro es de 97 a 110mm para la inmersión conveniente del fluido, un termostato para calentar el fluido entre 35° Y 39°, y un dispositivo para levantar y bajar la cesta en la inmersión fluida en una tasa de frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por

minuto a través de una distancia de no menor que 5.3cm y no más que 5.7cm. El volumen del fluido en el bastimento es tal que en el punto más alto del golpe ascendente los restos de malla de alambre por lo menos deben de estar a 2.5cm abajo de la superficie del fluido y no desciende a menos de 2.5cm del fondo de la bastimento en el golpe hacia abajo. El tiempo requerido para el golpe ascendente es igual al tiempo requerido para el golpe hacia abajo, y el cambio en dirección de golpe es una transición lisa, un poco. Que un cambio abrupto de propuesta. El ensamble de la cesta es en forma vertical a lo largo de su eje. No hay movimiento apreciable en forma horizontal o del eje vertical.

Ensamble de la Cesta.

El montaje de la cesta consiste de seis tubos transparentes, cada uno es de 7.75 ± 0.25 cm de largo y tiene un diámetro interior de 20.7 a 23mm y una pared 1.0 a 2.8mm de grosor; Los tubos están colocados de forma vertical por dos bandejas plásticas, cada una de 8.8 a 9.2cm de diámetro y de 5 a 7mm en espesor, con seis agujeros, cada uno de 22 a 26mm de diámetro, paralelos al centro de la bandeja e igualmente se encontrarán espaciados uno del otro. Bajo la superficie de la bandeja existe una tela de alambre de acero inoxidable tejida, la cual tiene un tejido de cuadros claro con 1.8-A 2.2-mm de aberturas de malla y con un diámetro de alambre de 0.63 ± 0.03 mm. Las partes son ensambladas y rígidas al tubo por medio de tres pasadores de pestillos a través de dos bandejas plásticas. Un medio compatible es provisto para

suspender el montaje de la cesta y se levanta un dispositivo donde se utiliza bajo un punto en su eje.

DISCOS.

El uso de los discos es permitido solamente si la monografía lo especifica, cada tubo es proveído con un disco cilíndrico de 9.5 ± 0.15 mm de grosor y 20.70 ± 0.15 mm de diámetro. El disco esta hecho de un material compatible transparente plástico posee una gravedad específica entre 1.8 y 1.20. Cinco hacen línea paralela de 2mm los agujeros extienden al final del cilindro. Uno de los agujeros se centrado al eje cilíndrico. El centro de los agujeros de más 6mm del eje en líneas perpendiculares imaginarias del eje y hacen líneas paralela uno de otra. Cuatro aparatos idénticos de forma de trapecio cortan la pared del cilindro, casi en perpendicular el final del cilindro. La forma trapezoidal es simétrica. Sus lados paralelos coinciden con el final del cilindro y son paralelos a una línea imaginaria conectada a los centros de los dos agujeros adyacentes de 6mm al eje cilíndrico. El lado paralelo del trapecoide en el botón del cilindro tiene un largo de 1.6mm, y sus medidas del centro de una profundidad de 1.8mm de la circunferencia de cilindro. El lado paralelo del trapecoide en la cima del cilindro tiene un largo de 9.4 ± 0.2 mm y sus medidas del centro con una profundidad de 2.6 ± 0.1 mm de la circunferencia del cilindro. Todas las superficies del disco son lisas. Si el uso de discos es especificado en la monografía individual, añadir un disco a cada tubo y operar el aparato como dirige el Procedimiento.

EL PROCEDIMIENTO

Tabletas sin cubierta— Colocar una tableta en cada uno de los seis tubos de la canasta y operar el aparato usando agua mantenida a $37 \pm 2^\circ \text{C}$ como fluido de inmersión, a menos que la monografía individual especifique lo contrario. Al límite de tiempo final especificado en la monografía, levantar la canasta del fluido y observar las tabletas: todas tienen que desintegrarse completamente. Si una o dos tabletas fallan la desintegración completa, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 de un total de 18 tabletas puede no pasar la desintegración completa.

Tabletas con cubierta de película — Aplicar la prueba para tabletas sin cubierta operando el aparato según el tiempo especificado en la monografía individual.

Tabletas de liberación retardada (cubierta entérica) — Colocar una tableta en cada uno de los seis tubos de la canasta y, si la tableta tiene una cubierta externa soluble, sumergir la canasta en agua a temperatura ambiente por 5 minutos. Después operar el aparato usando fluido gástrico TS simulado manteniendo $37 \pm 2^\circ$ el fluido de inmersión. Después de una hora de operación en el fluido gástrico TS simulado, levantar la canasta del fluido, y observar las tabletas: Las tabletas no demuestran evidencia de desintegración, rompimiento o ablandamiento. Operar el aparato usando fluido intestinal TS simulado a $37 \pm 2^\circ$ en el fluido de inmersión según el tiempo especificado en la monografía. Levantar la canasta del fluido, y observar las tabletas: todas las tabletas se

desintegran completamente. Si una o dos tabletas fallan la desintegración completa, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 tabletas de un total de 18 se desintegran completamente.

Tabletas bucales — Aplicar la prueba para tabletas sin cubierta. Después de 4 horas, levantar la canasta del fluido, y observar las tabletas: todas las tabletas se han desintegrado. Si 1 ó 2 tabletas fracasan la desintegración completa, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 de un total de 18 tabletas de prueba presentan completa desintegración.

Tabletas sublinguales — Aplicar la prueba para tabletas sin cubierta. Observe las tabletas dentro del límite de tiempo especificado en la monografía individual: todas las tabletas deben desintegrarse. Si 1 ó 2 tabletas fallan la desintegración completa, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 de un total de 18 tabletas de prueba deben desintegrarse completamente.

Cápsulas de gelatina dura — Aplicar la prueba para tabletas sin cubierta. Ensamblando una tela de alambre removible, la cual tiene cuadrados entrelazados de 1.8 a 2.2mm de aperturas en la malla y con un diámetro del alambre de 0.6 a 0.655 mm, en la superficie del plato. Observar las cápsulas dentro del límite de tiempo especificado en la monografía individual: todas las cápsulas tienen que desintegrarse excepto fragmentos de gelatina de la cápsula. Si 1 ó 2 cápsulas fallan la desintegración completa, repetir la prueba con 12 cápsulas adicionales: no menos de 16 de un total de 18 cápsulas de prueba deben desintegrarse completamente.

12.9 PRUEBA DE DISOLUCIÓN ⁽²⁹⁾:

Categoría A: Tabletas y Cápsulas.

La prueba de Disolución es una medida del tiempo necesario para que una forma farmacéutica sólida libere los ingredientes activos en el líquido usado para la prueba (agua, jugo gástrico artificial, jugo intestinal artificial.)

Esta prueba esta proveída para determinar conformidad con los requerimientos de disolución donde el estado individual de la monografía de una tableta o cápsula como forma de dosificación. De los tipos de aparato que se describen aquí, se usará según la monografía individual. Donde el estado de la etiqueta de un artículo es cobertura entérica, y la disolución o prueba de desintegración que no se especifica puede estar aplicada a artículos de cobertura entérica que están incluidos en la monografía individual, la prueba para artículos bajo drogas recién elaboradas <724>. Es aplicado según lo especifique la monografía individual. Para cápsulas de gelatina dura o blanda y tabletas con cubierta de gelatina que no están conformes a las especificaciones de Disolución; la prueba se hará como sigue. Donde el agua es un medio con un pH menor que 6.8 el medio es especificado en la monografía individual, el medio especificado se usará con la adición de pepsina purificada en una actividad de 750, 000 unidades o menos por 100 mL. Con un medio de pH de 6.8 o mayor, puede ser adicionado pancreatina para no producir más que 1750 USP Unidades de actividad de proteasa por 1000 mL.

USP Estándar de Referencia

USP Tabletas de Prednisona RS (disolución calibrada, desintegración). USP Tabletas de Ácido Salicílico RS (Disolución calibrada, no desintegración).

Aparato 1

El ensamble consiste de la forma siguiente: Una bastimento recubierto y hecho de vidrio u otros materiales inertes, transparentes; Un motor; un eje de transmisión metálico; Y una cesta cilíndrica. El vaso es parcialmente sumergido en un baño de agua de tamaño conveniente o colocado en una chaqueta de calefacción. El baño de agua o chaqueta de calefacción permite calentar la temperatura del interior del vaso a $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ durante la prueba y preservar el baño con el fluido de forma constante. No es parte del ensamble, incluyendo el medio ambiente en el cual se coloca el ensamble, por que contribuye significativamente, la agitación, o la vibración podría ir más allá de lo diluido. El aparato permite observar la muestra y el elemento da vueltas durante la prueba. El vaso es cilíndrico, con un fondo hemisférico y con dimensiones y capacidades de la forma siguiente: Para una capacidad nominal de 1 litro, la altura es 160mm a 210mm y su diámetro interno es 98mm a 106mm ; Para una capacidad nominal de 2 litros, su altura es 280mm a 300mm y su diámetro interno es 98mm a 106mm para una capacidad nominal de 4 litros, la altura 280 mm a 300mm y su diámetro interno es 98mm a 106mm; para un capacidad nominal de 5 litros, la altura es de 280mm a 300mm y su diámetro interno es de 145mm a 155mm. Sus lados son pestañas en el vértice. Una cubierta entallada

es usada para retardar la evaporación (esta abertura es lo suficientemente abierta para insertar el termómetro). El astil es colocado tan que su eje no es más que 2mm en cualquier punto del eje vertical del vaso que lo hace girar lentamente y sin bamboleo significativo. Un dispositivo que regula la velocidad es usado, ya que permite que la velocidad de rotación de astil sea seleccionada y mantenida en la norma especificada de la monografía individual, dentro de $\pm 4\%$.

El asta y los componentes de las cestas del elemento giratorio están fabricados de acero inoxidable, tipo 316 o Equivalente, a las especificaciones mostrado en Figura 1 (Anexo1). A menos que de lo contrario lo especifique la monografía individual. Usar malla 40. Cada cesta tiene un revestimiento de oro 0.0001 pulgadas (2.5 micrómetros). La dosis unitaria es colocada en una cesta seca, al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo del vaso y la cesta es mantenida entre $25 \pm 2\text{mm}$ durante la prueba.

Aparato 2

Use el ensamble del Aparato 1, excepto que una forma de remo de una hoja y un astil serán usados como el elemento giratorio. El asta es colocada tanto que su eje no es más de 2mm en cualquier punto del eje vertical del vaso y hace girar lentamente sin bamboleo significativo. La línea del centro vertical de la hoja pasa a través del eje del Asta, tanto que el fondo de la hoja limpiará con agua el fondo del vaso. El remo será colocado conforme a las especificaciones

de la Figura 2 (Anexo8). La distancia es de $25 \pm 2\text{mm}$ entre la hoja y el fondo del vaso y se mantiene durante la prueba. La hoja metálica o Asta compatible inerte, rígida que comprende una sola entidad. Una parte compatible de los dos diseños pueden ser usados de forma individual durante la prueba. La hoja con forma de remo y el Asta son revestidas con un revestimiento compatible e inerte. La dosis unitaria desciende al fondo del vaso antes que comience a girar la hoja. Una pequeña pieza suelta de material no reactivo dará vueltas en la hélice adjuntándose a las dosis unitarias ya que de lo contrario estas flotarían.

Prueba de Eficacia del Aparato.

De forma individualmente pruebe con 1 Tableta del USP Calibrador de Disolución, Tipo de Desintegrador y 1 tableta de USP Calibrador de Disolución, tipo No desintegrador, según las condiciones de operación especificadas. El aparato es compatible si los resultados obtenidos están dentro del alcance aceptable declarado en el certificado de calibración en la prueba de aparato.

Medio de Disolución.

Use el solvente especificado en la monografía individual. Si el Medio de Disolución es una solución de Buffer, ajustar la solución de forma que su pH este dentro 0.05 unidades del pH especificado en la monografía individual. [NOTA- Disuelva las burbujas que pueden ser causadas por aire, que puede cambiar los resultados de las pruebas, disuelva los gases removiendo previamente a la prueba]

Tiempo.

Donde se da una especificación del tiempo, la prueba será concluida en un período más corto si el requerimiento para disolverse una mínima cantidad es conocido. Si dos o más tiempos son especificados, las muestras serán sacadas solamente en el tiempo declarado, con una tolerancia de $\pm 2\%$.

Procedimiento para Cápsulas, Tabletas revestidas, y Tabletas con Cubierta.

El volumen declarado del medio de Disolución (± 1) en el vaso del aparato especificado en la monografía individual. Prepare el aparato, equilibre el Medio de Disolución a $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ Y retire el termómetro. Coloque 1 tableta o 1 cápsula en el aparato, Cuidando de no proveer de burbujas de aire en la superficie de la dosis unitaria, e inmediatamente operar el aparato en la norma especificada en la monografía individual. Dentro del intervalo de tiempo especificado, o en cada uno de los tiempos establecidos, sacar muestra de la mitad del camino de la zona entre la superficie del Medio de Disolución y la cima de la cesta u hoja que se encuentra girando, no a menos de 1 cm de la pared del vaso disolutor. NOTA- Reemplace las alícuotas sacadas en el vaso disolutor para el análisis con volúmenes iguales del Medio de Disolución a 37°C ; donde se pueda mostrar este reemplazo del medio no sea necesario, corrija el cambio de volumen con cálculos. Coloque el vaso conveniente para la duración de la prueba, y verifique la temperatura de la mezcla bajo el tiempo de

prueba.] El análisis será directamente según la monografía individual. Repetir la prueba adicionando dosis unitarias.

Si el equipo es automatizado y es usado para muestras y los aparatos son modificado, la validación del aparato modificado es necesaria para determinar el cambio, porque si no habrá un cambio en las características de agitación de la prueba.

Donde la cáscara de la cápsula interfiere con el análisis remover el contenido de no menos de 6 cápsulas completamente. Una solución el vaciar las cáscaras de cápsulas en volumen en el medio de Disolución especificado. Ejecute el análisis como dice la monografía individual. Haga cualquier corrección necesaria. El factor de corrección del rotulado es del 25% de contenido será inaceptable.

Interpretación.

Muestra Simple.- A menos que diga lo contrario a lo especificado en el monografía individual los requerimientos serán representar con una gráfica las cantidades de principio activo encontrado en las unidades de prueba conforme ala Tabla. Continué probando a través de tres resultados a menos que ninguna S_1 y S_2 . La cantidad, Q , es la cantidad que se disolvió del ingrediente activo especificado en la monografía individual expresado como un porcentaje del contenido rotulado; El 5%, 15%, y 25% valores en la Tabla de Aceptación, los porcentajes del contenido rotulado es tan en los valores de Q y estarán en los mismos términos.

Cuadro 1: Tabla de aceptación según Farmacopea de los Estados Unidos 26.

Escenario	Números de Pruebas	Criterios de Aceptación.
S ₁	6	Cada unidad no es menor de 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, y no mas de dos unidades serán menores que Q-15%, y ninguna unidad menor a Q-25%.

CAPITULO IV
DISEÑO METOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO.

1. Tipo de Estudio.⁽³⁾

Este estudio es de carácter experimental, comparativo y transversal.

EXPERIMENTAL: Por que se toman productos comercializados en el área metropolitana de San Salvador, dentro de los cuales se encuentra un producto de referencia y un producto genérico.

COMPARATIVO: Se busca establecer la similitud entre el producto de referencia y genérico de Tabletas de Digoxina.

TRANSVERSAL: La investigación se realizara analizando la disolución de los productos en un periodo determinado y no se le dará seguimiento.

2. MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

1.1 Metodología:

1. Investigación Bibliográfica.

Se realizó a través de visitas 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.

2. Investigación Experimental.

Se efectuó en:

- Laboratorios de Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador. UES.
- Laboratorios de Centro de Investigación para la Salud (CENSALUD).
- Colaboración de un Laboratorio de la empresa privada.

3. INVESTIGACIÓN DE CAMPO

3.1 Universo.

El universo que es referido en el estudio, está constituido por Tabletas de Digoxina comercializadas en el área Metropolitana de San Salvador.

3.2 Muestreo.⁽²⁶⁾

Para la conformación y determinación del tamaño de la muestra, se diseñó un estudio estadístico no probabilístico o determinístico, se tomaron muestra de Tabletas de Digoxina de 0.25 mg de un producto líder a nivel nacional al que se denominó como producto de referencia y un producto fabricado en el país a que se le llamo genérico.

3.3 Tipo de Muestreo. (26)

Dirigido o intencional, el cual consiste en seleccionar las unidades de estudio según el criterio de los investigadores, dado las unidades seleccionadas gozan de representatividad.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Método de Análisis.

4.1.1 Monografía de Digoxina según Farmacopea de los Estados Unidos 26. (29)

DIGOXINA (materia prima)

$C_{14}H_{24}O_{14}$: 780.94 g/mol

Card-20(22)-enólido,3-[(O-2,6-didesoxi-beta-D-ribo-hexopiranosil-(1,4)-O-2,6-didesoxi-beta-D-ribo-hexopiranosil-(1,4)-2,6-didesoxi-beta-D-ribo-hexopiranosil)oxi]-12,14-dihidroxi-,(3 beta, 5 beta, 12 beta).

Digoxina

3beta-[(O-2,6-didesoxi-beta-D-ribo-hexopiranosil-(1,4)- O-2,6 didesoxi-beta-D-ribo-hexopiranosil-(1,4)-2,6-didesoxi-beta-D-ribo-hexopiranosil)oxi]-12beta,14-dihidroxi-5 beta-card- 20(22)-enólido.

»Digoxina es un glucósido cardiotónico obtenido de las hojas de *Digitalis lanata* Ehrhart (Fam. Scrophulariaceae). Esta contiene no menos del 95% y no más del 101.0% de $C_{14}H_{24}O_{14}$, calculada sobre base seca.

Empaque y almacenamiento— Preserve en contenedores bien cerrados

Estándar de referencia USP<11>— USP Digoxina RS. USP Gitoxina RS.

Identificación—

A: Absorción infrarroja.

B: El tiempo de retención del pico mayor en el cromatograma de la *preparación del Ensayo* corresponde al cromatograma obtenido de la *preparación del Standard* que es obtenido en el *Ensayo*.

C: Examine la cromatografía en capa fina en luz visible y preparar como dirige en la prueba para Glucósidos relacionados: el valor de R_f del azul principal obtenido en la solución de prueba corresponde al obtenido a la solución Standard.

Pérdida en secado <731>— Secar en vacío a 105° por 1 hora: esta pérdida no es más que el 1% de su peso.

Residuo por ignición<281>— No más del 0.5%, a 100.0mg del espécimen usado.

Glucósidos Relacionados

El reactivo de ácido de Cloramina T-tricloroacético—Mezclar 10.0mL de una solución de cloramina T (3 en 100) recién preparada y 40.0mL de una solución 1 en 4 de ácido tricloroacético en alcohol deshidratado.

Distinción del solvente — Prepare una mezcla de cloroformo y metanol (2:1).

Solución Standard — Disolver una cantidad exactamente pesada de USP Digoxina RS en el solvente distinguido hasta obtener una solución que contenga 10.0mg por mL.

Solución Standard de Gitoxina— Disolver una cantidad exactamente pesada de USP Gitoxina RS en el solvente distinguido hasta obtener una solución que contenga 0.30mg por mL.

Solución prueba— Transfiera 250.0mg de Digoxina en un frasco volumétrico de 25.0mL, disuélvase y diluya con el solvente distinguido hasta volumen, y homogenizar.

Procedimiento— Aplique 10.0µL de la *solución prueba*, 10.0µL de la *solución Standard* en línea paralela cerca de 2.50cm desde el borde más bajo de una placa cromatográfica cubierta de una capa fina, con una mezcla de 0.25mm de silica gel la cual es permanentemente pegada con octadecilsilano (C18). Deje secar, y colocar la placa, en una cámara de revelado que contenga una mezcla de metanol y agua (7:3). Revele el cromatograma hasta que la parte delantera del solvente tiene cerca de 15.0cm por encima de la línea de aplicación. Remueva la placa, y deje evaporar el solvente. Rocíe la placa con, *el reactivo de ácido de Cloramina T-tricloroacético* recientemente mezclado, y calentada en un horno a 110°C por 10 minutos. Examine la placa debajo de una longitud de onda larga de luz ultravioleta: no desde el lugar de la solución

prueba excepto que ambas no más 3% de cualquier glucósido relacionado como Gitoxina.

Impurezas orgánicas volátiles, Método IV <467>: conocer los requerimientos, excepto los límites para cloruro de metileno y cloroformo son 2000µg por g.

Solvente: dimetil sulfoxido.

Ensayo—

Fase móvil— Preparar una adecuada mezcla desgasificada y filtrada de agua y acetonitrilo (37:13), hacer los ajustes si es necesario (*ver el sistema adecuado bajo cromatografía <621> anexo 6*).

Preparación del Standard—Disolver una cantidad exactamente pesada USP de Digoxina RS en alcohol diluido, y diluir cuantitativamente con alcohol diluido hasta obtener una solución que contenga una concentración obtenida de 250.0µg por mL. Usar ultrasonido para ayudar a disolver.

Preparación del ensayo—Transferir exactamente pesada cerca de 50.0mg de Digoxina a un frasco volumétrico de 200.0mL. Disolver en aproximadamente de 150.0mL de alcohol diluido, en ultrasonido, diluir hasta volumen y homogenizar.

Preparación del sistema adecuado—Prepare una solución de alcohol diluido de USP Digoxina RS y Digoxigenina que tenga una concentración de cerca de 40.0µg por mL.

Sistema cromatografico «621» (ver anexo 6) —El líquido cromatográfico es equipado con un detector de 218nm y una columna de 4.2mm × 25cm que contiene empaque L1 y guardar una columna 3.2mm × 15mm que contenga empaque L1. La tasa de flujo es alrededor de 3.0mL por minuto. El cromatógrafo de la *Preparación del sistema adecuado*, y registrar las respuestas de los picos como indica los *Procedimientos* de la desviación estándar relativa para reproducir la inyección que es no más de 2%, la eficiencia de la columna determina el pico de Digoxina que no es menor que 1200 platos teóricos hasta, el factor de cola del pico para la Digoxina es no más de 2.0, y la resolución, *R*, entre Digoxina y Digoxigenina es no menos que 4.0.

Procedimiento— Inyectar separadamente volúmenes iguales (aproximadamente 10.0µL) la *preparación del Standard* y la *preparación del ensayo* en el cromatógrafo, registrar los cromatogramas, y medir la respuesta del pico mayor. Calcular la cantidad, en mg, de C₄₁H₆₄O₁₄ en la porción de Digoxina tomada por la formula:

$$0.2 C (r_U / r_S),$$

en donde *C* es la concentración, en µg por mL, de USP Digoxina RS en la *preparación del Standard*; y *r_U* y *r_S* son la respuesta para los picos de Digoxina obtenidos de la *preparación del ensayo*, y la *preparación del estándar*, respectivamente.

4.1.2 Monografía de Tabletas de Digoxina según Farmacopea de los Estados Unidos 26. ⁽²⁹⁾

Tabletas de Digoxina

»Tabletas de Digoxina no contienen menos del 90.0 por ciento y no más del 105.0 por ciento de la cantidad rotulada de $C_{41}H_{64}O_{14}$.

Empaque y Almacenamiento— Presérvase en contenedores bien cerrados.

USP Estándar de Referencia <11>— USP Digoxina RS.

Identificación—

A: El reactivo de ácido de Cloramina T-tricloroacético se prepara finamente para la prueba de identificación B bajo Digoxina solución oral. (*ver anexo 4) en preparación de reactivos*)

Distinción del solvente — Usar alcohol deshidratado.

Solución prueba— Transfiera una porción exactamente pesada del polvo fino de las Tabletas, equivalente a 0.50mg de Digoxina, a un tubo centrifugador de 10.0mL. Adicionar 2.0mL del solvente distinguido, agite en ultrasonido de 10 a 15 minutos y centrifugue. Decante y use el sobrenadante.

Solución Standard— Disolver una cantidad exactamente pesada de USP Digoxina RS en el solvente distinguido para obtener una solución con una concentración conocida de más o menos 0.25mg por mL.

Procedimiento— Proceder como dirige el *procedimiento* en la prueba para relacionar glucósidos bajo Digoxina, excepto por omitir el uso de *Solución Standard de Gitoxina*.

Examine la placa debajo de una longitud de onda larga de luz ultravioleta: el valor del R_f de la mancha principal obtenido en la solución prueba corresponde al obtenido en la *solución Standard*.

B: El tiempo de retención del pico mayor en el cromatograma de la *preparación del Ensayo* corresponde al cromatograma obtenido de la *preparación del Standard* que es obtenido en el *Ensayo*.

Disolución <711>

Medio: Agua; 500.0mL.

Aparato 2: 100 rpm.

Tiempo: 60 minutos

Determinar la cantidad de $C_{41}H_{64}O_{14}$ disolviendo por el siguiente método.

Fase móvil— Preparar un filtrado y desgasificado de una mezcla de metanol y acetonitrilo (75:25). Hacer los ajustes si es necesario (ver acomodamiento de sistemas bajo *cromatografía <621>* (ver anexo 6) para que las extracciones con los solventes sean aproximadamente 8 minutos.

Solución Standard—Transferir cuidadosamente pesada aproximadamente 25.0mg de USP Digoxina RS, a un frasco volumétrico de 200.0mL, adicionar 25.0mL de metanol, y colocar el frasco en baño de agua a 40°C, y remolinear

hasta disolver. Remover del baño, enfriando a temperatura del cuarto, diluir con metanol hasta volumen, y mezclar.

Sistema Cromatográfico — El líquido Cromatográfico esta equipado con un detector de 218nm y una columna de 4.6mm × 15cm que contiene empaques L1. La tasa de flujo está aproximadamente a 1.0mL por minuto. La *Solución Standard* cromatográfica, y registre las respuestas del pico como dirige el *procedimiento*: El factor que pone cola no está más de 2.0; y es relativo a la desviación Standard reproducible de las inyecciones y no esta más de 2.5%.

Procedimiento— Inyectar separadamente volúmenes iguales (aproximadamente 200.0µL) de una porción del filtrado de la *Solución Standard* debajo en el cromatograma, y medir la respuesta del pico mayor. Determinar la cantidad de $C_{41}H_{64}O_{14}$ disuelta por la formula.

$$50,000(C/L)(r_U/r_S),$$

En donde C es la concentración, en mg por mL, de USP Digoxina RS en la *solución Standard*; L es la cantidad rotulada de Digoxina en mg por Tableta; y r_U y r_S son la respuesta de los picos obtenidos de la solución bajo la prueba y la *solución Standard*, respectivamente.

Tolerancias- No menos que el 80% (Q) de la cantidad rotulada de $C_{41}H_{64}O_{14}$ es disuelto en 60 minutos.

Uniformidad de unidades de dosis <905>—Debe de satisfacer los requerimientos.

Ensayo—

Sistema Cromatográfico, fase móvil y preparación de acomodamiento de sistemas — Proceder como dirige el ensayo bajo Digoxina.

Preparación del Standard— Disolver una cantidad exactamente pesada de USP Digoxina RS en alcohol diluido, y diluir cuantitativamente hasta obtener una solución que contenga una concentración conocida de aproximadamente 40.0µg por mL. Usar un ultrasonido para ayudar a disolver.

Preparación del ensayo— Pesar el polvo finamente de no menos de las 20 Tabletas. Transferir cuidadosamente pesada una porción del polvo, equivalente a aproximadamente 1.0mg de Digoxina, a un matraz cónico con tapón de 50.0mL. Adicionar 25.0mL de alcohol diluido con remolineo, sónico por aproximadamente 30 minutos, y enfriar. Filtrar una porción de esta solución a través de un filtro de membrana porosa de 0.8µm, descartar los primeros 10.0mL del filtrado.

Procedimiento— Inyectar separadamente volúmenes iguales (aproximadamente 50.0µL) la *preparación del Standard* y la *preparación del ensayo* en el cromatógrafo, registrar los cromatogramas, y medir la respuesta del pico mayor. Calcular la cantidad, en mg, de C₄₁H₆₄O₁₄ en la porción de Tabletas tomadas por la formula:

$$25C(r_U / r_S),$$

En donde C es la concentración, en mg por mL, de USP Digoxina RS en la *preparación del Standard*; y r_U y r_S son la respuesta para los picos de Digoxina obtenidos de la *preparación del ensayo*, y la *preparación del estándar*, respectivamente.

4.2 Método de Análisis aplicable a las Tabletas de Digoxina de 0.25 mg de producto de Referencia y Genérico.

4.2.1 Análisis realizado a los productos:

- Apariencia
- Empaque y Almacenamiento.
- Color
- Dimensión
- Dureza
- Forma
- Friabilidad
- Variación de Peso
- Desintegración
- Identificación.
- Disolución
- Uniformidad de Dosis.
- Ensayo

4.3 Realización de Perfiles de Disolución según la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.

4.3.1 Determinación de datos obtenidos en cada producto:

- Cuantificación de Principio Activo.
- Porcentaje de Principio Activo Disuelto

4.4 Comparación de Perfiles de Disolución según la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.

4.4.1 Relación de datos de Producto de referencia y Genérico.

- Cuantificación de Principio Activo
- Factor de Diferencia.
- Factor de Similitud.
- Interpolación de las curvas de cuantificación de porcentaje de principio activo versus tiempo.

CAPITULO V
FUNDAMENTO DE
METODOS DE ANÁLISIS
FISICO-QUIMICO.

5.0 FUNDAMENTOS DE MÉTODOS DE ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICOS PARA TABLETAS.

1. Apariencia y Color ⁽⁶⁾.

Realizar por comparación visual con respecto al producto de referencia o estándar patrón si se cuenta con el.

2. Forma ⁽⁶⁾.

Realizar por comparación visual de las características físicas de esta.

3. Dimensión y Espesor ⁽⁶⁾.

Dimensiones son las magnitudes medidas en una dirección particular o a lo largo de un diámetro o eje principal. Ellos son unas de las características de las formas farmacéuticas sólidas compactas. De sus variaciones dependerá una variación de peso y una variación de contenido subsiguiente. Las formas farmacéuticas sólidas de las cuales su dimensión puede ser medida están divididas en dos categorías:

- a) Categoría A: Tabletas.
- b) Categoría B: Supositorios.

Cada medida sola no se desviará de la medida del promedio por más o por menos de un 10%, no más lejos como le concierne de espesor, y más o menos que 2% para las otras medidas.

4. Dureza ⁽⁶⁾.

La dureza de una tableta es la resistencia a la oposición contra el estiramiento. Esto indica la idoneidad de resistencia contra causas requeridas por empaquetamiento, almacenamiento y transporte.

La fuerza es determinada en Kilogramos y es usada en la manufactura, una dureza de 3Kg es considerada mínima para que una tableta cumpla con los requerimientos.

5. Friabilidad ⁽⁶⁾.

Ésta prueba es un importante indicador de la cohesión. La Friabilidad está relacionada con la dureza, ésta se mide mediante un apartado o instrumento que está diseñado para evaluar la capacidad que posee el comprimido de resistir el desgaste por rozamiento durante el empaquetado, la manipulación y el transporte. Se pesa en la cantidad de comprimidos, que se depositan en un aparato que da vueltas, donde se les expone a rodamientos y choques repetidos que dan como resultado una caída libre dentro de la maquina. Después de determinadas rotaciones, los comprimidos se pesan y la pérdida del peso indica su capacidad para soportar ese tipo de desgaste.

6. Desintegración ⁽²⁹⁾.

La prueba de desintegración es la determinación del tiempo necesario para la desintegración de formas farmacéuticas sólidas en un líquido control. La

determinación es llevado “In Vitro” y es una correlación con la actividad “In Vivo”. Por lo tanto es posible con esta prueba la determinación del tiempo específico en el cual el contenido de una forma farmacéutica probablemente alcance el área de absorción en el aparato digestivo.

Los límites que se establecen para esta prueba es que todas las tabletas o cápsulas deben de desintegrarse completamente. Si una o dos tabletas o cápsulas no pasan la prueba, repetir la prueba con 12 tabletas o cápsulas más y no menos de 16 de un total de 18 muestras se desintegran completamente.

7. Variación de Peso ⁽²⁸⁾

Es el proceso por el cual a una forma farmacéutica sólida se le determina los cambios en peso de cada una de las tabletas, tomando como referencia un número determinado de estas y relacionando sus pesos con los porcentajes sugerido por la USP XIX para obtener límites inferiores y superiores, verificando de esta manera si las tabletas se encuentran en un rango óptimo de variación de peso.

8. Prueba de Disolución ⁽²⁹⁾.

La Disolución es el proceso por el cual un sólido con características de solubilidad relativamente razonables entra en solución. La velocidad de Disolución de las sustancias sólidas esta determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de la solución saturada que se forma instantáneamente

alrededor de una partícula sólida. Esta prueba presenta criterios de aceptación como sigue:

Criterio S₁; si cada una de las 6 unidades no es menor que $Q + 5\%$.

Criterio S₂; el promedio de 12 unidades es mayor o igual que Q , y ninguna unidad menor que $Q - 15\%$.

Criterio S₃; el promedio de 24 unidades es igual o mayor que Q , y no más de dos unidades son menores que $Q - 15\%$, y ninguna unidad menor que $Q - 25\%$

9. Prueba de Uniformidad de Dosis₍₂₉₎.

La Uniformidad de Unidad de Dosis tiene dos fines: el primero se refiere a la cantidad o concentración del principio activo por unidad y el segundo al grado de variación entre unidades. En el proceso de manufactura las operaciones de pesado, mezclado, granulado, secado y compresión tienen una fuerte influencia sobre la uniformidad del producto final. Si la operación de mezclado es defectuosa el resultado del producto mezclado no es homogéneo. Cuando la porción de la mezcla no es convertida en unidad de dosis, cada unidad puede contener una cantidad variable de principio activo. Una medida imperfecta de cada porción de la mezcla del producto en la adición puede causar una variación de tamaño de la unidad originando muchos errores.

(A) Si el promedio de los límites especificados en la declaración de la definición de potencia en la monografía individual es 100% o menos.

Tabletas comprimidas (con o sin cubierta), supositorios, soluciones orales en contenedores de dosis única, jarabes en contenedores de dosis única, suspensiones en contenedores de dosis única, sólidos (incluyendo sólidos estériles) y sólidos estériles de uso parenteral; a menos que la monografía individual especifique lo contrario los requerimientos de Uniformidad de Dosis son cumplidos si la cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis determinado por variación de peso o por Uniformidad de Contenido caen del rango del 85.0% al 115% sobre lo rotulado y la Desviación Estándar Relativa es menos o igual a 6.0%

Si una unidad está fuera del rango del 85.0% al 115% sobre lo rotulado pero ninguna se sale del rango del 75.0% al 125.0% sobre lo rotulado o si la Desviación Estándar Relativa es mayor del 6.0% o si ambas condiciones prevalecen probar con 20 unidades más. Los requerimientos son cumplidos si no más de 1 unidad de las 30 está fuera del rango del 85.0% al 115.0% sobre lo rotulado y ninguna unidad está fuera del rango del 75.0% al 125.0% sobre lo rotulado y la Desviación Estándar Relativa de las 30 unidades de dosis no excede de 7.8%.

(B) Si el promedio de los límites especificados en la declaración de potencia de la monografía individual es mayor que 100%.

3. Si el promedio de los valores de las unidades de dosis probadas es 100% o menos, cumple los requerimientos como en (A).

4. Si el promedio de los valores de las unidades de dosis probadas es mayor o igual que el promedio de los límites especificados en la declaración de potencia de la monografía individual, los requerimientos se cumplen como en (A), excepto que la palabra “sobre rotulado” son reemplazadas por las palabras “sobre lo rotulado multiplicado por el promedio de los límites especificados en la declaración de potencia de la monografía individual dividida por 100”.
5. Si el promedio de los valores de unidades de dosis probadas está entre 100% y el promedio de los límites especificados en la declaración de potencia de la monografía individual, cumple los requerimientos como en (A) excepto que las palabras “sobre lo rotulado” son reemplazadas por las palabras “sobre lo rotulado multiplicado por el valor promedio de los valores de las unidades de dosis probadas (expresado como un porcentaje sobre lo rotulado) dividido por 100”.

CAPITULO VI
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN
DE RESULTADOS

6.0 ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Antes de efectuar un estudio de perfil de disolución, se debe de realizar un control de calidad al producto, constituido por las características que definen la calidad, evaluando todas las características del producto como lo son: color, apariencia, tamaño, dureza, friabilidad, variación de peso de las tabletas y desintegración. Estas pruebas se deben de realizar en el proceso de fabricación, pero para nuestro caso se realizaron para conocer el producto.

6.1 RESULTADO DE ANALISIS FISICO-QUIMICO DE PRUEBAS FISICAS DEL PRODUCTO DE REFERENCIA Y GENÉRICO ⁽⁶⁾.

Con el objetivo de analizar los resultados, estos se presentan en los siguientes cuadros, con las especificaciones dadas en Coulombo.

6.1.1 TABLETAS DEL PRODUCTO DE REFERENCIA

APARIENCIA

1. Brillantez

Cuadro 2: Brillo de la tableta

PRODUCTO	OBSERVACIONES
Referencia	Las tabletas poseen brillantez.

2. Homogeneidad de la superficie

Cuadro 3: Presencia de deformaciones y/o manchas

PRODUCTO	OBSERVACIONES
Referencia	Las tabletas no presentan manchas, puntos, el color es uniforme y el acabado de la tableta esta homogéneo; es decir no posee ninguna deformación.

COLOR

Cuadro 4. Comparación visual de color

PRODUCTO	OBSERVACIONES
Referencia	Color blanco

FORMA

Cuadro 5. Forma de la tableta

PRODUCTO	OBSERVACIONES
Referencia	Redonda bicóncava, en un lado de la cara grabado en el centro 0.25 y en la otra cara ranurada por el centro y en cada lado grabadas las iniciales del laboratorio fabricante.

D. CONTENEDOR

Cuadro 6. Apariencia del Blister

PRODUCTO	OBSERVACIONES
Referencia	El blister es de un PVC transparente, la forma de la burbuja es de acorde a la tableta. La parte de abajo viene forrada de aluminio en la que esta impreso el nombre propio, el nombre genérico, la forma farmacéutica, la concentración, el número de lote, nombre de la casa farmacéutica y el país.

En los cuadros 2-6 se observan las características físicas visuales de las tabletas del producto de referencia.

ESPECIFICACIÓN Y RESULTADOS DE CALIDAD DE PRUEBAS FISICAS

Cuadro 7. Resultados de Análisis de pruebas físicas para el producto de Referencia.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Diámetro	(6.909-7.191)mm	1.06mm
Espesor	(2.3472 - 2.8688) mm	2.608 mm
Friabilidad	No más 1.0%	0.42 %
Dureza	No menos de 3 KgF	5.9 KgF
Desintegración	Menor de 30 min en agua	2 minutos
Variación de Peso	(100.61 y 122.96) mg	111,8 mg

En el cuadro 7 se presentan los resultados del análisis realizado al producto de referencia. Observándose que este se encuentra dentro de los valores que rigen sus propias especificaciones.

6.1.2 TABLETAS DEL PRODUCTO GENÉRICO

A. APARIENCIA

1. Brillantez

Cuadro 8: Brillo de la tableta y manchas

PRODUCTO	OBSERVACIONES
Genérico	Las tabletas son opacas.

2. Homogeneidad de la superficie

Cuadro 9. Presencia de deformaciones y/o manchas

PRODUCTO	OBSERVACIONES
Genérico	Una tableta presenta una pequeña mancha, poseen irregularidades en el afinado, y no hay trazas en la hendidura, ni deformaciones.

B. COLOR**Cuadro 10.** Comparación visual de color

PRODUCTO	OBSERVACIONES
Genérico	Color blanco igual al producto de referencia

C. FORMA**Cuadro 11.** Forma de las tabletas

PRODUCTO	OBSERVACIONES
Genérico	Redonda bicóncava, en un lado de la cara grabado el nombre del laboratorio fabricante y en la otra cara ranurada por el centro.

D. CONTENEDOR**Cuadro 12.** Apariencia del Blister

PRODUCTO	OBSERVACIONES
Genérico	El blister es de un PVC ámbar, la forma de la burbuja es más grande que el tamaño de la tableta. La parte de abajo viene forrada de aluminio en la que viene impreso el logo y nombre de la casa farmacéutica, nombre propio de las tabletas, el nombre genérico y su concentración, el número de registro en el país.

En los cuadros 8-12 se observan una marcada diferencia entre las tabletas del producto de referencia desde su apariencia física hasta el material de empaque propias de cada producto.

E. ESPECIFICACIÓN Y RESULTADOS DE CALIDAD DE PRUEBAS FÍSICAS.

Cuadro 13. Resultados de Análisis de pruebas físicas para el producto Genérico.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Diámetro	(8.077 – 8.407) mm	8.24 mm
Espesor	(3.5613 - 4.3527) mm	3.95 mm
Friabilidad	No más 1.0%	0.86 %
Dureza	No menos de 3 KgF	2.0 KgF
Desintegración	Menor de 30 min en agua	1 minuto
Variación de Peso	(178.94 - 207.95) mg	213,55 mg

En el cuadro 13 se presentan los resultados del análisis realizado al producto de genérico. Observándose que en este se encuentran valores que cumplen con las especificaciones, y otros resultados obtenidos que no cumplen como es el caso de la Dureza y el Peso Promedio.

6.2 RESULTADOS DE ANALISIS FISICO-QUIMICO DE PRUEBAS CUANTITATIVAS DEL PRODUCTO DE REFERENCIA Y GENÉRICO ⁽²⁹⁾.

Para los análisis de cuantificación de activo se realizaron pruebas oficiales como: Ensayo, Disolución y la Uniformidad por unidad de dosis; inicialmente se comenzó con una técnica para el ensayo que aparece en la Farmacopea de los Estados Unidos de América XX. La que consiste en la extracción del principio activo, y se determinaría la concentración con una reacción calorimétrica en un espectrofotómetro (U.V.), al agitar para separar las capas de los productos, es decir la capa acuosa y orgánica, el producto genérico no separaba, formando una emulsión que fue difícil romper; por lo que se optó realizar el método según la USP 26.

UNIFORMIDAD DE DOSIS

En la Uniformidad de dosis, que se expresa como uniformidad de contenido, se cuantifica el contenido, de principio activo analizando cada una de las tabletas como ensayo individual y las primeras 10 tabletas deben encontrarse en el rango de 85.0% al 115.0% de una unidad a otra y el RSD deberá ser 6.0% como máximo, si se hubiese cumplido con este criterio se dejaría el análisis hasta aquí; pero como no se cumplió dichas especificaciones, se hizo un nuevo análisis, es decir se probó con 20 tabletas más, tomando como referencia un nuevo criterio que dicta la farmacopea, cuyo rango va del 75.0% al 125.0%, de una unidad a la otra y un *RSD* no mayor del 7.8% para un total de 30 tabletas.

Los valores obtenidos en el producto de referencia se encuentran dentro de los límites sugeridos por la farmacopea para el primer criterio, mientras que el producto genérico se encuentra dentro de los límites del segundo criterio, por lo tanto se cumple la uniformidad de dosis, por uniformidad de contenido, aunque al comparar ambos productos no cumplen el mismo criterio.

TABLETAS DEL PRODUCTO DE REFERENCIA

Cuadro 14. RSD obtenidos de la inyección de estándares para la uniformidad de dosis de las primeras 10 muestras del producto de Referencia y Genérico.

RSD DE STANDARES	
Peso mg	Área
100	590221,00
100	581527,00
100	571793,00
Área Promedio	581180,33
RSD	1,59%

La replica de las inyecciones muestran un RSD que se encuentra dentro de las especificaciones que rige la farmacopea de los Estados Unidos 26 para tabletas de Digoxina que debe ser menor de 2.0%.

Cuadro 15. Resultados de la Uniformidad de Dosis del producto de Referencia.

UNIFORMIDAD DE DOSIS DE PRODUCTO DE REFERENCIA			
Tableta	Áreas	mg/tab	%
1	619326	0,266	106,56
2	604052	0,260	103,93
3	629917	0,271	108,38
4	654291	0,281	112,58
5	629067	0,271	108,24
6	590204	0,254	101,55
7	601087	0,259	103,42
8	623987	0,268	107,36
9	606229	0,261	104,31
10	607341	0,261	104,50
Áreas Promedio	616550,1		106.26
RSD	3,01%		

Nota: El área de Standard promedio es de 581180,33 para ejemplo de cálculos ver anexo 5 en Uniformidad de Dosis.

El cuadro 15 muestra que las 10 tabletas analizadas en la uniformidad cumplen el criterio A, ya que se encuentra entre el rango del 85.0% y 115.0% de la cantidad rotulada, y el RSD es menor del 6.0%

TABLETAS DEL PRODUCTO GENÉRICO

Cuadro 16. Resultados de la Uniformidad de Dosis del producto Genérico.

UNIFORMIDAD DE DOSIS DE PRODUCTO DE GENÉRICO			
Tableta	Áreas	mg/tab	%
1	513113	0,221	88,28
2	480665	0,207	82,70
3	558369	0,240	96,07
4	552265	0,238	95,02
5	504057	0,217	86,73
6	533367	0,229	91,77
7	520840	0,224	89,61
8	600426	0,258	103,31
9	574418	0,247	98,83
10	620180	0,267	106,71
Promedio	545770		93,90
RSD	8,05%		

Área promedio de Standard utilizada: 581180,33

El cuadro 16 muestra que las 10 tabletas analizadas en la uniformidad no cumplen el criterio A, ya que no se encuentran entre el rango del 85.0% y 115.0% de la cantidad rotulada, y el RSD es mayor del 6.0%, por lo que se debe de probar con 20 tabletas más.

Cuadro 17. RSD obtenidos de la inyección de estándares para la Uniformidad de Dosis para las 20 tabletas adicionales del producto genérico.

RSD DE STANDARES	
Peso mg	Área
100	591021,00
100	590317,00
100	582111,00
Promedio	587816,33
RSD	0,84%

El cuadro 17 demuestra la replica de las inyecciones del Standard preparado para realizar el análisis de las 20 tabletas más; estas cumplen con el RSD.

Las ultimas 20 tabletas utilizadas para la prueba de Uniformidad de Dosis por Unidad de Contenido del producto genérico, toma como referencia de Standard el área promedio de este cuadro, para ver ejemplo de cálculos ver en anexo 5 en uniformidad de dosis

Cuadro 18: Resultados de la Uniformidad de Dosis de producto Genérico con las 30 tabletas. Según Farmacopea de los Estados Unidos Americanos 26

UNIFORMIDAD DE DOSIS DE PRODUCTO GENÉRICO			
Tableta	Áreas	mg/tab	%
1	513113	0,221	88,28
2	480665	0,207	82,70
3	558369	0,240	96,07
4	552265	0,238	95,02
5	504057	0,217	86,73
6	533367	0,229	91,77
7	520840	0,224	89,61
8	600426	0,258	103,31
9	574418	0,247	98,83
10	620180	0,267	106,71
11	601245	0,256	102,28
12	551628	0,235	93,84
13	658974	0,280	112,11
14	543698	0,231	92,49
15	568725	0,242	96,75
16	658742	0,280	112,07
17	579861	0,247	98,65
18	612036	0,260	104,12
19	579863	0,247	98,65
20	569743	0,242	96,93
21	601258	0,256	102,29
22	530125	0,225	90,19
23	530698	0,226	90,28
24	530412	0,226	90,23
25	546987	0,233	93,05
26	593215	0,252	100,92
27	601258	0,256	102,29
28	596325	0,254	101,45
29	578902	0,246	98,48
30	589012	0,251	100,2
Promedio	569346,90		97,21%
RSD	7,24%		

El cuadro 18 muestra que las 30 tabletas analizadas en la uniformidad de dosis por unidad de contenido cumplen el criterio B, ya que se encuentra entre el rango del 75.0% y 125.0% de la cantidad rotulada, y el RSD es menor o igual a 7.80 %, para el cuadro se obtiene un RSD de 7.24%.

ENSAYO

Para realizar este ensayo la farmacopea especifica una concentración de 40 mcg/mL en la que la desviación estándar relativa para reproducir la inyección es no más de 2%, la eficiencia de la columna determina el pico de Digoxina que no es menor que 1200 platos teóricos hasta, el factor de cola del pico para la Digoxina es no más de 2.0 y determina un porcentaje sobre lo rotulado entre el 90.0%-105%; con respecto a los platos teóricos obtenidos estos fueron mayor de 1200 en ambos productos y los porcentajes obtenidos para el producto de referencia y genérico fueron 94.38% y 91.76% respectivamente lo que cumple con el ensayo.

Cuadro 19. Áreas obtenidas en el ensayo

Producto	Área del pico
Referencia	
Genérico	3622122
Standard	

El cuadro muestra las áreas obtenidas tanto para el producto de referencia como el producto genérico, y a la vez muestra el área promedio obtenida en la replica de las 3 inyecciones de los estándares.

Cuadro 20. Porcentajes obtenidos en el ensayo

Producto	% sobre lo rotulado
Referencia	
Genérico	91.76%

El cuadro 20 muestra los porcentajes sobre lo rotulado obtenido en el producto de referencia y genérico, ambos valores se encuentran dentro de la especificación que rige la farmacopea de los estados unidos de americanos 26 para tabletas de Digoxina que esta deben contener de un 90.0% a 105.0% de la cantidad rotulada de Digoxina. Ver cálculos en Anexo 5 en Ensayo.

DISOLUCIÓN

Para la prueba de disolución, las tabletas deberán de encontrarse disueltas en un tiempo de 60 minutos y deben disolverse en no menos del 80% + 5.0% del porcentaje sobre lo rotulado para cumplir con el criterio S₁ de Disolución, sino se cumpliera se deberá probar con 6 tabletas más y el total de las 12 deberá estar en un Q-15% (S₂). Los productos cumplen con lo especificado en la prueba de disolución para el criterio S₁, sin embargo el producto de referencia presenta un valor cercano al limite inferior que es 85.28% mientras que los demás oscilan entre el 95% y 102 % y el producto genérico oscilan en valores que van del 98% al 105%.

Cuadro 21. Resultados de Análisis de Cuantificación del Principio Activo del Producto de Referencia.

DETERMINACIÓN		
Prueba de Disolución	no menos del Q= 80% + 5% a los 60min.	97,46%;85,28%; 97,03%;101,49% 102,14%;95,39%
Uniformidad por Unidad de Dosis	85.0% al 115.0%, de la cantidad rotulada y $RSD \leq$ a 6.0%.	-112,58)% $RSD = 3.01\%$
Valoración del principio Activo	Contienen no menos del 90.0 % (0.225mg) y no más del 105.0 % (0.262mg) de la cantidad rotulada en el marbete de $C_{41}H_{64}O_{14}$.	94,38 % \approx 0.23 mg

La información que proporciona el cuadro 21 no es más que un resumen de los valores obtenidos en las pruebas oficiales, en los que se aprecia que la muestra cumple con las especificaciones de calidad según la Farmacopea de los Estados Unidos Americanos 26.

Cuadro 22. Resultados de Análisis de Cuantificación del Principio Activo del Producto Genérico.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Prueba de Disolución	los 60min.	90,80%;93,98%; 88,00%;95,20%; 94,65%; 89,82%.
Uniformidad por Unidad de Dosis.	cantidad rotulada y $RSD \leq a 6.0\%$. Ninguna unidad esta fuera del rango 75.0% al 125.0%, de la cantidad rotulada y RSD no > 7.8% de las 30 unidades.	$RSD = 8,05\%$ (82,70-112,11)% $RSD = 7,24\%$
Valoración del Principio Activo	(0.262mg) de la cantidad rotulada en el marbete de $C_{41}H_{64}O_{14}$.	91,75 % \approx 0.22 mg

El cuadro 22 es un resumen de los datos obtenidos por las tabletas de Digoxina del producto Genérico en los que se observa que la muestra cumple con las especificaciones de calidad, aun cuando en la uniformidad por unidad de Dosis se debe de realizar el segundo criterio según la Farmacopea de los Estados Unidos Americanos 26.

Después de realizar todas las pruebas de calidad oficiales y no oficiales, se efectuó el estudio de perfil de disolución; estos perfiles pueden ser además utilizados para establecer los requerimientos y las especificaciones in Vitro de los productos genéricos. Se tomó como base la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 la cual dice: que en la valoración del principio activo del producto en estudio (genérico), debe encontrarse dentro de los límites farmacopeicos y no deberá presentar una diferencia mayor del 5.0% con respecto al producto de referencia. Los resultados obtenidos en la valoración de activo expresado en porcentaje sobre lo rotulado para el producto genérico, si cumple el requerimiento de la Norma Oficial Mexicana, ya que presenta una diferencia inferior al 5% en relación con el producto de referencia.

RESULTADOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE DIGOXINA DEL PRODUCTO DE REFERENCIA.

La Norma establece que al realizar un perfil de disolución se deben de realizar por lo menos 12 unidades en la determinación de cada perfil, para usar los datos de la disolución promedio. El coeficiente de variación de los valores

medios de disolución en cada punto en los primeros tiempos no debe ser mayor o igual del 20% en el primer tiempo y para los otros tiempos no debe exceder el 10%. La disolución para ambos productos debe ser realizada bajo las mismas condiciones. Los tiempos de disolución en los perfiles deben ser los mismos (10, 15, 30, 45, y 60 minutos) al igual que la cantidad de alícuota extraída y especificar si fuese el caso, si existió una reposición del medio de disolución.

Cuadro 23. Áreas Obtenidas del Standard de Digoxina.

Standard	Área de los picos del Standard
1	169136
2	169169
3	169151
AREAS PROMEDIO	169152
RSD	0,01%

El cuadro 23 muestra las áreas obtenidas de la replica de las 3 inyecciones de los estándares, los cuales muestran áreas con un *RSD* menor de 2.0% como especifica la farmacopea.

Cuadro 24. Resultados obtenidos del perfil de Disolución del producto de Referencia.

DATOS DEL PRODUCTO DE REFERENCIA.											
No. Análisis	001/2005	Ref.	USP 26		Método	HPLC		Lote	89007141A Tabletas		
Nombre Producto	Lanoxin Producto REFERENCIA				Aparato	2 paleta		Volumen	500 mL		
Concentración	0,25 mg	rpm	100	Medio	AGUA		Alícuota	10 mL	Tiempo	60 minutos	
Fecha fabricación	Jul-01	Fecha de Vencimiento		Jul -05	Q= 80%		Analista	ADA LUZ RIVERA SÁNCHEZ			
	Tiempo 1 (10 min)		Tiempo 2 (15 min)		Tiempo 3 (30 min)		Tiempo 4 (45 min)		Tiempo 5 (60 min)		
Tableta	área	%	área	%	área	%	área	%	área	%	
1	135655	80,20	145626	86,09	160890	95,12	161322	95,37	164867	97,47	
2	129360	76,48	133715	79,05	137851	81,50	143023	84,55	144256	85,28	
3	115126	68,06	141665	83,75	146145	86,40	155568	91,97	164131	97,03	
4	130255	77,00	150371	88,90	158195	93,52	163985	96,95	171674	101,49	
5	133822	79,11	150682	89,08	154263	91,20	160930	95,14	172781	102,15	
6	125462	74,17	149833	88,58	152178	89,97	157099	92,87	161368	95,40	
7	131875	77,96	147290	87,08	154794	91,51	161898	95,71	162420	96,02	
8	143237	84,68	152703	90,28	160078	94,64	160554	94,92	169338	100,11	
9	150921	89,22	164365	97,17	169230	100,05	172901	102,22	180249	106,56	
10	149214	88,21	150231	88,81	163568	96,70	170968	101,07	176627	104,42	
11	156676	92,62	159013	94,01	166456	98,41	169104	99,97	175498	103,75	
12	148360	87,71	154799	91,51	168910	99,86	169708	100,33	180117	106,48	
Prom.		81,29		88,69		93,24		95,92		99,68	
RSD		8,90		5,24		5,94		5,06		6,00	

Cuadro 25: Áreas y Cantidad de Activo disuelto obtenidos a los diferentes tiempos en el Cromatógrafo.

TABLETA	Tiempo 1 (10min.)			Tiempo 2 (15min.)		
	Área	mg/500mL	%	Área	mg/500mL	%
1	135655	0,2005	80,20	145626	0,2152	86,09
2	129360	0,1912	76,48	133715	0,1976	79,05
3	115126	0,1702	68,06	141665	0,2094	83,75
4	130255	0,1925	77,00	150371	0,2222	88,90
5	133822	0,1978	79,11	150682	0,2227	89,08
6	125462	0,1854	74,17	149833	0,2214	88,58
7	131875	0,1949	77,96	147290	0,2177	87,08
8	143237	0,2117	84,68	152703	0,2257	90,28
9	150921	0,2231	89,22	164365	0,2429	97,17
10	149214	0,2205	88,21	150231	0,2220	88,81
11	156676	0,2316	92,62	159013	0,2350	94,01
12	148360	0,2193	87,71	154799	0,2288	91,51

TABLETA	Tiempo 3 (30min.)			Tiempo 4 (45min.)		
	Área	mg/500mL	%	Área	mg/500mL	%
1	160890	0,2378	95,12	161322	0,2384	95,37
2	137851	0,2037	81,50	143023	0,2114	84,55
3	146145	0,2160	86,40	155568	0,2299	91,97
4	158195	0,2338	93,52	163985	0,2424	96,95
5	154263	0,2280	91,20	160930	0,2378	95,14
6	152178	0,2249	89,97	157099	0,2322	92,87
7	154794	0,2288	91,51	161898	0,2393	95,71
8	160078	0,2366	94,64	160554	0,2373	94,92
9	169230	0,2501	100,05	172901	0,2555	102,22
10	163568	0,2417	96,70	170968	0,2527	101,07
11	166456	0,2460	98,41	169104	0,2499	99,97
12	168910	0,2496	99,86	169708	0,2508	100,33

Cuadro 25. (Continuación)

TABLETA	Tiempo 5 (60 min)		
	Área	mg/500mL	%
1	164867	0,2437	97,47
2	144256	0,2132	85,28
3	164131	0,2426	97,03
4	171674	0,2537	101,49
5	172781	0,2554	102,15
6	161368	0,2385	95,40
7	162420	0,2401	96,02
8	169338	0,2503	100,11
9	180249	0,2664	106,56
10	176627	0,2610	104,42
11	175498	0,2594	103,75
12	180117	0,2662	106,48

Área promedio de Standard utilizada 169152

Nota: Ver ejemplo de cálculo en disolución en Anexo 5

1. RESULTADOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE DIGOXINA DEL PRODUCTO GENÉRICO.

Cuadro 26: Áreas Obtenidas del Standard de Digoxina.

Standard	Área de los picos del Standard
1	164554
2	160603
3	164601
ÁREA PROMEDIO	163252
RSD	1,41%

El cuadro 26 muestra las áreas obtenidas de la replica de las 3 inyecciones de los estándares, se debe aclarar que las área de los estándares varía de un análisis a otro, para el caso en el perfil del genérico se realizó en diferente día que el de referencia, pero las áreas muestran un RSD aceptable según la farmacopea de los Estados Unidos Americanos.

Cuadro 27. Resultados obtenidos del perfil de disolución del producto genérico

DATOS DE PRODUCTO DE GENÉRICO										
No. análisis	002/2005	Ref	USP 26	Método	HPLC	Lote	321B Tabletas			
Nombre Producto	Digoxina Producto GENÉRICO			Aparato	2 paleta	Volumen	500 mL			
Concentración	0,25 mg	rpm	100	Medio	AGUA	Alícuota	10 mL	Tiempo	60 minutos	
Fecha fabricación	May-04	Fecha de Vencimiento	May-07	Q=	80%	Analista	DAYSÍ ELIZABETH NUÑEZ			
	Tiempo 1 (10 min)		Tiempo 2 (15 min)		Tiempo 3 (30 min)		Tiempo 4 (45 min)		Tiempo 5 (60 min)	
Tableta	Área	%	Área	%	Área	%	Área	%	Área	%
1	89550	54,85	124717	76,40	128187	78,52	141360	86,59	148243	90,81
2	115203	70,57	125876	77,11	135474	82,98	142276	87,15	153434	93,99
3	114883	70,37	119576	73,25	135819	83,20	139780	85,62	143667	88,00
4	112780	69,08	132538	81,19	148198	90,78	154079	94,38	155417	95,20
5	118742	72,74	139688	85,57	139714	85,58	152811	93,60	154528	94,66
6	111213	68,12	133000	81,47	135291	82,87	142143	87,07	146638	89,82
7	101127	61,95	120225	73,64	137615	84,30	143394	87,84	149384	91,51
8	101604	62,24	117630	72,05	139920	85,71	145199	88,94	156734	96,01
9	113794	69,70	134379	82,31	141920	86,93	142290	87,16	143984	88,20
10	109516	67,08	125350	76,78	139700	85,57	142922	87,55	153226	93,86
11	115769	70,91	136653	83,71	138552	84,87	148164	90,76	151553	92,83
12	113789	69,70	130353	79,85	137759	84,38	143352	87,81	152375	93,34
Prom.		67,28		78,61		84,64		98,71		92,35
RSD		7,60		5,58		3,41		3,13		2,89

Cuadro 28: Áreas y Cantidad de Activo disuelto obtenidos a los diferentes tiempos en el Cromatógrafo.

TABLETA	Tiempo 1 (10 min)			Tiempo 2 (15 min)		
	Área	mg/500mL	%	Área	mg/500mL	%
1	89550	0,1371	54,85	124717	0,1910	76,40
2	115203	0,1764	70,57	125876	0,1928	77,11
3	114883	0,1759	70,37	119576	0,1831	73,25
4	112780	0,1727	69,08	132538	0,2030	81,19
5	118742	0,1818	72,74	139688	0,2139	85,57
6	111213	0,1703	68,12	133000	0,2037	81,47
7	101127	0,1549	61,95	120225	0,1841	73,64
8	101604	0,1556	62,24	117630	0,1801	72,05
9	113794	0,1743	69,70	134379	0,2058	82,31
10	109516	0,1677	67,08	125350	0,1920	76,78
11	115769	0,1773	70,91	136653	0,2093	83,71
12	113789	0,1743	69,70	130353	0,1996	79,85

TABLETA	Tiempo 3 (30 min)			Tiempo 4 (45 min)		
	Área	mg/500mL	%	Área	mg/500mL	%
1	128187	0,1963	78,52	141360	0,2165	86,59
2	135474	0,2075	82,98	142276	0,2179	87,15
3	135819	0,2080	83,20	139780	0,2141	85,62
4	148198	0,2269	90,78	154079	0,2360	94,38
5	139714	0,2140	85,58	152811	0,2340	93,60
6	135291	0,2072	82,87	142143	0,2177	87,07
7	137615	0,2107	84,30	143394	0,2196	87,84
8	139920	0,2143	85,71	145199	0,2224	88,94
9	141920	0,2173	86,93	142290	0,2179	87,16
10	139700	0,2139	85,57	142922	0,2189	87,55
11	138552	0,2122	84,87	148164	0,2269	90,76
12	137759	0,2110	84,38	143352	0,2195	87,81

Área promedio utilizada de Standard 163252

Cuadro 28 (Continuación)

TABLETA	Tiempo 5 (60 min)		
	Área	mg/500mL	%
1	148243	0,2270	90,81
2	153434	0,2350	93,99
3	143667	0,2200	88,00
4	155417	0,2380	95,20
5	154528	0,2366	94,66
6	146638	0,2246	89,82
7	149384	0,2288	91,51
8	156734	0,2400	96,01
9	143984	0,2205	88,20
10	153226	0,2346	93,86
11	151553	0,2321	92,83
12	152375	0,2333	93,34

Nota: Ver ejemplo de cálculo en disolución en Anexo 5

Cuadro 28 muestra de una manera explícita los resultados obtenidos en las tabletas de Digoxina en el perfil de Disolución, se observa la cantidad de miligramos disuelto en el medio de disolución en sus diferentes tiempos.

4. RESULTADOS DEL FACTOR DE DIFERENCIA Y SIMILITUD DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE DIGOXINA ^(8,10).

Después de realizar todas las pruebas de calidad oficiales y no oficiales, se efectuó el estudio de perfil de disolución; estos perfiles pueden ser además utilizados para establecer los requerimientos y las especificaciones in Vitro de los productos genéricos. Se tomó como base la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 la cual dice: que en la valoración del principio activo del producto en estudio (genérico), debe encontrarse dentro de los límites farmacopeicos y no deberá presentar una diferencia mayor del 5.0% con respecto al producto de referencia. Los resultados obtenidos en la valoración de activo expresado en porcentaje sobre lo rotulado para el producto genérico, si cumple el requerimiento de la Norma Oficial Mexicana, ya que presenta una diferencia inferior al 5% en relación con el producto de referencia.

4.1 Factor de Diferencia

Formula

Diferencia= % ensayo producto de referencia - % ensayo producto en estudio.

Cuadro 29. Resultados del factor de diferencia del Producto de Referencia vrs. Genérico.

	mg/tab	% s/rotulado	Dif % < 5%
Referencia	0,24	94,38	
			2,63
Genérico	0,23	91,75	

El cuadro 29 establece, que a través de una fórmula dada en la Guía para la industria de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata de la FDA dice que para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0. Por lo general, el factor de diferencia no debe ser mayor del cinco por ciento. La diferencia porcentual obtenida cumple dentro de lo especificado.

4.2 Factor de Similitud.

La comparación de perfiles de disolución se lleva a cabo utilizando el factor de similitud (f_2), que es un factor de ajuste que propuso Jeffrey W. y Morre en los cuales se compara la diferencia de principio de activo disuelto por unidad de tiempo entre una formulación de referencia y un genérico este modelo no dependiente comparan los resultados obtenidos en los perfiles de disolución; este factor deberá ser cercano a 100, en un intervalo entre 50 y 100, siendo estos valores un indicativo de curvas de perfiles de disolución similares.

Formula:

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

Donde :

n : Es el número de punto de muestreo

R_t : Es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de referencia.

T_t : Es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de prueba.

Ejemplo de Cálculo para la Determinación de factor de Similitud en los diferentes tiempos; para el tiempo 5 a los 60 minutos.

Datos:

$$n = 5$$

$$R_t : 99,68$$

$$T_t : 92,35$$

$$\Sigma (R-T)^2 : 477,50$$

Sustituyendo en la formula

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1+(1/5) 477,50]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1+(1/5) 477,50]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

$$f_2 = 50 \cdot \log 10.179$$

$$f_2 = 50,39$$

Cuadro 30. Resultados del factor de similitud de Producto de Referencia vrs. Genérico.

PERFILES DE DISOLUCIÓN DETERMINACIÓN DEL FACTOR DE SIMILITUD					
Tiempo	10 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.
R_t	81,29	88,69	93,24	95,92	99,68
T_t	67,28	78,61	84,64	88,71	92,35
$R_t - T_t$	14,01	10,08	8,60	7,22	7,33
$(R_t - T_t)^2$	196,17	101,65	73,89	52,08	53,71
Puntos(n)	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
$\Sigma (R_t - T_t)^2$		297,82	371,71	423,79	477,50
f_2		45,60	47,59	49,27	50,39

El cuadro 30 muestra, como se ha desglosado la formula para encontrar el factor de similitud según la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que dice que para determinar un perfil de disolución de un producto este facto debe de ser mayor del 50% en cada uno de los diferentes tiempos hasta un máximo del 100%.

5. COMPARACIÓN DE RESULTADOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN.

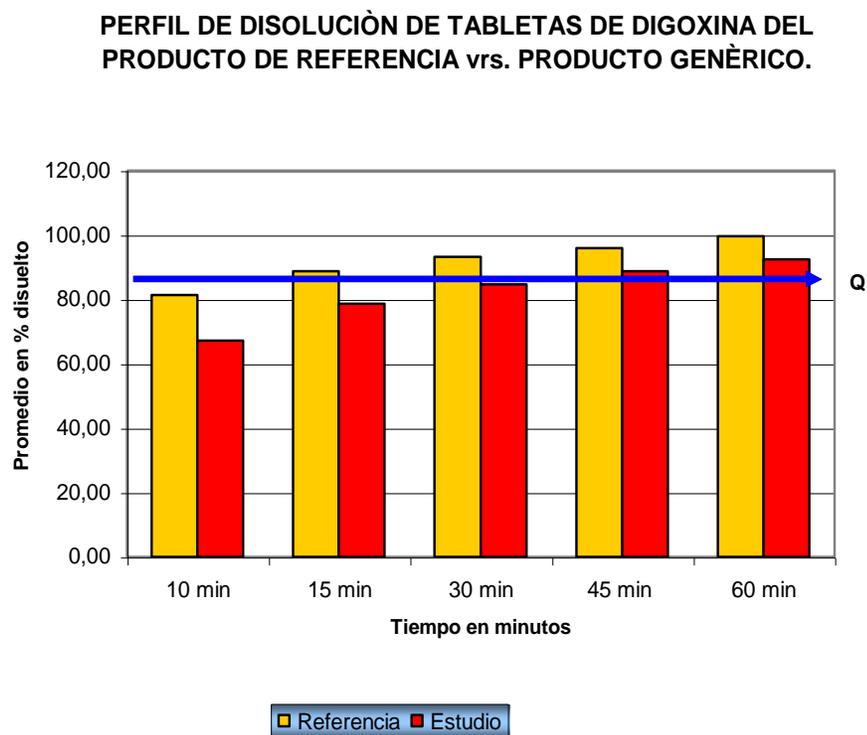


Figura 1. Promedio de porcentaje Disuelto de producto de Referencia vs. Producto genérico.

En el gráfico 1 se presenta los porcentajes de los promedios disueltos del principio activo de las tabletas de Digoxina a los tiempos: 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos de un producto de referencia y del genérico. Encontrándose que desde los primeros 10 minutos el producto de referencia había alcanzado un poco más del 80% del principio activo disuelto e

incrementándose a medida transcurría el tiempo; mientras que el producto genérico había alcanzado un porcentaje de disolución menor del 70% a los 10 minutos y en los tiempos subsecuentes fue incrementado su porcentaje disuelto pero no logro alcanzar en ninguno de los tiempos al producto de referencia.

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA CONTRA EL PRODUCTO GENÉRICO.

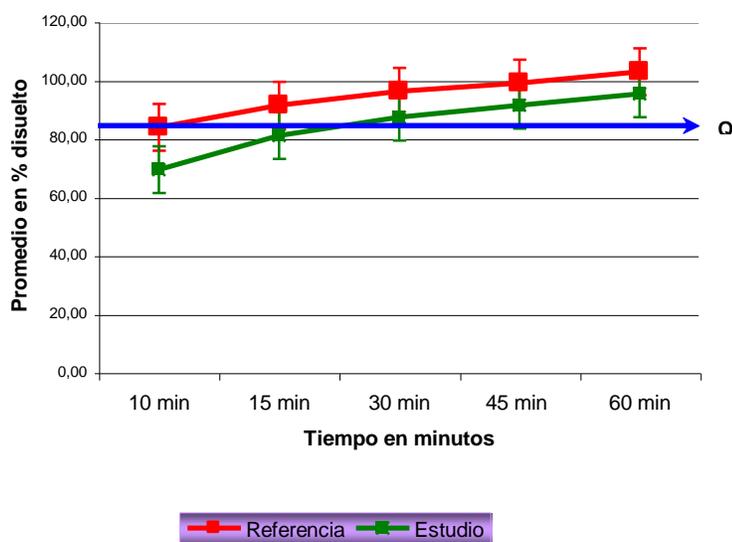


Figura 2. Gráfico promedio de porcentaje disuelto de producto de Referencia vrs. Producto genérico.

En el gráfico 2 se presentan las curvas paralelas de los porcentajes de los promedios disueltos del principio activo de las tabletas de Digoxina a los tiempos: 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos de un producto de referencia y del genérico. Encontrándose que en ninguno de los tiempos requeridos para el perfil de Disolución estas líneas se superponen mostrando que aunque llevan el mismo principio activo e igual forma de dosificación su disolución no es la misma.

Al comparar los resultados del perfil de Disolución se detecta diferencia del producto genérico con respecto al producto de referencia esto se puede atribuir a la diferencia de velocidad en la disolución por diferentes causas entre ellas: la dureza, diferencia de excipientes, naturaleza de estos entre otras, a partir del minuto 10, se comenzaron a obtener diferencia entre los porcentajes disueltos y por ende la curva, en la cual la del producto genérico en ningún momento fue superponible a la del producto de referencia que indican que el proceso de disolución de los dos productos no es comparable.

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL PRODUCTO DE REFERENCIA

		Fecha del Análisis: 19/02/2005 Numero de Análisis: 001/2005 Lote: 89007141A Fecha de Fabricación: Julio 2001 Fecha de Vencimiento: Julio 2005
Denominación del Producto: LANOXIN (DIGOXINA) 0.25 mg Tabletas		
ANÁLISIS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Aspecto	Redonda cóncava, en un lado de la cara gravado en el centro 0.25 y en la otra cara ranurada por el centro y en cada lado gravadas las iniciales del laboratorio fabricante.	Conforme
Dimensiones	(6.909-7.191)mm	a. mm
Espesor	(2.3472 - 2.8688) mm	2.608 mm
Friabilidad	No más 1.0%	0.42 %
Dureza	No menos de 3 KgF	5.9 KgF
Desintegración	Menor de 30 min en agua	2 minutos
Peso promedio	(100.61y122.96) mg	111,8 mg
Prueba de Disolución	Todas las unidades se disuelven en no menos del Q= 80% + 5% a los 60min.	97,46%;85,28%; 97,03%;101,49% 102,14%;95,39%
Uniformidad por Unidad de Dosis	Las 10 unidades deberán estar entre 85.0% al 115.0%, de la cantidad rotulada y $RSD \leq a 6.0\%$.	(101,55-112,58)% $RSD = X_{10}=3.01\%$
Porcentaje sobre lo rotulado de activo	Contienen no menos del 90.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad rotulada en el marbete $(C_{41}H_{64}O_{14})$ (0.225-0.262) mg	94,38 % \approx 0.23 mg
Observación: El producto Cumple con las especificaciones USP 26		
Se expide este certificado el día 27 de mayo de 2005		
Por: Universidad de El Salvador, CENSALUD. Control de Calidad. Físico-Químico		
Nombre y Firma del Analista: ADA LUZ RIVERA SANCHEZ f. _____		

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL PRODUCTO GENÉRICO

		Fecha del Análisis: 19/02/2005 Numero de Análisis: 002/2005 Lote: 321B Fecha de Fabricación: Mayo 2004 Fecha de Vencimiento: Mayo 2007
Denominación del Producto: GENÉRICO DIGOXINA 0.25 mg Tablet		
ANÁLISIS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Aspecto	Redonda cóncava, en un lado de la cara gravado el nombre del laboratorio fabricante y en la otra cara ranurada por el centro.	Conforme
Dimensiones	(8.077 – 8.407) mm	8.24 mm
Espesor	(3.5613 - 4.3527) mm	3.95 mm
Friabilidad	No más 1.0%	0.86 %
Dureza	No menos de 3 KgF	2.0 KgF
Desintegración	Menor de 30 min en agua	1 minutos
Peso promedio	(178.94 - 207.95) mg	213,55 mg
Prueba de Disolución	Todas las unidades se disuelven en no menos del Q= 80% + 5% a los 60min.	90,80%;93,98%;88,00% 95,20%;94,65%;89,82%.
Uniformidad por Unidad de Dosis.	Las 10 unidades deberán estar entre 85.0% al 115.0%, de la cantidad rotulada y $RSD \leq a 6.0\%$.	(82,70-106,71)% $RSD = 8,05\%$
	Ninguna unidad esta fuera del rango 75.0% al 125.0%, de la cantidad rotulada y RSD no > 7.8% de las 30 unidades.	(82,70-112,11)% $RSD = 7,24\%$
Porcentaje sobre lo rotulado de activo	Contienen no menos del 90.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad rotulada en el marbete de $C_{41}H_{64}O_{14}$. (0.225-0.262) mg	91,75 % \approx 0.22 mg
Observación: El producto esta cumple con todas las especificaciones de la USP 26		
Se expide este certificado el día 27 de mayo de 2005		
Por: Universidad de El Salvador, CENSALUD. Control de Calidad. Físico-Químico		
Nombre y Firma del Analista: DAYSI ELIZABETH NUÑEZ f. _____		

CAPITULO VII
CONCLUSIONES

7.0 CONCLUSIONES.

1. El producto de referencia, cumple todas las especificaciones de calidad de pruebas oficiales y no oficiales encontrándose dentro de los rangos estimados para su análisis.
2. Con respecto al producto genérico, este no cumple con todas las características de calidad establecidas, tal es el caso de algunas pruebas no oficiales que se encuentran como: dureza y peso promedio, en el cual se estiman ciertos rangos y este producto no se encuentra dentro de los rangos establecidos en dichas pruebas, pero sin embargo cumple con las pruebas establecidas por la USP 26.
3. Las pruebas oficiales según la Farmacopea de los Estados Unidos Americanos 26 son: Disolución, uniformidad de contenido, y valoración del ensayo, el producto de referencia cumple los todas las pruebas de calidad, y el producto genérico cumple de la misma manera con todas las pruebas oficiales de calidad, con la diferencia que la uniformidad de dosis cumple con el segundo criterio de aceptación.
4. De acuerdo a las especificaciones que dicta la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SAA1-1998 para perfil de disolución de un producto de referencia, este producto (de referencia) en estudio cumple con las características de calidad establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos 26, en

cuanto a lo que se refiere, a uniformidad de dosis, disolución y valoración de principio activo.

5. Los resultados obtenidos en la Desviación Standard Relativa según la Norma Mexicana NOM-177-SSA1-1998 para perfiles de disolución se debe de cumplir un porcentaje menor del 20% en todos los valores medios de disolución en cada punto y el producto referencia cumple al igual el genérico.
6. Los valores que especifica la Norma Mexicana NOM-177-SSA1-1998, para el factor de diferencia que es menor al 5%, de porcentaje sobre lo rotulado, y el producto genérico sí cumple en este numeral de la norma.
7. El producto genérico no presenta similitud, en el perfil de disolución ya que este debe de tener valores de similitud que se encuentren en el rango de 50-100% y solo en el último tiempo se logar obtener un valor en este rango, el cual esta muy cercano al limite inferior de este.
8. Para que un medicamento sea equivalente farmacéutico éste debe contener idénticas cantidades de principio activo en la misma forma química y forma farmacéutica, aunque no necesariamente los mismos excipientes, y que cumplan con los requerimientos legales aplicables de calidad y esto no es el caso del producto genérico ya que no cumplía pruebas como dureza, y variación de peso

CAPITULO VIII
RECOMENDACIONES

8.0 RECOMENDACIONES

1. Todo perfil de disolución de un producto genérico debe de compararse con un producto de referencia que sea de predilección el de la casa farmacéutica que lanzó el producto al mercado, pero cuando éste no está disponible a nivel local deberá evaluarse el producto líder en la zona, y debe de ser de una casa farmacéutica reconocida.
2. Al realizar un perfil de disolución se debe de 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 adoptada en la región, para tener una idea previa del posible comportamiento del producto y conocer de éste antes de la evaluación directa de los perfiles de disolución.
3. Cuando se evalúa un perfil de disolución este debe de realizarse en dos tandas; si se utiliza un medio diferente al agua, este deberá realizarse con un mismo lote de medio de disolución, para no tener pequeñas diferencias. Es decir si el medio fuese Buffer fosfato 5.8 se deberá de preparar de una sola vez para las dos etapas, para garantizar la continuidad en las etapas, o tener estandarizado y validado el procedimiento para la preparación del medio y evitar que ocurran cambios en el medio como el pH, condición que llevaría un gradiente de error.

4. Al realizar un perfil de disolución con el método de paleta se recomienda que exista un intervalo de tiempo definido al extraer la alícuota, de un vaso a otro; es decir que entre tableta y tableta exista lo más un minuto de diferencia para extraer la muestra y así cumplir con el tiempo.
5. En un perfil de disolución se debe de tener bien definido si se repone o no el medio de disolución, ya que esto depende de la cantidad de medio que manda la farmacopea y de la norma mexicana que menciona que se debe de reemplazar el volumen, cuando se extrae más del 10% del medio de disolución.
6. Si se repone el medio de disolución en un perfil, este debe de encontrarse bajo las mismas condiciones que el medio en el cual se encuentra efectuando la disolución de las tabletas como la temperatura.
7. Se sugiere a los laboratorios farmacéuticos nacionales, aplicar la evaluación de calidad de perfiles de disolución que sugiere la Norma Mexicana NOM-177-SSA1-1998 con ayuda de la farmacopea, a los productos de lote a lote, comparando estos con un producto de referencia antes de ser comercializados.

8. Para el análisis cromatográfico se debe de utilizar una columna especial para ella, y que la columna no sea utilizada con otro tipo de producto para evitar de esta manera posibles interferencias porque las Tabletas de Digoxina son un producto muy problemático por contener impurezas relacionadas debido a la naturaleza de ésta, ya que provienen de la síntesis de la *Digitalis lannata*.

9. La facultad de Química y Farmacia promueva capacitaciones en el campo de perfil de disolución y estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad para que estos temas sean puestos en práctica por los docentes y luego aplicarlos con los estudiantes.

BIBLIOGRAFÍA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amidon, G. L. y otros. (1995), "A Theoretical Basis For a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability" ["Una base teórica para la clasificación biofarmacéutica de un fármaco: la correlación de la disolución del producto in vitro y la biodisponibilidad *in vivo*"], *Pharmaceutical Research*, 12:413-420.
2. Boix Montañés, A. (1996). Sustitución de equivalentes terapéuticos. *Revista de Farmacia hospitalaria* 1996. 20(6):351-358. Disponible en: www.sefh.es/revistas/vol20/351_358.PDF.
3. Bonilla, G. (2000). Cómo hacer una Tesis de Graduación con Técnicas Estadísticas. El Salvador, 4ta. Edición, UCA, Editores, p.87-97.
4. British Pharmacopoeia. (1980). London. The Stationeri office.Vol. II-III. P 156-157, 163-164.
5. Clarke's. (1986).Isolation and Identification of Drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post mortem material. 2da. edición. London. The Pharmaceutical Press. p 542-544.
6. Colombo B.M. (1976). Control of Physical Properties in Pharmaceutical Form. Primera edición. Roma. Org.ital. Médico-Farmacéutica. p.

7. Diapositiva 1. (2004). Que contiene es exactamente igual a la del medicamento original en cuanto a potencia terapéutica y es idéntica en perfiles de disolución o biodisponibilidad (en línea).UNAM, México. Consultado 11 feb. 2004. Disponible en: www.cifn.unam.mx/LaCienciaEnTuEscuela/medicamentos.ppt
8. Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud. (1998). Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que Establece las Pruebas y Procedimientos para Demostrar que un Medicamento es Intercambiable. Requisitos a que deben Sujetarse los Terceros Autorizados que Realicen las Pruebas. México, D.F. Recuperado de Enero el 31 de 2004 de World Wide Web [http:// www.salud.gob.mx/nom/177ssa18.zip](http://www.salud.gob.mx/nom/177ssa18.zip).
9. Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (1998). Mexico. p. 1250-1251.
10. FDA (Food and Drug Administration). (1995), Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation [Guía para la industria: formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Cambios de aumento en escala y posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles, pruebas de disolución in Vitro

y documentación de bioequivalencia in vivo]. [SUPAC-IR]. Disponible en:
<http://www.fda.gov/cder/audiences/iact/spanish1.htm>

11. FDA (Food and Drug Administration). (1997). Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms.; [Guía para la industria: formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata]. [SUPAC-IR]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>
12. García, A., y García, M. [Sustitución de medicamentos: equivalencias e inequivalencias. Madrid, España. El ensayo clínico en España. Disponible en:](#) [www.farmaindustria.es/.../ffe914c0cc1e81cac1256b500036a778/c698c164664e7622c1256bc8003fc3ba/\\$FILE/ensayo6.pdf](http://www.farmaindustria.es/.../ffe914c0cc1e81cac1256b500036a778/c698c164664e7622c1256bc8003fc3ba/$FILE/ensayo6.pdf)
13. Gennaro, R. Alfonso. (1998). Remington Farmacia. Décima novena edición. México. Editorial medica Panamericana. Tomo II p 2170-2178.
14. Goodman & Gilman. (1997). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena edición. México. Mc Graw Hill Interamericana. Vol I p 872-874, 920
15. Gracia Vásquez, S. (2002). Comparación de perfiles de disolución de tabletas de patente y genéricas de Tolbutamida y de productos comerciales de Metformina. RESPYN (Revista Salud Pública y Nutrición). Edición Especial No.1 – 2003. Disponible en: www.uanl.mx/publicaciones/respyn/especiales/ssa2002/trabajos/diabetesmelitus.htm

16. Mepha. (1993). Vademécum. Aesch-Basilea. Suiza. p 34
17. Piura López J. (2000). Introducción a la Metodología de la Investigación Científica. Cuarta edición. Managua, Nicaragua. Litografía El Renacimiento. p.1-35
18. Porras, N. Sustitución Terapéutica con Medicamentos Genéricos o Multiorigen. Centro de Información de Medicamentos (CIMED). Costa Rica. p. 4-13
19. Recio, D., Delgado, A., Ruano L., y Fernández A. (1999). Bioequivalencia. Introducción a la Correlación In Vivo-In Vitro. Parte I. Centro Nacional de Toxicología. Ciudad de La Habana, Cuba. Revista Cubana Farm 1999; 33(2): p 137-142.
20. Reinbach H. R. (2003). Concentraciones plasmáticas de Digoxina en cuatro esquemas terapéuticos de uso común en la práctica clínica. Revista médica de Chile. 131 n.4 Santiago abr. 2003. Disponible en: www.scielo.cl.
21. Sbarbati, Norma. (1975). Estabilidad de Medicamentos. Buenos Aires, Argentina. El ateneo editorial. p 127-128.
22. Shah, V. P. (1989). "In Vitro Dissolution Profile of Water Insoluble Drug Dosage Forms in the Presence of Surfactants" ["Perfil de disolución in Vitro de formas de dosificación de fármacos insolubles en agua en presencia de surfactantes"], Pharmaceutical Research, 6:612-618.

23. Shah, V. P. (1992). "Influence of Higher Rate of Agitation on Release Patterns of Immediate Release Drug Products" ["Influencia de una mayor velocidad de agitación en los patrones de liberación de productos medicinales de liberación inmediata"], Journal of Pharmaceutical Science, 81:500-503.
24. Shah, V. P y otros. (1992). "Scale-up of Controlled Release Products - Preliminary Considerations" ["Aumento en escala de productos de liberación controlada - consideraciones preliminares"], Pharmaceutical Technology, 16(5):35-40.
25. Shah, V. P. (1995). "In Vivo Dissolution of Sparingly Water Soluble Drug Dosage Forms" ["Disolución in vivo de formas de dosificación de fármacos poco solubles en agua"], International Journal of Pharmaceutics, 125:99-106
26. Tamayo y Tamayo M. (2002). El proceso de la Investigación Científica. 4 ed. México. Editorial Limusa. p35.
27. The Index Merck. (1983). An Encyclopedia of Chemical, Drugs, and Biologicals. Tenth edition. Rahway, N.J., USA. Published by MERCK & CO., Inc.p.460
28. The United States Pharmacopoeia Convention. (1988). United States Pharmacopoeia. Inc. USP XIX. Rockville USA. p. 241-242.

29. The United States Pharmacopeia Convention, Inc. (2003). United States Pharmacopoeia. Inc. USP 26. Rockville MD, USA. p. 614,616-617,1975,2135-2136, 2227-2229
30. The United States Pharmacopoeia Convention DI. (1989). Información de Medicamentos. Novena edición. España. Ministerio de Sanidad y Consumo. p.1204-1207,1209-1210.

GLOSARIO

Aditivo: Toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de algunas de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.⁽⁷⁾

Biodisponibilidad: Medida de la magnitud con que un fármaco se absorbe a partir de la forma de dosificación que lo contiene y se hace disponible en su lugar de acción (habitualmente, la circulación sistémica).

Describe la velocidad y proporción con que se absorbe un principio activo y esta disponible en el sitio de acción.⁽²⁾

Biodisponibilidad Relativa: Indica la comparación de las curvas de los niveles plasmáticos correspondientes a dos preparados con el mismo principio activo. Si el análisis estadístico demuestra que las áreas bajo las curvas de niveles plasmáticos son iguales, ambos preparados se consideran Bioequivalentes.⁽²⁾

Bioequivalencia: Dos especialidades medicinales son bioequivalentes cuando siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmaceutas, sus biodisponibilidades después de la administración en la misma dosis molar son semejantes en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos.⁽¹⁴⁾

Bioequivalente: Se considera Bioequivalente dos medicamentos si sus biodisponibilidades (en magnitud y velocidad) después de la administración de la misma dosis molar resultan similares en base a un intervalo de confianza de amplitud preestablecido para tres parámetros indicativos. Basándose en todos los límites preestablecidos de aceptación no se garantizan que entre preparados Bioequivalentes no pueda existir diferencia de relevancia terapéutica entre ellos.⁽²⁾

Disolución: Propiedad más importante que decide la disponibilidad biológica de formulaciones sólidas “químicamente equivalentes”.⁽⁸⁾

Equivalencia: Dos productos farmacéuticos son equivalentes cuando son farmacéuticamente equivalentes y después de administrados en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismo.⁽¹⁴⁾

Equivalente farmacéutico: Medicamentos que contienen idénticas cantidades de principio activo en la misma forma química y forma farmacéutica, aunque no necesariamente los mismos excipientes, y que cumplen con los requerimientos legales aplicables de calidad.⁽¹⁴⁾

Equivalencia Terapéutica: Dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos, luego de estudios apropiados (de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in Vitro).⁽¹⁴⁾

Especificidad: La capacidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de componentes de los cuales se podría esperar que estuvieran presentes. Por lo general, pueden incluirse impurezas, degradantes, matriz, etc.⁽¹⁴⁾

Exactitud: A la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.⁽¹⁴⁾

Forma farmacéutica: Mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos, que presenta ciertas características físicas para su adecuada dosificación, conservación y administración.⁽⁷⁾

Linealidad: a la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra.⁽¹⁸⁾

Lote: Una cantidad específica de un fármaco u otro material producido según una sola orden de fabricación durante el mismo ciclo de fabricación que pretende tener carácter y calidad uniformes, dentro de límites especificados.⁽¹⁰⁾

Medicamento (preparado farmacéutico): Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.⁽⁷⁾

Medicamento Genérico Intercambiable: A 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 cumplir 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, y se identifica con su denominación genérica.⁽⁸⁾

Medicamento Innovador: Medicamento registrado por un laboratorio farmacéutico y reconocido internacionalmente como propietario de la investigación.⁽⁷⁾

Medicamento Similar: el producto que contiene la(s) misma(s) sustancia(s) terapéuticamente activas como base de su formulación, así como formas farmacéuticas, vías de administración, posología, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, pruebas de redisolución y otros datos correlativos semejantes al producto registrado en el país o países de los anexos correspondientes, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, periodo de vida útil, envase primario.⁽¹⁴⁾

Perfil de Disolución: A la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.⁽⁸⁾

Precisión: Al grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto, se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.⁽¹⁸⁾

Producto de Referencia: Es el producto para el cual la eficacia y seguridad ha sido establecida. Cuando el producto innovador no está disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como referencia o el que determine la autoridad sanitaria para cada caso.⁽¹⁴⁾

Rango: al intervalo de un método analítico definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles superior e inferior del compuesto, en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.⁽¹⁸⁾

Repetibilidad: A la precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.⁽⁸⁾

Robustez: Medida de su capacidad de permanecer inafectado por variaciones pequeñas pero deliberadas en los parámetros del método, y proporciona una indicación de su confiabilidad durante el uso normal.⁽¹⁸⁾

Selectividad: A la capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra.⁽⁸⁾

Tolerancia: A la capacidad del método analítico para obtener resultados precisos y exactos ante variaciones pequeñas pero deliberadas, en sus parámetros y condiciones de trabajo y que proporciona una indicación de confiabilidad durante el uso normal.⁽¹⁸⁾

Validación: Establecimiento mediante evidencia documentada de un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá en forma constante un producto que cumpla sus especificaciones y atributos de calidad

predeterminados. Un proceso de fabricación validado es uno cuyo cumplimiento de lo que propone o representa hacer está comprobado. La evidencia de validación se obtiene mediante la recolección y evaluación de datos, preferentemente desde la fase de desarrollo del proceso hasta la fase de producción inclusive. La validación necesariamente incluye la calificación del proceso (la calificación de materiales, equipos, sistemas, edificios y personal), pero también incluye el control de todos los procesos para lotes o ciclos repetidos.⁽¹⁰⁾

ANEXOS

ANEXO 1

CLASIFICACIÓN DE TABLETAS

5. Clasificación de Tabletas comprimidas. De acuerdo a la Forma⁽⁶⁾.



ANEXO 2

METODOLOGÍA DE ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICO SEGÚN COLOMBO

PARA TABLETAS DE DIGOXINA ⁽⁶⁾.

1) APARIENCIA ⁽⁶⁾.

3. Brillantez

1.1 Colocar las Tabletas en un vidrio de reloj y observar si son brillantes.

4. Homogeneidad de la superficie

2.1 Con las mismas 20 tabletas utilizadas anteriormente observar si estas presentan puntos o manchas de diferentes colores; irregularidades en el afinado de las esquinas; trazas en las hendiduras; deformaciones o pegajosidad.

2) COLOR

Categoría A: Forma farmacéutica de apariencia sólida

1. Con las 20 tabletas utilizadas anteriormente, hacer una comparación visual del color, y anotar las observaciones.

3) FORMA

1. Observar las tabletas utilizadas anteriormente, y ver la forma que poseen; y si estas presentan una línea específica figura o forma. Hacer una comparación

2. Anotar las observaciones.

4) CONTENEDOR

Categoría B: Blisteres

1. Tomar un blister de cada producto y observar la apariencia de este, y ver el color del PVC, utilizado en su empaque.

5) FRIABILIDAD ⁽²⁹⁾.

Prueba de Abrasión de la Tableta

2. Tomar 20 tabletas de uno de los producto
3. Pesar exactamente de una sola vez las 20 tabletas, con ayuda de un vidrio de reloj en una balanza analítica, y anotar el peso (P_O) en términos de gramos (gr)
4. Transferir las 20 tabletas ya pesadas a un friabilizador, en done el tambor y la tapa de este ha sido limpiado con alcohol y secado.
5. Cerrar el friabilizador e iniciar el rodamiento por 5 minutos, que corresponde a 100rpm en el tambor.
6. Al detenerse el tambor, se retiran las tabletas evitando tocarlas con las manos con ayuda de una pinza pequeña y se pesan inmediatamente.

Nota: La pesada debe realizarse inmediatamente, de lo contrario estas tomarían humedad del ambiente y lo que ocasionaría error en el resultado.
7. Anotar el peso obtenido después del rodamiento (P_F).
8. calcular el porcentaje de pérdida por la formula

$$F = \frac{P_O - P_F}{P_O} \times 100$$

Donde:

F: porcentaje de pérdida de las tabletas

P_O : Peso inicial de las tabletas en g

P_F : peso final de las tabletas en g

Interpretación de resultado: La pérdida de sustancia se expresa en porcentaje, considerándose satisfactorio el ensayo de friabilidad, si la pérdida experimentada es igual o inferior al 1.0%.

6) DIAMETRO ⁽⁶⁾.

Categoría A: Tabletas

1. Tomar 20 tabletas de cada uno de los productos
2. A cada una de las 20 tabletas tomarles con un calibrador o micrómetro el diámetro, expresada en milímetros (mm) y anotar los resultados en el cuadro de comparación.
3. Calcular el diámetro promedio de cada producto.

Interpretación de resultados para:

- Diámetro

Cada medida individual no se desviará de la medida del promedio por más o por menos de un 2 %.

Cálculo:

Promedio de las 20 tabletas ——— 100%

X ——— 2%

X= mm

Límite superior: $LS = \text{Promedio de las 20 tabletas} + X \text{ (mm)}$

Límite inferior: $LI = \text{Promedio de las 20 tabletas} - X \text{ (mm)}$

Rango de Dimensión aceptable será entre LI y LS obtenido

7) DIMENSIONES: ESPESOR ⁽⁶⁾

1.1 Tomar 20 tabletas de cada uno de los productos

1.2 A cada una de las 20 tabletas tomarles con un calibrador o micrómetro el espesor y anotar los resultados en el cuadro de comparación.

1.3 Calcular el espesor promedio de cada producto.

Interpretación para Espesor.

Cada medida individual no se desviará de la medida del promedio por más o por menos de un 10%, no más lejos como le concierne de espesor.

Cálculo:

Promedio de las 20 tabletas ———— 100%

X ———— 10%

X= mm

Límite superior: $LS = \text{Promedio de las 20 tabletas} + X \text{ (mm)}$

Límite inferior: $LI = \text{Promedio de las 20 tabletas} - X \text{ (mm)}$

Rango de Espesor aceptable será entre LI y LS obtenido

8) DUREZA ⁽⁶⁾

1. Tomar 20 tabletas de uno de los producto
2. A cada una de las 20 tabletas realizarle la prueba de dureza de la siguiente forma:
3. Colocar la tableta en el medidor de dureza en forma diametral entre el soporte y la aguja que ejerce la presión.
4. Llevar a cero el durómetro
5. Mover el tornillo sin fin, que es el que ejerce la presión para que la tableta se destruya.
6. Anotar el valor obtenido por el durómetro en el momento que la tableta se destruye.

Interpretación de resultados

La fuerza es determinada en Kilogramos y es usada en la manufactura, una dureza de 3Kg es considerada mínima para que una tableta cumpla con los requerimientos.

9) DESINTEGRACIÓN ⁽²⁹⁾

1. Preparar el medio de desintegración, para el caso se utilizará agua y colocarlo en el desintegrador que tiene un baño de agua a una temperatura de $37 \pm 2^{\circ}$, y verificar con un termómetro si el medio colocado en el desintegrador oscila en esta temperatura.
2. Tomar 6 tabletas de uno de los producto (Hacer los mismo con los otros 2 productos)

3. Colocar cada una de las 6 tabletas en el tubo de la canasta de desintegración e introducir el disco de plástico perforado.
4. Colocar la canasta en el medio de desintegración e inmediatamente tomar el tiempo inicial.
5. Observar y tomar el tiempo en que todas las tabletas se desintegran (tiempo final).

Interpretación de resultados

Todas las tabletas deben desintegrarse completamente y repita si 1 ó 2 tabletas fallan en desintegrarse completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: No menos de 16 del total de 18 tabletas deben desintegrarse completamente.

10) VARIACIÓN DE PESO (28,29)

Procedimiento:

1. Tomar 10 tabletas de uno de los productos
2. Pesar cada una de las 10 tabletas en una balanza analítica, y anotar el peso individual en el cuadro. (Hacer lo mismo con el producto genérico)
3. Guardar estas tabletas.
4. Hacer cálculos

Tabla 1. CRITERIO DE ACEPTACIÓN SEGÚN USP XIX

Peso promedio de cada tableta en mg.	Tolerancia Porcentual.
130 mg o menos	10 %
Más de 130 mg hasta 324 mg	7.5 %
Más de 324 mg	5.0 %

* El tamaño de la muestra se ha tomado de la farmacopea de los estados unidos 26, pero el criterio de aceptación de la USP XIX.

Cálculos:

Peso promedio de las 10 tabletas en mg ——— 100%

X ——— 10%

X= mg

Limite superior: LS = Promedio de las 10 tabletas + X (mg)

Limite inferior: LI= Promedio de las 10 tabletas - X (mg)

Rango de Variación de Peso aceptable será entre LI y LS obtenido

11) DISOLUCIÓN POR HPLC

Especificaciones:

Temperatura: 37± 0.5 °C

Medio: Agua;

Volumen del medio: 500.0mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempo: 60 minutos

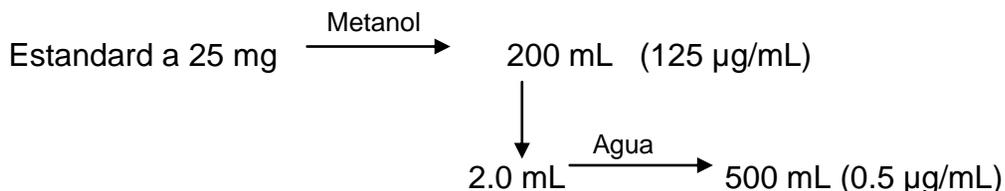
Preparación de la fase móvil

Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de agua y acetonitrilo (75:25).
Hacer los ajustes necesarios para que la digoxina eluya a cerca de 8 minutos.

Preparación de la solución Standard

Transferir cuidadosamente pesada aproximadamente 25.0mg de USP Digoxina RS, a un frasco volumétrico de 200.0mL, adicionar 25.0mL de metanol, y colocar el frasco en baño de agua a 40°C, y agitar hasta disolver. Remover del baño, enfriando a temperatura ambiente, diluir con metanol a volumen, y homogenizar. Transferir 2.0 mL de esta solución a un frasco volumétrico de 500 mL, diluir con agua hasta volumen y mezclar.

Preparación de la solución Standard



Concentración del medio de Disolución



Preparación del Sistema Cromatográfico

El Cromatógrafo liquido esta equipado con un detector a 218nm y una columna de 4.6mm x 15cm que contiene empaques L1. La velocidad de flujo es

de aproximadamente a 1.0mL por minuto. Cromatografiar la *Solución Standard* y registre las respuestas del pico como se indica en el *procedimiento*.

Procedimiento: El factor que de cola no es mayor de 2.0; y la desviación estándar relativa reproducible de las inyecciones y no es mayor de 2.5%.

Procedimiento: Inyectar separadamente volúmenes iguales (aproximadamente 200.0µL) de una porción del filtrado de la *Solución Standard* debajo en el cromatograma, y medir la respuesta del pico mayor. Determinar la cantidad de $C_{41}H_{64}O_{14}$ disuelta por la formula.

$$50,000(C/L)(r_U/r_S),$$

En donde C es la concentración, en mg por mL, de USP Digoxina RS en la *solución Standard*; L es la cantidad rotulada de Digoxina en mg por Tableta; y r_U y r_S son la respuesta de los picos obtenidos de la solución bajo la prueba y la *solución Standard*, respectivamente.

Tolerancias- No menos del 80% (Q) de la cantidad rotulada de Digoxina $C_{41}H_{64}O_{14}$ es disuelto en 60 minutos.

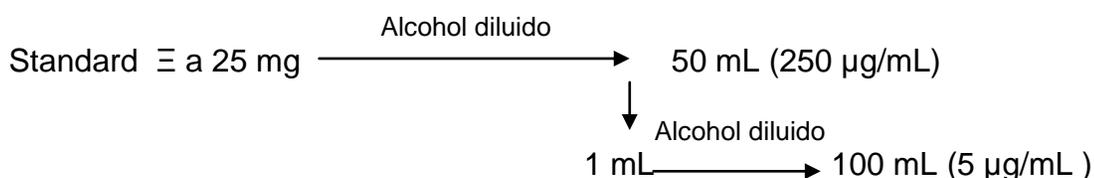
12) UNIFORMIDAD DE DOSIS POR HPLC₍₂₉₎

Fase móvil

Preparar una adecuada mezcla filtrada y desgasificada de agua y acetonitrilo (37:13), hacer los ajustes si es necesario.

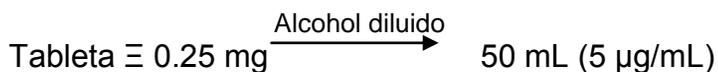
Preparación del Standard

Disolver una cantidad exactamente pesada de USP Digoxina RS en alcohol diluido, y diluir cuantitativamente hasta obtener una solución que contenga una concentración conocida de aproximadamente 5.0µg por mL. Usar un ultrasonido para ayudar a disolver.



Preparación de la Muestra

Transferir cuidadosamente cada tableta a un frasco volumétrico de 50 mL. Adicionar 25.0mL de alcohol diluido agitar, por aproximadamente 30 minutos, y enfriar. Filtrar una porción de esta solución a través de un filtro de membrana porosa de 0.8µm, descartar los primeros 10.0mL del filtrado.



Interpretación de Resultados

Los valores de 10 tabletas deben encontrarse dentro del rango 85% a 115% de la cantidad rotulada en la etiqueta y el RSD ≤ 6%. Si una unidad esta fuera del rango del 85.0% al 115.0%, de la cantidad rotulada y ninguna unidad esta fuera del rango 75.0% al 125.0%, de la cantidad rotulada, o si el RSD > 6.0%, o si ambas condiciones prevalecen, probar con 20 unidades más. Los requerimientos son encontrados si no más de una de las 30 están fuera del

rango del 85.0% al 115.0%, de la cantidad rotulada y ninguna unidad esta fuera del rango 75.0% al 125.0%, de la cantidad rotulada y la *Desviación relativa estándar* de las 30 unidades no excede el 7.8%.

13) Ensayo ⁽²⁹⁾

Sistema Cromatográfico, fase móvil y preparación de acomodamiento de sistemas — Proceder como dirige el ensayo bajo Digoxina.

Fase móvil

Preparar una adecuada mezcla filtrada y desgasificada de agua y acetonitrilo (37:13), hacer los ajustes si es necesario.

Preparación del sistema adecuado (no se realizara por falta de Standard de Digoxigenina.

Prepare una solución de alcohol diluido de USP Digoxina RS y Digoxigenina que tenga una concentración de cerca de 40.0µg por mL.

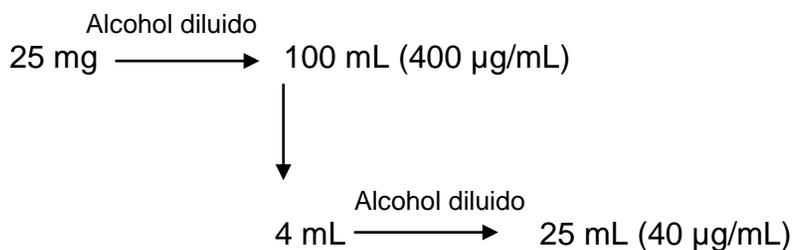
Sistema Cromatográfico.

El equipo Cromatográfico es equipado con un detector de 218nm y una columna de 4.2mm x 25cm que contiene empaque L1 y guardar una columna 3.2mm x 15mm que contenga empaque L1. La tasa de flujo es alrededor de 3.0mL por minuto. El cromatógrafo de la *Preparación del sistema adecuado*, y registrar las respuestas de los picos como indica los *Procedimientos* de la

desviación estándar relativa para reproducir la inyección que es no más de 2%, la eficiencia de la columna determina el pico de Digoxina que no es menor que 1200 platos teóricos hasta, el factor de cola del pico para la Digoxina es no más de 2.0, y la resolución, R , entre Digoxina y Digoxigenina es no menos que 4.0.

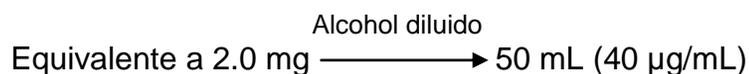
Preparación de la Solución Standard

Disolver una cantidad exactamente pesada de USP Digoxina RS en alcohol diluido, y diluir cuantitativamente hasta obtener una solución que contenga una concentración conocida de aproximadamente 40.0 μ g por mL. Usar un ultrasonido para ayudar a disolver.



Preparación del ensayo

Pesar el polvo finamente de no menos de las 20 Tabletas. Transferir cuidadosamente pesada una porción del polvo, equivalente a aproximadamente 2.0mg de Digoxina, a un matraz cónico con tapón de 50.0mL. Adicionar 25.0mL de alcohol diluido y colocar en ultrasonido, por aproximadamente 30 minutos, y enfriar. Filtrar una porción de esta solución a través de un filtro de membrana porosa de 0.8 μ m, descartar los primeros 10.0mL del filtrado.



Preparación de la muestra

Equivalente a 2.0 mg \longrightarrow 50 mL (40 μ g/mL)

Procedimiento

Inyectar separadamente volúmenes iguales (aproximadamente 50.0 μ L) la *preparación del Standard* y la *preparación del ensayo* en el cromatógrafo, registrar los cromatogramas, y medir la respuesta del pico mayor. Calcular la cantidad, en mg, de C₄₁H₆₄O₁₄ en la porción de Tabletas tomadas por la formula:

$$25C(r_U / r_S),$$

En donde *C* es la concentración, en mg por mL, de USP Digoxina RS en la *preparación del Standard*; y *r_U* y *r_S* son la respuesta para los picos de Digoxina obtenidos de la *preparación del ensayo*, y la *preparación del estándar*, respectivamente.

14) Metodología para Realizar Perfil de Disolución

Procedimiento:

1. El Disolutor debe encontrarse con el medio de disolución en la cantidad definida por la farmacopea (500 mL).
2. Colocar cada una de las tabletas, en los vasos disolutores identificados como D1-D6.

3. Después de diez minutos de agitación a 100 rpm retirar con ayuda de una jeringa 10.0 mL del medio, desde el punto medio entre la agitación de la paleta y la pared del vaso, y aproximadamente en el punto medio de profundidad.
4. Inmediatamente reponer la cantidad de volumen extraído, el cual se encontrará en las mismas condiciones de temperatura que el medio.
5. Después de retirar los 10.0 mL, filtrar la solución utilizando un filtro de membrana adecuado de no mayor de 0.8 μm de porosidad, descartando los primeros 5.0 mL del filtrado.
6. Utilizar los 5.0 mL. restantes para tomar muestra a inyectar en el cromatógrafo.
7. Filtrar cada una de las muestras a los diferentes tiempos 10, 15, 30, 45 y 60 minutos compensando cada vez el volumen extraído.
8. Inyectar 95.0 μL de la muestra en el cromatógrafo.
9. Determinar el porcentaje disuelto de Digoxina en el medio con la ayuda de la lectura del área del Standard preparado.(ver preparación en anexo 5)
10. No menos del 80 % de la cantidad rotulada de $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{O}_{14}$ es disuelto en 60 minutos.

ANEXO 3

CÁLCULOS DE PRUEBAS SEGÚN COLOMBO

1. Determinación de Friabilidad.

Por ejemplo para producto de Referencia:

Donde:

F: porcentaje de pérdida de las tabletas

P_o: Peso inicial de las tabletas 20 en g: 2.2332 g

P_F: peso final de las tabletas 20 en g: 2.2238 g

Utilizando la formula:

$$F = \frac{P_o - P_F}{P_o} \times 100$$

$$F = \frac{2.2332 - 2.2238}{2.2332} \times 100 = 0.42\%$$

Para Producto de Genérico:

$$F = \frac{3.6675 - 3.6356}{3.6675} \times 100 = 0.86\%$$

2. Determinación de Diámetro.

Formula general:

$$\begin{array}{r} \text{Promedio de las 20 tabletas} \quad \text{—————} \quad 100\% \\ X \quad \quad \quad \text{—————} \quad 2\% \\ X = \text{mm} \end{array}$$

Limite superior: LS = Promedio de las 20 tabletas + X (mm)

Limite inferior: LI = Promedio de las 20 tabletas - X (mm)

Rango de Diámetro aceptable será entre LI y LS obtenido

Cuadro 31.Datos de las dimensiones obtenidas en el producto de referencia y genérico.

Diámetro del Producto en mm		
TABLETA	Referencia	Genérico
1	7.05	8.15
2	7.05	8.20
3	7.05	8.25
4	7.05	8.25
5	7.05	8.25
6	7.05	8.25
7	7.05	8.25
8	7.05	8.25
9	7.05	8.25
10	7.05	8.25
11	7.05	8.25
12	7.05	8.25
13	7.05	8.25
14	7.05	8.25
15	7.05	8.25
16	7.05	8.25
17	7.05	8.25
18	7.05	8.25
19	7.05	8.25
20	7.05	8.25
Total	$\Sigma= 141.0$	$\Sigma= 164.85$
Promedio de 20	7.05	8.2425

Para Producto de Referencia

$$\begin{array}{rcl} 7.05 \text{ mm} & \text{—————} & 100\% \\ X & \text{—————} & 2\% \end{array}$$

$$X = 0.141\text{mm}$$

$$\text{Limite superior: } LS = 7.05\text{mm} + 0.141\text{mm} = 7.191\text{mm}$$

$$\text{Limite inferior: } LI = 7.05\text{mm} - 0.141\text{mm} = 6.909\text{mm}$$

Rango de Diámetro aceptable será entre (6.909-7.191)mm

Para Producto de Genérico

$$\begin{array}{rcl} 8.2425 \text{ mm} & \text{—————} & 100\% \\ X & \text{—————} & 2\% \end{array}$$

$$X = 0.16485\text{mm}$$

$$\text{Limite superior: } LS = 8.24\text{mm} + 0.164\text{mm} = 8.407$$

$$\text{Limite inferior: } LI = 8.24\text{mm} - 0.164\text{mm} = 8.077$$

Rango de Dimensión aceptable será entre (8.077 – 8.407)mm

3. Determinación de Dimensiones:

Formula general:

$$\text{Promedio de las 20 tabletas} \text{ ————— } 100\%$$

$$X \text{ ————— } 10\%$$

$$X = \text{mm}$$

$$\text{Limite superior: } LS = \text{Promedio de las 20 tabletas} + X \text{ (mm)}$$

$$\text{Limite inferior: } LI = \text{Promedio de las 20 tabletas} - X \text{ (mm)}$$

Rango de Espesor aceptable será entre LI y LS obtenido

Cuadro 32. Datos de espesor obtenidos en el producto de referencia y genérico.

Espesor del Producto en mm		
TABLETA	Referencia	Genérico "A"
1	2.68	4.00
2	2.56	3.91
3	2.58	3.96
4	2.67	3.95
5	2.63	3.97
6	2.62	3.95
7	2.56	3.96
8	2.61	4.01
9	2.67	4.02
10	2.50	4.00
11	2.62	3.93
12	2.62	3.95
13	2.63	3.94
14	2.67	3.91
15	2.68	3.93
16	2.56	3.94
17	2.53	3.95
18	2.54	3.91
19	2.60	4.00
20	2.63	3.95
Total	$\Sigma= 52.16$	$\Sigma=79.14$
Promedio de 20	2.608	3.957

Cálculos para Producto de Referencia

2.608 mm ——— 100%

X ——— 10%

$$X=0.2608 \text{ mm}$$

Limite superior: $LS = 2.608\text{mm} + 0.2608\text{mm} = 2.8688$

Limite inferior: $LI = 2.608\text{mm} - 0.2608\text{mm} = 2.3472$

Rango de Espesor aceptable será entre (2.3472 y 2.8688) mm

Cálculos para Producto de Genérico

3.957 mm ——— 100%

X ——— 10%

$$X=0.3957 \text{ mm}$$

Limite superior: $LS = 3.957\text{mm} + 0.3957\text{mm} = 4.3527 \text{ mm}$

Limite inferior: $LI = 3.957\text{mm} - 0.3957\text{mm} = 3.5613 \text{ mm}$

Rango de Espesor aceptable será entre (3.5613 y 4.3527) mm

4. Determinación de Dureza

La fuerza es determinada en Kilogramos fuerza y es usada en la manufactura, una dureza de 3KgF es considerada mínima para que una tableta cumpla con los requerimientos.

Cuadro 33. Datos de Dureza obtenidas en el producto de referencia y genérico

Dureza del Producto en KgF		
TABLETA	Referencia	Genérico
1	5.9	1.7
2	6.4	2.2
3	7.9	2.4
4	5.1	2.3
5	5.2	1.0
6	5.5	2.4
7	5.3	1.5
8	6.0	1.5
9	6.0	2.2
10	3.4	2.4
11	7.2	1.5
12	5.2	1.8
13	7.9	2.8
14	6.2	2.2
15	6.5	2.5
16	6.2	2.5
17	5.6	2.2
18	5.1	1.5
19	6.4	1.5
20	6.3	2.4

5. Determinación de Variación de Peso_(28,29)

Cuadro 34. Datos obtenidos de la Variación de Peso

TABLETA	Variación de Peso del Producto en mg	
	Referencia	Genérico
1	114.57	190.90
2	110.04	192.51
3	107.69	191.60
4	105.67	194.43
5	112.58	213.55
6	112.73	194.44
7	111.73	184.92
8	112.01	190.18
9	116.11	191.00
10	114.75	190.97
Total	$\Sigma=1117.88$	$\Sigma= 1934.5$
Promedio de 10	111.788	193.45

* Para determinar el porcentaje se emplea la tabla de criterio de aceptación según la USP XIX.

Cálculos

Promedio de las 10 tabletas ————— 100%

X ————— 10%

X= mg

Limite superior: LS = Promedio de las 10 tabletas + X (mg)

Limite inferior: LI= Promedio de las 10 tabletas + X (mg)

Rango de Variación de Peso aceptable será entre LI y LS obtenido

Cálculos para producto de Referencia

$$\begin{array}{rcl} 111.788 \text{ mg} & \text{—————} & 100\% \\ X & \text{—————} & 10\% \end{array}$$

$$X = 11.1788 \text{ mg}$$

$$\text{Limite superior: LS} = 111.788 \text{ mg} + 11.1788 \text{ mg} = 122.96 \text{ mg}$$

$$\text{Limite inferior: LI} = 111.788 \text{ mg} - 11.1788 \text{ mg} = 100.61 \text{ mg}$$

Rango de Variación de Peso aceptable será entre (100.61 y 122.96) mg

Cálculos para producto Genérico

$$\begin{array}{rcl} 193.45 \text{ mg} & \text{—————} & 100\% \\ X & \text{—————} & 7.5\% \end{array}$$

$$X = 14.51 \text{ mg}$$

$$\text{Limite superior: LS} = 193.45 \text{ mg} + 14.51 \text{ mg} = 207.95 \text{ mg}$$

$$\text{Limite inferior: LI} = 193.45 \text{ mg} - 14.51 \text{ mg} = 178.94 \text{ mg}$$

Rango de Variación de Peso aceptable será entre (178.94 y 207.95) mg

CÁLCULOS DE PRUEBAS USP 26

1. Determinación de Disolución.

Por ejemplo:

Cálculos para un Standard que no se encuentra al 100% de pureza.

Pureza del Standard: 96.9 %

Peso deseado de Digoxina: 25.0mg

Peso de Standard ——— Pureza real del Standard

X ——— 100 %

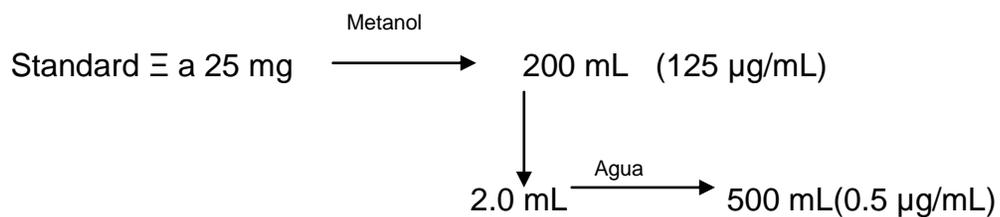
X= mg

25 mg ——— 96.9 %

X ——— 100.0%

$X = 25.799 \text{ mg}$ (Se pesa esta cantidad para tener 25.0mg al 100.0%).

Dilución empleada para Standard.



Dilución de la Muestra.

Tableta Ξ a 0.25 mg $\xrightarrow{\text{Agua}}$ 500 mL (0.5 $\mu\text{g/mL}$)

Para encontrar % disuelto por Tableta (ejemplo de Tableta 1 a 60 min. de producto de Referencia).

Formula:

$$\text{mg/tab} = \frac{\text{Área muestra} \times \text{FD} \times \text{Concentración de Standard}}{\text{Área de Standard} \times 1000}$$

Área de Muestra: 164867

Área promedio de Standard utilizada: 169152

FD: 500

Concentración de Standard: 0.5µg/mL

Sustituyendo

$$\text{mg/tab} = \frac{164867 \times 500 \times 0.5 \mu\text{g/mL}}{169152 \times 1000}$$

$$\text{mg/tab} = 0.2436$$

La tableta rotula: 0.25mg

% sobre lo rotulado

$$0.25 \text{ mg} \text{ ————— } 100.0\%$$

$$0.2436\text{mg} \text{ ————— } X$$

X= 97.46% se ha disuelto la Tableta 1 a los 60 minutos.

2. Determinación de Uniformidad de Dosis

Preparación del Standard

DATOS:

Pureza del Standard: 96.9 %

Peso deseado de Digoxina: 25.0mg

Standard ————— Pureza real del Standard

$$X \text{ ————— } 100 \%$$

$$X = \text{mg}$$

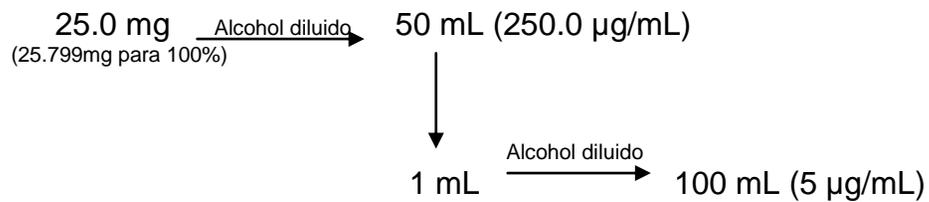
Ajuste con respecto a la pureza de la muestra

25 mg ————— 96.9 %

X ————— 100.0%

$X = 25.799 \text{ mg}$ (Se pesa esta cantidad para tener 25.0mg al 100.0%).

Preparación de la Solución Standard.



Preparación de la Muestra.

Tableta Ξ a 0.25 mg $\xrightarrow{\text{Alcohol diluido}}$ 50 mL (5 $\mu\text{g/mL}$)

Ejemplo de cálculos para la Cantidad de mg/tab encontrados en la uniformidad de contenido (Tableta 1 para producto de Referencia).

Formula:

$$\text{mg/tab} = \frac{\text{Área muestra} \times \text{FD} \times \text{Concentración de Standard}}{\text{Área de Standard} \times 1000}$$

Datos:

Área de Muestra: 619326

Área promedio de Standard utilizada: 587816,33

FD: 50

Concentración de Standard: 5µg/mL

Sustituyendo

$$\text{mg/tab} = \frac{619326 \times 50 \times 5 \mu\text{g/mL}}{587816,33 \times 1000}$$

$$\text{mg/tab} = 0.266$$

La tableta rotula: 0.25mg

% sobre lo rotulado

$$0.25 \text{ mg} \text{ _____ } 100.0\%$$

$$0.266 \text{ mg} \text{ _____ } X$$

X= 106,56% se ha disuelto la Tableta 1

Cuadro 35. Ejemplo de cálculos de RSD para producto de Referencia

% (Sobre lo Rotulado)	$X_i - X$	$(X_i - x)^2$
106,56	0,302	0.0910
103,93	-2,328	5.419
108,38	2,122	4.502
112,58	6,322	39.970
108,24	1,982	3.928
101,55	-4,708	22.165
103,42	-2,838	8.054
107,36	1,102	1.214
104,31	-1,948	3.794
104,50	-1,758	3.090
Prom: 106.258		Sum: 92.227

Formula:

$$s = \left[\frac{\sum(x_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$$

$$RSD = \frac{100s}{\bar{X}}$$

Donde :

x_i : promedio de % de lo rotulado

\bar{X} : % sobre lo rotulado

n : numero de unidades de prueba

Datos:

$$\sum (x_i - \bar{x})^2 = 92,227$$

$$n: 10-1 = 9$$

Sustituyendo:

$$s = (92.227/9)^{1/2}$$

$$s = 3.2011$$

$$RSD = \frac{3.20117}{106.258} \times 100$$

$$RSD = 3.012$$

3. Determinación del Ensayo

Preparación del Standard

DATOS:

Pureza del Standard: 96.9 %

Peso deseado de Digoxina: 25.0mg

Standard ————— Pureza real del Standard

X ————— 100 %

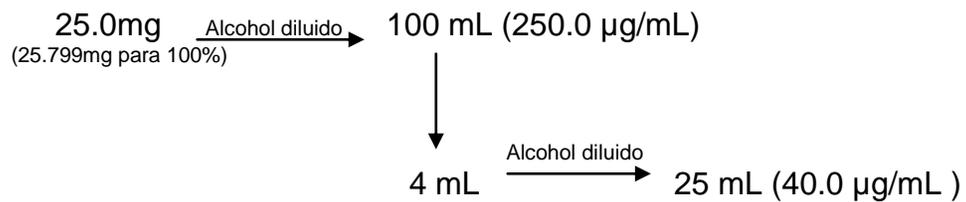
X= mg

25 mg ————— 96.9 %

X ————— 100.0%

X= 25.799 mg (Se pesa esta cantidad para tener 25.0mg al 100.0%).

Preparación de la Solución Standard.



Preparación de la Muestra

Promedio de las 20 tabletas juntas ————— lo que rotula la tableta

X ————— la cantidad deseada

X= mg

Pesar el equivalente a 2.0 mg para el análisis $\xrightarrow{\text{Alcohol diluido}}$ 50 mL (40 $\mu\text{g/mL}$)

DATOS:

Factor de Dilución:

$$F.D = 50$$

Para Producto de Referencia

Peso de la 20 tabletas: 2.22770 g

Promedio de las 20 tabletas juntas: 111.38 mg

Lo que rotula cada tableta: 0.25 mg

Pesar el equivalente a 2mg de principio activo para el análisis:

$$0.25\text{mg} \quad \text{—————} \quad 111.38 \text{ mg}$$

$$2.0\text{mg} \quad \text{—————} \quad X$$

$$X = 891.04 \text{ mg} \approx 0.89104 \text{ g}$$

Para Producto Genérico

Peso de la 20 tabletas: 3.68162 g

Promedio de la 20 tabletas juntas: 184.08 mg

Lo que rotula cada tableta: 0.25 mg

Pesar el equivalente a 2mg de principio activo:

$$0.25\text{mg} \text{ ————— } 184.08 \text{ mg}$$

$$2.0\text{mg} \text{ ————— } X$$

$$X = 1472.26\text{mg} \approx 1.4726 \text{ g}$$

Cálculos del Ensayo

Formula a utilizar:

$$\text{mg/tab} = \frac{\text{Área muestra} \times \text{Concentración Standard} \times \text{FD} \times \text{Peso Promedio}}{\text{Área Promedio Standard} \times \text{Peso muestra} \times 1000}$$

Producto de Referencia:

DATOS:

Área de Muestra: 3726157

Área Promedio del Standard: 3947901

FD: 50

Concentración de Standard: 40µg/mL

Peso promedio de las 20 tabletas: 111.38mg

Peso de Muestra: 891.08 mg

$$\text{mg/tab} = \frac{3726157 \times 40\mu\text{g/mL} \times 50 \times 111.38 \text{ mg}}{3947901 \times 891.04 \text{ mg} \times 1000}$$

$$\text{mg/tab} = 0.2359$$

La tableta rotula 0.25mg

% sobre lo rotulado

0.25 mg _____ 100.0%

0.2359mg _____ X

$$X = 94.36\%$$

Producto Genérico:

DATOS:

Área de Muestra: 3622122

Área Promedio del Standard: 3947901

FD: 50

Concentración de Standard: 40µg/mL

Peso promedio de las 20tabletas: 184.08 mg

Peso de Muestra: 1472.2mg

$$\text{mg/tab} = \frac{3622122 \times 40\mu\text{g/mL} \times 50 \times 184.08 \text{ mg}}{3947901 \times 1472.2 \text{ mg} \times 1000}$$

$$\text{mg/tab} = 0.2294$$

La tableta rotula: 0.25mg

% sobre lo rotulado

0.25 mg _____ 100.0%

0.2294mg _____ X

$$X = 91.76\%$$

ANEXO 4

CROMATOGRAFÍA ⁽⁹⁾

La cromatografía es una técnica desarrollada a principios de siglo, que permite la separación de sustancias que se encuentran en una mezcla. El nombre cromatografía se debe a que las primeras separaciones se llevaron a cabo con pigmentos de plantas, los cuales se observan como bandas coloridas. En general, la cromatografía es un proceso de migración diferencial en el cual los componentes de una mezcla son transportados por una fase móvil, gas o líquido y retenidos selectivamente por una fase estacionaria que puede ser un líquido o un sólido. De acuerdo a la naturaleza de las fases involucradas y a los mecanismos de separación, la cromatografía se divide en:

CROMATOGRAFÍA DE LIQUIDOS

Cromatografía plana	Cromatografía en columna
Cromatografía en capa delgada (adsorción)	Cromatografía Líquido Sólido (adsorción) Cromatografía Líquido-Sólido (partición)
Cromatografía en papel (partición)	Cromatografía de intercambio iónico Cromatografía de exclusión

CROMATOGRAFÍA LIQUIDA

A) CROMATOGRAFÍA LIQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN .

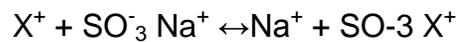
Esta técnica es conocida también como Cromatografía de Líquidos a Alta Presión (CLAP).

El éxito en la aplicación de la CLAP para un compuesto dado depende de la combinación correcta de las condiciones de operación, es decir: el tipo de la columna, la fase móvil, la longitud y diámetro de la columna, la velocidad de flujo de la fase móvil, etc.

La migración diferencial en la CLAP es resultado del equilibrio de distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil. Dichos componentes se separan en la columna y al salir de ésta son conducidos por la fase móvil y en el orden en que emergieron, hacia un detector donde se registran sus concentraciones y sus tiempos de retención en la columna. El cromatograma resultante muestra cada compuesto que sale de la columna en forma de picos simétricos con un tiempo de retención característico por lo que este tiempo puede emplearse para identificar el compuesto. Este tiempo de retención, t_r , se mide desde el momento de la inyección de la muestra hasta el momento en que aparece el máximo del pico en el cromatograma.

Los mecanismos o procesos de separación que dan como resultado la retención de las moléculas de una muestra por parte de la fase estacionaria dan lugar a los diferentes métodos de Cromatografía Líquida esto es: líquido-líquido o de partición, que consta de una fase estacionaria líquida de

composición diferente a la de la fase móvil e inmiscibles. Las moléculas de la muestra se distribuyen entre ambas fases como sucedería en una extracción líquido-líquido. La cromatografía líquido-sólido o de adsorción incluye partículas de gran área superficial donde las moléculas son atraídas, y por lo tanto, retenidas. La cromatografía de intercambio iónico en la cual la fase estacionaria contiene grupos iónicos fijos como $-SO_3$, junto con iones de carga opuesta. Estos últimos están presentes en la fase móvil en forma de sales. De esta manera las moléculas de muestras iónicas son retenidas en la columna por el intercambio iónico, de acuerdo a la expresión siguiente:



Por último, la cromatografía de exclusión molecular, en la cual el empaque es un material poroso donde el tamaño del poro está bien definido. De esta manera, las moléculas que son demasiado grandes para el poro salen rápidamente de la columna mientras que las que son pequeñas penetran en los poros prolongando su tiempo de elución. Este tipo de cromatografía es muy empleado para separar compuestos por su tamaño molecular.

Existen modificaciones a los tipos de cromatograma mencionados como en la cromatografía de fases enlazadas en la cual la fase estacionaria está unida químicamente a las partículas del soporte. Este empaque se puede considerar de los más ampliamente empleados, ya que es muy estable y la fase estacionaria no se pierde fácilmente por el uso. Esta variante de cromatografía

se puede llevar a cabo en fase normal o fase inversa. En la primera se utilizan empaques polares que funcionan de manera semejante a la cromatografía líquido-sólido (adsorción). La cromatografía de fase inversa, involucra una fase estacionaria relativamente poco polar como cadenas de hidrocarburos de 8 a 18 carbonos unidas a los grupos silano del soporte y se utiliza por lo general con fases móviles muy polares para separar componentes poco polares.

Otra modificación a las técnicas tradicionales de cromatografía es la cromatografía de par iónico que es una combinación de la cromatografía líquido-líquido (o fase enlazada) con la cromatografía de intercambio iónico.

Los parámetros que hay que considerar para que se lleve a cabo una buena separación son, como en la cromatografía de gases, el factor de capacidad K' , el número de platos teóricos de la columna expresado como:

$$n = 16 \frac{(t^2)}{t_w}$$

Donde t es el tiempo que transcurre desde la inyección de la muestra hasta el momento de aparecer el pico de interés en el cromatograma, y W es el ancho del pico en la base, expresado en unidades de tiempo. Esta expresión mide la eficiencia de la columna, es decir, la capacidad de esta para proporcionar picos estrechos y bien separados. A mayor valor de N , la columna tendrá una mayor eficiencia.

La resolución (R), indica la separación entre 2 picos adyacentes en un cromatograma y es otro factor importante que considerar en una columna a mayor valor de R la separación será mejor.

Para controlar o mejorar una separación, pueden relacionarse estos dos parámetros en una sola expresión:

$$R = \frac{1}{4} \frac{(\alpha - 1)}{\alpha} (N)^{0.5} \left(\frac{K'}{1 + K'} \right)$$

Esta ecuación permite controlar la resolución (R) variando el factor de separación, (Ó), la eficiencia de la columna (N), o bien, el factor de capacidad K'.

El factor de separación se varia modificando la composición de la fase móvil v/o la estacionaria. La eficiencia se varía con cambios en la longitud de la columna o en la velocidad de flujo del disolvente y el factor de capacidad se modifica con cambios en la fuerza del disolvente.

El uso de integradores evita los errores en la medición de las áreas. Estos integradores registran las señales e imprimen el área de los picos en forma numérica.

Como en la cromatograma de gases, en esta técnica es conveniente también la adición de una referencia interna que minimiza errores de inyección, medición o proceso de la muestra. Dicha sustancia debe, de preferencia, ser químicamente similar al activo o activos de interés, pero con un tiempo de retención diferente a

el (ellos), esto (estos) para que su comportamiento en el proceso de separación y detección no presente grandes variaciones. Esta sustancia debe especificarse en la monografía y su área debe relacionarse al área de los picos de la muestra obteniendo así un área relativa constante que no se ve afectada por variaciones en el proceso de preparación de la muestra o del volumen inyectado de la misma.

EQUIPO

Esencialmente, un cromatógrafo de líquidos de alta resolución consta de las siguientes partes:

a) Sistema de Bombeo.

Tiene por objeto impulsar la fase móvil a través de la columna y debe cumplir ciertas especificaciones como reproducibilidad y precisión, manteniendo un flujo constante. Existen básicamente dos tipos de bombeo y cada uno tiene sus ventajas y desventajas. Estos tipos son:

Bombas de flujo constante que mantienen una velocidad de flujo de la fase móvil constante. Entre estas se cuentan las bombas reciprocantes que funcionan a base de pistones que impulsan el disolvente que entra a cámaras cor, una capacidad de volumen pequeña; en estas bombas se generan pulsaciones de la fase móvil que producen perturbaciones en la línea base; las pulsaciones se corrigen mediante dispositivos especiales.

Otro tipo de bombas de flujo constante son las bombas de desplazamiento positivo que pueden tener dos formas: como jeringa o como amplificador hidráulico. La primera es parecida a una jeringa cuyo émbolo actúa mediante una espiral que empuja el disolvente y la segunda amplifica la presión del disolvente mediante un sistema hidráulico. Este tipo de bomba reduce las pulsaciones del disolvente.

Bombas de presión constante que tienen la desventaja de que es necesario mantener la viscosidad del disolvente, la temperatura de la columna y la presión constantes. La ventaja es que si estos parámetros se mantienen, se controlan totalmente las pulsaciones. La forma más sencilla de estas bombas emplea presión de un gas inerte para presurizar el disolvente. El problema es que parte del gas se disuelve en el disolvente y esto forma burbujas en el sistema. Otro sistema para estas bombas emplea un amplificador neumático que reduce el efecto del gas utilizando un pistón, reduciendo de esta manera el contacto del disolvente con el gas comprimido.

Estos normalmente son sistemas isocráticos, es decir, que mantienen constante la proporción de los disolventes en la fase móvil, sin embargo, estos sistemas generalmente no son aplicables a separaciones en mezclas de solutos con valores muy variables de K' , en donde es necesario utilizar sistemas de elución con gradiente. Estos sistemas utilizan dos bombas que son programables para modificar, en forma lineal o exponencial, las proporciones iniciales de los

disolventes. En estos casos los disolventes que componen la fase móvil se encuentran separados y alimentando cada uno a su respectiva bomba.

Los disolventes se mezclan en la proporción deseada en una cámara que se encuentra antes de la columna. El inconveniente del gradiente es que su uso es muy difícil con ciertos detectores como los refractómetros.

b) Sistema de Inyección

Un factor muy importante para obtener una buena resolución en la separación es la adecuada introducción de la muestra en el sistema. La manera ideal de introducir o inyectar la muestra, es en forma de "paquete" pequeño ya que esto ayuda en la obtención de picos simétricos y angostos. Existen varios mecanismos de inyección. El más sencillo consiste en introducir la muestra como en la cromatografía de gases, es decir, mediante una jeringa; esta tiene que soportar la presión del sistema aunque hay dispositivos que desvían el flujo del disolvente mientras se introduce la muestra reanudándolo posteriormente a través del inyector mediante un sistema de válvulas, o bien se suspende el flujo mientras se introduce la muestra y posteriormente se reanuda. Un sistema que minimiza errores en la introducción de la muestra consiste en un inyector automático. Este dispositivo ayuda a mantener la reproducibilidad entre inyecciones y elimina el error en la medición del volumen por inyectar.

c) Detector.

Puede ser de dos tipos: aquellos que miden alguna propiedad del soluto y la fase móvil como por ejemplo, índice de refracción y aquellos que miden alguna propiedad del soluto únicamente, como absorción al ultravioleta o fluorescencia. La selección del detector estará basada en las propiedades del o los solutos que se deseen analizar. Los detectores más empleados son:

Detector de Radioactividad

Detector de UV

Detector de Índice de Refracción

Detector Electroquímico

Detector de Infrarrojo

Detector de Fluorescencia

d) Columna.

Se considera a la columna como la parte fundamental de la cromatografía ya que es en ésta, donde se va a llevar a cabo la separación. El material de empaque seleccionado dependerá básicamente de la separación que se desee hacer y sus características ya fueron mencionadas anteriormente.

Las dimensiones de una columna dependerán también del tipo de separación que se desee hacer. Si el objeto de la separación es aislar sustancias de una mezcla, se emplean columnas preparativas en las que las partículas del empaque son de dimensiones mayores que en las columnas analíticas y tanto la longitud como el diámetro interno son mayores ya que deben tener la

capacidad de contener cantidades elevadas de la muestra. Las más comunes son las fabricadas con acero inoxidable aunque también las hay de vidrio. La longitud puede ser de 10 cm a 1 m. Al aumentar la longitud aumenta el número de platos teóricos y por lo tanto, se obtiene una mayor resolución aunque en ocasiones es más importante el tipo de empaque y el tamaño de partícula de éste, ya que al elevar el área de superficie del empaque, se aumenta la interacción del soluto con la fase estacionaria.

La eficiencia de las columnas se ha elevado con dispositivos y técnicas de empaque que mejoran el contacto del soluto con la fase estacionaria en su paso en la fase móvil. Uno de estos sistemas consiste en la compresión radial de una columna hecha de un material flexible disminuyendo así los espacios vacíos que quedan entre la pared de la columna y las partículas.

Por otro lado, actualmente se emplean materiales de empaque con partículas muy pequeñas que elevan el área superficial total, pudiendo así reducir las dimensiones de la columna. Otra manera de mejorar la eficiencia y resolución es el empleo de hornos que mantienen una temperatura constante a lo largo de la columna. Cuando se tienen valores de K' muy semejantes, es conveniente el empleo de temperatura para lograr buenas separaciones.

A continuación se presenta una lista de los empaques empleados para columnas cromatográficas de líquidos a alta presión.

- L1. Octadecil-silano enlazado químicamente a sílica porosa o a micropartículas de cerámica de 5 μm a 10 μm de diámetro.

- L2. Octadecil-silano enlazado químicamente a gel de sílice con una superficie de porosidad controlada y que a su vez ha sido unida a un núcleo sólido esférico de 30 μm a 50 μm de diámetro.
- L3. Partículas de sílice porosa de 5 μm a 10 μm de diámetro.
- L4. Gel de sílice con una superficie de porosidad controlada unida a un núcleo sólido esférico de 30 μm a 50 μm de diámetro.
- L5. Alúmina con una superficie de porosidad controlada unida a un núcleo sólido esférico de 30 μm a 50 μm de diámetro.
- L6. Empaque de intercambio catiónico fuerte: polímero de fluorocarbón sulfonado cubriendo un núcleo sólido esférico de 30 μm a 50 μm de diámetro.
- L7. Octilsilano enlazado químicamente a partículas de sílice totalmente porosa de 5 μm a 10 μm de diámetro.
- L8. Capa monomolecular de aminopropilsilano enlazada químicamente a un soporte de gel de sílice porosa de 10 μm de diámetro.
- L9. Gel de sílice totalmente porosa e irregular de 10 μm con una cubierta enlazada químicamente de un intercambiador catiónico fuertemente ácido.
- L10. Grupos nitrilo químicamente enlazados a partículas de sílice porosa de 5 μm a 10 μm de diámetro.
- L11. Grupos fenilo químicamente enlazados a partículas de sílice porosa de 5 μm a 10 μm de diámetro.

L12. Empaque de intercambio aniónico fuerte formado por una amina cuaternaria enlazada químicamente a un núcleo esférico de sílica de 30 μm a 50 μm de diámetro.

L13. Trimetilsilano enlazado químicamente a partículas de sílica porosa, de 5 μm a 10 μm de diámetro.

L14. Gel de sílice de 10 μm de diámetro con un recubrimiento enlazado químicamente de un intercambiador aniónico de amonio cuaternario fuertemente básico.

L15. Heilsilano químicamente enlazado a sílica totalmente porosa de 3 μm a 10 μm de diámetro.

e) Registrador de señales.

Al emerger un compuesto ya separado en la columna y pasar por el detector, la señal que provoca en éste debe ser registrada por un graficador o un integrador.

En el caso del graficador es necesario calcular manualmente el área obtenida para cada pico.

El método más sencillo de medición es mediante la altura de los picos desde la línea base al máximo del pico aunque es deseable tener una línea base estable para obtener la máxima precisión. Otros métodos de medición involucran el cálculo del área bajo el pico. Dicha área puede calcularse de muy diversas maneras: si el pico es simétrico puede medirse el área por triangulación prolongando los lados del pico hasta la línea base midiendo el ancho y la altura

del pico. Otra forma es utilizando un planímetro o bien recortando y pesando el área obtenida. Una manera muy común es midiendo la altura de éstos y multiplicándola por el ancho del pico medido a la altura media.

El uso de integradores electrónicos evita los errores en la medición de las áreas. Estos integradores registran las señales e imprimen el área de los picos en forma numérica.

ANEXO 5

APARATO 1 DE DISOLUCIÓN

CESTA ELEMENTO DE MOVIMIENTO⁽²⁹⁾

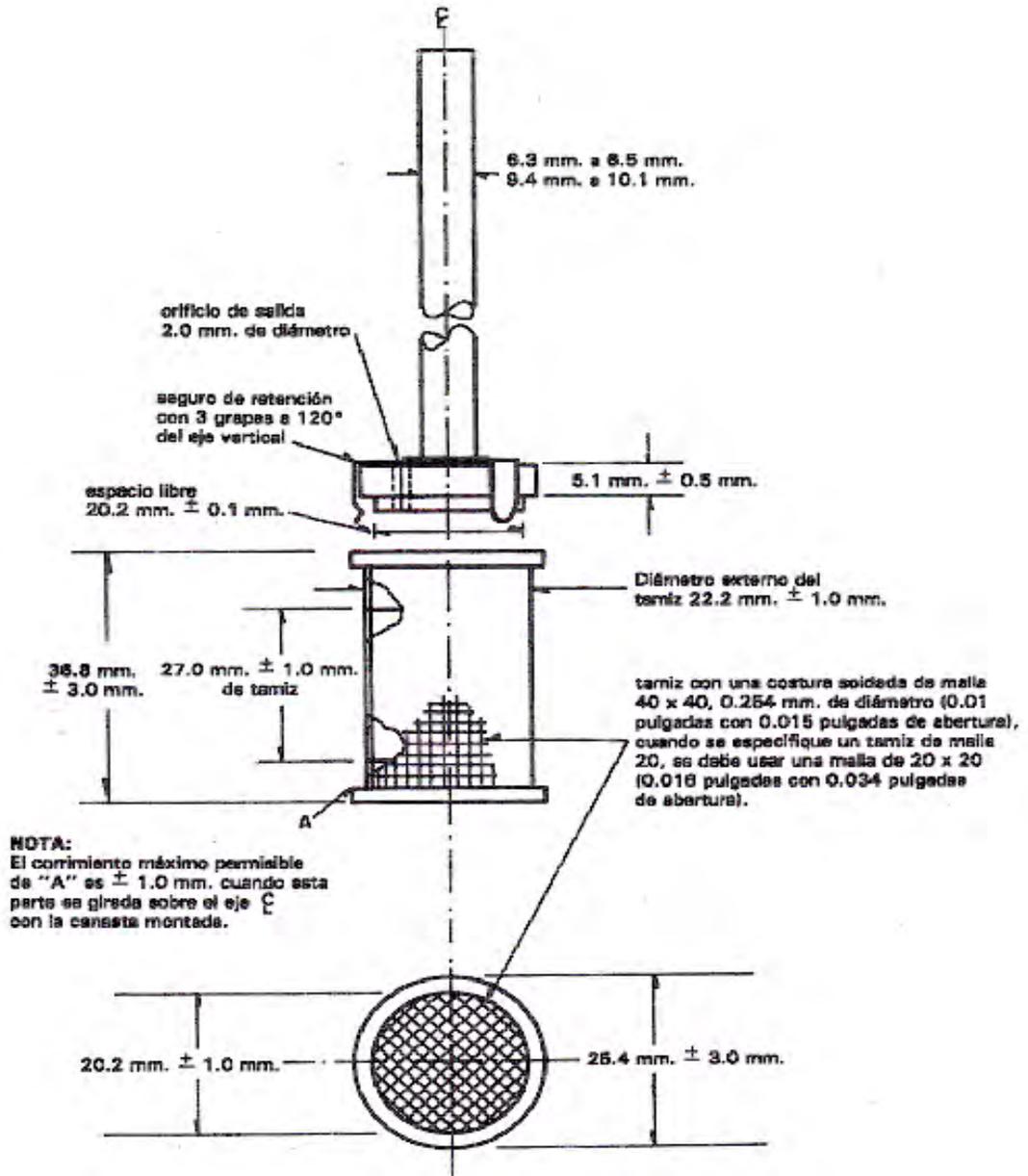


Figura N° 2. Cesta elemento De Movimiento (29)

ANEXO 6

APARATO 2 DE DISOLUCIÓN

PALETA ELEMENTO DE MOVIMIENTO⁽²⁹⁾

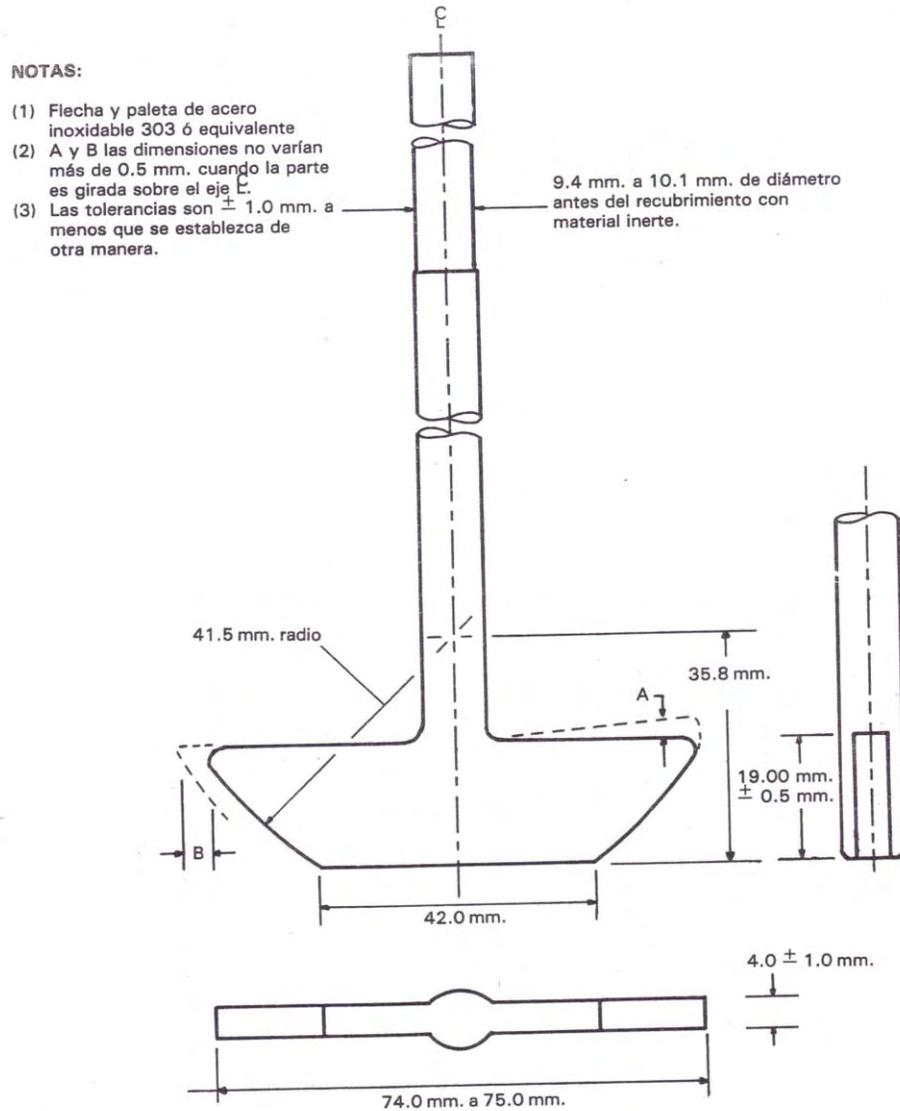


Figura N° 3. Paleta elemento De Movimiento (29)

ANEXO 8

ESPECIFICACIÓN DE REACTIVOS⁽²⁹⁾.

1. Acetonitrilo. (Metil cianuro).

CH₃CN PM 41.05 g/mol Use grado reactivo ACS.

2. Agua.

Grado HPLC H₂O PM 18.02 g/mol

Líquido incoloro.

Características de Absorción: Determinar la absorción ultravioleta en celdas de 1cm, usando agua como blanco. Las absorbancias máximas 0.005, 0.01, y 0.01 de 400nm hasta 250nm, 200nm, y 190nm respectivamente.

Residuo sobre evaporación. Evaporar una cantidad exactamente medida de volumen sobre un baño de vapor hasta sequedad, y secar el residuo ha 105^a por 1 hora: el límite es 3ppm.

3. Alcohol etílico

C₂H₅OH PM 46.07 g/mol Use grado reactivo ACS.

4. Metanol

CH₃OH PM 44.08 g/mol Use grado HPLC.

ANEXO 9

PREPARACIÓN DE REACTIVOS ⁽²⁹⁾

1. Preparar una mezcla adecuada de agua y acetonitrilo (37:13) filtrada y desgasificada (37:13)

Para 1000 mL de fase

37 mL de Agua ——— 50 mL

X ——— 1000 mL

X= 740 mL de Agua HPLC a utilizar

13 mL de Acetonitrilo ——— 50 mL

X ——— 1000 mL

X= 260 mL de Acetonitrilo HPLC a utilizar

Procedimiento:

- Colocar en un beaker de 1500 mL, medir con una probeta 740 mL de agua
- Luego adicionar 260 mL de acetonitrilo por las paredes del beaker, y homogenizar, con ayuda de un agitador de vidrio.
- Filtrar la solución en un filtro de vidrio de poro fino, después de filtrada la solución colocar en el frasco y desgasificar por 20 min con la ayuda de un ultrasonido.

2. Preparar Alcohol diluido

Procedimiento:

- Colocar en un beaker de 1500 mL, medir con una probeta 500 mL de agua.}
- Luego adicionar 500 mL de alcohol al 90% por las paredes del beaker, y homogenizar, con ayuda de un agitador de vidrio.

ANEXO 10
MATERIAL Y EQUIPO.

1. Material.

- Agitadores de Vidrio.
- Balones volumétricos de 10,50,100,200mL.
- Beakers de 25,50,100, 250,1000mL.
- Cápsula de porcelana.
- Embudos de plástico y de vidrio.
- Espátula.
- Guantes.
- Jeringas plásticas de 12mL.
- Kitazato.
- Microfiltros
- Microjeringa de vidrio de 100 μ L.
- Papel toalla.
- Pipeta de Mohr de 1,2,5mL.
- Pipetas Volumétricas de 1,2,5mL.
- Probetas 10,25,50,100,500,1000mL.
- Vidrio de Reloj.

2. Equipo.

- Balanza METTLER TOLEDO MODELO AB204-S
- Calibrador pie de Rey mitutoyo (Vernier Caliper) código 530-104 N°6”
- Cámara extractora de gases (Labconco).
- Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución EZChrom
- Desintegrador ERWEKA ZT4
- Disolutor HANSON MODELO SR8 PLUS
- Durómetro BONALS PATENTADO Barcelona, España.
- Estufa Thelcon, rango de temperatura de 0-200°C
- Friabilizador SBS Test de Abrasión. Item 134
- Ultrasonido BRANSON MODELO 2210-R-MTH