



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

TESIS

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS PROPIEDADES
FISICOQUÍMICAS DE LAS TABLETAS DE CAPTOPRIL DE 25 MG
EN SU FORMA GENÉRICA Y COMERCIAL ADQUIRIDOS EN
OFICINA DE FARMACIA”**

PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR:

Bachiller: QUISPE QUISPE, Zaida

ASESOR:

Mg. MONTEAGUDO MONTENEGRO, Fabricio

Lima, Perú

2015

Se dedica el presente trabajo a Dios, por ser la luz, fuente eterna de sabiduría y bendiciones; a mis tíos y a mi familia, que me brindan su amor, aliento, apoyo constante y solidaridad a fin de alcanzar mis metas.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor Mg. Fabricio, Monteagudo Montenegro docente de la Universidad Alas Peruanas de la facultad de Farmacia y Bioquímica por su apoyo y el tiempo brindado sin esperar nada a cambio para la realización y culminación del presente trabajo de tesis.

A la Mg. Mirtha Roque gerente del laboratorio “CENPROFARMA” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) por permitir estar presente en uno de los ensayos y haber observado la parte experimental que me sirvió de mucha ayuda.

Al Instituto Nacional de Salud (INS) específicamente al área de control de calidad a cargo de profesor Miguel Grande a la vez docente de la Universidad Alas Peruanas de la Facultad de Farmacia y Bioquímica quien me ayudó en la realización de uno de los ensayos gracias por su apoyo e interés.

Al Dr. Javier Gómez director general de la facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Alas Peruanas (UAP) por permitir utilizar los equipos del laboratorio para la culminación del presente trabajo de tesis.

RESUMEN

El propósito del presente trabajo es realizar un estudio comparativo entre dos medicamentos que poseen el mismo principio activo en igual cantidad y en la misma forma farmacéutica con el fin de comparar su comportamiento in vitro a través de la verificación de los parámetros de control de calidad, teniendo como referencia la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) XXXVI y la Real Farmacopea Española. El medicamento en estudio es Captopril de 25mg pertenece al grupo de las IECAS y es el antihipertensivo de primera elección.

De acuerdo con los resultados obtenidos del análisis se demuestra y comprueba que ambos medicamentos tanto comercial como genérico cumplen con todos los parámetros de control de calidad según la USP 36 por ende garantizan su efectividad seguridad y calidad para el consumo de los pacientes.

Palabras claves: Medicamento Captopril; ensayo de dureza; ensayo de friabilidad; ensayo de contenido y ensayo de disolución.

ABSTRACT

The purpose of this paper is to make a comparative study of two drugs that have the same active ingredient in the same amount and in the same dosage form in order to compare their behavior in vitro through the verification of the quality control parameters, with reference to the United States Pharmacopeia (USP) XXXVI and the Royal Spanish Pharmacopoeia. The study drug is 25mg Captopril belongs to the group of ACE inhibitors and antihypertensive of choice.

According to the results of the analysis showed that both check both generic drugs as a commercial meet all quality control parameters according to USP 36 therefore guarantee safety and effectiveness eating quality of patients

Keywords: drug Captopril; testing the hardness; friability test; test content and dissolution test

ÍNDICE

Carátula.....	I
Dedicatoria.....	II
Agradecimiento.....	III
Abstract.....	V
Listas de tablas	X
Lista de figuras.....	XI
Introducción.....	XII

CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la Realidad Problemática.....	16
1.2 Delimitación de la Investigación	
1.2.1 Delimitación Espacial.....	17
1.2.2 Delimitación Temporal.....	17
1.2.3 Delimitación Social.....	17
1.3 Formulación del Problema	
1.3.1 Problema Principal.....	17
1.3.2 Problema Secundario.....	18
1.4 Objetivos de la Investigación	
1.4.1 Objetivo General.....	18
1.4.2 Objetivo Principal.....	18

1.5 Hipótesis de la Investigación	
1.5.1 Hipótesis General.....	19
1.5.2 Hipótesis Secundario.....	19
1.6. Justificación e Importación de la Investigación	
1.6.1 Justificación de la Investigación.....	19
1.6.2 Importancia de la Investigación.....	21

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes de la investigación	
2.1.1 Antecedentes a nivel Internacional.....	22
2.1.2 Antecedentes a nivel Nacional.....	28
2.2 Comprimidos	
2.2.1 Generalidades	30
2.2.2 Clasificación de los Comprimidos	31
2.2.3 Ventajas y Desventajas de los Comprimidos	33
2.2.4 Componentes de los Comprimidos: Excipientes.....	34
2.2.5 Métodos de fabricación de los Comprimidos	38
2.2.6 Control de Calidad de Comprimidos.....	41
2.3 Disolución	
2.3.1 Generalidades.....	42
2.3.2 Factores que Influyen en la Disolución	43
2.3.3 Importancia de la Disolución.....	43

2.3.4 Condiciones para la prueba de Disolución	
2.3.4.1 Aparato de Disolución.....	44
2.3.4.2 Medio de Disolución	46
2.3.4.3 Tiempo de Disolución.....	46
2.3.4.4 Procedimiento.....	47
2.3.4.5 Interpretación.....	47
2.4 Ensayos oficiales de control de calidad para comprimidos	
2.4.1 Disolución.....	48
2.4.2 Valoración de Contenido	49
2.4.2.1 Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.....	50
2.4.3 Uniformidad de Unidades de Dosificación.....	54
2.4.4 Unidad de Contenido.....	55
2.4.5 Peso De Variación.....	56
2.5 Intercambiabilidad de un medicamento comercial por un genérico.....	57
2.6 Fármacos Antihipertensivos.....	58
2.1 Farmacología del Captopril.....	59

CAPÍTULO III METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Diseño de la investigación.....	63
3.1.1 Tipo de la investigación.....	63
3.2 Población y muestra de la investigación	
3.2.1 Población.....	64
3.2.2 Muestra.....	64

3.3 Variables e Indicadores	
3.3.1 Variable Independiente.....	64
3.3.2 Variable Dependiente.....	64
3.4 Técnicas e Instrumentación de Datos	
3.4.1 Técnicas.....	65
3.4.2 Instrumentos.....	65
3.5 Fundamentos del Método de Análisis Físicoquímico	
3.5.1 Monografía Analítica del Captopril.....	65
3.5.2 Pruebas no Farmacopeicas.....	72
CAPÍTULO IV INTERPRETACIÓN Y RESULTADOS DE LOS ENSAYOS	
4.1 Ensayos Mecánicos	
4.1.1 Resultados del ensayo de Friabilidad	77
4.1.2 Resultado del ensayo de Dureza	79
4.2 Ensayos Físicos	
4.2.1 Resultado del ensayo de Tiempo de Disolución	80
4.2.2 Resultado del ensayo de Valoración de Contenido	82
DISCUSIÓN.....	84
CONCLUSIONES.....	86
RECOMENDACIONES.....	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
ANEXOS.....	91
GLOSARIO.....	112

LISTA DE TABLAS

TABLA N°1 Datos de Dureza y Friabilidad del Ciprofloxacino.....	23
TABLA N°2 Datos del ensayo de Valoración de contenido del Ciprofloxacino.....	24
TABLA N°3 Peso promedio y valoración del producto Ciprofloxacino.....	26
TABLA N°4 Evaluación de Control de calidad de las diferentes formulaciones del diazepam.....	29
TABLA N°5 Cuantificación de clorhidrato de propanol en tabletas de propranolol 40mg e Inderal.....	30
TABLA N°6 Criterios de aceptación en disolución de tabletas de liberación inmediata.....	47
TABLA N°7 Variación de peso para tabletas.....	57
TABLA N°8 Clasificación de los fármacos antihipertensivos.....	58
TABLA N°9 Características comparativas de los inhibidores de la ECA.....	61
TABLA N°10 Datos del ensayo de friabilidad del Captopril.....	77
TABLA N°11 Promedio final del ensayo de dureza del Captopril.....	79
TABLA N°12 Porcentaje de disolución del Captopril.....	80
TABLA N°13 Comparación del ensayo de contenido del Captopril.....	82

LISTA DE FIGURAS

FIGURA N°1 Perfil de disolución de Indometacina empleando el aparato 1 USP.....	27
FIGURA N°2 Perfil de disolución de Indometacina empleando el aparato 4 USP.....	27
FIGURA N°3 Etapas de la liberación en una forma de dosaje sólida.....	32
FIGURA N°4 Componentes básicos de un equipo de HPLC.....	54
FIGURA N°5 Fórmula estructural del Captopril.....	59
FIGURA N° 6 Sistema de renina angiotensina-aldosterona sobre la arterial.....	60
FIGURA N° 7 Porcentaje de peso perdido del ensayo de friabilidad del Captopril.....	78
FIGURA N° 8 Promedio del ensayo de dureza expresado en Kg/fuerza del Captopril.....	79
FIGURA N°9 Comparación del porcentaje de disolución de Captopril.....	81
FIGURA N°10 Distribución del ensayo de contenido del Captopril.....	82

INTRODUCCIÓN

Entre los medicamentos orales, los comprimidos son las formas farmacéuticas de mayor uso por su practicidad en el uso por el paciente, permite además la exactitud en la dosificación del medicamento.

Por otro lado, Captopril es una molécula que tiene acción sobre la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II, siendo éste, el esquema de tratamiento estándar en la atención del paciente con hipertensión, tratamiento que es el más utilizado por el sistema de salud a tal punto de provocar incluso automedicación en la población con problemas de tensión arterial. A esta afirmación se debe agregar que la comercialización de medicamento alcanza de manera máxima toda la cobertura de los canales de distribución de medicamentos encontrándose más de 54 marcas de Captopril según el Sistema Observatorio de Precios del Ministerio de Salud. Esta situación se repite en principios activos de uso masivo y no es difícil ni extraño encontrar una múltiple oferta de marcas con la misma molécula activa inclusive del mismo proveedor nacional e internacional.

Es necesario establecer que las oficinas farmacéuticas, comúnmente conocidas como farmacias y boticas son los únicos canales oficiales de dispensación de medicamentos, estando obligados adquirir sus productos de distribuidoras oficiales, sin embargo un porcentaje de establecimientos adquieren sus productos en mercados paralelos de dudosa procedencia e inclusive importaciones ilegales que calificaran como contrabando, se hace necesario entonces realizar inspecciones de control y vigilancia sanitaria, responsabilidad que recae en la

Autoridad Sanitaria Nacional representada por la Dirección Nacional de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID, quien se encarga de realizar el respectivo control de calidad, cuyo procedimiento está registrado en la Pharmacopea Americana USP 36.

A este fenómeno, se agrega el incremento de laboratorios nacionales que inician procesos productivos de medicamentos sin la debida certificación incumpliendo con la rigurosa exigencia de las buenas prácticas de manufactura y parámetros de control fisicoquímicos de producción pues estas calificaciones de calidad representan mayor inversión de capitales.

Existen diversos ensayos para el control de calidad para productos terminados, en el presente trabajo de tesis se desarrolla algunos de ellos que son de importancia para comprimidos o tabletas, para su correcta verificación en cuanto a los estándares de control de calidad teniendo como referencia la Pharmacopea Americana USP 36 y la Real Farmacopea Española, entre ellos tenemos:

1. Friabilidad
2. Dureza
3. Tiempo de disolución
4. Valoración de contenido

El objetivo de la investigación, es realizar un estudio comparativo del medicamento Captopril y Captomed a través de los ensayos ya mencionados y demostrar que ambos cumplen con los estándares fisicoquímicos de calidad basados en la Pharmacopea Americana USP 36 y Real Farmacopea Española que son los

documentos de referencia, aceptados por los Órganos de Control Sanitario como válidos en el Perú.

Para concluir, que los medicamentos Captopril y Captomed cumplen con las estrictas regulaciones de controles fisicoquímicos de calidad, siendo equivalentes químicos y terapéuticos, aportando la información necesaria a los profesionales médicos sobre la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos, ya que ellos son quienes prescriben el medicamento a los pacientes para su tratamiento respectivo reduciendo los costos de atención en el sistema de salud.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

Hoy en día encontramos elevados precios de los medicamentos en el mercado farmacéutico nacional, es por ello que las personas se preguntan: ¿Por qué la diferencia de precios, sabiendo que presentan el mismo principio activo?, ¿Es igual la eficacia que presenta un medicamento comercial al lado de un genérico? Si bien es cierto, los medicamentos cubren las necesidades de salud, pero deben estar al alcance de la economía de las personas y de la comunidad.

Otro problema en el Perú es la comercialización de medicamentos clandestinos, nacionales e internacionales, que tiene consecuencia en la prevención y tratamiento de las enfermedades, esto afecta a las mismas personas ya que genera una pérdida de confianza en el sistema de salud; y muchas veces el origen de desastre se debe a los principios activos y excipientes adulterados que contienen estos medicamentos.

Es por ello que el Perú cuenta con laboratorios acreditados quienes realizan un adecuado control de calidad del medicamento, desde la materia prima hasta el producto terminado, basándose de las Farmacopeas donde se detalla las características que debe reunir un producto farmacéutico y los respectivos ensayos fisicoquímicos que deben de realizar demostrando la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, exigido por la Autoridad Sanitaria.

1.2 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

1.2.1 Delimitación Espacial

El presente trabajo de investigación se realizó en: Instituto Nacional de Salud (INS), Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Alas Peruanas (UAP) Y “CENPROFARMA” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) en la ciudad de Lima, Perú.

1.2.2 Delimitación Temporal

El presente trabajo de investigación se realizó en el periodo febrero del 2014 a agosto del presente año.

1.2.3 Delimitación Social

Para el desarrollo del presente trabajo de tesis se contó con la participación del docente Miguel Grande personal encargado de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud (INS) y Mg. María Elena Salazar Salvatierra Directora del Centro de Control Analítico de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UMNSM).

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.3.1 Problema Principal

¿Cuáles son los ensayos de control de calidad que realizan los laboratorios después de un producto terminado?

1.3.2 Problema Secundario

¿Cuáles son los métodos de control de calidad que emplean los laboratorios para productos terminados de formas farmacéuticas sólidas?

1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1 Objetivo General

- Evaluar las propiedades fisicoquímicas del medicamento Captopril de 25 mg (lote 106432) del laboratorio MEDROCK, adquirido en BOTICA CAPÓN y Captomed (lote1010303) del laboratorio PERUMED, adquirido en oficina farmacéutica BOTICA ARCÁNGEL mediante ensayos de control de calidad descritos en la USP 36 y Real Farmacopea Española.

1.4.2 Objetivos Principal

- Determinar el grado de dureza del medicamento Captopril y Captomed de 25 mg, adquiridos en oficinas de farmacias en la ciudad de Lima.
- Determinar el grado de friabilidad del medicamento Captopril y Captomed de 25 mg adquiridos en oficinas de farmacias en la ciudad de Lima.
- Determinar el tiempo de disolución del medicamento Captopril y Captomed de 25 mg, adquiridos en oficinas de farmacias en la ciudad de Lima.

- Determinar la cantidad de principio activo presente en el medicamento Captopril y Captomed de 25mg, adquirido en oficinas de farmacias en la ciudad de Lima.

1.5 HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1 Hipótesis General

Los ensayos de control de calidad en tabletas de Captopril de 25mg en su forma genérica y comercial muestran valores dentro del rango permisible exigido por la Norma Sanitaria.

1.5.2 Hipótesis Secundario

Los métodos de control de calidad para productos terminados de formas farmacéuticas sólidas establecido por la USP 36 demuestran que los productos cumplen con los parámetros de calidad establecida.

1.6 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1 Justificación de la Investigación

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad frecuente, asintomática con complicaciones mortales y constituye uno de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Hoy en día existen tratamiento y prevención con drogas antihipertensivas siendo los de primera elección los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en un 70%, calcio antagonistas (CA) en 11.70%,

los beta-bloqueadores en 6.4% y otros en 11.4%. El Captopril es el fármaco más empleado para el tratamiento de hipertensión arterial, si bien es cierto hoy en día los mercados farmacéuticos distribuyen medicamentos de diferentes marcas tanto genéricos, comerciales y similares empleando el mismos principios activos tomando como ejemplo el medicamento en estudio.

La incorporación en el mercado farmacéutico de los medicamentos genéricos representa un interés económico relevante ya que el costo de un tratamiento con estos fármacos suele ser inferior al tratamiento con otros productos que contienen el mismo principio activo y en la misma forma farmacéutica, pero con denominaciones comerciales diferentes. El problema que surge es saber si dos medicamentos que contienen el mismo principio activo tienen el mismo efecto terapéutico.

En el presente trabajo de tesis se podrá demostrar y comprobar que los medicamentos genéricos presentan igual calidad, eficacia, seguridad y potencia que el producto de marca, de tal manera, generar el mayor uso de medicamentos genéricos de Captopril, teniendo la seguridad que van a cumplir el mismo efecto terapéutico que los medicamentos de marca.

1.6.2 Importancia de la Investigación

Los ensayos de control de calidad en la industria farmacéutica son un requisito dispensable que se presenta como parte del procedimiento de la obtención de registro sanitario, el laboratorio asigna una muestra del lote de producción para la comprobación de los parámetros exigidos por el Órgano regulador denominados criterios de aceptación. Ensayos que son realizados en el Centro de Control de Calidad de MINSA- INS, sin embargo cumplido este procedimiento y obtenida la resolución de Registro Sanitario que permite la comercialización legal del producto farmacéutico, el laboratorio productor no vuelve a realizar evaluaciones de su producto ya en el mercado salvo que la autoridad se lo exija, de esta manera, se crean vacíos que deben ser cubiertos por la autoridad reguladora a través de aleatorios análisis de calidad demostrando así la calidad de sus medicamentos.

Por tanto, las oficinas de farmacia están sujetas a confiar que los medicamentos que dispensan provengan de laboratorios que cumplan con la rigurosa calidad tanto para los medicamentos genéricos como comerciales y que se ajusten a la norma vigente. Para utilizar un equivalente terapéutico cuando sea necesario y demostrando mediante los ensayos fisicoquímicos la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos que producen los mismos efectos en el cuerpo que un medicamento de marca, ya que ambos contienen el mismo principio activo es decir es bioequivalente.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

2.2.1 ANTECEDENTES A NIVEL INTERNACIONAL

Martínez L.; Camacho M.; Gracia V. (2010) En su estudio “Evaluación in-vitro de doce marcas de comprimidos de ciprofloxacino que se comercializan en el mercado Mexicano”.

En su estudio se quiere demostrar que no hay diferencia de calidad entre un medicamento genérico y un medicamento comercial, es por ello que realizaron pruebas de calidad que demuestren el cumplimiento de estándares según la norma establecida, los ensayos que realizaron fueron:

- Prueba de identidad
- Friabilidad
- Dureza
- Valoración de principio activo
- Uniformidad de dosis
- Perfil de disolución

En la tabla N°1 se observa los resultados que obtuvieron en la prueba de friabilidad y dureza del ciprofloxacino. Con relación a la prueba de dureza se observa que los lotes F y K son iguales al medicamento de referencia, mientras el lote B presento un valor menor, lo que indica poco aglutinante o una débil compresión. Los lotes G y L la dureza fue mayor al medicamento

de referencia lo que indica mayor presencia de aglutinante, lo que podría retrasar la disolución del principio activo a su vez una disminución de la biodisponibilidad.

En la prueba de friabilidad, todos han presentado menor a 1% lo cual demuestra que la tableta tiene buena resistencia al desgaste durante la etapa de manufactura y manipulación.

Tabla N°1. Datos de dureza y friabilidad del medicamento ciprofloxacino

Marca	Dureza (Kp)	Friabilidad (Pérdida del peso%)
A	7.6	0.000
B	6.4	0.097
C	7.3	0.136
D	16.000	0.030
E	8.91	0.077
F	10.72	0.161
G	21.1	0.065
H	6.50	0.465
I	11.000	0.005 *
J	13.20	0.002
K	10.0	0.006
L	25.9	0.010

Especificaciones: $\leq 1.0\%$ pérdida de peso (friabilidad)

Fuente: Revista de Salud Publica

(*) = Medicamento de referencia

(Kp) = Kilopond - unidad de fuerza

En la tabla N°2 se muestra los resultados que obtuvieron en la prueba de valoración donde se observa valores entre 92.7 y 109.8% cumpliendo con la especificación no menor a 90.0% pero no mayor a 110.0%.

Tabla N°2. Datos del ensayo de valoración de contenido del ciprofloxacino

Marca	Valoración (%) ± DS
A	10.5 ± 0.51
B	108.0 ± 4.81
C	92.7 ± 0.05
D	109.8 ± 0.08
E	101.9 ± 6.59
F	103.5 ± 5.48
G	95.7 ± 0.63
H	106.3 ± 4.48
I	97.2 ± 2.21 *
J	107.3 ± 0.88
K	104.3 ± 1.63
L	106.9 2 ± 2.95

Fuente: Revista de Salud Publica

Datos expresados como porcentaje sobre el valor declarado:
Especificación: 90 - 110% de valoración de contenido.

(*) = Medicamento de referencia
DS = Desviación estándar

Franco L.; Ospina G.; Indira B. (2012) En su estudio de: “Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano”. Hace mención que los medicamentos genéricos en tratamiento son inferiores en costo en comparación con un medicamento comercial innovador a pesar de que ambos presentan la misma cantidad de principio activo e igual forma farmacéutica, pero con denominaciones diferentes. Su finalidad fue demostrar que no hay diferencia alguna entre un medicamento genérico y uno comercial, que son bioequivalentes, para ello realizaron ensayos de control de calidad según la USP 33/NF28 demostrando eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. Los ensayos que realizaron fueron: uniformidad de dosis y valoración de contenido.

En la tabla N°3 se muestra los resultados que obtuvieron en el ensayos de valoración de contenido y peso promedio. En ambos casos se ajustan a las especificaciones farmacopeicas; con valores entre 95.6 -107.4% para valoración de contenido y 707,0 - 886,0 mg para el ensayo de peso promedio de ciprofloxacino de 500mg.

Tabla N°3. Peso promedio y valoración del ciprofloxacino

Marca	Peso tabletas (mg)	Valoración (%)
A	751.9	102.8
B	869.7	98.1
C	760.3	99.4 *
D	707.8	99.5
E	886.7	100.1
F	816.8	103.4
G	750.1	100.5
H	798.5	100.4
I	870.1	107.4
J	805.1	99.6
K	742.8	95.6
L	748.7	97.8

Fuente: Revista de Salud Publica

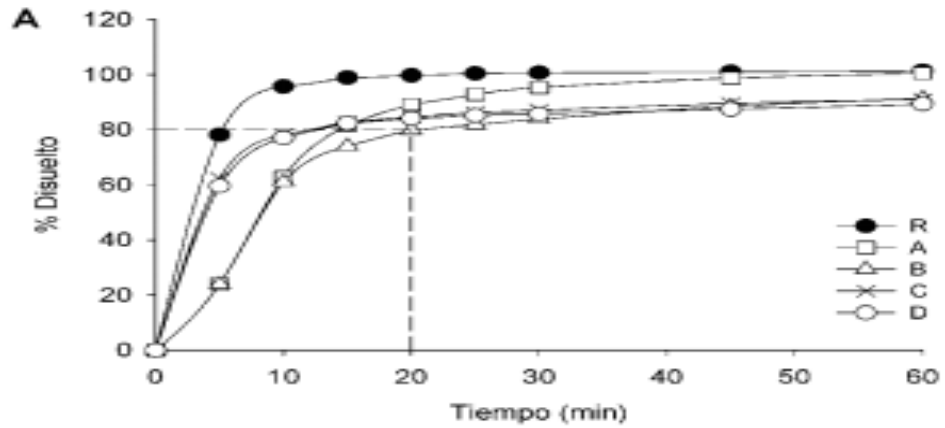
(*) = Medicamento de referencia

Especificación: 90 - 110% de valoración de contenido.

Medina L.; Hurtado M.; Peña R. (2012) En su estudio de “Disolución comparativa de Indometacina en cápsulas utilizando los Aparatos 1 y 4 USP” emplearon 4 muestras del medicamento Indometacina y un medicamento de referencia tal como se puede mostrar en la figura N°1 y 2. Los resultados que obtuvieron fueron satisfactorios es decir en todas las muestras cumplieron con las especificaciones (Q=80% disuelto en 20

minutos) esto demuestra la eficacia y seguridad del medicamento y que reúne los controles de calidad respectivo.

Figura N°1. Perfil de disolución de Indometacina empleando el aparato 1

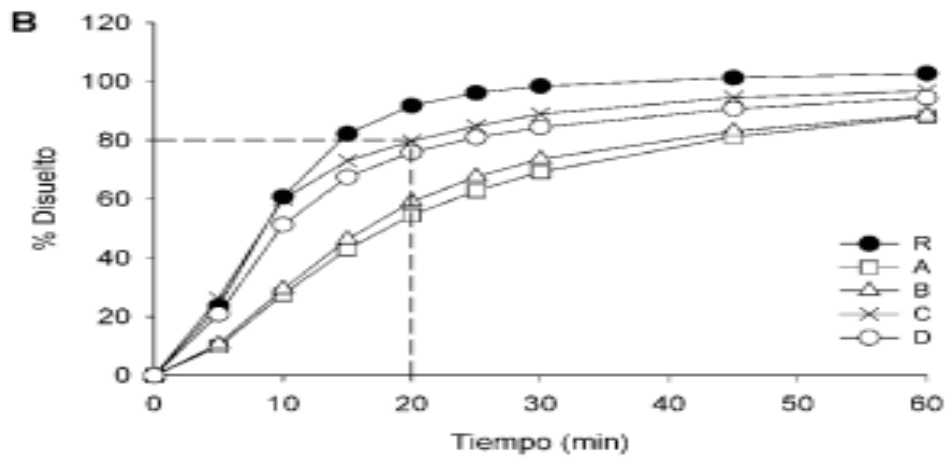


USP

Fuente: Revista de Salud Publica

Figura N°2. Perfil de disolución de Indometacina empleando el aparato 4

USP



Fuente: Revista de Salud Publica

2.1.2 ANTECEDENTES A NIVEL NACIONAL

Herrera O.; Ortiz M. (2013) en su estudio: "Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica". Investigaron la equivalencia terapéutica y trataron de establecer la intercambiabilidad del medicamento ya que en el mercado farmacéutico se han incorporado medicamentos genéricos de procedencia nacional como internacional, que contienen el mismo principio activo y en la misma forma farmacéutica, pero con denominaciones comerciales diferentes.

El Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y productos Sanitarios mediante DSN° 016/2011-S.A establece que todos los medicamentos deben de cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad lo que permitirá la equivalencia terapéutica de los medicamentos.

Los ensayos que realizaron fueron: Identificación y valoración del principio activo según la USP 33.

En la tabla N°4 se muestran los resultados que obtuvieron en la evaluación de control de identificación y contenido de diazepam, donde cada muestra cumplieron los criterios de calidad según la USP 33.

Tabla N°4. Evaluación de control de calidad de las diferentes formulaciones del diazepam

Ensayos	Especificaciones	Referencia	Genérico A	Genérico B	Genérico C
Identificación. Método: HPLC	Positivo al Principio activo	Positivo	positivo	positivo	Positivo
Contenido. Método: HPLC	Cantidad hallada: No < a 90% ni > a 110.0%	99.1%	99.15%	96.4%	96.5%
Comparación del contenido	Diferencia : No > a 5%	-	0.1%	2.7%	2.6%

Fuente: Revista de Salud Publica

Plasencia A.; Ruidías D.; Quiliche J.; Sánchez Y. En su estudio de “Bioequivalencia in vitro de tabletas de propranolol 40 mg multifuente e innovador”.

En el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica- Facultad de Farmacia y Bioquímica-Universidad Nacional de Trujillo-PERÚ. Se realizó el ensayo de contenido del clorhidrato de propranolol en donde obtuvieron valores dentro del rango establecido según la Farmacopea de los Estados Unidos (90-110%).

En la tabla N°5 se muestra la cantidad encontrada de clorhidrato de propranolol es inferior a la cantidad declarada no obstante estas cantidades se encuentran dentro de las especificaciones de la Farmacopea de Estados Unidos USP.

Tabla N°5. Cuantificación de clorhidrato de propanolol en tabletas de Propanolol 40 mg e Inderal

Medicamento	Cantidad declarada (mg)	Cantidad encontrada (mg)	Porcentaje (%)	Especificaciones USP
Propanolol	40	37.986	94.966	90-110%
Inderal	40	39.188	97.971	90-110%

Fuente: Revista de Salud Publica

2.2 COMPRIMIDOS

2.2.1 GENERALIDADES

Los comprimidos continúan siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante (por ejemplo: simplicidad y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, distribuir y dispensar) y al paciente (por ejemplo: exactitud en la dosis, compactación, facilidad de transporte, sabor suave y facilidad de administración). (1)

Las comprimidos en la actualidad son la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral en un 40-70% (2) ya que contienen uno o más principios activos y diversos excipientes adecuados para facilitar su compactación, con el fin de mejorar el aspecto físico, estabilidad y facilitar la liberación de la droga en el torrente sanguíneo.

Los comprimidos pueden variar de forma, unos pueden ser cilíndricos, redondos y otros ovales, pueden variar en el tamaño y peso, según la

cantidad del principio activo que contenga y el método de administración.

El diámetro se sitúa entre 3 y 20 mm; el peso entre 0.1 y 1.5 g y la forma puede ser redonda, oblonga, biconvexa, ovoide, etc.

Pueden ser obtenidas por compresión ejerciendo altas presiones sobre polvos o granulados, empleando para ello equipos mecánicos provistos de matrices y punzones apropiados.

2.2.2 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

➤ Comprimidos recubiertos con azúcar

Contienen cubierta de azúcar, recubre aquellas drogas que presentan un sabor desagradable, conocidas como grageas.

➤ Comprimidos con cubierta entérica

Recubiertos son sustancias que van a resistir la disolución en el jugo gástrico, pero se desintegra en el intestino. Normalmente estos comprimidos son aquellos que irritan la mucosa gástrica por ende se hace uso de estas sustancias.

➤ Comprimidos efervescentes

Contienen ácido orgánico y bicarbonato de sodio en presencia de agua liberan dióxido de carbono, que actúa como desintegrador y produce efervescencia.

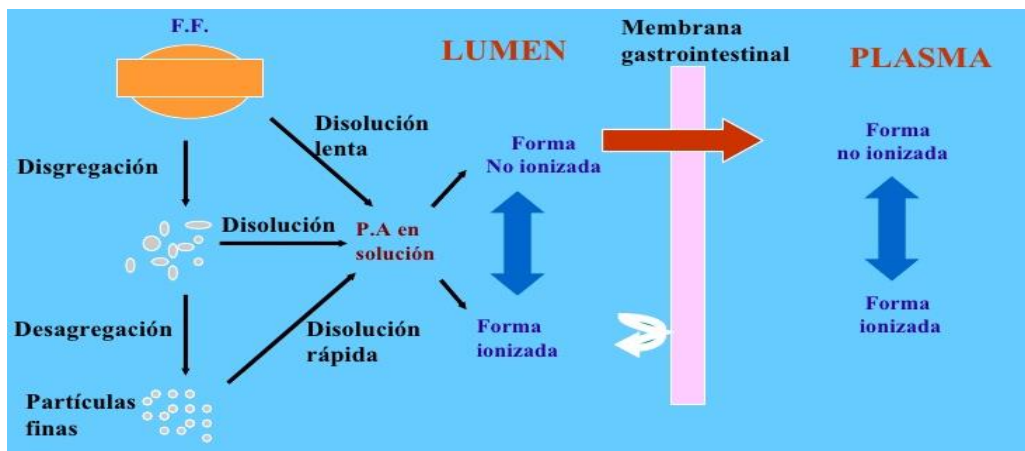
➤ Comprimidos sublinguales

Evitan el paso por el estómago lo cual se espera una respuesta terapéutica rápida, se disuelven de manera lenta una vez colocado debajo de la lengua, dentro de su formulación se encuentra por ejemplo: la nitroglicerina, clorhidrato de isoproterenol.

➤ Comprimidos bucales

Destinados a disgregarse de manera lenta en la boca ejerciendo una acción antisépticos y analgésico local el diluyente que se emplea es la sacarosa, y para aumentar el tiempo de disgregación se emplea la goma arábica, tragacanto y metilcelulosa.

Figura N° 3 Etapas de la liberación en una forma de dosaje sólida



FUENTE: Remington A. Farmacia. 21ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2005

2.2.3 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS COMPRIMIDOS

➤ Ventajas :

- Pueden llevar una gran dosis de medicamento en un pequeño volumen.
- Permite enmascarar el sabor de los medicamentos.
- Precisión en la dosificación.
- El principio activo es más estable bajo esta forma que en solución.
- Bajo costo de fabricación industrial.
- Se puede administrar medicamentos insolubles en agua.
- Se puede recubrir fácilmente el principio activo para facilitar la administración o con un fin terapéutico local (recubrimiento entérico).
- Para el fabricante simplicidad y economía de la reparación, estabilidad y conveniencia para envasar, enviar y dispensar. (3)

➤ Desventajas: (3,4)

- Algunos principios activos resulta sumamente difícil de comprimir, debido a su estructura cristalina, amorfa y baja densidad.
- Cuando los principios activos presentan un sabor u olor desagradable, será necesario cubrir el comprimido para su enmascaramiento.

En tales casos las cápsulas pueden ser más ventajosas por ofrecer un proceso más simple y menos costoso.

- Dificultad de dosificación, lo que ocasiones obligan a romper las forman farmacéuticas para ajustar mejor la dosis.

2.2.4 COMPONENTES DE LOS COMPRIMIDOS: EXCIPIENTES

Los excipientes son sustancias adyuvantes, materiales farmacológicamente inertes, que se asocian al principio activo y que nos permiten obtener una forma farmacéutica; para ello deben poseer ciertas características físicas y mecánicas como una fluidez adecuada, cohesividad y lubricación. (5)

La elección de los excipientes adecuados depende de varios factores entre ellos de las propiedades físicas y químicas del principio activo, de la compatibilidad entre el principio activo y los excipientes (6) y el empleo de los excipientes posibilita la preparación y estabilidad, modifica sus propiedades organolépticas o determina las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad. (7)

Aquellos que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactoria son los diluyentes, aglutinantes, deslizantes; mientras los desintegrantes y colorantes proporcionan las características

físicas del comprimido terminado, en comprimidos masticables se encuentran los saborizantes y edulcorantes y los de liberación controlada los polímeros o ceras que retardan la disolución. (2,8)

Entre los excipientes tenemos:

➤ Diluyentes

Proporciona volumen con el propósito que el comprimido tenga un tamaño práctico para la comprensión, su empleo en comprimidos de dosis inferiores a 50 mg es importante el empleo de cantidades adecuadas de acuerdo a la formulación ya que en cantidades suficientes pueden presentar propiedades de desintegrarse en la boca, prolongar la liberación del comprimido y observar la compatibilidad de los excipientes con el principio activo antes de la formulación con el fin de evitar la biodisponibilidad.

Los más empleados son: Almidón y derivados, Celulosa, Sacarosa, Lactosa Sales de calcio, Caolín, Manitol, Cloruro de sodio, Sorbitol, Ácido bórico.

➤ Aglutinantes

Actúa aglomerando las sustancias que no pueden compactarse lo que permite que se mantengan intactos después de la compresión es importante agregar la cantidad suficiente del aglutinante durante la formulación ya que en grandes cantidades afecta en la disgregación y en

pocas cantidades genera la fragmentación del comprimido y por ende a la biodisponibilidad.

Los más empleados son: derivados celulósicos de tipo éter, proteínas (gelatina), azúcares (lactosa, sacarosa, glucosa), etilcelulosa, cera, sorbitol en solución, polisacáridos (goma arábica, almidón).

Sustancias que se agregan a los comprimidos durante la formulación con el fin de que puedan desintegrarse con los fluidos biológicos después de ser administrados.

En este proceso aumenta la velocidad de disolución lo que indica gran importancia en la biodisponibilidad. Los más empleados son: almidón, alginato, celulosas, gomas, etc.

Tradicionalmente se ha empleado el almidón, sin embargo no es el desintegrante ideal, ya que debe usarse a concentraciones de más de 5%, lo que afectaría la compactibilidad.

Los mecanismos de la desintegración propuestos en el pasado incluían la incorporación de agua, hinchamiento, recuperación de la deformación, repulsión y calor de humectación. Sin embargo el complejo comportamiento de los desintegrantes no se debe a un mecanismo de acción único. En la actualidad existe la tendencia que para que ocurra la desintegración se genera una "Fuerza o Presión desintegrante". (8)

➤ Lubrificantes

La función que cumplen los lubricantes se pueden clasificar en: deslizantes, antiadherentes y lubricantes propiamente dichos; los cuales van a facilitar el flujo, evitar la adherencia de las partículas y reducir la fricción entre las partículas durante la compresión.

Estas tres clases de agentes lubricantes presentan algunas funciones adicionales, de tal manera que una sustancia antiadherente suele ser también un buen lubricante y presentar propiedades deslizantes, aunque no las ejercen con la misma eficacia.

Las concentraciones que se agregan durante la formulación son concentraciones inferiores a 0.5 -2% ya que en exceso retarda la disgregación.⁴Entre las sustancias deslizantes tenemos: talco, almidón seco, benzoato de sodio, ácido bórico, óxido de magnesio y el más empleado a bajas concentraciones (1% o menos) es dióxido de silicio coloidal (9) y entre los antiadherentes tenemos: Estearato de magnesio, calcio o aluminio y los lubricantes como la parafina ácido esteárico, grasas hidrogenadas o manteca de cacao.

El lubricante más empleado es el Estearato de magnesio. Se cree que su actividad se debe a la adhesión de la porción metálica polar en su molécula a la superficie de las partículas del polvo. Como consecuencia la porción hidrocarbonada de la molécula se orienta de manera más alejada a la superficie, formándose una capa no polar adyacente a las partículas de polvo o a las superficies metálicas.

➤ Otros excipientes

Se incluyen vehículos como el agua o el alcohol, humectante para facilitar la disgregación, sustancias reguladoras de pH para incrementar la estabilidad, colorante y aromatizante.

2.2.5 MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Es importante recalcar que durante la formulación se debe de tener cuidado en la selección del método a emplear y en los componentes ya que influye en la biodisponibilidad de la droga y por consiguiente, la eficacia terapéutica.

Una vez finalizado la formulación de los comprimidos deben de reunir ciertas características como: Aspecto, capacidad de desintegración, características de disolución apropiada y uniformidad ^(3,10) para dar conformidad a la finalización de la formulación y pueda cumplir con las especificaciones de control de calidad.

Los comprimidos pueden seguir los siguientes métodos de acuerdo a las propiedades del fármaco, nivel de dosis y la economía de la operación:

- a) Granulación húmeda
- b) Granulación por compresión o vía seca.
- c) Compresión directa.

a) Granulación húmeda

Es el método más empleado en la elaboración de comprimidos cuya desventaja es en la cantidad de pasos, tiempo y llevar el proceso a gran escala que tiene como objetivo aumentar el tamaño de la partícula y mejorar las propiedades de flujo. El líquido empleado depende de las propiedades fisicoquímicas de los componentes de la fórmula.

El líquido más empleado es el agua que puede presentar algunos inconvenientes como alteración de los principios activos por ende la necesidad de utilizar más temperatura para secar el granulo. (11)

El proceso consiste en:

- Pesado
- Mezcla
- Amasado
- Granulado
- Tamizado de la masa húmeda
- Secado
- Tamizado en seco
- Lubricación
- Compactación

b) Granulación por compresión o vía seca.

En este proceso se emplea para aquellos comprimidos que presentan sensibilidad a la humedad y al calor o cuando los componentes poseen

propiedades inherentes. Consiste en crear unos aglomerados llamados lingotes, que luego serán desmoronados obteniendo un granulo de mejor uniformidad que el inicial y se podrá comprimir con mayor facilidad y el tamaño de las partículas son incrementados.

Se consideran los siguientes pasos:

- Pesado
- Mezcla
- pre compresión
- Tamizado seco
- Lubricación
- Compresión

c) Compresión directa.

Es un proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente bajo compresión omitiendo varios pasos de los dos métodos anteriores. El cual consiste en la compresión del principio activo y excipientes apropiados que tienen propiedades de fluidez y compresibilidad, esto es mediante la velocidad de flujo y la compresibilidad.

Este proceso ideal en el ahorro de operaciones y costo; comprende 3 pasos:

- Tamizado
- Mezcla

- Compresión

La compresión es la operación fundamental que diferencia el comprimido de otras formas farmacéuticas. El proceso se realiza en máquinas cuyas partes son fundamentales e importantes son la tolva, matriz y los punzones.

Todas etapas de proceso deben situarse en ambientes de humedad, temperatura y limpieza adecuada, así como en un ambiente libre de polvo. (12)

2.2.6 CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS

Sin bien es cierto todo medicamento de uso, para la salud y bienestar de los pacientes deben reunir con todos los criterios de calidad que rige la Norma Sanitaria.

Los atributos básicos que define la calidad de un medicamento son: identidad, La pureza, potencia, seguridad, eficacia y la estabilidad, de esta manera se busca el tratamiento y la prevención a diferentes patologías que puede estar sometido el ser humano y una buena calidad de vida. (13)

Cuando se habla de control de calidad de medicamento ya sea de cualquier forma farmacéutica no solo es en la fase de “producto terminado” esto engloba en sus distintas fases de elaboración entre ellas son: materias primas y materias de acondicionamiento, control en proceso y control en producto terminado. Si en cada una de estas fases hay un control correcto es obvio que el producto sea aceptado.

Se puede decir que la garantía de calidad se puede definir como la suma total actividades organizadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para el uso correcto.

La Dirección general de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) organismo dependiente del Ministerio de Salud (MINSA) tiene como objetivo fundamental, lograr que la población tenga acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad .

2.3 DISOLUCIÓN

2.3.1 GENERALIADES

La disolución es el proceso por el cual un sólido con características de solubilidad relativa buena entra a una solución.

La disolución in –vitro es uno de los ensayos fisicoquímicos más empleados en el control de calidad en medicamentos sólidos para dar la liberación del principio activo en su forma terminada, es realizado por laboratorios y por entidades autorizados para su respectiva comercialización. La disolución es una herramienta cualitativa que proporciona información sobre la disponibilidad biológica de un principio activo así como la uniformidad entre un lote y otro. (7,14)

La disolución se considera hoy en día como una de las pruebas de control de calidad más importante realizada en preparados farmacéuticos. Es una prueba fisicoquímica empleada para evaluar la calidad de un producto farmacéutico, así como para evaluar la calidad de los

diferentes lotes en el proceso de manufactura y permitir la comercialización de nuevos lotes al mercado.

Los factores tecnológicos también influyen de manera significativa en la disolución de los comprimidos, entre éstos se puede mencionar: recubrimiento de los comprimidos, procedimiento de fabricación, tamaño de granulo del comprimido, fuerza de compresión, etc.

2.3.2 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISOLUCIÓN:

- Características físicas de las formas farmacéuticas
- Capacidad de humectación de la forma farmacéutica
- Capacidad de penetración en el medio de disolución
- Proceso de hinchazón
- Desintegración
- Disgregación
- Propiedades físico-químicas del fármaco

2.3.3 IMPORTANCIA DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN:

- Puede ser un indicador del desempeño “in vivo” del principio activo.
- Sirve como una prueba de calidad que provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación
- Sirve como una herramienta de aseguramiento de calidad en la evaluación de lote a lote.

- Es útil durante las primeras etapas del desarrollo del producto y de su formulación. Ayuda en la selección de la formulación más deseable para su desarrollo. Utilizada ampliamente para probar la estabilidad del producto.

2.3.4 CONDICIONES PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN ⁽¹⁵⁾

2.3.4.1 Aparatos de disolución

a) Aparato 1 (con canastilla)

Consta de: Un vaso transparente provisto de una tapa, construido de vidrio u otro material inerte, un eje metálico, un motor, y un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua que permita mantener la temperatura dentro del vaso a $37,0 \pm 0,5$ °C y garantizar que el movimiento se suave y constante durante el ensayo. Ninguna parte del aparato, ni el área donde está instalado, debe producir movimiento significativo, agitación o vibración más allá de la debida al elemento de agitación. El vaso es cilíndrico con fondo semiesférico con una altura de 185 ± 25 mm, un diámetro interior de 102 ± 4 mm y una capacidad nominal de 1 litro. El vaso puede tener una tapa para retardar la evaporación. El eje se coloca de manera que su vertical no se separe más de 2 mm, en cualquier punto, del eje vertical del vaso y rote sin desviaciones significativas. El aparato posee

además, un dispositivo que permite seleccionar la velocidad de rotación de los ejes de acuerdo a lo especificado en la monografía correspondiente y mantenerla dentro de $\pm 4 \%$. La unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada ensayo. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla debe mantenerse a 25 ± 2 mm durante el ensayo.

b) Aparato 2 (con paleta)

Se utiliza el aparato 1 con la diferencia que se emplea paleta un elemento de agitación compuesta por un aspa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal, que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados.

La línea central vertical del aspa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del aspa está nivelado con el nivel extremo inferior del eje propulsor.

La distancia entre el fondo interno del vaso y el aspa mantiene en 25 ± 2 mm durante la prueba. En algunos casos, se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes, y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba. El eje y el aspa de la paleta pueden estar abiertos recubiertos con un material inerte adecuado, dejar que la unidad de dosificación

se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa.

3.2.4.2 Medio de Disolución

El medio de disolución debe ser elegido en concordancia con el pH fisiológico en que se absorberá el principio activo, los más comunes son el Ácido clorhídrico 0.1N, agua, buffers, y los que contienen surfactantes.

Normalmente el volumen empleado es de 500 a 1000 mL. Algunas drogas que no son muy solubles necesitan volúmenes mayores, en estos casos se emplean vasos de mayor capacidad ^(15,16)

Los gases disueltos pueden producir burbujas que pueden modificar los resultados del ensayo, para ello se debe calentar el medio a 45 C aprox. Agitando suavemente, filtrar inmediatamente empleando un filtro 0.45 µm, continuar la agitación aplicando vacío aproximadamente durante 5 minutos.

2.3.4.3 Tiempo de Disolución

El tiempo que dura esta prueba está descrito en la monografía del medicamento.

2.3.4.4 Procedimiento

Se realiza sobre seis unidades de la forma farmacéutica. Colocar en cada uno de seis vasos el volumen de medio especificado, colocar los vasos en el equipo, equilibrar el medio a $37,0 \pm 0,5$ °C. Colocar un comprimido en cada vaso, teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire de la superficie de la unidad de dosificación y de inmediato, iniciar la rotación del elemento de agitación a la velocidad especificada en la monografía correspondiente. Cumplido el tiempo especificado, retirar una alícuota de una zona a una distancia media entre la superficie del Medio y la parte superior de la canastilla o de la paleta rotatoria que no esté a menos de 1 cm de la pared del vaso.

2.3.4.5 Interpretación

Muestreo individual:

Los requisitos se cumplen si la cantidad de principio activo disuelto se ajusta a:

Tabla N° 6. Criterios de aceptación en disolución de tabletas de liberación inmediata.

Etapas	Unidades ensayadas	Criterios de aceptación
E ₁	6	Cada unidad no debe ser menor de Q +5 %
E ₂	6	El promedio de 12 unidades (E ₁ +E ₂) debe ser igual o mayor a Q -15%.
E ₃	12	La cantidad disuelta (E ₁ +E ₂ +E ₃) debe ser igual o mayor de Q.

F

FUENTE: USP 36

Leyenda:

Q: cantidad de principio activo

E: ensayo

En caso que los resultados no se ajusten al límite especificado en E₁ continuar el ensayo con E₂ y si no cumple con la exigencia de E₂ proseguir hasta E₃.

Q es la cantidad de principio activo disuelto, especificada en la monografía correspondiente, expresada como un porcentaje del contenido declarado. ⁽¹⁷⁾

2.4 ENSAYOS OFICIALES DE CONTROL DE CALIDAD PARA COMPRIMIDOS

Los productos farmacéuticos terminados, antes de ser distribuidos son sometidos a ensayos de control de calidad ya sean específicos o generales por entidades acreditadas, con la finalidad que los laboratorios farmacéuticos cumplan con todas las especificación según las estándares de control de calidad.

De esta manera se garantiza la calidad y confianza de los medicamentos, sobre todo una calidad de vida a los pacientes.

2.4.1 DISOLUCIÓN

Es una prueba cuantitativa en la que se determina la cantidad del principio activo disuelto bajo los siguientes parámetros: Tiempo, velocidad, temperatura y en un determinado medio de disolución, para

simular de manera in vitro la solubilidad in vivo del principio activo. Este método es realizado para medicamentos sólidos de administración oral.

2.4.2 VALORACIÓN DE CONTENIDO

Para la determinación de contenido de un medicamento se emplean procedimientos de cromatografía lo que se indica en la monografía respectiva.

La técnica más utilizada que permite la separación del soluto en un sistema es la cromatografía, consiste en dos fases una fase fija y otra estacionaria.

Los tipos de cromatografía útiles en el análisis cualitativo y cuantitativo que se emplean en los procedimientos cromatográficos de la USP son: ⁽¹⁸⁾

- Cromatografía en columna
- Cromatografía de gases
- Cromatografía en papel
- Cromatografía en capa delgada
- Cromatografía líquida de alta resolución

La cromatografía en papel y en capa delgada por lo general son los más útiles para fines de identificación.

La cromatografía en columna ofrece una mayor variedad de elección de fases estacionarias, útil también para la separación cuantitativa de compuestos individuales.

Actualmente las más utilizadas son: cromatografía de gases y cromatografía de líquido de alta resolución ambas proporcionan un método de alta resolución e identificación y cuantifican cantidades muy pequeñas.

2.4.2.1 CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN

La cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) es la técnica más importante cuyo objetivo es separar los componentes de una mezcla de sustancias en diferentes tiempos de retención y ser detectados por un sistema de detección como la espectrofotometría por ultravioleta (UV), fluorimetría, detección electroquímica, entre otras.

La técnica a emplear dependerá de las características de las moléculas analizadas permitiendo un análisis cuantitativo, cualitativo, elevada especificidad y sensibilidad.

El HPLC es el equipo más utilizado y se aplica en diferentes tipos de sustancias como: aminoácidos, proteínas, ácidos nucleicos, hidrocarburos, carbohidratos, fármacos, plaguicidas, antibióticos y sustancias orgánicas. ⁽¹⁸⁾

El equipo de HPLC consta de un sistema de suministro de disolvente, una válvula de inyección de muestra, una columna de alta precisión, un detector y un ordenador para controlador de equipo y visualizar los resultados.

El análisis pasa a través de una columna de la fase estacionaria bombeando la fase móvil líquida con alta presión. La muestra se introduce en pequeños volúmenes a la corriente de la fase móvil y allí se retarda por medio de interacciones químicas con la fase estacionaria mientras atraviesa la columna. Depende la naturaleza del análisis, fase estacionaria y la composición de la fase móvil se dará el tiempo de retención.

Los solutos más usados en la fase móvil son: Metanol, Acetonitrilo, sales y bufferes estos deben de ser de la mayor pureza posible para evitar contaminación en la columna y desgasificada, en su mayoría son colocados en botellas de vidrios.

Componentes de un sistema HPLC ⁽¹⁸⁾

➤ Sistema de bombeo

Un sistema de bombeo es capaz de generar elevadas presiones de hasta 5.000 psi, producir un flujo libre de pulsaciones, ejerciendo una fuerza para llevar la fase móvil desde el recipiente hasta la columna. Actualmente los sistemas constan de dos o más bombas reguladoras

que son controladas por una computadora entre ellas se tiene: la más común es las recíprocas, las de desplazamiento y las neumáticas.

Las bombas tienen que reunir los siguientes requisitos:

- Rango de flujo: 0.01 a 10ml/min.
- Rango de presión :de 1 a 500.psi
- Pulso de presión: menos de 1% para HPLC normal e inverso y menos del 2 % para el HPLC de exclusión de tamaño.

➤ Sistema de inyección de la muestra

Antes de la inyectar la muestra se debe de realizar la filtración de dicha muestra para evitar contaminación y obstrucción. La inyección debe de realizarse a un volumen de 0.1 -100 ml con alta precisión y presión a un corto tiempo se puede inyectar de manera manual usando jeringas o automáticamente mediante el uso de inyectoros automáticos que consisten de un carrusel para sostener los viales de muestra que en la partes superior se encuentra tapada con un tapón y un dispositivo de inyección que transfiere la muestra desde los viales a un espiral conectado al cromatógrafo.

Los sistemas son componentes fundamentales del HPLC, ya que factor limitante en la precisión de una separación cromatográfica es la reproducibilidad con la que se pueda reproducir la muestra en la columna.

El método más utilizado en HPLC consiste en usar válvulas de inyección con bucles de volumen conocido.

➤ Columna

Elemento esencial para que transcurra la separación cromatográfica. La fase estacionaria está contenida en un tubo con terminaciones aisladas para ambos lados. Deben proporcionar un camino controlado y adecuado para la entrada y salida de la muestra sin fugas y con un volumen mínimo. Debe ser químicamente inerte respecto al sistema de separación a la fase móvil, fase estacionaria y la muestra.

Las dimensiones de la columna van de acuerdo a la escala de separación cromatográfica que se va a realizar. En las separaciones analíticas se utilizan columnas con diámetro pequeño con la única finalidad de cuantificar e identificar componentes presentes en una mezcla.

Son de acero inoxidable y cristal siendo la primera la más utilizada por la resistencia que ejerce ante la presión.

➤ Detectores

Un instrumento capaz de percibir la presencia de un compuesto y enviar señal eléctrica al ordenador de registro.

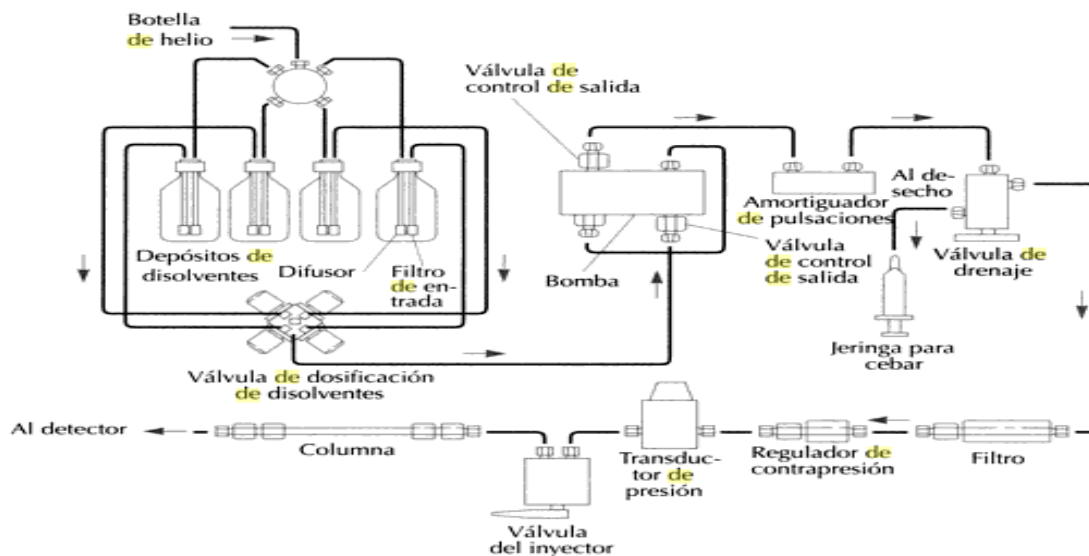
Según las características y concentraciones de los compuestos se emplea el detector más adecuado.

Dos tipos de detectores:

Anillos detectores de mayor uso son el refractómetro que se emplea para compuestos orgánicos e inorgánicos; los de mediciones (caulometría, amperometría) se emplean para compuestos fácilmente

oxidables como las catecolaminas y la espectrofotometría de masa e infra rojo se emplean para la identificación cualitativa de solutos.

Figura N°4 Componentes básico del equipo de HPLC



FUENTE: Remington A. Farmacia. 21ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2005

2.4.3 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

Es para garantizar la uniformidad de unidades de dosificación de un solo lote de medicamentos, deben de presentar una cantidad de sustancia de fármaco que se encuentren alrededor de la demanda de la etiqueta y a su vez se encuentren dentro del rango establecido según lo indica en la monografía.

Este ensayo es aplicado también para unidades de dosificación que contienen 1 o más sustancias de droga.

La Uniformidad de Unidades de Dosificación 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 es convertida en unidad de dosis, cada unidad puede contener una cantidad variable de principio activo. ⁽¹⁹⁾

La Uniformidad de Unidades de Dosificación se demuestra a través de dos métodos teniendo en cuenta en la cantidad del principio activo de la tableta

2.4.4 UNIDAD DE CONTENIDO

Consiste en un ensayo del contenido individual de principio activo en un determinado número de unidades de dosificación individuales, para determinar si el contenido individual está dentro de los límites establecidos.

Este ensayo se realiza para las siguientes formas de dosificación:

- (C1) Comprimidos recubiertos, otros comprimidos con película que contienen 25mg o más de sustancia fármaco que comprende 25% o más.
- (C2) Sistemas transdérmicos.
- (C3) Suspensiones o emulsiones o geles en recipiente de dosis unitaria.
- (C4) Inhalaciones envasados en unidades de dosificación premederred.
- (C5) Sólidos (incluyendo sólidos estériles) que se envasen en recipientes de una sola unidad y que contienen sustancias que se añaden activos,

excepto que la prueba de Peso Variación se pueda aplicar en las situaciones especiales indicadas en (W2) y (W3).

- (C6) Supositorios.

2.4.5 PESO DE VARIACIÓN

La prueba es aplicada para las siguientes formas de dosificación:

- (W1) Soluciones para inhalación que se envasa en ampollas de vidrio o plástico y diseñado para su uso en nebulizaciones, y soluciones orales envasados en recipientes de dosis unitaria y en cápsulas blandas.
- (W2) Sólidos (incluyendo sólidos estériles) que se envasan en recipientes de una sola unidad, con o sin sustancia añadida ya sea activa o inactiva.
- (W3) Sólidos (incluyendo sólidos estériles) que se envasan en recipientes de una sola unidad, con o sin sustancia añadida ya sea activa o inactiva, que se han preparado a partir de soluciones verdaderas y liofilizados en los envases finales.
- (W4) Cápsulas duras, comprimidos in recubrir o comprimidos recubiertos con película, que contienen 25mg o más de un principio activo que comprende el 25% o más .En caso de cápsula dura, los contenidos de la cápsula, a excepción de que la uniformidad de otras sustancias de drogas presente en menor proporción se demuestre por el cumplimiento de los requisitos de uniformidad de contenido.
- Aplicación de las pruebas de Uniformidad de Contenido (UC)

Tabla N° 7 Variación de Peso (VP) para tabletas

Forma farmacéutica	Tipo	Sub Tipo	Dosis y proporción del fármaco	
			≥ 25mg y ≥ 25%	<25mg o <25%
Tabletas	Sin Recubierta	-----	VP	UC
	Recubierta	Película	VP	UC
		Otras	UC	UC

FUENTE: USP 36

2.5 INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS COMERCIAL POR UN GENÉRICO

Hoy en día, existen muchos medicamentos genéricos y comerciales que contienen el mismo principio activo elaborado por laboratorios de procedencia nacional e internacional y expendido por boticas y farmacias.

Cuando se habla de intercambiabilidad de medicamentos se engloba varios puntos como es la equivalencia y bioequivalencia.

Dos medicamentos tienen la misma molécula, la misma concentración, la misma forma terapéutica, el mismo excipiente y la misma vía de administración, entonces son medicamentos bioequivalentes.

Un medicamento que cumpla con las normas sanitarias de producción, que tenga la misma forma farmacéutica e igual composición cuantitativa, cualitativa y características cinéticas, dinámicas y técnicas que las de un medicamento

protegido por patente, utilizado como referencia legal técnica, es equivalente e intercambiable.

La intercambiabilidad de los medicamentos comerciales por los genéricos, es una práctica recomendada por la OMS dado por su impacto social por los bajos costos que tiene y por su biodisponibilidad con la molécula comercial. (20)

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) el acceso a los medicamentos se ha convertido actualmente en una parte del derecho de salud fundamental para el ser humano, ya que éstos desempeñan un papel crucial en muchos aspectos de la atención de salud. (21)

2.6 FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

La hipertensión arterial sigue siendo una de las enfermedades cardiovasculares de alta incidencia especialmente a partir de los 40 -50 años actualmente son tratados con fármacos antihipertensivos solos o en combinación según el diagnóstico de los pacientes. Dentro de los fármacos antihipertensivos tenemos:

Tabla N°8. Clasificación de los fármacos antihipertensivos

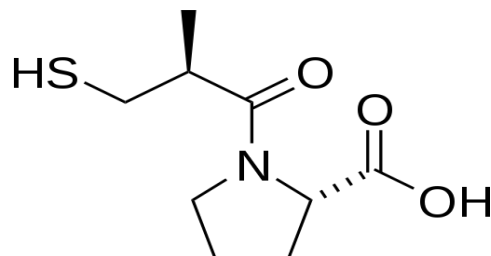
Grupo	Fármaco
Fármacos de acción central	Clonidina, Metildopa
Fármacos inhibidores de la vasoconstricción simpática	Bloqueantes de alfa, bloqueantes beta, Metildopa
Fármacos que disminuyen el líquido extracelular	Diurético
Fármacos vasodilatadores de acción directa	Antagonistas de calcio, Minoxidil, Diazóxido
Fármacos de bloquean el sistema renina-angiotensina	Captopril, Enalapril, Losartan

FUENTE: Duran M. Farmacología para Terapeutas. Madrid; 2008. pág. 36

2.7 FARMACOLOGIA DE CAPTOPRIL

Fórmula química del Captopril: $C_9H_{15}NO_3$

Figura N°5 Fórmula estructural del Captopril



El Captopril es un dipéptido desarrollado en 1977, es un vasodilatador utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva dentro de su estructura química presenta un radical sulfhidrilo quien se une con la enzima convertidora angiotensina (ECA) es la responsable de su corta vida media y uno de los efectos adversos que presenta el radical es la disminución en la biodisponibilidad cuando se administra el Captopril conjuntamente con alimentos es por ello que ha sido sustituido por el radical carboxilo entre ellos está el enalapril.

El Captopril es antihipertensivo que pertenece al grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), su acción es inhibir esta enzima, al realizar su función se genera el descenso de aldosterona y angiotensina II y el aumento de bradicinina por ende se da la vasodilatación y disminución de la resistencia periférica.

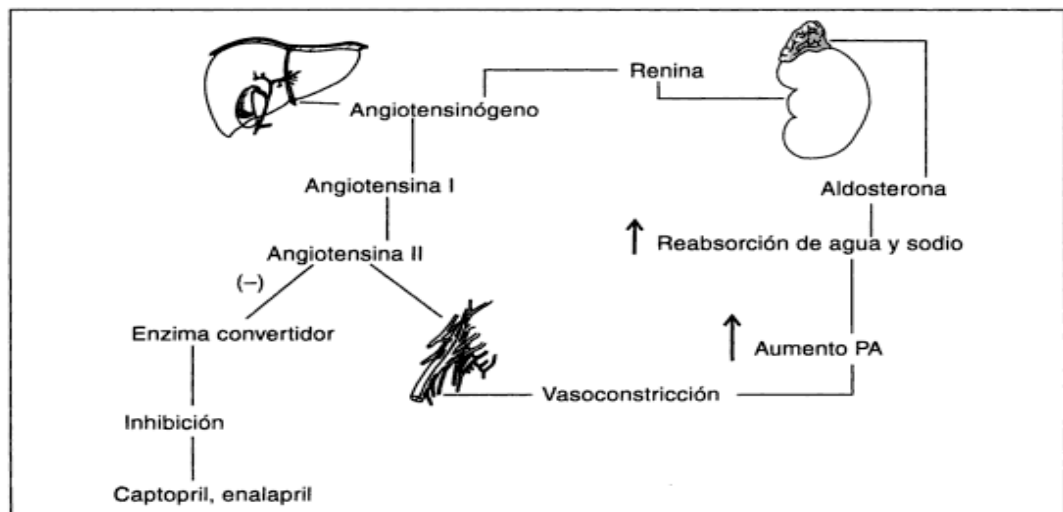
La caída de la presión arterial elevada se fundamenta principalmente en el bloqueo de la formación de angiotensina II. (22)

Los (IECA) son capaces de ejercer otros efectos en el tratamiento de otras patologías como la insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, prevención de nefropatía diabética.

➤ Mecanismo de acción

El Captopril un inhibidor (ECA) actúan específicamente sobre el Sistema – Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRA) donde inhibe de manera competitiva y reversible la enzima de conversión que transforma la angiotensina la angiotensina II a partir del angiotensinógeno. También potencia el efecto de la bradisinina .Que es un agente vasoconstrictor capaz de aumentar la resistencia vascular periférica y como consecuencia aumenta la tensión arterial y la pos carga.

Figura N°6. Sistema –Renina-Angiotensina-Aldosterona sobre la presión arterial



FUENTE: Duran M. Farmacología para Terapeutas. Madrid; 2008. pág. 36

Los IECA actúan a través de un doble mecanismo:

Reduciendo los agentes depresores y aumentando los vasodilatadores, aumentar los niveles plasmáticos de cininas quien es responsable de la tos y el agioedema que es producido por los Inhibidores (ECA). (23)

➤ Farmacocinética

Se absorbe en un 70% por vía oral pero su biodisponibilidad disminuye con la presencia de alimentos debido a la interacción del grupo sulfhidrilo con los grupos tioles de los alimentos. La semivida plasmática es 2 horas, pero en acciones duran entre 6 – 12 horas.

La bioactivación tiene lugar a nivel hepático mediante hidrolisis enzimática que liberará el metabolito responsable quienes presentan, mayor liposolubilidad, lo que indica mayor facilidad para alcanzar los órganos diana.

La vida media de eliminación oscila dos horas y vía de eliminación es por vía renal. Los IECA atraviesan la barrera placentaria es por ellos que está contraindicado en personas embarazadas.

Tabla N°9. Características comparativas de los inhibidores de ECA

	<i>Captopril</i>	<i>Enalapril</i>	<i>Lisinopril</i>	<i>Perindopril</i>	<i>Ramipril</i>
1. Estructura química	Sulfhidrilo	Carboxilo	Carboxilo	Carboxilo	Carboxilo
2. Estado de actividad	Activo	Profármaco	Activo	Profármaco	Profármaco
3. Biodisponibilidad (como forma activa)	70%	50%	25%	20%	60%
4. Tiempo hasta la acción pico	1 h	4-6 h	6-8 h	6 h	3-6 h
5. Semivida de eliminación	2 h	11 h	12 h	25-30 h	8-48 h
6. Modo de excreción	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal
7. Duración de acción	6-12 h	24 h	≥ 24 h	> 24 h	> 24 h
8. Dosis diaria (mg)	25-150	2,5-40	5-40	2-8	1,25-10

FUENTE: Mohr H. Farmacología Texto y Atlas. 6ª ed. Madrid: Panamericana; 2010.

➤ Efectos adversos

- Hipotensión. Se observa tanto en pacientes con insuficiencia cardíaca como hipertensión grave especialmente los que tienen los niveles de renina elevada. La causa podría estar relacionada con una venodilatación
- Hiperpotasemia. Es más probable en pacientes con alteración de la función renal y en los que reciben diuréticos ahorradores de potasio.
- Tos: el 4-12% los pacientes presenta tos irritativa persistente dentro de la 1-8 semanas. La acumulación de bradicinina en los pulmones podría ser el causante de esta reacción. (24)
- Exantema, urticaria.
- Angioedema. (0.1-0.2%) puede presentarse después de horas, puede ocasionar la muerte debido a la insuficiencia respiratoria de por obstrucción de la vías respiratorias.
- Dispepsia, cefalea, mareos, náuseas, molestias gastrointestinales

➤ Interacciones

- Indometacina y AINE; disminuye la acción hipotensora.
- Antiácidos; disminuyen su biodisponibilidad del Captopril y los IECA y disminuyen la depuración de Li y predispone a sus efectos tóxicos.
- Ahorradores de potasio; en combinación con los IECA presentan el riesgo de Hiperpotasemia y disfunción renal es recomendable la combinación con diuréticos tiazídicos es buena opción. (24)

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Los pruebas fisicoquímicas realizadas e indicada en la Pharmacopea Americana USP 36 son: tiempo de disolución y valoración de contenido; los ensayos mecánicos que indica la Farmacopea Real Española son: Friabilidad y Dureza ambos son métodos de control de calidad en tabletas de Captopril de 25 mg de forma genérica (lote 106432) del laboratorio MEDROCK y Captomed (lote1010303) del laboratorio PERUMED como forma comercial del Captopril de 25 mg.

3.1.1 Tipo de la investigación

➤ Explorativo:

Captopril medicamento de primera elección en el tratamiento de hipertensión arterial a su vez comercializado en farmacias y boticas, donde encontramos variedad de marcas entre genérico y comercial de Captopril, por esta razón se realizó el presente trabajo de estudio.

➤ Experimental:

Haciendo uso de la monografía del Captopril encontrada en la Pharmacopea Americana USP 36, me permite realizar los ensayos respectivos del medicamento con el fin de que cumplan con los parámetros de control de calidad.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1 Población

Medicamentos que se encuentran en los establecimientos farmacéuticos de boticas Arcángel y Capón Center corresponden al 100 % de la población.

3.2.2 Muestra

Debido a que la población es muy reducida se ha tomado como muestra toda la población completa es decir los medicamentos que se expenden en dichos establecimientos farmacéuticos.

3.3 VARIABLES E INDICADORES

3.3.1 Variables Independientes

Variables	Indicadores
Medicamento Captopril genérico	Norma técnica (USP 36)
Medicamento Captopril comercial	Norma técnica (USP 36)

3.3.2 Variables Dependientes

Variables	Indicadores
Ensayo de disolución	tiempo de disolución
Valoración de contenido	concentración
Ensayo de dureza	Kg/ fuerza
Ensayo de Friabilidad	Peso perdido en %

3.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.4.1 Técnica

La técnica empleada es documental se utilizó a fin de obtener conocimientos preliminares del objeto de estudio de la investigación a realizar, se registró fuentes de información contenidas en un libro, artículos o un informe de investigación que son los medios que se utilizarán para ampliar los conocimientos acerca del problema de investigación.

3.4.2 Instrumentos

- Información documental y/o bibliográfica
- Registros documentados
- Fuentes de red
- Observación participante
- Resultados de los ensayos realizados

3.5 FUNDAMENTO DEL MÉTODO DE ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICO

3.5.1 Monografía analítica del Captopril ⁽²⁵⁾

Las tabletas de Captopril cumplen con los requerimientos establecidos bajo tabletas y con los siguientes requerimientos:

- **Captopril tabletas** contiene no menos de 90,00% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de (C₉H₁₅NO₃).
- **Envase y almacenamiento** consérvese en envases impermeables.

➤ **Estándares de referencia USP <11>** ER Captopril USP.ER
Disulfuro de Captopril USP.

ER: Estandar de referencia

➤ **Identificación por cromatografía en capa delgada**

- Solución prueba: Colocar en una matraz 100mg de Captopril, agregar 25 ml de metanol emplear un mezclador magnético y centrifugar.
- Solución estándar: 4mg por ml, en metanol.
- Volumen de aplicación: 50 µl, en bandas.
- Fase móvil: una mezcla de tolueno, ácido acético glacial y metanol (75:25:1).

➤ **Disolución <711>**

La disolución es el proceso por medio del cual un sólido con características de solubilidad relativamente razonables entra en solución. Esta prueba es provista para determinar el cumplimiento con los requerimientos de disolución donde se establecen en la monografía individual para una forma de dosis de tableta o cápsula.

- Medio: ácido clorhídrico 0.01N; 900ml.
- Aparato: 1; 50 rpm.
- Tiempo: 20 minutos.

- Volumen: 900 ml
- Tolerancia:
No menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de (C₉H₁₅NO₃) se ha disuelto en 20 minutos.
- Cálculo: % de Captopril en la porción de muestra filtrada

$$\% \text{ de Captopril disuelto} = \frac{\text{Abs MP}}{\text{Abs St}} \times F \text{ St} \times F \text{ MP}$$

Donde

Abs MP = Absorbancia de la muestra problema

Abs St = Absorbancia del estándar.

F St = Factor de calibración del estándar de Captopril

F MP = Factor de dilución de la muestra

- Preparación de la solución estándar.
Pesar 28 mg de Captopril Estándar de referencia y transferir a una fiola de 100 ml, agregar 50 ml de medio de disolución y homogenizar. Transferir 10 ml de la solución obtenida a una fiola de 100 ml, enrasar con medio de disolución y homogenizar (concentración final 0.028 mg de Captopril por ml).

- Procedimiento

Después de 20 minutos, retirar una porción de la muestra bajo análisis de cada uno de los vasos y filtrar con membrana de PVDF de 0.45 μ m.

Determinar la cantidad de Captopril disuelta en 20 minutos comparando las absorbancias de la muestra Vs las obtenidas por el estándar, en un espectrofotómetro UV a la longitud de onda, máxima absorbancia, aproximadamente 205 nm, utilizando medio de disolución como blanco, para llevar a cero el equipo de espectrofotómetro UV.

➤ **Uniformidad de unidades de dosificación <905>**

La uniformidad de dosis puede ser demostrada por dos métodos:
Variación de Peso o Uniformidad de Contenido.

- **Variación de peso**

Para la determinación de uniformidad de unidad de dosis por variación de peso, seleccionar no menos de 30 unidades y proceder como sigue para la forma de dosis designada.

Tabletas sin cubierta y Tabletas con cubierta pelicular. Pesar exactamente 10 tabletas individualmente. De los resultados del ensayo obtenidos como lo dirige la monografía individual, calcular el contenido de ingrediente activo en cada una de 10

tabletas, asumiendo una distribución homogénea del principio activo.

➤ **Uniformidad de contenido**

Para la determinación de la uniformidad de contenido por ensayo de unidades individuales, seleccionar no más de 30 unidades y proceder como sigue para la forma de dosis designada.

- Tomar 10 tabletas de cada uno de los especímenes a analizar.
- Introducirlos en balones volumétricos de 100 mL previamente identificados, conteniendo 30 mL de metanol.
- Llevar cada uno de los balones a un baño de agua en el ultrasonido por 15 minutos a 60° C. permitir que se enfríen a temperatura ambiente y llevar a volumen con metanol.
- Filtrar a través de filtros micro-fibra de vidrio.
- Transferir 1 mL del filtrado a un balón volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con metanol para obtener una solución de concentración teórica de 0.01 mg/mL de Captopril
- Leer cada una de las soluciones obtenidas a una longitud de onda de 275 nm.
- Con las absorbancias obtenidas calcular la concentración real por tableta utilizando la ecuación de la Ley de Beer.

➤ **Valoración de contenido**

Para valoración del Captopril de 25mg la Pharmacopea Americana USP 36 establece el método por HPLC.

➤ **Condiciones cromatográficos <621 >**

Equipo : cromatógrafo líquido de Alta Performance

Columna : LI 5um x 4.6 mm x 250 mm

Longitud de onda : 220 nm

Flujo : 1,0 ml/min

Volumen de inyección : 20 µl

Temperatura : 37°C

Fase móvil : Metanol/ Agua (550/450) conteniendo 0.5 ml de ácido fosfórico al 85 %

Aptitud del sistema

- Resolución no es menor de 2.0 entre Captopril y 1.0 para Disulfuro de Captopril.
- Desviación estándar relativa no es más de 2.0 %, para inyecciones repetidas.
- Tiempo de retención relativo son aprox. 0.5 para Captopril y 1.0 para disulfuro de Captopril.

Preparación de la fase móvil:

En un matraz de 1000 ml colocar 450 ml de agua purificada que contenga 0.5 ml de ácido fosfórico al 85 %, agregar 550 ml de metanol, homogeniza, filtrar usando PVDF de 0.22 un y desgacificar.

Preparación del stock de Captopril Disulfuro:

Pesar con exactitud aprox. 6.2 mg de Captopril disulfuro USP, llevar a una fiola de 10 ml y disolver con fase móvil. (Concentración final 0.62 mg por ml de Captopril disulfuro)

Preparación del Estándar:

Pesar con exactitud aproximadamente 25 mg de Captopril estándar de referencia, transferir a una fiola de 25 ml, disolver con 10 ml de la fase móvil, agregar 2 ml de la solución se stock de Captopril Disulfuro, llevar a volumen con fas móvil y homogenizar. Se obtiene una solución cuya concentración final es 1mg de Captopril por ml y 0.0496 mg de Captopril Disulfuro por ml. Filtrar usando membranas PVDF DE 0.45 um.

Preparación de la muestra:

Trasferir 20 tabletas a un fiola de 250 ml, agregar aproximadamente 125 ml de la fase móvil y someter a ultra sonido durante 15 minutos. Diluir a volumen con la fase móvil agitar mecánicamente durante 15 minutos y filtrar usando membrana de PVDF DE 0.45um Transferir 25.0 ml de la solución a una fiola de

50 ml y diluir a volumen con la fase móvil, homogenizar y filtrar usando membrana de PVDF de 0.45 $\mu\pm$ m.

Calculo:

Cantidad en miligramos de Captopril por tableta

$$\text{mg de Captopril /tableta} = \frac{\text{Área MP}}{\text{ÁREA St}} \times F \text{ St} \times F \text{ MP}$$

Donde:

ÁREA St : área del estándar

ÁREA MP : área de la muestra

F MP : Factor de dilución de la muestra:

F St : Factor de dilución del estándar del Captopril

3.5.2 Pruebas no farmacopeicas

➤ Aspecto

Se observa la forma, el tamaño y color del comprimido que permita observar la uniformidad de lote especialmente en tabletas recubiertas. El diámetro, forma tanto del punzón y la matriz respectivamente determinará la forma de los comprimidos.

El comprimido puede llevar hendiduras, un símbolo u otra marca y puede estar recubierta. Esta prueba es subjetiva porque depende de la habilidad del observador

El olor es un factor importante ya que los cambios que puedan presentarse indicarán la contaminación microbiana especialmente cuando se utiliza excipientes como almidón celulosa, lactosa, etc.

El tamaño suele oscilar entre 5 y 17 mm y el peso entre 0.1 y 1.0 g dependiendo de la dosis del principio activo. (18,26)

➤ **Disgregación**

La prueba de desintegración es solo una medida de tiempo necesario, bajo conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas.

Para los comprimidos compactados no recubiertos el líquido de prueba suele ser agua a 37°C, pero en algunos casos las monografías indican que puede utilizarse jugo gástrico simulado. (27)

El sistema que se emplea para este ensayo consta de un cestillo de 6 tubos verticales donde son colocados los comprimidos cuyas base están constituidos por una malla de 2mm que mantiene un movimiento a una velocidad de 30 ± 2 desplazamientos por minuto.

Se utiliza como solvente el agua a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ en 30 minutos según lo establecido en la monografía. Se considera finalizado cuando no quedan restos de comprimido sobre la malla. (10,27)

Un comprimido que no se disgregue adecuadamente limitará la disolución y absorción del fármaco y, en consecuencia, la respuesta terapéutica no será la esperada.

El tiempo de disgregación está controlado por un conjunto de factores entre ellos son: tipo de aglutinantes, lubricantes, cantidad de disgregante y la fuerza utilizada en el proceso de compresión. (28)

La disgregación de un comprimido incluye las siguientes etapas:

- Humectación del comprimido
- Penetración del disolvente en el espacio poroso
- Absorción de agua e hinchamiento del disgregante
- Ruptura de comprimidos en gránulos debido al hinchamiento

➤ **Friabilidad**

El ensayo es para comprimidos sin recubrimiento entérico y a su vez está relacionado con la dureza, donde las tabletas son introducidas y sometidas dentro del aparato de friabilidad donde presentarán ser dañadas, dando señales de abrasión por el efecto de choques mecánicos del equipo.

Se mide la resistencia de los comprimidos al desgaste por fricción o caída y servirá para comprender cómo funciona el comprimido al resistir los esfuerzos mecánicos a los que es sometido en los procesos de envasado, grajeado y transporte.

La alta friabilidad puede deberse al desgaste de los punzones. Un bajo porcentaje de humedad ayuda como aglutinante (2-4%), humedades muy bajas (<1%) producirán tabletas más friables%.

Instrumento para el ensayo de friabilidad

Se utiliza un tambor con un diámetro interno comprendido entre 283 mm y 291 mm y con una profundidad entre 36mm y 40 mm, hecho de un polímero sintético transparente con las superficies internas pulidas y que no produzcan electricidad mecánica.

Los comprimidos caen en cada giro del tambor debido a la presencia de una proyección curvada con un radio interno comprendido entre 75.5mm y 85.5mm que va desde el centro del tambor a la pared exterior.

El tambor está unido al eje horizontal de un dispositivo que gira a 25 ± 1 vuelta por minuto. De esta manera, en cada vuelta los comprimidos ruedan y caen sobre la pared del tambor.

El ensayo se repite dos veces cuando los resultados sean superior al 1% y se expresa como pérdida de la masa y se calcula como porcentaje de la masa inicial. Los comprimidos con un peso de hasta 0.65 g cada uno tomar 20 comprimidos; para comprimidos con un peso superior a 0.65 g cada uno tomar 10 comprimidos. (29)

➤ **Dureza**

El ensayo de dureza un método mecánico no oficial. Hoy en día los medicamentos son sometidos y/o expuestos a manipulaciones ya sea durante el transporte, embalaje y acondicionamiento por lo tanto es importante e útil evaluar la integridad de las formas de dosificación del medicamento. (30) la dureza se realiza empleando el durómetro un equipo que ejerce una fuerza de presión sobre el comprimido con el fin de producir la ruptura por aplastamiento.

Se ha demostrado que la resistencia a la fractura está condicionada en parte por la velocidad a la cual se aplica la fuerza del durómetro. El reporte del valor promedio se expresa en kilogramo-fuerza.

CAPÍTULO IV

INTERPRETACIÓN Y RESULTADOS DE LOS ENSAYOS

4.1 ENSAYOS MECÁNICOS

4.1.1 Resultado del ensayo de Friabilidad

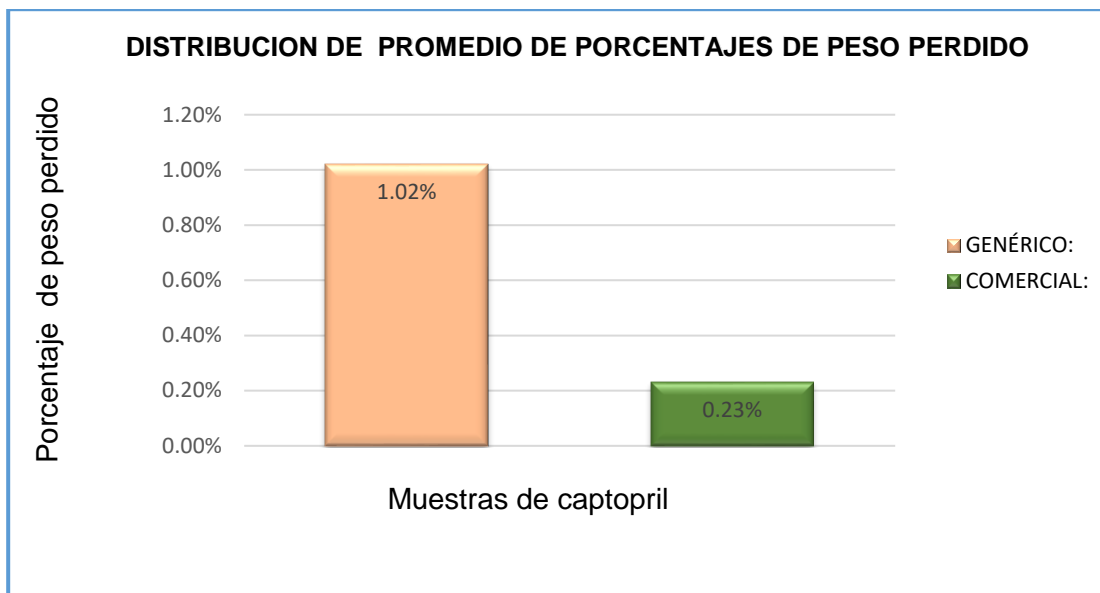
Tabla N° 10. Datos del ensayo de friabilidad del Captopril

Muestras	N° de ensayos	Peso inicial (g)	Peso inicial (g)	% de peso perdido
Medicamento genérico	E ₁	2.8376	2.8025	1.2369
	E ₂	2.8450	2.8198	0.8857
	E ₃	2.8590	2.8314	0.9354
	E ₄	2.8631	2.8235	1.3831
	E ₅	2.8542	2.8351	0.6671
promedio		2.8518	2.8225	1.0216 %
Medicamento comercial	E ₁	2.9080	2.8984	0.3301
	E ₂	2.9104	2.9055	0.1684
	E ₃	2.9075	2.9023	0.1788
	E ₄	2.9140	2.9068	0.2470
	E ₅	2.9032	2.8963	0.2376
promedio		2.9086	2.9019	0.2323 %

FUENTE: Dato experimental

Criterio de Aceptación: La Real Farmacopea Española considera aceptable 1% de peso perdido, si el peso es mayor a 1% la prueba se repite 2 veces más.

Figura N° 7. Porcentaje de peso perdido del ensayo de friabilidad del Captopril



FUENTE: Elaboración propia

Interpretación

La pérdida de masa o peso se expresa en porcentaje, considerando satisfactorio el valor obtenido para ambas muestras siendo el genérico que presenta un valor que se encuentra en el límite superior, lo cual demuestra la resistencia de los comprimidos ante esfuerzos mecánicos que son sometidos de tal manera que las tabletas lleguen hasta el paciente con un aspecto deseable, cumpliendo su efecto farmacológico con la dosis establecida.

4.1.2 Resultado del ensayo de Dureza

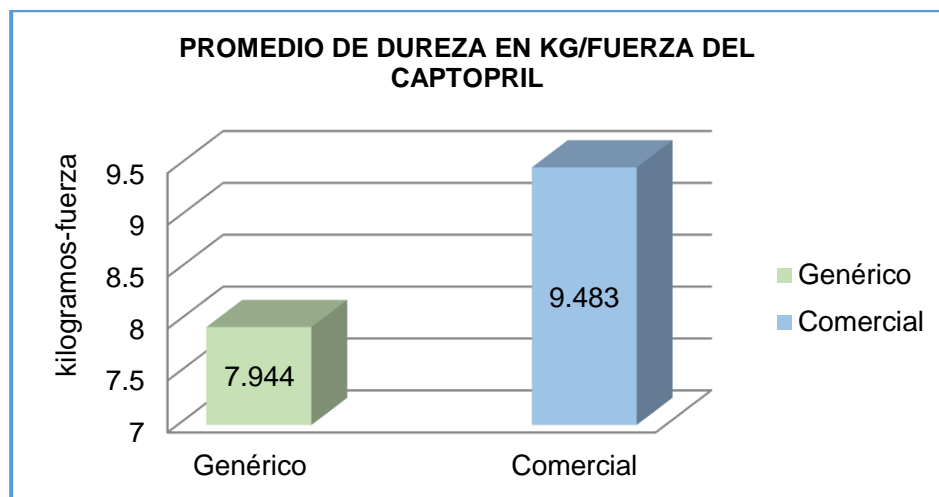
Tabla N°11 Promedio final del ensayo de dureza del Captopril

Muestras	Dureza en Kg/fuerza *
genérica	7.994
comercial	9.483

FUENTE: Dato experimentales

*Promedio de 100 comprimidos de Captopril

Figura N° 8. Promedio de dureza expresado en Kg/ fuerza del Captopril



Fuente: Elaboración propia

Interpretación

Los valores obtenidos para ambas muestras fueron obtenidas graduando la fuerza del durómetro con la finalidad de determinar la resistencia de los comprimidos ante la manipulación, transporte y uso.

4.2 ENSAYOS FÍSICOS

4.2.1 Resultado del ensayo de tiempo de Disolución

Tabla N°. 12 Porcentajes de disolución del Captopril

Muestra	% disuelto a los 20 minutos						Promedio (%)	Cumple	
	N° de comprimidos							Promedio (%)	*
	1	2	3	4	5	6			
comercial	107	112	116	116	115	114	113.3 %	sí	
genérico	116	118	108	114	101	106	110.5 %	sí	

FUENTE: Datos experimentales

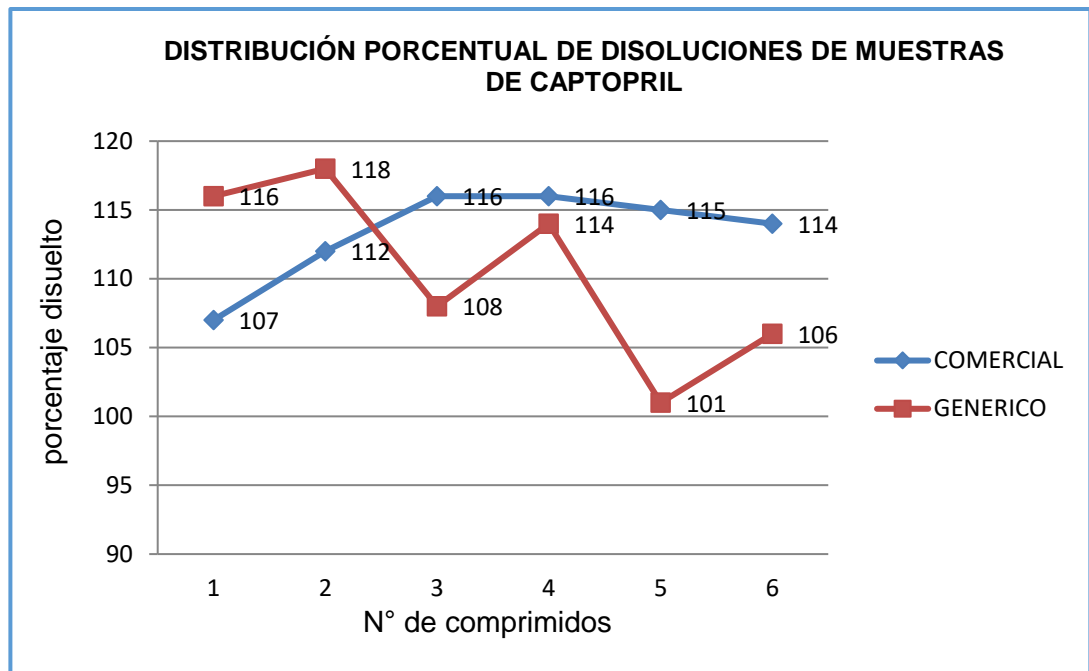
Aceptación para muestreo individual (USP 36)

Etapa	Unidades ensayadas	Criterios de aceptación
E ₁	6	Cada unidad no debe ser menor de Q +5 %

FUENTE: USP 36

*Cumple, siendo 80% (Q) cantidad de declarada de C₉H₁₅NO₃S que se disuelve en 20 minutos.

Figura N°9. Comparación del porcentaje de disolución del Captopril



FUENTE: Elaboración propia

Interpretación:

Los valores obtenidos en ambas muestras han demostrado estar dentro de los rangos establecidos que indica la Pharmacopea Americana USP 36, cada muestra obtuvieron un valor por encima (Q+5%) lo que indica que las tabletas tanto genérica como comercial tienen buena disponibilidad en ejercer su efecto farmacológico.

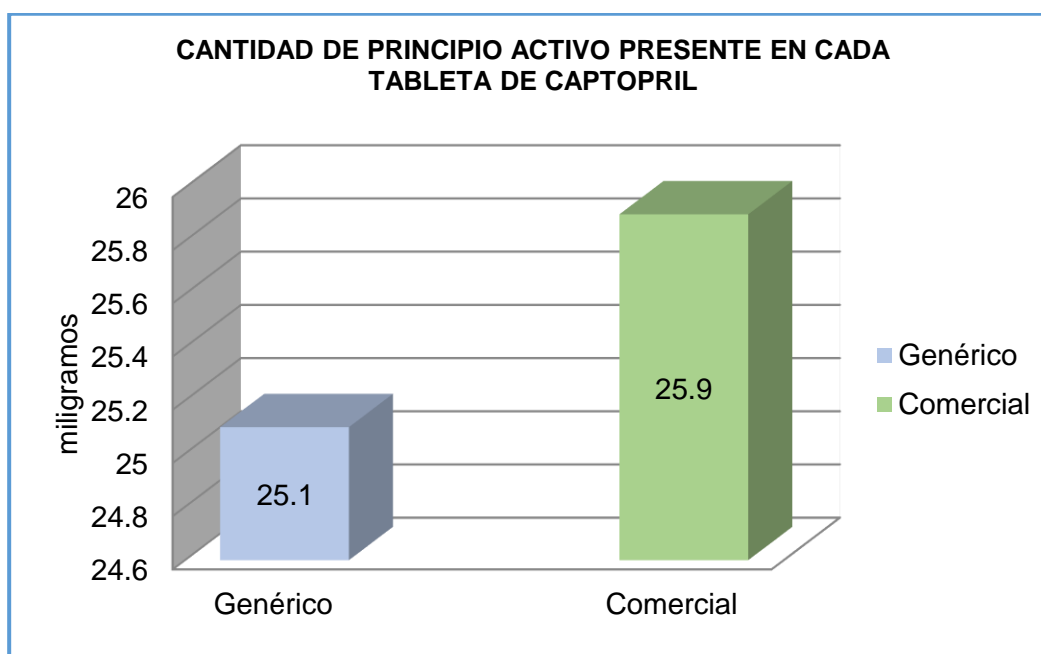
4.2.2 Resultado del ensayo de valoración de contenido

Tabla N°13 Comparación del ensayo de contenido del Captopril

Muestra	Prueba	Especificaciones (USP 36)	Método	Resultado
genérica	cuantificación	22,5 – 27,5 mg/tab (90.00 -110.0 %)	HPLC	25.1 mg/tab (100.4%)
comercial	cuantificación	22,5 – 27,5 mg/tab (90.00 -110.0 %)	HPLC	25.9 mg/tab (103.6%)

Fuente: dato experimental

Figura N°10. Distribución Comparativa del ensayo de contenido del Captopril



FUENTE: Elaboración propia

Interpretación:

En el ensayo de contenido del principio activo se obtuvieron valores que se encuentran dentro de los límites establecidos según la Pharmacopea Americana USP 36 la diferencia de ambas muestras tanto comercial como genérico es mínima, pero aun así cumplen con las especificaciones de control de calidad en ambos casos.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se realizó los ensayos fisicoquímicos de control de calidad in vitro del medicamento Captopril en su forma genérica y comercial de lotes diferentes, obtenidos en oficinas farmacéuticas. Se eligió Captopril como muestra de estudio porque es uno de los medicamentos más utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial.

- Martínez L.; Camacho M. y Gracia V. en su estudio “Evaluación in-vitro de doce marcas de ciprofloxacino que se comercializan en el mercado Mexicano” encontró que los datos que obtuvieron de friabilidad se encontraron dentro del rango, mientras que los resultados que obtuve mostraron también estar dentro del rango establecido. Sin embargo en el caso del medicamento genérico el resultado se encuentro en el límite superior.
- En el ensayo de dureza los investigadores Martínez L.; Camacho M. y Gracia V. en su estudio “Evaluación in-vitro de doce marcas de comprimidos de ciprofloxacino que se comercializan en el mercado Mexicano” mostraron que los lotes F y K dieron valores iguales al medicamento de referencia, el lote B presentó un valor menor y los lotes G y L la dureza fue mayor al medicamento de referencia, sin embargo en el presente trabajo de investigación los resultados que se obtuvieron del medicamento genérico y comercial fueron cercanos al

medicamento de referencia de los investigadores Martínez L.; Camacho M.; Gracia.

- Herrera O. y Ortiz M. en su estudio “Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica” encontró que todos los datos de valoración de contenido se encuentran dentro del rango establecido de igual manera para los investigadores Plasencia A.; Ruidías D.; Quiliche J.; Sánchez Y. en su estudio “Bioequivalencia in vitro de tabletas de propranolol 40 mg multifuente e innovador”, mientras en el presente trabajo de investigación los resultados también se encontraron dentro del rango establecido .

CONCLUSIONES

- Se determinó el grado de dureza de las tabletas de Captopril sin recubrimiento tanto genérico como comercial en ambos casos cumplieron con los estándares de control de calidad según se indica en la Real Farmacopea Española.
- Se determinó el grado de friabilidad de las tabletas de Captopril sin recubrimiento tanto genérico como comercial en ambos casos cumplieron con los estándares de control de calidad según se indica en la Real Farmacopea Española.
- Se determinó que el medicamento Captopril genérico del laboratorio MEDROCK al lado del Captopril comercial del laboratorio PERUMED cumplieron con las especificaciones y parámetros del ensayo de disolución según indica la Pharmacopea Americana USP 36.
- Se determinó que el medicamento Captopril genérico obtuvo de 100.4% de contenido y el comercial un 103.6% de contenido, ambos cumplieron con las especificaciones y parámetros de control de calidad según indica la Pharmacopea Americana USP 36.

RECOMENDACIONES

- Continuar con los ensayos de control de calidad para comprimidos entre ellos: Uniformidad de Unidades de Dosificación, desintegración, peso promedio entre otros, hacer cumplir con las normas de control de calidad.
- Realizar un estudio comparativo del ensayo de perfil de disolución con el medicamento líder, comercial y genérico del Captopril, de procedencia nacional e internacional con el fin de establecer la intercambiabilidad y bioequivalencia entre ellos.
- Realizar otras pruebas de control de calidad como: Análisis microbiano y biológico de diferentes lotes del medicamento en estudio, de los establecimientos de farmacia de procedencia dudosa de tal manera que se pueda observar las similitudes que puedan existir entre ellos.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Duran M. Farmacología para Terapeutas. Madrid; 2008.
2. Duran M. Farmacología para Terapeutas. Madrid; 2008. pág. 12
3. Remington A. Farmacia. 21^a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2005.
4. Baños J.; Albaladejo M. Principios de Farmacología Clínica. España; 2002.
5. Hernández G.; Gonzáles A.; García F.; Porras A. Tratado de Medicina Farmacéutica. Madrid: Panamericana; 2010.
6. Trillo C. Tratado de Farmacia Galénica. 2^a ed. Madrid: Luzan; 2000.
7. Cornejo L. Evaluación de las propiedades farmacotecnicas en el diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por compresión directa. [tesis]. Perú; Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.
8. Lozano C.; Córdoba D.; Córdoba M. Manual de Tecnología Farmacéutica. Madrid: Fotoletra; 2012.
9. Duran M. Farmacología para Terapeutas. Madrid; 2008. pág. 36
10. Remington A. Farmacia. 21^a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2005. pág. 36
11. Kleber G. Calificación de operación de Tableteadora Stokes del laboratorio tecnología farmacéutica de la Escuela Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH Mediante la Compresión de un Placebo. [tesis]. Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2012.

12. Baños J.; Albaladejo M. Principios de Farmacología Clínica. España; 2002. Pág. 39
13. Hernández G.; Gonzáles A.; García F.; Porras A. Tratado de Medicina Farmacéutica. Madrid: Panamericana; 2010. pág. 39
14. Remington A. Farmacia. 21ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2005. pág. 40
15. United State Pharmacopeia USP 33 NF 25. EEUU; 2003.
16. Cornejo L. Evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por compresión directa. [tesis]. Perú; Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007. Pág. 44
17. United State Pharmacopeia USP 36- NF 25. EEUU; 2007.
18. United State Pharmacopeia USP 30 NF 25. EEUU; 2003.
19. Lozano C.; Córdoba D.; Córdoba M. Manual de Tecnología Farmacéutica. Madrid: Foletra; 2012. Pág. 52
20. Rodríguez P. Diseño y Desarrollo de una Formulación por Compresión Directa para Tabletillas de Diltiazem 60mg. [tesis]. Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.
21. Saavedra I.; Iturriaga V.; Quiñones Sepúlveda L. Estudios de bioequivalencia (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos. Méd Soc. Chilena [en línea] 2011 [fecha de acceso marzo del 2014]; 52(2). URL disponible en: <http://www.captura.uchile.cl/handle/2250/108236>

22. Álvarez F.; Heredia A. Auditoria Médica y Epidemiología. 1^{ra} ed. Bogotá; 2009.
23. Mohr H. Farmacología Texto y Atlas. 6^a ed. Madrid: Panamericana; 2010.
24. López G. Farmacología En Odontología. 1^a ed. Madrid: Panamericana; 2008.
25. United State Pharmacopiea USP 36- NF 25. EEUU; 2007. Pág. 3031.
26. Velásquez L. Farmacología Básica y Clínica. 18^a ed. Madrid: Panamericana; 2008.
27. Real Farmacopea Española. 3^a ed. España; 2005.
28. Flores Santana K. Desarrollo, Control de Calidad y Comparación de una Tableta de Meloxicam con tres similares en el mercado. [tesis]. Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2012.
29. Real Farmacopea Española. 3^a ed. España; 2005. Pág.
30. Martínez T.; Camacho M.; Ivonne A.; Gracia Y.; Yolanda A.; Gracia S. et. al. Evaluación in-vitro de doce marcas de comprimidos de ciprofloxacino que se comercializan en el mercado mexicano. Rev. Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [en línea] 2010, Octubre 4 [fecha de acceso abril del 2014]; 41(4). URL disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57916060006>

ANEXOS

ANEXO N°1

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO: Estudio comparativo de las propiedades fisicoquímicas de las tabletas de Captopril de 25 mg en su forma genérica y comercial adquiridos en oficina de farmacia.

PRESENTADO POR: Quispe Quispe, Zaida

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN	VARIABLES	MÉTODO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN
<p>1.- PROBLEMA GENERAL</p> <p>¿Cuáles son los ensayos fisicoquímicos de control de calidad que realizados los laboratorios de Lima con respecto a los medicamentos de administración oral cuya forma farmacéutica es sólida?</p> <p>2.-PROBLEMAS ESPECÍFICO</p> <p>2.1 ¿Qué relación existe en los métodos oficiales y no oficiales para el control de calidad de tabletas de administración oral que se realizan en Lima?</p> <p>2.2 ¿Los medicamentos genéricos que se dispensen en oficinas farmacéuticas de la ciudad de Lima cumplirán con las mismas especificaciones de calidad según la norma sanitaria que los medicamentos comerciales?</p>	<p>1.- OBJETIVO GENERAL</p> <p>•.Evaluar las propiedades fisicoquímicas del medicamento Captopril de 25 mg del laboratorio MEDROCK y Captomed del laboratorio PERUMED, mediante ensayos de control de calidad descritos en la USP36</p> <p>2.- OBJETIVO ESPECIFICO</p> <p>2.1 Determinar del grado de dureza y friabilidad del medicamento Captopril y Captomed adquiridos en oficina de farmacia.</p> <p>2.2 Determinar el tiempo de disolución del medicamento Captopril y Captomed, adquiridos en oficina de farmacia.</p> <p>2.3 Determinar la cantidad de principio activo presente en el medicamento Captopril y Captomed, adquiridos en oficina de farmacia.</p>	<p>1.- HIPÓTESIS GENERAL</p> <p>Los ensayos de control de calidad del medicamento de Captopril de 25mg en su forma genérica y comercial muestran valores dentro del rango permisible exigido por la Norma Sanitaria.</p> <p>2.- HIPÓTESIS ESPECÍFICAS</p> <p>2.1 Los ensayos nos oficiales de dureza y friabilidad realizada en medicamentos de Captopril muestran valores dentro de los rangos permisibles exigidos por la Norma Sanitaria.</p> <p>2.2. El ensayo de disolución realizada en medicamentos de Captopril muestran valores dentro de los rangos establecidos según la USP 36.</p> <p>2.3 El ensayo de valoración de contenido realizada en medicamento de Captopril muestran valores dentro del rango establecido según la USP 36</p>	<p>1.-TIPO DE INVESTIGACIÓN</p> <p>-Descriptiva -Explorativo -Documental</p> <p>2.-NIVEL DE INVESTIGACIÓN</p> <p>-Descriptiva -Documental</p>	<p>1.-TIPO DE INVESTIGACIÓN</p> <p>-Descriptiva -Explorativo -Documental</p> <p>2.-NIVEL DE INVESTIGACIÓN</p> <p>-Descriptiva -Documental</p>	<p>1.METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>-Descriptivo -Documental -Experimental</p> <p>2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN</p> <p>La investigación se considera descriptiva y experimental por someter a las muestras a determinados ensayos de calidad.</p> <p>3.-POBLACIÓN</p> <p>600 comprimidos de Captopril de 25 mg en su forma genérica y comercial.</p>

ANEXO N° 3



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
CENPROFARMA
CENTRO DE CONTROL ANALÍTICO



PROTOCOLO DE ANÁLISIS N.º00055-CPF-2014

ORDEN DE ANÁLISIS : 002380/2014
SOLICITADO POR : **Zaida Quispe**
DIRECCIÓN : -----
MUESTRA : **CAPTOPRIL 25mg**
NÚMERO DE LOTE : 106432
CANTIDAD : 01 Caja x 100 Tabletas.
FECHA DE RECEPCIÓN : 23 de Enero del 2014
FECHA DE VENCIMIENTO : Junio, 2015

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	MÉTODOS	RESULTADOS
IDENTIFICACIÓN: CAPTOPRIL	El tiempo de retención de la muestra corresponde al tiempo de retención del estándar.	HPLC	Conforme
CUANTIFICACIÓN: CAPTOPRIL	22,5 - 27,5 mg/tab (90,0 - 110,0%)	HPLC	25,1 mg/tab (100,4%)

Lima, 10 de Febrero del 2014

.....

Mg. Mirtha Roque Alcarraz
Gerente de CENPROFARMA



F/CCA-009 R 1

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico - Lima 1 - Perú - Telf.: (511) 328-4737 Anexo 18 - Telf. (511) 328-7398 - Ap. Postal 1760 - Lima 1
 E-mail: eca@unmsm.edu.pe http://www.unmsm.edu.pe/farmacia

ANEXO N° 4



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
 (Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
CENPROFARMA
CENTRO DE CONTROL ANALÍTICO



PROTOCOLO DE ANÁLISIS N.º00054-CPF-2014

ORDEN DE ANÁLISIS : 002380/2014
SOLICITADO POR : Zaida Quispe
DIRECCIÓN : -----
MUESTRA : CAPTOMED 25mg
NÚMERO DE LOTE : 1120892
CANTIDAD : 01 Caja x 100 Tabletas
FECHA DE RECEPCIÓN : 23 de Enero del 2014
FECHA DE VENCIMIENTO : Diciembre, 2016

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	MÉTODOS	RESULTADOS
IDENTIFICACIÓN: CAPTOPRIL	El tiempo de retención de la muestra corresponde al tiempo de retención del estándar.	HPLC	Conforme
CUANTIFICACIÓN: CAPTOPRIL	22,5 - 27,5 mg/tab (90,0 – 110,0%)	HPLC	25,9 mg/tab (103,6%)

Lima, 10 de Febrero del 2014



Mg. Mirtha Roque Alcarraz
 Gerente de CENPROFARMA



F/CCA-009 R 1

“FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO”

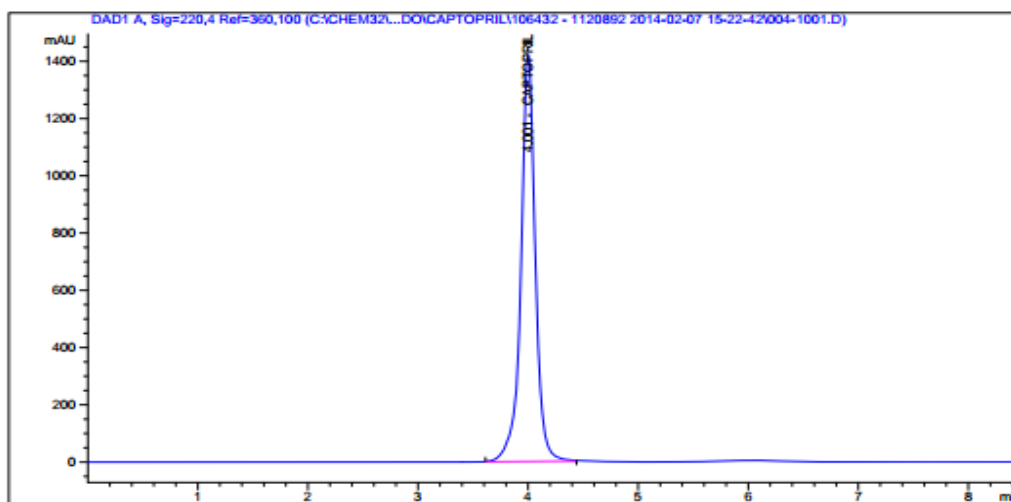
Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico - Lima 1 - Perú - Telf.: (511) 328-4737 Anexo 18 - Telf. (511) 328-7398 - Ap. Postal 1760 - Lima 1
 E-mail: cca@unmsm.edu.pe http://www.unmsm.edu.pe/farmacia

ANEXO N°5

CROMATOGRAMA DEL CAPTOPRIL GENERICO

=====

Acq. Operator	: J.ALMERCO	Seq. Line	: 10
Acq. Instrument	: CCA-CENPROFARMA	Location	: Vial 4
Injection Date	: 2/7/2014 4:51:19 PM	Inj	: 1
		Inj Volume	: 20 µl
Acq. Method	: C:\Chem32\1\DATA\2014\FEBRERO\PRODUCTO TERMINADO\CAPTOPRIL\106432 - 1120892 2014-02-07 15-22-42\CAPTOPRIL.M		
Last changed	: 2/7/2014 4:51:08 PM by J.ALMERCO (modified after loading)		
Analysis Method	: C:\CHEM32\1\DATA\2014\FEBRERO\PRODUCTO TERMINADO\CAPTOPRIL\106432 - 1120892 2014-02-07 15-22-42\CAPTOPRIL.M		
Last changed	: 2/8/2014 5:17:05 PM by J.ALMERCO		
Method Info	: CONTENIDO DE CAPTOPRIL		



=====

External Standard Report

=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Saturday, February 08, 2014 5:16:40 PM
Multiplier : 25.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig=220,4 Ref=360,100

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Amt/Area	Amount [mg/tab]	Grp	Name
4.001	BB	1.29105e4	7.76623e-5	25.06653		CAPTOPRIL
Totals :				25.06653		

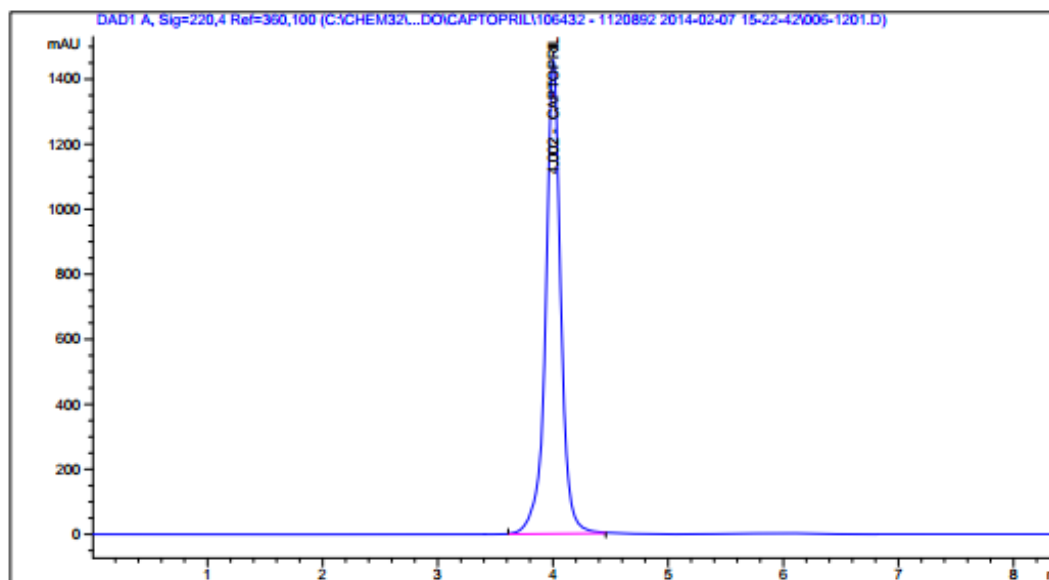
=====

*** End of Report ***

ANEXO N°6

CROMATOGRAMA DEL CAPTOPRIL COMERCIAL

```
=====
Acq. Operator   : J.ALMERCO                      Seq. Line : 12
Acq. Instrument : CCA-CENPROFARMA                Location  : Vial 6
Injection Date  : 2/7/2014 5:46:36 PM           Inj       : 1
                                                Inj Volume: 20 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\DATA\2014\FEBRERO\PRODUCTO TERMINADO\CAPTOPRIL\106432 - 1120892
                                                2014-02-07 15-22-42\CAPTOPRIL.M
Last changed    : 2/7/2014 5:46:24 PM by J.ALMERCO
                                                (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\2014\FEBRERO\PRODUCTO TERMINADO\CAPTOPRIL\106432 - 1120892
                                                2014-02-07 15-22-42\CAPTOPRIL.M
Last changed    : 2/8/2014 5:17:05 PM by J.ALMERCO
Method Info     : CONTENIDO DE CAPTOPRIL
=====
```



External Standard Report

```
Sorted By      : Signal
Calib. Data Modified : Saturday, February 08, 2014 5:16:40 PM
Multiplier     : 25.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
```

Signal 1: DAD1 A, Sig=220,4 Ref=360,100

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Amt/Area	Amount [mg/tab]	Grp	Name
4.002	BB	1.33061e4	7.76623e-5	25.83456		CAPTOPRIL

Totals : 25.83456

*** End of Report ***

ANEXO N°7

RESULTADOS DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN DEL CAPTOPRIL GENÉRICO

INS
19/12/2013 15:45:23 Page 1 of 1

INS

Varian 21-CFR-11 package active

Advanced Reads Report

Report time 19/12/2013 14:59:37
Batch name C:\Varian\Cary WinUV\Samples\CAPTODIS.BAB
Application Advanced Reads 02.50 (156)
Operator CARY\Administrator

Instrument Settings

Instrument Cary 50
Instrument version no. 3.00
Wavelength (nm) 205.0
Ordinate Mode Abs
Ave Time (sec) 1.0000
Replicates 1
Sample averaging OFF

Comments:
DISOLUCION DE CAPTOPRIL 25 MG LABORATORIO MEDROCK
LOTE:106132

Analysis

Collection time 19/12/2013 14:59:37

Sample	F Readings
ST	0.5243
ST	0.5241
ST	0.5239
ST	0.5248
ST	0.5241
D1	0.6512
D2	0.6588
D3	0.6034
D4	0.6380
D5	0.5646
D6	0.5893
ST	0.5318

Results Flags Legend

R = Repeat reading

INS

ANEXO N°8

RESULTADOS DE ENSAYO DE DISOLUCIÓN DEL CAPTOPRIL COMERCIAL

CAPTOD.ufwd

Sheet Name
Comment

13.53m

User MiguelG
Division Bioevaluation
Company INS

14 + 50.59 mg
14 + 70.12 mg

Creation date 17/12/2013 02:30 p.m.

Instrument Name V650D
Model Name V-650
Serial No. A047161150
ROM Version 1.19.00

Photometric Mode Abs
Band width(UV/Vis) 1.0 nm
Response Medium
Wavelength-1 205.0 nm
Source Change 340 nm
Light Source D2/W1
Dark Correction Off

No.	Mode	Sample Name	Comment	205.0 nm
1	Blank-1	Blanco		0.0001
2	Sample-1	ST		0.5351
3	Sample-2	ST		0.5349
4	Sample-3	ST		0.5352
5	Sample-4	ST		0.5353
6	Sample-5	ST		0.5357
7	Sample-6	D1		0.6070
8	Sample-7	D2		0.6400
9	Sample-8	D3		0.6617
10	Sample-9	D4		0.6618
11	Sample-10	D5		0.6529
12	Sample-11	D6		0.6507
13	Sample-12	ST		0.5315

Creation Miguel Grande
Review

(711) DISOLUCIÓN

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

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

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

Estándares de Referencia USP (11)—*ER Tabletas de Liberación Prolongada de Maleato de Clorfeniramina USP. ER Tabletas de Prednisona USP.* *

Cambio en la redacción:

APARATO

Aparato 1 (Aparato con Canastilla)

El aparato consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente¹; un motor; un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a $37 \pm 0,5^\circ$ y garantizan que el fluido

¹ Los materiales deben ser tales que no produzcan sorción, ni reacciones ni interferencias con la muestra en análisis.

del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad. Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico *con las siguientes dimensiones y capacidades: para 1 L de capacidad nominal, la altura es de 160 mm a 210 mm y el diámetro interno es de 98 mm a 106 mm; *para 2 L de capacidad nominal, la altura es de 280 mm a 300 mm y el diámetro interno es de 98 mm a 106 mm; y para 4 L de capacidad nominal, la altura es de 280 mm a 300 mm y el diámetro interno es de 145 mm a 155 mm.* Las paredes del vaso cilíndrico tienen un reborde en el extremo superior. Se puede utilizar una tapa si fuera necesario para minimizar la evaporación.² Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. Emplear un dispositivo para regular la velocidad con el objeto de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada *en la monografía individual,* con una aproximación de $\pm 4\%$.

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

Aparato 2 (Aparato con Paleta)

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

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

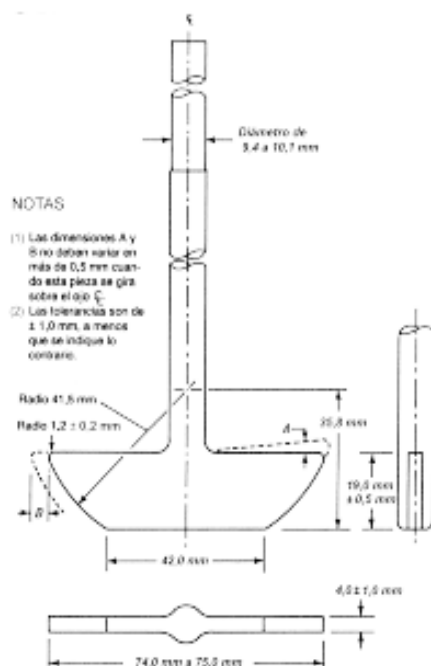


Figura 2. Elemento de Agitación de Paleta

Aparato 3 (Cilindro Oscilante)

NO ACEPTADO POR LA FARMACOEPA JAPONESA

El equipo se compone de un grupo de vasos cilíndricos de fondo plano, un grupo de cilindros oscilantes de vidrio, accesorios de un material inerte (de acero inoxidable tipo 316 o de otro material adecuado) y mallas de un material adecuado no absorbente ni reactivo, que se fijan a la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes; un motor y una transmisión que hacen oscilar los cilindros en sentido vertical dentro de los vasos y, de ser necesario, traslada los cilindros oscilantes en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos. Los vasos están parcialmente sumergidos en un baño de agua adecuado de un tamaño conveniente que permita mantener la temperatura a $37 \pm 0,5^\circ$ durante la prueba. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual el equipo está colocado, produce una cantidad importante de movimiento, agitación o vibración, que exceda la oscilación vertical suave del cilindro oscilante. Se usa un dispositivo que permite elegir la velocidad de oscilación y mantenerla a la velocidad de inmersión *especificada en cada monografía individual*, dentro de $\pm 5\%$. Es preferible emplear un aparato que permita observar las muestras y los cilindros oscilantes. Los vasos cuentan con una tapa de evaporación que permanece colocada durante la prueba. Los componentes se ajustan a las dimensiones que se indican en la Figura 3, a menos que se especifique algo diferente *en la monografía individual*.

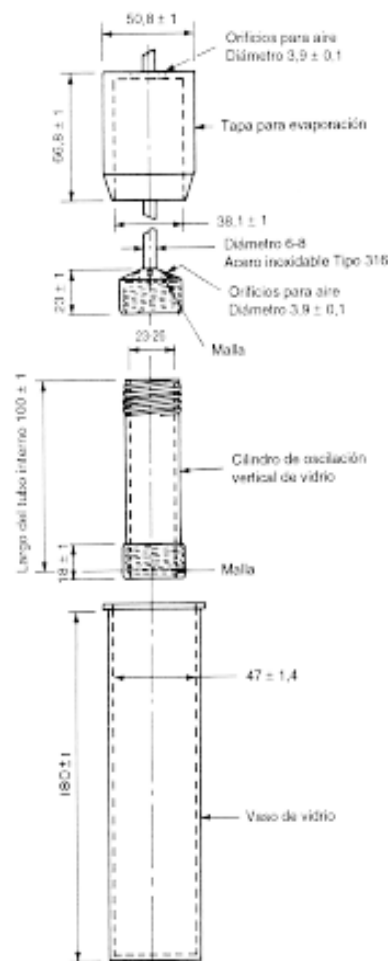


Figura 3. Aparato 3 (cilindro oscilante)

Aparato 4 (Celda de Flujo)

El equipo se compone de un depósito y una bomba para el Medio de Disolución, una celda de flujo y un baño de agua que mantiene el Medio de Disolución a $37 \pm 0,5^\circ$. Usar la celda del tamaño especificado *en la monografía individual*.

La bomba desplaza el Medio de Disolución a través de la celda de flujo en dirección ascendente. La bomba tiene un intervalo de operación de 240 mL a 960 mL por hora y las velocidades de flujo estándares son de 4 mL, 8 mL y 16 mL por minuto. La bomba debe suministrar un flujo constante ($\pm 5\%$ de la velocidad de flujo nominal); el perfil del flujo es sinusoidal con una pulsación de 120 ± 10 pulsos por minuto. *Se puede usar también una bomba no pulsátil. Los procedimientos de la prueba de disolución en los que se usa una celda de flujo deben estar caracterizados con respecto a la velocidad y a las pulsaciones.*

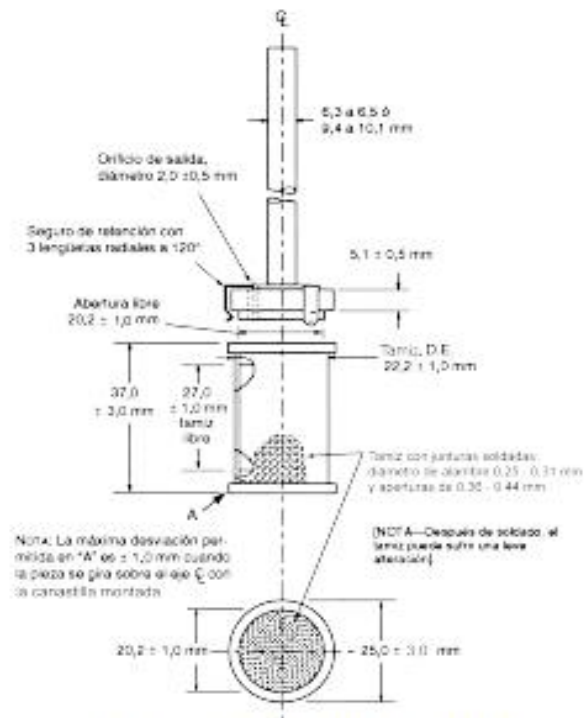


Figura 1. Elemento de Agitación de Canastilla

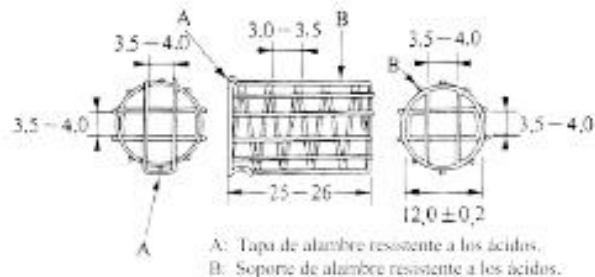


Figura 2a. Dispositivo de sumersión alternativo. Todas las dimensiones están expresadas en mm.

La celda de flujo (ver las Figuras 4 y 5), de un material transparente e inerte, está montada verticalmente con un sistema de filtro (especificado en la monografía individual) que impide que se escapen partículas no disueltas de la parte superior de la celda; el diámetro estándar de la celda se ubica entre 12 mm y 22,6 mm; la base cónica de la celda está generalmente llena de pequeñas perlas de vidrio de

aproximadamente 1 mm de diámetro y una de esas perlas, de aproximadamente 5 mm, está ubicada en el ápice para proteger el tubo de entrada del fluido; se dispone de un portatabletas (ver las Figuras 4 y 5) para colocar formas farmacéuticas especiales, por ejemplo, tabletas estratificadas. La celda se sumerge en un baño de agua y se mantiene la temperatura a $37 \pm 0,5^\circ$.

yen el volumen y la temperatura del *Medio de Disolución*, la velocidad de rotación (*Aparato 1 y Aparato 2*), velocidad de inmersión (*Aparato 3*) y velocidad de flujo del medio (*Aparato 4*).

Controlar periódicamente que el desempeño del equipo de disolución sea aceptable. *Comprobar la aptitud de un aparato individual mediante la *Prueba de Verificación del Desempeño*.

Prueba de Verificación del Desempeño, Aparatos 1 y 2—Analizar el ER Tabletas de Prednisona USP, de acuerdo con las condiciones operativas especificadas. El aparato es apto si los resultados obtenidos están dentro del intervalo aceptable que se indica en la hoja de datos técnicos específica para el lote usado y el aparato analizado.

Prueba de Verificación del Desempeño, Aparato 3—Analizar el ER Tabletas de Liberación Prolongada de Maleato de Clorfeniramina USP, de acuerdo con las condiciones operativas especificadas. El aparato es adecuado si los resultados obtenidos están dentro del intervalo aceptable que se indica en la hoja de datos técnicos específica para el lote usado.

Prueba de Verificación del Desempeño, Aparato 4—[Se incluirá más adelante.]

PROCEDIMIENTO

Aparato 1 y Aparato 2

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar el volumen indicado de *Medio de Disolución* ($\pm 1\%$) en el vaso del aparato indicado *en la monografía individual,* ensamblar el aparato, equilibrar el *Medio de Disolución* a $37 \pm 0,5^\circ$ y quitar el termómetro. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y poner el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada *en la monografía individual.* Dentro del intervalo de tiempo especificado, o a cada tiempo especificado, retirar una muestra de una zona equidistante entre la superficie del *Medio de Disolución* y la ~~parte superior de la canastilla o aspa~~ rotatoria que no esté a menos de 1 cm de la pared del vaso. [NOTA—Si se indica tomar más de una muestra, reemplazar las alícuotas tomadas para el análisis por volúmenes iguales de *Medio de Disolución* nuevo a 37° o, si se demuestra que no es necesario reemplazar el medio, corregir el cálculo por el cambio de volumen. Mantener el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y verificar la temperatura de la mezcla en análisis con una frecuencia adecuada.] Realizar el análisis *según se indica en la monografía individual,* empleando un método de análisis adecuado.³ Repetir la prueba con otras unidades de la forma farmacéutica.

Si se emplean equipos automáticos para muestreo o si se introducen otras modificaciones en el aparato, es necesario verificar que los resultados obtenidos con el aparato modificado son equivalentes a los obtenidos con el aparato estándar descrito en este capítulo general.

Medio de Disolución—Emplear un medio de disolución adecuado. Emplear el disolvente especificado *en la monografía individual.* El volumen especificado se refiere a mediciones realizadas entre 20° y 25° . Si el *Medio de Disolución* es una solución amortiguada, ajustar el pH al valor indicado con una aproximación de 0,05 unidades respecto del pH indicado *en la monografía individual.* [NOTA—Los gases disueltos pueden causar la formación de burbujas que pueden alterar los resultados de la prueba. Si los gases disueltos

³ Filtrar las muestras de prueba inmediatamente después de tomarlas, salvo que se demuestre que la filtración no es necesaria. Usar un filtro inerte que no adsorba el ingrediente activo y que no contenga sustancias extraíbles que pudieran interferir en el análisis.

interfieren con los resultados de la disolución, eliminarlos antes de iniciar las pruebas.⁴

Tiempo—Cuando se especifica un solo tiempo, la prueba se puede concluir en un período más corto, siempre y cuando se cumpla el requisito de cantidad mínima disuelta. Tomar las muestras sólo en los tiempos indicados con una tolerancia de $\pm 2\%$.

***Procedimiento para una Muestra Combinada para Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata**—Usar este procedimiento cuando se especifica un *Procedimiento para una Muestra Combinada* en la monografía individual. Proceder según se indica en *Procedimiento para Aparato 1 y Aparato 2* en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata*. Combinar volúmenes iguales de soluciones filtradas de las seis o doce muestras individuales tomadas y emplear la muestra combinada como la muestra de prueba. Determinar la cantidad promedio del ingrediente activo disuelto en la muestra combinada.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

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

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

Tiempo—Los tiempos de prueba, que generalmente son tres, se expresan en horas.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

NO ACEPTADO POR LA FARMACOEPA JAPONESA

Emplear el *Método A* o el *Método B* y el aparato especificado *en la monografía individual.* Todos los tiempos de prueba especificados deben cumplirse con una tolerancia de $\pm 2\%$, a menos que se especifique algo diferente.

Método A—

Procedimiento *(a menos que se indique algo diferente en la monografía individual).*

ETAPA ÁCIDA—Colocar 750 mL de ácido clorhídrico 0,1 N en el vaso y ensamblar el aparato. Dejar que el medio se equilibre a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ$. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, cubrir el vaso y poner en funcionamiento el aparato a la velocidad especificada *en la monografía.*

Después de funcionar 2 horas con ácido clorhídrico 0,1 N, retirar una alícuota del líquido y proceder de inmediato según se indica para la *Etapa Amortiguada*.

Realizar un análisis de la alícuota empleando un método de valoración adecuado. *El procedimiento se especifica en la monografía individual.*

ETAPA AMORTIGUADA—[NOTA—Completar el agregado de la solución amortiguadora y ajuste de pH dentro de los 5 minutos.]

Con el aparato en funcionamiento a la velocidad indicada *en la monografía,* agregar 250 mL de fosfato tribásico de sodio 0,20 M previamente equilibrado a $37 \pm 0,5^\circ$ al líquido del vaso. Ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de $6,8 \pm 0,05$. Dejar el aparato funcionando durante 45 minutos o durante el tiempo especificado *en la monografía individual.* Al finalizar ese período, retirar una alícuota del líquido y efectuar el análisis empleando un método de valoración adecuado. *El procedimiento se especifica en la monografía individual. La

⁴ Un método para eliminar los gases es el siguiente: Calentar el medio, mezclando suavemente, hasta aproximadamente 41° ; inmediatamente filtrar al vacío utilizando un filtro con un tamaño de poro de $0,45 \mu\text{m}$ o menor, mezclando vigorosamente y continuar mezclando al vacío durante aproximadamente 5 minutos. También se puede emplear otra técnica de desgasificación validada para eliminar los gases disueltos.

INTERPRETACIÓN

Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata

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

Tabla de Aceptación 1

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

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

Tabla de Aceptación para una Muestra Combinada

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

Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada

A menos que se especifique algo diferente *en la monografía individual,* se cumplen los requisitos si las cantidades

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

Tabla de Aceptación 2

Nivel	Nº de Unidades Analizadas	Criterios
L_1	6	Ningún valor individual se encuentra fuera de los intervalos especificados y, en el momento final de la prueba, ningún valor individual es menor que la cantidad especificada.
L_2	6	El valor promedio de las 12 unidades ($L_1 + L_2$) se encuentra dentro de cada intervalo especificado y no es menor que la cantidad especificada en el momento final de la prueba; ningún valor representa más del 10%, del contenido declarado, fuera de los intervalos especificados; y ningún valor representa más del 10%, del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba.
L_3	12	El valor promedio de las 24 unidades ($L_1 + L_2 + L_3$) se encuentra dentro de los intervalos especificados y no es menor que la cantidad especificada en el momento final de la prueba; no más de 2 de las 24 unidades presentan más del 10%, del contenido declarado, fuera de los intervalos especificados; no más de 2 de las 24 unidades presentan más del 10%, del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba; y ninguna de las unidades presenta más del 20% del contenido declarado fuera de cada uno de los intervalos especificados ni presenta más del 20% del contenido declarado por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba.

Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada

NO ACEPTADO POR LA FARMACOPEA JAPONESA

Etapa Ácida—A menos que se especifique algo diferente *en la monografía individual,* se cumplen los requisitos de esta parte de la prueba si las cantidades, basadas en el porcentaje de contenido declarado, de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades analizadas, se ajustan a la *Tabla de Aceptación 3*. Continuar con todos los niveles de prueba a menos que los resultados de las etapas amortiguada y ácida se ajusten en un nivel previo.

CROMATOGRAFIA

y los disolventes. Detener el flujo de helio, calentar aproximadamente a 340° durante 4 horas; luego reducir el calentamiento a una temperatura de 250° y acondicionar con flujo de helio hasta lograr la estabilidad.

La mayoría de los fármacos son moléculas polares reactivas. Una cromatografía exitosa puede requerir la conversión del fármaco en un derivado menos polar y más volátil mediante el tratamiento de grupos reactivos con reactivos apropiados. Los agentes sililantes son utilizados ampliamente para este fin y se consiguen con facilidad.

Las valoraciones requieren la comparación cuantitativa de un cromatograma con otro. Una fuente importante de error es la imposibilidad de reproducir la cantidad de muestra inyectada, en particular cuando se hacen inyecciones manuales con una jeringa. A fin de que la variabilidad pueda reducirse al mínimo, se agrega un estándar interno, un compuesto no interferente presente en la misma concentración en las soluciones de prueba y estándar. El cociente entre la respuesta del analito y la del estándar interno se compara entre los cromatogramas. Cuando el estándar interno es químicamente similar a la sustancia que se desea determinar, existe también una compensación por variaciones menores en las características de la columna y del detector. En algunos casos, el estándar interno puede agregarse en el proceso de preparación de la muestra, antes de la cromatografía de gases, para controlar otros aspectos cuantitativos de la valoración. Los inyectores automáticos mejoran enormemente la reproducibilidad de las inyecciones de muestra y reducen la necesidad de estándares internos.

Muchas monografías requieren que ciertos requisitos de aptitud del sistema se cumplan antes de analizar las muestras (ver *Aptitud del Sistema e Interpretación de Cromatogramas*).

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA PRESIÓN

La cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés), a veces llamada cromatografía de líquidos de alta resolución, es una técnica de separación basada en una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida. Las separaciones se logran por procesos de partición, adsorción o intercambio iónico, según el tipo de fase estacionaria empleada. La HPLC tiene ventajas distintivas sobre la cromatografía de gases para el análisis de compuestos orgánicos. Los compuestos que se van a analizar se disuelven en un disolvente adecuado y la mayoría de las separaciones tienen lugar a temperatura ambiente. Por lo tanto, la mayoría de los fármacos, aun siendo compuestos no volátiles, o termicamente inestables, pueden cromatografiarse sin descomposición o sin necesidad de hacer derivados volátiles. La mayoría de los análisis farmacéuticos se basan en la cromatografía de partición y se completan dentro de los 30 minutos.

Como en la cromatografía de gases, el tiempo de elución de un compuesto puede ser descrito por su factor de capacidad, K' (ver *Glosario de Símbolos*), que depende de la naturaleza química del analito, la composición y la velocidad de flujo de la fase móvil y la composición y el área de la fase estacionaria. La longitud de la columna es un parámetro determinante de la resolución. Sólo los compuestos que tienen diferentes factores de capacidad pueden ser separados por HPLC.

Aparato.—Un cromatógrafo de líquidos consta de un recipiente que contiene la fase móvil, una bomba para forzar el paso de la fase móvil a través del sistema a alta presión, un inyector para introducir la muestra en la fase móvil, una columna cromatográfica, un detector y un dispositivo de recolección de datos como, por ejemplo, una computadora, un integrador o un registrador. Las columnas cortas de diámetro interior pequeño que contienen un relleno denso de partículas de fase estacionaria permiten un intercambio rápido de los compuestos entre la fase móvil y la fase estacionaria. Además de recibir y reproducir las señales enviadas por el detector, las computadoras se emplean para controlar las operaciones y los parámetros cromatográficos y permiten períodos largos de operación sin necesidad de supervisión.

Sistemas de Bombeo.—Los sistemas de bombeo de HPLC administran cantidades exactas de fase móvil desde los recipientes hasta la columna mediante una tubería y uniones adecuadas para altas presiones. Los sistemas modernos constan de una o varias bombas reguladoras controladas por computadora que pueden

programarse para variar la relación entre los componentes de la fase móvil, según se requiera para la cromatografía en gradiente, o para mezclar la fase móvil en corridas isocráticas (es decir, fases móviles que tienen una composición fija de disolventes). Sin embargo, la proporción de los ingredientes en las fases móviles isocráticas mezcladas previamente puede ser controlada con mayor exactitud que en las suministradas por la mayoría de los sistemas de bombeo. Las presiones operativas son típicamente de hasta 5000 psi o más, con velocidades de flujo de hasta aproximadamente 10 ml por minuto. Las bombas empleadas para el análisis cuantitativo deben construirse con materiales inertes a los componentes corrosivos de la fase móvil y ser capaces de bombear la fase móvil a una velocidad constante, con fluctuaciones mínimas, durante períodos de tiempo prolongados.

Inyectores.—Después de ser disueltos en la fase móvil u otra solución apropiada, los compuestos que se van a cromatografiar se inyectan en la fase móvil, ya sea manualmente usando jeringas o inyectores de espiral o automáticamente mediante el uso de inyectores automáticos. Estos últimos constan de un carrusel o una gradilla para sostener los viales de muestra cuya parte superior se encuentra tapada con un septo o un tapón perforable y un dispositivo de inyección para transferir la muestra desde los viales a un espiral conectado al cromatógrafo. Algunos inyectores automáticos pueden programarse para controlar el volumen de muestreo, el número de inyecciones y los ciclos de enjuague del espiral, el intervalo entre las inyecciones y otras variables operativas.

Se puede emplear una jeringa para la inyección manual de las muestras a través de un septo cuando las presiones en la parte superior de la columna sean menores de 70 atmósferas (aproximadamente 1000 psi). Con presiones mayores, es indispensable utilizar una válvula de inyección. Algunos sistemas de válvula poseen un espiral calibrado que se llena con solución de muestra para transferirla a la columna en la fase móvil. En otros sistemas, la solución de muestra se transfiere a una cavidad por medio de una jeringa y luego se transfiere a la fase móvil.

Columnas.—Para la mayoría de los análisis farmacéuticos, la separación se logra por la partición de los compuestos presentes en la solución de prueba entre la fase móvil y la estacionaria. Los sistemas que constan de fases estacionarias polares y fases móviles no polares se describen como de fase normal, mientras que, por el contrario, cuando se emplean fases móviles polares y fases estacionarias no polares se denomina cromatografía en fase reversa. La cromatografía de partición casi siempre se emplea para compuestos solubles en hidrocarburos de peso molecular menor de 1000. La afinidad de un compuesto por la fase estacionaria, y por consiguiente su tiempo de retención en la columna, se controla mediante una fase móvil más o menos polar. La polaridad de la fase móvil se puede variar mediante el agregado de un segundo y, a veces, un tercer o hasta un cuarto componente.

Las fases estacionarias para la cromatografía de líquidos en fase reversa moderna constan normalmente de una fase orgánica químicamente unida a sílice u otros materiales. Las partículas son generalmente de 3 μ m a 10 μ m de diámetro, pero los tamaños pueden llegar hasta 50 μ m o más para las columnas preparativas. Las partículas pequeñas recubiertas con una capa delgada de fase orgánica proporcionan una baja resistencia a la transferencia de masa y, por lo tanto, se obtiene una transferencia rápida de los compuestos entre la fase estacionaria y la móvil. La polaridad de la columna depende de la polaridad de los grupos funcionales unidos, que varía desde el octadecilsilano relativamente no polar a grupos nitrilo muy polares. Las fases estacionarias líquidas no unidas deben ser en gran medida inmiscibles con la fase móvil. Aun así, generalmente es necesario saturar previamente la fase móvil con fase estacionaria para impedir la redisolución de la fase estacionaria de la columna. Las fases estacionarias poliméricas recubiertas sobre el soporte son más duraderas.

Por lo general, las columnas empleadas para las separaciones analíticas tienen diámetros internos de 2 mm a 5 mm; para la cromatografía preparativa se emplean columnas de diámetros más grandes. Las columnas pueden calentarse para proporcionar separaciones más eficaces, pero rara vez se las utiliza a temperaturas por encima de los 60° debido a la potencial degradación de la fase estacionaria o a la volatilidad de la fase móvil. A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, las columnas se emplean a temperatura ambiente.

La cromatografía de intercambio iónico se emplea para separar compuestos ionizables y solubles en agua con un peso molecular menor de 1500. Las fases estacionarias son generalmente resinas orgánicas sintéticas; las resinas de intercambio catiónico contienen sitios activos con carga negativa y se emplean para separar sustancias básicas, como por ejemplo las aminas, mientras que las resinas de intercambio aniónico tienen sitios activos con carga positiva para la separación de compuestos con grupos con carga negativa, como los grupos fosfato, sulfonato o carboxilato. Los compuestos iónicos o ionizables hidrosolubles son atraídos hacia las resinas y las diferencias en la afinidad producen la separación cromatográfica. El pH de la fase móvil, la temperatura, el tipo de ión, la concentración iónica y los modificadores orgánicos influyen en el equilibrio; estas variables pueden ajustarse para obtener el grado deseado de separación.

En la cromatografía de exclusión por tamaño, las columnas están rellenas con una fase estacionaria porosa. Las moléculas de los compuestos cromatografiados se filtran de acuerdo con el tamaño. Las que son demasiado grandes para pasar por los poros pasan a través de la columna sin ser retenidas. Las moléculas más pequeñas se introducen en los poros y se retienen más a medida que el tamaño molecular disminuye. Estas columnas se emplean comúnmente para medir la agregación y la degradación de macromoléculas (ver el apartado *Cromatografía de Exclusión por Tamaño*).

Detectores—Muchos métodos farmacéuticos de HPLC requieren el uso de detectores espectrofotométricos. Este tipo de detector consta de una celda de flujo colocada en el extremo de la columna. Un haz de radiación UV pasa a través de la celda de flujo y se introduce en el detector. A medida que los compuestos eluyen de la columna, pasan a través de la celda y absorben la radiación, lo que da lugar a cambios cuantificables en el nivel de energía.

Pueden obtenerse con facilidad detectores de longitud de onda fija, variable y múltiple. Los detectores de longitud de onda fija operan a una sola longitud de onda, habitualmente a 254 nm, emitida por una lámpara de mercurio de baja presión. Los detectores de longitud de onda variable contienen una fuente de luz continua, como una lámpara de deuterio o de xenón de alta presión y un monocromador o un filtro de interferencia para generar radiación monocromática a una longitud de onda seleccionada por el operador. Se debe controlar la exactitud de la longitud de onda de un detector de longitud de onda variable equipado con un monocromador mediante el procedimiento recomendado por el fabricante; si las longitudes de onda difieren en más de 3 nm de los valores correctos, se indica una recalibración del instrumento. Los detectores modernos de longitud de onda variable pueden programarse para cambiar la longitud de onda mientras un análisis está en curso. Los detectores de longitud de onda múltiple miden la absorbancia a dos o más longitudes de onda simultáneamente. En los detectores múltiples de red de diodos, la radiación continua se hace pasar a través de la celda de la muestra, luego la radiación se resuelve en las longitudes de onda que la constituyen, que son detectadas una por una mediante la red de fotodiodos. Estos detectores adquieren los datos de absorbancia a lo largo del intervalo total UV-visible y, por lo tanto, proporcionan al analista cromatogramas a múltiples longitudes de onda seleccionadas y espectros de los picos eluidos. Los detectores de red de diodos tienen, por lo general, menor relación señal-ruido que los detectores de longitud de onda fija o variable y, por lo tanto, son menos aptos para el análisis de compuestos presentes a concentraciones bajas.

Los detectores de refractometría diferencial miden la diferencia entre el índice de refracción de la fase móvil sola y el de la fase móvil que contiene los compuestos cromatografiados a medida que salen de la columna. Los detectores de índice de refracción se emplean para detectar compuestos que no absorben radiación UV, pero son menos sensibles que los detectores UV. Son sensibles a pequeños cambios en la composición del disolvente, la velocidad de flujo y la temperatura, de modo que puede ser necesaria una columna de referencia para obtener una línea base satisfactoria.

Los detectores fluorométricos son sensibles a los compuestos que son inherentemente fluorescentes o que pueden convertirse en derivados fluorescentes mediante la transformación química del compuesto o mediante el acoplamiento de reactivos fluorescentes con grupos funcionales específicos. Si se requiere derivatización, ésta puede hacerse antes de la separación cromatográfica o, alternativamente, el reactivo puede introducirse en la fase móvil justo antes de su entrada al detector.

Los detectores electroquímicos potenciométricos, voltamétricos o polarográficos son útiles para la cuantificación de las especies que pueden oxidarse o reducirse en un electrodo de trabajo. Estos detectores son selectivos, sensibles y confiables, pero requieren que las fases móviles estén libres de oxígeno disuelto y de iones metálicos reducibles. Debe emplearse una bomba sin pulso y debe asegurarse de que el pH, la fuerza iónica y la temperatura de la fase móvil permanezcan constantes. Los electrodos de trabajo son propensos a la contaminación por productos de reacción con las consiguientes variaciones en las respuestas.

Los detectores electroquímicos con electrodos de pasta de carbono pueden emplearse ventajosamente para medir cantidades en el orden de los nanogramos de compuestos fácilmente oxidables, en particular, fenoles y catecoles.

Se continúan desarrollando nuevos detectores en un intento de superar las deficiencias de los que se utilizan actualmente.

Dispositivos de Recolección de Datos—Las estaciones de datos modernas reciben y almacenan la señal de los detectores e imprimen el cromatograma completo con las alturas y las áreas de los picos, la identificación de la muestra y las variables del método. Se emplean también para programar la cromatografía de líquidos, controlando la mayoría de las variables y proporcionando períodos largos de operación sin necesidad de supervisión.

Los datos también pueden recolectarse para ser medidos manualmente en registradores sencillos o en integradores independientes, que varían en complejidad desde los que proporcionan una copia impresa de las áreas de los picos a los que proporcionan cromatogramas con las áreas y las alturas de los picos calculadas y almacenan datos para un posible reprocesamiento posterior.

Procedimiento—La composición de la fase móvil influye significativamente en el desempeño cromatográfico y en la resolución de los compuestos de la mezcla que se está cromatografiando. Para el trabajo cuantitativo exacto deben emplearse reactivos de alta pureza y disolventes orgánicos de "grado HPLC". El agua de calidad adecuada debe tener una conductividad baja y una absorción UV baja, adecuadas para el uso previsto.

Los reactivos utilizados con tipos especiales de detectores (por ejemplo, espectrómetro de masas, electroquímico) pueden requerir que se establezcan tolerancias adicionales para especies que puedan interferir. La composición de la fase móvil ejerce un efecto mucho mayor que la temperatura en el factor de capacidad, *k'*.

En la cromatografía de partición, el coeficiente de partición y en consecuencia la separación, se pueden cambiar mediante el agregado de otro componente a la fase móvil. En la cromatografía de intercambio iónico, el pH y la fuerza iónica, así como los cambios en la composición de la fase móvil, afectan a los factores de capacidad. La técnica de cambiar continuamente la composición del disolvente durante la corrida cromatográfica se llama elución en gradiente o programación del disolvente. Se utiliza algunas veces para cromatografiar mezclas complejas de componentes que difieren enormemente en sus factores de capacidad. Los detectores que son sensibles al cambio en la composición del disolvente, como el detector de refractometría diferencial, son más difíciles de emplear con la técnica de elución en gradiente.

El detector debe tener un rango dinámico lineal amplio y los compuestos que se miden deben resolverse de cualquier sustancia que interfiera. El intervalo dinámico lineal de un compuesto es el intervalo en el que la respuesta de la señal del detector es directamente proporcional a la cantidad del compuesto. Para una máxima flexibilidad en el trabajo cuantitativo, este intervalo debe ser aproximadamente de tres órdenes de magnitud. Los sistemas de HPLC se calibran graficando las respuestas de los picos en función de concentraciones conocidas de un estándar de referencia, empleando un procedimiento de estandarización externa o interna.

Se obtienen resultados cuantitativos confiables mediante la calibración externa si se emplean inyectores automáticos o muestreadores automáticos. Este método incluye la comparación directa de las respuestas de los picos obtenidos al cromatografiar, por separado, la solución estándar y la solución de prueba. Si se debe emplear la inyección con jeringa, la cual es irreproducible a las altas presiones involucradas, se obtienen mejores resultados cuantitativos mediante el procedimiento de calibración interna donde una cantidad conocida de un compuesto no interferente, el estándar interno, se agrega a la solución de muestra y a la solución del estándar de referencia, y se comparan los cocientes entre las respuestas de los picos del fármaco y del estándar interno.

Debido a las variaciones normales en el equipo, los suministros y las técnicas, se requiere una prueba de aptitud del sistema para asegurarse de que un sistema operativo dado pueda ser aplicable de manera general. Las características principales de las pruebas de aptitud del sistema se describen más adelante.

Para obtener información sobre la interpretación de los resultados, ver el apartado *Interpretación de Cromatogramas*.

Cromatografía de Exclusión por Tamaño

La cromatografía de exclusión por tamaño es una técnica de cromatografía líquida de alta presión que separa las moléculas en solución de acuerdo a su tamaño. Los métodos de cromatografía de exclusión por tamaño se dividen en métodos cromatográficos de permeación de geles, que utilizan fases móviles orgánicas no polares y rellenos hidrófilos, y métodos cromatográficos por filtración de geles que utilizan fases móviles acuosas y rellenos hidrófobos. La muestra se introduce en una columna rellena con un gel o con material de relleno de partículas porosas y es transportada por la fase móvil a través de la columna. La separación por tamaños se realiza por el intercambio repetido de las moléculas de soluto entre el disolvente de la fase móvil y el mismo disolvente en la fase líquida estacionaria que se encuentra dentro de los poros del material de relleno. El intervalo de tamaño de los poros del material de relleno determina el intervalo de tamaño molecular en el que tiene lugar la separación.

Las moléculas que son lo suficientemente pequeñas para penetrar en todos los espacios de los poros eluyen al volumen de permeación total, V_p . Por otra parte, las moléculas que son aparentemente más grandes que el tamaño máximo de poro del material de relleno, migran a lo largo de la columna a través de los espacios entre las partículas del material de relleno sin quedar retenidas y eluyen al volumen de exclusión, V_o (volumen muerto). La separación conforme al tamaño molecular ocurre entre el volumen de exclusión y el volumen total de permeación y la separación útil normalmente tiene lugar en los primeros dos tercios de este intervalo.

Aparato—Los componentes del cromatógrafo se describen en *Cromatografía de Líquidos de Alta Presión*.

Columna—Si fuera necesario, se controla la temperatura de la columna. Está rellena con un material de separación que tiene una capacidad de fraccionamiento dentro del intervalo correspondiente de tamaños moleculares y a través del cual pasa el eluyente a una velocidad constante. Por lo general, uno de los extremos de la columna está equipado con un dispositivo adecuado para aplicar la muestra, como por ejemplo un adaptador de flujo, una jeringa a través de un septo o una válvula de inyección y también puede estar conectada a una bomba adecuada para controlar el flujo del eluyente. Alternativamente, se puede aplicar la muestra directamente sobre la superficie del lecho o, si la muestra fuera más densa que el eluyente, se puede depositar formando una capa debajo del eluyente. El material de relleno puede ser un soporte blando tal como por ejemplo un gel hinchado o un soporte rígido constituido por materiales como por ejemplo vidrio, sílice o un polímero orgánico entrecruzado compatible con el disolvente. En general, los soportes rígidos requieren un sistema de presurización, que produce separaciones más rápidas. La fase móvil se elige de acuerdo con el tipo de muestra, el medio de separación y el método de detección.

Detector—Por lo general, la salida de la columna se conecta a un detector adecuado equipado con un registrador automático que permita controlar las concentraciones relativas de los componentes de la muestra ya separados. Por lo general, los detectores se basan en propiedades luminescentes, refractométricas o fotométricas (ver *Detectores en Cromatografía de Líquidos de Alta Presión*). Si fuera necesario, se puede conectar un recolector automático de fracciones.

Procedimiento—Antes de llevar a cabo la separación, tratar el material de relleno y rellenar la columna según se describe en la monografía individual o conforme a las instrucciones del fabricante. En aquellos casos en que sea necesario, los procedimientos para verificar la aptitud del sistema se describen en la monografía individual. La eficiencia de la columna puede evaluarse a partir del número de platos teóricos, N (ver el apartado *Interpretación de*

Cromatogramas). Las características de elución de un compuesto en una columna determinada se pueden describir mediante el coeficiente de distribución, K_D , que se calcula por la fórmula:

$$(V_T - V_o)/(V_T - V_o)$$

en donde V_o , V_T y V_i son los volúmenes de retención del componente no retenido, del componente que tiene acceso total a todos los poros del soporte y del compuesto en análisis, respectivamente. Cada volumen de retención se mide desde el momento de la aplicación hasta el momento de pico máximo.

Determinación de la Composición Relativa de los Componentes en la Mezcla—Llevar a cabo la separación, según se indica en la monografía individual. Controlar continuamente la elución de los componentes y medir las áreas de los picos correspondientes. Si todos los componentes en análisis muestran respuestas equivalentes a las propiedades fisicoquímicas que se controlan (por ejemplo, si muestran una absorptividad correspondiente), calcular la cantidad relativa de cada componente dividiendo el área del pico respectivo por la suma de las áreas de los picos de todos los componentes en análisis. Si las respuestas a la propiedad usada para la detección de los componentes en análisis no fueran equivalentes, calcular el contenido empleando curvas de calibración obtenidas a partir del procedimiento de calibración especificado en la monografía individual.

Determinación de Pesos Moleculares—La cromatografía de exclusión por tamaño se emplea para determinar los pesos moleculares de los componentes en análisis por comparación con estándares de calibración que se especifican en la monografía individual. Graficar los volúmenes de retención de los estándares de calibración en función del logaritmo de sus pesos moleculares. Trazar la línea recta que mejor se ajuste a los puntos graficados dentro de los límites de exclusión y de permeación total para el medio de separación en particular. Los pesos moleculares de los componentes en análisis se estiman a partir de la curva de calibración. Esta calibración es válida solamente para el sistema disolvente-soluto macromolecular específico utilizado y bajo las condiciones experimentales especificadas.

Determinación de la Distribución de Pesos Moleculares en Polímeros—Los materiales empleados para la calibración y los métodos para la determinación de la distribución de los pesos moleculares de los polímeros se especifican en cada monografía individual. Sin embargo, la comparación entre muestras es válida solamente para resultados obtenidos bajo condiciones experimentales idénticas.

INTERPRETACIÓN DE CROMATOGRAMAS

La *Figura 1* representa una separación cromatográfica típica de dos sustancias, 1 y 2, donde t_1 y t_2 son los tiempos de retención respectivos; y h , $h/2$, y $W_{h/2}$ son la altura, la mitad de la altura y el ancho a la mitad de la altura, respectivamente, para el pico 1. W_1 y W_2 son los anchos respectivos de los picos 1 y 2 en la línea base. Los picos de aire son una característica de los cromatogramas de gases y corresponden al frente de la fase móvil en la cromatografía de líquidos.

Los tiempos de retención cromatográficos son característicos de los compuestos que representan, pero no son únicos. La coincidencia de los tiempos de retención de una sustancia de prueba y una sustancia de referencia puede emplearse como una característica en la construcción de un perfil de identidad, pero es insuficiente por sí misma para establecer la identidad. Los tiempos de retención absolutos de un compuesto dado varían de un cromatograma al siguiente. Dado que en la mayoría de los procedimientos no es necesario identificar un pico no retenido, las comparaciones se hacen generalmente en términos de tiempos de retención relativos, R_r :

$$R_r = \frac{t_2}{t_1}$$

en donde t_2 y t_1 son los tiempos de retención, medidos a partir del tiempo de inyección de las sustancias de prueba y de referencia,

MONOGRAFÍA FARMACOPEICA

USP 36

Monografías Oficiales / Captopril 3031

de los picos obtenidos a partir de la *Preparación de valoración* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

Captopril, Tabletas

» Las Tabletas de Captopril contienen no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de captopril ($C_9H_{15}NO_3$).

Invasado y almacenamiento—Conservar en envases impermeables.

Estándares de referencia USP (11)—

ER Captopril USP

ER Disulfuro de Captopril USP

Prueba de identificación por cromatografía en capa delgada (201)—

Solución de prueba—Transferir una porción de Tabletas pulverizadas, que equivalga aproximadamente a 100 mg de captopril, a un matraz Erlenmeyer. Agregar 25 mL de metanol, revolver durante 30 minutos usando un mezclador magnético y centrifugar. Emplear el sobrenadante transparente.

Solución estándar: 4 mg por mL, en metanol.

Volumen de aplicación: 50 μ L, en bandas.

Fase móvil: una mezcla de tolueno, ácido acético glacial y metanol (75:25:1).

Procedimiento—Proceder según se indica en el capítulo. Localizar las manchas en la placa rociando ligeramente con una mezcla recién preparada de 1 volumen de hidróxido de amonio y 6 volúmenes de una solución de ácido 5,5'-ditio-bis(2-nitrobenzoico) al 0,04% en metanol.

Disolución (711)—[NOTA—Desgasificar completamente el Medio de Disolución para reducir al mínimo la exposición del captopril al aire y analizar las muestras de inmediato.]

Medio: ácido clorhídrico 0,01 N; 900 mL.

Aparato 1: 50 rpm.

Tiempo: 20 minutos.

Procedimiento—Determinar la cantidad de $C_9H_{15}NO_3$ disuelta empleando la absorción en el UV a la longitud de onda de máxima absorbancia aproximadamente a 205 nm en las porciones filtradas de la solución en análisis, si fuera necesario diluidas con Medio de Disolución, en comparación con una Solución estándar de ER Captopril USP en el mismo Medio.

Tolerancias—No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de $C_9H_{15}NO_3$ se disuelve en 20 minutos.

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

Límite de disulfuro de captopril—[NOTA—Proteger las soluciones de la exposición al aire. Usar dentro de las 8 horas de preparadas.]

Fase móvil—Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución de aptitud del sistema—Disolver cantidades pesadas con exactitud de ER Captopril USP y ER Disulfuro de Captopril USP en *Fase móvil* para obtener una solución que contenga concentraciones conocidas de aproximadamente 1 mg y 0,05 mg por mL, respectivamente.

Solución estándar—Disolver una cantidad pesada con exactitud de ER Disulfuro de Captopril USP en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente con *Fase móvil*, si fuera necesario en diluciones sucesivas, para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,05 mg por mL.

Solución de prueba—Pesar y reducir a polvo fino no menos de 20 Tabletas. Transferir una porción del polvo pesada

con exactitud, que equivalga aproximadamente a 25 mg de captopril, a un tubo de centrifuga adecuado. Agregar 25,0 mL de *Fase Móvil* y someter a ultrasonido durante 15 minutos y centrifugar. Usar el sobrenadante transparente como *Preparación de prueba*.

Sistema cromatográfico (ver Cromatografía (621))—Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 220 nm y una columna de 4,6 mm \times 25 cm rellena con material L1 con una carga hidrocarbonada de aproximadamente 15%. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1 mL por minuto. Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y la *Solución estándar* y registrar la respuesta correspondiente a los picos como se indica en el *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos son de aproximadamente 0,5 en el caso de captopril y 1,0 en el caso de disulfuro de captopril; la resolución, *R* entre captopril y disulfuro de captopril en la *Solución de aptitud del sistema* no es menor de 2,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas de la *Solución estándar* no es más de 2,0%.

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ L) de la *Solución estándar* y de la *Solución de prueba*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular el porcentaje de disulfuro de captopril en la porción de Tabletas tomada, por la fórmula:

$$2500C / W(r_u / r_s)$$

en donde *C* es la concentración, en mg por mL, de ER Disulfuro de Captopril USP en la *Solución estándar*; *W* es la cantidad, en mg, de captopril en la porción de Tabletas tomada para preparar la *Solución de prueba* basada en la cantidad declarada por Tableta; y r_u y r_s son las respuestas de los picos de disulfuro de captopril obtenidas a partir de la *Solución de prueba* y de la *Solución estándar*, respectivamente: no se encuentra más de 3,0%.

Valoración—[NOTA—Proteger las soluciones de la exposición al aire. Usar dentro de las 8 horas de preparadas.]

Fase móvil—Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de 550 mL de metanol y 450 mL de agua que contenga 0,50 mL de ácido fosfórico. Hacer ajustes si fuera necesario (ver *Aptitud del Sistema* en *Cromatografía (621)*).

Preparación estándar—Disolver cantidades adecuadas de ER Captopril USP y ER Disulfuro de Captopril USP en *Fase móvil* para obtener una solución que contenga concentraciones conocidas de aproximadamente 1 mg por mL y 0,05 mg por mL, respectivamente.

Preparación de valoración—Transferir no menos de 20 Tabletas a un matraz volumétrico adecuado, agregar *Fase móvil* para llenar el matraz hasta aproximadamente la mitad de su capacidad y someter a ultrasonido durante 15 minutos. Diluir a volumen con *Fase móvil*, agitar mediante medios mecánicos durante 15 minutos y filtrar. Diluir cuantitativamente, si fuera necesario en diluciones sucesivas, con *Fase móvil* para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 1 mg de captopril por mL.

Sistema cromatográfico (ver Cromatografía (621))—Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 220 nm y una columna de 4,6 mm \times 25 cm rellena con material L1 con una carga hidrocarbonada de aproximadamente 15%. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1 mL por minuto. Inyectar en el cromatógrafo la *Preparación estándar* y registrar el cromatograma según se indica en el *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0,5 en el caso de captopril y 1,0 en el caso de disulfuro de captopril; la resolución, *R*, entre captopril y disulfuro de captopril no es menor de 2,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2,0%.

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ L) de la *Preparación estándar* y de la *Preparación de valoración*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principa-

les. Calcular la cantidad, en mg, de captopril ($C_9H_{15}NO_3S$) en la porción de Tabletas tomada, por la fórmula:

$$(L/D)C(r_u/r_s)$$

en donde L es la cantidad declarada, en mg, de captopril en cada Tableta; D es la concentración, en mg por mL, de captopril en la Preparación de valoración basada en la cantidad declarada por Tableta y el grado de dilución; C es la concentración, en mg por mL, de ER Captopril USP en la Preparación estándar; y r_u y r_s son las respuestas de los picos de captopril obtenidos de la Preparación de valoración y de la Preparación estándar, respectivamente.

Captopril e Hidroclorotiazida, Tabletas

» Las Tabletas de Captopril e Hidroclorotiazida contienen no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de las cantidades declaradas de captopril ($C_9H_{15}NO_3S$) e hidroclorotiazida ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$).

Envasado y almacenamiento—Conservar en envases impermeables.

Estándares de referencia USP (11)—

ER Compuesto Relacionado A de Benzotiadiazina USP

4-Amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida.

$C_6H_8ClN_3O_4S_2$ 285,73

ER Captopril USP

ER Disulfuro de Captopril USP

ER Hidroclorotiazida USP

Identificación—Los tiempos de retención de los picos principales en el cromatograma de la Preparación de valoración se corresponden con los de la Preparación estándar, según se obtienen en la Valoración.

Disolución (711)—

Medio: ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL.

Aparato 1: 50 rpm.

Tiempos: 20 minutos para captopril; 30 minutos para hidroclorotiazida.

Procedimiento—Determinar las cantidades disueltas de $C_9H_{15}NO_3S$ y $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, empleando el procedimiento descrito en la Valoración. Usar porciones filtradas de la solución en análisis, diluidas adecuadamente con Medio de Disolución, si fuera necesario, y comparar con una Solución estándar con concentraciones conocidas de ER Captopril USP y ER Hidroclorotiazida USP en el mismo medio.

Tolerancias—No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de captopril ($C_9H_{15}NO_3S$) se disuelve en 20 minutos, y se disuelve no menos de 60% (Q) de la cantidad declarada de hidroclorotiazida ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$) en 30 minutos.

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

Límite de disulfuro de captopril—

Fase móvil—Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de agua, metanol y ácido fosfórico (550:450:0,5). Hacer ajustes si fuera necesario (ver Aptitud del Sistema en Cromatografía (621)).

Solución estándar—Disolver una cantidad pesada con exactitud de ER Disulfuro de Captopril USP en Fase móvil y diluir cuantitativamente, y si fuera necesario en diluciones sucesivas, con Fase móvil para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 15 µg por mL. Calcular la cantidad, en mg, de captopril ($C_9H_{15}NO_3S$)

Solución de prueba—Pesar y reducir a polvo fino no menos de 20 Tabletas. Transferir una porción del polvo pesada con exactitud, que equivalga aproximadamente a 25 mg de

captopril, a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar aproximadamente 20 mL de Fase móvil y someter a ultrasonido durante 15 minutos, agitando ocasionalmente. Diluir a volumen con Fase móvil, mezclar y centrifugar. Usar el sobrenadante transparente como Solución de prueba.

Solución de aptitud del sistema—Preparar una solución en Fase móvil que contenga aproximadamente 0,0075 mg por mL de ER Captopril USP y de ER Hidroclorotiazida USP, y 0,015 mg por mL de ER Disulfuro de Captopril USP.

Sistema cromatográfico (ver Cromatografía (621))—Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 210 nm y una columna rellena con material L11. La velocidad de flujo es de aproximadamente 2 mL por minuto. Inyectar en el cromatógrafo la Solución de aptitud del sistema y registrar el cromatograma según se indica en el Procedimiento: los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0,3 para captopril y 1,0 para disulfuro de captopril. La resolución, R , entre los picos de captopril y de disulfuro de captopril no es menor de 4,0 y ambos picos se resuelven del pico de hidroclorotiazida. Inyectar en el cromatógrafo la Solución estándar, y registrar el cromatograma según se indica en el Procedimiento: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 3,0%.

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la Solución estándar y de la Solución de prueba, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de disulfuro de captopril. Calcular el porcentaje de disulfuro de captopril en la porción de Tabletas tomada, por la fórmula:

$$(SC/W)(r_u/r_s)$$

en donde C es la concentración, en µg por mL, de ER Disulfuro de Captopril USP en la Solución estándar; W es la cantidad, en mg, de captopril en la porción de Tabletas tomada para preparar la Solución de prueba, basada en la cantidad declarada por Tableta; y r_u y r_s son las respuestas de los picos de disulfuro de captopril obtenidos a partir de la Solución de prueba y la Solución estándar, respectivamente: no se encuentran más de 3,0%.

Límite del compuesto relacionado A de benzotiadiazina—

Fase móvil, Solución de aptitud del sistema y Sistema cromatográfico—Proceder según se indica en la Valoración.

Solución estándar—Disolver una cantidad pesada con exactitud de ER Compuesto Relacionado A de Benzotiadiazina USP en Fase móvil y diluir cuantitativamente, y si fuera necesario en diluciones sucesivas, con Fase móvil para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 10 µg por mL.

Solución de prueba—Utilizar la Preparación de valoración

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la Solución estándar y de la Solución de prueba, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos del compuesto relacionado A de benzotiadiazina. Calcular el porcentaje del compuesto relacionado A de benzotiadiazina en la porción de Tabletas tomada, por la fórmula:

$$(SC/W)(r_u/r_s)$$

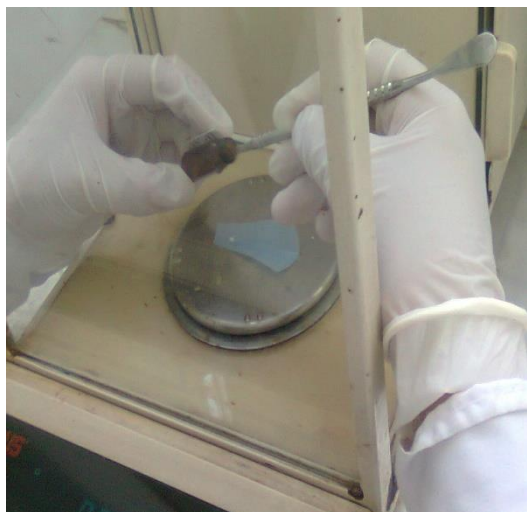
en donde C es la concentración, en µg por mL, de ER Compuesto Relacionado A de Benzotiadiazina USP en la Solución estándar; W es la cantidad, en mg, de hidroclorotiazida en la porción de Tabletas tomada para preparar la Solución de prueba, basada en la cantidad declarada por Tableta; y r_u y r_s son las respuestas de los picos del compuesto relacionado A de benzotiadiazina obtenidas a partir de la Solución de prueba y de la Solución estándar, respectivamente: no se encuentran más de 1,0%.

Valoración—

Fase móvil—Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de agua, metanol y ácido fosfórico (750:250:0,5). Hacer

ANEXO 12

FOTOS TOMADAS DURANTE EL ENSAYOS DE VALORACION DE CONTENIDO DEL CAPTOPRIL



Pesos de la muestra



Preparación de muestras



Desgasificación de muestras



Preparación de muestras en viales

EQUIPO DE HPLC



Introducción de muestra al equipo de HPLC

GLOSARIO

Intercambiabilidad terapéutica: Dos medicamentos son terapéuticamente intercambiables si son equivalentes desde el punto de vista farmacéutico es decir la misma dosis, efectos, eficacia, seguridad.

Equivalente farmacéutico: son formas farmacéuticas que contienen idénticas cantidades del mismo principio activo, pero que no contienen necesariamente el mismo excipiente pero sí que cumplan con los requisitos de estándares de control de calidad según se establece en las farmacopeas.

Bioequivalente de medicamento: dos medicamentos, en donde ambos poseen diferentes orígenes de fabricación, igual principio activo y cantidad. Son similares en cantidad y velocidad de fármaco absorbido.

Disolución: es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución.

Estabilidad de comprimidos: es la capacidad de un medicamento que durante su formulación a de permanecer dentro de las especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas.