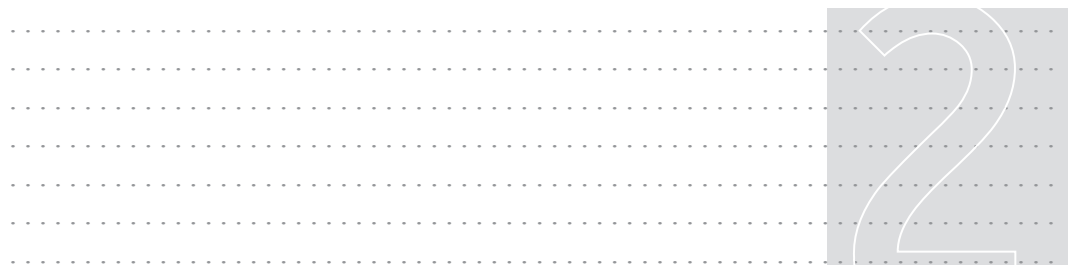

■ Capítulo 2

Control de calidad de medicamentos



La calidad puede definirse como la capacidad de un producto o de un servicio de satisfacer las necesidades del usuario. Para obtener una calidad duradera, es necesario establecer un sistema de garantía de calidad, el que se define como “el establecimiento de un conjunto adecuado de disposiciones preestablecidas y sistemáticas destinadas a dar confianza en la obtención de la calidad requerida” (Cohen & Pradeau, 1998). Sin embargo, aun la aplicación estricta de un sistema adecuado de garantía de calidad no exime del control al producto terminado, ya que a pesar de todas las precauciones que se puedan tomar a nivel de la fabricación o la preparación de los productos farmacéuticos, los pacientes y los profesionales de la salud no están a salvo de los incidentes que se presentan en las distintas etapas del proceso.

Es por ello que el presente trabajo de tesis comienza con el control de calidad de los productos que se emplean a lo largo del estudio. En los Capítulos 3 y 4 se analizan los desempeños *in vivo* de productos conteniendo los principios activos (pa) Fenitoína (PHT) y Carbamazepina (CBZ), respectivamente, y en el Capítulo 5 se evalúa el desempeño *in vitro* de éstos y otros productos mediante el análisis de perfiles de disolución. Sin embargo, los resultados arrojados por dichos ensayos carecerían de fundamento si no estuvieran respaldados por los que a continuación se presentan.

Es decir, en primer lugar se debe asegurar que los medicamentos empleados cumplan con los requisitos mínimos de calidad antes de poder sacar otras conclusiones. Pese a esto, en la literatura científica rara vez se presentan los resultados de ensayos tales como la valoración o la uniformidad de unidades de dosificación de los medicamentos que se administran, por ejemplo, a pacientes o voluntarios, aunque dichos resultados, de no ser aceptables, podrían invalidar todas las conclusiones posteriores. Por ejemplo, la Disposición ANMAT 3185/99 establece que “el contenido de droga activa del producto problema con respecto al producto de referencia no debe diferir en más de un 5%. Si ello ocurriera, esta diferencia debe ser tenida en cuenta en el cálculo de los datos de biodisponibilidad para facilitar la comparación de ambos productos farmacéuticos”.

Para definir qué ensayos realizar a fin de conocer la calidad de un producto determinado se debe recurrir a las Farmacopeas. Éstas brindan patrones públicos, especificaciones y métodos de ensayo que los analistas independientes pueden utilizar en el control de calidad (Keitel, 2011). Allí se definen las características que debe poseer un producto y se establecen los ensayos que permiten demostrar que el mismo satisface los requisitos mínimos de calidad exigidos por la Autoridad Sanitaria. Dichas normas se aplican en cualquier momento de la vida útil del producto, desde la elaboración hasta el vencimiento, y los resultados obtenidos se aplican exclusivamente al lote analizado (FA 7, 2003).

El esquema básico de un protocolo completo de control de calidad para un producto terminado de una formulación sólida de administración oral (únicas formas farmacéuticas estudiadas en el presente trabajo) incluiría, sin contar los controles higiénicos microbiológicos, los ensayos de identificación, valoración, uniformidad de unidades de dosificación (UUD) y el Test de Disolución. Estos son los ensayos fisicoquímicos fundamentales, aunque no los únicos que se pueden aplicar a estas formas farmacéuticas.

El ensayo de identificación, en el caso de productos terminados, tiene por objeto confirmar que dicho producto se ajusta a la descripción dada en el rótulo del envase, y no está destinado a proporcionar una confirmación completa de la estructura química o composición de dicho producto. Luego, mediante la valoración del medicamento, se busca determinar la cantidad media del pa presente en el lote analizado. Numerosas técnicas analíticas son aplicables a este objetivo, siendo la cromatografía, la espectrofotometría y la volumetría las más comúnmente utilizadas. Debido a que el resultado representa el contenido *promedio* en el lote, se realiza a continuación el ensayo de UUD, de manera de analizar el contenido en cada una de las unidades que verdaderamente se le administran al paciente. Por último, se realiza el ensayo de disolución, de manera de determinar el comportamiento de la disolución del pa contenido en la forma farmacéutica sólida, estableciendo un criterio de evaluación de las propiedades físicas y biofarmacéuticas del producto (FA 7, 2003). En las secciones correspondientes se brinda una breve descripción junto con las especificaciones aplicadas en cada uno de estos ensayos.

Si bien la calidad de un producto puede desviarse de los estándares requeridos, cuando se realiza el control de la misma se debe estar seguro de que la calidad del análisis en sí mismo cumple con los estándares correspondientes (Watson, 2005). Los métodos y los reactivos descritos en las Farmacopeas –libros oficiales– deben ser siempre los de primera elección, y pueden aplicarse directamente como están descritos. Sin embargo, también es posible utilizar otros métodos con el mismo objetivo, y en ese caso la nueva técnica o sus modificaciones sencillas deben validarse. En caso de litigio, el método de la Farmacopea es la única norma legal (Cohen & Pradeau, 1998).

Validar un método analítico es demostrar que dicho método es idóneo para el uso propuesto. Las características de validación más comunes son la exactitud, precisión, especificidad, límites de detección y cuantificación, linealidad, rango y robustez, si bien no todas deben ser determinadas para todos los tipos de ensayos (FDA/CDER, 2000). Los tres ensayos de valoración realizados en el presente capítulo (para productos de Carbamazepina, Oxcarbazepina y Fenitoína) utilizan metodologías no oficiales, por lo que las mismas debieron ser validadas. En el caso de los comprimidos de CBZ, el proceso de validación fue realizado previamente por nuestro grupo de trabajo y por lo tanto se presenta la cita correspondiente, mientras que para los dos productos restantes se incluyen los resultados de la validación.

Por último, resta considerar que los resultados de un análisis químico (y de cualquier medida cuantitativa) se suelen disponer como un conjunto de números representando repetidas determinaciones realizadas bajo idénticas condiciones. Dichos datos brutos (números que pueden corresponder a porcentaje de pureza, normalidad, peso de compuesto, etc.) deben ser interpretados por el analista, de manera de establecer la *mejor estimación* del valor “verdadero” de la cantidad que se está midiendo así como la *confianza* que merece dicho estimador (Connors, 1981). Es por ello que todos los resultados incluidos en el este capítulo, y en los siguientes, se analizan e informan mediante las técnicas y los parámetros estadísticos adecuados para su correcta interpretación.

Ensayos realizados

2.1 Carbamazepina (CBZ)

Valoración y uniformidad de unidades de dosificación

● Diseño del estudio

A los comprimidos de los cuatro productos analizados en voluntarios sanos (ver Capítulo 4), más un quinto producto no ensayado *in vivo*, se les realizó el control de contenido (Valoración) y de uniformidad de contenido, para verificar que cualquier diferencia que pudiera encontrarse en sus desempeños tanto *in vivo* como *in vitro* (ver a continuación el ensayo de Disolución) no se debiera a un problema de contenido.

Los productos evaluados, todos comprimidos de 200 mg, fueron:

- producto A* (*Referencia*): Tegretol, Lab. Novartis Argentina SA (Lote: 337621, Vto.: 05/2008)
- producto B: Carbamazepina Denver Farma, Lab. Denver Farma SA (Lote: 50105, Vto.: 01/2008)
- producto C: Carbamazepina Bouzen, Lab. Bouzen SACIFIAF (Lote: 0243, Vto.: 02/2010)
- producto D: CMP 200, Lab. Klonal SRL (Lote: 1637, Vto.: 12/2008)
- producto E: Elebe, Lab. Medipharma SA (Lote: 133, Vto.: 08/2008)

Si bien en todos los casos se intentó trabajar con los mismos lotes de cada uno de los productos, lo que fue posible en el caso de los productos B, C y D, para el producto A no fue posible evaluar *in vitro* el mismo lote ensayado en voluntarios sanos (y pacientes). Los ensayos *in vivo* fueron con el lote 343362, Vto.: 10/08.

El ensayo de uniformidad de unidades de dosificación (UUD) se llevó a cabo según la metodología de "Uniformidad por Peso". Los comprimidos analizados cumplían con las condiciones establecidas por la USP (USP 31/NF 24, 2008) para ser analizados por peso: todos contenían más de 25 mg y la dosis representaba más del 25% del peso de los comprimidos.

Para el mismo ensayo, la Farmacopea Argentina (FA 7, 2003) fija condiciones más estrictas: la dosis debe ser mayor a 50 mg y representar más del 50% del peso de los comprimidos. Los productos A y B cumplían con esta especificación, mientras que los productos C y D tenían un peso medio mayor a 400 mg (el producto E estaba en el límite, algunos comprimidos pesaban más y otros menos de 400 mg), con lo que la dosis (200 mg en todos los casos) representaba menos del 50% del peso (pero siempre más del 25%).

Método analítico

Espectrofotometría UV-Visible para la determinación de CBZ (*ver descripción del espectrofotómetro en el Anexo I*). No se realizó la validación del método ya que éste había sido validado en un trabajo anterior de nuestro grupo de trabajo (Volonté et al., 2004).

● **Condiciones analíticas y preparación de la solución de referencia**

El medio utilizado fue etanol 96° y la longitud de onda elegida para la cuantificación fue 285 nm. Cada día de trabajo se preparó una solución de referencia pesando con exactitud alrededor de 15 mg de CBZ sustancia de referencia (SR, título: 98,1% sdtc). La cantidad pesada se colocó en un matraz de 25 ml al que se agregaron alrededor de 15 ml de etanol 96°, se sonicó hasta disolución completa y se llevó a volumen con el mismo medio. Se realizó una dilución 1:50 también con etanol 96° y se leyó la absorbancia a 285 nm de la solución resultante.

● **Preparación de las muestras**

Se pesaron 10 comprimidos en forma individual, los que se trabajaron en un mortero de forma de obtener un pulverizado homogéneo. A partir de allí, y de acuerdo al valor de peso medio (PM) obtenido, se pesaron cuatro alícuotas (cuatuplicado) equivalentes a 60 mg de CBZ, las que se colocaron en erlenmeyers con aproximadamente 25 ml de etanol 96° y se llevaron a ebullición, durante 3 minutos a reflujo.

Una vez enfriadas, las muestras se agitaron en una platina magnética durante 10 minutos y su contenido se trasvasó a matraces de 100 ml que se llevaron a volumen con el mismo medio. A partir de allí se midieron alícuotas de aproximadamente 10 ml, se centrifugaron durante 10 minutos a 3500 rpm y del sobrenadante se hizo una dilución 1:50 con etanol 96°. Se leyó la absorbancia de las soluciones resultantes a 285 nm.

Test y perfiles de disolución

Se determinaron los perfiles de disolución de los cinco productos ensayados en voluntarios sanos en diferentes medios de disolución. En todos los casos se trabajó con 12 comprimidos (*ver descripción del equipo de disolución en el Anexo I*).

Como solamente la USP codifica un ensayo de disolución para comprimidos conteniendo CBZ, se utilizaron las condiciones experimentales allí descriptas (medio, volumen, aparato, agitación). Luego, se ensayó también la disolución de los comprimidos en los medios sugeridos por la OMS: buffer pH 1,2 – 4,5 y 6,8 (WHO, 2006). En cada caso, se mantuvieron las condiciones de volumen, aparato y agitación, y simplemente se cambió el medio utilizado.

Método analítico

Espectrofotometría UV-Visible para la determinación de CBZ en las muestras extraídas del equipo de disolución con detección a 285 nm (*ver descripción del espectrofotómetro en el Anexo I*).

● **Condiciones experimentales**

Aparato: Aparato 2 USP, paletas

Temperatura: $37,0 \pm 0,5$ °C

Agitación: 75 rpm

Muestreo: 5 ml, sin reposición

Tiempos de muestreo: 10, 15, 20, 40, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos

Medios ensayados (900 ml en todos los casos):

- USP 31: agua conteniendo 1% de Lauril Sulfato de Sodio (LSNa);
- OMS pH 1,2: preparado a partir de HCl concentrado (12 M) mediante dilución 1:200 con agua destilada;
- OMS pH 4,5: preparado a partir de $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (3 g/L) + CH_3COOH (1,681 g/L) hasta pH $4,50 \pm 0,05$;
- OMS pH 6,8: preparado a partir de KH_2PO_4 (6,805 g/L) + NaOH (0,896 g/L) hasta pH $6,80 \pm 0,05$.

● Preparación de la solución de referencia y de las muestras

Cada día de trabajo se preparó una solución de referencia pesando con exactitud alrededor de 25 mg de CBZ (SR, título: 98,1% sdtc). La cantidad pesada se colocó en un matraz de 50 ml y se llevó a volumen con metanol. A partir de allí se realizó una dilución 1:50 con el medio de disolución correspondiente a ese día de trabajo, y se leyó la absorbancia a 285 nm de la solución resultante.

Las muestras, una vez extraídas del equipo de disolución a los tiempos correspondientes, se centrifugaron durante 10 minutos a 3500 rpm y a partir del sobrenadante se realizó una dilución adecuada de manera de obtener valores de absorbancia cercanos al valor de la solución de referencia. En todos los casos, las diluciones se hicieron con el medio de disolución correspondiente. Por último, se leyó la absorbancia de dichas soluciones a 285 nm.

● Tolerancia (Test de Disolución)

Se aplican los criterios de la farmacopea USP 31 (USP 31/NF 24, 2008) para comprimidos conteniendo 200 mg.

■ Test 2 - Tiempo y Tolerancia

Primera Etapa (E1): se ensayan 6 unidades. Entre el 45% y el 75% de la cantidad declarada de CBZ se disuelve en 15 minutos, y no menos del 75% (Q) de la cantidad declarada se disuelve en 60 minutos.

Segunda Etapa (E2): se ensayan otras 6 unidades. El promedio de las 12 unidades (E1+E2) debe encontrarse entre el 45% y el 75% de la cantidad declarada de CBZ a los 15 minutos, y no debe ser menor del 75% a los 60 minutos. Por otro lado, a los 15 minutos ninguna unidad debe desviarse más del 5% del rango establecido, y a los 60 minutos ninguna unidad debe ser menor a $Q - 5\%$.

Tercera Etapa (E3): se ensayan 12 unidades más. El promedio de las 24 unidades (E1+E2+E3) debe estar entre el 45% y el 75% de la cantidad declarada de CBZ a los 15 minutos, y no debe ser menor del 75% a los 60 minutos. Por otro lado, a los 15 minutos ninguna unidad debe desviarse más del 10% del rango establecido, y no más de 2 de las 24 unidades deben desviarse más del 5% de dicho rango. A los 60 minutos, ninguna unidad puede ser menor a $Q - 10\%$, y no más de 2 de las 24 deben ser menores a $Q - 5\%$.

■ Test 3 - Tiempo y Tolerancia

Primera Etapa (E1): se ensayan 6 unidades. Entre el 60% y el 85% de la cantidad declarada de CBZ se disuelve en 15 minutos, y no menos del 75% (Q) se disuelve en 60 minutos.

Segunda Etapa (E2): se ensayan otras 6 unidades. El promedio de las 12 unidades (E1+E2) debe encontrarse entre el 60% y el 85% de la cantidad declarada de CBZ a los

15 minutos, y no debe ser menor del 75% a los 60 minutos. A los 15 minutos ninguna unidad debe desviarse más del 5% del rango establecido, y a los 60 minutos ninguna unidad debe ser menor a $Q - 5\%$.

Tercera Etapa (E3): se ensayan 12 unidades más. El promedio de las 24 unidades (E1+E2+E3) debe estar entre el 60% y el 85% de la cantidad declarada de CBZ a los 15 minutos, y no debe ser menor del 75% a los 60 minutos. A los 15 minutos ninguna unidad debe desviarse más del 10% del rango establecido, y no más de 2 de las 24 unidades deben desviarse más del 5% de dicho rango. A los 60 minutos, ninguna unidad puede ser menor a $Q - 10\%$, y no más de 2 de las 24 deben ser menores a $Q - 5\%$.

Resultados y discusión

● Ensayo de valoración

La Tabla 2-1 presenta en forma resumida los resultados del ensayo de valoración de las cinco especialidades medicinales analizadas. Como la especificación de farmacopea (USP 31/NF 24, 2008) para comprimidos de CBZ establece que su contenido debe encontrarse dentro de 92-108% sobre valor declarado (SVD), de la Tabla 2-1 se desprende que todos los productos analizados cumplen con este ensayo.

Tabla 2-1. Resultados del ensayo de valoración, expresados como % Sobre Valor Declarado (% SVD). Se presentan los valores obtenidos para cada una de las cuatro alícuotas ensayadas de cada producto (producto A* -referencia, Tegretol- B, C, D y E), su media y su coeficiente de variación (CV%)

	Producto A*	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
Alícuota 1	98,66	101,09	102,63	99,17	98,03
Alícuota 2	97,70	100,61	100,98	98,96	98,28
Alícuota 3	98,71	100,82	102,34	99,87	97,44
Alícuota 4	97,49	99,97	101,27	97,97	99,16
Media	98,14	100,62	101,81	98,99	98,35
CV%	0,65	0,47	0,78	0,79	0,96

● Ensayo de uniformidad de unidades de dosificación (UUD)

La Tabla 2-2 presenta los resultados del ensayo de UUD (realizado por peso, en todos los casos) de las cinco especialidades medicinales analizadas.

Tabla 2-2. Resultados del ensayo de UUD, expresados como % Sobre Valor Declarado (% SVD). Se presentan los rangos de valores obtenidos para los 10 comprimidos ensayados de cada producto (producto A* -referencia, Tegretol- B, C, D y E), la media y el coeficiente de variación (CV%)

	Producto A*	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
Rango	[97,09 - 99,66]	[97,74 - 103,60]	[98,69 - 103,31]	[98,66 - 99,79]	[94,23 - 105,77]
Media	98,37	100,84	101,73	99,02	97,92
CV%	0,96	2,26	1,44	0,40	4,34

Como el promedio de los límites de la definición de potencia (92-108% SVD) es 100%, el criterio de aceptación para el ensayo de UUD según la FA 7 establece que, para cumplir este ensayo en una primer etapa, los 10 comprimidos analizados deben encontrarse dentro del rango 85-115% SVD y el CV debe ser $\leq 6\%$. Siguiendo este criterio, todos los productos analizados cumplen el ensayo.

Por otro lado, para conocer si las especialidades cumplen con el ensayo de UUD, según los criterios establecidos por la USP 31 <905>, es necesario el cálculo del “Valor de Aceptación” (VA), el cual se calcula de acuerdo a la siguiente expresión:

$$VA = |VR - M| + K \cdot S$$

■ Ecuación 2-1

VR = valor de referencia

a. Si $98,5\% \leq M \leq 101,5\%$, VR = M y por lo tanto, VA = K.S

b. Si $M < 98,5\%$, VR = 98,5% y por lo tanto, VA = (98,5 - M) + K.S

c. Si $M > 101,5\%$, VR = 101,5% y por lo tanto, VA = (M - 101,5) + K.S

M = media del contenido individual expresado como % SVD

K = constante de aceptabilidad (si N = 10, K = 2,4)

N = número de unidades testeadas (10)

S = desviación estándar

Como se desprende de la Tabla 2-2, los productos A y E corresponden al inciso b. de la especificación ($M < 98,5\%$), el producto C al inciso c. ($M > 101,5\%$) y los productos D y B al inciso a. ($98,5\% \leq M \leq 101,5\%$). Haciendo los cálculos correspondientes, los valores de VA encontrados fueron: 2,62 - 5,46 - 3,83 - 0,95 y 10,35 para los productos A, B, C, D y E, respectivamente. Por lo tanto, las especialidades analizadas también cumplieron con el ensayo de UDD de acuerdo a los criterios de la USP <905>, ya que los VA son \leq a L1 = 15 en todos los casos.

● Test de Disolución

La Tabla 2-3 presenta los datos obtenidos para cada uno de los cinco productos ensayados. Se muestran los % Disueltos a los 15 y 60 minutos, en los cuatro medios de disolución ensayados.

■ **Tabla 2-3.** Resultados del Test de Disolución en cada uno de los cuatro medios empleados, expresados como % Disuelto (SVD). Se presenta el rango (de los primeros seis comprimidos y total), la media (n = 12) y el CV%

		Producto A*	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
LSNa 1%						
15 min	Rango (6)	41,70 - 59,51	33,17 - 42,82	58,66 - 73,16	75,65 - 86,59	72,09 - 88,51
	Rango (12)	41,70 - 59,51	33,17 - 43,29	57,18 - 76,04	75,65 - 86,59	70,61 - 88,51
	Media	49,19	38,16	66,99	81,63	80,65
	CV%	12,07	8,53	9,22	4,19	8,64
60 min	Rango (6)	72,66 - 94,20	71,38 - 83,24	96,28 - 102,1	91,47 - 102,4	94,72 - 107,8
	Rango (12)	72,66 - 94,20	71,38 - 85,92	95,09 - 104,5	91,47 - 102,4	87,66 - 107,8
	Media	85,96	79,19	99,57	96,79	98,62
	CV%	7,40	5,01	2,68	3,30	6,22

pH 1,2						
	Rango (6)	21,39 - 24,99	2,68 - 4,04	14,29 - 44,0	39,65 - 41,23	8,51 - 12,33
15	Rango (12)	21,39 - 27,90	1,43 - 4,04	14,29 - 44,0	39,65 - 50,45	6,48 - 12,33
min	Media	25,02	2,67	25,87	45,23	9,59
	CV%	8,45	28,73	32,93	10,61	18,49
	Rango (6)	51,55 - 57,07	5,56 - 8,25	77,66 - 91,47	78,62 - 82,61	60,07 - 70,12
60	Rango (12)	51,55 - 57,07	4,09 - 8,25	77,66 - 91,47	78,62 - 83,86	60,07 - 72,46
min	Media	54,75	6,13	84,84	81,70	67,20
	CV%	3,51	20,28	5,75	1,99	5,48
pH 4,5						
	Rango (6)	22,57 - 25,15	4,86 - 10,08	38,53 - 55,89	50,37 - 51,42	19,01 - 23,64
15	Rango (12)	22,57 - 25,15	2,98 - 10,08	36,50 - 55,89	50,08 - 51,53	19,01 - 34,08
min	Media	24,01	5,49	44,60	50,90	24,04
	CV%	3,64	40,40	13,49	0,84	19,40
	Rango (6)	52,53 - 54,78	10,10 - 16,83	85,61 - 92,28	83,96 - 86,92	69,68 - 75,81
60	Rango (12)	46,15 - 54,78	7,38 - 16,83	85,61 - 93,58	83,31 - 86,92	69,68 - 76,60
min	Media	50,49	11,05	90,42	85,51	74,41
	CV%	7,07	28,91	2,86	1,22	3,31
pH 6,8						
	Rango (6)	24,84 - 26,55	6,49 - 10,38	44,34 - 61,60	46,99 - 51,12	27,63 - 36,29
15	Rango (12)	24,84 - 28,36	5,56 - 17,57	43,15 - 61,60	46,99 - 51,12	27,63 - 36,75
min	Media	26,57	9,55	49,55	48,82	31,81
	CV%	4,29	35,97	10,57	2,60	9,74
	Rango (6)	55,11 - 58,13	14,32 - 19,33	88,88 - 93,06	82,87 - 88,52	71,46 - 86,66
60	Rango (12)	52,44 - 58,13	12,17 - 32,16	88,88 - 99,11	82,67 - 88,52	71,46 - 91,99
min	Media	55,42	18,98	93,37	85,67	84,52
	CV%	2,65	28,93	3,67	2,31	6,50

A partir de la tabla anterior puede verse que, en el medio codificado por la USP, LSNa 1%, el producto A cumple el test 2 en la segunda etapa (E2), el producto B no cumple ninguno de los dos test posibles (ni cumpliría ensayando 12 comprimidos más), el producto C cumple el test 2 en la primera etapa (E1), y los productos D y E cumplen con el test 3 en la segunda etapa (E2).

Si se intenta aplicar los mismos criterios de aceptación a los resultados obtenidos para los medios buffer, más representativos del medio interno, se observa que:

- el producto A no cumple el ensayo en ninguno de los tres buffers ensayados. Los resultados son menores respecto al LSNa 1%, pero no se modifican al variar el pH del medio;
- el producto B, que no cumplía con ninguno de los dos test en LSNa 1%, prácticamente no se disuelve en los medios buffer;
- el producto C, en medio buffer pH 6,8, cumple el test 2 en la segunda etapa (E2). Como sus % Disueltos disminuyen al disminuir el pH, deja de cumplir con la especificación;
- el producto D cumple el test 2 en la primera etapa (E1) a pH 6,8 y 4,5 (prácticamente no varía su disolución entre estos dos medios). A pH 1,2 se observa una disminución de los % Disueltos, sin embargo aún podría cumplir con el test 2 en la tercera etapa (E3);
- el producto E no cumple el ensayo en ninguno de los tres buffers ensayados y los porcentajes disueltos van disminuyendo junto con la disminución del pH.

● Perfiles de disolución

La Figura 2-1 presenta los perfiles de disolución obtenidos en los cuatro medios ensayados, agrupados por especialidad medicinal analizada, de manera de poder comparar el comportamiento de cada producto en función del medio de disolución utilizado.

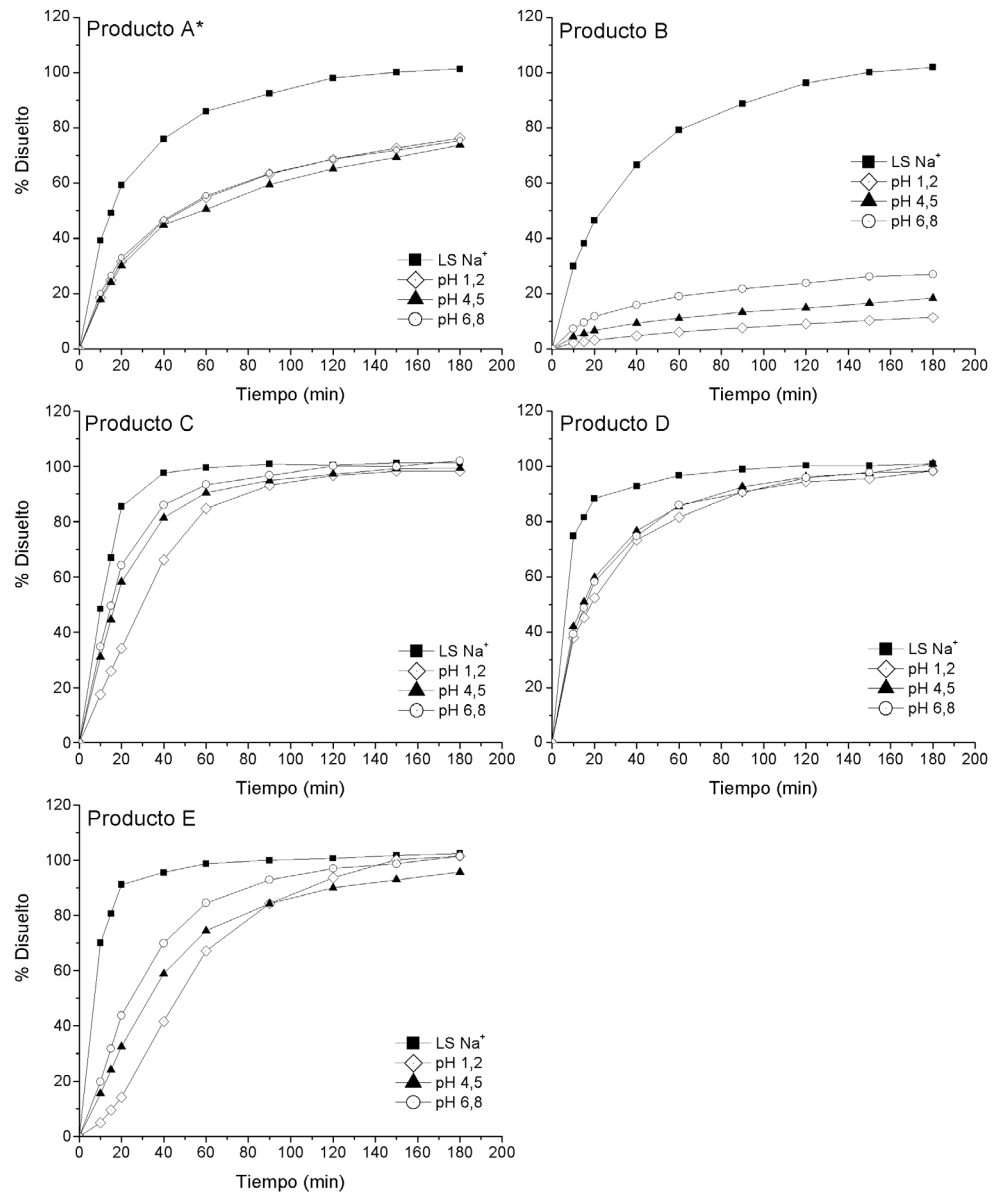


Figura 2-1. Perfiles de disolución (promedio de doce comprimidos) en cuatro medios diferentes: LSNa 1% y tres soluciones buffer de pH 1,2 - 4,5 - 6,8. Los perfiles se muestran agrupados por producto analizado: Producto A (producto de referencia, Tegretol), B, C, D y E, todos comprimidos de CBZ 200 mg de liberación inmediata

La Figura 2-2, en tanto, presenta los mismos perfiles de disolución, pero esta vez agrupados por medio de disolución ensayado, de manera de poder comparar el desempeño de los distintos productos.

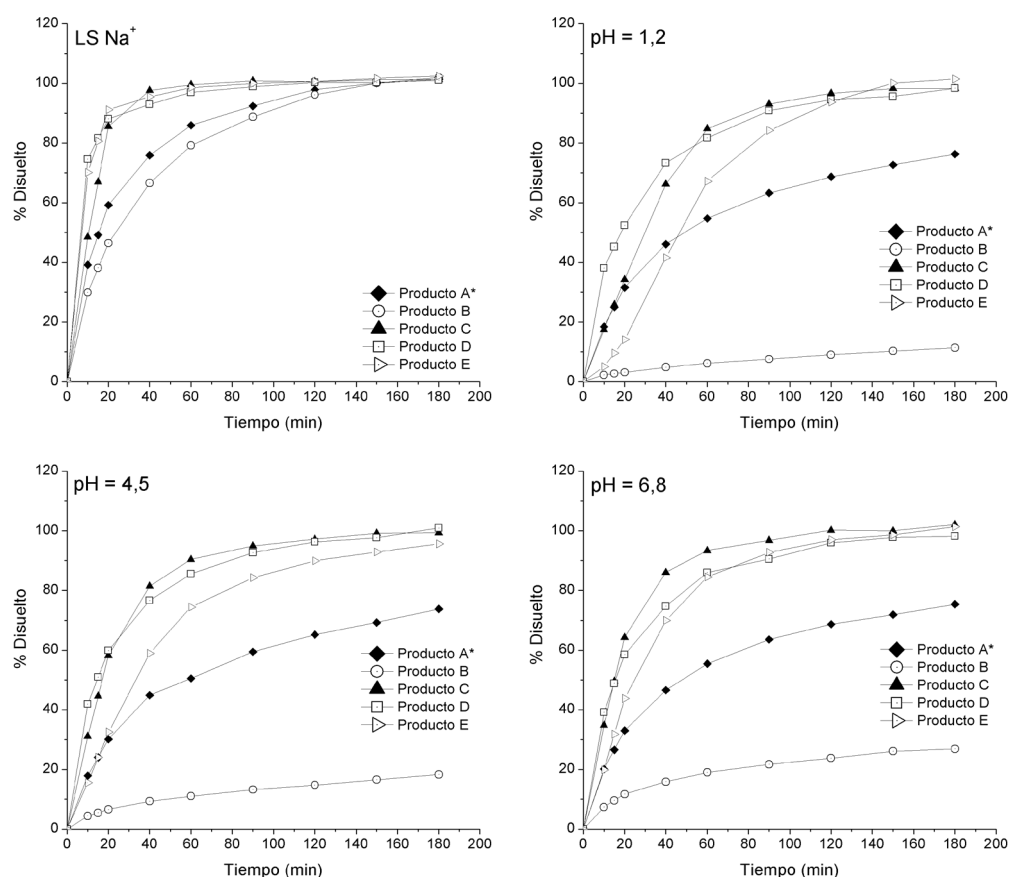


Figura 2-2. Perfiles de disolución (promedio de doce comprimidos) de las cinco especialidades medicinales conteniendo CBZ 200 mg comprimidos de liberación inmediata analizadas: Productos A (producto de referencia, Tegretol), B, C, D y E. Los perfiles se muestran agrupados por medio de disolución: LSNa 1% y buffers de pH 1,2 – 4,5 – 6,8

2.2 Oxcarbazepina (OxCBZ)

Valoración y uniformidad de unidades de dosificación

● Diseño del estudio

Al igual que en la sección anterior, se realizó el control de contenido (Valoración) y de uniformidad de contenido a comprimidos conteniendo el principio activo Oxcarbazepina (OxCBZ), en dos dosis diferentes, para verificar que cualquier diferencia que pudiera encontrarse en su desempeño *in vitro* (ver a continuación el ensayo de disolución) no se debiera a un problema de contenido.

Los productos evaluados fueron:

- producto J* (Referencia): Trileptal 600 mg, Lab. Novartis Argentina SA (Lote: Z0007, Vto.: 02/2013)
- producto K: Aurene 600 mg, Lab. Ivax Argentina SA (Lote: 0167, Vto.: 05/2013)
- producto L: Rupox 600 mg, Lab. Medipharma SA (Lote: 017, Vto.: 08/2010)
- producto M: Rupox 300 mg, Lab. Medipharma SA (Lote: 021, Vto.: 01/2012)

El ensayo de UUD se llevó a cabo según la metodología de “Uniformidad por Peso”. Los comprimidos analizados cumplían con las condiciones establecidas para ser analizados por peso, tanto según la USP (dosis mayor a 25 mg y que represente más del 25% del peso) como según la FA (dosis mayor a 50 mg y que represente más del 50% del peso de los comprimidos) [FA 7, 2003; USP 31/NF 24, 2008].

Método analítico

Se aplicó una técnica por HPLC con detección por UV (*ver descripción del cromatógrafo en el Anexo I*). El método analítico empleado se desarrolló a partir de otro previamente publicado y validado (Greiner-Sosanko et al., 2007) al que se le hicieron pequeñas modificaciones. Por esta razón, se llevó a cabo un esquema reducido de validación (linealidad, especificidad y precisión).

● Condiciones analíticas y preparación de la solución de referencia

Como fase estacionaria se empleó una columna LiChrospher RP 18 (250 x 4 mm, 5 µm) y como fase móvil una mezcla Acetonitrilo: buffer KH_2PO_4 10 mM (60:40) cuyo pH se ajustó a 3,7 con H_3PO_4 10%. El flujo fue de 1,2 ml/min y la longitud de onda de detección se fijó en 256 nm.

Como la valoración de las muestras se realizó el mismo día que la determinación de la linealidad, no fue necesario preparar una solución de referencia, ya que las concentraciones se obtuvieron directamente de la curva de calibración construida (*ver más adelante*).

● Preparación de las muestras

Se pesaron 10 comprimidos en forma individual, los que se trabajaron en un mortero de forma de obtener un pulverizado homogéneo. A partir de allí, y de acuerdo al valor de PM obtenido, se pesaron tres alícuotas (triplicado) equivalentes a 60 mg de OxCBZ, las que se colocaron en un matraz de 100 ml con metanol y se sonicaron durante 15 minutos. Luego se llevó a volumen con metanol y a partir de allí se midieron alícuotas de aproximadamente 10 ml, se centrifugaron durante 10 minutos a 3500 rpm y del sobrenadante se hizo una dilución 1:25 también con metanol.

Las muestras resultantes se filtraron a través de membrana de nylon de 0,45 µm de tamaño de poro y se inyectaron por duplicado en el cromatógrafo.

Validación del método analítico

Para la validación del método se prepararon tres muestras de OxCBZ (SR, título: 100% sdtc) pesando alrededor de 15 mg y disolviendo en 25 ml de metanol (600 µg/ml aproximadamente). A partir de cada una de esas soluciones madre se realizaron diluciones en metanol de manera de obtener soluciones con las siguientes concentraciones: 6, 12, 24, 36 y 48 µg/ml (tres réplicas independientes por concentración). Con dichas soluciones se construyó la curva de calibración y se calculó la precisión del método y del sistema. La Figura 2-3 muestra un cromatograma obtenido para una de las soluciones de referencia de concentración 24 µg/ml, aproximadamente.

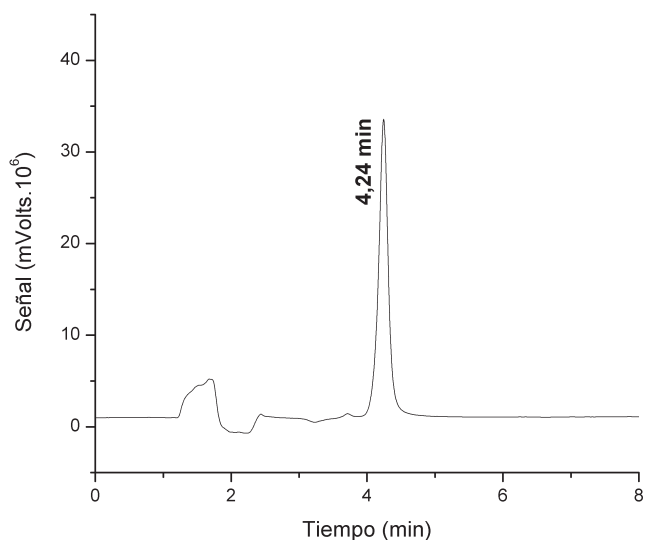


Figura 2-3. Cromatograma obtenido para una solución de referencia de OxCBZ en metanol de concentración 24 µg/ml

Se obtuvo una respuesta lineal en el rango de concentraciones estudiado (6,0 – 48,0 µg/ml) con un coeficiente de determinación $R^2 = 0,99995$. La pendiente (b) y la ordenada (a) (con sus respectivos intervalos del 95% de confianza) fueron: $b = 22713,3 \pm 301,9$ y $a = -4858,54 \pm 4780,21$, respectivamente. De acuerdo al test de Student, la correlación lineal fue significativa ($p < 0,0001$). La suma de los residuos fue $1,11 \cdot 10^{-9}$, y los mismos se encontraron aleatoriamente distribuidos alrededor de cero.

La precisión del sistema se determinó mediante inyecciones repetidas de una misma muestra ($n = 6$) y arrojó un resultado de 0,18% (expresado como CV%), mientras que la precisión del método a cada nivel de concentración estudiado ($n = 3$), también expresada como CV%, fue de 0,73; 0,70; 0,37; 0,40 y 0,25% para 6, 12, 24, 36 y 48 µg/ml, respectivamente.

La falta de interferencia por parte de los excipientes (especificidad del método) se estableció, para cada producto analizado, determinando el cociente entre las áreas de los picos cromatográficos a dos longitudes de onda (256 y 220 nm) de una muestra y verificando que el mismo no difiera en más de un 1% respecto al mismo cociente obtenido para las soluciones de referencia. Todos los productos cumplieron con este criterio.

Test y perfiles de disolución

Se determinaron los perfiles de disolución de los cuatro productos de OxCBZ descritos anteriormente, y en todos los casos se trabajó con 6 comprimidos (*ver descripción del equipo de disolución en el Anexo I*).

Como hasta el momento ninguna farmacopea ha incorporado formas farmacéuticas de OxCBZ (solamente la USP codifica la materia prima), se aplicó el ensayo de disolución codificado para comprimidos de Carbamazepina, y se ensayaron también los medios sugeridos por la OMS: buffer pH 1,2 – 4,5 y 6,8 (WHO, 2006). En cada caso, se mantuvieron las condiciones de volumen, aparato y agitación, y simplemente se cambió el medio utilizado.

Método analítico

Espectrofotometría UV-Visible para la determinación de OxCBZ en las muestras extraídas del equipo de disolución con detección a 256 nm (*ver descripción del espectrofotómetro en el Anexo I*).

● Condiciones experimentales

Se emplearon las mismas condiciones del ensayo realizado para comprimidos de CBZ (*ver página 50*); sólo cambiaron los tiempos de muestreo, que en este caso fueron 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 minutos.

● Preparación de la solución de referencia y de las muestras

Cada día de trabajo se preparó una solución de referencia pesando con exactitud alrededor de 15 mg de OxCBZ (SR, título: 100% sdtc). La cantidad pesada se colocó en un matraz de 25 ml y se llevó a volumen con metanol. A partir de allí se realizó una dilución 1:25 con el medio de disolución correspondiente a ese día de trabajo, y se leyó la absorbancia a 256 nm de la solución resultante.

Las muestras, una vez extraídas del equipo de disolución a los tiempos correspondientes, se centrifugaron durante 10 minutos a 3500 rpm y a partir del sobrenadante se realizó una dilución adecuada de manera de obtener valores de absorbancia cercanos al valor de la solución de referencia. En todos los casos, las diluciones se hicieron con el medio de disolución correspondiente. Por último, se leyó la absorbancia de dichas soluciones a 256 nm.

● Tolerancia (Test de Disolución)

Se aplican los criterios de la USP 31 para comprimidos de CBZ (*ver página 51*).

Resultados y discusión

● Ensayo de valoración

La Tabla 2-4 presenta en forma resumida los resultados del ensayo de valoración de las cuatro especialidades medicinales analizadas. Si bien no se dispone de ninguna especificación de farmacopea para el contenido de OxCBZ se puede ver que todos los productos analizados arrojaron resultados aceptables dentro del intervalo 92-108% (intervalo establecido por la USP para CBZ).

Tabla 2-4. Resultados del ensayo de valoración, expresados como % Sobre Valor Declarado (% SVD). Se presentan los valores obtenidos para cada una de las tres alícuotas ensayadas de cada producto (producto J* –referencia, Trileptal– K, L y M), su media y su coeficiente de variación (CV%)

	Producto J*	Producto K	Producto L	Producto M
Alícuota 1	99,58	99,23	99,02	100,10
Alícuota 2	99,98	100,15	100,29	98,68
Alícuota 3	101,40	100,88	99,89	98,75
Media	100,32	100,08	99,73	99,18
CV%	0,95	0,82	0,65	0,81

● **Ensayo de uniformidad de unidades de dosificación (UUD)**

La Tabla 2-5 presenta los resultados del ensayo de UUD (realizado por peso, en todos los casos) de las cuatro especialidades medicinales analizadas.

■ **Tabla 2-5.** Resultados del ensayo de UUD, expresados como % Sobre Valor Declarado (% SVD). Se presentan los rangos de valores obtenidos con los 10 comprimidos ensayados de cada producto (producto J* –referencia, Trileptal– K, L y M), la media y el coeficiente de variación (CV%)

	Producto J*	Producto K	Producto L	Producto M
<i>Rango</i>	[99,05 - 102,55]	[98,49 - 101,70]	[98,08 - 100,72]	[96,67 - 102,78]
<i>Media</i>	100,32	100,11	99,67	99,18
<i>CV%</i>	1,17	1,09	0,96	2,11

Aplicando la forma general de la especificación para la uniformidad de contenido de la FA 7 (criterio A: cada uno de los 10 comprimidos debe encontrarse dentro de 85-115% SVD con $CV \leq 6\%$) se concluye que todos los productos analizados cumplen el ensayo. Por otro lado, se calculó el VA para determinar si los productos cumplen con el ensayo de UUD según los criterios establecidos por la USP 31 <905> (Ecuación 2-1).

Como se desprende de la Tabla 2-5, para todos los productos se cumple que $98,5\% \leq M \leq 101,5\%$ (M = media del contenido individual como % SVD), por lo que VA = K.S. Haciendo los cálculos correspondientes, los valores de VA encontrados son 2,82 - 2,80 - 2,31 y 5,03 para los productos J*, K, L y M, respectivamente. Por lo tanto, las especialidades analizadas también cumplieron con el ensayo de UDD de acuerdo a los criterios de la USP <905>, ya que los VA son \leq a L1 = 15 en todos los casos.

● **Test de Disolución**

La Tabla 2-6 presenta los datos obtenidos para cada uno de los cuatro productos ensayados a los 15 y 60 minutos (tiempos incluidos en la especificación de CBZ). No se presentan los resultados obtenidos en los otros medios ensayados (pH 1,2 - 4,5 y 6,8) debido a que los porcentajes disueltos en dichos medios de los productos analizados fueron muy bajos (a los 180 minutos sólo se había disuelto alrededor del 20% en los productos de 600 mg y del 40% en el de 300 mg).

■ **Tabla 2-6.** Resultados del Test de Disolución, expresados como % Disuelto (SVD), para los cuatro productos de OxCBZ en LSNa 1%. Se presentan los datos para cada uno de los seis comprimidos ensayados, la media y el coeficiente de variación (CV%)

Resultados del ensayo de disolución en LSNa 1%								
	Producto J*		Producto K		Producto L		Producto M	
	15 min	60 min	15 min	60 min	15 min	60 min	15 min	60 min
Comp. 1	90,72	95,88	77,17	97,96	38,61	99,57	51,42	99,08
Comp. 2	97,22	99,29	81,99	101,79	49,69	101,40	49,76	99,25
Comp. 3	98,47	100,19	78,54	99,00	39,65	100,94	46,01	97,57
Comp. 4	79,31	97,71	78,44	98,35	35,20	101,57	49,13	104,21
Comp. 5	98,93	102,84	69,56	92,20	36,95	95,20	52,35	101,38
Comp. 6	90,38	100,50	72,46	96,35	47,31	99,68	52,57	99,33
<i>Media</i>	92,50	99,40	76,36	97,61	41,23	99,73	50,21	100,14
<i>CV%</i>	8,10	2,42	5,94	3,27	14,25	2,38	4,93	2,33

A partir de la Tabla anterior puede verse que, de acuerdo con las especificaciones para CBZ, el producto K cumple con el test 3 y el M con el test 2, mientras que los productos J* y L no cumplen con ninguno de los dos: J* porque se disuelve > 85% a los 15 min y L porque se disuelve < 45% en 15 minutos. Si bien se trata de la primera etapa (E1), ninguno de los dos productos tiene oportunidad de cumplir con el test en las etapas posteriores, en el caso de J* porque el test 3 (que sería el más aplicable) no permite ninguna unidad más allá del 10% del rango establecido (60-85%) a los 15 minutos, y de los seis comprimidos ensayados en E1 tres se encuentran por encima del 95%. En el caso de L sucede a la inversa: el test 2 no permite más de dos unidades por fuera del 5% del rango (45-75%) a los 15 minutos, y ya se puede ver que hay cuatro comprimidos por debajo del 40%.

El análisis anterior se basa en los límites impuestos para comprimidos de CBZ; por lo tanto, sólo resulta orientativo en el caso de OxCBZ. Sin embargo, se puede concluir que los productos analizados difícilmente resulten equivalentes farmacéuticos.

● Perfiles de disolución

La Figura 2-4 presenta los perfiles de disolución superpuestos para los cuatro productos ensayados obtenidos en los cuatro medios utilizados. Como se mencionó, sólo en LSNa 1% se logra la disolución completa del principio activo, ya que en los medios buffer, independientemente del pH, sólo logra disolverse aproximadamente el 20% de la droga en los productos de 600 mg (J*, K y L) y el 40% en el caso del de 300 mg (M).

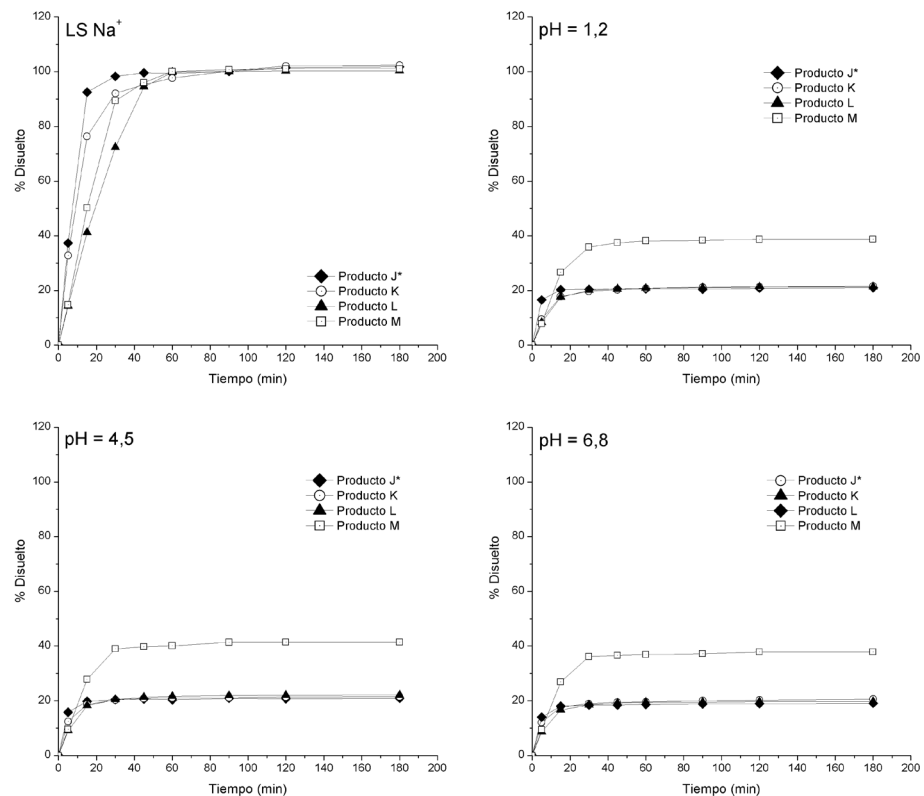


Figura 2-4. Perfiles de disolución (promedio de seis comprimidos) de las cuatro especialidades medicinales conteniendo OxCBZ comprimidos de liberación inmediata analizadas: Productos J* (producto de referencia, Trileptal), K, L y M. Los perfiles se muestran agrupados por medio de disolución: LSNa 1% y buffers pH 1,2 - 4,5 - 6,8

Los porcentajes encontrados en función de la dosis sugieren un proceso saturable: en 900 ml de las soluciones buffer, en el rango de pH 1,2 – 6,8 y las condiciones de agitación y temperatura aplicadas, se disuelve un máximo aproximado de 120 mg de OxCBZ.

Este resultado es coherente con los ya descritos para CBZ, ya que la OxCBZ es una droga, si bien químicamente relacionada con la CBZ, de menor solubilidad que ésta (*Clarke's analysis of drugs and poisons*, 2004).

2.3 Fenitoína (PHT)

Valoración y uniformidad de unidades de dosificación

● Diseño del estudio

Se realizó el control de contenido (Valoración) y de uniformidad de contenido a las cápsulas rígidas conteniendo 100 mg del principio activo Fenitoína (PHT) para verificar que cualquier diferencia que pudiera encontrarse en su desempeño tanto *in vivo* (ensayo en voluntarios, ver Capítulo 3) como *in vitro* (ver a continuación el ensayo de Disolución) no se debiera a un problema de contenido.

Los productos evaluados, todas cápsulas de 100 mg, fueron:

- producto F: Fenitoína Denver Farma, Lab. Denver Farma SA (Lote: 090071, Vto.: 02/2011)
- producto G: Fenigramon, Lab. Gramon SAIC (Lote: 021T, Vto.: 07/2010)

De acuerdo al criterio utilizado en las secciones anteriores para definir qué producto era la “referencia” (el producto elegido por la autoridad nacional para actuar como referencia en los estudios de BE), ninguno de los dos productos de PHT analizados puede considerarse como tal, ya que para cápsulas de 100 mg ANMAT establece como referencia para los estudios *in vivo* a una formulación extranjera, no disponible comercialmente en nuestro país: Phenytoin Sodium Prompt cápsulas de 100 mg, Ivax Pharms, EE.UU. (ANMAT, 2002).

El ensayo de UUD se llevó a cabo según la metodología de “Uniformidad por Peso”. Las cápsulas analizadas cumplían con las condiciones establecidas para ser analizadas por peso según la USP (dosis mayor a 25 mg y que represente más del 25% del peso), si bien no según la FA, ya que la dosis representaba menos del 50% del peso neto de los polvos contenidos en las cápsulas del producto F (FA 7, 2003; USP 31/NF 24, 2008).

Método analítico

Espectrofotometría UV-Visible para la determinación de PHT (*ver descripción del espectrofotómetro en el Anexo I*). El método analítico empleado se validó en términos de su linealidad, especificidad y precisión.

● Condiciones analíticas y preparación de la solución de referencia

El medio utilizado fue metanol y la longitud de onda elegida para la cuantificación fue 258 nm. Cada día de trabajo se preparó una solución de referencia pesando con exactitud alrededor de 13,5 mg de PHT (SR, título: 99,11% sdtc). La cantidad pesada

se colocó en un matraz de 25 ml al que se agregaron alrededor de 15 ml de metanol, se sonicó hasta disolución completa y se llevó a volumen con el mismo medio. Se realizó una dilución 3:10 también con metanol y se leyó la absorbancia a 258 nm de la solución resultante.

● Preparación de las muestras

Se pesaron 10 cápsulas en forma individual, luego se vaciaron y se volvieron a pesar, de manera de obtener el peso del contenido por diferencia. El contenido se trabajó en un mortero de forma de obtener un pulverizado homogéneo. A partir de allí, y de acuerdo al valor de PM de contenido obtenido, se pesaron cuatro alícuotas (cuadruplicado) equivalentes a 50 mg de PHT, las que se colocaron en un matraz de 50 ml con metanol y se sonicaron durante 20 minutos. Luego se llevó a volumen con metanol y a partir de allí se midieron alícuotas de aproximadamente 10 ml, se centrifugaron durante 10 minutos a 3500 rpm y del sobrenadante se hizo una dilución 4:25 también con metanol. Se leyó la absorbancia de las soluciones resultantes a 258 nm.

Validación del método analítico

Para la validación del método se prepararon dos soluciones (S_1 y S_2) de PHT (SR, título: 99,11% sdte) pesando alrededor de 20 mg y disolviendo en 50 ml de metanol (400 $\mu\text{g/ml}$ aproximadamente). A partir de estas soluciones madre se realizaron diluciones cruzadas en metanol de manera de obtener soluciones (M) con las siguientes concentraciones: 80, 120, 160, 200 y 240 $\mu\text{g/ml}$. Con dichas soluciones se construyó la curva de calibración y se calculó la precisión del método y del sistema. La Figura 2-5 muestra esquemáticamente las diluciones realizadas.

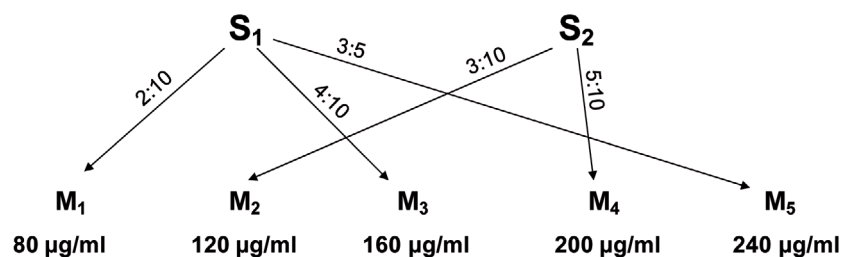


Figura 2-5. Esquema de las diluciones cruzadas realizadas a partir de las dos soluciones madre de PHT SR (S_1 y S_2 , 400 $\mu\text{g/ml}$)

Se obtuvo una respuesta lineal en el rango de concentraciones estudiado con un coeficiente de determinación $R^2 = 0,99990$. La pendiente (b) y la ordenada (a) (con sus respectivos intervalos del 95% de confianza) fueron: $b = 0,0029 \pm 5,46 \times 10^{-5}$ y $a = 0,0017 \pm 0,0094$, respectivamente. De acuerdo al test de Student, la correlación lineal entre las variables estudiadas fue significativa ($p < 0,0001$). La suma de los residuos fue $-8,33 \times 10^{-17}$, y los mismos se encontraron aleatoriamente distribuidos alrededor de cero.

Se determinó la precisión del sistema y del método a la concentración de trabajo (M_3 , 160 $\mu\text{g/ml}$). La precisión del sistema, mediante inyecciones repetidas de una misma muestra ($n = 6$), arrojó un resultado de 0,25% (expresado como coeficiente de

variación, CV%), mientras que la del método calculada como CV% entre tres muestras independientes de la concentración fue de 0,94%.

La falta de interferencia por parte de los excipientes (especificidad del método) se estableció, para cada producto analizado, determinando el cociente de absorbancias a dos longitudes de onda (258 y 262 nm) de una muestra y verificando que el mismo no difiera en más de un 1% respecto al mismo cociente obtenido para las soluciones de referencia. A las longitudes de onda elegidas, los dos productos analizados cumplieron con este criterio.

Test y perfiles de disolución

Se determinaron los perfiles de disolución de los dos productos de PHT descritos anteriormente, y en todos los casos se trabajó con 12 cápsulas (*ver descripción del equipo de disolución en el Anexo I*).

Para los ensayos de disolución se emplearon las condiciones (medio, volumen, aparato, agitación) especificadas por la USP para cápsulas de PHT Sódica de liberación inmediata.

También se ensayó de manera preliminar la disolución de las cápsulas en los medios buffer sugeridos por la OMS (WHO, 2006). Sin embargo, en ellos las cápsulas de gelatina quedaban intactas y no liberaban su contenido, por lo que no se observaba disolución alguna del principio activo.

Método analítico

Espectrofotometría UV-Visible para la determinación de PHT en las muestras extraídas del equipo de disolución con detección a 258 nm (*ver descripción del espectrofotómetro en el Anexo I*).

● Condiciones experimentales

Aparato: Aparato 1 USP, canastillo

Temperatura: $37,0 \pm 0,5$ °C

Agitación: 50 rpm

Muestreo: 5 ml, sin reposición

Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos

Medios ensayados (900 ml en todos los casos): USP 31, agua destilada

● Preparación de la solución de referencia y de las muestras

Cada día de trabajo se preparó una solución de referencia pesando con exactitud alrededor de 13,5 mg de PHT (SR, título: 99,11% sdtc). La cantidad pesada se colocó en un matraz de 25 ml y se llevó a volumen con metanol. A partir de allí se realizó una dilución 3:10 con agua destilada y se leyó la absorbancia a 258 nm.

Las muestras, una vez extraídas del equipo de disolución a los tiempos correspondientes, se centrifugaron durante 10 minutos a 3500 rpm y a partir del sobrenadante se realizó una dilución adecuada de manera de obtener valores de absorbancia cercanos al valor de la solución de referencia. En todos los casos, las diluciones se hicieron con el medio de disolución (agua destilada). Por último, se leyó la absorbancia de dichas soluciones a 258 nm.

● Tolerancia (Test de Disolución)

Se aplica el criterio de la farmacopea USP 31 para cápsulas de PHT Sódica de liberación inmediata, el que establece un valor $Q = 85\%$ a los 30 minutos. Es decir, de acuerdo a las especificaciones generales de los ensayos de disolución, USP 31 <711> (USP 31/NF 24, 2008), los productos cumplirán en la primera etapa (E1) si cada una de seis unidades ensayadas se disuelve más de $Q + 5\%$ (90% en este caso) a los 30 minutos.

Resultados y discusión

● Ensayo de valoración

La Tabla 2-7 presenta los resultados del ensayo de valoración de las dos especialidades medicinales analizadas. Se puede comprobar que ambos productos cumplen con este ensayo, ya que la especificación de farmacopea (USP 31/NF 24, 2008) para cápsulas de PHT Sódica de liberación inmediata establece que su contenido debe encontrarse dentro de 95-105% SVD.

■ **Tabla 2-7.** Resultados del ensayo de valoración, expresados como % Sobre Valor Declarado (% SVD). Se presentan los valores obtenidos para cada una de las cuatro alícuotas ensayadas de cada producto (F y G), su media y su coeficiente de variación (CV%)

	Producto F	Producto G
Alícuota 1	99,09	101,79
Alícuota 2	99,09	101,18
Alícuota 3	99,34	102,88
Alícuota 4	96,83	101,44
<i>Media</i>	98,59	101,82
<i>CV%</i>	1,19	0,73

● Ensayo de uniformidad de unidades de dosificación (UUD)

La Tabla 2-8 presenta los resultados del ensayo de UUD (realizado por peso, en todos los casos) de las especialidades medicinales analizadas.

■ **Tabla 2-8.** Resultados del ensayo de UUD, expresados como % Sobre Valor Declarado (% SVD). Se presentan los rangos de valores obtenidos con las diez cápsulas ensayadas por producto (F y G), la media y el coeficiente de variación (CV%)

	Producto F	Producto G
<i>Rango</i>	[92,86 - 102,29]	[95,72 - 107,95]
<i>Media</i>	98,72	101,95
<i>CV%</i>	3,03	4,24

Como el promedio de los límites de la definición de potencia (95-105% SVD) es 100%, el criterio de aceptación para el ensayo de UUD según la FA 7 establece que, para cumplir este ensayo en una primera etapa, las 10 cápsulas analizadas deben encontrarse dentro del rango 85-115% SVD y el CV debe ser $\leq 6\%$. Siguiendo este criterio, los dos productos analizados cumplen el ensayo (a pesar de que según FA el producto F tendría que haber sido por contenido).

Por otro lado, se calculó el VA para determinar si los productos cumplen con el ensayo de UUD según los criterios establecidos por la USP 31<905> (Ecuación 2-1). Como se desprende de la Tabla 2-8: $98,5\% \leq M \leq 101,5\%$ para ambos productos (M = media del contenido individual como % SVD), por lo que $VA = K.S$. Haciendo los cálculos correspondientes, los valores de VA encontrados son 7,16 y 10,37 para los productos F y G, respectivamente. Por lo tanto, los mismos cumplen con el ensayo de UDD de acuerdo a los criterios de la USP <905>, ya que los VA son \leq a $L1 = 15$ en todos los casos.

● **Test de Disolución**

La Tabla 2-9 presenta los resultados obtenidos a los 30 minutos durante el ensayo de disolución en agua de los productos F y G.

■ **Tabla 2-9.** Resultados del test de disolución, expresados como %Disuelto (Sobre Valor Declarado, SVD), para los dos productos de PHT en agua destilada. Se presentan los datos para cada una de las 12 cápsulas ensayadas, la media y el coeficiente de variación (CV%).

<i>Resultados del ensayo de disolución en agua destilada</i>		
	Producto F	Producto G
	30 minutos	30 minutos
Cápsula 1	100,94	102,53
Cápsula 2	100,49	101,62
Cápsula 3	101,27	93,48
Cápsula 4	100,24	91,96
Cápsula 5	100,79	93,20
Cápsula 6	102,07	101,57
Cápsula 7	100,97	108,86
Cápsula 8	97,71	96,65
Cápsula 9	99,00	100,86
Cápsula 10	102,34	98,72
Cápsula 11	94,88	103,74
Cápsula 12	100,95	97,65
Media	100,14	99,24
CV%	2,07	4,99

A partir de la tabla anterior puede verse que, de acuerdo con las especificaciones de la USP, ambos productos cumplen con el ensayo en la primera etapa (E1), ya que cada una de las unidades ensayadas se disolvió más del 90% ($Q + 5\%$) a los 30 minutos.

● **Perfiles de disolución**

La Figura 2-6 presenta los perfiles de disolución superpuestos para los dos productos ensayados en agua destilada como medio de disolución.

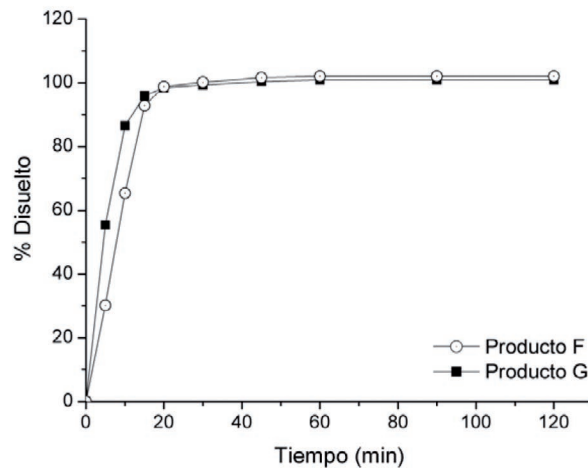


Figura 2-6. Perfiles de disolución (promedio de doce cápsulas) en agua de las dos especialidades medicinales conteniendo PHT Sódica 100 mg cápsulas de liberación inmediata analizadas: Productos F y G

Conclusiones parciales

Los productos analizados de Carbamazepina 200 mg, comprimidos de liberación inmediata, cumplieron con las especificaciones farmacopeicas en términos de contenido y uniformidad de dicho contenido (ensayos de valoración y UUD), sin embargo no todos cumplieron con los requisitos del Test de Disolución:

- el producto A cumplió el test 2 en la segunda etapa (E2);
- el producto B no cumplió ninguno de los dos test ni podría cumplir si se ensayaran 12 unidades más;
- el producto C cumplió el test 2 en la primera etapa (E1);
- los productos D y E cumplieron el test 3 en la segunda etapa (E2).

Los productos correspondientes a Oxcarbazepina 600 y 300 mg representan un caso especial, ya que al no estar codificados en ninguna farmacopea (solamente la USP incluyó, en su última edición, la monografía de la materia prima Oxcarbazepina) no se cuenta con ninguna especificación preestablecida para comparar los resultados. Si por similitud química se le aplican las especificaciones correspondientes a productos de CBZ, se concluye que todos los comprimidos de OxCBZ analizados cumplieron con los ensayos de valoración y UUD. Sin embargo, no se puede decir lo mismo respecto al test de disolución, ya que si bien los productos K y M sí cumplieron con este ensayo (K el test 3 y M el test 2), los productos restantes (J* y L) no, ni podrían hacerlo en etapas posteriores.

Los productos analizados correspondientes a Fenitoína 100 mg, cápsulas rígidas de liberación inmediata, cumplieron con todos los controles de calidad realizados.

