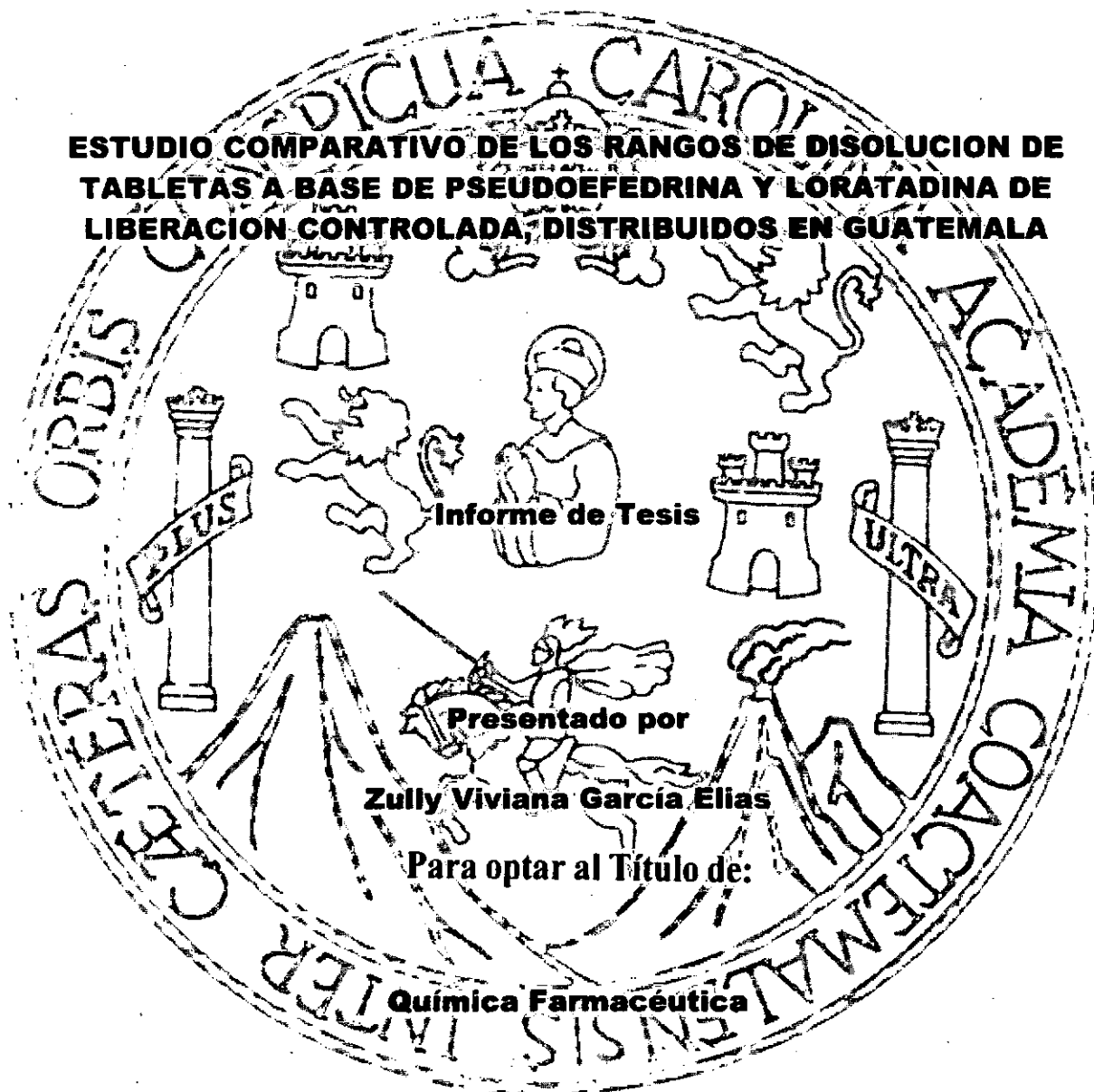


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS RANGOS DE DISOLUCION DE
TABLETAS A BASE DE PSEUDOFEDRINA Y LORATADINA DE
LIBERACION CONTROLADA, DISTRIBUIDOS EN GUATEMALA**



Guatemala, mayo de 2000

D2
06
+ (2067)

**JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

DECANA	LICDA. HADA MARIETA ALVARADO BETETA
SECRETARIO	LIC. OSCAR FEDERICO NAVE HERRERA
VOCAL I	DR. OSCAR MANUEL COBAR PINTO
VOCAL II	DR. RUBEN DARIEL VELÁSQUEZ MIRANDA
VOCAL III	LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE
VOCAL IV	BR. DAVID ESTUARDO DELGADO GONZALEZ
VOCAL V	BR. ESTUARDO SOLORZANO LEMUS

DEDICATORIA

A Dios, todo poderoso

A mis padres, ya que sin su ayuda y sacrificios jamás hubiera logrado el triunfo que hoy les dedico.

A mis hermanos, Edgar y Oscar, por su amor y apoyo incondicional en todo momento.

AGRADECIMIENTO

A los Licenciados Estuardo Serrano y Luis Fernando Girón, por su asesoría, apoyo y cariño.

A todos mis amigos y compañeros que comparten conmigo el logro de éste éxito.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	4
OBJETIVOS	5
HIPOTESIS	6
MATERIALES Y METODOS	7
RESULTADOS	13
DISCUSION DE RESULTADOS	19
CONCLUSIONES	23
RECOMENDACIONES	24
REFERENCIAS	25
ANEXOS	26

1. RESUMEN

El objetivo del presente trabajo de investigación de tesis fue evaluar el grado de disolución de los comprimidos de liberación controlada de los principios activos, pseudoefedrina y loratadina, a través del ensayo de disolución descrito en la farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, The United States Pharmacopeia, USP XXIII.

Se utilizaron tres marcas que se comercializan a nivel nacional, de donde se muestrearon cuatro lotes diferentes, y se analizaron 6 tabletas por lote.

Se aplicó el procedimiento descrito por la USP XXIII (5), para cada principio activo, con sus respectivos medios, condiciones y tiempos de toma de muestra.

De los lotes analizados de cada marca, se concluye que ninguno cumple, con el ensayo de disolución para pseudoefedrina*, es importante señalar que las concentraciones de principio activo encontrados en todas las muestras se encuentran arriba del rango establecido. El ensayo de disolución para loratadina**, si cumple con la disolución en todos los lotes analizados de las tres marcas comerciales.

* ver resultados página 13

** ver resultados página 16

2. INTRODUCCION

Actualmente existen más de ocho mil fármacos en el mercado farmacéutico mundial. La industria farmacéutica se interesa en forma permanente por disponer de nuevos agentes químicos más eficaces y potentes.

Respecto a las formas farmacéuticas cabe destacar que el 40 % de las especialidades farmacéuticas corresponden a comprimidos en sus distintas formas de presentación (2), tales como: masticables, de multicapa, recubiertas, efervescentes, con núcleos de grageas, para inyección, para soluciones oftálmicas y de liberación controlada. Estas últimas también llamadas de efecto retardado ó liberación prolongada. (1, 3).

En el mercado nacional se encuentran disponibles al consumidor, todas estas formas de comprimidos, los que contienen una gran diversidad de principios activos, entre los cuales se incluye la asociación de pseudoefedrina y loratadina, en comprimidos de liberación controlada.

Los comprimidos de liberación controlada, se caracterizan porque además de las especificaciones de calidad correspondientes a los comprimidos y los propios del principio activo, incluyen el ensayo de disolución, por medio del cual se determina la cantidad de sustancia activa que el núcleo libera en un medio acuoso predeterminado, este ensayo prescribe cuantificar la sustancia de interés a determinados intervalos de tiempo.

El ensayo de disolución es una variable de calidad de los comprimidos de liberación controlada, especificada en la mayoría de las farmacopeas; en este trabajo se usará de referencia la farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, The United States Pharmacopeia, USP XXIII.

3. ANTECEDENTES

No existen estudios en Guatemala, de medicamentos de acción prolongada, ni se han realizado investigaciones acerca de la combinación de medicamentos que contengan como principios activos pseudoefedrina y loratadina.

Se cuenta con características físicas de ambos principios en USP XXIII y en Index Merck (5, 12). (ver anexo 1)

La USP XXIII no refiere monografía específica para tabletas que contengan pseudoefedrina y loratadina de liberación controlada. Por lo que se trabaja con el método de disolución general de tabletas de liberación prolongada <724>; tomando el cuadro de aceptación de límites, expresada en porcentajes de la cantidad de principio activo disuelto, en sus respectivos tiempos de toma de muestra, es decir, tres horas , seis y doce horas.

La tabla de aceptación para pseudoefedrina es la siguiente:

Tiempo (horas)	% Disolución
3	15 - 45%
6	40 - 70%
12	mayor de 70%

Además se toma como especificación para la loratadina:

Tiempo (minutos)	% Disolución
45	no menos de 75%

4. JUSTIFICACION

Los fármacos de liberación controlada, son especialidades farmacéuticas que han sido diseñados con el propósito de ofrecer al paciente mayores ventajas en cuanto a la comodidad de la dosificación, además de proveerle una respuesta farmacodinámica más eficiente debido a que permite concentraciones constantes del principio activo en el tejido blanco.

Los comprimidos de liberación controlada incluyen una formulación especial, respecto a los excipiente en cuanto a cantidad y calidad para asegurar que los mismos sean capaces de liberar eficazmente la sustancia activa en el medio y tiempo preestablecido. En el mercado nacional se encuentran disponibles tres marcas comerciales de comprimidos de liberación controlada con loratadina 5 mg, un antihistamínico no sedante y pseudoefedrina de 120 mg un agente vasoconstrictor, combinación que ofrece al paciente facilitar la descongestión gradual y constante de la mucosa en las vías respiratorias superiores.

Con el propósito de comprobar si las especialidades farmacéuticas de liberación controlada que contienen las sustancias activas mencionadas, cumplen con las especificaciones propias de los comprimidos de liberación controlada, de acuerdo con las especificaciones de la USP XXIII se realizó el presente trabajo de tesis.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar una evaluación de rangos de disolución de productos farmacéuticos de liberación controlada y dar a conocer su información técnica y equivalente.

5.2 OBJETIVO ESPECIFICO

5.2.1 Determinar si los productos a base de pseudoefedrina y loratadina, cumplen con las especificaciones de disolución, establecidas por la farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, The United States Pharmacopeia USP XXIII.

5.2.2 Comparar rangos de disolución de tres productos comercializados en Guatemala con los principios activos de pseudoefedrina 120 mg y loratadina 5 mg, bajo denominación liberación controlada.

6. HIPOTESIS

Los medicamentos expendidos en Guatemala bajo la forma farmacéutica de tabletas de liberación controlada a base de pseudoefedrina 120 mg y loratadina 5 mg, cumplen con las especificaciones de disolución establecidas por la farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, The United States Pharmacopeia, USP XXIII.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

Productos farmacéuticos a base de pseudoefedrina y loratadina en presentación de tabletas de liberación controlada provenientes de tres laboratorios, correspondientes al 100% de los productos comercializados en Guatemala.

7.2 MEDIOS

7.2.1 Recursos Humanos

7.2.1.1 Autor: Br. Zully Viviana García Elias

7.2.1.2 Asesor: Lic. Estuardo Serrano Vives

7.2.2 Recursos Materiales

7.2.2.1 Preparados comerciales en presentación de tabletas de liberación controlada a base de pseudoefedrina 120 mg y loratadina 5 mg

7.2.2.2 Estandares de pseudoefedrina y loratadina certificados

7.2.2.3 Aparato: HPLC Merck-Hitachi L-6200 A, L-4250 UV-VIS

Columna: Purospher RP-18 4.6 x 250mm 5um

Detector: UV 215nm

7.2.2.4 Aparato de Disolución: Vankel VK 7000 (ver anexo 2)

7.2.2.5 Computadora, diskettes

7.2.2.6 Papel de computadora

7.2.2.8 Reactivos y cristalería de laboratorio

7.2.3 Recursos Institucionales

7.2.3.1 Biblioteca Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

7.2.3.2 Biblioteca Universidad del Valle de Guatemala

7.2.3.3 Biblioteca INCAP

7.2.3.4 Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas IIQB

7.3 PROCEDIMIENTO

7.3.1 Muestreo:

Se adquieren 4 cajas por cada marca comercial (A, B, C) expendidas en Guatemala, conteniendo 10 tabletas de liberación controlada con 120 mg de pseudoefedrina y 5.0 mg de loratadina; asegurandose de no obtener el mismo número de lote.

7.3.2 *Condiciones de disolución de Pseudoefedrina*

Medio: Agua 1000 ml

Aparato : Paletas 100 r.p.m de velocidad

Temperatura: 37°C

Tiempos de toma de muestra: 3 horas, 6 horas, 12 horas

7.3.2.1 *Procedimiento de disolución*

1. Pesar seis tabletas a analizar de cada producto farmacéutico y colocarlas dentro de los vasos de disolución del aparato poniéndolo en marcha con su respectivo medio y condiciones.
2. Tomar 50 ml de los vasos de disolución al respectivo tiempo de toma de muestras, es decir, a 3 horas, 6 horas y 12 horas para su posterior cuantificación en HPLC, identificándoles adecuadamente.
3. Cada muestra del paso anterior se filtra a través de papel de poro 0.45 μm , identificándolo adecuadamente.
4. Las muestras del paso 3 filtrarlas a través de filtros hidrofílicos de poro de 0.2 μm .

7.3.2.2 *Condiciones de Cuantificación*

Columna: Purospher RP-18, diámetro interno 4.6 mm, largo 250 mm, tamaño de partícula 5 μm

Longitud de onda: 215nm

Flujo: 1 ml por minuto

Fase Móvil: Disolver 6.8045g de KH_2PO_4 en 900 ml de agua, ajustar el pH a 3.5 con ácido fosfórico al 10%, aforar a 1000 ml con agua. Mezclar 650 ml de buffer de fosfatos y 350 ml

de metanol, filtrar a través de filtros de nylon de poro 0.45 um y desgasificar con filtración al vacío por 15 minutos.

Estándar: Pesar 25 mg de pseudoefedrina sulfato en un balón de 100 ml, agregar agua y desgasificar por 15 minutos, aforar con agua y transferir 12 ml a un balón de 25 ml, aforando con agua a volumen, filtrar a través de filtros hidrofílicos de poro de 0.2 um.

7.3.2.3 *Procedimiento de cuantificación*

1. Se coloca el aparato de cromatografía con las condiciones respectivas antes mencionadas, inyectando el estándar preparado.
2. Establecidas las condiciones del estándar se procede a inyectar las seis muestras identificadas y filtradas del paso 4 del procedimiento de disolución.

Cálculos de pseudoefedrina:

$\text{mg std} / 100 \text{ ml} \times 12 / 25 \text{ ml} \times \text{concentración} / 100 = \text{mg} / \text{ml std pseudoefedrina}$

Muestra: $(\text{mg} / \text{ml std}) \times 1000 / \text{peso muestra} \times \text{peso promedio} = \text{mg muestra}$

La desviación estándar relativa para inyecciones repetidas: máximo 2%

7.3.3 *Condiciones de disolución de Loratadina*

Medio: HCl 0.1N 750 ml

Aparato: Paletas 100 r.p.m de velocidad

Temperatura: 37°C

Tiempos de toma de muestra: 45 minutos

HCl 0.1 N: Disolver 2 gramos de cloruro de sodio en 500 ml de agua, adicionar 7 ml de ácido clorhídrico concentrado y llevar a volumen de 1000 ml con agua destilada.

7.3.3.1 *Procedimiento de disolución*

1. Pesar seis tabletas a analizar de cada producto farmacéutico y colocarlas dentro de los vasos de disolución del aparato poniéndolo en marcha con su respectivo medio y condiciones.
2. Tomar 50 ml de los vasos de disolución al respectivo tiempo de toma de muestras, es decir, 45 minutos para su posterior cuantificación en HPLC, identificándoles adecuadamente.

3. Cada muestra del paso anterior se filtra a través de papel de poro 0.45 μm , identificándolo adecuadamente.
4. Las muestras del paso 3 filtrarlas a través de filtros hidrofílicos de poro de 0.2 μm .

7.3.3.2 **Condiciones de Cuantificación**

Columna: Lichrospher RP-18, diámetro interno 4.6 mm, largo 125 mm, tamaño de partícula 5 μm

Longitud de onda: 248 nm

Flujo: 2 ml por minuto

Fase Móvil: Disolver 1.74 gramos de KH_2PO_4 en 900 ml de agua, aforar a 1000 ml con agua.

Mezclar 200 ml de buffer de fosfatos, 250 ml de metanol y 550 ml de acetonitrilo, filtrar a través de poro de nylon de 0.45 μm y desgasificar por filtración al vacío por 15 minutos.

Estándar: Pesar 50 mg de loratadina en un balón de 100 ml, agregar fase móvil y desgasificar por 20 minutos, aforar con fase móvil, transferir 2 ml a un balón de 100 ml y aforar con fase móvil a volumen, filtrar a través de filtros de nylon de poro de 0.2 μm .

7.3.3.3 **Procedimiento de cuantificación:**

1. Se coloca el aparato de cromatografía con las condiciones respectivas antes mencionadas, inyectando el estándar preparado.
2. Establecidas las condiciones del estándar se procede a inyectar las seis muestras identificadas y filtradas del paso 4 del procedimiento de disolución.

Cálculos de loratadina

$$\text{mg std} / 100\text{ml} \times 2 / 100 \text{ ml} \times \text{concentracion} / 100 = \text{mg} / \text{ml std loratadina}$$

$$\text{Muestra: } (\text{mg} / \text{ml std}) \times 750 / \text{peso muestra} \times \text{peso promedio} = \text{mg muestra}$$

7.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Se tomaron las tres marcas que se comercializan a nivel nacional de los preparados de tabletas de acción prolongada que contienen pseudoefedrina y

loratadina, adquiriendo dichas muestras en farmacias comerciales elegidas por conveniencia.

El diseño de análisis se adaptó a la metodología propuesta por la USP XXIII (5).

7.4.1 Análisis e interpretación de resultados:

La cantidad de principio activo que se disuelve en el tiempo determinado se expresa como un porcentaje, que se define como un **valor Q**, por lo que el valor Q y el porcentaje, están expresados en los mismos términos. (5)

La cantidad mínima de tabletas que deben evaluarse es de seis unidades.

El producto cumple con la prueba, si las cantidades de principio activo disuelto de las unidades evaluadas se ajustan a las siguientes tablas de aceptación (5).

Niveles de aceptación para loratadina

Nivel	Número de muestras	Criterios
Fase 1	6	Ningún valor es menor de 75%.
Fase 2	6	El valor promedio de las 12 unidades (F1 + F2) es igual o mayor de 70 % Ningún valor es menor de 55 %.
Fase 3	12	El valor promedio de las 24 unidades (F1 + F2 + F3) es igual o mayor de 70% y no más de dos unidades tiene un valor menor de 55%, y ningún valor es menor de 45%.

Niveles de aceptación para pseudoefedrina:

Nivel	Número de muestras	Criterio
Fase 1	6	Ningún valor individual se sale de cada uno de los rangos establecidos y ningún valor individual es menor de la cantidad especificada al final del tiempo de análisis.
Fase 2	6	<p>El valor promedio de las 12 unidades (F1 + F2) se encuentra dentro de cada uno de los rangos establecidos.</p> <p>Ningún valor es menor de la cantidad especificada al final del tiempo de análisis.</p> <p>Ningún valor es 10% mayor de los límites para cada uno de los rangos establecidos.</p> <p>Ningún valor es 10% menor de la cantidad especificada al final del tiempo de análisis.</p>
Fase 3	12	<p>El valor promedio de las 24 unidades (F1 + F2 + F3) se encuentra dentro de cada uno de los rangos establecidos.</p> <p>Ningún valor es menor de la cantidad especificada al final del tiempo de análisis.</p> <p>No más de 2 de las 24 unidades tiene un valor 10% mayor de los límites para cada uno de los rangos establecidos.</p> <p>No más de 2 de las 24 unidades tiene un valor 10% menor de la cantidad especificada al final del tiempo de análisis.</p> <p>Ninguna de las 24 unidades tiene un valor 20% mayor de los límites para cada uno de los rangos establecidos.</p> <p>Ningún valor es 20% menor de la cantidad especificada al final del tiempo de análisis.</p>

8. RESULTADOS

CUADROS DE RESULTADOS PARA EL PRINCIPIO ACTIVO PSEUDOEFE DRINA *

✓ MARCA COMERCIAL A

CUADRO No. 1

⇒ LOTE 1

Q % \ T Horas	3 horas	6 horas	12 horas	CRITERIO
15 - 45 %	No cumple			No cumple
40 - 70 %		No cumple		la
Mayor de 70%			Si cumple	especificación

CUADRO No. 2

⇒ LOTE 2

Q % \ T Horas	3 horas	6 horas	12 horas	CRITERIO
15 - 45 %	No cumple			No cumple
40 - 70 %		No cumple		la
Mayor de 70%			Si cumple	especificación

CUADRO No. 3

⇒ LOTE 3

Q % \ T Horas	3 horas	6 horas	12 horas	CRITERIO
15 - 45 %	No cumple			No cumple
40 - 70 %		No cumple		la
Mayor de 70%			Si cumple	especificación

✓ **MARCA COMERCIAL B****CUADRO No. 4**⇒ **LOTE 1**

Q % \ T Horas	3 horas	6 horas	12 horas	CRITERIO
15 - 45 %	No cumple			No cumple
40 - 70 %		Si cumple		la
Mayor de 70%			Si cumple	especificación

CUADRO No. 5⇒ **LOTE 2**

Q % \ T Horas	3 horas	6 horas	12 horas	CRITERIO
15 - 45 %	No cumple			No cumple
40 - 70 %		Si cumple		la
Mayor de 70%			Si cumple	especificación

CUADRO No. 6⇒ **LOTE 3**

Q % \ T Horas	3 horas	6 horas	12 horas	CRITERIO
15 - 45 %	No cumple			No cumple
40 - 70 %		Si cumple		la
Mayor de 70%			Si cumple	especificación

* ver resumen de resultados en página 29, anexo No. 3

✓ MARCA COMERCIAL C

CUADRO No. 7

⇒ LOTE 1

Q % \ T Horas	3 horas	6 horas	12 horas	CRITERIO
15 - 45 %	No cumple			No cumple
40 - 70 %		Si cumple		la
Mayor de 70%			Si cumple	especificación

CUADRO No. 8

⇒ LOTE 2

Q % \ T Horas	3 horas	6 horas	12 horas	CRITERIO
15 - 45 %	No cumple			No cumple
40 - 70 %		No cumple		la
Mayor de 70%			Si cumple	especificación

CUADRO No. 9

⇒ LOTE 3

Q % \ T Horas	3 horas	6 horas	12 horas	CRITERIO
15 - 45 %	No cumple			No cumple
40 - 70 %		Si cumple		la
Mayor de 70%			Si cumple	especificación

CUADROS DE RESULTADOS PARA EL PRINCIPIO ACTIVO LORATADINA*

* ver resumen de resultados en página 30, anexo No. 3

✓ MARCA COMERCIAL A

CUADRO No. 1

⇒ LOTE 1

T min. Q %	45 minutos	CRITERIO
No menos 75 %	Si cumple	Si cumple la especificación

CUADRO No. 2

⇒ LOTE 2

T min. Q %	45 minutos	CRITERIO
No menos 75 %	Si cumple	Si cumple la especificación

CUADRO No. 3

⇒ LOTE 3

T min. Q %	45 minutos	CRITERIO
No menos 75 %	Si cumple	Si cumple la especificación

✓ MARCA COMERCIAL B

CUADRO No. 4

⇒ LOTE 1

T min. Q %	45 minutos	CRITERIO
No menos 75 %	Si cumple	Si cumple la especificación

CUADRO No. 5

⇒ LOTE 2

T min. Q %	45 minutos	CRITERIO
No menos 75 %	Si cumple	Si cumple la especificación

CUADRO No. 6

⇒ LOTE 3

T min. Q %	45 minutos	CRITERIO
No menos 75 %	Si cumple	Si cumple la especificación

✓ MARCA COMERCIAL C

CUADRO No. 7

⇒ LOTE 1

T min. Q %	45 minutos	CRITERIO
No menos 75 %	Si cumple	Si cumple la especificación

CUADRO No. 8

⇒ LOTE 2

T min. Q %	45 minutos	CRITERIO
No menos 75 %	Si cumple	Si cumple la especificación

CUADRO No. 9

⇒ LOTE 3

T min. Q %	45 minutos	CRITERIO
No menos 75 %	Si cumple	Si cumple la especificación

9. DISCUSION DE RESULTADOS

Para la marca comercial **A** en cuanto al análisis de principio activo de pseudoefedrina, el lote 1 presentó, a las 3 y 6 horas los valores de Q ó porcentajes de disolución arriba del límite permitido, no cumpliendo las especificaciones correspondientes. A las 12 horas si cumplió con el valor de Q, sin embargo, este resultado no es suficiente, por lo que no cumplió en ensayo de disolución. (ver cuadro 1)

El lote 2, mostró similitud al anterior, no cumplió las especificaciones en las primeras tomas de muestra (3 y 6 horas), sobrepasan los valores establecidos, cumpliendo solamente en la última hora, por lo tanto no cumplió el ensayo de disolución. (ver cuadro 2)

El lote 3, al igual que los anteriores, no cumplió con el ensayo de disolución a las 3 y 6 horas, los valores sobrepasaron el valor de Q. El ensayo realizado a las 12 horas cumplió con la especificación, no siendo éste indicativo, por lo que se concluyó que el lote no cumplió con el ensayo de disolución para el principio activo de Pseudoefedrina. (ver cuadro 3)

La marca comercial **B**, no cumplió el ensayo de disolución para el lote 1, debido a que el valor de Q en las 3 horas, sobrepasó el rango de la especificación, sin embargo, los ensayos realizados a las 6 horas y 12 horas cumplieron con los rangos establecidos. (ver cuadro 4)

El lote 2, mostró similitud al anterior, los valores de Q, sobrepasaron las especificaciones a las 3 horas. El ensayo realizado a las 6 y 12 horas, cumplieron con las especificaciones, no siendo estos determinantes, se concluyó que el lote no cumplió con el ensayo de disolución. (ver cuadro 5)

El lote 3 al igual que los anteriores, el valor de Q para el análisis de las 3 horas sobrepasó el límite de la especificación, por lo que no cumplió en el análisis de disolución. Los ensayos realizados a las 6 horas y 12 horas cumplieron

con las especificaciones, no aprobando dicho lote el ensayo de disolución para el principio de pseudoefedrina. (ver cuadro 6)

La marca comercial **C** en el análisis realizado en el lote 1 no cumplió con el ensayo de disolución, los valores obtenidos de Q , fueron demasiados bajos, y en sólo 6 unidades se presentaron valores menores de 15%. Los porcentajes de disolución en los ensayos de las 6 horas y 12 horas cumplieron con los rangos establecidos. En general el lote no cumplió con dicho ensayo. (ver cuadro 7)

El lote 2 al igual que el anterior, presentó valores por debajo del rango mínimo en el ensayo de 3 horas, no cumplió el ensayo de disolución. Así el ensayo de las 6 horas no presentó valores acorde al límite, no cumpliendo con el ensayo, el análisis de las 12 horas cumplió con los rangos establecidos.

El lote no cumplió con la prueba de disolución para pseudoefedrina. (ver cuadro 8)

Para el lote 3 los ensayos de las 6 horas y 12 horas cumplieron con los rangos establecidos. El ensayo de las 3 horas, presentó valores por debajo del rango mínimo. No cumplió con ensayo de disolución para el principio activo de pseudoefedrina. (ver cuadro 9)

Los resultados del ensayo de disolución para el principio activo loratadina se presentaron de la siguiente forma:

Para la marca comercial **A**, en los tres lotes el ensayo de disolución realizado a los 45 minutos, cumplió con el rango establecido.

(ver cuadro 1-3 de Lotaradina)

Para la marca comercial **B**, los valores de Q ó porcentaje de disolución, cumplieron con los rangos establecidos en los tres lotes que se analizaron.

(ver cuadro 3 - 6 de Lotaradina)

La marca comercial **C**, presentó valores de porcentaje de disolución, acorde a la especificación, por lo que dicha marca en sus tres lotes cumplieron el ensayo de disolución. (ver cuadro 4 - 6 de Lotaradina)

Por lo anteriormente expuesto, los productos analizados no cumplen con el ensayo de disolución para el principio activo pseudoefedrina, por ello como tales debieron ser rechazados y en consecuencia no comercializados. Es importante notar que los resultados analíticos están por arriba del límite del rango especificado, lo que evidencia que la formulación de los productos no garantiza las características indicadas en las especialidades farmacéuticas de liberación controlada. Sin embargo, el método de fabricación de las tabletas de liberación controlada, trabaja a base de coadyuvantes adecuados para formar granulos ó pequeños comprimidos, los cuales reciben después una capa de recubrimiento, de acuerdo al principio activo que corresponda, permitiendo la liberación retardada del medicamento (3), lo que es de hacer notar que los medicamentos que se analizaron posiblemente cuentan con un recubrimiento muy delgado, lo que permitió liberar anticipadamente el principio activo como en el caso del análisis de las marcas comerciales A y B, sin embargo, la marca comercial C, posiblemente cuenta con una capa de recubrimiento muy gruesa que no deja que el principio activo se libere en el lapso de 3 - 6 horas, sino hasta las 12 horas.

Además se debe tomar en cuenta que cada laboratorio farmacéutico, trabaja con especificaciones internas de calidad, las cuales son acopladas a los parámetros de la USP XXIII, y al momento de registrar un nuevo producto, se hace mención que se trabaja con especificaciones adaptadas, y estas cumplen con los ensayos que enmarcan el producto a registrar, razón por lo que los límites en el caso de las marcas comerciales analizadas del principio activo pseudoefedrina, sobrepasan la especificación de la USP XXIII.

Los resultados obtenidos de loratadina por el contrario si cumplieron con los rangos de disolución establecidos liberando un poco más del porcentaje establecido a la hora indicada; lo cual no contradice el juicio anterior ya que el fabricante, para el caso de la loratadina no especifica que fuera de liberación controlada.

El no cumplir las marcas comerciales analizadas con el ensayo de disolución a las especificaciones de la USP XXIII, para el principio activo pseudoefedrina, implica que la acción descongestionante que hace mención el medicamento se esta realizando en forma más rápida y constante para las marcas comerciales A y B, no siendo asi para la marca comercial C, ya que esta no ejerce ningún efecto descongestionante sino hasta las 6 horas* lo que da lugar a la duda de la calidad del medicamento por parte del consumidor

* ver resultados de disolución página 28, anexo 3

10. CONCLUSIONES

- 10.1 De las tres marcas analizadas a nivel nacional, ninguna marca libera el porcentaje del principio activo pseudoefedrina, indicado en el tiempo inicial, por lo que no cumple con la prueba de disolución.
- 10.2 Las tres marcas distribuidas a nivel nacional, cumplen con la especificación de porcentaje de disolución del principio activo de loratadina.
- 10.3 Las diferentes marcas que se comercializan en Guatemala, de los productos comercializados bajo la forma farmacéutica de liberación controlada a base de pseudoefedrina y loratadina no cumplen con las especificaciones de disolución de la USP XXIII.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 A los laboratorios que manufacturan medicamentos bajo la forma farmacéutica tabletas de liberación controlada, realizar el ensayo de disolución desde la etapa de desarrollo de fórmulas de productos nuevos y llevar controles de características fisicoquímicas durante todo el proceso de fabricación, para asegurar la calidad final del producto.
- 11.2 A las autoridades competentes:
- Vigilar por que los productos expendidos como tabletas de liberación controlada, comercializadas en Guatemala, cumplan las especificaciones de calidad correspondientes; asimismo, realizar evaluaciones constantes de los medicamentos asegurar la calidad de los mismos, en beneficio del consumidor.
- 11.3 Realizar otras investigaciones sobre los medicamentos expendidos a nivel nacional bajo la forma farmacéutica liberación controlada.

12. REFERENCIAS

- 1 Colombo, B; Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. 1a. de. Organizzazione editoriale Médico-Farmacéutica Milano Italy, 1982.
- 2 Helman, J; Farmacotecnia Teórica y Práctica. México 1982.
- 3 Voigt, R; Tratado de Tecnología Farmacéutica. 3a. edición España 1992
- 4 Lachman, L; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy . 3a. edition. Lea & Febiger Philadelphia USA. 1986.
- 5 United States Pharmacopeia 23 / National Formulary XVIII de., USA: United States Pharmacopeia Convention Inc., 1995
- 6 Goodman & Gilman; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8a. ed. editorial Médica Panamericana, México, 1995.
- 7 USP DI. Aproved Drug Products and Legar Requeriments. 17th edition. 1997
- 8 Martindale, The Extra Pharmacopeia. Royal Pharmaceutical Society. London.
- 9 Clarke's ; Identification and Isolation of Drugs, tomo II , USA. 1995
- 10 BP '99 , volumen II , USA. 1999
- 11 Guía de Validación en HPLC. Guatemala, Manual de trabajo, Perkin Elmer Anaquí. 1993
- 12 Index Merck, 12 edición. 1996

13. ANEXOS

ANEXO No. 1

CARACTERISTICAS DE LORATADINA

Fórmula: $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

Peso molecular: 382.89

Descripción: Polvo blanco, no soluble en agua, muy soluble en acetona, alcohol y cloroformo.

Acción farmacológica: antihistamínico

CARACTERISTICAS DE PSEUDOEFEDRINA

Fórmula: $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$

Peso molecular: 428.55

Descripción: Polvo blanco, claramente soluble en agua y metanol, poco soluble en cloroformo. Es una sal sintética del diasteromero dextrorrotatorio de efedrina. Clasificada como amina simpaticomimética.

Acción Farmacológica: Descongestionante

ANEXO No. 2**APARATO DE DISOLUCION No. 2 ó DE HOJAS**

Para el desarrollo del ensayo de disolución la UPS 23, se utilizó el aparato No. 2 ó de **agitador de hojas**.

Todas las partes del aparato que pueden entrar en contacto con la muestra y con el medio de disolución son inértes y no absorben ni reaccionan con la sustancia a analizar.

Ningún componente del aparato ni accesorios contribuye a producir movimiento agitación ó vibración, excepto el que produce el elemento giratorio.

El aparato permite la observación de la muestra y el elemento giratorio durante el desarrollo de la prueba.

El montaje del este aparato en consiste en un recipiente cubierto, hecho de vidrio u otro material inerte transparente; un motor; una varilla metálica y una paleta o varilla como elemento agitador.

La paleta pasa a través del diámetro del eje, de manera que su borde inferior se encuentre al mismo nivel que el extremo inferior del eje. El eje está colocado de tal manera que su centro se desvíe como máximo 2 mm de cualquier punto del borde inferior del recipiente y el borde inferior de la hoja agitadora se encuentra a una distancia de 25 mm \pm 2 mm del punto inferior más bajo del fondo del recipiente.

La paleta de agitación debe cumplir con las siguientes medidas:

Borde superior	74.5 \pm 0.5 mm
Borde inferior	42.0 \pm 1.0 mm
Altura	19.0 \pm 0.5 mm
Espesor	4.0 \pm 1.0 mm

La paleta metálica y la varilla constituyen una unidad individual que puede estar recubierta de una material inerte adecuado.

La tableta debe estar completamente sumergida en el fondo del recipiente antes de iniciar la agitación.

ANEXO No. 3

RESUMEN DE RESULTADOS DE DISOLUCION PARA EL PRINCIPIO ACTIVO PSEUDOEFDRIINA

✓ MARCA COMERCIAL A

LOTE \ T hora	3 horas	6 horas	12 horas
Lote 1	48.86 %	79.24 %	91.28 %
Lote 2	50.41 %	73.13 %	88.37 %
Lote 3	50.47 %	79.22 %	88.97 %

Especificación	15 - 45 %	40 - 70 %	Mayor 70 %
----------------	-----------	-----------	------------

✓ MARCA COMERCIAL B

LOTE \ T hora	3 horas	6 horas	12 horas
Lote 1	50.67 %	67.72 %	82.59 %
Lote 2	55.54 %	68.54 %	79.91 %
Lote 3	48.91 %	69.13 %	70.16 %

Especificación	15 - 45 %	40 - 70 %	Mayor 70 %
----------------	-----------	-----------	------------

✓ MARCA COMERCIAL C

LOTE \ T hora	% Disolución en 3 horas	% Disolución en 6 horas	% Disolución en 12 horas
Lote 1	3.02 %	61.82 %	91.96 %
Lote 2	2.58 %	81.65 %	94.17 %
Lote 3	3.56 %	63.02 %	88.77 %

Especificación	15 - 45 %	40 - 70 %	Mayor 70 %
----------------	-----------	-----------	------------

ver detalle de tablas página 31, anexo 4

**RESUMEN DE RESULTADOS DE DISOLUCION PARA EL PRINCIPIO
ACTIVO LORATADINA**

✓ **MARCA COMERCIAL A**

LOTE	% DISOLUCION	ESPECIFICACION
Lote 1	92.73 %	No menos de 75 %
Lote 2	94.73 %	
Lote 3	92.49 %	

✓ **MARCA COMERCIAL B**

LOTE	% DISOLUCION	ESPECIFICACION
Lote 1	92.73 %	No menos de 75 %
Lote 2	94.73 %	
Lote 3	92.49 %	

✓ **MARCA COMERCIAL C**

LOTE	% DISOLUCION	ESPECIFICACION
Lote 1	92.73 %	No menos de 75 %
Lote 2	94.73 %	
Lote 3	92.49 %	

ver detalle de tablas pag 36, anexo 4

ANEXO No. 4

**TABLAS DETALLADAS DE RESULTADOS PROMEDIO DE DISOLUCION
PARA PSEUDOEFEDRINA**

Tabla No. 1 Muestra A - 1 (marca comercial A, lote 1)

Tableta No.	3 horas	6 horas	12 horas
1	49.64 %	99.64 %	100.49 %
2	48.97 %	62.66 %	81.82 %
3	48.23 %	63.25 %	97.09 %
4	48.65 %	60.89 %	78.99 %
5	49.73 %	94.39 %	93.21 %
6	47.95 %	94.61 %	96.07 %
Promedio	48.86 %	79.24 %	91.28 %

Tabla No. 2 Muestra A - 2 (marca comercial A, lote 2)

Tableta No.	3 horas	6 horas	12 horas
1	51.64 %	67.85 %	78.99 %
2	50.23 %	62.58 %	93.21 %
3	48.65 %	65.85 %	81.82 %
4	56.21 %	66.99 %	80.56 %
5	46.50 %	90.25 %	99.52 %
6	49.25 %	85.26 %	96.12 %
Promedio	50.41 %	73.13 %	88.37 %

Tabla No. 3 Muestra A - 3 (marca comercial A, lote 3)

Tableta No.	3 horas	6 horas	12 horas
1	52.25 %	81.25 %	99.25 %
2	48.59 %	73.25 %	88.54 %
3	49.56 %	75.02 %	81.25 %
4	51.28 %	80.25 %	87.25 %
5	49.87 %	79.25 %	86.25 %
6	51.27 %	86.29 %	91.25 %
Promedio	50.47 %	79.22 %	88.97 %

Tabla No. 4 Muestra B - 1 (marca comercial B lote 1)

Tableta No.	3 horas	6 horas	12 horas
1	55.25 %	69.85 %	92.47 %
2	49.61 %	65.29 %	74.42 %
3	53.81 %	66.72 %	83.99 %
4	54.74 %	69.20 %	85.59 %
5	44.57 %	66.32 %	79.98 %
6	46.02 %	68.94 %	79.13 %
Promedio	50.67 %	67.72 %	82.59

Tabla No. 5 Muestra B - 2 (marca comercial B, lote 2)

Tableta No.	3 horas	6 horas	12 horas
1	57.25 %	68.56 %	80.24 %
2	56.61 %	69.95 %	89.47 %
3	53.61 %	68.17 %	72.09 %
4	55.74 %	67.87 %	75.58%
5	54.02 %	68.94 %	84.96 %
6	56.01 %	67.72%	77.13 %
Promedio	55.54%	68.54 %	79.91 %

Tabla No. 6 Muestra B - 3 (marca comercial B, lote 3)

Tableta No.	3 horas	6 horas	12 horas
1	49.28 %	70.02 %	77.59 %
2	45.74 %	61.29 %	86.03 %
3	53.02 %	72.54 %	87.13 %
4	50.09 %	71.94 %	86.92 %
5	46.69 %	69.87 %	75.00 %
6	48.61 %	69.09 %	75.18 %
Promedio	48.91 %	69.13 %	70.16 %

Tabla No. 7 Muestra C - 1 (marca comercial C, lote 1)

Tableta No.	3 horas	6 horas	12 horas
1	0.87 %	54.85 %	84.02 %
2	2.11 %	64.55 %	93.16 %
3	0.37 %	56.80 %	85.57 %
4	4.80 %	62.24 %	95.93 %
5	6.01 %	66.73 %	95.99 %
6	3.98 %	65.75 %	97.07 %
Promedio	3.02 %	61.82 %	91.96 %

Tabla No. 8 Muestra C - 2 (marca comercial C, lote 2)

Tableta No.	3 horas	6 horas	12 horas
1	1.20 %	70.25%	87.97%
2	4.20%	90.58%	94.77%
3	5.25 %	93.97%	99.36%
4	1.99 %	89.26%	98.25%
5	1.89 %	75.27%	96.28%
6	0.97 %	70.56%	88.38%
Promedio	2.58 %	81.65 %	94.17 %

Tabla No. 9 Muestra C - 3 (marca comercial C, lote 3)

Tableta No.	3 horas	6 horas	12 horas
1	0.68 %	54.28 %	78.30 %
2	1.25 %	65.25 %	80.51 %
3	8.20 %	68.43 %	90.56 %
4	6.02 %	68.10 %	99.95 %
5	4.20 %	63.53 %	91.02 %
6	0.99 %	58.54 %	86.25 %
Promedio	3.56 %	63.02 %	88.77 %

**TABLAS DETALLADAS DE PROMEDIOS DE DISOLUCION PARA
LORATADINA**

Tabla No. 1 Muestra A - 1 (marca comercial A, lote 1)

Tableta	Valor de Q en 45 min
1	90.25 %
2	99.25 %
3	89.65 %
4	90.92 %
5	96.25 %
6	90.06 %
Promedio	92.73 %

Tabla No. 2 Muestra A - 2 (marca comercial A, lote 2)

Tableta	Valor de Q en 45 min
1	96.25 %
2	100.02 %
3	95.25 %
4	94.57 %
5	89.69 %
6	91.51 %
Promedio	94.73 %

Tabla No. 3 Muestra A - 3 (marca comercial A, lote 3)

Tableta	Valor de Q en 45 min
1	92.56 %
2	96.27 %
3	90.26 %
4	90.92 %
5	94.87 %
6	90.06 %
Promedio	92.49 %

Tabla No. 4 Muestra B - 1 (marca comercial B, lote 1)

Tableta	Valor de Q en 45 min
1	88.67 %
2	89.68 %
3	79.88 %
4	80.69 %
5	96.25 %
6	91.07 %
Promedio	87.71 %

Tabla No. 5 Muestra B - 2 (marca comercial B, lote 2)

Tableta	Valor de Q en 45 min
1	81.25 %
2	85.90 %
3	90.36 %
4	78.99 %
5	89.25 %
6	91.02 %
Promedio	86.13 %

Tabla No. 6 Muestra B - 3 (marca comercial B, lote 3)

Tableta	Valor de Q en 45 min
1	81.25 %
2	85.90 %
3	90.36 %
4	78.99 %
5	89.25 %
6	91.02 %
Promedio	86.13 %

Tabla No. 7 Muestra C - 1 (marca comercial C, lote 1)

Tableta	Valor de Q en 45 min
1	98.26 %
2	100.26 %
3	95.87 %
4	87.56 %
5	94.25 %
6	93.09 %
Promedio	94.88 %

Tabla No. 8 Muestra C - 2 (marca comercial C, lote 2)

Tableta	Valor de Q en 45 min
1	81.25 %
2	96.25 %
3	99.25 %
4	89.65 %
5	78.95 %
6	84.26 %
Promedio	88.27 %

Tabla No. 9 Muestra C - 3 (marca comercial C, lote 3)

Tableta	Valor de Q en 45 min
1	75.25 %
2	70.25 %
3	89.35 %
4	99.25 %
5	86.59 %
6	83.02 %
Promedio	83.95 %

ANEXO No. 5

TABLETAS DE LIBERACION CONTROLADA

La administración oral de fármacos con el uso de formulaciones de liberación controlada es un concepto extremadamente popular que ha atraído la atención de muchos científicos farmacéuticos durante más de veinticinco años.

En la actualidad, hay más de 80 productos en el mercado mundial, y las dos ventajas que obtienen, o que procuran obtener, sobre sus rivales convencionales se definen como: (3,4)

1. **La reducción de la frecuencia de administración de las dosis.**

Este parámetro por lo general domina las políticas técnicas y una reducción en la frecuencia de administración en un factor de dos que es el mínimo que ordinariamente atrae el interés comercial o clínico. La administración una vez al día es ideal. Si esto no es posible, el régimen debe evitar la administración durante la noche.

2. **Una respuesta farmacodinámica constante.**

Esta normalmente se infiere de las concentraciones medidas en sangre, y se supone que los valores constantes o casi constantes proporcionan efectos continuos en el tejido blanco. Esto, evidentemente, es importante cuando el fármaco tiene un índice terapéutico desventajoso.

En teoría, el concepto de tableta de liberación controlada es simple. El producto perfecto es aquél que libere su contenido a una velocidad constante, apropiada, y que se agote precisamente en el intervalo de administración. (1,3)

Con la observación estricta del régimen, el paciente establecerá después de cuatro o cinco vidas medias de eliminación una concentración sanguínea constante y terapéuticamente eficaz. Como la absorción del fármaco debe ser retardada intencionalmente, los efectos de la distribución serán oscurecidos y puede utilizarse un análisis farmacocinético sencillo, de comportamiento único, para calcular la constante de la velocidad de liberación requerida, en tanto se conozcan las velocidades de eliminación y el metabolismo.

Además la velocidad de liberación será mucho menor que la constante de velocidad de absorción, siendo una característica exclusiva del producto, que pueden ser controladas y establecidas a través de pruebas in vitro, definiendo simplemente la cantidad liberada en las fracciones apropiadas del intervalo de administración.

LOS MEDICAMENTOS DE LIBERACION CONTROLADA Y SU PRESENTACION FARMACEUTICA

Sea cual fuere la absorción del tracto gastrointestinal, una presentación farmacéutica de liberación controlada eficaz requiere que el fármaco sea absorbido libremente en extensas regiones. Como éste es un proceso de difusión, el fármaco debe ser suficientemente soluble en todo el intervalo fisiológico del pH. Por lo que no todos los principios activos son aptos para la elaboración de dichos medicamentos, siendo la solubilidad el paso principal de tratar, por lo que la mayoría de medicamentos son elaborados a través de un mecanismo sencillo de reservorio limitado por una barrera difusional o una matriz en la que está incluido el fármaco. (3) Los dispositivos de barrera reservorio son la ventaja teórica de liberación constante., esta tiene su origen en el gradiente de difusión en estado estable definido a través de la barrera en tanto exista una solución saturada dentro del resevorio.

Entre los ingredientes inactivos para este tipo de formas farmacéuticas se cuenta con calcio, fosfato, etilcelulosa, hidroxipropil y metil celulosa, estearato de magnesio, polietilenglico, povidona, dióxido de silicio y dióxido de titanio. (7,9)

Z.V.E.

ZULLY VIVIANA GARCIA ELIAS
AUTORA

Estuardo Serrano Vives

LIC. ESTUARDO SERRANO VIVES
ASESOR

Licda. Lucrecia Peralta de Madriz

LICDA. LUCRECIA PERALTA DE MADRIZ
DIRECTORA

Hada Marieta Alvarado Beteta

LICDA. HADA MARIETA ALVARADO BETETA
DECANA