



Casa abierta al tiempo

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

## SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	8	6	2021		8	6	2021

### Datos del Alumno

Nombre : Ana Laura Briones Castillo	
Matrícula : 2142033496	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Felipe Carrillo Puerto, mz. 53, lt. 3, Col. San Agustín Atlapulco, C.P 57850, Nezahualcóyotl, Estado de México.	
Teléfono : 5530491332	Celular : 5530491332
Correo Electrónico : anyybrionesc@gmail.com	CURP : BICA960108MMCRSN00

### Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Estudio comparativo de perfiles de disolución de cápsulas de indometacina patente y genérico en presentación de 25 mg							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Edificio N (UIDIS), Laboratorio N-107 Control de Calidad.							
Dependencia : Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Coyoacán	Localidad : Villa Quietud						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	5	12	2019		5	6	2020

### PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 4.- Social (Urbano o Rural)

Tipo: 3.- Interno de Campo

Orientación: 10.- Otros

### FIRMAS

María Luisa Vázquez Ramírez 13752

Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico

Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico

Ana Laura Briones Castillo

Alumno  
Nombre, firma

Vo. Bo. de la Comisión  
Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

Ciudad de México 08 de junio de 2021

ASUNTO: CARTA DE LIBERACIÓN DE SERVICIO SOCIAL

Dr. J. Esteban Barranco Florido

Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco

PRESENTE

Por este medio me permito comunicar a usted que la alumna **ANA LAURA BRIONES CASTILLO**, con número de matrícula **2142033496**, de la carrera de **QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**; realizó el Servicio Social en el Laboratorio 107 de Control de Calidad ubicado en el Edificio N de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, con el proyecto titulado: *“Estudio comparativo de perfiles de disolución de cápsulas de indometacina patente y genérico en presentación de 25 mg”* bajo la asesoría de la **M. en C. María Luisa Vázquez Ramírez**.

La alumna realizó el servicio social en el periodo del día 4 de diciembre de 2019 al 4 de Junio de 2020; cubriendo un total de 480 horas.

Por lo que solicito su apoyo para los trámites de liberación correspondientes.

Saludos cordiales.

Nombre y firma del asesor:

M. en C. María Luisa Vázquez Ramírez

No. Económico 13752

Nombre y firma de la Alumna:

Ana Laura Briones Castillo

Matrícula No. 2142033496

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Laboratorio 107 Control de Calidad, Edificio N.

Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio

Calzada del Hueso No110, Col. Villa Quietud Alcaldía, Coyoacán, CDMX CP 04960.



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

División de Ciencias Biológicas y de la Salud - Departamento de  
Sistemas Biológicos

Química Farmacéutica Biológica

Reporte de Servicio Social:

**“Estudio comparativo de perfiles de disolución de cápsulas  
de indometacina patente y genérico en presentación de 25  
mg”**

Proyecto genérico correspondiente:

**Evaluación de productos relacionados con la salud**

Alumna:

**Ana Laura Briones Castillo**

Matrícula:

**2142033496**

Asesora:

**M. en C. María Luisa Vázquez Ramírez**

Lugar de realización: Universidad Autónoma Metropolitana,  
Unidad Xochimilco, Edificio N (UIDIS), Laboratorio N-107 Control  
de Calidad.

Fecha de inicio: 5 de Diciembre de 2019

Fecha de término: 5 de Junio de 2020

Fecha de entrega: Junio 2021

# Índice

	Página
1. Introducción .....	3
2. Justificación .....	3
3. Objetivos .....	4
3.1. Generales .....	4
3.2. Específicos .....	4
4. Marco teórico .....	4
4.1. Forma farmacéutica: Cápsulas .....	4
4.2. Indometacina .....	5
4.2.1. Propiedades fisicoquímicas .....	6
4.2.2. Farmacocinética y farmacodinamia .....	6
4.2.3. Efectos adversos .....	8
4.3. Validación de métodos analíticos .....	8
4.3.1. Linealidad .....	9
4.3.2. Precisión .....	10
4.3.3. Repetibilidad .....	10
4.3.4. Reproducibilidad .....	11
4.3.5. Exactitud .....	11
4.4. Pruebas farmacopeicas .....	11
4.4.1. Uniformidad de contenido .....	11
4.4.2. Perfiles de disolución .....	12
5. Materiales y métodos .....	14
5.1. Materiales .....	14
5.1.1. Equipos .....	14
5.1.2. Materia prima .....	14
5.1.3. Medicamentos .....	14
5.2. Métodos .....	15
5.2.1. Validación del sistema .....	15
5.2.1.1. Linealidad .....	15
5.2.1.2. Precisión .....	15

5.2.2. Validación del método .....	16
5.2.2.1. Linealidad .....	16
5.2.2.2. Precisión .....	16
5.2.2.3. Repetibilidad .....	17
5.2.2.4. Exactitud .....	17
5.2.3. Pruebas farmacopeicas .....	17
5.2.3.1. Uniformidad de contenido .....	17
6. Resultados .....	18
6.1. Validación del sistema .....	18
6.1.1. Linealidad .....	18
6.1.2. Precisión .....	20
6.2. Validación del método .....	21
6.2.1. Linealidad .....	21
6.2.2. Precisión .....	24
6.2.3. Repetibilidad .....	25
6.2.4. Exactitud .....	27
6.3. Pruebas farmacopeicas .....	27
6.3.1. Uniformidad de contenido .....	27
6.3.2. Perfiles de disolución .....	29
7. Objetivos y metas alcanzadas .....	34
8. Conclusiones .....	34
9. Bibliografía .....	34
10. Resumen .....	42

## **1. Introducción**

Actualmente existen los medicamentos innovadores o de referencia, los cuales resultan de un proceso de investigación y son registrados por el laboratorio que lo desarrolló, y los medicamentos genéricos los cuales deben ser sometidos a pruebas de intercambiabilidad, para demostrar que son iguales o equivalentes al innovador (Pérez y Chávez, 2014).

Una de las pruebas *in vitro* que se realiza para demostrar la intercambiabilidad, son los perfiles de disolución, que permiten cuantificar el principio activo a través de la velocidad a la cual se disuelve, bajo ciertas condiciones experimentales, en distintos tiempos, lo cual es de vital importancia para poder predecir la eficacia del medicamento *in vivo*.

La indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido indolacético, que contiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Pertenece a los fármacos de clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica, que muestran alta permeabilidad y baja solubilidad, en donde la solubilidad suele ser el paso limitante de la velocidad de absorción del fármaco oral (Somani, et al. 2016).

Para realizar este proyecto se utilizaron cápsulas de indometacina de 25 mg, tanto del medicamento innovador como de 4 marcas genéricas.

## **2. Justificación**

En México, los medicamentos genéricos constituyen la forma más accesible de consumo, principalmente por costos más bajos en comparación con el medicamento innovador. Por lo tanto, antes de comercializar un medicamento genérico es necesario que cumpla con diversas pruebas que indican las normas oficiales, con el objetivo de garantizar la equivalencia con el medicamento innovador y así asegurar la calidad y eficacia para el consumidor.

Debido a lo anterior, es importante hacer la comparación de los perfiles de disolución del medicamento innovador de indometacina con diferentes marcas de

genéricos, para analizar si los niveles de indometacina liberada y disuelta son favorables, ya que son productos al alcance del consumidor.

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Generales**

- Evaluar y comparar los perfiles de disolución de cápsulas de indometacina 25 mg patente y 4 diferentes genéricos.

#### **3.2. Específicos**

- Validar el método analítico para la cuantificación de indometacina
- Realizar el control de calidad para cápsulas de indometacina indicado en la monografía oficial de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- Realizar y comparar los perfiles de disolución de las cápsulas de indometacina 25 mg patente y genéricos.

### **4. Marco teórico**

#### **4.1. Forma farmacéutica: Cápsulas**

Se le llama forma farmacéutica a la disposición individualizada a la que se adaptan los fármacos y excipientes para constituir la presentación final de un medicamento. El cual deberá reunir ciertas características como de estabilidad, consistencia, dureza, friabilidad facilidad de manejo, almacenamiento, aceptación por el paciente, y que permita su fácil y eficaz administración (Favela, et al. 2013; Lluch, et al. s.f.).

La vía de administración oral constituye la vía de administración de fármacos más utilizada, ya que es el método más fácil, económico y de menor riesgo (López, et al. 2003). Entre las formas farmacéuticas sólidas administradas por vía oral, se encuentran las cápsulas, las cuales consisten en una cubierta de gelatina que puede variar de forma y tamaño y de acuerdo con ello, contener una cantidad determinada del fármaco y sus excipientes. De acuerdo con la consistencia de su contenido las

cápsulas pueden clasificarse en capsulas rígidas y capsulas blandas (Vila Jato, 2001). Las cápsulas rígidas constan de dos elementos independientes conocidos como cuerpo y tapa, habitualmente de forma cilíndrica, las cuales pueden contener sólidos pulverulentos, gránulos, pellets, microcápsulas, pequeños comprimidos, etc. Las cápsulas blandas están formadas por una cubierta de una sola pieza, en general, más gruesa que la de las cápsulas rígidas, en cuyo interior se encuentran el o los principios activos (Martínez, 2017).

Este tipo de forma farmacéutica, presenta grandes ventajas sobre otras, debido a que son capaces de enmascarar el mal sabor y olor de los fármacos, requieren un número reducido de excipientes, son fáciles de transportar, así como ser visualmente atractivas por la variedad de colores que pueden emplearse en su diseño (Alpízar y Hernández, 2009).

Sin embargo, existen algunas desventajas, como un mayor coste de producción con respecto a otras formas farmacéuticas como los comprimidos, tener problemas de deglución principalmente en niños y ancianos, necesidad de garantizar condiciones determinadas de temperatura y humedad para garantizar su conservación, entre otras (Vila Jato, 2001).

Generalmente, el material con el cual se fabrican las cápsulas es gelatina, que se obtiene de la hidrólisis del colágeno que se encuentra en el tejido conectivo de pieles, huesos y tejidos animales (López, et al. 2016). Los tamaños de las cápsulas se designan en una escala numérica desde el N°5, que es el tamaño más pequeño, al N° 000, que es el tamaño más grande. Las cápsulas rígidas también pueden contener glicerol u otro plastificante, colorantes, conservantes u otros coadyuvantes (Farmacopea Argentina, 2013).

#### **4.2. Indometacina**

La indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivada del ácido indolacético, fue introducida en 1963 y contiene propiedades analgésicas y antipiréticas. Principalmente está indicada para el tratamiento de osteoartritis, artritis



reumatoide, artritis gotosa, espondilitis anquilosante y el hombro doloroso agudo. Se calcula que la indometacina es unas 20 veces más potente que el ácido acetilsalicílico (Grosser, et al. 2012).

#### 4.2.1. Propiedades fisicoquímicas

Es un polvo cristalino de color blanco a amarillo pálido; inodoro o con ligero olor; tiene un sabor ligeramente amargo y es sensible a la luz.

El nombre químico de la indometacina es Ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-acidoacético, su fórmula molecular es  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  (FEUM, 2014). Tiene una masa molar de 357.8 g/mol; un punto de fusión de 158-162 °C, y pKa de 4.5. La estructura química de la indometacina se puede observar en la Figura 1.

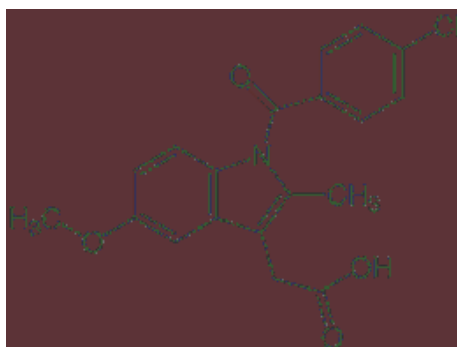


Figura 1. Estructura química de la indometacina.

La indometacina tiene una solubilidad en agua de 0.937 mg / L a 25 ° C (NCBI,2020) por lo tanto es casi insoluble en ella, pero como indica la FEUM (2014), es soluble en cloroformo, ligeramente soluble en alcohol, metanol y éter dietílico.

#### 4.2.2. Farmacocinética y farmacodinamia

Como otros AINE, la indometacina produce potentes efectos analgésicos y antiinflamatorios al inhibir las síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas son moléculas que tienen amplia variedad de efectos, algunos de los cuales provocan dolor, inflamación y fiebre. Las prostaglandinas son producidas principalmente por las enzimas ciclooxigenasa (COX) (Munjaj y Allam, 2020). Existen dos isoformas de

la enzima COX: COX-1 y COX-2. La COX-1 generalmente es responsable de la síntesis de prostaglandinas importantes para mantener el tracto gastrointestinal saludable, así como la función renal, la función plaquetaria y otras funciones fisiológicas normales. La COX-2 es la responsable de sintetizar prostaglandinas que son importantes mediadoras del dolor, la inflamación y la fiebre (Papich, 2016).

La indometacina se absorbe bien por el tracto digestivo, la biodisponibilidad es casi del 100% por vía oral, y de 80-90% por vía rectal. Alrededor del 90% del fármaco es absorbido dentro de las primeras 4 horas después de la administración, aunque el proceso de absorción puede retrasarse levemente cuando se toma con alimentos o antiácidos que contengan aluminio o magnesio (NCBI, 2020).

La vida media de distribución es de 2 a 8 horas. Las concentraciones plasmáticas que se requieren para lograr el efecto terapéutico son de 1 µg/ml. En el plasma, el 90% de la indometacina se une a la albúmina. Se distribuye bien en el líquido sinovial y se une ampliamente a los tejidos, 5 horas después de su administración las concentraciones en el líquido sinovial son iguales a las plasmáticas. Se encuentra en baja concentración en la leche materna, tejido cerebral, saliva y placenta. Aunque la indometacina atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria su extensa unión a proteínas plasmáticas permite solo una pequeña fracción de indometacina para difundirse a través de ellas (Mejía, 2016).

Es extensamente metabolizada en el hígado (enzimas microsomales) donde implica una glucuronidación, O-desmetilación y N-desacetilación, dando lugar a 3 metabolitos inactivos (DEF, 2013), la desmetilindometacina, N-desclorobenzoilindometacina y O-desmetil-N-desclorobenzoilindometacina, los cuales carecen de la actividad antiinflamatoria y están presentes en una cantidad significativa en el plasma (Vree, et al. 1993).

El 60% de la indometacina se elimina por vía renal (10 a 20 % en forma inalterada), y por vía intestinal se elimina aproximadamente 33% (1.5% en forma inalterada). Se excreta también por la leche materna y no es dializable (Montpellier, 1999).

La desaparición de la indometacina del plasma es bifásica, con vida media de 1 hora durante la fase inicial y de 2 a 11.2 horas durante la segunda fase. Estas variaciones se cree que se deben a las diferencias en la circulación enterohepática del fármaco entre individuos (Lucas, 2016).

#### **4.2.3. Efectos adversos**

Al igual que otros medicamentos, la indometacina tiene diversos efectos adversos, los cuales afectan a un alto porcentaje (35-50%) de pacientes que la consumen (Grosser, et al. 2012) los cuales se mencionan a continuación.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen: náuseas, pirosis, anorexia, dolor epigástrico, diarrea, cefalea.

Poco frecuentes: Estreñimiento, vómito, zumbido de oídos, edema por retención de líquidos.

Raros: Esofagitis, ulceraciones gastrointestinales, convulsiones, alucinaciones, anemia, visión borrosa, entre otros. (Rodríguez, 2013).

#### **4.3. Validación de métodos analíticos**

La validación de métodos analíticos es el procedimiento que establece mediante estudios de laboratorio, que las características de rendimiento del método cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas pretendidas (USP, 2008). Permite conocer las características de su funcionamiento, de igual manera nos asegura que es apropiado para el análisis en cuestión y nos brinda un alto grado de confianza al aplicarlo, ya que es lo suficientemente fiable y reproducible (Velandia, et al. 2011).

Un método debe ser validado cuando se quiere demostrar que sus características de desempeño son las aptas para el uso previsto. La validación debe ser tan amplia como sea necesaria para cumplir con los requisitos con respecto a su aplicación (Morillas, et al. 2016).

Como lo menciona la FEUM (2014), el proceso de validación de los métodos analíticos puede comprender, pero no está limitado al estudio de las siguientes características

- Verificación del sistema
- precisión del sistema
- Linealidad del sistema
- Especificidad/Selectividad del método
- Exactitud del método
- Linealidad e intervalo del método
- precisión del método
- Límite de detección del método
- Límite de cuantificación del método
- Robustez del método
- Tolerancia del método

#### **4.3.1. Linealidad**

La linealidad es la capacidad del método analítico para producir resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del analito dentro de un intervalo. En algunos casos es necesario aplicar transformaciones matemáticas para obtener una recta (Farmacopea Argentina, 2013).

Se debe investigar la relación concentración-respuesta en un intervalo que incluya al menos 5 niveles, por triplicado, de la concentración del analito. A este concepto se le denomina "curva de calibración" y es esencial en varios métodos analíticos para las determinaciones cuantitativas del analito (FEUM, 2014).

Los resultados deben ser evaluados por métodos estadísticos apropiados, un ejemplo de estos es mediante el cálculo de regresión lineal. La representación gráfica, concentraciones (eje "x"), frente a respuestas (eje "Y") debe exhibir una buena correlación de los puntos experimentales a la recta de regresión para que el método analítico en cuestión sea aceptable (Barlandas, et al. 2008).

Como indica el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos (CNQFB) 2002, el criterio de aceptación para la linealidad del sistema es de:

- $r^2 \geq 0.98$ .
- IC ( $\beta_1$ ), no debe de incluir el cero.

Mientras que para la linealidad del método el criterio de aceptación es el siguiente:

- $r^2 \geq 0.98$ .
- IC ( $\beta_1$ ) debe incluir la unidad
- IC ( $\beta_0$ ) debe incluir el cero

#### **4.3.2. Precisión**

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre una serie de mediciones obtenidas a partir de múltiples alícuotas de la misma muestra homogénea bajo las mismas condiciones (ICH, 1995). Generalmente se expresa como la desviación estándar o desviación estándar relativa (coeficiente de variación) de una serie de mediciones. La precisión puede ser considerada en dos niveles: repetibilidad y reproducibilidad (Farmacopea Argentina, 2013).

El criterio de aceptación para la precisión del sistema es de:

- $CV \leq 1.5\%$  para métodos físico-químicos.
- $CV \leq 3\%$  para métodos biológicos.

Por otra parte, el criterio de aceptación para precisión del método es de:

- $CV \leq 2\%$  para métodos cromatográficos y volumétricos.
- $CV \leq 3\%$  para métodos químicos y espectrofotométricos.
- $CV \leq 5\%$  para métodos biológicos (CNQFB, 2002).

#### **4.3.3. Repetibilidad**

Refleja la precisión de un método cuando se desarrolla un análisis de la misma muestra, bajo condiciones iguales, por el mismo analista, laboratorio, equipos y

reactivos y en una sesión de trabajo (Velandia, 2008). Se expresa estadísticamente por la desviación estándar relativa (coeficiente de variación). Este parámetro permite evaluar el error aleatorio que corresponde con la dispersión de los datos alrededor de la media (Castillo y González, 1996).

#### **4.3.4. Reproducibilidad**

Es la proximidad de concordancia entre los resultados de mediciones sucesivas de una muestra homogénea, cuando el método analítico se aplica en el mismo laboratorio bajo distintas condiciones (Portuondo y Portuondo, 2010), como diferentes días y diferentes analistas, y se evalúa por medio del coeficiente de variación de todos los resultados (FEUM, 2014).

#### **4.3.5. Exactitud**

Es la concordancia absoluta entre el valor analítico y el valor verdadero de concentración presente en la muestra (Vinagre, 1997). Se expresa como el porcentaje de recuperación en la valoración de una cantidad conocida de analito añadida sobre la muestra (AEFI, 2001). Una medición es más exacta cuanto más pequeño es el error de medida (Ruiz, et al. 2010). Para concluir que el método es exacto el Intervalo de Confianza debe incluir el 100% o que el promedio del porcentaje de recobro incluya:

- 98-102% si el método es cromatográfico o volumétrico
- 97-103% si el método es químico o espectrofotométrico
- 95-105% si el método es microbiológico (CNQFB,2002).

### **4.4. Pruebas farmacopeicas**

#### **4.4.1. Uniformidad de contenido**

La uniformidad de unidades de dosificación es definida por la Farmacopea Argentina (2013) como el grado de homogeneidad en la cantidad de principio activo de las

unidades de dosificación. Se determina mediante el ensayo de uniformidad de contenido o uniformidad de peso, el cual se rige por la dosificación declarada y la proporción del principio activo en relación al peso de la forma farmacéutica ( Zegarra, 2009).

La USP (2007) señala que el método de uniformidad de contenido se basa en el análisis del contenido individual del principio activo de una serie de unidades de dosificación, para determinar si la variación de los contenidos está dentro de los límites establecidos.

Esta prueba se aplica principalmente a las formas farmacéuticas sólidas orales como las tabletas y las cápsulas, la cual consiste en analizar diez dosis individuales de la forma farmacéutica y determinar el contenido de principio activo presente en cada una de ellas (Pérez, et al. 2013).

Para que la prueba sea aceptada, se tiene que calcular el valor de aceptación (VA), el cual debe ser  $\leq 15\%$ .

#### **4.4.2. Perfiles de disolución**

Es la determinación experimental *in vitro* de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. La disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del comportamiento *in vivo* de un producto farmacéutico (Hernández, 2013). Estas pruebas se utilizan principalmente para evaluar la calidad de una forma farmacéutica lote a lote; guiar el desarrollo de nuevas formulaciones; y asegurar la calidad y el rendimiento del producto después de ciertos cambios como de componentes y composición, equipos y procesos, sitio de fabricación, entre otros (FDA, 1997).

Las condiciones del medio de disolución, velocidad de agitación y porcentaje del fármaco que debe ser disuelto en determinado tiempo, se describen en las monografías individuales de cada producto farmacéutico, ya que estas se especifican con base en las propiedades intrínsecas del fármaco (Gracia, 2020).

Como menciona la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, para realizar el perfil de disolución, se deben seleccionar al menos 5 tiempos de muestreo, para poder caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta.

Para llevar a cabo la comparación de los perfiles de disolución, se utiliza el factor de diferencia  $f_1$  (Figura 2) y el factor de similitud  $f_2$  (Figura 3) que se definen como cálculos matemáticos que permiten determinar el grado de concordancia o disparidad obtenido en los perfiles de disolución de dos formulaciones diferentes como el de referencia y el de prueba, obtenidos en las mismas condiciones (Redondo, 2015). El factor de diferencia,  $f_1$  calcula el porcentaje de diferencia entre las dos curvas en cada punto del tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas (FDA,). El factor de similitud  $f_2$  es una transformación logarítmica de la suma de los errores al cuadrado y es una medida de la similitud entre las curvas de disolución obtenidas de los productos de prueba y de referencia (Jung, et al. 2012). Un valor de  $f_2$  comprendido entre 50 y 100 indica que los perfiles de disolución analizados son similares. En los casos en que la cantidad disuelta del fármaco sea superior al 85% en 15 minutos o menos, no será necesario emplear el  $f_2$  (González, 2015).

$$f_1 = \left[ \frac{\sum_i |R_i - T_i|}{\sum_i (R_i)} \right] 100$$

Figura 2. Fórmula para calcular el factor de diferencia ( $f_1$ ).

$$f_2 = 50 \log \left\{ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \left( \sum_i (R_i - T_i)^2 \right) \right\}^{-0.5} 100$$

Figura 3. Fórmula para calcular el factor de similitud ( $f_2$ ).



## **5. Materiales y métodos**

Todos los materiales empleados fueron proporcionados por el laboratorio N-107 de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco.

### **5.1. Materiales**

#### **5.1.1. Equipos**

- Balanza analítica
- Balanza granataria
- Espectrofotómetro

#### **5.1.2. Materia Prima**

Se utilizó la sustancia de referencia de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos de indometacina proporcionada por el laboratorio N-107 de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco.

#### **5.1.3. Medicamentos**

##### **Medicamento de referencia (Innovador)**

- Indocid 25 mg, elaborado por Aspen Labs, S.A de C.V.

##### **Medicamentos genéricos**

- Genérico 1: Biometacin 25 mg, elaborado por laboratorios Bioresearch de México, S.A de C.V. Caja con 60 cápsulas
- Genérico 2: Indanet 25 mg, elaborado por importadora y manufacturera Bruluart, S.A. de C.V. Caja con 30 cápsulas
- Genérico 3: Indometacina 25 mg, elaborado por Farmacias del ahorro, caja con 30 cápsulas.
- Genérico 4: Malival 25 mg, elaborado por laboratorios Silanes, caja con 30 cápsulas

## **5.2. Métodos**

### **5.2.1. Validación del sistema**

#### **5.2.1.1. Linealidad**

Se prepararon 5 curvas de calibración, cada curva con un intervalo de concentración de 10 µg/mL a 30 µg/mL.

Preparación de referencia: Se pesó una cantidad de Sref-FEUM equivalente a 10 mg de indometacina, se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 mL, al cual se le agregaron 20 mL de agua y se llevó al aforo con metanol, posteriormente se mezcló.

Del matraz de la preparación de referencia, se tomaron alícuotas de 0.5 mL, 0.75 mL, 1 mL, 1.25 mL y 1.5 mL, las cuales fueron trasferidas respectivamente a un matraz volumétrico de 10 mL, y se aforaron con una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0: Metanol (1:1) para obtener concentraciones de 10 µg/mL, 15 µg/mL, 20 µg/mL, 25 µg/mL y 30 µg/mL.

Preparación del blanco: Se utilizó una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0:Metanol (1:1)

Procedimiento: Se obtuvo la absorbancia a una longitud de onda de 318 nm, empleando celdas de 1 cm.

#### **5.2.1.2. Precisión**

Para esta prueba se analizaron 12 muestras con una concentración de 20 µg/mL.

Preparación de muestras: La preparación de referencia se realizó siguiendo el procedimiento que se utilizó para la linealidad. Posteriormente se tomaron 12 alícuotas de 1 mL y cada una se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, los cuales se aforaron con una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0:Metanol (1:1) para obtener la concentración de 20 µg/mL.

Procedimiento: Se obtuvieron las absorbancias a una longitud de onda de 318 nm, empleando celdas de 1 cm, y utilizando una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0:Metanol (1:1) como blanco de ajuste.

## **5.2.2. Validación del método**

### **5.2.2.1. Linealidad**

Se prepararon 3 curvas de calibración, cada curva tenía un intervalo de concentración de 10 µg/mL a 30 µg/mL las cuales fueron preparadas a partir del polvo de 5 cápsulas de indometacina

Preparación de la muestra: Se pesó el equivalente a 10 mg del fármaco a partir del polvo de las 5 cápsulas y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, al cual se le agregaron 20 mL de agua, y se dejó reposar por 10 minutos agitándose ocasionalmente, pasando los 10 minutos se aforó con metanol, se mezcló y se filtró con ayuda de papel filtro. Del filtrado, se tomó una alícuota de 0.5 mL, 0.75 mL, 1 mL, 1.25 mL y 1.5 mL, las cuales fueron transferidas respectivamente a un matraz volumétrico de 10 mL, y se aforaron con una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0: Metanol (1:1) para obtener concentraciones de 10 µg/mL, 15 µg/mL, 20 µg/mL, 25 µg/mL y 30 µg/mL.

Preparación del blanco: Se utilizó una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0:Metanol (1:1)

Procedimiento: Se obtuvo la absorbancia a una longitud de onda de 318 nm, empleando celdas de 1 cm.

### **5.2.2.2. Precisión**

Para esta prueba se analizaron 12 muestras con una concentración de 20 µg/mL.

Preparación de muestras: La preparación de referencia se realizó siguiendo el procedimiento que se utilizó para la linealidad. Posteriormente se tomaron 12 alícuotas de 1 mL y cada una se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, los

cuales se aforaron con una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0:Metanol (1:1) para obtener la concentración de 20 µg/mL.

Procedimiento: Se obtuvieron las absorbancias a una longitud de onda de 318 nm, empleando celdas de 1 cm, y utilizando una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0:Metanol (1:1) como blanco de ajuste.

#### **5.2.2.3. Repetibilidad**

Para esta prueba se analizaron 12 muestras con una concentración de 20 µg/mL, para cada muestra se utilizó el mismo procedimiento descrito en la precisión del método.

Se realizó por un solo analista, utilizando los mismos materiales, equipos, y laboratorio, en dos días, es decir, un procedimiento por cada día.

Procedimiento: Se obtuvieron las absorbancias a una longitud de onda de 318 nm, empleando celdas de 1 cm, y utilizando una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0:Metanol (1:1) como blanco de ajuste.

#### **5.2.2.4. Exactitud**

Se analizaron 12 muestras con una concentración de 20 µg/mL, para cada muestra se utilizó el mismo procedimiento descrito en la precisión del método.

Procedimiento: Se obtuvieron las absorbancias a una longitud de onda de 318 nm, empleando celdas de 1 cm, y utilizando una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0:Metanol (1:1) como blanco de ajuste.

### **5.2.3. Pruebas farmacopeicas**

#### **5.2.3.1. Uniformidad de contenido**

Para la uniformidad de contenido se analizaron 10 cápsulas de indometacina de cada marca comercial mencionada.

Preparación de la muestra: Se transfirió el contenido de 10 capsulas a matraces volumétricos de 100 mL (una cápsula por matraz), se agregaron 10 mL de agua y

se dejó reposar por 10 minutos agitando ocasionalmente, pasando los 10 minutos se aforó con metanol, se mezcló y se filtro con ayuda de papel filtro. Posteriormente se tomó una alícuota de 10 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, el cual se llevó al aforo con una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0:Metanol (1:1) y se mezcló.

Procedimiento: Se obtuvieron las absorbancias a una longitud de onda de 318 nm, empleando celdas de 1 cm, y utilizando una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7.0:Metanol (1:1) como blanco de ajuste.

## 6. Resultados

### 6.1. Validación del sistema

#### 6.1.1. Linealidad

En la tabla 1 se muestran las absorbancias obtenidas para la linealidad del sistema, las cuales se realizaron por triplicado.

En la figura 4 se muestra la curva de regresión obtenida.

*Tabla 1. Absorbancias obtenidas para la linealidad del sistema.*

<b>Concentración (µg/mL)</b>	<b>Abs 1</b>	<b>Abs 2</b>	<b>Abs 3</b>
<b>10</b>	0.19	0.186	0.189
<b>15</b>	0.275	0.272	0.273
<b>20</b>	0.381	0.37	0.369
<b>25</b>	0.478	0.47	0.471
<b>30</b>	0.57	0.56	0.562

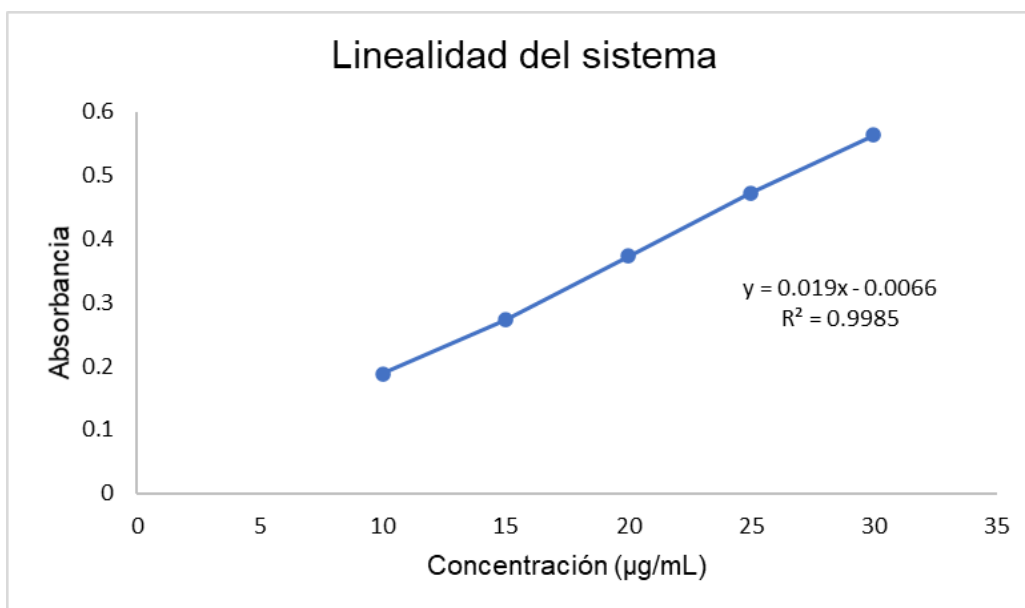


Figura 4. Curva de regresión de linealidad del sistema

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos para determinar la linealidad del sistema, así como los criterios de aceptación. En la tabla 3 se encuentran las pruebas de hipótesis realizadas, y los resultados obtenidos. Mientras que en la tabla 4 se encuentra el análisis de varianza ANDEVA de la regresión.

Tabla 2. Criterios de aceptación para la linealidad del sistema

Criterios de aceptación	Resultado
$r^2 \geq 0.98$	0.9985
IC ( $\beta_1$ ), no debe de incluir el cero	0.01858 – 0.01946

Tabla 3. Prueba de hipótesis para linealidad del sistema.

Prueba de Hipótesis	Grados de libertad	t calculada	t tablas
Intercepto Ho: $\alpha=0$ Ha: $\alpha \neq 0$	13	-1.55	2.160
Pendiente Ho: $\beta=0$ Ha: $\beta \neq 0$	13	95.1	2.160

Tabla 4. ANDEVA de la regresión para linealidad del sistema.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrados medio	F calculada	F tablas
<b>Regresión</b>	1	0.2713	0.2713	8817.32	4.67
<b>Error</b>	13	0.0004	3.077x10 <sup>-5</sup>		
<b>Total</b>	14	0.2717	0.0194		

Como se puede observar en la tabla 2 y 3, los resultados indican que el sistema cumple con los criterios de aceptación. De igual manera se cumple con las pruebas de hipótesis planteadas, en el caso de la prueba de hipótesis para el intercepto se acepta la  $H_0$ : donde  $\alpha=0$ , lo que nos indica que la  $t$  calculada cae en el rango de no rechazo; para la prueba de hipótesis para la pendiente se acepta la  $H_a$ : donde  $\beta \neq 0$ , donde nos indica que la  $t$  calculada cae en un rango de rechazo. En la tabla 3, el ANDEVA de la regresión nos muestra que la  $F$  calculada es mayor que la  $F$  de tablas, por lo tanto, se acepta la  $H_a$ : El modelo lineal es adecuado. Al cumplir con las 3 pruebas de hipótesis se determina que el sistema es lineal.

### 6.1.2. Precisión

En la tabla 5 se muestran las absorbancias obtenidas para la prueba de precisión del sistema, la cual fue realizada con muestras de concentración de 20  $\mu\text{g/mL}$ .

Tabla 5. Absorbancias obtenidas para la precisión del sistema.

Repetición	Abs	Repetición	Abs
<b>1</b>	0.387	<b>7</b>	0.380
<b>2</b>	0.393	<b>8</b>	0.385
<b>3</b>	0.392	<b>9</b>	0.390
<b>4</b>	0.393	<b>10</b>	0.385
<b>5</b>	0.390	<b>11</b>	0.393
<b>6</b>	0.383	<b>12</b>	0.382

En la tabla 6 se encuentran los resultados del promedio, desviación estándar y coeficiente de variación obtenidos a partir de los datos de absorbancia.

*Tabla 6. Resultados obtenidos a partir de las absorbancias de la precisión del sistema.*

<b>Parámetro</b>	<b>Resultado</b>
<b>Promedio</b>	0.3878
<b>Desviación estándar</b>	0.0047
<b>% CV</b>	1.2103

Debido a que el coeficiente de variación es menor al 1.5%, se determina que el sistema es preciso.

## **6.2. Validación del método**

### **6.2.1. Linealidad**

En la tabla 7 se encuentran las absorbancias registradas para la linealidad del método, las cuales se realizaron por triplicado. Del mismo modo en la tabla 8 se muestran los porcentajes de recobro obtenidos a partir de las absorbancias previamente mencionadas. La curva de regresión realizada con las cantidades añadidas y recuperadas se observa en la figura 5.

*Tabla 7. Absorbancias obtenidas para linealidad del método.*

<b>Concentración (µg/mL)</b>	<b>Abs 1</b>	<b>Abs 2</b>	<b>Abs 3</b>
<b>10</b>	0.193	0.195	0.196
<b>15</b>	0.287	0.285	0.284
<b>20</b>	0.376	0.379	0.378
<b>25</b>	0.475	0.478	0.475
<b>30</b>	0.565	0.562	0.566



Tabla 8. Porcentajes de recobro para la linealidad del método.

Concentración (µg/mL)	% Recobro 1	% Recobro 2	% Recobro 3
10	99.60	100.70	101.20
15	100.13	99.40	99.07
20	99.00	99.80	99.55
25	100.48	101.16	100.48
30	99.87	99.33	100.07

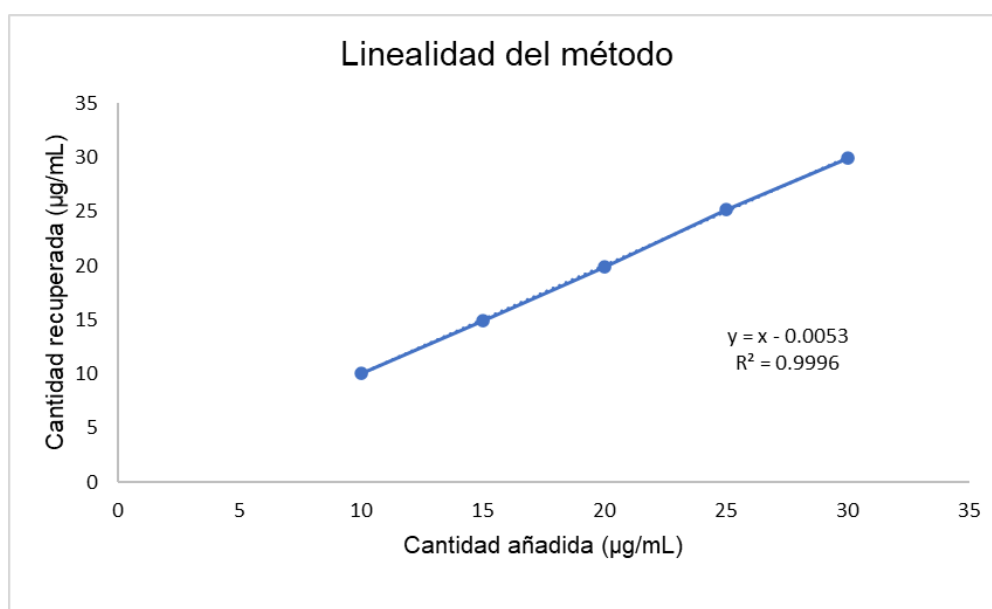


Figura 5. Curva de regresión para la linealidad del método.

En la tabla 9 se muestran los resultados obtenidos para determinar la linealidad del método, así como los criterios de aceptación. En la tabla 10 se encuentran las pruebas de hipótesis realizadas, y los resultados obtenidos. Mientras que en la tabla 11 se encuentra el análisis de varianza ANDEVA de la regresión.

Tabla 9. Criterios de aceptación para linealidad del método.

Criterios de aceptación	Resultado
$r^2 \geq 0.98$	0.9996
IC ( $\beta_1$ ), debe de incluir la unidad	0.9892 – 1.0107
IC ( $\beta_0$ ), debe de incluir el cero	-0.2341 – 0.2236

Tabla 10. Pruebas de hipótesis para intercepto y pendiente para la linealidad del método.

Prueba de Hipótesis	Grados de libertad	T calculada	T de tablas
Intercepto Ho: $\alpha=0$ Ha: $\alpha \neq 0$	13	-0.0490	2.160
Pendiente Ho: $\beta=1$ Ha: $\beta \neq 1$	13	196.0784	2.160

Tabla 11. ANDEVA de la regresión para la linealidad del método.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrados medio	F calculada	F tablas
Regresión	1	750	750	38507.1	4.67
Error	13	0.2532	0.0195		
Total	14	750.2532	53.5895		

Como se puede observar en la tabla 9 y 10, los resultados indican que el método cumple con los criterios de aceptación. De igual manera se cumple con las pruebas de hipótesis planteadas, en el caso de la prueba de hipótesis para el intercepto se acepta la Ho: donde  $\alpha=0$ , lo que nos indica que la t calculada cae en el rango de no rechazo; para la prueba de hipótesis para la pendiente se acepta la Ha: donde  $\beta \neq 1$ ,

donde nos indica que la t calculada cae en un rango de rechazo. En la tabla 10, el ANDEVA de la regresión nos muestra que la F calculada es mayor que la F de tablas, por lo tanto, se acepta la Ha: El modelo lineal es adecuado. Al cumplir con las 3 pruebas de hipótesis se determina que el método es lineal.

### 6.2.2. Precisión

En la tabla 12 se muestran las absorbancias obtenidas para la prueba de precisión del método, la cual fue realizada con muestras de concentración de 20 µg/mL. En la tabla 13 se encuentran el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación obtenidos a partir de los datos de absorbancia.

Tabla 12. Absorbancias obtenidas para la precisión del método.

Repetición	Abs	Repetición	Abs
1	0.379	7	0.380
2	0.377	8	0.380
3	0.377	9	0.379
4	0.382	10	0.383
5	0.382	11	0.384
6	0.382	12	0.385

Tabla 13. Resultados obtenidos a partir de las absorbancias de la precisión del método.

Parámetro	Resultado
Promedio	0.3808
Desviación estándar	0.0026
% CV	0.6795

Debido a que el coeficiente de variación es menor al 1.5%, se determina que el método es preciso.

### 6.2.3. Repetibilidad

En la tabla 14 se muestran las absorbancias para la prueba de repetibilidad, la cual fue realizada con muestras de concentración de 20 µg/mL, por dos días diferentes, bajo las mismas condiciones experimentales y por el mismo analista.

Los porcentajes de recobro son presentados en la tabla 15, y en la tabla 16 se encuentra el análisis ANDEVA para esta prueba.

*Tabla 14. Absorbancias obtenidas para la repetibilidad.*

<b>Dia 1</b>	<b>Abs</b>	<b>Dia 2</b>	<b>Abs</b>
<b>1</b>	0.380	<b>1</b>	0.385
<b>2</b>	0.382	<b>2</b>	0.384
<b>3</b>	0.385	<b>3</b>	0.386
<b>4</b>	0.382	<b>4</b>	0.382
<b>5</b>	0.381	<b>5</b>	0.380
<b>6</b>	0.386	<b>6</b>	0.383
<b>7</b>	0.384	<b>7</b>	0.381
<b>8</b>	0.383	<b>8</b>	0.385
<b>9</b>	0.384	<b>9</b>	0.384
<b>10</b>	0.381	<b>10</b>	0.381
<b>11</b>	0.386	<b>11</b>	0.380
<b>12</b>	0.382	<b>12</b>	0.383

Tabla 15. Porcentajes de recobro para repetibilidad.

<b>Día 1</b>	<b>% Recobro</b>	<b>Día 2</b>	<b>% Recobro</b>
<b>1</b>	99.05	<b>1</b>	100.37
<b>2</b>	99.58	<b>2</b>	100.11
<b>3</b>	100.37	<b>3</b>	100.63
<b>4</b>	99.58	<b>4</b>	99.58
<b>5</b>	99.31	<b>5</b>	99.05
<b>6</b>	100.63	<b>6</b>	99.84
<b>7</b>	100.11	<b>7</b>	99.31
<b>8</b>	99.84	<b>8</b>	100.37
<b>9</b>	100.11	<b>9</b>	100.11
<b>10</b>	99.31	<b>10</b>	99.31
<b>11</b>	100.63	<b>11</b>	99.05
<b>12</b>	99.58	<b>12</b>	99.84

Tabla 16. ANDEVA para repetibilidad.

<b>Fuente de variación</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de Cuadrados</b>	<b>Cuadrados medio</b>	<b>F calculada</b>	<b>F tablas</b>
<b>Día</b>	1	0.0116	0.0116	0.0408	4.30
<b>Error</b>	22	6.2759	0.2853		
<b>Total</b>	23	6.2875			

Dado que la F calculada cae dentro de la zona de no rechazo debido a que el valor obtenido es menor a la F de tablas, se puede determinar que el método es repetible.

#### 6.2.4. Exactitud

Para la exactitud se utilizaron las absorbancias obtenidas el primer día de la prueba de repetibilidad. En la tabla 17 se muestran los porcentajes de recobro y el intervalo de confianza calculado para la exactitud.

Tabla 17. Porcentajes de recobro para exactitud e intervalo de confianza.

Repetición	% Recobro	Repetición	% Recobro
1	99.05	7	100.11
2	99.58	8	99.84
3	100.37	9	100.11
4	99.58	10	99.31
5	99.31	11	100.63
6	100.63	12	99.58
<b>Intervalo de confianza (IC) 97-103% para métodos espectrofotométricos</b>	<b>99.51 - 100.18 %</b>		

La prueba de exactitud cumple con el criterio de aceptación del intervalo de confianza, el cual incluye el 100%. Por lo tanto, se determina que el método es exacto.

### 6.3. Pruebas farmacopeicas

#### 6.3.1. Uniformidad de contenido

En la tabla 18 se muestran las absorbancias obtenidas para la uniformidad de contenido, dicha prueba fue realizada para cada formulación mencionada.

Tabla 18. Absorbancias obtenidas para uniformidad de contenido.

<b>Indocid</b>	<b>Biometacin</b>	<b>Indanet</b>	<b>Malival</b>	<b>Farmacias del ahorro</b>
0.465	0.461	0.450	0.458	0.435
0.470	0.463	0.453	0.450	0.439
0.468	0.461	0.450	0.446	0.436
0.465	0.470	0.447	0.458	0.436
0.462	0.457	0.448	0.451	0.442
0.459	0.463	0.452	0.449	0.437
0.469	0.457	0.457	0.450	0.436
0.470	0.455	0.451	0.455	0.440
0.468	0.458	0.454	0.451	0.432
0.469	0.461	0.457	0.448	0.441

En la tabla 19 se muestran los promedios del porcentaje de principio activo contenido en las 10 cápsulas que fueron analizadas de cada formulación, así como el valor de aceptación (VA) obtenido.

Tabla 19. Promedio del porcentaje de principio activo y valores de aceptación.

	<b>Indocid</b>	<b>Biometacin</b>	<b>Indanet</b>	<b>Silanes</b>	<b>Farmacias del ahorro</b>
<b>Promedio del % de principio activo</b>	98.63	97.41	95.54	95.48	92.43
<b>Valor de aceptación (VA)</b>	1.75	3.29	4.72	5.13	7.65

Se observa que todas las formulaciones analizadas cumplen con el criterio de aceptación para el valor de aceptación, ya que el valor máximo permitido es de 15.

### 6.3.2. Perfiles de disolución

Debido a la actual pandemia causada por el virus de SARS-COV2, en la Ciudad de México se decidió suspender todas las actividades escolares presenciales desde el 20 de marzo de 2020, por tal motivo fue imposible realizar los perfiles de disolución correspondientes. En este apartado se decidió realizar una revisión bibliográfica.

La FEUM (2014), indica que la prueba de disolución para cápsulas de indometacina se tiene que llevar a cabo en el aparato 1, en un medio de disolución con 750 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2: agua (1:5), a  $37 \pm 0.5$  °C y 100 rpm. Como se muestra en la figura 6, el aparato 1 consta de un baño de agua y de seis unidades de prueba, que contiene un vaso cilíndrico, un eje transmisor, un regulador de velocidad de rotación y una canastilla.



Figura 6. Disolutor aparato 1, canastilla.



Para esta revisión bibliográfica se consultó el artículo “Disolución comparativa de indometacina en cápsulas utilizando los Aparatos 1 y 4 USP” y el reporte de servicio social “Comparación de perfiles de disolución de productos genéricos de indometacina en cápsulas”. En donde ambos autores utilizaron cápsulas de indometacina de 25 mg.

De acuerdo con Medina, et al. (2012), el medicamento de referencia Indocid, cumple con la especificación farmacopeica de Q, la cual indica un 80 % de disolución a los 20 minutos. En la figura 7, se puede observar que el medicamento de referencia (R) se disolvió al 100 % a los 15 min.

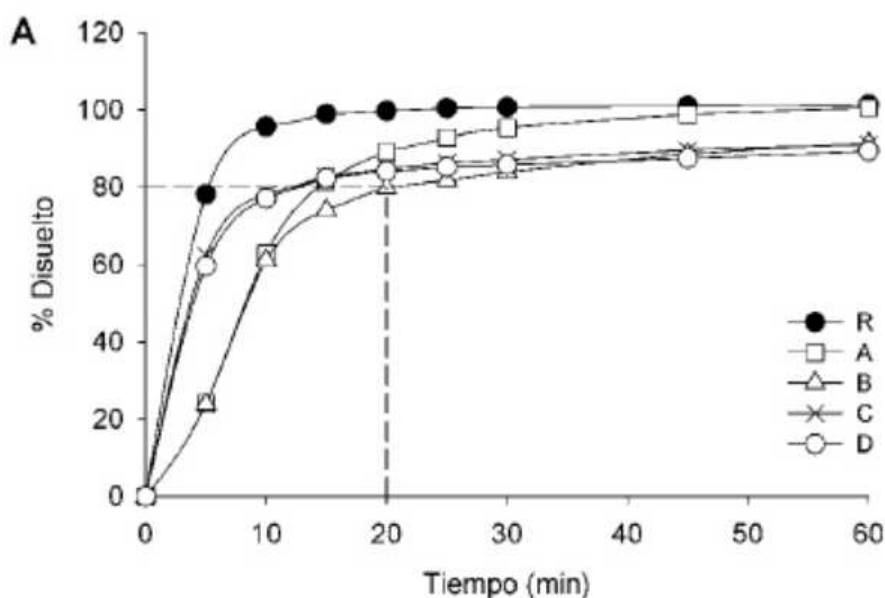


Figura 7. Perfiles de disolución de indometacina en cápsulas de medicamento de referencia (R) y de los medicamentos de prueba (A-D). Medina, et al. (2016).

En comparación con Rodríguez (2004), se puede observar que el medicamento Indocid, también cumple con la especificación farmacopeica. En la figura 8 se muestra que el medicamento de referencia (R) se disolvió 99.76 % a los 20 min.

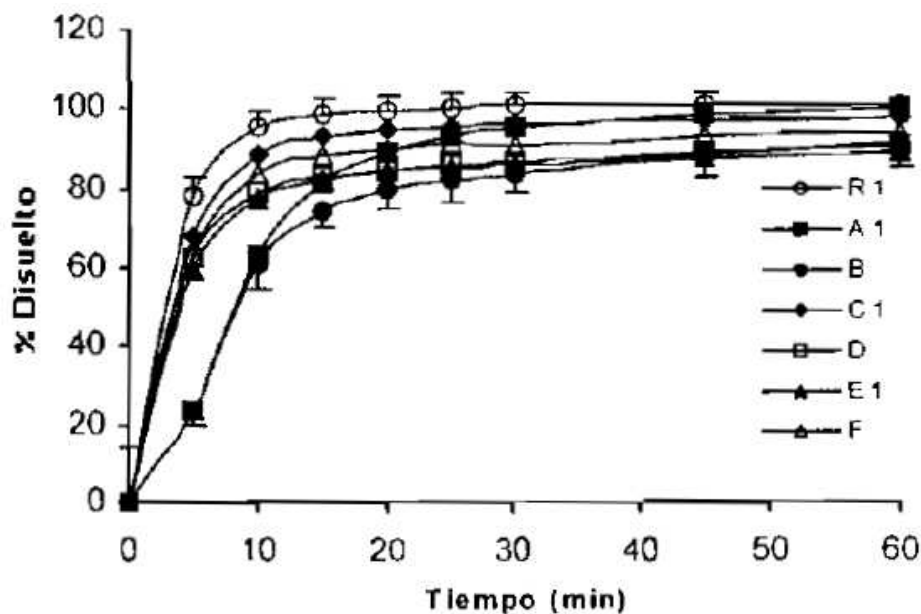


Figura 8. Perfiles de disolución de indometacina en cápsulas de medicamento de referencia (R) y de los medicamentos de prueba (A-F). Rodríguez. (2004).

Al observar el trabajo de ambos autores, podemos concluir que el medicamento de referencia, cumple con las especificaciones indicadas en la FEUM.

En relación con las marcas de los medicamentos que se comparan, en el artículo de Medina no muestra el nombre ni laboratorio de los medicamentos. Sin embargo, Rodríguez muestra los medicamentos utilizados. Al analizar, podemos observar que 3 marcas son del mismo laboratorio de los medicamentos que se utilizaron para las pruebas de validación y uniformidad de dosis de este proyecto, los cuales son Indanet, Biometacin y Malival.

En la Tabla 20 se muestran los porcentajes de disolución y los coeficientes de variación (CV) de las 3 marcas de indometacina obtenidos por Rodríguez. Se puede observar que el medicamento Indanet y Malival cumplen con las especificaciones de Q, mientras que el medicamento Biometacin tiene un porcentaje disuelto de 79.80 a los 20 min.

Tabla 20. Porcentajes disueltos promedio de indometacina y coeficientes de variación. Datos obtenidos por Rodríguez (2004).

Producto		Tiempo (min)							
		5	10	15	20	25	30	45	60
Indanet	Media	68.14	88.16	93.20	94.61	95.74	96.26	97.14	98.08
	CV (%)	13.47	5.81	2.99	2.91	2.94	2.82	2.68	2.74
Biometacin	Media	23.90	61.06	74.07	79.80	81.83	83.88	88.50	91.34
	CV (%)	16.56	11.00	5.65	6.25	6.08	6.16	6.55	6.52
Malival	Media	59.58	77.09	82.38	84.11	85.20	85.78	87.44	89.36
	CV (%)	6.01	2.53	2.15	2.23	2.34	2.35	2.47	2.38

Para el modelo independiente, se muestra en la tabla 21 los resultados del cálculo promedio  $\pm$  Error Estándar (EE) del Área Bajo la Curva (ABC), Tiempo Medio de Disolución (TMD) y Eficiencia de la Disolución (ED).

Tabla 21. Parámetros de disolución de indometacina calculados mediante modelo independiente. Datos obtenidos de Rodríguez (2004).

	ABC $\pm$ EE	TMD $\pm$ EE (min)	ED $\pm$ EE (%)
<b>Indocid</b>	1667.88 $\pm$ 46.80	3.68 $\pm$ 0.34	89.39 $\pm$ 0.78
<b>Indanet</b>	1358.18 $\pm$ 27.46	4.32 $\pm$ 0.54	67.91 $\pm$ 0.46
<b>Biometacin</b>	1009.58 $\pm$ 38.51	7.47 $\pm$ 0.30	50.48 $\pm$ 0.64
<b>Malival</b>	1312.29 $\pm$ 18.30	4.32 $\pm$ 0.10	65.61 $\pm$ 0.31

En la tabla 22 se muestran los valores promedio de  $r^2$  que fueron calculados para analizar los modelos cinéticos que mejor se ajustan a los datos de disolución. Donde se puede observar que los valores más altos de  $r^2$  para Indocid y Malival se obtuvieron al utilizar la función Weibull, mientras que los valores más altos de  $r^2$  para Indanet y Biometacin se obtuvieron al utilizar la función Logístico.

Tabla 22. Cinéticas de disolución de indometacina. Datos obtenidos de Rodríguez (2004).

Producto	Orden cero	Primer orden	Hixon Crowell	Higuchi	Weibull	Logístico
Indocid	0.384	0.611	0.373	0.530	0.998	0.992
Indanet	0.454	0.769	0.433	0.601	0.944	0.996
Biometacin	0.545	0.920	0.460	0.695	0.902	0.988
Malival	0.530	0.865	0.501	0.676	0.995	0.990

Finalmente se calcularon los factores de similitud y diferencia  $f_1$  y  $f_2$  para los medicamentos en comparación. En la tabla 23 se pueden observar los resultados obtenidos, donde el único medicamento que es similar al de referencia es Indanet, ya que muestra un  $f_1$  menor a 15 y  $f_2$  mayor a 50, aunque el autor menciona que dicho resultado no es confiable, debido a que los productos no cumplen con los requerimientos que pide la Norma Oficial Mexicana para la comparación de perfiles de disolución por factores de Moore.

Indanet cumple con el requisito de un valor de  $f_2$  mayor de 50 y  $f_1$  menor de 15, sin embargo, el análisis de medidas repetidas indica que hay diferencias con respecto al medicamento de referencia. Esta diferencia en los resultados se debe principalmente a la variación de la cantidad disuelta en los diferentes vasos.

Tabla 23. factor de similitud y diferencia ( $f_1$  y  $f_2$ ) de los medicamentos genéricos. Datos obtenidos de Rodríguez (2004).

Producto	$f_1$	$f_2$
Indanet	6.86	52.95
Biometacin	35.91	22.21
Malival	18.65	37.91

## **7. Objetivos y metas alcanzadas.**

Se logró cumplir la validación del sistema y del método para la valoración de cápsulas de indometacina, así como la prueba de uniformidad de contenido.

Lamentablemente el objetivo general de evaluar y comparar los perfiles de disolución de cápsulas de indometacina 25 mg patente y 4 diferentes genéricos, no pudo ser llevado a cabo experimentalmente debido a la actual pandemia del virus del SARS-Cov2. En cambio se decidió realizar una revisión bibliográfica.

## **8. Conclusiones**

En la validación del método analítico se evaluaron los parámetros de linealidad, precisión, exactitud, y repetibilidad. Al emplear el análisis estadístico se demostró que los medicamentos evaluados cumplen con los criterios de aceptación establecidos en la FEUM, por lo tanto, el método es adecuado para la cuantificación de indometacina.

En la prueba de uniformidad de contenido se obtuvieron valores de aceptación menores a 15, lo que nos indica que las cápsulas de indometacina de las marcas genéricas evaluadas contienen los miligramos de principio activo indicados.

Con base en la revisión bibliográfica para los perfiles de disolución, se concluye que Indanet, Biometacin y Malival, no son similares al medicamento de referencia Indocid. Se considera necesario realizar las pruebas de disolución de este estudio, para verificar la calidad de los medicamentos de indometacina que se comercializan en el país.

## **9. Bibliografía**

AEFI. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. (2001). Validación de métodos analíticos. Comisión de normas de buena fabricación y control de calidad. Recuperado el 12 de Septiembre de 2020, de: [https://www.academia.edu/10365264/Validacion\\_de\\_Metodos\\_Analiticos\\_Asociacion\\_Espanola\\_de\\_Farmaceuticos\\_de\\_la\\_Industria](https://www.academia.edu/10365264/Validacion_de_Metodos_Analiticos_Asociacion_Espanola_de_Farmaceuticos_de_la_Industria)

Alpízar, M., Hernández, E. (2009). *Formas farmacéuticas sólidas*, 2ª Edición . (pp. 31). México. Universidad Nacional Autónoma de México.

Barlandas, N., Quintana, S., Reyes, I., Lara, E., Gudiño, A., Rosas, E., Balderas, M., Mitani, Y., y Pérez, M. (2008). Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico. (pp). México. Recuperado el 9 de Septiembre de 2020 de: [http://consultaema.mx:75/pqtinformativo/GENERAL/Clinicos/Carpeta\\_2\\_Criterios\\_evaluacion/CLINICOS\\_Validacion-Verificacion.pdf](http://consultaema.mx:75/pqtinformativo/GENERAL/Clinicos/Carpeta_2_Criterios_evaluacion/CLINICOS_Validacion-Verificacion.pdf)

Castillo, B., González, R. (1996). Protocolo de validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos. *Revista Cubana de Farmacia*, volumen 30, numero 1. Recuperado en 11 de septiembre de 2020, de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75151996000100009&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151996000100009&lng=es&tlng=es).

Centro Nacional de Información Biotecnológica (2020). Resumen de compuestos de PubChem para CID 3715, indometacina. Recuperado el 4 de septiembre de 2020 de; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Indomethacin>.

CSID: 3584, Recuperado el 6 de Septiembre de 2020 de: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3584.html>

Farmacopea Argentina, 7ª Edición. Volumen I (2013). (pp.193,417). Argentina. Recuperado el 3 de septiembre de 2020, del sitio web de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT); [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip\\_pages/Farmacopea\\_Vol\\_I/files/assets/basic-html/page410.html](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_I/files/assets/basic-html/page410.html)

Favela, A., Hernández, A., Torres, J., Díaz, E. (2013). Formas farmacéuticas. Excipientes y vehículos. En A. Hernández. *Farmacología general una guía de estudio* (pp. 38). Mcgraw-Hill.

FDA. (1997). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Recuperado el 13 de Septiembre de 2020 de : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>

González, B. (2015). *Exención de estudios de bioequivalencia para nuevos medicamentos genéricos*. (Tesis de grado). Universidad Complutense, Facultad de farmacia.

Gracia, S. (2002). *Comparación de perfiles de disolución de tabletas de patente y genéricas de tolbutamida y de productos comerciales de metformina*. (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas. San Nicolas de los Garza.

Grosser, T., Smyth E., FitzGerald, G. (2012). Antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. *Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica 12ª Edición*. (pp. 984). McGraw-Hill.

Helleberg L. (1981). Clinical Pharmacokinetics of indomethacin. *Clinical pharmacokinetics*, 6(4), 245–258. Recuperado el 4 de Septiembre de 2020 de; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7249487/>

ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology. 1995. Recuperado el 10 de Septiembre de 2020 de; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf)

Indometacina, *DEF Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 59ª Edición, Tomo I*. (2013). México. PLM.

Lluch, A., García, M., Montero, M. y González, J. (s.f). Conocimientos básicos del medicamento y su utilización. Recuperado el 5 de Abril de 2020 de; <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/auxiliares/area7.pdf>

López, J., Betancourt, H., Alcides, H., Rivas, R. (2003). *Manual de procedimientos de Enfermería tomo I*. (pp. 77) El salvador. Ministerio de salud pública y asistencia social.

López, L., Medina, F., Ornelas, R., Moreno, J., Almirudis, S., Molina, J., Herrera, S., Otero, C., Canizalez, D., Arce, M. (2016). *Elaboración de gelatina enriquecida con sustituto de leche a base de amaranto*. (pp. 578). México. Universidad de Sonora.

Lucas, S. (2016). The Pharmacology of Indomethacin. *Headache: The Journal of Head and Face Pain. Vol.56* (pp. 436-446). Recuperado el 5 de Septiembre de 2020

de;<https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fhead.12769>

Martínez, R. (2017). *Tratado de Tecnología Farmacéutica, vol. III.* (pp. 48). España. Ed. Síntesis S.A.

Medina, J., Hurtado, M., Cortés, A. y Domínguez, A. (2012). Disolución comparativa de indometacina en cápsulas utilizando los Aparatos 1 y 4 USP. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(3), 72-80. Recuperado el 2 de mayo de 2021, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000300008&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300008&lng=es&tlng=es).

Mejía, R. (2016). Indometacina. Reumatología y traumatismo. Cuadro Básico y Catalogo Institucional de Medicamentos. México. Secretaría de Salud Recuperado el 4 de Septiembre de 2020 de; [http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/images/infosalud/archivos/cuadrobasicozip/fichas\\_tecnicas\\_de\\_medicamentos\\_2016/Reumat\\_ED\\_2016.pdf](http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/images/infosalud/archivos/cuadrobasicozip/fichas_tecnicas_de_medicamentos_2016/Reumat_ED_2016.pdf)

Morillas, p. y colaboradores. (2016). *Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos- Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados, 1ª Edición.* (pp.12). Recuperado el 8 de Septiembre de 2020 de: [https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV\\_guide\\_2nd\\_ed\\_ES.pdf](https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV_guide_2nd_ed_ES.pdf)

Munjal A, Allam A.(2020). Indomethacin. StatPearls Treasure Island: StatPearls. Recuperado el 5 de Septiembre de 2020 de:;<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555936/>

Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Pruebas de intercambiabilidad. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México.

Papich, M. (2016). Indomethacin. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and large animal (4 edition).* (pp.396-397). Elsevier. Recuperado el 5 de Septiembre de 2020 de : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323244855003077>

Pérez, E., Morales, K., Rojas, A., Vargas, A. (2013). Prueba comparativa de uniformidad de contenido en tabletas de teofilina (150 mg/tab) de dos casas farmacéuticas en Costa Rica. *Tecnología en Marcha*. Vol. 27, Nº 2. Pág 51-57.



Recuperado el 12 de Septiembre de 2020 de:  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4835429>

Pérez, L., y Chávez, A. (2014). Medicamentos de patente, genéricos intercambiables y similares. *Farmacología general. Una guía de estudio*. McGraw Hill. Recuperado el 17 de Septiembre de 2020 en ;  
<https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=1489&sectionid=9695281>

Portuondo, Y., Portuondo, J. (2010). La repetibilidad y reproducibilidad en el aseguramiento de la calidad de los procesos de medición. *Tecnología química, volumen 30, numero 2*.(pp. 117-121). Cuba. Recuperado el 12 de Septiembre de 2020, de: <https://www.redalyc.org/pdf/4455/445543770014.pdf>

Redondo, L. (2015). *Estudios de bioequivalencia In vitro de formulaciones genéricas*. (Tesis de grado). Universidad Complutense, Facultad de farmacia.

Rodríguez, J. (2004). *Comparación de perfiles de disolución*. (Reporte de servicio social). Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco. Recuperado el 2 de Mayo de 2021, de :  
[https://biblioteca.xoc.uam.mx/reporte\\_ss.html?id\\_documento=&fecha=00000000&archivo=89035.pdf&bibliografico=89035](https://biblioteca.xoc.uam.mx/reporte_ss.html?id_documento=&fecha=00000000&archivo=89035.pdf&bibliografico=89035)

Rodríguez, R. (2015). Indometacina: analgésicos, antiinflamatorios, antirreumáticos, antiartríticos. *Vademécum académico de medicamentos 6ª edición*. México. McGraw-Hill. Recuperado el 7 de Septiembre de 2020 de:  
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&sectionid=890371411Vademécum>

Ruiz, A., García, J., Mesa, J. (2010). Incertidumbre, precisión y exactitud, términos asociados a la calidad espacial del dato geográfico. Recuperado el 12 de Septiembre de 2020, de :  
[http://coello.ujaen.es/congresos/cicum/ponencias/Cicum2010.2.02\\_Ruiz\\_y\\_otros\\_Error\\_incertidumbre\\_precision.pdf](http://coello.ujaen.es/congresos/cicum/ponencias/Cicum2010.2.02_Ruiz_y_otros_Error_incertidumbre_precision.pdf)

Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición Vol. I* (pp. 1115). México

Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición Vol. II* (pp. 2790-2793). México

Somani, A , Thelen, K. , Zheng, S. , Trame, MN , Coboeken, K. , Meyer, M., Schnizler, K. , Ince, I. , Willmann, S. y Schmidt, S. ( 2016 ) Evaluación de cambios en la absorción oral de fármacos en recién nacidos prematuros y a término para compuestos de clase I y II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). *Br J Clin Pharmacol* , 81 : 137 – 147. Recuperado el 5 de Abril de 2020 de ; <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.12752>

The United States Pharmacopeia (USP) 31<sup>st</sup>, The National Formulary. (2007). General Chapter Validation of Compendial Methods. Washington D.C. Recuperado el 8 de Septiembre de 2020 de: [http://www.uspbpep.com/usp29/v29240/usp29nf24s0\\_c1225.html](http://www.uspbpep.com/usp29/v29240/usp29nf24s0_c1225.html)

Vademécum Montpellier. I.M. 75 Montpellier, Indometacina cápsulas. (1999). Argentina. Recuperado el 4 de Septiembre de 2020 de; <https://www.montpellier.com.ar/productos.aspx?pa=61>

Velandia, C., Peña, V., Arias, J. (2011). Validación del método analítico para la cuantificación de bacitracina. *Revista Cubana de Farmacia, Volumen 45 número 2.* (pp. 216-225). Ciudad de la Habana. Recuperado el 8 de Septiembre de 2020 de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-751520110002000064](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-751520110002000064)

Velandia, J. (2008). validación del método analítico para la cuantificación de bacitracina en el laboratorio de control de calidad de una industria farmacéutica veterinaria. Recuperado en 11 de septiembre de 2020, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75151996000100009&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151996000100009&lng=es&tlng=es).

Vila Jato, J.(2001). *Tecnología Farmacéutica volumen II: Formas farmacéuticas.* (pp. 55,58) España. Ed. Síntesis S.A

Vinagre,J. (1997). Calidad de métodos analíticos. En Morón, C., Zacarías, I., de Pablo, S. *Producción y manejo de datos de composición química de alimentos en nutrición.* Santiago, Chile. Universidad de Chile, Instituto de Nutrición y Tecnología

de los Alimentos. Recuperado el 12 de Septiembre de 2020, de: <http://www.fao.org/3/Ah833s15.htm>

Vree, T., van den Biggelaar-Martea, M., y Verwey-van Wissen, C. (1993). Determination of indomethacin, its metabolites and their glucuronides in human plasma and urine by means of direct gradient high-performance liquid chromatographic analysis. Preliminary pharmacokinetics and effect of probenecid. *Journal of chromatography*, 616(2), 271–282. Recuperado el 4 de Septiembre de 2020 de; [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(93\)80395-k](https://doi.org/10.1016/0378-4347(93)80395-k)



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

División de Ciencias Biológicas y de la Salud - Departamento de  
Sistemas Biológicos

Química Farmacéutica Biológica

Reporte de Servicio Social:

**“Estudio comparativo de perfiles de disolución de cápsulas de  
indometacina patente y genérico en presentación de 25 mg”**

Proyecto genérico correspondiente:

**Evaluación de productos relacionados con la salud**

Alumna:

**Ana Laura Briones Castillo**

Matrícula:

**2142033496**

Dirección :

**Felipe Carrillo Puerto, mz. 53, It. 3, Col. San Agustín Atlapulco,  
C.P 57850, Nezahualcóyotl, Estado de México.**

Teléfono:

**5530491332**

Asesora:

**M. en C. María Luisa Vázquez Ramírez**

Lugar de realización: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad  
Xochimilco, Edificio N (UIDIS), Laboratorio N-107 Control de Calidad.

Fecha de inicio: 5 de Diciembre de 2019

Fecha de término: 5 de Junio de 2020

Fecha de entrega: Junio 2021

## **Resumen**

### **Introducción.**

Actualmente existen los medicamentos innovadores o de referencia, los cuales resultan de un proceso de investigación y son registrados por el laboratorio que lo desarrolló, y los medicamentos genéricos los cuales deben ser sometidos a pruebas de intercambiabilidad, para demostrar que son iguales o equivalentes al innovador (Pérez y Chávez, 2014).

Una de las pruebas *in vitro* que se realiza para demostrar la intercambiabilidad, son los perfiles de disolución, que permiten cuantificar el principio activo a través de la velocidad a la cual se disuelve, bajo ciertas condiciones experimentales, en distintos tiempos, lo cual es de vital importancia para poder predecir la eficacia del medicamento *in vivo*.

La indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido indolacético, que contiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Pertenece a los fármacos de clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica, que muestran alta permeabilidad y baja solubilidad, en donde la solubilidad suele ser el paso limitante de la velocidad de absorción del fármaco oral (Somani, et al. 2016).

Para realizar este proyecto se utilizaron cápsulas de indometacina de 25 mg, tanto del medicamento innovador como de 4 marcas genéricas.

### **Objetivos.**

#### **Generales**

- Evaluar y comparar los perfiles de disolución de cápsulas de indometacina 25 mg patente y 4 diferentes genéricos.

#### **Específicos**

- Validar el método analítico para la cuantificación de indometacina.

- Realizar el control de calidad para cápsulas de indometacina indicado en la monografía oficial de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- Realizar y comparar los perfiles de disolución de las cápsulas de indometacina 25 mg patente y genéricos.

### **Objetivos y metas alcanzadas.**

Se logró cumplir la validación del sistema y del método para la valoración de cápsulas de indometacina, así como la prueba de uniformidad de contenido.

Lamentablemente el objetivo general de evaluar y comparar los perfiles de disolución de cápsulas de indometacina 25 mg patente y 4 diferentes genéricos, no pudo ser llevado a cabo experimentalmente debido a la actual pandemia del virus del SARS-Cov2. En cambio se decidió realizar una revisión bibliográfica.

### **Conclusiones.**

En la validación del método analítico se evaluaron los parámetros de linealidad, precisión, exactitud, y repetibilidad. Al emplear el análisis estadístico se demostró que los medicamentos evaluados cumplen con los criterios de aceptación establecidos en la FEUM, por lo tanto el método es adecuado para la cuantificación de indometacina.

En la prueba de uniformidad de contenido se obtuvieron valores de aceptación menores a 15, lo que nos indica que las cápsulas de indometacina de las marcas genéricas evaluadas contienen los miligramos de principio activo indicados.

Con base en la revisión bibliográfica para los perfiles de disolución, se concluye que Indanet, Biometacin y Malival, no son similares al medicamento de referencia Indocid. Se considera necesario realizar las pruebas de disolución de este estudio, para verificar la calidad de los medicamentos de indometacina que se comercializan en el país.

## Bibliografía

AEFI. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. (2001). Validación de métodos analíticos. Comisión de normas de buena fabricación y control de calidad. Recuperado el 12 de Septiembre de 2020, de: [https://www.academia.edu/10365264/Validacion de Metodos Analiticos Asociacion Espanola de Farmaceuticos de la Industria](https://www.academia.edu/10365264/Validacion_de_Metodos_Analiticos_Asociacion_Espanola_de_Farmaceuticos_de_la_Industria)

Alpízar, M., Hernández, E. (2009). *Formas farmacéuticas sólidas*, 2ª Edición . (pp. 31). México. Universidad Nacional Autónoma de México.

Barlandas, N., Quintana, S., Reyes, I., Lara, E., Gudiño, A., Rosas, E., Balderas, M., Mitani, Y., y Pérez, M. (2008). Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico. (pp). México. Recuperado el 9 de Septiembre de 2020 de: [http://consultaema.mx:75/pqtinformativo/GENERAL/Clinicos/Carpeta 2 Criterios evaluacion/CLINICOS Validacion-Verificacion.pdf](http://consultaema.mx:75/pqtinformativo/GENERAL/Clinicos/Carpeta_2_Criterios_evaluacion/CLINICOS_Validacion-Verificacion.pdf)

Castillo, B., González, R. (1996). Protocolo de validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos. *Revista Cubana de Farmacia*, volumen 30, numero 1. Recuperado en 11 de septiembre de 2020, de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75151996000100009&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151996000100009&lng=es&tlng=es).

Centro Nacional de Información Biotecnológica (2020). Resumen de compuestos de PubChem para CID 3715, indometacina. Recuperado el 4 de septiembre de 2020 de; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Indomethacin>.

CSID: 3584, Recuperado el 6 de Septiembre de 2020 de: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3584.html>

Farmacopea Argentina, 7ª Edición. Volumen I (2013). (pp.193,417). Argentina. Recuperado el 3 de septiembre de 2020, del sitio web de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT); [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip\\_pages/Farmacopea Vol I/files/assets/basic-html/page410.html](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_I/files/assets/basic-html/page410.html)

Favela, A., Hernández, A., Torres, J., Díaz, E. (2013). Formas farmacéuticas. Excipientes y vehículos. En A. Hernández. *Farmacología general una guía de estudio* (pp. 38). Mcgraw-Hill.

FDA. (1997). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Recuperado el 13 de Septiembre de 2020 de : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>

González, B. (2015). *Exención de estudios de bioequivalencia para nuevos medicamentos genéricos*. (Tesis de grado). Universidad Complutense, Facultad de farmacia.

Gracia, S. (2002). *Comparación de perfiles de disolución de tabletas de patente y genéricas de tolbutamida y de productos comerciales de metformina*. (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas. San Nicolas de los Garza.

Grosser, T., Smyth E., FitzGerald, G. (2012). Antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. *Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica 12ª Edición*. (pp. 984). McGraw-Hill.

Helleberg L. (1981). Clinical Pharmacokinetics of indomethacin. *Clinical pharmacokinetics*, 6(4), 245–258. Recuperado el 4 de Septiembre de 2020 de; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7249487/>

ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology. 1995. Recuperado el 10 de Septiembre de 2020 de; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf)

Indometacina, *DEF Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 59ª Edición, Tomo I*. (2013). México. PLM.

Lluch, A., García, M., Montero, M. y González, J. (s.f). Conocimientos básicos del medicamento y su utilización. Recuperado el 5 de Abril de 2020 de; <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/auxiliares/area7.pdf>



López, J., Betancourt, H., Alcides, H., Rivas, R. (2003). *Manual de procedimientos de Enfermería tomo I.* (pp. 77) El salvador. Ministerio de salud pública y asistencia social.

López, L., Medina, F., Ornelas, R., Moreno, J., Almirudis, S., Molina, J., Herrera, S., Otero, C., Canizalez, D., Arce, M. (2016). *Elaboración de gelatina enriquecida con sustituto de leche a base de amaranto.* (pp. 578). México. Universidad de Sonora.

Lucas, S. (2016). The Pharmacology of Indomethacin. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* Vol.56 (pp. 436-446). Recuperado el 5 de Septiembre de 2020 de; <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fhead.12769>

Martínez, R. (2017). *Tratado de Tecnología Farmacéutica, vol. III.* (pp. 48). España. Ed. Síntesis S.A.

Medina, J., Hurtado, M., Cortés, A. y Domínguez, A. (2012). Disolución comparativa de indometacina en cápsulas utilizando los Aparatos 1 y 4 USP. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(3), 72-80. Recuperado el 2 de mayo de 2021, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000300008&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300008&lng=es&tlng=es).

Mejía, R. (2016). Indometacina. Reumatología y traumatismo. Cuadro Básico y Catalogo Institucional de Medicamentos. México. Secretaría de Salud Recuperado el 4 de Septiembre de 2020 de; [http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/images/infosalud/archivos/cuadrobasicozip/fichas\\_tecnicas\\_de\\_medicamentos\\_2016/Reumat\\_ED\\_2016.pdf](http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/images/infosalud/archivos/cuadrobasicozip/fichas_tecnicas_de_medicamentos_2016/Reumat_ED_2016.pdf)

Morillas, p. y colaboradores. (2016). *Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos- Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados, 1ª Edición.* (pp.12). Recuperado el 8 de Septiembre de 2020 de: [https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV\\_guide\\_2nd\\_ed\\_ES.pdf](https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV_guide_2nd_ed_ES.pdf)

Munjál A, Allam A.(2020). Indomethacin. StatPearls Treasure Island: StatPearls. Recuperado el 5 de Septiembre de 2020 de; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555936/>

Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Pruebas de intercambiabilidad. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México.

Papich, M. (2016). Indomethacin. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and large animal (4 edition)*. (pp.396-397). Elsevier. Recuperado el 5 de Septiembre de 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323244855003077>

Pérez, E., Morales, K., Rojas, A., Vargas, A. (2013). Prueba comparativa de uniformidad de contenido en tabletas de teofilina (150 mg/tab) de dos casas farmacéuticas en Costa Rica. *Tecnología en Marcha*. Vol. 27, Nº 2. Pág 51-57. Recuperado el 12 de Septiembre de 2020 de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4835429>

Pérez, L., y Chávez, A. (2014). Medicamentos de patente, genéricos intercambiables y similares. *Farmacología general. Una guía de estudio*. McGraw Hill. Recuperado el 17 de Septiembre de 2020 en ; <https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=1489&sectionid=9695281>

Portuondo, Y., Portuondo, J. (2010). La repetibilidad y reproducibilidad en el aseguramiento de la calidad de los procesos de medición. *Tecnología química, volumen 30, numero 2*.(pp. 117-121). Cuba. Recuperado el 12 de Septiembre de 2020, de: <https://www.redalyc.org/pdf/4455/445543770014.pdf>

Redondo, L. (2015). *Estudios de bioequivalencia In vitro de formulaciones genéricas*. (Tesis de grado). Universidad Complutense, Facultad de farmacia.

Rodríguez, J. (2005). *Comparación de perfiles de disolución de productos genéricos de indometacina en cápsulas.* (Reporte de servicio social). Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco. Recuperado el 2 de Mayo de 2021, de : [https://biblioteca.xoc.uam.mx/reporte\\_ss.html?id\\_documento=&fecha=00000000&archivo=89035.pdf&bibliografico=89035](https://biblioteca.xoc.uam.mx/reporte_ss.html?id_documento=&fecha=00000000&archivo=89035.pdf&bibliografico=89035)

Rodríguez, R. (2015). Indometacina: analgésicos, antiinflamatorios, antirreumáticos, antiartríticos. *Vademécum académico de medicamentos 6ª edición*. México. McGraw-Hill. Recuperado el 7 de Septiembre de 2020 de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&sectionid=890371411Vademécum>

Ruiz, A., García, J., Mesa, J. (2010). Incertidumbre, precisión y exactitud, términos asociados a la calidad espacial del dato geográfico. Recuperado el 12 de Septiembre de 2020, de:

[http://coello.ujaen.es/congresos/cicum/ponencias/Cicum2010.2.02\\_Ruiz\\_y\\_otros\\_Error\\_incertidumbre\\_precision.pdf](http://coello.ujaen.es/congresos/cicum/ponencias/Cicum2010.2.02_Ruiz_y_otros_Error_incertidumbre_precision.pdf)

Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición Vol. I* (pp. 1115). México

Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11ª Edición Vol. II* (pp. 2790-2793). México

Somani, A , Thelen, K. , Zheng, S. , Trame, MN , Coboeken, K. , Meyer, M., Schnizler, K. , Ince, I. , Willmann, S. y Schmidt, S. ( 2016 ) Evaluación de cambios en la absorción oral de fármacos en recién nacidos prematuros y a término para compuestos de clase I y II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). *Br J Clin Pharmacol* , 81 : 137 – 147. Recuperado el 5 de Abril de 2020 de ; <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.12752>

The Unites States Pharmacopeia (USP) 31<sup>st</sup>, The National Formulary. (2007). General Chapter Validation of Compendial Methods. Washington D.C. Recuperado el 8 de Septiembre de 2020 de: [http://www.uspbpep.com/usp29/v29240/usp29nf24s0\\_c1225.html](http://www.uspbpep.com/usp29/v29240/usp29nf24s0_c1225.html)

Vademécum Montpellier. I.M. 75 Montpellier, Indometacina cápsulas. (1999). Argentina. Recuperado el 4 de Septiembre de 2020 de; <https://www.montpellier.com.ar/productos.aspx?pa=61>

Velandia, C., Peña, V., Arias, J. (2011). Validación del método analítico para la cuantificación de bacitracina. *Revista Cubana de Farmacia, Volumen 45 número 2.* (pp. 216-225). Ciudad de la Habana. Recuperado el 8 de Septiembre de 2020 de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-751520110002000064](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-751520110002000064)

Velandia, J. (2008). validación del método analítico para la cuantificación de bacitracina en el laboratorio de control de calidad de una industria farmacéutica veterinaria. Recuperado en 11 de septiembre de 2020, de

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75151996000100009&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151996000100009&lng=es&tlng=es).

Vila Jato, J.(2001). *Tecnología Farmacéutica volumen II: Formas farmacéuticas*. (pp. 55,58) España. Ed. Síntesis S.A

Vinagre,J. (1997). Calidad de métodos analíticos. En Morón, C., Zacarías, I., de Pablo, S. *Producción y manejo de datos de composición química de alimentos en nutrición*. Santiago, Chile. Universidad de Chile, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Recuperado el 12 de Septiembre de 2020, de: <http://www.fao.org/3/Ah833s15.htm>

Vree, T., van den Biggelaar-Martea, M., y Verwey-van Wissen, C. (1993). Determination of indomethacin, its metabolites and their glucuronides in human plasma and urine by means of direct gradient high-performance liquid chromatographic analysis. Preliminary pharmacokinetics and effect of probenecid. *Journal of chromatography*, 616(2), 271–282. Recuperado el 4 de Septiembre de 2020 de; [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(93\)80395-k](https://doi.org/10.1016/0378-4347(93)80395-k)

**VoBo**

**Contenidos Académicos**

**Reporte del Servicio Social**

*“Estudio comparativo de perfiles de disolución de cápsulas de indometacina patente y genérico en presentación de 25 mg”*

**Alumna: Ana Laura Briones Castillo**



---

**M en C. María Luisa Vázquez Ramírez**

**No. Económico 13752**