



DEPARTAMENTO DE FARMACIA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

MEDICAMENTOS ORALES

EJERCICIOS RESUELTOS PARA LA ASIGNATURA
ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS (1705)

Autores:

Mariana Yamilet Guerra Montiel
Juan Manuel Rodríguez
Abel Baltazar Hernández Calvo
Blanca Estela Rivero Cruz



FINANCIADO POR EL PROYECTO PAPIME PE207021

En memoria de la QFB Georgina Margarita Maya Ruíz.

Agradecimientos

Los autores agradecemos de manera especial a la QFB Alejandra del Carmen Palomino Espinosa por su colaboración en el diseño y formato final de este documento.

Guerra Montiel, M. Y., Rodríguez, J. M., Hernández Calvo, A. B., & Rivero Cruz, B. E. (2024) *Medicamentos orales: Ejercicios resueltos para la asignatura Análisis de Medicamentos (1705)*. Departamento de Farmacia, Facultad de Química, UNAM. PAPIME PE207021.

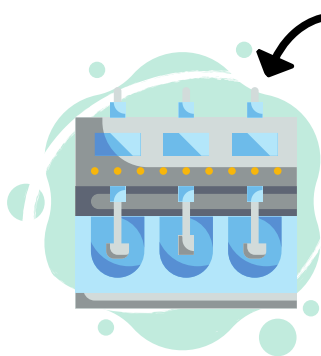
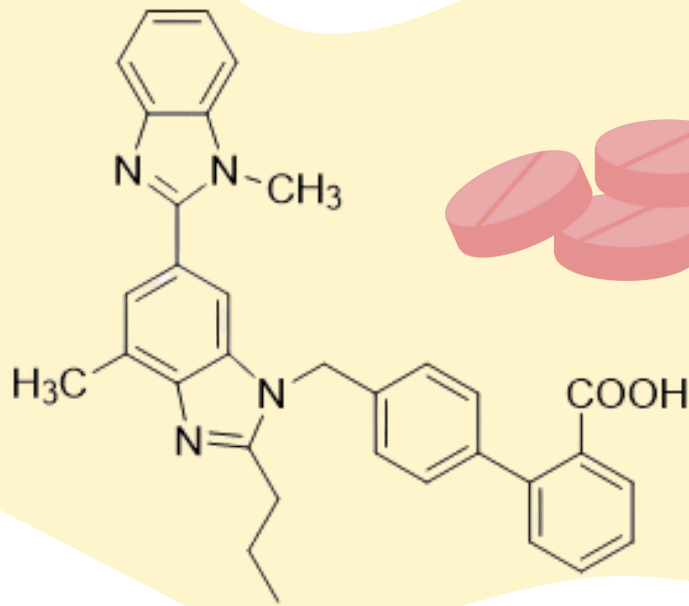
D. R.©, 2024, UNAM- CC-BY-NC.

Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Universidad Nacional Autónoma de México, C.U., Delegación Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México.

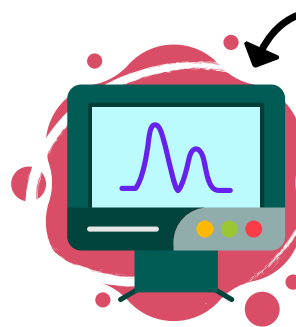
ÍNDICE

1 TELMISARTÁN, TABLETAS	2
1.1 PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS	2
1.1.1 DISOLUCIÓN	2
1.1.2 VALORACIÓN	3
1.1.3 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	4
1.2 PREGUNTAS Y RESPUESTAS	5
1.2.1 DISOLUCIÓN	5
1.2.2 VALORACIÓN	9
1.2.3 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	11
1.3 BIBLIOGRAFÍA.....	13
2 OLANZAPINA Y FLUOXETINA, CÁPSULAS.....	15
2.1 PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS	15
2.1.1 DISOLUCIÓN	15
2.1.2 VALORACIÓN	16
2.1.3 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	16
2.2 PREGUNTAS Y RESPUESTAS	18
2.2.1 DISOLUCIÓN	18
2.2.2 VALORACIÓN	23
2.2.3 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	27
2.3 BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXO 1.....	29
3 NADOLOL Y BENDROFLUMETIAZIDA, TABLETAS.....	32
3.1 PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS	32
3.1.1 VALORACIÓN	32
3.1.2 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	33
3.1.3 DISOLUCIÓN	33
3.2 PREGUNTAS Y RESPUESTAS	35
3.2.1 VALORACIÓN	35
3.2.2 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	41
3.2.3 DISOLUCIÓN	44
3.3 BIBLIOGRAFÍA.....	47
4 LOSARTÁN POTÁSICO E HIDROCLOROTIAZIDA, TABLETAS	49
4.1 PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS	49
4.1.1 VALORACIÓN	49
4.1.2 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	51
4.1.3 DISOLUCIÓN	53
4.2 PREGUNTAS Y RESPUESTAS	54
4.2.1 VALORACIÓN	54
4.2.2 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	59
4.2.3 DISOLUCIÓN	63
4.3 BIBLIOGRAFÍA.....	65

TELMISARTÁN, TABLETAS



DISOLUCIÓN



VALORACIÓN



ANÁLISIS



UNIFORMIDAD DE
UNIDADES DE
DOSIFICACIÓN

FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES: VALORACIÓN, UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN Y DISOLUCIÓN

EJERCICIOS RESUELTOS

Los procedimientos de valoración, uniformidad de dosis y disolución que se describen para el análisis de este producto corresponden con los publicados en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP), Edición 37.

1 TELMISARTÁN, TABLETAS

DEFINICIÓN

Las tabletas de telmisartán contienen no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de la cantidad declarada de telmisartán ($C_{33}H_{30}N_4O_2$).

1.1 PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS

1.1.1 DISOLUCIÓN

Medio: Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.5; 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 30 min

Solución estándar: Transferir aproximadamente 44 mg de ER Telmisartán USP a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 1 mL de hidróxido de sodio 0.1 M y diluir con metanol a volumen. Diluir cuantitativamente esta solución con *Medio* para obtener una concentración final de aproximadamente 0.011 mg/mL.

Solución muestra

Para tabletas que declaran contener 20 mg: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0.45 μ m. Diluir adicionalmente el filtrado con *Medio* (1:2).

Para tabletas que declaran contener 40 mg: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0.45 μ m. Diluir adicionalmente el filtrado con *Medio* (1:4).

Para tabletas que declaran contener 80 mg: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 45 μ m. Diluir adicionalmente el filtrado con *Medio* (1:8).

Detector: UV, máximo a 296 nm

Blanco: *Medio*

Calcular el porcentaje de telmisartán $C_{33}H_{30}N_4O_2$ disuelto:

$$\text{Resultado} = \frac{A_U \times C_S \times V \times 100}{A_S \times D \times L}$$

Donde:

- A_U y A_S son las absorbancias de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente
- C_S Es la concentración, en mg por mL, de telmisartán en la *Solución estándar*
- V Volumen de medio, 900 mL
- D Es el factor de dilución de la muestra
- L Cantidad de telmisartán indicada en el marbete (mg/tableta)

Tolerancias: No menos de 75 % (Q) de la cantidad declarada de telmisartán ($C_{33}H_{30}N_4O_2$).

1.1.2 VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Diluyente: Solución metanólica de hidróxido de sodio 0.005 N.

Solución amortiguadora: 2.0 g/L de fosfato diácido de amonio. Ajustar con ácido fosfórico 1 M a un pH de 3.0.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (70:30).

Solución madre del estándar: 0.8 mg/mL de ER Telmisartán USP en *Diluyente*.

Solución estándar: 0.11 mg/mL de ER Telmisartán USP en *Fase móvil*. Pasar la solución a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0.45 μm .

Solución muestra: Transferir no menos de 20 tabletas a un matraz volumétrico adecuado y agregar una cantidad equivalente a aproximadamente el 80 % de *Diluyente*. Agitar por rotación suave hasta dispersar y someter a ultrasonido durante aproximadamente 10 minutos. Dejar que se enfríe a temperatura ambiente, diluir con *Diluyente* a volumen y mezclar. Pasar la solución resultante a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0.45 μm . Realizar cuantitativamente una dilución adicional, en *Fase móvil*, para preparar una solución con una concentración de 0.11 mg/mL.

Sistema cromatográfico

Modo: HPLC

Detector: UV 298 nm

Columna: 4.0 mm x 4 cm; relleno L1 de 5 μm

Temperatura de la columna: 40°

Flujo: 1.5 mL/min

Volumen de inyección: 5 μL

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de telmisartán ($C_{33}H_{30}N_4O_2$) en la porción de tabletas tomada

Calcular el porcentaje de telmisartán $C_{33}H_{30}N_4O_2$ en la porción de tabletas tomada:

$$Resultado = \frac{r_U}{r_S} \times \frac{C_S}{C_U} \times 100$$

Donde:

- r_U = Respuesta del pico de telmisartán de la *Solución muestra*
 r_S = Respuesta del pico de telmisartán de la *Solución estándar*
 C_S = Concentración de ER Telmisartán USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = Concentración nominal de Telmisartán en la *Solución muestra* (mg/mL)

1.1.3 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN: Cumple con los requisitos

La dosis para el producto es la siguiente:

Cada tableta contiene:

Telmisartán	40 mg
Excipiente c.b.p.	1 tableta

1.2 PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1.2.1 DISOLUCIÓN

Con base en la información proporcionada conteste las siguientes preguntas:

- Escriba un procedimiento para preparar 100 mL de la *Solución estándar*. Utilice este dato para su cálculo de disolución.

Considerando, una masa experimental del ER Telmisartán USP (99.7 % de pureza) de 44.1 mg, el procedimiento, para preparar la *Solución madre* del estándar es el siguiente:

Disolver 44.1 mg de ER Telmisartán USP con 1 mL de hidróxido de sodio 0.1 M y metanol en un matraz volumétrico de 100 mL; diluir con metanol a volumen y mezclar. La concentración nominal de esta solución es 0.4397 mg/mL. Transferir 2.5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL; llevar al aforo con *Medio*. Esta solución contiene 0.011 mg/mL de telmisartán.

Cálculos:

$$\frac{44.1 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} = 0.4397 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

El volumen de *Solución madre* que debe diluirse para preparar 100 mL de la *Solución estándar* se calcula de la siguiente manera:

$$V_2 = \frac{C_1 \times V_1}{C_2} = \frac{0.011 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 100 \text{ mL}}{0.4397 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 2.5 \text{ mL}$$

Por lo tanto, la concentración final de la *Solución estándar* se estima mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{44.1 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{2.5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} = 0.01099 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

- b. Calcule el porcentaje de fármaco disuelto para la dosis de 40 mg por tableta. Explique, además, las condiciones que debe cumplir el medicamento para considerar que satisface la prueba S1 de la disolución.

Datos:

Absorbancia de la *Solución estándar*: 0.515

Absorbancias de las *Soluciones muestras*:

Tableta 1 0.485	Tableta 2 0.425	Tableta 3 0.450
Tableta 4 0.400	Tableta 5 0.492	Tableta 6 0.478

La expresión para realizar el cálculo de porcentaje de disolución para este preparado farmacéutico es:

$$\frac{A_U}{A_S} \times C \times D \times \frac{100 \%}{40 \text{ mg}}$$

Donde:

- A_U y A_S son las absorbancias de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente
 C Es la concentración, en mg por mL, de telmisartán en la *Solución estándar* = 0.01099 mg/mL
 D Es el factor de dilución de la muestra = 3 600 mL
 40 mg Cantidad de telmisartán indicada en el marbete y representa el 100 %

De acuerdo con el procedimiento descrito en la monografía el factor de dilución se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{40 \text{ mg}}{900 \text{ mL}} = 0.0444 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times \frac{1 \text{ mL}}{4 \text{ mL}} = 0.011 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

$$\text{Factor de dilución} = 900 \text{ mL} \times \frac{4 \text{ mL}}{1 \text{ mL}} = 3\,600 \text{ mL}$$

Considerando que es poco probable que los laboratorios cuenten con matraces volumétricos de 4 mL, la dilución 1:4, podría realizarse del modo que sigue:

$$V_2 = \frac{C_1 \times V_1}{C_2} = \frac{0.011 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 20 \text{ mL}}{0.0444 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 4.96 \approx 5.0 \text{ mL}$$

Donde:

- C_1 Es la concentración final, en mg por mL, de telmisartán en la *Solución muestra*
 C_2 Es la concentración, en mg por mL, de telmisartán en la "*Solución madre*"
 V_1 Representa un volumen propuesto que cumple con la proporcionalidad de la dilución 1:4 indicada en la monografía
 V_2 Es el volumen de "*Solución madre*" que debe diluirse para preparar 20 mL de la *Solución muestra*

Sustituyendo en la fórmula:

$$\frac{40 \text{ mg}}{900 \text{ mL}} = 0.0444 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times \frac{5.0 \text{ mL}}{20 \text{ mL}} = 0.011 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

$$\text{Factor de dilución} = 900 \text{ mL} \times \frac{20 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} = 3\,600 \text{ mL}$$

Finalmente, la expresión matemática para realizar los cálculos es:

$$\frac{A_U}{A_S} \times 0.01099 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 3\,600 \text{ mL} \times \frac{100 \%}{40 \text{ mg}}$$

O bien:

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{44.1 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{2.5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 3\,600 \text{ mL} \times \frac{100 \%}{40 \text{ mg}}$$

Sustituyendo los datos en la fórmula para la Tableta 1:

$$\frac{0.485}{0.515} \times \frac{44.1 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{2.5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 3\,600 \text{ mL} \times \frac{100 \%}{40 \text{ mg}} = 93.16 \approx 93 \%$$

Aplicando el mismo procedimiento se calculan los porcentajes de disolución restantes. Los resultados obtenidos se resumen en el siguiente Cuadro:

Tableta 1 93	Tableta 2 82	Tableta 3 86
Tableta 4 77	Tableta 5 95	Tableta 6 92

Como se deduce de los resultados obtenidos, las tabletas **NO** cumplen con la etapa S1 del ensayo de disolución. La tableta 4 presenta un porcentaje de fármaco disuelto menor que $Q + 5$ ($75 + 5 = 80 \%$). Por tanto, deben probarse 6 unidades más y verificar que cumplan con los requisitos de la etapa S2.

- c. Con los siguientes datos y considerando una dosis de 80 mg de telmisartán por tableta calcule el porcentaje de fármaco disuelto:

Datos:

Absorbancia de la *Solución estándar*: 0.515

Absorbancia de la *Solución muestra*: 0.468

La fórmula para realizar el cálculo del porcentaje de disolución para esta dosis es:

$$\frac{A_U}{A_S} \times 0.01099 \frac{mg}{mL} \times 7\,200\,mL \times \frac{100\%}{80\,mg}$$

Donde:

- A_U y A_S son las absorbancias de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente
 C Es la concentración, en mg por mL, de telmisartán en la *Solución estándar* = 0.01099 mg/mL
 D Es el factor de dilución de la muestra = 7 200 mL
 80 mg Cantidad de telmisartán indicada en el marbete y representa el 100 %

En este caso, el factor de dilución se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{80\,mg}{900\,mL} = 0.08889 \frac{mg}{mL} \times \frac{1\,mL}{8\,mL} = 0.011 \frac{mg}{mL}$$

$$Factor\ de\ dilución = 900\,mL \times \frac{8\,mL}{1\,mL} = 7\,200\,mL$$

Como alternativa para la dilución 1:8 podría considerarse el siguiente procedimiento:

$$\frac{80\,mg}{900\,mL} = 0.08889 \frac{mg}{mL} \times \frac{2.5\,mL}{20\,mL} = 0.011 \frac{mg}{mL}$$

$$V_2 = \frac{C_1 \times V_1}{C_2} = \frac{0.011 \frac{mg}{mL} \times 20\,mL}{0.0888 \frac{mg}{mL}} = 2.48 \approx 2.5\,mL$$

$$Factor\ de\ dilución = 900\,mL \times \frac{20\,mL}{2.5\,mL} = 7\,200\,mL$$

Sustituyendo los datos en la fórmula:

$$\frac{0.468}{0.515} \times \frac{44.1\,mg}{100\,mL} \times \frac{2.5\,mL}{100\,mL} \times \frac{99.7}{100} \times 7\,200\,mL \times \frac{100\%}{80\,mg} = 89.90 \approx 90\%$$

1.2.2 VALORACIÓN

Con base en la información proporcionada conteste lo siguiente:

- a. Indique la masa de ER Telmisartán USP (99.7 %) y las diluciones a emplear para preparar 50 mL de la *Solución estándar*. Utilice este dato para el cálculo de valoración. Explique si cumple con la especificación farmacopeica.

Como se deduce del procedimiento descrito en la monografía para el ensayo de *Valoración*, el análisis cromatográfico, involucra la preparación de una *Solución madre del estándar* a una concentración de 0.8 mg/mL. Tomando en cuenta que se trata de un método por cromatografía de líquidos de alta resolución, 25 mL, constituye un volumen “adecuado” para analizar dicha solución. Este volumen implicaría una masa de 20 mg del ER. Considerando una masa experimental de ER Telmisartán USP (99.7 %) de 20.1 mg la concentración de la *Solución madre del estándar* se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{20.1 \text{ mg}}{25 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} = 0.8016 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

El volumen de *Solución madre del estándar* que debe diluirse para preparar 50 mL de *Solución estándar* a una concentración de 0.11 mg/mL se calcula de la siguiente manera:

$$V_2 = \frac{C_1 \times V_1}{C_2} = \frac{0.11 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 50 \text{ mL}}{0.8016 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 6.86 \text{ mL} \approx 7 \text{ mL}$$

Por lo tanto, la concentración nominal de la *Solución estándar* es:

$$\frac{20.1 \text{ mg}}{25 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times \frac{7 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.1122 \text{ mg/mL}$$

- b. Una vez que se conoce la concentración exacta de la *Solución estándar*, se evalúa el contenido del fármaco en las *Soluciones muestra*.

La fórmula para realizar el cálculo de valoración es:

$$\frac{A_U}{A_S} \times C \times D \times \frac{1}{20 \text{ tabletas}} \times \frac{100 \%}{40 \text{ mg}}$$

Donde:

- A_U y A_S son las absorbancias de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente
 C Es la concentración, en mg por mL, de telmisartán en la *Solución estándar* = 0.1122 mg/mL
 D Es el factor de dilución de la muestra = 7 142.86 mL
40 mg Cantidad de telmisartán indicada en el marbete y representa el 100 %

De acuerdo con los datos proporcionados los cálculos, para cada réplica, se realizan de la siguiente forma:

Datos:

Peso promedio: 75.5 mg

Área de la *Solución estándar*: 1268

Área de la *Solución muestra₁*: 1250

Área de la *Solución muestra₂*: 1281

$$\frac{1250}{1268} \times \frac{20.1 \text{ mg}}{25 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times \frac{7 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ mL} \times \frac{50 \text{ mL}}{7 \text{ mL}} \times \frac{1 \text{ tableta}}{20 \text{ tabletas}} \times \frac{100}{40 \text{ mg}} = 98.78 \% \approx 98.8 \%$$

$$\frac{1281}{1268} \times \frac{20.1 \text{ mg}}{25 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times \frac{7 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ mL} \times \frac{50 \text{ mL}}{7 \text{ mL}} \times \frac{1 \text{ tableta}}{20 \text{ tabletas}} \times \frac{100}{40 \text{ mg}} = 101.23 \% \approx 101.2 \%$$

$$\bar{X} = 100.0 \%$$

$$CV = 1.7 \%$$

El factor de dilución para la muestra se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{800 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} = 0.8 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times \frac{7 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.112 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

$$\text{Factor de dilución} = 1000 \text{ mL} \times \frac{50 \text{ mL}}{7 \text{ mL}} = 7142.86 \text{ mL}$$

NOTAS:

1. 800 mg provienen del análisis de 20 tabletas (40 mg x 20 tabletas).
2. No se utiliza el peso promedio porque se analizan las 20 tabletas en conjunto.
3. Se divide entre 20 para conocer la cantidad de fármaco por tableta.
4. También, podemos realizar el cálculo considerando 800 mg como la cantidad al 100 %.

Esto es:

$$\frac{1250}{1268} \times \frac{20.1 \text{ mg}}{25 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times \frac{7 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ mL} \times \frac{50 \text{ mL}}{7 \text{ mL}} \times \frac{100}{800 \text{ mg}} = 98.78 \% \approx 98.8 \%$$

Con base en los resultados obtenidos las tabletas cumplen con el ensayo de *Valoración*. Por otro lado, el valor del coeficiente de variación indica que los ensayos son precisos.

1.2.3 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

Con base en la información proporcionada conteste lo siguiente:

- a. Indique el método para demostrar la Uniformidad de dosis. Explique su respuesta

Datos:

Peso promedio: 75.5 mg

Debido a que las tabletas contienen más de 25 mg de principio activo (40 mg de telmisartán) y este constituyen aproximadamente el 53 % de la masa total del preparado farmacéutico, la uniformidad de dosis, para este medicamento se debe demostrar mediante el método de Variación de masa.

$$\frac{40 \text{ mg}}{75.5 \text{ mg}} \times 100 = 53 \%$$

- b. Con los datos proporcionados calcule el porcentaje de telmisartán ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$) en cada tableta, el porcentaje promedio de telmisartán en las 10 tabletas y su desviación estándar.

Tableta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Masa (mg)	74.8	74.6	75.9	74.9	75.4	75.6	74.9	76.0	75.5	75.0

Con base en lo establecido en el Método General de Análisis 0299 (MGA 0299) se debe calcular el contenido de principio activo, expresado como porcentaje, relacionando la masa individual de cada tableta (10 unidades), con el resultado obtenido en el ensayo de valoración.

$$\frac{74.8 \text{ mg}}{75.5 \text{ mg}} \times 100.0 \% = 99.1 \%$$

Tableta	Masa de la tableta (mg)	% de telmisartán
1	74.8	99.07
2	74.6	98.81
3	75.9	100.53
4	74.9	99.21
5	75.4	99.87
6	75.6	100.13
7	74.9	99.21
8	76.0	100.66
9	75.5	100.00
10	75.0	99.34

$$\bar{X} = 99.68 \approx 99.7 \%$$
$$s = 0.6421$$

- c. Calcule el valor de aceptación y explique si cumple con la especificación farmacopeica.

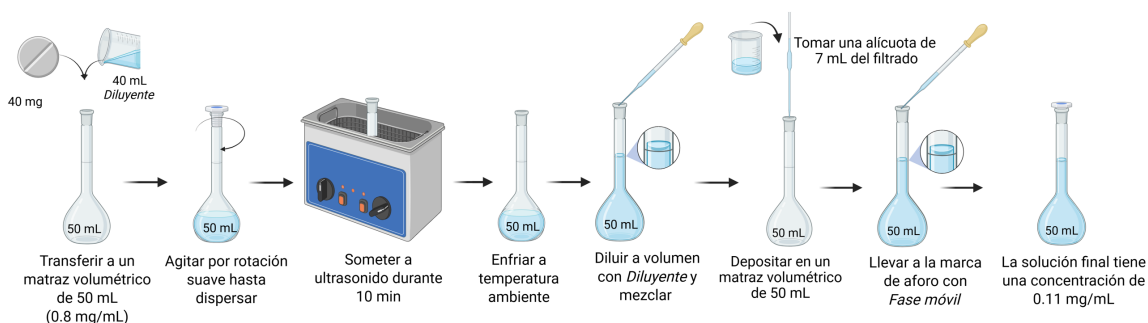
$$\begin{aligned}
 &M \text{ (caso 1) a aplicar cuando } T \leq 101.5 \% \\
 &\text{Si } 98.5 \% \leq \bar{X} \leq 101.5 \%, \text{ entonces} \\
 &\quad M = \bar{X} \\
 &\quad VA = ks \\
 &\text{Si } n = 10; \text{ entonces } k = 2.4 \\
 &VA = (2.4 \times 0.6421) = 1.54 \% = 1.5 \%
 \end{aligned}$$

Considerando que el valor de aceptación calculado, es menor a 15.0 %, las tabletas cumplen con la prueba de Uniformidad de Dosis.

- d. Considerando que el método de uniformidad de contenido se puede aplicar en todos los casos: ¿Qué metodología utilizaría para demostrar la uniformidad de dosis por el método de uniformidad de contenido?

De acuerdo con el MGA 0299 si no se encuentra descrito un método especial para evaluar la Uniformidad de contenido se utiliza el método de *Valoración* con las adecuaciones pertinentes.

El análisis implica:



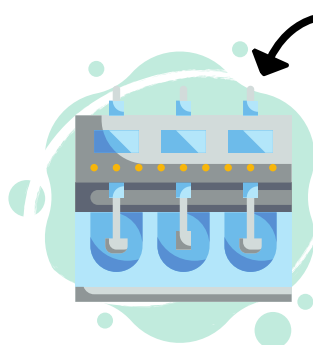
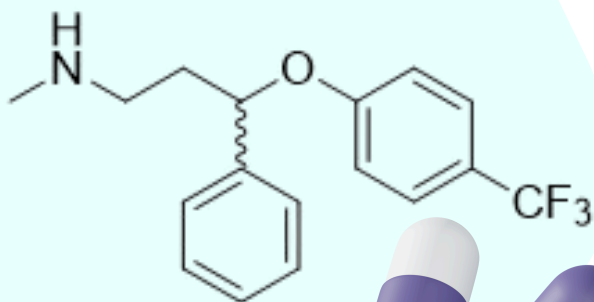
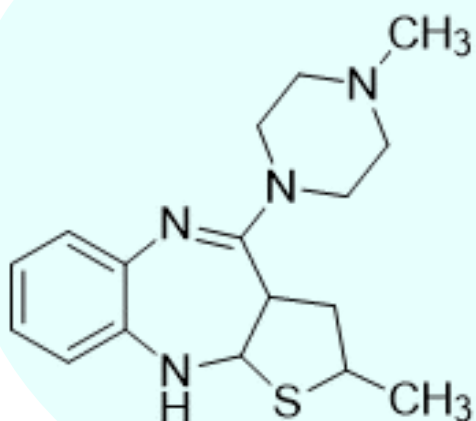
- e. Escriba la fórmula general para realizar el cálculo de porcentaje de fármaco por tableta.

$$\frac{\text{Área muestra}}{\text{Área de la referencia}} \times \frac{20.1 \text{ mg}}{25 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times \frac{7 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 50 \text{ mL} \times \frac{50 \text{ mL}}{7 \text{ mL}} \times \frac{100}{40 \text{ mg}} = \% \text{ telmisartán por tableta}$$

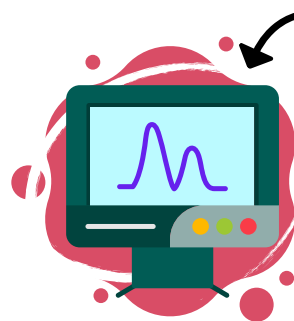
1.3 BIBLIOGRAFÍA

- U.S. Pharmacopeia Convention (2014). USP Monographs, Telmisartan tablets. In United States Pharmacopeia-National Formulary (USP 37-NF 32), Vol. 3, pp. 4864-4865), Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
- Comisión Permanente de la Farmacopea (2021). MGA 0291 Disolución. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Edición 13.0, Tomo I, pp. 336-343, Secretaría de Salud, México.
- Comisión Permanente de la Farmacopea (2021). MGA 0299 Uniformidad de dosis. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Edición 13.0, Tomo I, pp. 343-349, Secretaría de Salud, México.

OLANZAPINA Y FLUOXETINA, CÁPSULAS



DISOLUCIÓN



VALORACIÓN



ANÁLISIS



UNIFORMIDAD DE
UNIDADES DE
DOSIFICACIÓN

2 OLANZAPINA Y FLUOXETINA, CÁPSULAS

DEFINICIÓN

Las cápsulas de Olanzapina y Fluoxetina contienen una cantidad de Olanzapina y Clorhidrato de Fluoxetina equivalente a no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de la cantidad declarada de olanzapina ($C_{17}H_{20}N_4S$) y de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$).

2.1 PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS

2.1.1 DISOLUCIÓN

Medio: Ácido clorhídrico 0.1 N; 900 mL, desgasificado

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivo de sumersión

Tiempo: 30 minutos

Solución estándar: ER Olanzapina USP y ER Clorhidrato de Fluoxetina USP en *Medio* hasta obtener una concentración final de $L/1000$ mg/mL cada uno, donde L es la cantidad declarada por cápsula, en mg.

Solución muestra: pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de $0.45\ \mu\text{m}$.

Solución amortiguadora: 37 mg/L de etilendiaminotetracetato disódico en agua. Agregar 3.3 mL de ácido fosfórico y ajustar con hidróxido de sodio al 50 % a un pH de 2.5. Disolver 8.7 g de dodecilsulfato de sodio en la solución resultante.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (1:1)

Sistema cromatográfico

Modo: HPLC

Detector: UV 227 nm

Columna: 4.6 mm x 7.5 cm; relleno L7 de $3.5\ \mu\text{m}$

Temperatura de la columna: 40°

Flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Tiempo de corrida: 2.5 veces el tiempo de retención de olanzapina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2.0 entre olanzapina y fluoxetina

Desviación estándar relativa: No más de 2.0 % para los picos de olanzapina y fluoxetina

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de olanzapina ($C_{17}H_{20}N_4S$) y de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: No menos de 80 % (Q) de la cantidad de olanzapina y fluoxetina

2.1.2 VALORACIÓN

Solución amortiguadora: 37 mg/L de etilendiaminotetracetato disódico en agua. Agregar 3.3 mL de ácido fosfórico y ajustar con hidróxido de sodio al 50 % a un pH de 2.5. Disolver 8.7 g de dodecilsulfato de sodio en la solución resultante.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (1:1).

Solución estándar: 0.12 mg/mL de ER Olanzapina USP y 0.45 mg/mL de Clorhidrato de fluoxetina USP en *Fase móvil*.

Solución muestra: Nominalmente 0.06-0.18 mg/mL de olanzapina y 0.25-0.5 mg/mL de fluoxetina, a partir de un número contado de cápsulas, preparada según se indica a continuación. Colocar las cápsulas (incluyendo las cubiertas) en un matraz volumétrico adecuado y llenar con *Fase móvil* hasta aproximadamente la mitad del volumen. Mezclar durante no menos de 30 minutos. Si la desintegración no es completa, someter a ultrasonido durante no menos de 5 minutos. Diluir con *Fase móvil* a volumen, mezclar y filtrar o centrifugar.

Sistema cromatográfico

Modo: HPLC

Detector: UV 227 nm

Columna: 4.6 mm x 7.5 cm; relleno L7 de 3.5 μ m

Temperatura de la columna: 40°

Flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

Tiempo de corrida: 2.5 veces el tiempo de retención de olanzapina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2.0 entre olanzapina y fluoxetina

Desviación estándar relativa: No más de 2.0 % para los picos de olanzapina y fluoxetina

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de olanzapina ($C_{17}H_{20}N_4S$) y de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) en la porción de cápsulas tomada.

Criterio de aceptación: 90.0 % - 110.0 %

2.1.3 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN. Cumple con los requisitos.

Las dosis para la especialidad farmacéutica son:

Cada cápsula contiene:

Olanzapina.....	3 mg
Clorhidrato de fluoxetina equivalente a.....	25 mg
de fluoxetina	
Excipiente c.b.p.	1 cápsula

Olanzapina.....	6 mg
Clorhidrato de fluoxetina equivalente a.....	25 mg
de fluoxetina	
Excipiente c.b.p.	1 cápsula

Olanzapina.....	6 mg
Clorhidrato de fluoxetina equivalente a.....	50 mg
de fluoxetina	
Excipiente c.b.p.	1 cápsula

Olanzapina.....	12 mg
Clorhidrato de fluoxetina equivalente a.....	25 mg
de fluoxetina	
Excipiente c.b.p.	1 cápsula

2.2 PREGUNTAS Y RESPUESTAS

2.2.1 DISOLUCIÓN

Con base en la información proporcionada conteste las siguientes preguntas:

- Describa el procedimiento para preparar 50 mL de *Solución estándar* para el análisis de todas las dosis.

Las concentraciones finales de los fármacos, en la *Solución estándar*, varían dependiendo de las dosificaciones por analizar debido a que deben cumplir con el criterio $L/1000$ (donde L es la cantidad, en mg, de cada fármaco en la cápsula). Es por ello, que se recomienda preparar dicha solución a partir de soluciones concentradas de cada fármaco (*Soluciones madre*).

Para la dosis Olanzapina 3 mg/ Fluoxetina 25 mg las concentraciones de cada fármaco, en la *Solución estándar*, corresponden a 3 µg/mL y 25 µg/mL de olanzapina y fluoxetina, respectivamente.

$$\frac{3 \text{ mg}}{1000} = 0.003 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de olanzapina}$$

$$\frac{25 \text{ mg}}{1000} = 0.025 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de fluoxetina}$$

El procedimiento sugerido para analizar esta dosis implica preparar una *Solución madre* de Olanzapina y Fluoxetina 50 y 20 veces más concentrada, respectivamente. Los procedimientos sugeridos para ello son:

Solución madre del estándar de olanzapina

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver 15 mg de ER Olanzapina USP con *Medio*; diluir a volumen con *Medio*.

$$\frac{15 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 150 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

Solución madre del estándar de clorhidrato de fluoxetina

En un matraz volumétrico de 50 mL disolver el equivalente a 25 mg de fluoxetina con *Medio*; diluir a volumen con *Medio*.

Para calcular la masa del ER necesario para preparar la *Solución madre* se debe considerar que el ER es Clorhidrato de Fluoxetina. Con base en esta consideración la masa del ER se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{25 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{345.79 \text{ mg clorhidrato de fluoxetina}}{309.33 \text{ mg de fluoxetina}} = 27.95 \sim 28 \text{ mg}$$

Comprobando el procedimiento se tiene que:

$$\frac{28 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg de clorhidrato de fluoxetina}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 501 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

Solución estándar

Transferir 1 mL de la *Solución madre de olanzapina* y 2.5 mL de la *Solución madre de clorhidrato de fluoxetina* a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir con *Medio*. Esta solución contiene 3 µg/mL de olanzapina y 25 µg/mL de fluoxetina.

Los volúmenes de cada *Solución madre* que se deben diluir para preparar 50 mL de la *Solución estándar* se calculan de la siguiente manera:

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{3 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 50 \text{ mL}}{150 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}} = 1 \text{ mL Solución madre de olanzapina}$$

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{25 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 50 \text{ mL}}{501 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}} = 2.5 \text{ mL Solución madre de clorhidrato de fluoxetina}$$

Para verificar la concentración de cada fármaco en la *Solución estándar* se realiza el siguiente cálculo:

$$\frac{15 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} \times \frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 3 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \text{ de olanzapina}$$

$$\frac{28 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl de fluoxetina}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} \times \frac{2.5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 25 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \text{ de fluoxetina}$$

Con base en el procedimiento antes descrito se calculan los volúmenes de *Solución madre* para analizar las diferentes dosificaciones.

Cantidad declarada de olanzapina/clorhidrato de fluoxetina (mg/Tableta)	Volumen de la Sol. madre de olanzapina (mL)	Volumen de la Sol. madre de fluoxetina (mL)	Volumen final (mL)	Concentración nominal de olanzapina (µg/mL)	Concentración nominal de fluoxetina (µg/mL)
3/25	1	2.5	50	3	25
6/25	2	2.5	50	6	25
6/50	2	5	50	6	50
12/25	4	2.5	50	12	25

Nota: La concentración de las *Soluciones madre* puede modificarse dependiendo de las pautas internas para minimizar la generación de residuos y para optimizar los recursos con los que cuente el laboratorio. Una propuesta alternativa podría ser:

Solución madre del estándar de olanzapina (40 veces más concentrada)

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver 12 mg de ER Olanzapina USP con *Medio*; diluir a volumen con *Medio*.

$$\frac{12 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 120 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

Solución madre del estándar de clorhidrato de fluoxetina (10 veces más concentrada)

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver el equivalente a 25 mg de fluoxetina (28 mg ER Clorhidrato de fluoxetina USP) con *Medio*; diluir a volumen con *Medio*.

$$\frac{28 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg de clorhidrato de fluoxetina}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 251 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

Solución estándar

Transferir 2.5 mL de la *Solución madre de olanzapina* y 10 mL de la *Solución madre de clorhidrato de fluoxetina* a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con *Medio*. Esta solución contiene 3 µg/mL de olanzapina y 25 µg/mL de fluoxetina.

Los volúmenes de cada *Solución madre* que deben diluirse para preparar 100 mL de la *Solución estándar* se calculan de la siguiente manera:

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{3 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 100 \text{ mL}}{120 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}} = 2.5 \text{ mL Solución madre de olanzapina}$$

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{25 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 100 \text{ mL}}{251 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}} = 10 \text{ mL Solución madre de clorhidrato de fluoxetina}$$

El siguiente Cuadro resume los volúmenes de *Solución madre* que se diluyen para preparar 100 mL de *Solución estándar*.

Cantidad declarada de olanzapina/clorhidrato de fluoxetina (mg/Tableta)	Volumen de la Sol. madre de olanzapina (mL)	Volumen de la Sol. madre de fluoxetina (mL)	Volumen final (mL)	Concentración nominal de olanzapina (µg/mL)	Concentración nominal de fluoxetina (µg/mL)
3/25	2.5	10	100	3	25
6/25	5	10	100	6	25
6/50	5	20	100	6	50
12/25	10	10	100	12	25

- b. Con los siguientes datos calcule los porcentajes de disolución para ambos fármacos en la siguiente dosificación: olanzapina 3 mg/fluoxetina 25 mg. Explique si cumple con la especificación farmacopeica.

Datos:

Masa del ER Olanzapina USP: 15.2 mg

Pureza del ER Olanzapina USP: 99.7 %

Área de la *Solución estándar*: 6626

Áreas de las *Soluciones muestra*:

Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Cápsula 4	Cápsula 5	Cápsula 6
6398	6422	6446	6486	6357	6328

Masa del ER Clorhidrato de fluoxetina USP: 28.4 mg

Pureza del ER Clorhidrato de fluoxetina USP: 99.6 %

Área de la *Solución estándar* de clorhidrato de fluoxetina: 13477

MM del Clorhidrato de fluoxetina: 345.79

MM de la fluoxetina: 309.33

Áreas de las *Soluciones muestra*:

Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Cápsula 4	Cápsula 5	Cápsula 6
12852	12754	12503	12612	12749	12409

La fórmula para realizar el cálculo de porcentaje de disolución para la olanzapina en este preparado farmacéutico es:

$$\frac{A_U}{A_S} \times C \times D \times \frac{100}{3 \text{ mg}} = \% \text{ olanzapina}$$

Donde:

- A_U y A_S Son las áreas de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente
 C Es la concentración, en mg por mL, de la olanzapina en la *Solución estándar* = 0.003 mg/mL
 D Es el factor de dilución de la muestra = 900 mL
 3 mg Cantidad de olanzapina indicada en el marbete y representa el 100 %

O bien:

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{15.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times \frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100}{3 \text{ mg}} = \% \text{ olanzapina}$$

Sustituyendo los datos en la fórmula para la Cápsula 1:

$$\frac{6398}{6626} \times \frac{15.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times \frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100}{3 \text{ mg}} = 87.8 \approx 88 \% \text{ olanzapina}$$

Finalmente, los porcentajes de disolución para las 6 cápsulas analizadas son los siguientes:

Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Cápsula 4	Cápsula 5	Cápsula 6
88	88	89	89	87	87

La fórmula para realizar el cálculo de porcentaje de disolución de fluoxetina para este preparado farmacéutico es:

$$\frac{A_U}{A_S} \times C \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl de fluoxetina}} \times D \times \frac{100}{25 \text{ mg}} = \% \text{ fluoxetina}$$

Donde:

- A_U y A_S Son las áreas de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente
 C Es la concentración, en mg por mL, de fluoxetina en la *Solución estándar* = 0.02530 mg/mL
 D Es el factor de dilución de la muestra = 900 mL
 25 mg Cantidad de fluoxetina indicada en el marbete y representa el 100 %

O bien:

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{28.4 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{2.5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl de fluoxetina}} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100}{25 \text{ mg}} = \% \text{ fluoxetina}$$

Sustituyendo los datos en la fórmula para la Cápsula 1:

$$\frac{12852}{13477} \times \frac{28.4 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{2.5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl de fluoxetina}} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100}{25 \text{ mg}} = 86.9 \approx 87 \% \text{ fluoxetina}$$

Los porcentajes de disolución de fluoxetina para las 6 cápsulas analizadas son los siguientes:

Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Cápsula 4	Cápsula 5	Cápsula 6
87	86	85	85	86	84

Como se deduce de los resultados obtenidos, las cápsulas cumplen con el ensayo de disolución para olanzapina y fluoxetina debido a que los porcentajes de fármaco disueltos son mayores a 80 % ($Q + 5 = 75 + 5 = 80 \%$).

2.2.2 VALORACIÓN

Con base en la información proporcionada conteste los siguientes incisos:

- a. Indique las masas de ER Olanzapina y de ER Clorhidrato de fluoxetina USP necesarias para preparar 100 mL de *Solución estándar*. Utilice los datos para el cálculo de valoración.

Como se deduce del procedimiento de *Valoración* indicado en la monografía farmacopeica, el ensayo requiere del empleo de una *Solución estándar* que contenga 0.12 mg/mL de Olanzapina USP y 0.45 mg/mL de Clorhidrato de fluoxetina USP.

Considerando que se trata de un método por cromatografía de líquidos de alta resolución, 100 mL, constituye un volumen “adecuado” para preparar dicha solución. Este volumen implicaría masas de 12 y 45 mg de ER Olanzapina y ER Clorhidrato de fluoxetina, respectivamente.

Considerando masas experimentales de 12.3 mg de ER Olanzapina USP y de 45.5 mg de ER Clorhidrato de fluoxetina USP la concentración de la *Solución estándar*, para ambos fármacos, se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} = 0.123 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de olanzapina}$$

$$\frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} = 0.453 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de clorhidrato de fluoxetina}$$

Una vez que se conoce la concentración exacta de los fármacos en la *Solución de estándar*, se evalúa el contenido de cada fármaco en las *Soluciones muestra*.

- b. Calcule el porcentaje de ambos fármacos en la siguiente dosificación: olanzapina 6 mg/fluoxetina 25 mg. Explique si cumple con la especificación farmacopeica.

Datos:

Masa del ER Olanzapina USP: 12.3 mg

Pureza del ER Olanzapina USP: 99.7 %

Área de la *Solución estándar*: 14699

Área de la *Solución muestra*₁: 13964

Área de la *Solución muestra*₂: 14100

Área de la *Solución muestra*₃: 14260

Masa del ER Clorhidrato de fluoxetina USP: 45.5 mg

Pureza del ER Clorhidrato de fluoxetina USP: 99.6 %

Área de la *Solución estándar*: 30273

Área de la *Solución muestra*₁: 35950

Área de la *Solución muestra*₂: 36527

Área de la *Solución muestra*₃: 36700

MM del Clorhidrato de fluoxetina: 345.79

MM de la fluoxetina: 309.33

Consideraciones para resolver el problema:

De acuerdo con el procedimiento de *Valoración*, el ensayo, requiere la preparación de una *Solución muestra* que contenga entre 0.06-0.18 mg/mL de olanzapina y 0.25-0.5 mg/mL de fluoxetina a partir de un número contado de cápsulas. Considerando que para el ensayo de valoración los procedimientos farmacopeicos consideran el uso de al menos 5 unidades de dosificación, la resolución de este ejercicio, se ilustrará considerando 5 cápsulas.

Tomando en cuenta, la dosis de olanzapina 6 mg/fluoxetina 25 mg y 5 unidades de dosificación el volumen de solución “adecuado” para obtener las concentraciones requeridas es 250 mL.

$$5 \text{ cápsulas} \times \frac{6 \text{ mg olanzapina}}{1 \text{ cápsula}} = 30 \text{ mg de olanzapina}$$

$$\frac{30 \text{ mg olanzapina}}{250 \text{ mL}} = 0.12 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de olanzapina}$$

$$5 \text{ cápsulas} \times \frac{25 \text{ mg fluoxetina}}{1 \text{ cápsula}} = 125 \text{ mg de fluoxetina}$$

$$\frac{125 \text{ mg fluoxetina}}{250 \text{ mL}} = 0.5 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de fluoxetina}$$

0.12 mg/mL y 0.5 mg/mL se encuentran dentro del rango de concentración indicado en el procedimiento farmacopeico para la olanzapina y fluoxetina, respectivamente (0.06-0.18 mg/mL y 0.25-0.5 mg/mL).

De acuerdo con los datos proporcionados los cálculos, para cada réplica, se realizan de la siguiente manera:

$$\frac{13964}{14699} \times \frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 250 \text{ mL} \times \frac{1}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{6 \text{ mg}} = 97.08 \%$$

$$\frac{14100}{14699} \times \frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 250 \text{ mL} \times \frac{1}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{6 \text{ mg}} = 98.03 \%$$

$$\frac{14260}{14699} \times \frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 250 \text{ mL} \times \frac{1}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{6 \text{ mg}} = 99.14 \%$$

$$\bar{X} = 98.08 \% \approx 98.1 \%$$

$$CV = 1.05 \approx 1.1 \%$$

$$\frac{35950}{30273} \times \frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl fluoxetina}} \times 250 \text{ mL} \times \frac{1}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{25 \text{ mg}} = 96.28 \%$$

$$\frac{36527}{30273} \times \frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl fluoxetina}} \times 250 \text{ mL} \times \frac{1}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{25 \text{ mg}} = 97.83 \%$$

$$\frac{36700}{30273} \times \frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl fluoxetina}} \times 250 \text{ mL} \times \frac{1}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{25 \text{ mg}} = 98.29 \%$$

$$\bar{X} = 97.47 \% \approx 97.5 \%$$

$$CV = 1.08 \approx 1.1 \%$$

NOTAS:

1. El factor de dilución para la muestra es 250 mL.
2. Con base en la especificación para esta especialidad farmacéutica los resultados de valoración deben expresarse como fluoxetina. Por lo tanto, en el cálculo debe considerarse que la sustancia de referencia utilizada es clorhidrato de fluoxetina.
3. Para estimar la cantidad de fármaco, por cápsula, es necesario dividir entre el número de unidades de dosificación utilizadas para preparar la muestra (5).
4. El cálculo también puede realizarse considerando 30 mg de olanzapina y 125 mg de fluoxetina como la cantidad al 100 %.

Esto es:

$$\frac{13964}{14699} \times \frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 250 \text{ mL} \times \frac{100}{30 \text{ mg}} = 97.08 \% \text{ olanzapina}$$

$$\frac{35950}{30273} \times \frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl fluoxetina}} \times 250 \text{ mL} \times \frac{100}{125 \text{ mg}} = 96.28 \% \text{ de fluoxetina}$$

Con base en los resultados obtenidos, las cápsulas, cumplen con el ensayo de *Valoración*. Por otro lado, el valor del coeficiente de variación indica que los resultados son precisos.

- c. Escriba el algoritmo de cálculo para estimar el porcentaje de ambos fármacos en las 3 dosis faltantes (ANEXO 1).

Olanzapina 3 mg/Fluoxetina 25 mg

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 250 \text{ mL} \times \frac{100}{15 \text{ mg}} = \% \text{ de olanzapina}$$

O bien,

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 250 \text{ mL} \times \frac{1 \text{ cápsula}}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{3 \text{ mg}} = \% \text{ de olanzapina}$$

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl fluoxetina}} \times 250 \text{ mL} \times \frac{100}{125 \text{ mg}} = \% \text{ de fluoxetina}$$

O bien,

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl fluoxetina}} \times 250 \text{ mL} \times \frac{1 \text{ cápsula}}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{25 \text{ mg}} = \% \text{ de fluoxetina}$$

Olanzapina 6 mg/Fluoxetina 50 mg

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 500 \text{ mL} \times \frac{100}{30 \text{ mg}} = \% \text{ de olanzapina}$$

O bien,

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 500 \text{ mL} \times \frac{1 \text{ cápsula}}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{6 \text{ mg}} = \% \text{ de olanzapina}$$

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl fluoxetina}} \times 500 \text{ mL} \times \frac{100}{250 \text{ mg}} = \% \text{ de fluoxetina}$$

O bien,

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl fluoxetina}} \times 500 \text{ mL} \times \frac{1 \text{ cápsula}}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{50 \text{ mg}} = \% \text{ de fluoxetina}$$

Olanzapina 12 mg/Fluoxetina 25 mg

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 500 \text{ mL} \times \frac{100}{60 \text{ mg}} = \% \text{ de olanzapina}$$

O bien,

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 500 \text{ mL} \times \frac{1 \text{ cápsula}}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{12 \text{ mg}} = \% \text{ de olanzapina}$$

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl fluoxetina}} \times 500 \text{ mL} \times \frac{100}{125 \text{ mg}} = \% \text{ de fluoxetina}$$

O bien,

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl fluoxetina}} \times 500 \text{ mL} \times \frac{1 \text{ cápsula}}{5 \text{ cápsulas}} \times \frac{100}{25 \text{ mg}} = \% \text{ de fluoxetina}$$

2.2.3 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

Con base en la información proporcionada conteste las siguientes preguntas:

- a. Indique el método para demostrar la uniformidad de dosis del medicamento a la dosis de Olanzapina 6 mg/Fluoxetina 25 mg. Explique su respuesta.

Debido a que las tabletas contienen una combinación de fármacos y la dosis de uno de ellos es menor a 25 mg (olanzapina) la uniformidad de dosis de este medicamento se debe demostrar por el método de uniformidad de contenido.

- b. Escriba la fórmula para realizar el cálculo de porcentaje de fármaco por cápsula en la dosis de Olanzapina 6 mg/Fluoxetina 25 mg.

Debido a que la cantidad de fármacos por unidad de dosificación difiere de la requerida para el ensayo de *Valoración*, es necesario ajustar la dilución de la solución muestra para que la concentración final sea igual a la del procedimiento de valoración.

Esto es:

$$\frac{6 \text{ mg olanzapina}}{50 \text{ mL}} = 0.12 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de olanzapina}$$

$$\frac{25 \text{ mg fluoxetina}}{50 \text{ mL}} = 0.5 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de fluoxetina}$$

El factor de dilución para las muestras es 50 mL. Por lo tanto, las fórmulas para realizar los cálculos son:

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{12.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 50 \text{ mL} \times \frac{100}{6 \text{ mg}} = \% \text{ de olanzapina}$$

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{45.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{309.33 \text{ mg fluoxetina}}{345.79 \text{ mg Cl fluoxetina}} \times 50 \text{ mL} \times \frac{100}{25 \text{ mg}} = \% \text{ de fluoxetina}$$

2.3 BIBLIOGRAFÍA

- U.S. Pharmacopeia Convention (2014). USP Monographs, Olanzapine and Fluoxetine capsules. In United States Pharmacopeia-National Formulary (USP 37-NF 32), Vol. 3, pp. 4051-4053), Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
- Comisión Permanente de la Farmacopea (2021). MGA 0291 Disolución. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Edición 13.0, Tomo I, pp. 336-343, Secretaría de Salud, México.
- Comisión Permanente de la Farmacopea (2021). MGA 0299 Uniformidad de dosis. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Edición 13.0, Tomo I, pp. 343-349, Secretaría de Salud, México.

ANEXO 1

Valoración

Considerando la dosis de olanzapina 3 mg/fluoxetina 25 mg y el uso de 5 unidades de dosificación el volumen de solución para obtener las concentraciones requeridas es 250 mL.

$$5 \text{ cápsulas} \times \frac{3 \text{ mg olanzapina}}{1 \text{ cápsula}} = 15 \text{ mg de olanzapina}$$

$$\frac{15 \text{ mg olanzapina}}{250 \text{ mL}} = 0.06 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de olanzapina}$$

$$5 \text{ cápsulas} \times \frac{25 \text{ mg fluoxetina}}{1 \text{ cápsula}} = 125 \text{ mg de fluoxetina}$$

$$\frac{125 \text{ mg fluoxetina}}{250 \text{ mL}} = 0.5 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de fluoxetina}$$

Para la dosis de olanzapina 6 mg/fluoxetina 50 mg y 5 unidades de dosificación el volumen de solución para obtener las concentraciones requeridas es 500 mL.

$$5 \text{ cápsulas} \times \frac{6 \text{ mg olanzapina}}{1 \text{ cápsula}} = 30 \text{ mg de olanzapina}$$

$$\frac{30 \text{ mg olanzapina}}{500 \text{ mL}} = 0.06 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de olanzapina}$$

$$5 \text{ cápsulas} \times \frac{50 \text{ mg fluoxetina}}{1 \text{ cápsula}} = 250 \text{ mg de fluoxetina}$$

$$\frac{250 \text{ mg fluoxetina}}{500 \text{ mL}} = 0.5 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de fluoxetina}$$

Con la dosis de olanzapina 12 mg/fluoxetina 25 mg y 5 unidades de dosificación el volumen de solución para obtener las concentraciones requeridas es 500 mL.

$$5 \text{ cápsulas} \times \frac{12 \text{ mg olanzapina}}{1 \text{ cápsula}} = 60 \text{ mg de olanzapina}$$

$$\frac{60 \text{ mg olanzapina}}{500 \text{ mL}} = 0.12 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de olanzapina}$$

$$5 \text{ cápsulas} \times \frac{25 \text{ mg fluoxetina}}{1 \text{ cápsula}} = 125 \text{ mg de fluoxetina}$$

$$\frac{125 \text{ mg fluoxetina}}{500 \text{ mL}} = 0.25 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de fluoxetina}$$

Considerando la dosis de olanzapina 6 mg/fluoxetina 25 mg y 10 unidades de dosificación el volumen de solución para obtener las concentraciones requeridas es 500 mL.

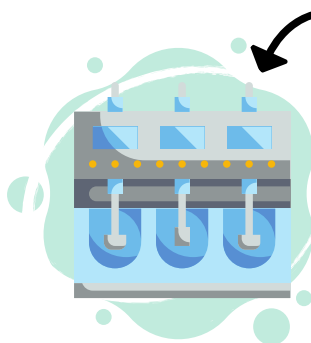
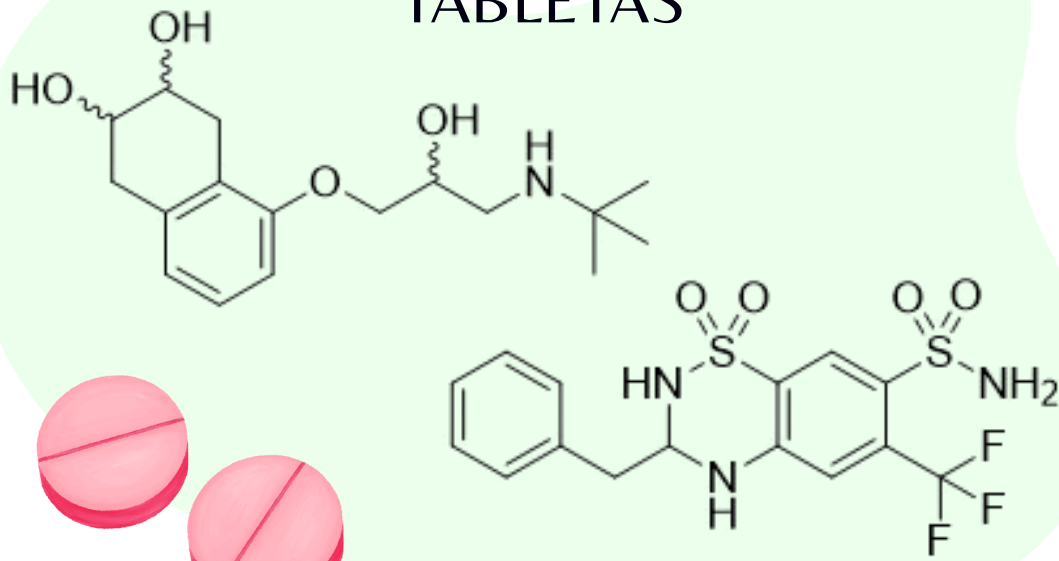
$$10 \text{ cápsulas} \times \frac{6 \text{ mg olanzapina}}{1 \text{ cápsula}} = 60 \text{ mg de olanzapina}$$

$$\frac{60 \text{ mg olanzapina}}{500 \text{ mL}} = 0.12 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de olanzapina}$$

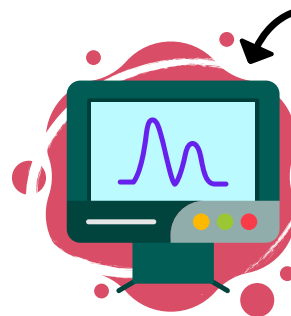
$$10 \text{ cápsulas} \times \frac{25 \text{ mg fluoxetina}}{1 \text{ cápsula}} = 250 \text{ mg de fluoxetina}$$

$$\frac{250 \text{ mg fluoxetina}}{500 \text{ mL}} = 0.5 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de fluoxetina}$$

NADOLOL Y BENDROFLUMETIAZIDA, TABLETAS



DISOLUCIÓN



VALORACIÓN



ANÁLISIS



UNIFORMIDAD DE
UNIDADES DE
DOSIFICACIÓN

3 NADOLOL Y BENDROFLUMETIAZIDA, TABLETAS

DEFINICIÓN

Las tabletas de nadolol y bendroflumetiazida contienen no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de las cantidades declaradas de nadolol ($C_{17}H_{27}NO_4$) y de bendroflumetiazida ($C_{15}H_{14}F_3N_3O_4S_2$).

3.1 PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS

3.1.1 VALORACIÓN

Fase móvil: transferir 5.62 g de cloruro de sodio y 1.97 g de acetato de sodio anhidro a 1000 mL de agua en un matraz volumétrico de 2 L. Agregar 4.0 mL de ácido acético glacial y 800 mL de metanol. Diluir con agua a volumen.

Solución de aptitud del sistema: 0.4 mg/mL de ER Nadolol y de ER 2,4-disulfamil-5-trifluorometilanilina USP en metanol.

Solución estándar: 0.4 mg/mL de ER Nadolol USP y 0.4 *J* mg/mL de ER Bendroflumetiazida USP en metanol donde *J* es el cociente entre la cantidad declarada de bendroflumetiazida, en mg, y la cantidad declarada de nadolol, en mg/tableta.

Solución muestra: Nominalmente equivalente a 0.4 mg/mL de nadolol en metanol. Pesar (a partir de no menos de 20 tabletas) el equivalente a 40 mg de nadolol; transferir a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar metanol y someter a ultrasonido durante 15 minutos agitando ocasionalmente. Diluir con metanol a volumen y centrifugar.

Sistema cromatográfico

Modo: HPLC

Detector: UV 270 nm

Columna: 4.6 mm x 30 cm; relleno L11

Flujo: 1.5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1.4 entre los picos del disolvente y 2,4-disulfamil-5-trifluorometilanilina y nadolol, y no menos de 1.7 entre los picos de nadolol y bendroflumetiazida; *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: no más de 3.0 %; *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de nadolol ($C_{17}H_{27}NO_4$) en la porción de tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = \frac{r_U}{r_S} \times \frac{C_S}{C_U} \times 100$$

Donde:

- r_U = Respuesta del pico de nadolol de la *Solución muestra*
- r_S = Respuesta del pico de nadolol de la *Solución estándar*
- C_S = Concentración de ER Nadolol USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- C_U = Concentración de nadolol en la *Solución muestra* (mg/mL)

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de bendroflumetiazida ($C_{15}H_{14}F_3N_3O_4S_2$) en la porción de tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = \frac{r_U}{r_S} \times \frac{C_S}{C_U} \times 100$$

Donde:

- r_U = Respuesta del pico de bendroflumetiazida de la *Solución muestra*
- r_S = Respuesta del pico de bendroflumetiazida de la *Solución estándar*
- C_S = Concentración de ER Bendroflumetiazida USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- C_U = Concentración de bendroflumetiazida en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90.0 %-110.0 %

3.1.2 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN. Cumplen con los requisitos de *Uniformidad de Contenido*.

3.1.3 DISOLUCIÓN

Medio: Ácido clorhídrico 0.1 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución estándar: Disolver ER Nadolol USP y ER Bendroflumetiazida USP en la mínima cantidad de metanol y diluir con *Medio* hasta las concentraciones deseadas.

Solución muestra: Usando la porción filtrada de la solución en análisis, diluir con *Medio* hasta una concentración que sea similar a la de la *Solución estándar*.

Sistema cromatográfico, Aptitud del sistema y Análisis: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Tolerancias: No menos de 80 % (Q) de las cantidades declaradas de nadolol ($C_{17}H_{27}NO_4$) y de bendroflumetiazida ($C_{15}H_{14}F_3N_3O_4S_2$).

Las dosificaciones para el producto son las siguientes:
Cada tableta contiene:

Nadolol.....	40 mg
Bendroflumetiazida	5 mg
Excipiente c.b.p.	1 tableta

Nadolol.....	80 mg
Bendroflumetiazida	5 mg
Excipiente c.b.p.	1 tableta

3.2 PREGUNTAS Y RESPUESTAS

3.2.1 VALORACIÓN

Con base en la información proporcionada conteste las siguientes preguntas:

- Escriba el procedimiento para preparar 50 mL de la *Solución estándar* para analizar ambas dosificaciones.

Considerando que la concentración de bendroflumetiazida, en la *Solución estándar*, debe cumplir con el criterio $0.4J$ (donde J es el cociente entre la cantidad declarada de bendroflumetiazida, en mg, y la cantidad declarada de nadolol, en mg por tableta) y, dicha concentración también depende de la dosificación que se analice es recomendable preparar la *Solución estándar* a partir de una solución concentrada (*Solución madre*). Para ilustrar este procedimiento consideraremos la preparación de la *Solución madre* a una concentración de 0.25 mg/mL (5 veces más concentrada que 0.05 mg/mL, o bien, 10 veces más concentrada que 0.025 mg/mL).

Para la dosis Nadolol 40 mg/Bendroflumetiazida 5 mg las concentraciones de cada fármaco, en la *Solución estándar*, corresponden a 0.4 mg/mL y 0.05 mg/mL de nadolol y bendroflumetiazida, respectivamente.

$$J = \frac{5 \text{ mg Bendroflumetiazida}}{40 \text{ mg Nadolol}} = 0.125$$

$$\text{Concentración de Bendroflumetiazida} = 0.4 \times 0.125 = 0.05 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

La concentración de bendroflumetiazida en la *Solución estándar* para analizar la dosis Nadolol 80 mg/bendroflumetiazida 5 mg es 0.025 mg/ mL:

$$J = \frac{5 \text{ mg Bendroflumetiazida}}{80 \text{ mg Nadolol}} = 0.0625$$

$$\text{Concentración de Bendroflumetiazida} = 0.4 \times 0.0625 = 0.025 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

Los procedimientos sugeridos para preparar 50 mL de las *Soluciones estándar* son:

Solución madre del estándar de bendroflumetiazida

En un matraz volumétrico de 50 mL disolver 12.5 mg de ER Bendroflumetiazida USP con metanol; diluir a volumen con metanol.

$$\frac{12.5 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} = 0.25 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

El volumen de *Solución madre* que se diluye para preparar 50 mL de la *Solución estándar* se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{0.05 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 50 \text{ mL}}{0.25 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 10 \text{ mL Solución madre}$$

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{0.025 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 50 \text{ mL}}{0.25 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 5 \text{ mL Solución madre}$$

Solución estándar para analizar la dosis Nadolol 40 mg/Bendroflumetiazida 5 mg

En un matraz volumétrico de 50 mL disolver 20 mg de ER Nadolol USP con metanol, adicionar 10 mL de la *Solución madre* de Bendroflumetiazida; diluir con metanol a volumen y mezclar. Esta solución contiene 0.4 mg/mL de nadolol y 0.05 mg/mL de bendroflumetiazida.

Para verificar la concentración de cada fármaco en la *Solución estándar* se realiza el siguiente cálculo:

$$\frac{20 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} = 0.4 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de nadolol}$$

$$\frac{12.5 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.05 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \text{ de bendroflumetiazida}$$

Solución estándar para analizar la dosis Nadolol 80 mg/Bendroflumetiazida 5 mg

En un matraz volumétrico de 50 mL disolver 20 mg de ER Nadolol USP con metanol, adicionar 5 mL de la *Solución madre* de Bendroflumetiazida; diluir con metanol a volumen y mezclar. Esta solución contiene 0.4 mg/mL de nadolol y 0.025 mg/mL de bendroflumetiazida.

Para verificar la concentración de cada fármaco en la *Solución estándar* se realiza el siguiente cálculo:

$$\frac{20 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} = 0.4 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de nadolol}$$

$$\frac{12.5 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.025 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \text{ de bendroflumetiazida}$$

- b. Para ambas dosificaciones: escriba el procedimiento para preparar la *Solución muestra*.

Datos:

40 mg nadolol/5 mg bendroflumetiazida

Peso promedio: 150.2 mg

80 mg nadolol/5 mg bendroflumetiazida

Peso promedio: 203.1 mg

Consideraciones para resolver el problema:

Como se deduce del procedimiento de *Valoración*, el ensayo, requiere la preparación de una *Solución muestra* que contenga entre 0.4 mg/mL de nadolol y entre 0.025-0.05 mg/mL de bendroflumetiazida a partir del triturado a polvo fino de 20 tabletas. Tomando en cuenta que, para este análisis, la concentración de bendroflumetiazida está en función de la concentración de nadolol en la *Solución muestra*, el ejercicio se ilustrará considerando un volumen final de 100 mL para dicha solución. Este volumen implica, por tanto, una masa equivalente a 40 mg de nadolol para ambas dosificaciones.

Para la dosis de 40 mg nadolol/5 mg bendroflumetiazida la masa equivalente a 40 mg de nadolol se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{150.2 \text{ mg triturado de tabletas}}{40 \text{ mg nadolol}} \times 40 \text{ mg nadolol} = 150.2 \pm 10 \% \text{ mg de triturado de tabletas}$$

Procedimiento: Pesar 150.2 mg $\pm$ 10 % del triturado de 20 tabletas y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar metanol y someter a ultrasonido durante 15 minutos agitando ocasionalmente. Diluir con metanol a volumen y centrifugar.

La masa equivalente a 40 mg de nadolol, en la dosis de 80 mg nadolol/5 mg bendroflumetiazida se calcula con la siguiente expresión:

$$\frac{203.1 \text{ mg triturado de tabletas}}{80 \text{ mg nadolol}} \times 40 \text{ mg nadolol} = 101.6 \pm 10 \% \text{ mg de triturado de tabletas}$$

Procedimiento: Pesar 101.6 mg $\pm$ 10 % del triturado de 20 tabletas y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar metanol y someter a ultrasonido durante 15 minutos agitando ocasionalmente. Diluir con metanol a volumen y centrifugar.

- c. Con los siguientes datos: calcule el porcentaje de nadolol y bendroflumetiazida en tabletas que contienen Nadolol 40 mg/bendroflumetiazida 5 mg. Indique si cumple con la especificación farmacopeica. Considere, para ello, que el sistema cromatográfico cumple con los requisitos de aptitud.

Datos:

Peso promedio: 150.2 mg

Masa de la muestra₁: 162.3 mg

Masa de la muestra₂: 148.9 mg

Masa de la muestra₃: 157.6 mg

Peso del ER Nadolol USP: 20.3 mg

Pureza del ER Nadolol USP: 99.2 %

Área de la *Solución estándar*: 23200

Área de la *Solución muestra*₁: 24200

Área de la *Solución muestra*₂: 22100

Área de la *Solución muestra*₃: 23430

Peso del ER Bendroflumetiazida USP: 12.7 mg

Pureza del ER Bendroflumetiazida USP: 99.7 %

Área de la *Solución estándar*: 7990

Área de la *Solución muestra*₁: 8501

Área de la *Solución muestra*₂: 7830

Área de la *Solución muestra*₃: 8270

La fórmula para realizar el cálculo en porcentaje es:

$$\text{Resultado} = \frac{r_U}{r_S} \times \frac{C_S}{C_U} \times 100$$

Donde:

r_U = Área de la *Solución muestra*

r_S = Área de la *Solución estándar*

C_S = Concentración, en mg por mL, de nadolol o bendroflumetiazida en la *Solución estándar* 0.4028 mg/mL y 0.05065 mg/mL, respectivamente

C_U = Concentración, en mg por mL, de nadolol o bendroflumetiazida en la *Solución muestra*

Nadolol

Concentración de la *Solución estándar* (C_S):

$$\frac{20.3 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.2}{100} = 0.4028 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

Concentración de la *Solución muestra* (C_U):

$$\frac{162.3 \text{ mg}}{150.2 \text{ mg}} \times \frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ mL}^1} = 0.4322 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

¹ 100 mL es el factor de dilución de la muestra.

O bien,

150.2 mg	→	40 mg nadolol
Peso promedio		Dosis por tableta

162.3 mg	→	x = 43.2223 mg nadolol
Masa de la muestra		

$$\frac{43.2223 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} = 0.4322 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

Sustituyendo en la fórmula:

$$\frac{24200}{23200} \times \frac{\frac{20.3 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.2}{100}}{\frac{162.3 \text{ mg}}{150.2 \text{ mg}} \times \frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ mL}}} \times 100 = 97.20 \%$$

$$\frac{22100}{23200} \times \frac{\frac{20.3 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.2}{100}}{\frac{148.9 \text{ mg}}{150.2 \text{ mg}} \times \frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ mL}}} \times 100 = 96.75 \%$$

$$\frac{22100}{23200} \times \frac{\frac{20.3 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.2}{100}}{\frac{157.6 \text{ mg}}{150.2 \text{ mg}} \times \frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ mL}}} \times 100 = 96.91 \%$$

Los cálculos también pueden realizarse con la siguiente expresión:

$$\frac{24200}{23200} \times \frac{20.3 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.2}{100} \times 100 \text{ mL} \times \frac{150.2 \text{ mg}}{162.3 \text{ mg}} \times \frac{100}{40 \text{ mg}} = 97.20 \%$$

$$\frac{22100}{23200} \times \frac{20.3 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.2}{100} \times 100 \text{ mL} \times \frac{150.2 \text{ mg}}{148.9 \text{ mg}} \times \frac{100}{40 \text{ mg}} = 96.75 \%$$

$$\frac{23430}{23200} \times \frac{20.3 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.2}{100} \times 100 \text{ mL} \times \frac{150.2 \text{ mg}}{157.6 \text{ mg}} \times \frac{100}{40 \text{ mg}} = 96.91 \%$$

$$\bar{X} = 96.95 \% = 97.0 \%$$

$$CV = 0.23 = 0.2 \%$$

Bendroflumetiazida

Concentración de la *Solución estándar* (C_S):

$$\frac{12.7 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.0506 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

Concentración de la *Solución muestra* (C_U):

$$\frac{162.3 \text{ mg}}{150.2 \text{ mg}} \times \frac{5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}^1} = 0.054 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

O bien,

$$\begin{array}{ccc} 150.2 \text{ mg} & \longrightarrow & 5 \text{ mg bendroflumetiazida} \\ \text{Peso promedio} & & \text{Dosis por tableta} \end{array}$$

$$\begin{array}{ccc} 162.3 \text{ mg} & \longrightarrow & x = 5.4028 \text{ mg bendroflumetiazida} \\ \text{Masa de la muestra} & & \end{array}$$

$$\frac{5.4028 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} = 0.054 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

¹ 100 mL es el factor de dilución de la muestra.

Sustituyendo en la fórmula:

$$\frac{8501}{7990} \times \frac{\frac{12.7 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}}}{\frac{162.3 \text{ mg}}{150.2 \text{ mg}} \times \frac{5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}}} \times 100 = 99.74 \%$$

$$\frac{7830}{7990} \times \frac{\frac{12.7 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}}}{\frac{148.9 \text{ mg}}{150.2 \text{ mg}} \times \frac{5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}}} \times 100 = 100.13 \%$$

$$\frac{8270}{7990} \times \frac{\frac{12.7 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}}}{\frac{157.6 \text{ mg}}{150.2 \text{ mg}} \times \frac{5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}}} \times 100 = 99.92 \%$$

Los cálculos también pueden realizarse con la siguiente expresión:

$$\frac{8501}{7990} \times \frac{12.7 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 100 \text{ mL} \times \frac{150.2 \text{ mg}}{162.3 \text{ mg}} \times \frac{100}{5 \text{ mg}} = 99.73 \%$$

$$\frac{7830}{7990} \times \frac{12.7 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 100 \text{ mL} \times \frac{150.2 \text{ mg}}{148.9 \text{ mg}} \times \frac{100}{5 \text{ mg}} = 100.13 \%$$

$$\frac{8270}{7990} \times \frac{12.7 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 100 \text{ mL} \times \frac{150.2 \text{ mg}}{157.6 \text{ mg}} \times \frac{100}{5 \text{ mg}} = 99.92 \%$$

$$\bar{X} = 99.92 \% = 99.9 \%$$

$$CV = 0.20 = 0.2 \%$$

Con base en los resultados obtenidos los dos fármacos cumplen con el ensayo de valoración. Por otro lado, el valor del coeficiente de variación indica que los ensayos son precisos.

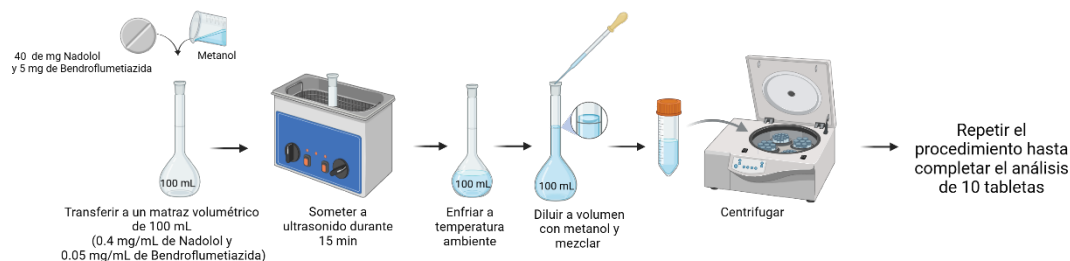
3.2.2 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

Con base en la información proporcionada conteste las siguientes preguntas:

- a. Para ambas dosificaciones: escriba el procedimiento para realizar la uniformidad de unidades de dosificación.

De acuerdo con la monografía farmacopeica, las tabletas, deben cumplir con los requisitos de uniformidad de contenido. Puesto que, la monografía no indica un método especial de análisis, el contenido individual de los principios activos, en las unidades de dosificación, se cuantificará empleando el método de *Valoración* con los ajustes necesarios.

Así, para el análisis de las tabletas que contienen 40 mg de nadolol y 5 mg de bendroflumetiazida la metodología propuesta para el ensayo de *Valoración* no requiere ajustes:

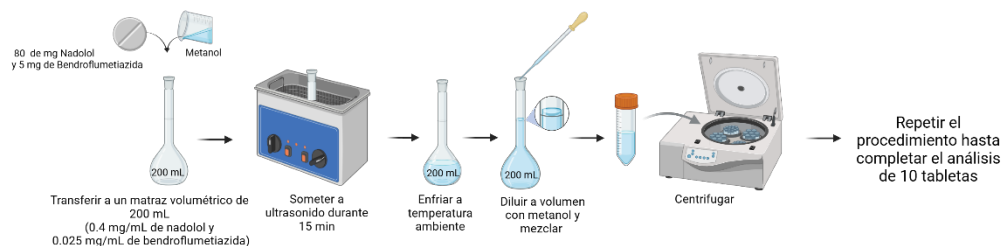


En contraste, el análisis de tabletas que contienen 80 mg de nadolol y 5 mg de bendroflumetiazida requiere ajustar el grado de dilución, para que la concentración final de la solución muestra sea igual que la del ensayo de *Valoración*.

Colocar una tableta en un matraz volumétrico de 200 mL. La concentración nominal de los fármacos en la solución es 0.4 mg/mL y 0.025 mg/mL de nadolol y bendroflumetiazida, respectivamente.

$$\frac{80\text{mg}}{200\text{mL}} = 0.4 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de nadolol}$$

$$\frac{5 \text{ mg}}{200\text{mL}} = 0.025 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de bendroflumetiazida}$$



- b. Con los siguientes datos calcule el valor de aceptación para la dosis de 40 mg de nadolol y 5 mg de bendroflumetiazida. Explique si las tabletas cumplen con la especificación farmacopeica.

Datos:

Peso promedio: 150.2 mg

Peso del ER Nadolol USP: 20.3 mg

Pureza del ER Nadolol USP: 99.2 %

Área de la *Solución estándar*: 23200

Peso del ER Bendroflumetiazida USP: 12.7 mg

Pureza del ER Bendroflumetiazida USP: 99.7 %

Área de la *Solución estándar*: 7990

Tableta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Área nadolol	23090	23065	23000	22880	22530	22610	23220	22850	22540	22920
Área bendroflumetiazida	8018	7680	7720	7900	8000	7730	7960	7810	7780	7910

La fórmula para calcular los porcentajes de nadolol o bendroflumetiazida es la siguiente:

$$\frac{A_U}{A_S} \times C \times 100 \text{ mL} \times \frac{100}{40 \text{ mg nadolol o } 5 \text{ mg bendroflumetiazida}}$$

Donde:

A_U y A_S son las áreas de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente

C Es la concentración, en mg por mL, de nadolol o bendroflumetiazida en la *Solución estándar* 0.4028 mg/mL y 0.05065 mg/mL, respectivamente

100 mL Es el factor de dilución de la muestra

40 o 5 mg Es la dosis de nadolol o bendroflumetiazida en la tableta

Sustituyendo los datos en la fórmula:

$$\frac{23090}{23200} \times \frac{20.3 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.2}{100} \times 100 \text{ mL} \times \frac{100}{40 \text{ mg}} = 100.21 \approx 100.2 \%$$

$$\frac{8018}{7990} \times \frac{12.7 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 100 \text{ mL} \times \frac{100}{5 \text{ mg}} = 101.65 \approx 101.7 \%$$

Área muestra	Área referencia	% nadolol	Área muestra	Área referencia	% bendroflumetiazida
23090	23200	100.2	8018	7990	101.65
23065	23200	100.1	7680	7990	97.37
23000	23200	99.8	7720	7990	97.87
22880	23200	99.3	7900	7990	100.15
22530	23200	97.8	8000	7990	101.42
22610	23200	98.1	7730	7990	98.00
23220	23200	100.8	7960	7990	100.92
22850	23200	99.2	7810	7990	99.01
22540	23200	97.8	7780	7990	98.63
22920	23200	99.5	7910	7990	100.28
	$\bar{X}$	99.3		$\bar{X}$	99.5
	s	1.0433		s	1.5559

Finalmente, el valor de aceptación se calcula de la siguiente manera:

Nadolol

M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101.5 \%$

Si $98.5 \% \leq \bar{X} \leq 101.5 \%$, entonces

$$M = \bar{X}$$

$$VA = ks$$

Si $n = 10$; entonces $k = 2.4$

$$VA = (2.4 \times 1.0433) = 2.5 \%$$

Bendroflumetiazida

M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101.5 \%$

Si $98.5 \% \leq \bar{X} \leq 101.5 \%$, entonces

$$M = \bar{X}$$

$$VA = ks$$

Si $n = 10$; entonces $k = 2.4$

$$VA = (2.4 \times 1.5559) = 3.7 \%$$

Considerando que el valor de aceptación calculado para ambos fármacos es menor a 15.0 %, las tabletas cumplen con la prueba de Uniformidad de contenido.

3.2.3 DISOLUCIÓN

Con base en la información proporcionada conteste las siguientes preguntas:

- a. Para el análisis de ambas dosificaciones: escriba el procedimiento para preparar 100 mL de la *Solución estándar*. Utilice este dato para el cálculo de disolución.

Consideraciones para la resolución del problema:

El ensayo requiere del empleo de una *Solución estándar* cuya concentración de fármacos sea similar a la de la *Solución muestra*.

Para su preparación se debe estimar primero la concentración de nadolol y bendroflumetiazida en la *Solución muestra*.

Para la dosis de 40 mg de nadolol y 5 mg de bendroflumetiazida las concentraciones de cada fármaco, en la *Solución muestra*, se calculan de la siguiente manera:

$$\frac{40 \text{ mg}}{900 \text{ mL}} = 0.044 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de nadolol}$$

$$\frac{5 \text{ mg}}{900 \text{ mL}} = 0.0055 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de bendroflumetiazida}$$

Para la dosis de 80 mg de nadolol y 5 mg de bendroflumetiazida los cálculos son:

$$\frac{80 \text{ mg}}{900 \text{ mL}} = 0.088 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de nadolol}$$

$$\frac{5 \text{ mg}}{900 \text{ mL}} = 0.0055 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de bendroflumetiazida}$$

Debido a que la concentración de nadolol, en la *Solución estándar*, depende de la dosificación que se analice es recomendable preparar dicha solución a partir de una solución concentrada (*Solución madre*). Para ilustrar este procedimiento se considerarán *Soluciones Madre* entre 10-20 veces más concentradas.

Con base en lo antes expuesto, los procedimientos sugeridos para preparar las *Soluciones madre* de cada fármaco son:

Solución madre del estándar de nadolol 0.8 mg/mL

10 veces más concentrada que la concentración nominal: 0.08 mg/mL

En un matraz volumétrico de 25 mL disolver 20 mg de ER Nadolol USP con la mínima cantidad de metanol; diluir a volumen con *Medio*.

$$\frac{20 \text{ mg}}{25 \text{ mL}} = 0.8 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de nadolol}$$

Solución madre del estándar de bendroflumetiazida 0.1 mg/mL

20 veces más concentrada que la concentración nominal: 0.0055 mg/mL

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver 10 mg de ER Bendroflumetiazida USP con la mínima cantidad de metanol; diluir a volumen con *Medio*.

$$\frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} = 0.1 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de bendroflumetiazida}$$

Una vez establecidos los procedimientos para preparar ambas *Soluciones madre*, el siguiente paso reside en calcular el volumen que debe diluirse para preparar 100 mL de la *Solución estándar*.

Para la dosis Nadolol 40 mg/Bendroflumetiazida 5 mg los cálculos se realizan de la siguiente manera:

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{0.04 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 100 \text{ mL}}{0.8 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 5 \text{ mL Solución madre de nadolol}$$

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{0.005 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 100 \text{ mL}}{0.1 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 5 \text{ mL Solución madre de bendroflumetiazida}$$

Solución estándar**Procedimiento sugerido:**

Transferir 5 mL de la *Solución madre* de nadolol y 5 mL de la *Solución madre* de bendroflumetiazida a un matraz volumétrico de 100 mL; llevar al aforo con *Medio*. La concentración de nominal de esta solución es 0.04 mg/mL de nadolol y 0.005 mg/mL de bendroflumetiazida.

Para la dosis Nadolol 80 mg/Bendroflumetiazida 5 mg los cálculos son:

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{0.08 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 100 \text{ mL}}{0.8 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 10 \text{ mL Solución madre de nadolol}$$

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{0.005 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 100 \text{ mL}}{0.1 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 5 \text{ mL Solución madre de bendroflumetiazida}$$

Solución estándar**Procedimiento sugerido:**

Transferir 10 mL de la *Solución madre* de nadolol y 5 mL de la *Solución madre* de bendroflumetiazida a un matraz volumétrico de 100 mL; llevar al aforo con *Medio*. Esta solución contiene 0.08 mg/mL y 0.005 mg/mL de nadolol y bendroflumetiazida, respectivamente.

- b. Para ambas dosis escriba las fórmulas para calcular los porcentajes de disolución de cada fármaco

Las fórmulas para calcular los porcentajes de disolución de nadolol o bendroflumetiazida son las siguientes:

Nadolol 40 mg/Bendroflumetiazida 5 mg

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{20 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.2}{100} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100}{40 \text{ mg}} = \% \text{ Disuelto de nadolol}$$

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100}{5 \text{ mg}} = \% \text{ Disuelto de bendroflumetiazida}$$

Donde:

A_U y A_S Son las áreas de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente.
99.2 y 99.7 Es la pureza de los ER Nadolol y ER Bendroflumetiazida, respectivamente.

Nadolol 80 mg/Bendroflumetiazida 5 mg

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{20 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.2}{100} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100}{80 \text{ mg}} = \% \text{ Disuelto de nadolol}$$

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.7}{100} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100}{5 \text{ mg}} = \% \text{ Disuelto de bendroflumetiazida}$$

Donde:

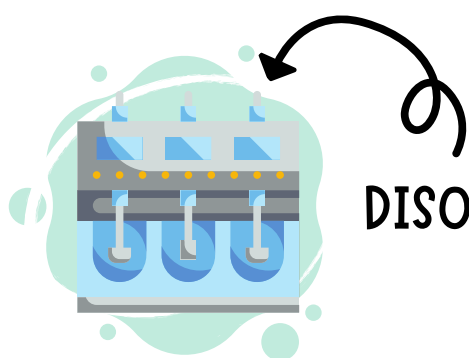
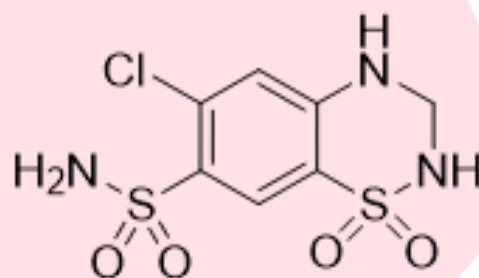
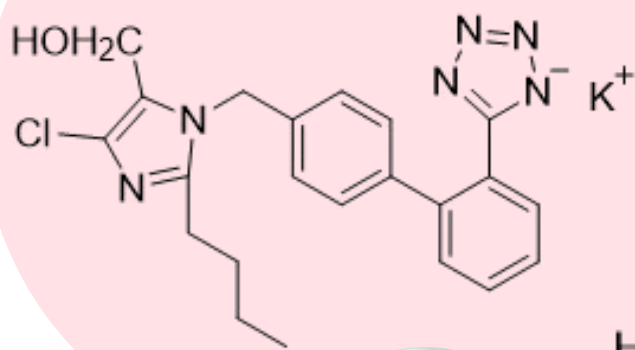
A_U y A_S Son las áreas de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente.
99.2 y 99.7 Es la pureza de los ER Nadolol y ER Bendroflumetiazida, respectivamente.

3.3 BIBLIOGRAFÍA

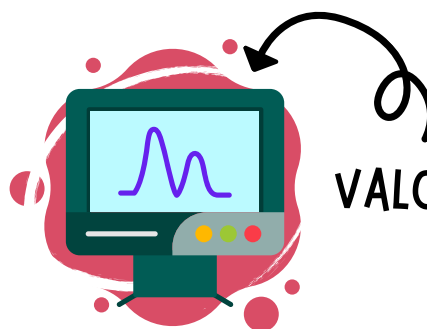
- U.S. Pharmacopeia Convention (2014). USP Monographs, Nadolol and Bendroflumethiazide tablets. In United States Pharmacopeia-National Formulary (USP 37-NF 32), Vol. 3, pp. 3912), Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
- Comisión Permanente de la Farmacopea (2021). MGA 0291 Disolución. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Edición 13.0, Tomo I, pp. 336-343, Secretaría de Salud, México.
- Comisión Permanente de la Farmacopea (2021). MGA 0299 Uniformidad de dosis. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Edición 13.0, Tomo I, pp. 343-349, Secretaría de Salud, México.

LOSARTÁN POTÁSICO E HIDROCLOROTIAZIDA

TABLETAS



DISOLUCIÓN



VALORACIÓN



ANÁLISIS



UNIFORMIDAD DE
UNIDADES DE
DOSIFICACIÓN

4 LOSARTÁN POTÁSICO E HIDROCLOROTIAZIDA, TABLETAS

Las Tabletas de Losartán Potásico e Hidroclorotiazida contienen no menos de 95.0 % y no más de 105.0 % de las cantidades declaradas de losartán potásico ($C_{22}H_{22}ClKN_6O$) e hidroclorotiazida ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$).

4.1 PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS

4.1.1 VALORACIÓN

Solución amortiguadora A: 2.76 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2.5.

Solución amortiguadora B: 1.25 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1.5 g/L de fosfato dibásico de sodio en agua. El pH de la solución resultante es aproximadamente 7.0-7.5.

Diluyente: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora A* (3:2).

Solución A: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora B* (7:93).

Solución B: Usar acetonitrilo.

Fase móvil: Gradiente de elución

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
12	92	8
28	38	62
30	100	0
35	100	0

Solución estándar: Transferir ER Losartán Potásico USP y ER Hidroclorotiazida USP a un matraz volumétrico adecuado y disolver en *Diluyente* (50 % del volumen del matraz). Diluir con *Solución amortiguadora A* a volumen para obtener una solución con concentraciones según se indica en la tabla siguiente. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro de PTFE o equivalente con un tamaño de poro de 0.45 μm .

Contenido de la Tableta Losartán Potásico/ Hidroclorotiazida (mg)	Concentración de ER Losartán Potásico USP (mg/mL)	Concentración de ER Hidroclorotiazida USP (mg/mL)
50/12.5	0.4	0.1
100/12.5	0.4	0.05
100/25	0.4	0.1

Solución madre de la muestra: Transferir 10 Tabletas a un matraz volumétrico adecuado y agregar *Diluyente* según se indica en la tabla siguiente. Mezclar bien y agitar mecánicamente o mezclar hasta que el sólido se disperse. Diluir con *Solución amortiguadora A* a volumen y someter a ultrasonido.

Contenido de la Tableta Losartán Potásico/ Hidroclorotiazida (mg)	Volumen del matraz (mL)	Volumen de Diluyente (mL)
50/12.5	250	210
100/12.5	500	420
100/25	500	420

Solución muestra: Diluir una porción de *Solución madre de la muestra* primero con acetonitrilo (20 % del volumen del matraz) y luego con *Solución amortiguadora A*, para obtener una solución con concentraciones nominales según se indica en la tabla siguiente. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro de PTFE (politetrafluoretileno) o equivalente con un tamaño de poro de 0.45 µm y usar el filtrado.

Contenido de la Tableta Losartán Potásico/ Hidroclorotiazida (mg)	Concentración de ER Losartán Potásico USP (mg/mL)	Concentración de ER Hidroclorotiazida USP (mg/mL)
50/12.5	0.4	0.1
100/12.5	0.4	0.05
100/25	0.4	0.1

Sistema cromatográfico

Modo: HPLC

Detector: UV 280 nm

Columna: 3.9 mm x 15 cm; relleno L7 de 5 µm

Temperatura de la columna: 35°

Flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: Menos de 2.5 para el pico de losartán potásico

Desviación estándar relativa: Menos de 2.0 % para los picos de hidroclorotiazida y losartán potásico

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*

Calcular el porcentaje de $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ y $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ en la porción de Tabletas tomada.

$$Resultado = \frac{r_U}{r_S} \times \frac{C_S}{C_U} \times 100$$

Donde:

- r_U = Respuesta del pico de losartán o hidroclorotiazida de la *Solución muestra*
 r_S = Respuesta del pico de losartán o hidroclorotiazida de la *Solución estándar*
 C_S = Concentración de ER Losartán potásico USP o ER Hidroclorotiazida USP en la *Solución estándar* (mg/mL).
 C_U = Concentración de Losartán potásico o Hidroclorotiazida en la *Solución muestra* (mg/mL).

Criterios de aceptación: 95.0 %-105.0 %

4.1.2 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

Procedimiento para uniformidad de contenido

Solución amortiguadora A: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Solución amortiguadora B: Disolver 1.36 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2.5.

Diluyente: Preparar una mezcla de acetonitrilo y *Solución amortiguadora A* (3:2).

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora B* (2:3).

Solución madre del estándar 1: 0.46 mg/mL ER Losartán Potásico USP que se prepara disolviendo en *Diluyente* (50 % del volumen total del matraz). Agitar mecánicamente durante 15 minutos o hasta que se disuelva. Diluir con *Solución amortiguadora A* a volumen.

Solución madre del estándar 2: 0.35 mg/mL ER Hidroclorotiazida USP que se prepara disolviendo en *Diluyente* (50 % del volumen total del matraz). Agitar mecánicamente durante 15 minutos o hasta que se disuelva. Diluir con *Solución amortiguadora A* a volumen.

Solución estándar: Transferir alícuotas de *Solución madre del estándar 1* y *Solución madre del estándar 2* a un matraz volumétrico adecuado, agregar *Diluyente* hasta 42 % del volumen del matraz. Diluir con *Solución amortiguadora A* a volumen, mezclar bien, y someter a ultrasonido durante 2 minutos para obtener una solución con concentraciones basadas en el contenido de la Tableta según indica en la tabla siguiente. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de PTFE o equivalente con un tamaño de poro de 0.45 μ m y usar el filtrado.

Contenido de la Tableta Losartán Potásico/ Hidroclorotiazida (mg)	Concentración de ER Losartán Potásico USP (mg/mL)	Concentración de ER Hidroclorotiazida USP (mg/mL)
50/12.5	0.06	0.014
100/12.5	0.06	0.007
100/25	0.06	0.014

Solución madre de la muestra: Transferir 1 Tableta a un matraz volumétrico adecuado y agregar *Diluyente* según se indica en la tabla siguiente. Mezclar bien y agitar mecánicamente durante 30 minutos o hasta que el sólido se disperse finamente. Diluir con *Solución amortiguadora A* a volumen y mezclar bien.

Contenido de la Tableta Losartán Potásico/ Hidroclorotiazida (mg)	Volumen de matraz (mL)	Volumen de <i>Diluyente</i> (mL)
50/12.5	100	50
100/12.5	200	100
100/25	200	100

Solución muestra: Diluir 10 mL de la *Solución madre de la muestra* en un matraz volumétrico de 100 mL con 45 mL de *Diluyente* y luego diluir con *Solución amortiguadora A* a volumen. Pasar una alícuota de la solución a través de un filtro de PTFE o equivalente con un tamaño de poro de 0.45 µm y usar el filtrado.

Sistema cromatográfico

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4.6 mm x 25 cm; relleno L7 de 10 µm

Temperatura de la columna: 35°

Flujo: 2.3 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2 entre los picos de hidroclorotiazida y losartán

Desviación estándar relativa: No más de 2.0 % para los picos de hidroclorotiazida y losartán

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*

Calcular el porcentaje de C₂₂H₂₂ClKN₆O y C₇H₈ClN₃O₄S₂ en la Tabletas tomada

$$\text{Resultado} = \frac{r_U}{r_S} \times \frac{C_S}{C_U} \times 100$$

Donde:

r_U = Respuesta del pico de losartán o hidroclorotiazida de la *Solución muestra*

r_S = Respuesta del pico de losartán o hidroclorotiazida de la *Solución estándar*

C_S = Concentración de ER Losartán potásico USP o ER Hidroclorotiazida USP en la *Solución estándar* (mg/mL).

C_U = Concentración nominal de Losartán potásico o Hidroclorotiazida en la *Solución muestra* (mg/mL).

4.1.3 DISOLUCIÓN

Medio: Agua; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 30 min para losartán e hidroclorotiazida

Solución amortiguadora: Disolver 1.36 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2.5.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (2:3)

Solución madre de losartán potásico: 0.44 mg/mL de ER Losartán Potásico USP en *Medio*.

Solución madre de hidroclorotiazida: 0.14 mg/mL de ER Hidroclorotiazida USP que se prepara disolviendo en Metanol (10 % del volumen del matraz). Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: Transferir volúmenes apropiados de *Solución madre de losartán potásico* y *Solución madre de hidroclorotiazida* a un matraz volumétrico de 100 mL según los esquemas de dilución en la siguiente tabla. Diluir con medio a volumen.

Contenido de la Tableta Losartán Potásico/ Hidroclorotiazida (mg)	Alícuota de la Solución madre de losartán potásico (mL)	Alícuota de la Solución madre de hidroclorotiazida (mL)
50/12.5	12.5	10.0
100/12.5	25.0	10.0
100/25	25.0	20.0

Solución muestra: Pasar la solución en análisis a través de un filtro de polietileno adecuado con un tamaño de poro de 45 µm.

Sistema cromatográfico

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4.6 mm x 25 cm; relleno L7 de 10 µm

Flujo: 2.3 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2 entre los picos de hidroclorotiazida y losartán potásico

Factor de asimetría: Menos de 2.5 para el pico de losartán potásico

Desviación estándar relativa: No más de 2.0 % para los picos de hidroclorotiazida y losartán potásico

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ y $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ disuelto

Tolerancias: No menos de 85 % (Q) de la cantidad declarada de losartán potásico y no menos de 75 % (Q) de la cantidad declarada de hidroclorotiazida.

4.2 PREGUNTAS Y RESPUESTAS

4.2.1 VALORACIÓN

Con base en la información proporcionada conteste las siguientes preguntas:

- Para todas las dosis: escriba un procedimiento para preparar 100 mL de *Solución estándar*. Considere una pureza de 99.8 y 99.6 para los ER Losartán Potásico USP e Hidroclorotiazida USP, respectivamente.

Recomendaciones para sugerir un procedimiento:

- En determinaciones cuantitativas, por lo general, se utilizan cantidades inferiores a 50 mg de un estándar de referencia (ER).
- Para generar mediciones confiables debe establecerse la mínima cantidad de muestra o ER que debe pesarse con exactitud. Para ello, debe tomarse en cuenta la clase de exactitud de la balanza y su división mínima. Considerando que las balanzas más utilizadas en los laboratorios farmacéuticos y de investigación corresponden a la Clase I la mínima masa que puede pesarse con la exactitud requerida es 10 mg.
- 100 mL de *Solución estándar* representa un volumen adecuado para realizar el análisis cromatográfico; este volumen también toma en consideración lo descrito en los incisos a-b.

Para las combinaciones 50 mg Losartán/12.5 mg Hidroclorotiazida y 100 mg Losartán/25 mg Hidroclorotiazida el procedimiento de *Valoración* descrito en la monografía establece que las concentraciones nominales de losartán e hidroclorotiazida, en la *Solución estándar*, deben ser 0.4 mg/mL y 0.1 mg/mL, respectivamente.

Procedimiento sugerido:

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver 40 mg de ER Losartán USP y 10 mg de ER Hidroclorotiazida USP con 50 mL de *Diluyente*; diluir con *Solución amortiguadora A*.

Las concentraciones finales de los fármacos en la *Solución estándar* se calculan de la siguiente manera:

$$\frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} = 0.3992 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \approx 0.4 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de losartán}$$

$$\frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} = 0.0996 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \approx 0.1 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de hidroclorotiazida}$$

Para la combinación 100 mg Losartán/12.5 mg Hidroclorotiazida la concentración nominal de hidroclorotiazida, en la *Solución estándar*, debe ser 0.05 mg/mL. Por lo tanto, se sugiere prepararla a partir de una solución más concentrada (*Solución madre*).

Solución madre de Hidroclorotiazida

En un matraz volumétrico de 50 mL disolver 10 mg de ER Hidroclorotiazida USP con 25 mL de *Diluyente*; diluir con *Diluyente*. Esta solución contiene 0.2 mg/mL (4 veces más concentrada).

$$\frac{10 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} = 0.1992 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \approx 0.2 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

El volumen de solución madre que debe diluirse para preparar 100 mL de *Solución estándar* se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{0.05 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 100 \text{ mL}}{0.2 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 25 \text{ mL Solución madre de hidroclorotiazida}$$

Procedimiento sugerido:

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver 40 mg de ER Losartán USP con 25 mL de *Diluyente*; enseguida, transferir 25 mL de la *Solución madre* de hidroclorotiazida y diluir con *Solución amortiguadora A*.

Las concentraciones finales de los fármacos en la *Solución estándar* se calculan de la siguiente manera:

$$\frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} = 0.3992 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \approx 0.4 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de losartán}$$

$$\frac{10 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{25 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 0.0498 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \approx 0.05 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de hidroclorotiazida}$$

- b. Con los siguientes datos calcule el porcentaje de ambos fármacos en la dosificación 100 mg Losartán/12.5 mg Hidroclorotiazida. Explique si cumple con la especificación farmacopeica.

Datos:

Masa del ER Losartán USP: 40.2 mg

Pureza del ER Losartán USP: 99.8 %

Área de la *Solución estándar*: 1874

Área de la *Solución muestra*₁: 1826

Área de la *Solución muestra*₂: 1800

Área de la *Solución muestra*₃: 1858

Masa del ER Hidroclorotiazida USP: 10.1 mg

Pureza del ER Hidroclorotiazida USP: 99.6 %

Área de la *Solución estándar*: 30273

Área de la *Solución muestra*₁: 29950

Área de la *Solución muestra*₂: 29227

Área de la *Solución muestra*₃: 30400

Debido a que se analizan 10 tabletas en conjunto la cantidad teórica de losartán potásico en la muestra es de 1 000 mg (100 mg x 10 tabletas). Acorde con el procedimiento experimental las tabletas deben desintegrarse en un matraz volumétrico de 500 mL; por lo tanto, la concentración de losartán en la *Solución madre* es 2 mg/mL.

$$\frac{1000 \text{ mg}}{500 \text{ mL}} = 2 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de losartán en la Solución madre de la muestra}$$

Conforme con el procedimiento descrito en la monografía, la *Solución madre de la muestra* debe diluirse convenientemente para obtener una “*Solución muestra*” que contenga 0.4 mg/mL y 0.05 mg/mL de losartán e hidroclorotiazida, respectivamente. Considerando un volumen de *Solución muestra* equivalente a 50 mL, el volumen de *Solución madre* que se debe diluir para prepararla se calcula de la siguiente manera:

$$V_2 = \frac{C_1 \times V_1}{C_2} = \frac{0.4 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 50 \text{ mL}}{2 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 10 \text{ mL de Solución madre de la muestra}$$

$$C_2 = \frac{C_1 \times V_1}{V_2} = \frac{2 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.4 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de losartán en la Solución muestra}$$

Para verificar la concentración de hidroclorotiazida en la *Solución muestra* se realiza el siguiente cálculo:

$$\frac{12.5 \text{ mg}}{1 \text{ tableta}} \times 10 \text{ tabletas} = 125 \text{ mg hidroclorotiazida}$$

$$\frac{125 \text{ mg}}{500 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.05 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

Finalmente, se estiman los porcentajes de cada fármaco utilizando la fórmula descrita en la monografía:

$$\text{Resultado} = \frac{r_U}{r_S} \times \frac{C_S}{C_U} \times 100$$

Donde:

- r_U = Respuesta del pico de losartán o hidroclorotiazida de la *Solución muestra*
- r_S = Respuesta del pico de losartán o hidroclorotiazida de la *Solución estándar*
- C_S = Concentración de ER Losartán potásico o USP o ER Hidroclorotiazida USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- C_U = Concentración nominal de Losartán potásico o Hidroclorotiazida en la *Solución muestra* (mg/mL)

Sustituyendo en la fórmula:

Losartán

$$\text{Resultado} = \frac{1826}{1874} \times \frac{0.4012 \frac{mg}{mL}}{0.4 \frac{mg}{mL}} \times 100 = 97.73 \%$$

Donde:

$$C_s = \frac{40.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} = 0.4012 \frac{mg}{mL}$$

$$C_u = \frac{1000 \text{ mg}}{500 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.4 \frac{mg}{mL}$$

$$\text{Resultado} = \frac{1800}{1874} \times \frac{0.4012 \frac{mg}{mL}}{0.4 \frac{mg}{mL}} \times 100 = 96.34 \%$$

$$\text{Resultado} = \frac{1858}{1874} \times \frac{0.4012 \frac{mg}{mL}}{0.4 \frac{mg}{mL}} \times 100 = 99.44 \%$$

$$\begin{aligned}\bar{X} &= 97.84 \% = 97.8 \% \\ CV &= 1.589 = 1.6 \%\end{aligned}$$

Hidroclorotiazida

$$\text{Resultado} = \frac{29950}{30273} \times \frac{0.0503 \frac{mg}{mL}}{0.05 \frac{mg}{mL}} \times 100 = 99.52 \%$$

Donde:

$$C_s = \frac{10.1 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{25 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} = 0.0503 \frac{mg}{mL}$$

$$C_u = \frac{125 \text{ mg}}{500 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.05 \frac{mg}{mL}$$

$$\text{Resultado} = \frac{29227}{30273} \times \frac{0.0503 \frac{mg}{mL}}{0.05 \frac{mg}{mL}} \times 100 = 97.12 \%$$

$$\text{Resultado} = \frac{30400}{30273} \times \frac{0.0503 \frac{mg}{mL}}{0.05 \frac{mg}{mL}} \times 100 = 100.02 \%$$

$$\begin{aligned}\bar{X} &= 99.22 \% = 99.2 \% \\ CV &= 1.98 = 2.0 \%\end{aligned}$$

SEGUNDO PROCEDIMIENTO:

$$\frac{1826}{1874} \times \frac{40.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times 2\,500 \text{ mL} \times \frac{1}{10 \text{ tabletas}} \times \frac{100}{100 \text{ mg}} = 97.73 \%$$

Donde:

2 500 mL = Es el factor de dilución de la *muestra*

100 mg = Dosis de losartán

$$\frac{1800}{1874} \times \frac{40.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times 2\,500 \text{ mL} \times \frac{1}{10 \text{ tabletas}} \times \frac{100}{100 \text{ mg}} = 96.34 \%$$

$$\frac{1858}{1874} \times \frac{40.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times 2\,500 \text{ mL} \times \frac{1}{10 \text{ tabletas}} \times \frac{100}{100 \text{ mg}} = 99.44 \%$$

$$\bar{X} = 97.84 \% = 97.8$$

$$CV = 1.58 = 1.6 \%$$

$$\frac{29950}{30273} \times \frac{10.1 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{25 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times 2\,500 \text{ mL} \times \frac{1}{10 \text{ tabletas}} \times \frac{100}{12.5 \text{ mg}} = 99.52 \%$$

Donde:

2 500 mL = Es el factor de dilución de la *muestra*

12.5 mg = Dosis de hidroclorotiazida

$$\frac{29227}{30273} \times \frac{10.1 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{25 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times 2\,500 \text{ mL} \times \frac{1}{10 \text{ tabletas}} \times \frac{100}{12.5 \text{ mg}} = 97.12 \%$$

$$\frac{30400}{30273} \times \frac{10.1 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{25 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times 2\,500 \text{ mL} \times \frac{1}{10 \text{ tabletas}} \times \frac{100}{12.5 \text{ mg}} = 101.02 \%$$

$$\bar{X} = 99.22 \% = 99.2$$

$$CV = 1.98 = 2.0 \%$$

4.2.2 UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

Con base en la información proporcionada conteste las siguientes preguntas:

- Escriba el procedimiento para preparar 50 mL de *Solución estándar* para el análisis de todas las dosis.

Como se deduce del procedimiento descrito en la monografía, el ensayo, requiere de la preparación de una *Solución madre del estándar* para cada fármaco. Los procedimientos sugeridos para preparar dichas soluciones son los siguientes (ver inciso 4.2.1):

Solución madre de Losartán:

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver 46 mg de ER Losartán USP con 50 mL de *Diluyente*. Agitar mecánicamente durante 15 minutos o hasta que se disuelva. Diluir a volumen con *Solución amortiguadora A*.

Solución madre de Hidroclorotiazida:

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver 35 mg de ER Hidroclorotiazida USP con 50 mL de *Diluyente*. Agitar mecánicamente durante 15 minutos o hasta que se disuelva. Diluir con *Solución amortiguadora A* a volumen.

Las concentraciones de los fármacos en la *Solución madre* se calculan de la siguiente manera:

$$\frac{46 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} = 0.4591 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \approx 0.46 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de losartán}$$

$$\frac{35 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} = 0.3486 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \approx 0.35 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de hidroclorotiazida}$$

Para las dosis Losartán 50 mg/Hidroclorotiazida 12.5 mg y Losartán 100 mg/Hidroclorotiazida 25 mg las concentraciones de cada fármaco en la *Solución estándar* corresponden a 0.06 mg/mL y 0.014 mg/mL de losartán e hidroclorotiazida, respectivamente. A partir de las *Soluciones madre* de cada fármaco se sugiere el siguiente procedimiento para preparar 50 mL de la *Solución estándar*.

Solución estándar

Transferir 7 mL de la *Solución madre de losartán*, 2 mL de la *Solución madre de hidroclorotiazida* a un matraz volumétrico de 50 mL y 21 mL de *Diluyente*. Diluir a volumen con *Solución amortiguadora A*; mezclar bien y someter a ultrasonido durante 2 minutos. Los volúmenes de solución madre que se deben diluir para preparar dicha *Solución estándar* se calculan de la siguiente manera:

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{0.06 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 50 \text{ mL}}{0.46 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 6.5 \text{ mL} \approx 7 \text{ mL Solución madre de losartán}$$

$$\frac{C_2 V_2}{C_1} = \frac{0.014 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 50 \text{ mL}}{0.35 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}} = 2 \text{ mL Solución madre de hidroclorotiazida}$$

Cálculo para verificar la concentración de cada fármaco en la *Solución estándar*:

$$\frac{46 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{7 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.0643 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de losartán}$$

$$\frac{35 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.0139 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de hidroclorotiazida}$$

Con base en el procedimiento antes descrito se calculan los volúmenes de *Solución madre* que deben diluirse para preparar 50 mL de la *Solución estándar* requerida para analizar cada dosificación.

Cantidad declarada de losartán/hidroclorotiazida (mg/Tableta)	Volumen de la Sol. madre del ER losartán (mL)	Volumen de la Sol. madre del ER hidroclorotiazida (mL)	Volumen final (mL)	Concentración nominal de losartán (mg/mL)	Concentración nominal de hidroclorotiazida (mg/mL)
50/12.5	7	2	50	0.06	0.014
100/12.5	7	1	50	0.06	0.007
100/25	7	2	50	0.06	0.014

Para las dosis Losartán 100 mg/Hidroclorotiazida 12.5 mg el procedimiento sugerido es: transferir 7 mL de la *Solución madre de losartán*, 1 mL de la *Solución madre de hidroclorotiazida* a un matraz volumétrico de 50 mL y 21 mL de *Diluyente*. Diluir a volumen con *Solución amortiguadora A*, mezclar bien y someter a ultrasonido durante 2 minutos.

- b. Con base en la información proporcionada calcule la uniformidad de dosis para la dosificación losartán 50 mg/hidroclorotiazida 12.5 mg. Explique si cumple con la especificación farmacopeica.

Datos:

Área de la *Solución estándar* de losartán: 282

Área de la *Solución estándar* de hidroclorotiazida: 124

Áreas de las *Soluciones muestra*:

Tableta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Área losartán	225	230	207	239	234	220	215	231	209	223
Área hidroclorotiazida	106	113	117	109	108	104	111	115	107	100

Sustituyendo en la fórmula (ver *Valoración*, inciso b):

Losartán

$$\text{Resultado} = \frac{225}{282} \times \frac{0.0645 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}}{0.05} \times 100 = 103.01 \% \approx 103.0 \%$$

Donde

$$C_s = \frac{46.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{7 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 0.06 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

$$C_U = \frac{50 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 0.05 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

O bien:

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{46.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{7 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ mL} \times \frac{100}{50 \text{ mg}} = \% \text{ de losartán}$$

Donde:

A_U y A_S son las áreas de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente
 1000 mL Es el factor de dilución de la muestra
 50 mg Cantidad de losartán indicada en el marbete y representa el 100%

$$\text{Factor de dilución} = \frac{100 \text{ mL} \times 100 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} = 1000 \text{ mL}$$

Sustituyendo los datos en la fórmula para la Tableta 1:

$$\frac{225}{282} \times \frac{46.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{7 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ mL} \times \frac{100}{50 \text{ mg}} = 103.01 \% \text{ de losartán}$$

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente los porcentajes de losartán para cada tableta son los siguientes:

Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5
103.01	105.30	94.77	109.42	107.13
Tableta 6	Tableta 7	Tableta 8	Tableta 9	Tableta 10
100.72	98.43	105.75	95.68	102.09

$$\bar{X} = 102.23 \% = 102.2 \%$$

$$s = 4.8697$$

M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101.5 \%$

Si $\bar{X} > 101.5 \%$, entonces

$$M = 101.5 \%$$

$$VA = \bar{X} - 101.5 + ks$$

Si $n = 10$; entonces $k = 2.4$

$$VA = 102.2 - 101.5 + (2.4 \times 4.8697) = 12.39 = 12.4$$

Hidroclorotiazida

$$\text{Resultado} = \frac{106}{124} \times \frac{0.01406 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}}{0.0125} \times 100 = 96.18 \% = 96.2 \%$$

Donde

$$C_S = \frac{35.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} = 0.01406 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

$$C_U = \frac{12.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 0.0125 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

O bien:

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{35.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ mL} \times \frac{100}{12.5 \text{ mg}} = \% \text{ de hidroclorotiazida}$$

Donde:

A_U y A_S son las áreas de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente
 1000 mL Es el factor de dilución de la muestra
 12.5 mg Cantidad de hidroclorotiazida indicada en el marbete y representa el 100 %

Sustituyendo los datos en la fórmula para la Tableta 1:

$$\frac{106}{124} \times \frac{35.3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ mL} \times \frac{100}{12.5 \text{ mg}} = 96.18 \%$$

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente los porcentajes de hidroclorotiazida para cada tableta son los siguientes:

Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5
96.18	102.53	106.16	98.90	97.99
Tableta 6	Tableta 7	Tableta 8	Tableta 9	Tableta 10
94.36	100.71	104.34	97.08	90.73

$$\bar{X} = 98.9 \%$$

$$s = 4.6863$$

M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101.5 \%$

Si $98.5 \% \geq \bar{X} \leq 101.5 \%$, entonces

$$M = \bar{X}$$

$$VA = ks$$

Si $n = 10$; entonces $k = 2.4$

$$VA = 2.4 \times 4.6863 = 11.25 = 11.3 \%$$

Considerando que el valor de aceptación calculado, para ambos fármacos, es menor a 15.0 % las Tabletas cumplen con la prueba de Uniformidad de Dosis.

4.2.3 DISOLUCIÓN

Con base en la información proporcionada conteste las siguientes preguntas:

- a. Escriba la fórmula precisa para realizar el cálculo de porcentaje de fármaco por tableta en la dosis de losartán 100 mg/hidroclorotiazida 12.5 mg.

De nueva cuenta, el ensayo requiere de la preparación de una *Solución madre del estándar* para cada fármaco. Los procedimientos sugeridos para preparar dichas soluciones son los siguientes (ver inciso 4.2.1):

Solución madre de Losartán:

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver 44 mg de ER Losartán USP con 50 mL de *Medio*. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución madre de Hidroclorotiazida:

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver 14 mg de ER Hidroclorotiazida USP con 10 mL de metanol. Diluir con *Medio* a volumen.

Una vez preparadas las soluciones madre se transfieren a un matraz volumétrico de 100 mL, los volúmenes indicados en el procedimiento y se diluye a volumen con *Medio*.

Las concentraciones de cada fármaco en la *Solución estándar* se estiman de la siguiente manera:

$$\frac{44 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{25 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 0.1098 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de losartán}$$

$$\frac{14 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{10 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 0.0139 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de hidroclorotiazida}$$

Para verificar las concentraciones de losartán e hidroclorotiazida en la *Solución muestra* se realiza el siguiente cálculo:

$$\frac{100 \text{ mg}}{900 \text{ mL Medio}} = 0.111 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de losartán}$$

$$\frac{12.5 \text{ mg}}{900 \text{ mL Medio}} = 0.0139 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \text{ de hidroclorotiazida}$$

Ambas concentraciones son similares a las de la *Solución estándar*, por lo tanto, la muestra no se diluye y su factor de dilución es 900 mL.

Finalmente, las fórmulas para calcular los porcentajes de fármaco en las tabletas son:

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{44 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{25 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100}{100 \text{ mg}} = \% \text{ de losartán disuelto}$$

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{14 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{10 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100}{12.5 \text{ mg}} = \% \text{ de hidroclorotiazida disuelta}$$

Donde:

- A_U = Respuesta del pico de losartán o hidroclorotiazida de la *Solución muestra*
- A_S = Respuesta del pico de losartán o hidroclorotiazida de la *Solución estándar*
- 44 o 14 = Masas en mg de ER Losartán potásico USP o ER Hidroclorotiazida USP utilizadas para preparar la *Solución estándar*.
- 99.8 o 99.6 = Es la pureza de los ER Losartán o Hidroclorotiazida, respectivamente.
- 900 = Factor de dilución de la muestra en mL
- 100 o 12.5 = Es la dosis en mg de losartán o hidroclorotiazida en la tableta

4.3 BIBLIOGRAFÍA

- U.S. Pharmacopeia Convention (2014). USP Monographs, Losartan Potassium and Hydrochlorothiazide tablets. In United States Pharmacopeia-National Formulary (USP 37-NF 32), Vol. 3, pp. 3607-3610), Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
- Comisión Permanente de la Farmacopea (2021). MGA 0291 Disolución. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Edición 13.0, Tomo I, pp. 336-343, Secretaría de Salud, México.
- Comisión Permanente de la Farmacopea (2021). MGA 0299 Uniformidad de dosis. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Edición 13.0, Tomo I, pp. 343-349, Secretaría de Salud, México.

