

336427



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MÉXICO  
CAMPUS CHAPULTEPEC

ESCUELA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
INCORPORADA A LA UNAM

FORMULACIÓN DE SILDENAFIL EN GRAGEAS,  
ELABORACIÓN Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO  
ANALÍTICO PARA VALORACIÓN Y DISOLUCIÓN

# TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
PRESENTA  
NANCY ESPINOSA MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS  
Q.F.B. OSVELIA GUTIÉRREZ HERRERA

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

A Dios, gracias por darme la vida, la fe y la razón de mi existencia, por guiarme y darme las fuerzas necesarias para vencer los obstáculos de mi camino.

A Julio, gracias por enseñarme a entender que el amor es la felicidad de la vida por creer en mí, por tu amor, paciencia, ternura y comprensión, porque siempre creíste en mí y nunca dejaste que me rinda, por enseñarme a tener nobleza y ser una persona íntegra y sobre todo profesional. No tengo palabras para agradecerte todo lo que has hecho por mí. TE AMO.

A mi hijo, porque aunque eres muy pequeñito gracias a tu sonrisa y ternura me has demostrado lo maravillosa que es la vida, por darme el valor de seguir siempre adelante, porque me has dado la oportunidad de madurar y crecer junto contigo, porque gracias a ti trato de ser mejor cada día. TE AMO.

A mis padres, por brindarme amor, comprensión y apoyo porque gracias a ustedes he logrado un triunfo más. Gracias por alentarme en los momentos más difíciles y enseñarme el camino para ser una persona recta. Los quiero mucho.

A mi hermano, por enseñarme que todo se puede lograr a base de esfuerzo y dedicación. A nunca decir no si aun no lo he intentado y nunca rendirme por difíciles que fueran los momentos. Gracias por tu ejemplo.

A mi mejor amigo, Rodolfo Enciso, por la comprensión, el apoyo, por los consejos y por las enseñanzas, y darme ánimos. Por confiar y creer en mí, por estar siempre conmigo en los momentos más difíciles contagiándome de alegría y por enseñarme a siempre estar orgullosa de quien soy. Gracias por ser como eres. Te aprecio mucho.

A Osvelia Gutiérrez, por dirigir esta tesis, por ser maestra y amiga y porque siempre confiaste en mí, por exigirme cada vez más, porque nunca dudaste de lo que podía dar y sobre todo porque me ayudaste a conseguir lo que deseaba.

A mis profesores, en especial a Santiago Salazar y Esperanza Hernández por brindarme una parte de su tiempo y dedicación, por sus enseñanzas y aportarme conocimientos.

A mis amigos, Sergio A. Hernández, Lucía Sánchez y Jacobo Hurtado, por soportarme en mis momentos de estrés, desesperación durante la realización de esta tesis y por compartir tantos momentos juntos.



**FORMULACIÓN DE SILDENAFIL EN GRAGEAS, ELABORACIÓN Y  
VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA  
VALORACIÓN Y DISOLUCIÓN**

**ÍNDICE**

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	i
OBJETIVOS.....	ii
I.-ANTECEDENTES IMPORTANTES PARA LA FABRICACIÓN DE GRAGEAS.....	1
A. FORMAS FARMACEÚTICAS SÓLIDAS ORALES: GRAGEAS.....	1
1. Definición de grageas y su clasificación.....	1
2. Características del núcleo de las grageas.....	2
3. Razones para recubrir una tableta.....	2
4. Componentes de las tabletas recubiertas.....	3
B. MÉTODO DE GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.....	6
1. Definición de granulación.....	6
2. Características del granulado.....	7
3. Pasos para la granulación vía húmeda.....	7
4. Ventajas de la granulación vía húmeda.....	12
5. Desventajas de la granulación vía húmeda.....	12
C. COMPACTACIÓN DEL POLVO.....	12
1. Definición de compresión.....	12
2. Fases del proceso de compactación.....	12

---

---

Nancy Espinosa Martínez

D. COBERTURA DE TABLETAS POR PELÍCULA.....	13
1. Descripción del recubrimiento.....	13
2. Excipientes utilizados en el recubrimiento .....	14
3. Puntos a considerar en el recubrimiento .....	16
4. Ventajas del recubrimiento.....	17
5. Desventajas del recubrimiento .....	17
6. Problemas durante el grageado .....	17
E. DEFINICIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO Y CARACTERÍSTICAS.....	18
1. Definición de principio activo.....	18
2. Nombre Químico del principio activo .....	18
3. Fórmula Química condensada.....	18
4. Fórmula Química Desarrollada.....	19
5. Peso Molecular.....	19
6. Descripción.....	19
7. Solubilidad.....	19
8. Rango de fusión.....	19
9. Contenido de ácido cítrico .....	19
F. FARMACODINÁMICA.....	20
1. Propiedades Farmacodinámicas.....	20
2. Mecanismo de acción.....	20
G. FARMACOCINÉTICA .....	21
1. Propiedades farmacocinéticas.....	21
2. Absorción.....	21

---

---

Nancy Espinosa Martínez

3. Distribución.....	22
4. Metabolismo.....	22
5. Eliminación.....	23
6. Farmacocinética en pacientes especiales.....	23
H. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.....	24
1. Organismo en general.....	24
2. Cardiovasculares.....	24
3. Digestivo.....	24
4. Músculo Esquelético.....	24
5. Sistema Nervioso.....	24
6. Respiratorio.....	24
7. Piel y anexos.....	24
8. Órgano de los sentidos.....	24
I. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.....	25
1. Interacciones de otros fármacos sobre Sildenafil.....	25
2. Interacciones de Sildenafil sobre otros fármacos.....	26
3. Precaución con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y la fertilidad.....	27
4. Manifestaciones y manejo de dosificación o ingesta accidental.....	28
5. Recomendaciones de almacenamiento.....	29
6. Leyendas de protección.....	28
J. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DISOLUCIÓN Y VALORACIÓN.....	28
1. Definición de Validación.....	28
2. Parámetros a evaluar.....	28

---

---

Nancy Espinosa Martínez

K. ESTABILIDAD ACELERADA.....	29
1. Definición de Estabilidad Acelerada.....	29
2. Condiciones Especificas para evaluar Estabilidad Acelerada.....	29
II.- METODOLOGÍA.....	30
A. ESPECIFICACIONES Y MÉTODO DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	30
B. PREFORMULACIÓN.....	35
1. Preparación de la Fórmula.....	35
2. Proceso de fabricación.....	35
3. Lote piloto.....	36
4. Maquinaria y equipo.....	37
C. GRAGEAS A GRANEL COMO PRODUCTO TERMINADO.....	37
D. MÉTODO ANALÍTICO PROPUESTO PARA VALORACIÓN DE SILDENAFIL CITRATO GRAGEAS.....	40
E. MÉTODO ANALÍTICO PROPUESTO PARA DISOLUCIÓN DE SILDENAFIL CITRATO GRAGEAS.....	41
F. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA VALORACIÓN.....	43
1. Reactivos, Equipos y Material.....	43
G. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DISOLUCIÓN.....	45
1. Reactivos, Equipos y Material.....	45
H. PARÁMETROS A MEDIR EN LA VALIDACIÓN.....	47
1. Linearidad del Sistema.....	47
2. Linearidad del Método.....	48
3. Precisión.....	48

---

---

Nancy Espinosa Martínez

4. Exactitud.....	49
5. Especificidad.....	49
6. Reproducibilidad.....	50
I. ESTABILIDAD ACELERADA.....	50
III.-RESULTADOS.....	51
A. FORMULACIÓN.....	51
B. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	52
C. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE GRAGEAS A GRANEL COMO PRODUCTO TERMINADO.....	53
D. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE SILDENAFIL GRAGEAS.....	56
E. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DISOLUCIÓN DE SILDENAFIL GRAGEAS.....	75
F. RESULTADOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.....	93
IV.- ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	96
CONCLUSIONES.....	98
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99

## INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica requiere de nuevos fármacos o de nuevas formulaciones así como del desarrollo de métodos analíticos para el estudio de estabilidades y biodisponibilidad, los cuales serán utilizados en control de calidad para el análisis de lotes fabricados en producción, para su identificación y cuantificación en sangre y orina, por lo que es importante contar con métodos que permitan cuantificar el principio activo y detectar los posibles productos de degradación.

El aumento de costos para el desarrollo de un nuevo fármaco se atribuye en parte al creciente interés por la investigación de enfermedades crónicas. Aproximadamente el 12 % de los farmacéuticos de la industria química están dedicados a la investigación y desarrollo de nuevas formas de dosificación de productos ya existentes.

Debido al gran incremento de nuevos productos químico-farmacéuticos, se requiere de un producto de alta calidad, motivo por el cuál, se requiere de métodos analíticos validados. Al desarrollar un método de análisis al igual que toda técnica analítica deberá validarse, se debe documentar y confirmar que los resultados obtenidos son confiables, basándose en principios científicos adecuados que han sido optimizados para propósitos prácticos de medición.

En esta investigación se tiene como objeto fabricar a nivel producción una forma farmacéutica de calidad uniforme de Sildenafil Citrato que mantenga sus propiedades físicas y químicas durante el tiempo que este en el mercado que sea biodisponible y segura. Por lo que se deben desarrollar preformulaciones para optimizar la fórmula en grageas indicada para la disfunción eréctil, así mismo se propone un método analítico que será validado para su cuantificación (valoración) y disolución tanto del principio activo como en su forma farmacéutica.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

Elaborar una formulación y su forma farmacéutica para Sildenafil Citrato para el tratamiento de la disfunción eréctil.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- \* Proponer una formulación en grageas de Sildenafil Citrato para el tratamiento de la disfunción eréctil.
- \* Establecer un método analítico para disolución y valoración de Sildenafil como principio activo y producto a granel.
- \* Validar el método para la prueba de disolución y para la prueba de la valoración.
- \* Establecer un procedimiento de manufactura para la fabricación de Sildenafil en su forma farmacéutica.
- \* Someter a estudios de estabilidad acelerada 3 lotes pilotos de grageas a granel como producto terminado según la NOM-073-SSA1-1993 (Estabilidad de medicamentos) y estudios de control de calidad al producto terminado.

## I.- ANTECEDENTES IMPORTANTES PARA LA FABRICACIÓN DE GRAGEAS

### A. FORMAS FARMACEÚTICAS SÓLIDAS ORALES:

#### 1. Definición de grageas y su clasificación

Las grageas son tabletas recubiertas que contienen el o los principios activos y aditivos, generalmente de superficie convexa, recubiertas con una o más capas de mezclas de diversas sustancias tales como azúcar, resinas naturales o sintéticas, gomas, agentes plastificantes, alcoholes polihídricos, ceras, polímeros, colorantes autorizados y en algunas ocasiones agentes saborizantes. La cobertura también puede contener los principios activos.

Las grageas o tabletas recubiertas pueden clasificarse en:

a) TABLETAS CUBIERTAS CON AZÚCAR: Son tabletas que contienen una cubierta de azúcar. Se usa en drogas que pueden ser de sabor u olor desagradable y protege a los materiales sensibles a la oxidación.

b) TABLETAS CUBIERTAS POR PELÍCULAS: Son tabletas que están recubiertas por una fina capa o película de un material soluble en agua. Son numerosas las sustancias poliméricas que tienen la propiedad de formar película.

c) TABLETAS CON CUBIERTA ENTÉRICA: Son tabletas recubiertas con sustancias que resisten la disolución en el jugo gástrico, pero se desintegran en el intestino. Estas cubiertas pueden utilizarse en las tabletas que contienen drogas que son inactivadas o destruidas en el estómago o que irritan la mucosa, también como un medio para retardar la liberación prolongada.



Nancy Espinosa Martínez

## 2. Características del núcleo de las grageas

- a) El núcleo debe ser biconvexo, lo que favorece a los núcleos a actuar como cuerpos independientes; con el máximo diámetro que permita el peso para que el borde este reducido al máximo ya que esto facilita el recubrimiento.
- b) Las tabletas deben tener cierta dureza (3.0 kg/cm) para resistir al rigor del proceso de recubrimiento.
- c) Deben presentar cierta friabilidad 0.5 - 1.0%.
- d) Libres de polvo.
- e) Secos.

## 3. Razones para recubrir una tableta

Las razones para recubrir las formas farmacéuticas sólidas orales son las siguientes:

- 1. -Proteger el fármaco del ambiente (en particular, aire, humedad y luz) con miras a mejorar su estabilidad.
- 2. -Enmascarar un sabor u olor desagradable.
- 3. -Facilitar la ingestión del producto por el paciente.
- 4. -Mejorar la identidad del producto, desde la planta de fabricación hasta el paciente, pasando por los intermediarios.
- 5. -Facilitar la manipulación, sobre todo en las líneas de envasado y llenado de alta velocidad y los recuentos automáticos en las farmacias, donde el revestimiento reduce al mínimo el riesgo de contaminación cruzada por emisión de polvillo.
- 6. -Mejorar el aspecto del producto, en particular cuando existe una diferencia perceptible en los componentes del centro de la tableta de un lote a otro.
- 7. -Reducir el riesgo de interacción entre componentes incompatibles. Esto se consigue al utilizar

Nancy Espinosa Martínez

formas revestidas de uno o más agentes conflictivos ( en particular los principios activos).

8. -Mejorar la integridad mecánica del producto, ya que los productos suelen ser más resistentes al maltrato (abrasión, atrición, etc.).

9. -Modificar la liberación.

10. -Facilidad al deglutir.

11. -Evitar la incompatibilidad.

#### 4. Componentes de las tabletas recubiertas

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales conocidos como aditivos o excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado.

El primer grupo contribuye a impartir características de procesamiento y comprensión satisfactorias a la formulación: diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes.

El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a los comprimidos terminados. En este grupo están los desintegrantes, los colorantes; en el caso de los comprimidos masticables, los agentes saborizantes y edulcorantes, y en el de los comprimidos de liberación controlada, los polímeros o ceras, u otros materiales que retardan la disolución.

**a) Diluyentes:** Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño práctico para la comprensión. Los diluyentes utilizados para este propósito son fosfato di cálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo.

---

---

Nancy Espinosa Martínez

Ciertos diluyentes, como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir a algunos comprimidos compactados propiedades que les permiten desintegrarse en la boca al masticarlos, por lo que se denominan comprimidos masticables, se desintegran satisfactoriamente, con grato sabor y sin dejar después una sensación desagradable en la boca al masticarlos. Para la formulación de nuevos agentes terapéuticos es necesario conocer la compatibilidad con el fármaco.

Si el fármaco es poco soluble al agua, se recomienda utilizar diluyentes que sean solubles en agua para evitar posibles problemas con la biodisponibilidad. Las sustancias altamente adsorbentes deben evitarse en la elaboración de comprimidos con drogas utilizadas en pequeñas dosis, ya que pueden ser adsorbidas después de la administración. La presencia de bases o sales de amina con lactosa en presencia de un lubricante alcalino da como resultado comprimidos que se decoloran con el tiempo.

**b) Aglutinantes:** Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes o granuladores, los cuales otorgan una cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión, también mejoran las cualidades de libre flujo para la dureza y el tamaño deseado de las formulaciones de gránulos.

Los materiales más utilizados como aglutinantes son el almidón, la gelatina y azúcares como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa, la melasa y la lactosa. También se usan las gomas naturales y sintéticas como la goma arábica, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona.

Nancy Espinosa Martínez

Algunos otros agentes puede considerarse como aglutinantes en ciertas circunstancias: polietilenglicol, la etilcelulosa, las ceras, el agua y el alcohol. El uso en demasía de un aglutinante muy fuerte, produce un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices. Los materiales que no poseen cohesividad por sí mismos requieren un aglutinante más fuerte como la lactosa, el almidón y la celulosa, cambian el material utilizado a gránulos y la humedad residual retenida posibilita a los materiales a adherirse entre sí cuando se les comprime.

**c) Lubricantes:** Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de las tabletas. Evitan la adhesión del material de las tabletas, si se utiliza talco solo pueden ser necesarias concentraciones de 5%. En La mayoría de los casos, los lubricantes son materiales hidrófobos. Una selección deficiente o una cantidad excesiva puede originar la impermeabilización de los comprimidos cuyo resultado es una escasa desintegración del comprimido o una disolución retardada del fármaco o ambos inconvenientes.

El lubricante debe dividirse finamente pasándolo a través de una malla de nylon 60 a 100 sobre la granulación, a esto se le llama tamizar el lubricante, se agita suavemente para distribuirlo sin cubrir demasiado las partículas o fragmentarlas aún más. La sobre agitación puede afectar la dureza, el tiempo de desintegración y la capacidad de disolución de los comprimidos resultantes.

Los lubricantes solubles que son efectivos incluyen benzonatato de sodio, y acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, carbowax 4000, el estearato de magnesio (tiene propiedades hidrófobas que retardan la desintegración y la disolución)

Nancy Espinosa Martínez

**d) Deslizantes:** Un deslizante mejora las características del flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión (durante el paso de la lubricación). El óxido de silicio coloidal (Cab-o-sil) es el deslizante de uso más común en concentraciones del 1% o menos.

**e) Desintegrantes:** Un desintegrante es una sustancia o una mezcla de ellas, agregada a una tableta para facilitar su ruptura o desintegración, después de su administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido tan eficientemente como sea posible, para permitir su rápida disolución. Los materiales que cumplen la función de desintegrantes han sido clasificados químicamente como almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros con enlaces cruzados. Los desintegrantes más utilizados son almidón de maíz y de papa.

El almidón tiene una gran afinidad por el agua y se hincha cuando se hidrata, lo que facilita la ruptura de la matriz de la tableta, también la forma esférica de los granos del almidón aumenta la porosidad de la tableta, lo que promueve la acción capilar. La cantidad adecuada es de 5%, sin embargo si se requiere una desintegración más rápida se puede aumentar de 10 a 15%. Existen superdesintegrantes como la croscamelosa sódica y el glicolato de almidón sódico.

## **B. MÉTODO DE GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA**

### **1. Definición de granulación**

Son las diferentes etapas que se realizan a los polvos o aglomerados para adquirir características necesarias y poder ser comprimidos. Es el proceso más tradicional y el más usado por las industrias farmacéuticas para la fabricación de sólidos orales; este método presenta el

Nancy Espinosa Martínez

inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas por compresión directa.

## 2. Características del granulado

1. -Buena fluidez y lubricación.
2. -Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad.
3. -Debe desintegrarse de acuerdo a la especificación de diseño de la tableta.
4. -No contener más del 10 % de polvo libre.
5. -Poseer una humedad residual de 1 a 5 %.

## 3. Pasos para la granulación vía húmeda.

Es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos. Involucra las siguientes operaciones:

**a) Pesado de el o los fármacos y excipientes:** Esta operación requiere de 2 personas; una ejecuta la operación y la otra verifica la identidad y cantidad de cada componente indicado en la orden de fabricación y elabora los registros correspondientes.

**b) Tamizado en seco:** Esta operación se realiza por dos razones: para eliminar posibles impurezas, las cuales pueden estar presentes en azúcares o almidones y para homogenizar el tamaño de partícula, triturando terrones que se formen de la aglomeración de polvos tanto de excipientes como de principio activo generados durante el almacenamiento, por lo común en esta operación se utiliza malla 20 o aproximada a ésta.

Nancy Espinosa Martínez

**c) Mezclado:** En esta etapa sólo se mezclan los polvos a granular. Es común en esta etapa agregar la mitad del desintegrante y la otra mitad reservarla para la última etapa de mezclado; esto favorece la disolución, ya que una vez desintegrada la tableta los gránulos deben también desintegrarse.

Para grandes cantidades de polvo se deben ocupar los mezcladores de recipientes gemelos (disponibles en varios tamaños) y los de doble cono (mezclado de precisión en períodos cortos); las mezcladoras planetarias como la Glen y la Hobart, durante muchos años han sido útiles para esta función en la industria farmacéutica, en gran escala se utilizan también las mezcladoras de cinta (se pueden adaptar a procedimientos de producción continua).

**d) Preparación de la solución aglutinante:** Generalmente son soluciones de macromoléculas que pueden ser acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas. Se preparan en recipientes de acero inoxidable.

**e) Adición de la solución aglutinante:** La aglomeración de polvos se manifiesta al adicionar la solución aglutinante a la mezcla de polvos con el mezclador, evitando derramar la solución en un mismo punto y bruscamente.

El tiempo de amasado es alrededor de 10 minutos, la consistencia ideal de la masa húmeda se detecta cuando al presionarla con la mano queda compactada y al presionarla con los dedos debe desmoronarse en fragmento, no en polvo, además no debe de observarse polvo seco durante el amasado.

**f) Tamizado masa húmeda:** Después de que se produce la aglomeración, se fragmenta la masa húmeda para imponer un tamaño controlado formándose de esta manera el granulado; esto se puede

lograr obligando a pasar la masa húmeda a través de tamices, aplicando procedimientos mecánicos o manuales, dependiendo del tamaño del lote. La amplitud de la malla se elige en función de la humedad del material, las masas más húmedas requieren tamices con mayor amplitud de malla.

Para grandes cantidades suelen utilizarse los diferentes molinos trituradores apropiados para tamizar sustancias húmedas, éstos incluyen el oscilador de Stokes, el granulador rotativo. La mezcla se humecta por nebulización de la solución a aglutinante; debido a las múltiples colisiones de las partículas húmedas, éstas se fusionan formando aglomerados que se van a engrosar al captar nuevas partículas libres, hasta que todas han sido incorporadas, obteniéndose al fin, gránulos esféricos. El secado comienza de inmediato al continuar el acceso de aire previamente calentado. Actualmente éste es el método más importante por la eficiencia y propiedades del producto obtenido.

**g) Secado del granulado:** El líquido utilizado en la aglomeración de polvos se elimina por evaporación. El secado total o un exceso de humedad residual conduce a dificultades en la compresión del granulado, un gránulo muy seco puede generar muchos finos, gránulos muy duros que al comprimirse en vez de deformarse se pulverizan, producen tabletas de baja dureza y alta friabilidad, o bien laminadas; una humedad residual elevada puede originar un "moteado" por la migración de la humedad y puede provocar el pegado del material a los punzones.

La temperatura recomendable debe de ser en el intervalo de 30 a 40 °C, aunque pueda haber casos en donde se requiera una temperatura mayor. La humedad residual debe estar entre 1 a 5%.

**h) Tamizado del granulo seco (reducción del tamaño del gránulo):** En el secado, los gránulos pueden aglomerarse y formar terrones, sobre todo si el secado es en estufa, por lo que, una operación



Nancy Espinosa Martínez

de trituración es requerida después del secado, además con esta operación, el tamaño final del gránulo es más uniforme. El tamaño de la malla para esta operación se selecciona sobre la base del diámetro de los punzones para comprimir, se recomiendan los siguientes tamaños:

Diámetro de la tableta	Malla sugerida
Menores de 3/16"	20
De 7/32" a 5/16"	16
De 11/32" a 13/32"	14
De 7/16" y mayores	12

En esta operación debe evitarse la formación excesiva de finos. Para pequeñas cantidades de granulación, pueden usarse tamices manuales y el material se hace atravesar con la ayuda de espátulas de acero inoxidable.

**i) Lubricación:** Esta operación se refiere al mezclado del granulado con los desintegrantes y los lubricantes, para mejorar la fluidez y minimizar la adhesión a las piezas de la máquina de comprimir y garantizar la desintegración de la tableta. Tanto los desintegrantes como los lubricantes se tamizan previamente, de preferencia, por la misma malla de la etapa anterior o por una más fina si es posible, para incrementar el poder cubriente del lubricante, así como para disgregar los terrones de éstos.

En esta etapa es conveniente utilizar mezcladores de doble cono o en V, los de tambor rueda o los rotacubos, ya que estos carecen de agitador interior y se evita moler el granulado. El tiempo de mezclado es muy crítico, es recomendado que no exceda los 10 minutos, ya que un sobremezclado produce efectos negativos en la desintegración y disolución de las tabletas.

Nancy Espinosa Martínez

**j) Compresión:** Finalmente las tabletas son obtenidas por compresión entre dos punzones y una matriz. En todas las máquinas automáticas, el proceso de compresión tiene el siguiente fundamento: el punzón inferior se requiere en el interior de la matriz, regulando la capacidad de llenado de la matriz y por ende el peso final de la tableta y el punzón superior efectúa la compresión propiamente dicha, de su potencia depende el grosor, la dureza y el lustre de las tabletas.

Existen dos tipos de máquinas que pueden compactar los gránulos: las de impacto o excéntricas, en las cuales, la presión de compactación se hace desde el punzón superior, mientras que el inferior lo soporta conjuntamente con el granulado y al final el punzón inferior expulsa la tableta formada; y las rotativas en las que el esfuerzo de compresión es compartido por ambos punzones; estas últimas son las más utilizadas en la actualidad por su mayor rendimiento.

La selección del tamaño del punzón es acorde al peso final de la tableta y de la compresibilidad del granulado; se puede hacer esta selección en función de la siguiente guía:

Diámetro del punzón (mm)	Masa de la tableta (mg)
5	50-70
6	70-120
7	220-310
8	400-500
14	500-750
18	800-1500

#### 4. Ventajas de la granulación vía húmeda

- a) Una gran variedad de fármacos puede ser procesada por esta vía.
- b) Permite la adición de algunos componentes líquidos.
- c) Uniformidad de contenido aceptable.
- d) Aumento en la cohesividad de las partículas.
- e) Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos.
- f) Se puede favorecer la disolución de un fármaco hidrofóbico.

#### 5. Desventajas de la granulación vía húmeda

- a) Un gran número de etapas en el proceso.
- b) Costo elevado por el empleo de muchos componentes, mucho espacio, personal y equipo.
- c) No pueden emplearse fármacos sensibles al calor y a la humedad.

### C. COMPACTACIÓN DEL POLVO

#### 1. Definición de Compresión

La compresión es la etapa en la cual se transforma el granulado a la forma de tableta o comprimido.

#### 2. Fases del proceso de Compactación

El proceso de compactación del polvo tiene diferentes fases identificables.

**a) Consolidación:** Cuando los polvos se comprimen (se reduce su volumen), el primer fenómeno es una consolidación de los polvos. Durante esta fase de consolidación las partículas del polvo adoptan

Nancy Espinosa Martínez

un orden de empaque más eficiente.

**b) Fase de Deformación Elástica o Reversible:** Si durante esta fase la fuerza se eliminara, el polvo podría retornar por completo y de manera eficiente a la forma de empaque.

**c) Fase Plástica o de formación irreversible del lecho del polvo:** Esta es la fase del proceso de compactación que es la más crítica para la formación de la tableta o comprimido. Si se aplica demasiada fuerza al polvo, se producen fracturas por fragilidad. Si la fuerza se aplica con rapidez durante la relajación de la fuerza pueden desaparecer desuniones o fracturas.

## D. COBERTURA DE TABLETAS POR PELÍCULA

### 1. Descripción del recubrimiento por película

El proceso de recubrimiento consiste en depositar una película delgada, pero uniforme en la superficie del sustrato, la flexibilidad lograda permite considerar otros sustratos más. Las coberturas se aplican de manera continua a un lecho móvil, en general con una técnica de rociado, aunque se utilizaran procesos de aplicación manual.

El proceso de recubrimiento por película permite un balance entre el control de adición del líquido recubridor y la velocidad de secado durante el proceso. Uniformidad en la distribución del líquido en la superficie del producto que va a ser recubierto. El procedimiento por película más utilizado es la técnica de atomización.

En el proceso de atomización, la mayor parte de la solución formadora de la película liberada en forma de gotas que conservan una buena fluidez para mejorar la superficie del producto que será

---

---

Nancy Espinosa Martínez

recubierto, la solución es esparcida hasta obtener la película sobre la superficie del material a recubrir.

La alta adhesividad de la solución recubridora se debe en parte a que las gotas del líquido recubridor secan casi inmediatamente al momento de hacer el contacto con la superficie del sustrato. Si esto no ocurriera, se pegan los sustratos unos a otros o bien aparecen picados. Por este motivo es necesario hacer un balance correcto entre la velocidad del líquido recubridor y del proceso de secado.

## 2. Excipientes utilizados en el recubrimiento por película

Los componentes de toda formulación de película para cobertura consisten de un polímero, plastificante, de un colorante y un solvente o vehículo.

**a) Polímero:** Las propiedades ideales para un polímero son: solubilidad a una amplia gama de sistemas solventes para dar la flexibilidad en la formulación, capacidad de producir coberturas con propiedades mecánicas adecuadas y solubilidad apropiada en líquidos gastrointestinales, para no comprometer la biodisponibilidad del fármaco.

Los éteres de celulosa, son los polímeros preferibles para la cobertura con película, los más utilizados son la hidroxipropil-metilcelulosa y los sustitutos adecuados son hidroxipropilcelulosa, que puede producir revestimientos algo más adherentes y metilcelulosa que retarda un poco la liberación. Las alternativas a los éteres de metilcelulosa son los acrílicos (copolímeros de metacrilato y de metilmetacrilato). Los sistemas alternativos utilizan dispersiones acuosas de polímeros solubles en agua, estos se combinan con soluciones acuosas de polímeros hidrosolubles para favorecer la liberación rápida de la droga.

---

---

Nancy Espinosa Martínez

Una de las características de los polímeros utilizados es que la temperatura se ve disminuida, se alcanza un punto conocido como temperatura de transición vítrea, debajo de la cual hay cese crítico de movimiento molecular. En esas condiciones el polímero exhibe muchas de las propiedades de los cristales orgánicos incluyendo tenacidad, dureza y fragilidad. Por esta razón, la temperatura de transición vítrea es descrita como una temperatura debajo de la cual el polímero es frágil y flexible. Para modificar esta propiedad del polímero se requiere el uso de plastificantes.

**b) Plastificante:** Los plastificantes son sustancias de bajo peso molecular, de baja volatilidad, la cuál aumenta la flexibilidad de las macromoléculas, produciendo películas que son suaves, más flexibles y a menudo resistentes con un subsiguiente mejoramiento en su resistencia a la tensión mecánica. Los plastificantes abaten la temperatura de transición vítrea, imparten flexibilidad, reducen el riesgo de agrietamiento de la película y mejoran la adherencia del sustrato.

El plastificante debe tener un alto grado de compatibilidad con el polímero y ser retenido de manera permanente por la película para que las propiedades de la cobertura se mantengan constantes durante el almacenamiento. Entre los plastificantes típicos está la glicerina, el propilenglicol, ésteres de citrato, ésteres de ftalato, monoglicerido acetilado y el polietilenglicol.

**c) Colorante:** Los colorantes se utilizan para resaltar el aspecto del producto y facilitar su identificación. Mejoran ciertas propiedades físicas de la cobertura. Los colorantes pueden clasificarse en tinturas hidrosolubles o pigmentos insolubles. Las tinturas hidrosolubles no se usan en películas basadas en solventes orgánicos. Los solventes pigmentos en particular las lacas de aluminio, brindan el medio más útil para colorear sistemas de cobertura con película. Los pigmentos se prefieren porque es improbable que interfieran con la biodisponibilidad como sucede con algunas tinturas hidrosolubles.

Nancy Espinosa Martínez

Ayudan a reducir la permeabilidad de la cubierta a la humedad y tienden a ser más estables a la luz. Las características que debe cumplir un colorante ideal son: tener un alto poder de tintura; ser química y fisiológicamente inerte (no debe interactuar con los componentes de la formulación) y ser físicamente estable.

**d) Solventes:** Los solventes principales utilizados en la cobertura con película pertenecen a alguna de estas clases: alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos clorados y agua. Los solventes facilitan el revestimiento a la superficie del sustrato. Se requiere una óptima interacción entre el polímero y el solvente para reducir una fuerza cohesiva máxima, obteniendo así, mejores propiedades mecánicas.

Una función importante de los sistemas solventes, es asegurar un depósito controlado del polímero en la superficie del sustrato para lograr una película cohesiva y coherente.

### 3. Puntos a considerar en el recubrimiento por película

- a) La velocidad del bombo es de 24 a 29 rpm en el caso de un bombo grande y en un pequeño es de 35 a 40 rpm.
- b) Si la aplicación es mediante un sistema manual, la salida de la pistola debe estar a una distancia promedio de 30 cm de los núcleos.
- c) Poca cantidad de solución de recubrimiento provoca irregularidades en la capa por no mojar homogéneamente a los núcleos.
- d) La adición excesiva de solución provoca que los núcleos se peguen entre sí.
- e) Cuando los núcleos no ruedan sino solo se deslizan, no se logra una capa homogénea.
- f) Demasiado tiempo de secado con el bombo provoca el desgaste del núcleo.

#### 4. Ventajas del recubrimiento por película

1. -Reducción sustancial del peso en comparación con el grageado convencional.
2. -Es un proceso más rápido.
3. -El recubrimiento es más resistente.
4. -Gran flexibilidad en la optimización de formulaciones como un resultado de la disponibilidad de un amplio rango de materiales para recubrir.
5. -Es un proceso simplificado que facilita la automatización del mismo y que no depende del operador.
6. -Disponibilidad de ser aplicado a una gran variedad de productos farmacéuticos.
7. -Permite apreciar el núcleo al aplicar recubrimientos incoloros.
8. -Mayor eficiencia y rendimiento del proceso.

#### 5. Desventajas del recubrimiento por película

1. -Empleo de solventes orgánicos que ocasionan peligros de toxicidad, inflamación, contaminación y el costo relativo al uso de estos solventes.
2. -No se corrigen las imperfecciones del núcleo
3. -Inversión inicial alta.

#### 6. Problemas durante el grageado por película

Los problemas durante el grageado se tienen por una mala aplicación de la solución de recubrimiento, deficiente secado por aspersión, ya sea por irregularidad del tamaño de gota durante la aplicación, a un defectuoso patrón de aspersión que sobremeje las grageas o por el contrario no las recubra lo suficiente. Y los problemas que se pueden presentar son:

**a) Laminado:** Surge cuando las capas no ha tenido una suficiente adhesividad entre sí; es decir falta



Nancy Espinosa Martínez

de secado.

- b) **Transpirado:** Las grageas están muy húmedas y al contacto se desprenden.
- c) **Moteado:** Manchas en la superficie.
- d) **Pegado:** Grageas adheridas unas a otras.
- e) **Piel de Naranja:** La gragea tiene aspecto rugoso, se debe a que durante la aspersión la pistola está demasiado lejos del lecho, por lo que la gotita llega como una mezcla de gotita.
- f) **Gragea Rota:** Se debe a la baja dureza del núcleo.
- g) **Deformaciones:** Grageas irregulares.
- h) **Despostillado:** Grageas rotas
- i) **Desintegración:** Mayor a la especificada.

## E. DEFINICIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO Y SUS CARACTERÍSTICAS

### 1. Definición del principio activo

El principio activo es una sustancia de cualquier origen natural, sintético o biotecnológico que tenga actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o biológicas; que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleado como medicamento.

### 2. Nombre químico del principio activo

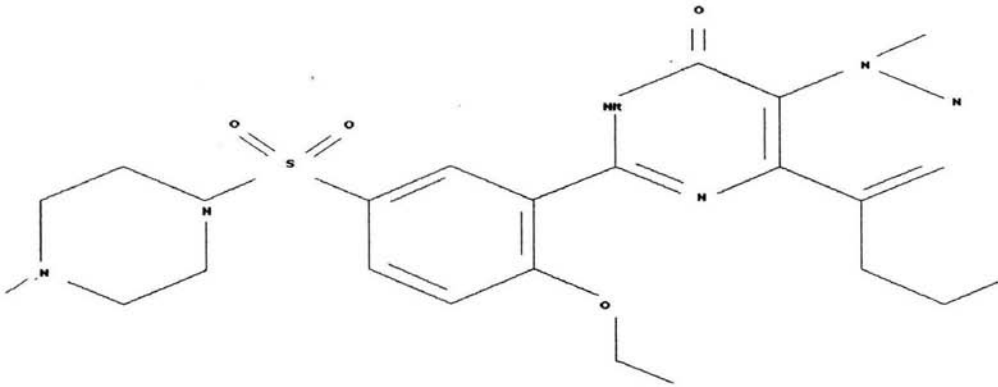
Citrato de 1 - [ [ 3 - ( 6, 7 - dihidro - 1 - metil - 7 - oxo - 3 - propil - 1 H - pirazol [ 4, 3 - d ] pirimidin - 5 - il ) 4 - etoxifenil ] sulfanil ] - 4 - metil piperacína.

### 3. Fórmula química condensada

$C_{22} H_{30} O_4 N_6 S$ .  $C_6 H_8 O_7$  ó  $C_{28} H_{38} O_{11} N_6 S$ .

Nancy Espinosa Martínez

#### 4. Fórmula química desarrollada



#### 5. Masa Molecular:

666.0 g/mol

#### 6. Descripción:

Polvo blanco o blanquecino.

#### 7. Solubilidad:

Ligeramente soluble en metanol (pesar 100 mg disolver en 100 ml de metanol).

#### 8. Rango de fusión:

Entre 182 °C - 196 °C. Determinarlo en la porción seca de la muestra.

#### 9. Contenido de ácido cítrico:

Entre 28 % y 30 % en base seca.

Nancy Espinosa Martínez

## **F. FARMACODINAMIA**

### **1. Propiedades farmacodinámicas**

La sal Sildenafil Citrato es un inhibidor selectivo del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) específico para la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

### **2. Mecanismo de acción**

El mecanismo fisiológico responsable de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual, activa a la enzima guanilato ciclasa, lo que da lugar a concentraciones mayores de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) ocasionando la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso, favoreciendo el flujo de sangre.

El Sildenafil no ejerce un efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado, sino que aumenta el efecto del óxido nítrico (NO) al inhibir a la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la cual es responsable de la degradación del GMPc en el cuerpo cavernoso. Desarrollando el estímulo sexual ocasiona la liberación local del óxido nítrico y la Inhibición de la PDE5 por acción de Sildenafil, ocasiona un aumento en las concentraciones de GMPc en el cuerpo cavernoso, resultando en relajación del músculo liso y aumento del flujo sanguíneo al cuerpo cavernoso.

A las dosis recomendadas, Sildenafil no tiene efectos en ausencia de estimulación sexual. Estudios in vitro han demostrado que Sildenafil es selectivo para la PDE5. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas, aproximadamente 4,000 veces mayor para la PDE5 en comparación con la PDE es importante, debido a que la PDE participa en el control de la contractilidad cardíaca.

---

---

Nancy Espinosa Martínez

Se observaron diferencias leves y transitorias en las pruebas de discriminación de los colores (azul/verde) en algunos sujetos, utilizando la prueba de tintes de Farnsworth-Munsell 100, a los 60 minutos de tomar una dosis de 100 mg, sin observarse evidencia de efectos 120 minutos después de tomar el medicamento. El mecanismo postulado para este cambio en la discriminación del color se relaciona con la inhibición de la PDE6, que esta implicada en la cascada de fototransducción de la retina. Sildenafil carece de efectos sobre estudios de agudeza visual, sensibilidad de contrastes, electroretinogramas, presión intraocular o pupilometría.

Estudios clínicos: La administración de dosis únicas de Sildenafil por vía oral, hasta de 100 mg, no ocasionó cambios clínicos de importancia en los estudios de ECG en voluntarios sanos del sexo masculino. Después de administrar una dosis de 100 mg por vía oral, el promedio de la disminución máxima de la presión arterial sistólica en decúbito dorsal fue de 8.4 mm HG. La Arterial diastólica fue de 5.5 mm HG.

## **G. FARMACOCINETICA**

### **1. Propiedades Farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de Sildenafil son proporcionales con la dosis. Se elimina principalmente por metabolismo hepático (principalmente el citocromo P450 3A4) y se convierte a un metabolito activo con propiedades similares al medicamento original, Sildenafil.

### **2. Absorción**

Se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral, con biodisponibilidad absoluta aproximadamente del 40% (límites de 25 a 63%). Las concentraciones plasmáticas máximas

---

---

Nancy Espinosa Martínez

se alcanzan al cabo de 30 a 120 minutos (promedio de 60 minutos) de la administración del medicamento por vía oral en ayunas. Cuando se toma Sildenafil simultáneamente con una comida rica en grasas, disminuye la tasa de absorción, con un retardo promedio de 60 minutos en el  $t_{máx}$  y disminución en promedio del 29 % en la  $C_{máx}$ .

### 3. Distribución

El promedio del volumen de distribución de Sildenafil en estado de equilibrio ( $V_{ss}$ ) es de 105 l, demostrativo de su distribución a los tejidos. Sildenafil y su principal metabolito circulante, el N-desmetilo, se unen aproximadamente un 96% con las proteínas plasmáticas. La unión con las proteínas es independiente de las concentraciones totales del medicamento. Basándose en mediciones de Sildenafil en el semen de 90 minutos del 0.0002% (promedio 188mg) de la dosis administrada.

### 4. Metabolismo

Es depurado mayormente por las isoenzimas microsómicas hepáticas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía secundaria). El principal metabolito circulante resulta de la N-desmetilación del Sildenafil, el cual es posteriormente también metabolizado.

Este metabolito tiene un perfil de selectividad por PDE similar al Sildenafil y una potencia in vitro por PDE5 de aproximadamente un 50% del fármaco original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente del 40% de las observadas con Sildenafil. El metabolito N-desmetilo se metaboliza posteriormente con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas.

## 5. Eliminación

La depuración corporal total del Sildenafil es de 4l/h con una vida media de fase terminal de 3 a 5 horas. Después de la administración oral o intravenosa, Sildenafil es excretado en forma de metabolitos, principalmente en las heces (aproximadamente 80% de la dosis administrada por vía oral) y en menor grado en la orina (aproximadamente un 13% de la dosis administrada por vía oral).

## 6. Farmacocinética en grupos de pacientes especiales

a) Pacientes ancianos de edad avanzada.

Contraindicaciones: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la tableta. Sildenafil potencia los efectos hipertensores de los nitratos usados en forma aguda o crónica, por lo que está contraindicada su administración concomitante en pacientes bajo tratamiento regular o intermitente con donadores del óxido nítrico, nitratos o nitritos orgánicos en cualquiera de sus formas (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

**Precauciones Generales:** Advertencias y precauciones para su uso: debe realizarse una historia clínica minuciosa y hacerse un examen físico completo para diagnosticar la disfunción eréctil. La actividad sexual se asocia con un cierto grado de riesgo cardíaco, por lo que antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, los médicos deben evaluar el estado cardiovascular de sus pacientes.

Deben usarse con cautela en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con afecciones que puedan predisponerlos al priapismo (anemia drepanocítica, mieloma múltiple o leucemia).

---

---

Nancy Espinosa Martínez

No es recomendable el uso de medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres cuando no sea aconsejable practicar actividad sexual. No se han estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de Sildenafil con otras formas de tratamiento para la disfunción eréctil, por lo que no se recomiendan estas combinaciones. Sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio (un donador de óxido nítrico).

**b) Pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlceras pépticas activas:** en estos pacientes se debe administrar Sildenafil con cautela. Una minoría de pacientes con la afección hereditaria retinitis pigmentosa presenta trastornos genéticos de las fosfodiesterasas retinianas. No se dispone de información acerca de la seguridad en la administración de Sildenafil a estos pacientes, por lo que Sildenafil debe administrarse con cautela en estos.

#### H. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Los eventos adversos generalmente fueron transitorios y con intensidad de leve a moderada.

1. **Organismo en general:** Astenia, dolor, dolor abdominal, dorsalgia, infección, catarro.
2. **Cardiovasculares:** Vaso dilatación.
3. **Digestivos:** Diarrea, náuseas.
4. **Músculo-esquelético:** Artralgia, mialgia.
5. **Sistema nervioso:** Mareos, hipertensión, insomnio.
6. **Respiratorio:** Congestión nasal, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones de vías respiratorias, afecciones respiratorias.
7. **Piel y anexos:** Rash.
8. **Órganos de los sentidos:** Alteraciones de la visión (leves y transitorias, relacionadas con

---

---

Nancy Espinosa Martínez

coloración de la visión, pero también aumento en la sensibilidad a la luz o visión borrosa), conjuntivitis.

Urogenital: Infecciones de vías urinarias, alteraciones prostáticas. Con la administración de dosis mayores a las recomendadas, los eventos adversos fueron similares a los mencionados anteriormente, pero en general con mayor frecuencia.

En los estudios post-comercialización se han reportado casos de erección persistente y/o priapismo.

## **I. Interacciones medicamentosas y de otro género:**

### **1. Interacciones de otros fármacos sobre Sildenafil**

El metabolismo de Sildenafil es mediado principalmente por las isoformas 3A4 (ruta principal) y 2C9 (ruta secundaria) del citocromo P-450 (CYP). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas tal vez reduzcan la depuración del Sildenafil.

Los estudios de farmacocinética de población de los datos obtenidos de estudios clínicos, demostraron reducción en la depuración de Sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores de CYP 3A4 (como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). La cimetidina (800 mg), un inhibidor no específico de CYP, causó un aumento del 56% en las concentraciones plasmáticas del Sildenafil, cuando se administró concomitantemente con Sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos.

Una dosis de 100 mg de Sildenafil concomitante con eritromicina, es inhibidor específico de la CYP 3A4, en estado estable (500 mg, dos veces al día, durante 5 días), se tiene una elevación del 182% en la exposición sistemática a Sildenafil. La administración concomitante del saquinavir, inhibidor de la proteasa del HIV, también inhibidor de la CYP 3A4, en estado estable (1,200 mg, tres



---

---

Nancy Espinosa Martínez

veces al día) con Sildenafil (dosis única de 100 mg), dio lugar a una elevación del 140% en la  $C_{max}$  de Sildenafil y del 210% en el ABC. Sildenafil no tuvo efectos en las características farmacocinéticas de saquinavir (véase Dosis y vía de administración).

La administración concomitante de ritonavir, inhibidor de la proteasa del HIV, potente inhibidor de P450, en estado estable (400 mg, dos veces al día) con Sildenafil (dosis de 100 mg única), produjo un incremento del 300% (4 veces) en la  $C_{max}$  y de 1,000% (11 veces) del ABC de Sildenafil plasmática. A las 24 horas, las concentraciones plasmáticas de Sildenafil fueron aproximadamente 200 mg/ml, en comparación con aproximadamente 5 mg/ml cuando se administró Sildenafil solo. La administración de antiácidos en dosis únicas (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio), no modificó la biodisponibilidad de Sildenafil.

## **2. Interacciones de Sildenafil sobre otros fármacos:**

**a) Estudios in Vitro:** Sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 ( $C_{150} > 150 \mu M$ ). Considerando las concentraciones plasmáticas máximas de Sildenafil de aproximadamente 1  $\mu M$  después de la administración de las dosis recomendadas, es improbable que Sildenafil modifique la depuración de sustratos de estas isoenzimas.

**b) Estudios in Vivo:** Sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos usados en forma aguda o crónica. Está contraindicado el uso de Sildenafil simultáneamente con donadores del óxido nítrico, nitratos o nitritos orgánicos en cualquiera de sus formas, regular o intermitentemente.

No se demostraron interacciones significativas con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), las cuales son metabolizadas por el CYP 2C9. Sildenafil (100 mg) no afectó la farmacocinética en

---

---

Nancy Espinosa Martínez

estado estable de los inhibidores de la proteasa del HIV, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos de la CYP 3A4. Sildenafil (50 mg) no potenció el aumento en el tiempo de sangrado causado por el ácido acetilsalicílico (150 mg). Sildenafil (50 mg) no potenció el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos con concentraciones sanguíneas máximas de alcohol del 0.08% (80 mg/dl).

No se observaron interacciones cuando se administró Sildenafil (100 mg) concomitantemente con amlodipina a pacientes hipertensos. El promedio de la reducción adicional en la presión arterial sanguínea en posición supina fue de 8 mm Hg para la presión sistólica y de 7 mm Hg en la diastólica. Diferencias en el perfil de efectos secundarios, en pacientes que tomaban Sildenafil con y sin medicamentos antihipertensivos.

### **3. Precauciones en Relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad**

Sildenafil no muestra evidencia de potencial mutagénico o carcinogénico alguno. No se observaron efectos teratogénicos, alteraciones en la fertilidad ni efectos adversos sobre el desarrollo peri o postnatal, durante el curso de estudios sobre la reproducción en ratas y conejos después de la administración oral de Sildenafil. No hubo efectos sobre la motilidad o morfología de los espermatozoides después de la administración de dosis únicas de 100 mg de Sildenafil por vía oral a voluntarios sanos.

**Uso en adultos:** Es de 50 mg, tomados según sea necesario, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. En la base a la eficiencia y tolerancia, la dosis máxima recomendada puede aumentarse a 100 mg o disminuirse a 25 mg. La frecuencia posológica máxima recomendada es una vez al día. No está indicado para uso en menores de 18 años.

Nancy Espinosa Martínez

#### **4. Manifestaciones por sobre dosificación o ingesta accidental**

En casos de sobre dosificación, se deben tomar medidas generales de soporte, según sea necesario. No es de esperar que la diálisis renal acelere la depuración ya que Sildenafil tiene gran afinidad por las proteínas plasmáticas y no se elimina en la orina.

#### **5. Recomendaciones sobre almacenamiento**

Consérvese en lugar fresco y seco.

#### **6. Leyendas de protección**

Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

### **J. VALIDACIÓN DEL METODO ANALÍTICO PARA DISOLUCIÓN Y VALORACIÓN**

#### **1. Definición de validación**

La validación es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y atributos de calidad establecidos.

#### **2. Parámetros a evaluar:**

- a) linealidad del sistema
- b) linealidad del método
- c) precisión
- d) exactitud
- e) especificidad
- f) reproducibilidad

---

---

Nancy Espinosa Martínez

## K. ESTABILIDAD ACELERADA

### 1. Definición de Estabilidad acelerada

La estabilidad acelerada son los estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento (humedad, temperatura, luz, etc.).

### 2. Condiciones Específicas para evaluar estabilidad acelerada para formas farmacéuticas sólidas

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40 ° C $\pm$ 2° C Con 75% + 5% humedad relativa	30, 60 y 90 días
30 ° C $\pm$ 2° C temperatura y/o humedad ambiente	Inicial y 90 días

## II.- METODOLOGÍA

### A. ESPECIFICACIONES Y MÉTODO DEL PRINCIPIO ACTIVO

#### 1. Descripción

ESPECIFICACIÓN: Polvo blanco o blanquecino.

#### 2. Solubilidad

ESPECIFICACIÓN: Ligeramente soluble en metanol.

MÉTODO: Pesar 100 mg de Sildenafil Citrato y disolver en 100 ml de metanol.

#### 3. Pérdida por secado

ESPECIFICACIÓN: Máximo 1.0 % p/p.

MÉTODO: Determinarlo en 1 g de la muestra y secar a 105 °C durante 3 horas.

#### 4. Identificación

ESPECIFICACIÓN: El espectro de absorción de luz en el rango de 220 nm a 350 nm exhibe un máximo alrededor de 292 nm.

MÉTODO: Por U.V. pesar analíticamente alrededor de 100 mg de la muestra en un matraz volumétrico de 100 ml. Disolver y aforar con metanol. Posteriormente disolver 1 ml de esta solución a 100 ml con metanol. Usar metanol como blanco.

#### 5. Residuo de ignición

ESPECIFICACIÓN: Máximo 0.2 % p/p.

MÉTODO: Pesar analíticamente 1g de muestra en un crisol previamente llevado a peso

---

---

Nancy Espinosa Martínez

constante en la mufla. Con mechero de gas calentar el crisol, al principio suavemente y luego cada vez con mayor intensidad, hasta lograr la combustión total de la muestra, esta operación debe efectuarse en campana para gases. Enfriar, humedecer el residuo con 1 ml de ácido sulfúrico concentrado.

Calentar suavemente hasta lograr el desprendimiento de vapores blancos y luego con más intensidad, cuidando que no haya proyecciones del material al exterior del crisol, una vez que cese el desprendimiento de vapores blancos. Calentar 5 minutos más. Trasladar el crisol a la mufla y calcinar a  $800\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}$  enfriar. Si la cantidad de residuo así obtenido, excede del límite especificado volver a humedecer con ácido sulfúrico y repetir el procedimiento hasta peso constante.

#### **6. Metales pesados:**

ESPECIFICACIÓN: Máximo 0.002%

MÉTODO: Determinar el residuo obtenido de la prueba de residuo de ignición, agregar 4 ml de ácido clorhídrico 6 M, tapar y digerir en un baño de vapor durante 15 minutos, destapar y evaporar lentamente hasta sequedad. Humedecer el residuo con 1 gota de ácido clorhídrico, agregar 10 ml de agua caliente y digerir durante 2 minutos.

Agregar gota a gota solución 6 M de hidróxido de amonio hasta que la solución esté alcalina al papel tornasol. Diluir con agua a 25 ml y ajustar el pH entre 3.0 y 4.0 con solución 1 M de ácido acético, enjuagar el crisol y el filtro con 10 ml agua, combinar el filtrado y el lavado, diluir con agua hasta 40 ml y mezclar.

A cada uno de los tubos que contiene a preparación de referencia y la preparación de la

---

---

Nancy Espinosa Martínez

muestra respectivamente adicionar 10 ml de SR de sulfuro de hidrógeno recién preparada, mezclar, dejar reposar durante 5 minutos y hacer la comparación observando los tubos hacia abajo sobre una superficie blanca. El color de la solución de la muestra no debe ser más oscuro que el color de la solución de referencia.

### 7. Contenido de ácido cítrico

MÉTODO: Pesar analíticamente alrededor de 100 mg de la muestra y disolver aproximadamente en 50 ml de metanol. Titular esta solución y un blanco usando fenolftaleína como indicador con hidróxido de sodio 0.1 N.

#### Cálculo:

$$\% \text{ ácido cítrico: } \frac{(T_m - T_b) \times F_m \text{ NaOH } 0.1 \text{ M} \times 0.0064 \times 100 \times 100}{P_m \text{ ( g )} \times ( 100 - \% \text{ Pps de la muestra )}.$$

Donde:

T <sub>m</sub>	=	Título de la muestra
T <sub>b</sub>	=	Título del blanco
P <sub>m</sub>	=	Peso de la muestra
Pps	=	Pérdida por secado
F <sub>m</sub>	=	Factor de molaridad

### 8. Pureza cromatográfica:

ESPECIFICACIÓN: Las impurezas totales no deben ser superiores a 1.0 %, y ninguna impureza debe ser superior al 0.5 %.

---

---

Nancy Espinosa Martínez

#### MÉTODO:

**a) Preparación de la fase móvil:** Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de agua; acetonitrilo; Metanol; trietilamina ( 450 : 150 : 400 : 1 ). Ajustar el pH de la fase móvil a  $3.0 \pm 0.1$  con ácido ortofosfórico diluido.

**b) Sistema cromatográfico:**

Columna 0.25 m x 4.6 mm empacada con L1 ( Preferentemente columna Inertsil C<sub>18</sub> ).

Longitud de onda de detección 220 nm

Velocidad de flujo : Alrededor 1 ml/min.

Volumen de inyección 20 ul

**c) Preparación de la solución de prueba:** Pesar analíticamente 25 mg de muestra para analizar en un matraz volumétrico de 50 ml. Disolver y aforar con fase móvil.

**d) Preparación de la solución estándar:** Subsecuentemente diluir 10 ml de la solución anterior en un matraz de 50 ml con fase móvil.

**e) Preparación de la solución ácido cítrico:** Pesar 25 mg de estándar de ácido cítrico y depositarlo en un matraz volumétrico de 50 ml. Disolver y diluir a volumen con fase móvil. Posteriormente diluir 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml con fase móvil. Inyectar por separado en el cromatógrafo 20 ul de cada una de las soluciones de prueba y de ácido cítrico. Registrar el cromatograma de la muestra cuando menos durante 7 veces el tiempo de retención del pico principal. Medir las respuestas de todos los picos distintos a los de Sildenafil Citrato y a los del ácido cítrico en el cromatograma de la solución de prueba.



---

---

Nancy Espinosa Martínez

La suma, de todas las áreas de todos los picos con excepción de los picos principales de Sildenafil Citrato y del ácido cítrico no deberá exceder al área de la solución de referencia (2.0 %). No tomar en cuenta cualquier pico con un área menor a 0.01 veces (0.02 %) a la del pico obtenido con el cromatograma de la solución de referencia.

**Cálculo :**

$$\% \text{ impurezas} = \frac{\text{Área de todos los picos excepto del CS y AC}}{\text{Respuesta de todos los picos incluyendo CS y AC}}$$

Donde:

CS = Citrato de Sildenafil

AC = Ácido Cítrico

**9. Punto de fusión**

ESPECIFICACIÓN: entre 182 °C y 196 °C.

Nancy Espinosa Martínez

**B. PREFORMULACIÓN****1. Preparación de la fórmula**

COMPONENTES DE LA FÓRMULA	CANTIDAD POR TABLETA
Sildenafil Citrato	70.0 mg
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	47.5 mg
Lactosa USP	60.0 mg
Fosfato di básico de calcio	80.0 mg
Glicolato de almidón sódico	11.0 mg
Talco	2.5 mg
Estearato de magnesio	2.5 mg
Agua Purificada*	0.092 ml
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200)	1.5 mg
Opadryl III blanco Y-30-18037	8.25 mg
Opadryl claro YF-1-7006	2.75 mg
Agua Purificada*	83.0 mg

Peso total 286 mg

**2. Proceso de Fabricación**

1. -Tamizar los siguientes excipientes a través de malla No. 50

\*Sildenafil Citrato

\*Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)

\*Lactosa USP Malla 200

2. -Después de tamizar, mezclar los polvos por 15 minutos para obtener una mezcla homogénea.

---

---

Nancy Espinosa Martínez

3. -Humectar los polvos con agua purificada, a una temperatura de 20 - 25 °C y continuar mezclando hasta obtener una masa de consistencia adecuada.
4. -Pasar la masa a través de una malla No. 8.
5. -Secar el granulado a una temperatura de 50 °C, hasta obtener una humedad de 3 -5%.
6. -Tamizar el granulado seco por malla No. 24.
7. -Pasar por malla No. 50 el glicolato de almidón sódico, talco, estearato de magnesio, fosfato di básico de calcio y dióxido de silicio coloidal (aerosil 200).
8. -Mezclar el granulado del paso No. 6 y No. 7 hasta obtener una mezcla homogénea.
9. -Proceder a tabletear con punzón No. 7.
10. -Recubrir las tabletas con una suspensión preparada con Opadryl III blanco Y-30-18037 y agua purificada con pistola de aspersión.
11. -Una vez terminada la aplicación del recubrimiento proceder a la aplicación de la solución de brillo con Opadryl claro.
12. -Dejar secar las grageas.
13. -Depositarlas en un recipiente identificado.
14. -Solicitar análisis de grageas a granel como producto terminado.

### 3. Lote piloto

Una vez teniendo la fórmula, se procede a elaborar la fabricación del medicamento por el procedimiento representativo y que simule a aquel que será utilizado en la rutina de producción a escala para su comercialización. Se fabricarán de 3 lotes piloto de 2000 tabletas cada uno.

---

---

Nancy Espinosa Martínez

#### **4. Maquinaria y equipo**

##### **a) Tableteadora**

MODELO 513-1

MARCA Stock

SERIE T-42644-2

CAPACIDAD 97,000 tabletas por hora

VOLT 220

NO. DE PUNZONES 27

PISTOLA DE ASPERSIÓN

##### **b) Bomba Peristáltica**

MODELO OS 5

MARCA Watson/Marlow

SERIE 4060085

CAPACIDAD Variable

VOLT 127

#### **C. GRAGEAS A GRANEL COMO PRODUCTO TERMINADO**

##### **1. Descripción**

ESPECIFICACIÓN: Tableta de forma cóncava color blanco, homogénea, libre de fracturas e imperfecciones.

---

---

Nancy Espinosa Martínez

## 2. Ensayo de Identidad

Proceder como en la valoración. El espectro de absorción exhibe un máximo a 293 nm en el rango de 220 a 350 nm.

## 3. Peso Promedio

ESPECIFICACIÓN: 286.0 mg  $\pm$  5%

95% - 105%

## 4. Variación de Peso

ESPECIFICACIÓN: 271.7 mg - 300.3 mg

95% - 105%

DER  $\leq$  6%

## 5. Tiempo de Desintegración

ESPECIFICACIÓN: No más de 15 minutos a 37°C  $\pm$  2°C

## 6. Medidas

Diámetro: 9.7 mm  $\pm$  0.4 mm

Espesor: 4.0 mm  $\pm$  0.4 mm

## 7. Cuenta microbiana

ESPECIFICACIÓN: No más de 100 UFC/g y ausencia de patógenos.

---



---

Nancy Espinosa Martínez

### 8. Uniformidad de contenido

ESPECIFICACIÓN: de 85% a 115%

MÉTODO:

**a) Solución de referencia:** Pesar una cantidad de Sildenafil Citrato equivalente a 50 mg de Sildenafil, transferir a un matraz volumétrico de 200 ml, disolver y aforar con metanol y mezclar. Pasar una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con metanol y mezclar. Esta solución contiene 12.5 mcg/ml de Sildenafil.

**b) Solución de la muestra:** Pesar 10 tabletas y depositar cada una en un matraz volumétrico de 200 ml, agregar 150 mL de metanol y someter a ultrasonido. Aforar con metanol, filtrar a través de papel Whatman No.1. Diluir 5 ml del filtrado en un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol. Medir la absorbancia de la muestra y del estándar a 293 nm usando metanol como blanco de ajuste.

#### Cálculos:

$$\text{Conc. en \%} = \frac{\text{ABM} \times \text{PST (mg)} \times 5 \times 200 \times 100 \times 474 \times \text{PP(mg)} \times \text{POTST}}{\text{ABST} \times 200 \times 100 \times \text{PM (mg)} \times 5 \times 666.13}$$

Donde:

ABST =	Absorbancia del estándar
ABM =	Absorbancia de la muestra
PST =	Peso del estándar en mg
PM =	Peso de la muestra en mg
PP =	Peso promedio
POTST =	Potencia del estándar en porciento.

## D. MÉTODO ANALÍTICO PROPUESTO PARA VALORACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO DE SILDENAFIL CITRATO GRAGEAS

### Valoración

#### a) Preparación del estándar:

Pesar con exactitud una cantidad de Sildenafil Citrato equivalente a 50 mg de Sildenafil, transferir a un matraz volumétrico de 200 ml, disolver y aforar con metanol y mezclar. Tomar una alícuota de 5 ml y transferirla a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir y aforar con metanol y mezclar. Esta solución contiene 12.5 mcg/ ml de Sildenafil.

#### b) Preparación de la muestra:

Pesar y pulverizar 20 grageas, pesar con exactitud una cantidad equivalente a 50 mg de Sildenafil, pasar a un matraz volumétrico de 200 mL y agregar 150 ml de metanol y disolver, aforar y mezclar. Filtrar a través de papel Whatman No. 1, descartar los primeros mililitros, tomar 5 ml del filtrado en un matraz volumétrico de 100 ml, aforar y mezclar con metanol. Medir la absorbancia de la muestra y del estándar a 293 nm usando metanol como blanco. Esta solución contiene 12.5 mcg/ml de Sildenafil.

#### Cálculos:

$$\text{Con. en \%} = \frac{\text{ABM} \times \text{PST (mg)} \times 5 \times 200 \times 100 \times 474 \times \text{PP(mg)} \times \text{POTST}}{\text{ABST} \times 200 \times 100 \times \text{P M (mg)} \times 5 \times 666.13}$$

Donde:

ABST = Absorbancia del estándar

---

---

Nancy Espinosa Martínez

ABM =	Absorbancia de la muestra
PST =	Peso del estándar en mg
PM =	Peso de la muestra en mg
PP =	Peso promedio
POTST =	Potencia del estándar en porciento.

## E. MÉTODO PROPUESTO PARA DISOLUCIÓN DE SILDENAFIL CITRATO GRAGEAS

### DISOLUCIÓN MGA 0291 (FEUM 7ª. Edición)

Aparato : 1 (canastillas)

Disolución: Q = 80%

Rpm: 100 rpm

Medio: ácido clorhídrico 0.01 M

Tiempo: 30 minutos

#### MÉTODO:

**a) Preparación del estándar:** Pesar 78.0 mg de Sref de Sildenafil Citrato equivalente a 55.5 mg de Sildenafil, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y aforar con ácido clorhídrico a 0.01 M y mezclar. Pasar una alícuota de 2 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar y mezclar con ácido clorhídrico 0.01 m. Esta solución contiene 11.1 mcg/ml de Sildenafil.

**b) Preparación de la muestra:** Seleccionar 6 tabletas y depositar cada una en cada vaso del disolutor, los cuales contienen 900 ml de ácido clorhídrico 0.01 M como medio de disolución, accionar el disolutor a 100 rpm durante 30 minutos. Filtrar inmediatamente una porción de esta solución, pasar una alícuota de 5 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 25 ml, llevar al aforo con



---



---

 Nancy Espinosa Martínez

medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene de 11.1mcg/ ml de Sildenafil. Obtener la absorbancia de la preparación del estándar y preparación de la muestra a la longitud de onda máxima de absorción a 293 nm, empleando celdas de 1 cm y ácido clorhídrico 0.01 m como blanco de ajuste.

**Cálculo:**

$$VST = \frac{AST}{\frac{PST \times 2 \times \text{titulo del estándar por unidad}}{100 \times 100}}$$

$$\text{miligramos de Sildenafil} = \frac{AM \times 474 \times PP}{\frac{PM \times 5 \times VST \times 666.13}{900 \times 25}}$$

Donde:

VST =	Valoración del estándar
AST =	Absorbancia del estándar
PST =	Peso del estándar en mg
AM =	Absorbancia de la muestra
474=	Peso molecular del Sildenafil
666.13 =	Peso molecular del Sildenafil Citrato
PP =	Peso promedio de las tabletas en miligramos
PM =	Peso de la muestra en mg

---

---

Nancy Espinosa Martínez

### Valoración de Citrato:

Disolver 300 mg de muestra en 40 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0.1 M. Adicionar unas gotas de rojo de metilo llevar a cabo la determinación para un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0.1 M es equivalente a 66.6 mg de Sildenafil Citrato.

### Cálculo:

$$\text{Mg Sildenafil Citrato} = \frac{\text{Título corregido} \times \text{Fm de HClO}_4 \times 0.0666 \times 100 \times 100}{\text{Peso de la muestra en (g)} \times (100 - \% \text{ PPS de la muestra})}$$

Donde:

Fm = Factor de molaridad

PPS = Pérdida por secado

## F. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA VALORACIÓN

### 1. Reactivos, Equipos y Material

#### a) Material

Matraces volumétricos de 200 mL

Matraces volumétricos de 100 mL

Matraces volumétricos de 50 mL

Matraces Erlenmeyer de 50 mL

Pipetas volumétricas de 10 mL

Pipetas volumétricas de 7 mL

---

---

Nancy Espinosa Martínez

Pipetas volumétricas de 6 mL

Pipetas volumétricas de 5 mL

Pipetas volumétricas de 4 mL

Pipetas volumétricas de 3 mL

Vasos de precipitados de 1000 ml

Vasos de precipitados de 250 ml

Embudos

Papel filtro Whatman No. 1

Barras magnéticas

#### **b) Reactivos**

Estándar primario de Sildenafil

Sildenafil Citrato Materia prima

Metanol

HCL diluido para ajustar pH

NaOH diluido para ajustar pH

Placebo (lactosa USP malla 200, celulosa microcristalina, fosfato di básico de calcio, talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, tioglicolato de almidón sódico, opradayl III blanco Y-30-18037, opradayl claro YS-1-7006)

Agua

#### **c) Equipos**

Balanza analítica

Parrilla magnética

---

---

Nancy Espinosa Martínez

Potenciómetro

Campana de extracción

Estufa 60° C

Refrigerador

Espectrofotómetro UV-VIS

EQUIPO: ESPECTROFOTÓMETRO DU 68

MARCA: BECKMAN

MODELO: HDS 3200112

SERIE XA 1110189

## **G. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DISOLUCIÓN**

### **1. Reactivos, Equipos y Material**

#### **a) Material**

Matraces volumétricos de 100 ml

Matraces volumétricos de 50 ml

Matraces volumétricos de 25 ml

Pipetas volumétricas de 8 ml

Pipetas volumétricas de 7 ml

Pipetas volumétricas de 6 ml

Pipetas volumétricas de 5 ml

Pipetas volumétricas de 4 ml

Pipetas volumétricas de 3 ml

Pipetas volumétricas de 2 ml

---

---

Nancy Espinosa Martínez

Vasos de precipitados de 1000 ml

Vasos de precipitados de 250 ml

Matraces Erlenmeyer de 50 ml

Embudos

Papel filtro Whatman No. 1

Barras magnéticas

#### **b) Reactivos**

Estándar primario de Sildenafil Citrato

Sildenafil Citrato materia prima

HCL 0.01 M

Placebo (lactosa USP malla 200, celulosa microcristalina, fosfato di básico de calcio, talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, tioglicolato de almidón sódico, opradayl III blanco Y-30-18037, opradayl claro YS-1-7006)

Agua

#### **C) Equipos**

Balanza analítica

Parrilla magnética

Potenciómetro

Campana de extracción

Estufa 60° C

Refrigerador

---



---

 Nancy Espinosa Martínez

EQUIPO: ESPECTROFOTÓMETRO DU 68

MARCA: BECKMAN

MODELO: HDS 3200112

SERIE XA 1110189

**H. PARÁMETROS A MEDIR EN LA VALIDACIÓN****1. Linealidad del sistema**

La linealidad de un sistema es la habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una ecuación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.

Se determina a partir de una curva de calibración (concentración vs. respuesta medida) utilizando cuando menos 5 diluciones preparadas a partir de una misma solución patrón y haciendo el análisis cuando menos por duplicado para cada dilución. El intervalo entre las concentraciones a analizar dependerá del propósito del método; deberá estar incluida la concentración seleccionada como 100 %.

**CRITERIOS DE ACEPTACIÓN**

Espectrofotométricos o Químicos	Titrimétricos o Cromatográficos
C.V. $\leq$ 1.5 %	C.V. $\leq$ 2.0 %
$R^2 \geq$ 0.98	$r^2 \geq$ 0.98
$R \geq$ 0.99	$r \geq$ 0.99

## 2. Linealidad del método

Se determina a partir de cuando menos tres diferentes cantidades de la sustancia de interés, cada uno de manera independiente, haciendo los análisis por lo menos por duplicado. El margen quedará de acuerdo a las especificaciones del producto, pero se recomienda hacerlo del 40 al 120 % sobre todo para productos nuevos ya que posteriormente este método será usado en la validación del proceso de fabricación.

Las concentraciones de materia prima deben ser las adecuadas para que, utilizando el método propuesto, las concentraciones de las soluciones finales a analizar estén dentro del intervalo de la linealidad del sistema, incluyendo siempre la correspondiente al 100 %.

### CRITERIO DE ACEPTACIÓN

\*Cantidad adicionada vs. cantidad recuperada:  $m \approx 1$ ,  $b \approx 0$ ,  $r^2 \geq 0.98$

\*Porcentos recuperados: los CV a cada nivel y los globales de todo el intervalo.

## 3. Precisión

Es el grado de concordancia de medidas individuales de un proceso. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar o del coeficiente de variación. Se determina por el análisis sextuplicado de una misma solución estándar correspondiente al 100 % establecido en la linealidad del sistema.

### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Espectrofotométricos o Químicos	Titrimétricos o Cromatográficos
C.V. $\leq$ 3%	C.V. $\leq$ 2%

#### 4. Exactitud

Es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestra a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia. Emplear en esta prueba los resultados obtenidos en linealidad del método de la concentración al 100 % siempre y cuando los porcentajes recuperados se calculen sobre la base de la cantidad adicionada. Esta prueba se realizará el mismo día de linealidad del método.

Se determinan de cuando menos 6 muestras de materia prima, de manera independiente, con la cantidad necesaria de la sustancia de interés para obtener la concentración del 100 %, utilizando el método propuesto. Haciendo el análisis en las mismas condiciones de operación y por el mismo analista.

#### CRITERIO DE ACEPTACIÓN

MÉTODOS:		
Cromatográficos	98 - 102 %	≤ 2 %
Titrimétricos	98 - 102 %	≤ 2 %
Químicos y espectrofotométricos	97 - 103 %	≤ 3 %

#### 5. Especificidad

Esta prueba se basa en barridos para determinar si existiera alguna interferencia de los excipientes al cuantificar la muestra o bien de alguna sustancia relacionada.



## 6. Reproducibilidad

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizada bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, equipos, días, en el mismo y/o en diferentes laboratorios). Se determina de una muestra homogénea del producto cercano al 100% de las concentraciones teóricas, analizada cuando menos por dos analistas en dos días diferentes y por triplicado.

### CRITERIO DE ACEPTACIÓN

ESPECIFICACIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
C.V.	$\leq 3.0\%$

## I. ESTABILIDAD ACELERADA

En la estabilidad acelerada se sigue el método propuesto para la valoración en las condiciones mencionadas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40 ° C $\pm$ 2° C Con 75% + 5% humedad relativa	30, 60 y 90 días
30 °C $\pm$ 2 °C temperatura y/o humedad ambiente	Inicial y 90 días

Nancy Espinosa Martínez

**III.- RESULTADOS****A. FORMULACIÓN**

COMPONENTES DE LA FORMULA	CANTIDAD POR TABLETA
Sildenafil Citrato	70.0 mg
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	47.5 mg
Lactosa USP	60.0 mg
Fosfato di básico de calcio	80.0 mg
Glicolato de almidón sódico	11.0 mg
Talco	2.5 mg
Estearato de magnesio	2.5 mg
Agua Purificada	0.092 ml
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200)	1.5 mg
Opadryl III blanco Y-30-18037	8.25 mg
Opadryl claro YF-1-7006	2.75 mg
Agua Purificada	83.0 mg

Peso total 286 mg

Cada gragea contiene:

Sildenafil Citrato equivalente a ..... 50 mg

de Sildenafil

Excipiente c. b. p. ....1 gragea

Cada gragea contiene Sildenafil Citrato equivalente a no menos de 90% y no más de 110%

de la cantidad indicada en el marbete de Sildenafil.

Nancy Espinosa Martínez

**B. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO**

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo blanco o blanquecino	Polvo blanco
SOLUBILIDAD	Ligeramente soluble en metanol	1 mg/ml
IDENTIFICACIÓN	292 nm ( U.V.)	Cumple
RANGO DE FUSIÓN	182 °C-196°C	190°C
PÉRDIDA POR SECADO	Máximo 1% p/p	0.51% p/p
RESIDUO DE IGNICIÓN	Máximo 0.2 % p/p	0.027% p/p
METALES PESADOS	Máximo 0.002%	Menos de 0.002%
CONTENIDO DE ÁCIDO CÍTRICO	28-30%	29.65%
PUREZA CROMATOGRÁFICA	Las impurezas totales no deben ser mayores a 1.0 % y cada impureza no debe ser mayor a 0.5%	0.74%
VALORACIÓN EN BASE SECA	No menos de 98% y no más del 102%	101.0% B.S

**DICTAMEN: APROBADO**

## C. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE GRAGEAS A GRANEL COMO PRODUCTO TERMINADO

## LOTE PILOTO 1

No. De lote LP021201

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Grageas de forma cóncava color blanca, homogénea, libre de fracturas, imperfecciones y pigmentaciones	Grageas de forma cóncava color blanca, homogénea, libre de fracturas imperfecciones y pigmentaciones
IDENTIFICACIÓN	293 nm	Cumple
PESO PROMEDIO	275.0 mg	275.05 mg
VARIACIÓN DE PESO	271.7 mg - 300.3 mg	275.6 mg
DER $\leq$ 6%	95%-105%	100.6%
DESINTEGRACIÓN	No más de 15 minutos	14 min 53 seg
MEDIDAS	Diámetro $97 \pm 0.4$ mm Espesor $4.0 \pm 0.4$ mm	97.017 mm 3.96 mm
CUENTA MICROBIANA	Menos de 100 UFC/g Ausencia de patógenos	89 UFC/g Ausencia de patógenos
DISOLUCIÓN	Q = (80%)	98.0%
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	85% - 115%	100.22%
VALORACIÓN	45.0 mg - 55.0 mg 90% - 110%	50.3 mg 100.7%

DICTAMEN: APROBADO

Nancy Espinosa Martínez

LOTE PILOTO 2

No. De lote LP021202

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Gragea de forma cóncava color blanca, homogéneo, libre de fracturas, imperfecciones y pigmentaciones	Gragea de forma cóncava color blanca, homogéneo, libre de fracturas imperfecciones y pigmentaciones
IDENTIFICACIÓN	293 nm	Cumple
PESO PROMEDIO	275.0 mg	275.19 mg
VARIACIÓN DE PESO	271.7 mg - 300.3 mg	275.6 mg
DER ≤ 6 %	95%-105%	100.2 %
DESINTEGRACIÓN	No más de 15 minutos	14 min 47 seg
MEDIDAS	Diámetro 97 ± 0.4 mm Espesor 4.0 ± 0.4 mm	96.95 mm 4.02 mm
CUENTA MICROBIANA	Menos de 100 UFC/g Ausencia de patógenos	70 UFG/g Ausencia de patógenos
DISOLUCIÓN	Q = 80 %	96.6%
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	85% - 115%	99.9%
VALORACIÓN	45.0 mg -55.0 mg 90% - 110%	49.9 mg 99.75%

DICTAMEN: APROBADO

Nancy Espinosa Martínez

LOTE PILOTO 3

No. De lote LP021203

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Grageas de forma cóncava color blanca, homogéneo, libre de fracturas, imperfecciones y pigmentaciones	Grageas de forma cóncava color blanca, homogéneo, libre de fracturas imperfecciones y pigmentaciones
IDENTIFICACIÓN	293 nm	Cumple
PESO PROMEDIO	275.0 mg	275.12 mg
VARIACIÓN DE PESO DER ≤ 6%	271.7 mg - 300.3 mg 95%-105%	275.63 mg 100.2%
DESINTEGRACIÓN	No más de 15 minutos	15 min
MEDIDAS	Diámetro $97 \pm 0.4$ mm Espesor $4.0 \pm 0.4$ mm	96.99 mm 4.00 mm
CUENTA MICROBIANA	Menos de 100 UFC/g Ausencia de patógenos	90 UFC/g Ausencia de patógenos
DISOLUCIÓN	Q = 80%	97.0%
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	85% - 115%	99.3%
VALORACIÓN	45.0 mg - 55.0 mg 90% - 110%	49.9 mg 99.86%

DICTAMEN: APROBADO

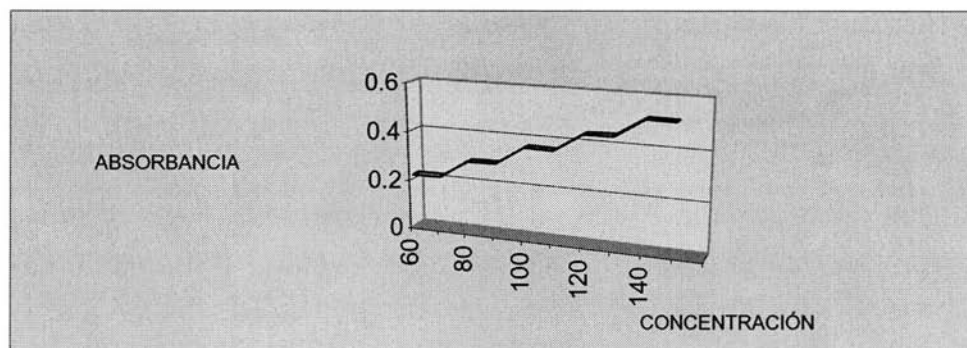
## D. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL METODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE SILDENAFIL GRAGEAS

### 1. Linealidad del sistema

a) **Curva de calibración de Sildenafil grageas:** Se determina una curva de calibración (concentración contra absorbancia) utilizando 5 concentraciones preparadas a partir de una misma solución stock y haciendo el análisis por duplicado.

CONCENTRACIÓN MCG/ ML		ABSORBANCIA	
PORCIENTO	MGC/ ML	1	2
60	75	0.2170	0.2180
80	100	0.2910	0.2940
100	125	0.3680	0.3660
120	150	0.4390	0.4410
140	175	0.5140	0.5140

Gráfica de absorbancia contra concentración para la linealidad del sistema



Nancy Espinosa Martínez

## b) Cálculos estadísticos por medio del programa Valida

Tabla de análisis de varianza

FUENTE DE VARIACIÓN	REGRESIÓN
SUMA DE CUADRADOS	0.10967
GRADOS DE LIBERTAD	1
MEDIA DE CUADRADOS	0.10967
Fcal	75962.45
P(Fcal)	9.826016 e -07
FUENTE DE VARIACIÓN	ERROR DE REGRESIÓN
SUMA DE CUADRADOS	0.00001
GRADOS DE LIBERTAD	8
MEDIA DE CUADRADOS	0
FUENTE DE VARIACIÓN	FALTA DE AJUSTE
SUMA DE CUADRADOS	0
GRADOS DE LIBERTAD	3
MEDIA DE CUADRADOS	0
Fcal	0.14349
P (Fcal)	0.9290388
FUENTE DE VARIACIÓN	ERROR PURO
SUMA DE CUADRADOS	0.00001
GRADOS DE LIBERTAD	5
MEDIA DE CUADRADOS	0



---



---

 Nancy Espinosa Martínez

La ordenada de la relación lineal por ciento y absorbancia no pasa por el origen.

CANTIDAD ADICIONADA:	PORCIENTO
PROPIEDAD MEDIDA	ABSORBANCIA
PENDIENTE:	0.0037
LÍMITE SUPERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	0.00373
LÍMITE INFERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	0.00367
T cal	-74163.34
ORDENADA AL ORIGEN	-0.00405
LÍMITE SUPERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	-0.00083
LÍMITE INFERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	-0.00727
T cal	-2.90081

Existe relación altamente significativa de por ciento y absorbancia.

El modelo lineal representa de manera correcta la relación entre absorbancia con por ciento.

#### Modelo empírico

COEFICIENTE	EFFECTO
- 0.00405	ORDENADA AL ORIGEN
0.0037	LINEAL DEL PORCIENTO

Nancy Espinosa Martínez

**Capacidad predictiva del modelo empírico**

CANTIDAD ADICIONADA	PREDICCIÓN
60	0.2181004
80	0.2921504
100	0.3662005
120	0.4402506
140	0.5143006
R <sup>2</sup>	0.99991

**Cálculos preliminares para el coeficiente de variación**

$$F_{11} = 0.2170 / 0.0075 = 28.93333$$

$$F_{12} = 0.2180 / 0.0075 = 29.06666$$

$$F_{21} = 0.2910 / 0.0100 = 29.10000$$

$$F_{22} = 0.2940 / 0.0100 = 29.40000$$

$$F_{31} = 0.3680 / 0.0125 = 29.44000$$

$$F_{32} = 0.3660 / 0.0125 = 29.28000$$

$$F_{41} = 0.4390 / 0.0150 = 29.26666$$

$$F_{42} = 0.4410 / 0.0150 = 29.40000$$

$$F_{51} = 0.5140 / 0.0175 = 29.37142$$

$$F_{52} = 0.5140 / 0.0175 = 29.37142$$

$$X_0 = 28.93333 + 29.06666 + 29.10000 + 29.40000 + 29.44000 + 29.28000 + 29.26666 + 29.40000 +$$

$$29.37142 + 29.37142 = 292.629499 = 292.629499$$

$$X_1 = 292.629499 / 10 = 29.2629499$$

---



---

 Nancy Espinosa Martínez

$$X2 = (28.93333)^2 + (29.06666)^2 + (29.10000)^2 + (29.40000)^2 + (29.44000)^2 + (29.28000)^2 + (29.26666)^2 + (29.40000)^2 + (29.37142)^2 + (29.37142)^2 = 8563.468322$$

### Cálculos finales para el coeficiente de variación

$$DE = [(10(8563.468322) - (292.629499)^2) / (10(10-1))]^{1/2} = 0.172072336$$

$$C.V. = 0.172072336 / 29.2629499 (100) = 0.5880\%$$

### c) Comparación de los criterios de aceptación contra los resultados obtenidos

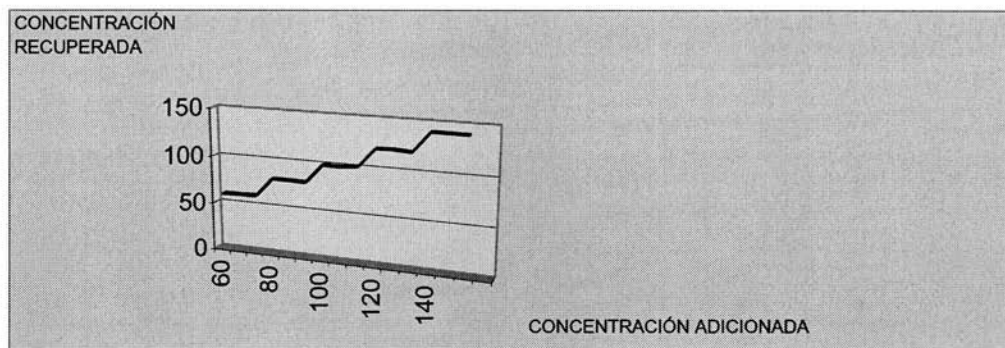
PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	DE RESULTADOS	DICTAMEN
R	0.99	0.9999	CUMPLE
R <sup>2</sup>	0.98	0.9991	CUMPLE
C.V	1.5%	0.5880%	CUMPLE

## 2. Linearidad del método

### a) Tabla de resultados

CANTIDAD ADICIONADA		ABSORBANCIA		
PORCIENTO	MCG/ ML	1	2	3
60	7.5	0.2030	0.2050	0.2060
80	10.0	0.2750	0.2760	0.2740
100	12.5	0.3430	0.3420	0.3470
120	15.0	0.4210	0.4210	0.4170
140	17.5	0.4890	0.4880	0.4870

Nancy Espinosa Martínez

**Gráfica de concentración recuperada contra concentración adicionada****b) Cálculos estadísticos por medio del programa Valida**

CANTIDAD ADICIONADA:	PORCIENTO
PENDIENTE:	0.99964
LÍMITE SUPERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	1.00984
LÍMITE INFERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	0.98944
T cal	-0.07655
ORDENADA AL ORIGEN	0.02429
LÍMITE SUPERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	1.08438
LÍMITE INFERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	-1.0358
T cal	0.04951

El método carece de error sistemático proporcional consistente y constante. Existe relación altamente significativa de porcentaje y cantidad recuperada.

---



---

 Nancy Espinosa Martínez

El modelo lineal representa de manera correcta la relación entre cantidad recuperada con por ciento.

**Tabla de Por ciento Recuperado contra Por ciento Adicionado**

<b>PORCIENTO ADICIONADO</b>	<b>PORCIENTO RECUPERADO</b>
60	59.76
60	60.32
60	60.61
80	79.99
80	80.26
80	79.70
100	99.28
100	99.00
100	100.41
120	120.32
120	120.32
120	119.22
140	140.49
140	140.21
140	139.93

Nancy Espinosa Martínez

Tabla de análisis de varianza

<b>FUENTE DE VARIACIÓN</b>	<b>REGRESIÓN</b>
SUMA DE CUADRADOS	11991.34
GRADOS DE LIBERTAD	1
MEDIA DE CUADRADOS	11991.34
Fcal	44822.28
P(Fcal)	2.875385 e -08
<b>FUENTE DE VARIACIÓN</b>	<b>ERROR DE REGRESIÓN</b>
SUMA DE CUADRADOS	3.45313
GRADOS DE LIBERTAD	13
MEDIA DE CUADRADOS	0.26753
<b>FUENTE DE VARIACIÓN</b>	<b>FALTA DE AJUSTE</b>
SUMA DE CUADRADOS	0.83984
GRADOS DE LIBERTAD	3
MEDIA DE CUADRADOS	0.27995
Fcal	1.07125
P (Fcal)	0.4056379
<b>FUENTE DE VARIACIÓN</b>	<b>ERROR PURO</b>
SUMA DE CUADRADOS	2.61328
GRADOS DE LIBERTAD	10
MEDIA DE CUADRADOS	0.26133

Nancy Espinosa Martínez

**Modelo empírico**

COEFICIENTE	EFECTO
0.02429	ORDENADA AL ORIGEN DE CANTIDAD RECUPERADA
0.99964	LINEAL DEL PORCIENTO

**Capacidad predictiva del modelo empírico**

CANTIDAD ADICIONADA	PREDICCIÓN
60	60.00261
80	79.99538
100	99.98814
120	119.9809
140	139.9737
R2	0.99971

**Cálculo del porcentaje Recuperado para cantidad recuperada**

$$R1 = (59.76/60) \times (100) = 99.60$$

$$R2 = (60.32/60) \times (100) = 100.54$$

$$R3 = (60.60/60) \times (100) = 101.01$$

$$R4 = (79.986/80) \times (100) = 99.9825$$

$$R5 = (80.262/80) \times (100) = 100.3275$$

$$R6 = (79.709/80) \times (100) = 99.63625$$

$$R7 = (99.279/100) \times (100) = 99.279$$

$$R8 = (98.996/100) \times (100) = 98.996$$

---

---

Nancy Espinosa Martínez

$$R9=(100.41/100) \times (100) = 100.41$$

$$R10=(120.32/120) \times (100) = 100.2666$$

$$R11=(120.32/120) \times (100) = 100.2666$$

$$R12=(119.22/120) \times (100) = 99.35$$

$$R13=(140.49/140) \times (100) = 100.35$$

$$R14=(140.21/140) \times (100) = 100.15$$

$$R15=(139.93/140) \times (100) = 99.95$$

$$X = 1500.114583$$

$$R1 = (59.76 / 60) \times (100) = (99.60)^2$$

$$R2 = (60.32/60) \times (100) = (100.54)^2$$

$$R3 = (60.60/60) \times (100) = (101.01)^2$$

$$R4 = (79.986/80) \times (100) = (99.9825)^2$$

$$R5 = (80.262/80) \times (100) = (100.3275)^2$$

$$R6 = (79.709/80) \times (100) = (99.63625)^2$$

$$R7 = (99.279/100) \times (100) = (99.279)^2$$

$$R8 = (98.996/100) \times (100) = (98.996)^2$$

$$R9 = (100.41/100) \times (100) = (100.41)^2$$

$$R10 = (120.32/120) \times (100) = (100.2666)^2$$

$$R11 = (120.32/120) \times (100) = (100.2666)^2$$

$$R12 = (119.22/120) \times (100) = (99.35)^2$$

$$R13 = (140.49/140) \times (100) = (100.35)^2$$

$$R14 = (140.21/140) \times (100) = (100.15)^2$$

$$R15 = (139.93/140) \times (100) = (99.95)^2$$

$$X = 150027.0364$$



---



---

 Nancy Espinosa Martínez

**Cálculos preliminares para determinar el coeficiente de variación**

$$R = 1500.114583 / 15 = 100.00763$$

$$DE [(15(150027.0364) - (1500.114583)^2) / (15(15-1))]^{1/2} = 0.2942$$

$$C. V. = (0.2942 / 100.00763) (100) = 0.2941$$

**c) Comparación de los criterios de aceptación contra los resultados obtenidos**

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	DICTAMEN
Pr	97-103%	100.0076%	Cumple
CV	3.0%	0.2941%	Cumple
M	Aprox. 1	0.99964	Cumple
B	Aprox. 0	0.02490	Cumple
R2	0.98	0.99971	Cumple

Nancy Espinosa Martínez

## 3. Precisión

## a) Tabla de cantidad adicionada contra cantidad recuperada

CONCENTRACIÓN ADICIONADA		ABSORBANCIA	CONCENTRACIÓN RECUPERADA	
PORCIENTO	MCG/ML		PORCIENTO	MCG/ ML
100	12.5	0.3530	100.48	12.56
100	12.5	0.3530	100.48	12.56
100	12.5	0.3490	99.35	12.42
100	12.5	0.3500	99.63	12.45
100	12.5	0.3510	99.92	12.49
100	12.5	0.3520	100.20	12.52
100	12.5	0.3500	99.63	12.45
100	12.5	0.3500	99.63	12.45

## b) Cálculos estadísticos por medio del programa Valida

No. DE RECOBROS	CANTIDAD
Y(1)	100.4800
Y(2)	100.4800
Y(3)	99.3450
Y(4)	99.6300
Y(5)	99.6300
Y(6)	99.9150
Y(7)	99.6300
Y(8)	100.2000

Nancy Espinosa Martínez

Evaluación del error sistemático constante.

MEDIA ARITMÉTICA	99.91376
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.42913
COEFICIENTE DE VARIACIÓN	0.4295
ERROR ESTÁNDAR	0.15172
PRUEBA t DE ESTUDENT (t cal)	-0.56848
LÍMITE SUPERIOR DE CONFIANZA	100.273
LÍMITE INFERIOR DE CONFIANZA	99.55448
REPETIBILIDAD	0.84109

El método analítico carece de error sistemático constante.

**c) Comparación de los criterios de aceptación contra los resultados obtenidos**

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	DICTAMEN
C.V.	1.5%	0.4295 %	Cumple

Nancy Espinosa Martínez

#### 4. Exactitud

##### a) Tabla de cantidad adicionada contra cantidad recuperada

CANTIDAD ADICIONADA		ABSORBANCIA	CANTIDAD RECUPERADA	
PORCIENTO	MCG/ML		PORCIENTO	MCG/ML
100	12.5	0.3590	100.17	12.52
100	12.5	0.3590	100.17	12.52
100	12.5	0.3580	99.89	12.49
100	12.5	0.3570	99.61	12.45
100	12.5	0.3560	99.33	12.42
100	12.5	0.3560	99.33	12.42

##### b) Cálculos estadísticos por medio del programa Valida

No. DE RECOBROS	CANTIDAD
Y(1)	100.1700
Y(2)	100.1700
Y(3)	99.8880
Y(4)	99.6070
Y(5)	99.3260
Y(6)	99.3260

Evaluación del error sistemático constante.

Nancy Espinosa Martínez

MEDIA ARITMÉTICA	99.74784
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.38629
COEFICIENTE DE VARIACIÓN	0.38727
ERROR ESTÁNDAR	0.1577
PRUEBA t DE ESTUDENT (t cal)	-1.59901
LÍMITE SUPERIOR DE CONFIANZA	100.1533
LÍMITE INFERIOR DE CONFIANZA	99.34238
REPETIBILIDAD	0.75713

El método analítico carece de error sistemático constante.

**c) Comparación de los criterios de aceptación contra los resultados obtenidos**

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	DICTAMEN
C. V.	3.0%	0.4296 %	Cumple
Pr	97-103%	99.75%	Cumple

Nancy Espinosa Martínez

## 5. REPRODUCIBILIDAD

## a) Tabla de cantidad adicionada contra cantidad recuperada

CANTIDAD ADICIONADA		ABSORBANCIA	CANTIDAD RRECUPERADA	
PORCIENTO	MCG/ML		PORCIENTO	MCG/ML
100	12.5	0.3560	99.3260	12.415
100	12.5	0.3560	99.3260	12.415
100	12.5	0.3550	99.0450	12.380
100	12.5	0.3560	100.140	12.517
100	12.5	0.3540	99.5700	12.446
100	12.5	0.3550	99.8570	12.482
100	12.5	0.3590	100.170	12.521
100	12.5	0.3560	99.3260	12.415
100	12.5	0.3590	100.170	12.521
100	12.5	0.3530	99.2830	12.410
100	12.5	0.3530	99.2830	12.410
100	12.5	0.3560	100.140	12.517

Nancy Espinosa Martínez

## b) Cálculos estadísticos por medio del programa valida

## Tabulación de datos

DÍA	ANALISTA	
	1	2
1	99.3260	100.1700
	99.3260	99.326
	99.0450	100.1700
2	100.1400	99.2830
	99.5700	99.2830
	99.8570	100.14

## Tabla de análisis de varianza

FUENTE DE VARIACIÓN	ANALISTA
Suma de cuadrados	0.10156
Grados de libertad	1
Media de cuadrados	0.10156
Fcal	0.27368
Pfcal	0.6510029

El analista no presenta efecto sobre la valoración. No existe efecto de los días para un analista en la valoración.

Nancy Espinosa Martínez

FUENTE DE VARIACIÓN	DÍA / ANALISTA
Suma de cuadrados	0.74219
Grados de libertad	2
Media de cuadrados	0.37109
Fcal	2.52492
Pfcal	0.1405967

FUENTE DE VARIACIÓN	ERROR
Suma de cuadrados	1.17578
Grados de libertad	8
Media de cuadrados	0.14697
Pfcal	0.6510029
coeficiente de variación	0.42963
Repetibilidad	0.75141
Reproducibilidad Inter. Día / analista	0.53572
Reproducibilidad Inter. analista	0.53572

**c) Comparación de los criterios de aceptación contra los resultados obtenidos**

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	DICTAMEN
C. V.	3.0%	0.42963 %	Cumple



---



---

 Nancy Espinosa Martínez

## 6. Especificidad del método

Por medio de las absorbancias obtenidas y barridos en la muestra de placebo, así como de los diferentes excipientes que constituyen al placebo confirmamos que el método desarrollado es capaz de cuantificar el Sildenafil sin que exista interferencia de los excipientes presentes.

### a) Absorbancias obtenidas en el análisis del placebo y los excipientes que lo constituyen a 293 nm en metanol.

Placebo	-2.569
Lactosa USP	-2.569
Celulosa microcristalina	-0.561
Fosfato di básico de calcio	-2.569
Glicolato de almidón sódico	-1.421
Estearato de magnesio	-3.430
Talco	-1.421
Dióxido de silicio coloidal	-4.004
Opadryl III blanco Y- 30-18037	-4.291
Opadryl claro YS-1-7006	-3.717
Metanol	-2.282
Agua	-2.282

---



---

 Nancy Espinosa Martínez

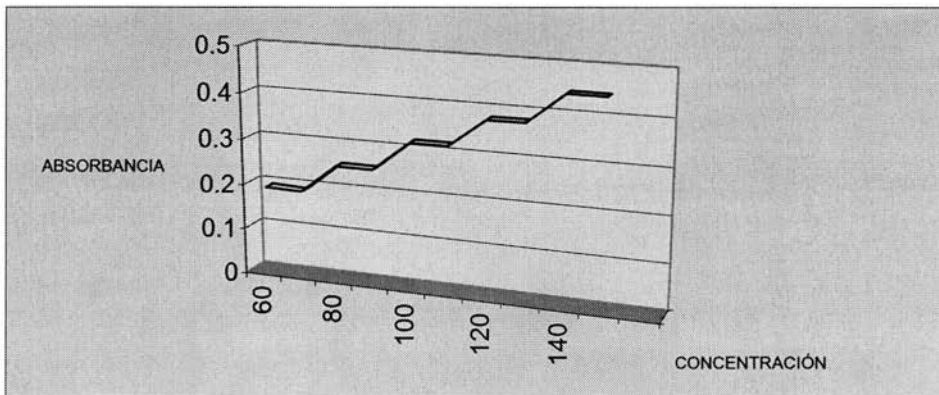
## E. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DISOLUCIÓN DE SILDENAFIL GRAGEAS

### 1. Linearidad del sistema

a) Tabla de resultados de la curva de calibración de sildenafil grageas a 293 nm en HCl 0.01M

CONCENTRACIÓN MCG/ML		ABSORBANCIA	
PORCIENTO	MGC/ ML	1	2
60	6.66	0.1920	0.1890
80	8.88	0.2540	0.2530
100	11.1	0.3180	0.3180
120	13.3	0.3790	0.3800
140	15.5	0.4440	0.4440

### GRÁFICA DE ABSORBANCIA CONTRA CONCENTRACIÓN



Nancy Espinosa Martínez

**b) Cálculos estadísticos por medio del programa Valida**

<b>CANTIDAD ADICIONADA:</b>	<b>PORCIENTO</b>
PROPIEDAD MEDIDA	ABSORBANCIA
PENDIENTE:	0.00317
LÍMITE SUPERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	0.00319
LÍMITE INFERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	0.00314
T cal	-83597.59
ORDENADA AL ORIGEN	0.0006
LÍMITE SUPERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	0.00346
LÍMITE INFERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	-0.00226
T cal	0.48407

**Modelo empírico**

<b>COEFICIENTE</b>	<b>EFECTO</b>
0.0006	ORDENADA AL ORIGEN DE ABSORBANCIA
0.00317	LINEAL DEL PORCIENTO

La ordenada de la relación lineal por ciento y absorbancia pasa por el origen.

Tabla de análisis de varianza

<b>FUENTE DE VARIACIÓN</b>	<b>REGRESIÓN</b>
SUMA DE CUADRADOS	0.08014
GRADOS DE LIBERTAD	1
MEDIA DE CUADRADOS	0.08014
Fcal	70451.81
P(Fcal)	9.908006 e -07
<b>FUENTE DE VARIACIÓN</b>	<b>ERROR DE REGRESIÓN</b>
SUMA DE CUADRADOS	0.00001
GRADOS DE LIBERTAD	8
MEDIA DE CUADRADOS	0
<b>FUENTE DE VARIACIÓN</b>	<b>FALTA DE AJUSTE</b>
SUMA DE CUADRADOS	0
GRADOS DE LIBERTAD	3
MEDIA DE CUADRADOS	0
Fcal	0.89189
P (Fcal)	0.5071155
<b>FUENTE DE VARIACIÓN</b>	<b>ERROR PURO</b>
SUMA DE CUADRADOS	0.00001
GRADOS DE LIBERTAD	5
MEDIA DE CUADRADOS	0

---



---

 Nancy Espinosa Martínez

Existe relación altamente significativa de porcentaje y absorbancia. El modelo lineal representa de manera correcta la relación entre absorbancia con porcentaje.

#### Capacidad predictiva del modelo empírico

CANTIDAD ADICIONADA	PREDICCIÓN
60	0.1905
80	0.2538001
100	0.3171002
120	0.3804002
140	0.4437003
R <sup>2</sup>	0.99989

#### Cálculos preliminares para el coeficiente de variación

$$F_{11} = 0.1920 / 0.00666 = 28.8288$$

$$F_{12} = 0.1890 / 0.00666 = 28.3783$$

$$F_{21} = 0.2540 / 0.00888 = 28.6036$$

$$F_{22} = 0.2530 / 0.00888 = 28.4909$$

$$F_{31} = 0.3180 / 0.0111 = 28.6486$$

$$F_{32} = 0.3180 / 0.0111 = 28.6486$$

$$F_{41} = 0.3790 / 0.01332 = 28.4534$$

$$F_{42} = 0.3800 / 0.01332 = 28.5285$$

$$F_{51} = 0.0444 / 0.01554 = 28.5714$$

$$F_{52} = 0.0444 / 0.01554 = 28.5714$$

$$X = 28.8288 + 28.3783 + 28.6036 + 28.4909 + 28.6486 + 28.6486 + 28.4534 + 28.5285 + 28.5714 +$$

---



---

 Nancy Espinosa Martínez

$$28.5714 = 285.7239382$$

$$X = (28.8288)^2 + (28.3783)^2 + (28.6036)^2 + (28.4909)^2 + (28.6486)^2 + (28.6486)^2 + (28.4534)^2 + (28.5285)^2 + (28.5714)^2 + (28.5714)^2 = 8163.955591$$

$$X = 285.7239382 / 10 = 28.57239382$$

#### Cálculos finales para el coeficiente de variación

$$DE = [(10(8163.955591) - (285.7239382)^2) / (10(10-1))]^{1/2}$$

$$DE = 0.124143832$$

$$C. V. = (0.124143832 / 28.57239382) \times (100) = 0.4344\%$$

#### c) Comparación de los criterios de aceptación contra los resultados obtenidos

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	DE RESULTADOS	DICTAMEN
R <sup>2</sup>	0.98	0.99989	Cumple
R	0.99	0.99994	Cumple
C.V.	1.5%	0.4344%	Cumple

---



---

 Nancy Espinosa Martínez

## 2. Linealidad del método

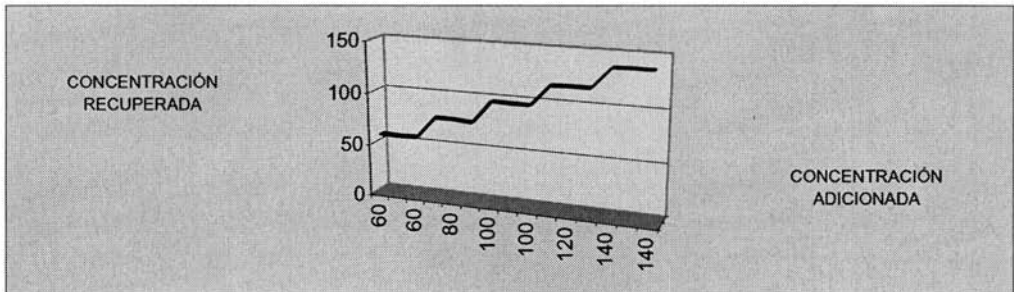
### a) Tabla de cantidad adicionada contra cantidad recuperada

CANTIDAD ADICIONADA		ABSORBANCIAS		
PORCIENTO	MCG/ML	1	2	3
60	6.66	0.1910	0.1890	0.1910
80	8.88	0.2580	0.2580	0.2540
100	11.1	0.3200	0.3180	0.3180
120	13.32	0.3800	0.3820	0.3820
140	15.54	0.4440	0.4460	0.4460

CANTIDAD ADICIONADA	CANTIDAD RECUPERADA		
60	60.1260	59.4980	60.1260
80	80.4410	80.4410	79.1580
100	100.5900	99.9650	99.9650
120	119.5600	120.2000	120.2000
140	139.4900	140.1200	140.1200

Nancy Espinosa Martínez

### GRÁFICA DE CONCENTRACIÓN ADICIONADA CONTRA CONCENTRACIÓN RECUPERADA



#### b) Cálculos estadísticos por medio del programa Valida

CANTIDAD ADICIONADA:	PORCIENTO
PENDIENTE:	0.9998
LÍMITE SUPERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	1.00809
LÍMITE INFERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	0.99152
T cal	-0.05173
ORDENADA AL ORIGEN	0.01978
LÍMITE SUPERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	0.88078
LÍMITE INFERIOR INTERVALO DE CONFIANZA	-0.84123
T cal	0.04962

El método carece de error sistemático proporcional consistente y constante.



Nancy Espinosa Martínez

Tabla de análisis de varianza

FUENTE DE VARIACIÓN	REGRESIÓN
SUMA DE CUADRADOS	11995.14
GRADOS DE LIBERTAD	1
MEDIA DE CUADRADOS	11995.14
Fcal	67968.63
P(Fcal)	2.703591 e -08
FUENTE DE VARIACIÓN	ERROR DE REGRESIÓN
SUMA DE CUADRADOS	2.35938
GRADOS DE LIBERTAD	13
MEDIA DE CUADRADOS	0.17648
FUENTE DE VARIACIÓN	FALTA DE AJUSTE
SUMA DE CUADRADOS	0.19922
GRADOS DE LIBERTAD	3
MEDIA DE CUADRADOS	0.06641
Fcal	0.30741
P (Fcal)	0.8207017
FUENTE DE VARIACIÓN	ERROR PURO
SUMA DE CUADRADOS	2.16016
GRADOS DE LIBERTAD	10
MEDIA DE CUADRADOS	0.21602

Existe relación altamente significativa de por ciento y cantidad recuperada. El modelo lineal representa de manera correcta la relación entre absorbancia y por ciento.

Nancy Espinosa Martínez

**Modelo empírico**

COEFICIENTE	EFECTO
0.01978	ORDENADA AL ORIGEN
0.9998	LINEAL DEL PORCIENTO

**Capacidad predictiva del modelo empírico**

CANTIDAD ADICIONADA	PREDICCIÓN
60	60.00787
80	80.00391
100	99.9994
120	119.996
140	139.992
R <sup>2</sup>	0.9998

**Evaluación del error sistemático proporcional**

MEDIA ARITMÉTICA DEL PORCIENTO RECUPERADO	99.99512
DESVIACIÓN ESTÁNDAR DEL PORCIENTO RECUPERADO	0.48065
DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA	0.48068
LÍMITE SUPERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA	100.2613
LÍMITE INFERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA	99.72896
T cal	-0.03928

**Cálculo del porcentaje recuperado para cada cantidad recuperada**

$$R1 = (60.1260/60) \times 100 = 100.2100$$

$$R2 = (59.4980/60) \times 100 = 99.1635$$

$$R3 = (60.1260/60) \times 100 = 100.2100$$

$$R4 = (80.4410/80) \times (100) = 100.5512$$

$$R5 = (80.4410/80) \times (100) = 100.5512$$

$$R6 = (79.1580/80) \times (100) = 98.94705$$

$$R7 = (100.59/100) \times (100) = 100.5900$$

$$R8 = (99.9650/100) \times (100) = 99.96500$$

$$R9 = (99.9650/100) \times (100) = 99.96500$$

$$R10 = (119.56/120) \times (100) = 99.63333$$

$$R11 = (120.32/120) \times (100) = 100.1666$$

$$R12 = (120.32/120) \times (100) = 100.1666$$

$$R13 = (159.49/140) \times (100) = 99.63570$$

$$R14 = (140.12/140) \times (100) = 100.0857$$

$$R15 = (140.12/140) \times (100) = 100.0857$$

$$X = 100.5512 + 100.5512 + 98.94705 + 100.5900 + 99.96500 + 99.96500 + 99.63333 + 100.1666 + 100.1666 + 99.63570 + 100.0857 = 1499.9268$$

$$X = (100.5512)^2 + (100.5512)^2 + (98.94705)^2 + (100.5900)^2 + (99.96500)^2 + (99.96500)^2 + (99.63333)^2 + (100.1666)^2 + (100.1666)^2 + (99.63570)^2 + (100.0857)^2 = 149988.5516$$

El método carece de error sistemático constante.

**Cálculos preliminares para la determinación del coeficiente de variación**

$$R = 1499.9268 / 15 = 99.99512$$

Nancy Espinosa Martínez

$$DE = [(5(149988.5516) - (1499.92)2 \frac{1}{2}) / 15(15-1)] = 0.4774$$

$$C.V. = (0.4774 / 99.99512) \times (100) = 0.4774\%$$

### c) Comparación de los criterios de aceptación contra los resultados obtenidos

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	DE RESULTADO	DICTAMEN
M	Aprox. 1.0	0.9998	Cumple
B	Aprox. 0	0.1978	Cumple
r <sup>2</sup>	0.98	0.9998	Cumple
Pr	97-103 %	99.9951%	Cumple
C.V.	3.0 %	0.4774%	Cumple

### 3. Precisión

#### a) Tabla de cantidad adicionada contra cantidad recuperada

CONCENTRACIÓN ADICIONADA		ABSORBANCIA	CONCENTRACIÓN RECUPERADA	
PORCIENTO	MCG/ML		PORCIENTO	MCG/ML
100	11.1	0.3190	100.57	11.16
100	11.1	0.3170	99.94	11.09
100	11.1	0.3190	100.57	11.16
100	11.1	0.3160	99.62	11.05
100	11.1	0.3160	99.62	11.05
100	11.1	0.3190	100.57	11.16

Nancy Espinosa Martínez

**b) Cálculos estadísticos por medio del programa Valida**

No. DE RECOBROS	CANTIDAD
Y(1)	100.5700
Y(2)	99.9370
Y(3)	100.57
Y(4)	99.6210
Y(5)	99.6210
Y(6)	100.57

**Evaluación del error sistemático constante**

MEDIA ARITMÉTICA	100.1482
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.47762
COEFICIENTE DE VARIACIÓN	0.47692
ERROR ESTÁNDAR	0.19499
PRUEBA t DE ESTUDENT (t cal)	0.75985
LÍMITE SUPERIOR DE CONFIANZA	100.6495
LÍMITE INFERIOR DE CONFIANZA	99.64684
REPETIBILIDAD	0.93614

El método analítico carece de error sistemático constante.

Nancy Espinosa Martínez

## c) Comparación de los criterios de aceptación contra los resultados obtenidos

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	DE RESULTADOS	DICTAMEN
C.V.	1.5%	0.4776%	Cumple

## 4. Exactitud

## a) Tabla de resultados

CONCENTRACIONES ADICIONADAS		ABSORBANCIA	CONCENTRACIÓN RECUPERADA	
PORCIENTO	MCG/ML		PORCIENTO	MCG/ML
100	11.1	0.3160	99.62	11.05
100	11.1	0.3160	99.61	11.05
100	11.1	0.3190	100.57	11.16
100	11.1	0.3200	100.88	11.19
100	11.1	0.3160	99.62	11.05
100	11.1	0.3210	101.20	11.23

Nancy Espinosa Martínez

**b) Cálculos estadísticos por medio del programa Valida**

No. DE RECOBROS	CANTIDAD
Y(1)	99.6210
Y(2)	99.6210
Y(3)	100.5700
Y(4)	100.8800
Y(5)	99.6210
Y(6)	101.2

Evaluación del error sistemático constante.

MEDIA ARITMÉTICA	100.2522
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.7197
COEFICIENTE DE VARIACIÓN	0.71789
ERROR ESTÁNDAR	0.29382
PRUEBA t DE ESTUDENT (t cal)	0.85825
LÍMITE SUPERIOR DE CONFIANZA	101.0076
LÍMITE INFERIOR DE CONFIANZA	99.49678
REPETIBILIDAD	1.41061

El método analítico carece de error sistemático constante.

Nancy Espinosa Martínez

## c) Comparación de los criterios de aceptación contra los resultados obtenidos

PARÁMETROS	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	DICTAMEN
Pr	97-103%	100.25%	Cumple
CV	3.0%	0.7197%	Cumple

## 5. Especificidad

a) Tabla de absorbancias obtenidas en el análisis del placebo y los excipientes que lo constituyen a 293 nm en HCl 0.01 M.

Placebo	-0.005
Lactosa USP	-0.004
Celulosa microcristalina	-0.004
Fosfato de di básico de Calcio	-0.005
Glicolato de almidón sódico	-0.005
Estearato de magnesio	-0.005
Talco	-0.005
Dióxido de silicio coloidal	-0.005
Opadryl III blanco Y- 30-18307	-0.003
Opadryl claro YS-1-7006	-0.003
Ácido clorhídrico 0.01m	-0.005
Agua	-0.004



Nancy Espinosa Martínez

## 6. Reproducibilidad

## a) Tabla de cantidad adicionada contra cantidad recuperada

CANTIDAD ADICIONADA		ABSOPRANCIA	CANTIDAD RECUPERADA	
PORCIENTO	MCG/ML		PORCIENTO	MGC/ML
100	11.1	0.3180	100.250	11.13
100	11.1	0.3160	99.6210	11.06
100	11.1	0.3150	99.3050	11.02
100	11.1	0.3170	99.9680	11.09
100	11.1	0.3160	99.6520	11.06
100	11.1	0.3200	100.9200	11.20
100	11.1	0.3200	100.8800	11.19
100	11.1	0.3170	99.9370	11.09
100	11.1	0.3160	99.6210	11.05
100	11.1	0.3170	99.9680	11.09
100	11.1	0.3200	100.9200	11.20
100	11.1	0.3160	99.6500	11.06

DÍA	ANALISTA 1	ANALISTA 2
1	100.2500	100.8800
	99.6210	99.9370
	99.3050	99.6210
2	99.9680	99.9680
	99.6520	100.9200
	100.9200	99.6500

Nancy Espinosa Martínez

## b) Cálculos estadísticos por medio del programa valida

Tabla de análisis de varianza

FUENTE DE VARIACIÓN	ANALISTA
Suma de cuadrados	0.10156
Grados de libertad	1
Media de cuadrados	0.1056
Fcal	0.65
Pfcal	0.5405553

FUENTE DE VARIACIÓN	DÍA / ANALISTA
Suma de cuadrados	0.3125
Grados de libertad	2
Media de cuadrados	0.15625
Fcal	0.40661
Pfcal	0.6827034

FUENTE DE VARIACIÓN	ERROR
Suma de cuadrados	3.07422
Grados de libertad	8
Media de cuadrados	0.38428
COEFICIENTE DE VARIACIÓN TOTAL	0.56249
REPETIBILIDAD	1.21501
REPRODUCIBILIDAD INTER DÍA / ANALISTA	1.21501
REPRODUCIBILIDAD ENTER ANALISTA	1.21501

---

---

Nancy Espinosa Martínez

**c) Cuadro de comparación de resultados obtenidos contra criterios de aceptación**

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	DE RESULTADOS	DICTAMEN
c.v.	3.0%	0.5624	cumple

El analista no presenta efecto sobre la valoración. No existe efecto de los días para un analista en la valoración.

Nancy Espinosa Martínez

## F. ESTABILIDAD ACELERADA

## LOTE PILOTO 1

## No. De lote LP021201

TIEMPO	INICIO	30 DÍAS		60 DÍAS		90 DÍAS	
TEMPERATURA	AMBIENTE	30 °C	40 °C	30 °C	40 °C	30 °C	40 °C
HUMEDAD RELATIVA			75%		75%		75%
DESCRIPCIÓN	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas
IDENTIDAD	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
PESO PROMEDIO	275.05 mg	275.06 mg	275.05 mg	275.03 mg	275.15 mg	275.0 mg	275.02 mg
VARIACIÓN DE PESO	275.6 mg 100.6 %	274.3 mg 99.7%	275.0 mg 100.0%	275.3 mg 100.1%	273.1 mg 99.3%	274.9 mg 100.0%	275.8 mg 100.2%
DISOLUCIÓN	98.0%	88.4%	90.6%	80.0%	86.0%	83.2%	87.2%
VALORACIÓN QUÍMICA	50.3 mg 100.7%	47.3 mg 94.6%	45.9 mg 99.8%	48.6 mg 97.2%	49.6 mg 97.1%	48.7 mg 97.4%	47.9 mg 95.8%
HERMETICIDAD	hermético	hermético	hermético	hermético	hermético	hermético	hermético

Nancy Espinosa Martínez

## LOTE PILOTO 2

No. De lote LP021202

TIEMPO	INICIO	30 DÍAS		60 DÍAS		90 DÍAS	
TEMPERATURA	AMBIENTE	30 °C	40 °C	30 °C	40 °C	30 °C	40 °C
HUMEDAD RELATIVA			75%		75%		75%
DESCRIPCIÓN	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas
IDENTIDAD	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	Cumple
PESO PROMEDIO	275.19 mg	275.03 mg	275.15 mg	275.1 mg	275.05 mg	275.0 mg	275.14 mg
VARIACIÓN DE PESO	275.6 mg 100.2%	275.7 mg 100.2%	275.5 mg 100.2%	275.3 mg 100.1%	274.0 mg 99.6%	274.95 mg 99.8%	274.8 mg 99.9%
DISOLUCIÓN	96.6%	90.4%	88.8%	88.0%	80.0%	86.4 %	85.2%
VALORACIÓN QUÍMICA	49.9 mg 99.75%	48.9 mg 99.6%	48.9 mg 97.8%	49.7 mg 99.4%	49.6 mg 99.2%	49.7 mg 99.4%	48.6 mg 97.2 %
HERMETICIDAD	hermético	hermético	hermético	hermético	hermético	hermético	hermético

Nancy Espinosa Martínez

## LOTE PILOTO 3

No. De lote LP021203

TIEMPO	INICIO	30 DÍAS		60 DÍAS		90 DÍAS	
TEMPERATURA	AMBIENTE	30 °C	40° C	30 °C	40 °C	30 ° C	40 °C
HUMEDAD RLATIVA			75%		75%		75%
DESCRIPCIÓN	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas	Grageas blancas, libres de fisuras y manchas
IDENTIDAD	Cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	Cumple
PESO PROMEDIO	275.1 mg	275.0 mg	275.1 mg	275.1 mg	275.1 mg	275.0 mg	275.0 mg
VARIACIÓN DE PESO	275.63 mg 100.2%	274.0 mg 99.6%	275.05 mg 100.0%	274.1 mg 99.7%	274.9 mg 100.0%	273.7 mg 99.5%	273.9 mg 99.6%
DISOLUCIÓN	97.0%	89.8%	90.8%	88.0%	87.6%	82.0%	80.2%
VALORACIÓN QUÍMICA	49.9 mg 99.6%	50.0 mg 100.0%	49.9 mg 99.8%	49.4 mg 98.8%	49.3 mg 98.6%	479.7 mg 95.4%	49.4 mg 98.8%
HERMETICIDAD	hermético	hermético	hermético	hermético	hermético	hermético	hermético

#### IV.- ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

Dentro de los pasos para la fabricación de Sildenafil Citrato en grageas se incluyen la preformulación donde se estudiaron las propiedades físicas y químicas, compatibilidad, y degradación que permiten desarrollar la fórmula farmacéutica más adecuada, estable, segura y efectiva durante el tiempo que esté en el mercado.

La preformulación seleccionada demuestra que todos los componentes de la fórmula son compatibles con base a los estudios realizados en cada uno de ellos, durante el desarrollo de la misma, así como a los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada; en caso de presentarse alguna interacción por muy pequeña que esta fuera se investigaría la causa que la originó para así proceder a seleccionar los excipientes adecuados.

Se realizaron 3 lotes piloto para corroborar la compatibilidad en la formulación y se analizaron las grageas obtenidas en cada lote por separado obteniendo excelentes resultados, se sometieron a pruebas de estabilidad acelerada que indicaron que el Sildenafil Citrato no se degrada, conserva sus propiedades físicas y químicas a condiciones drásticas de almacenamiento; se obtuvo evidencia documentada para determinar las condiciones adecuadas y el periodo de caducidad de Sildenafil Citrato en grageas. Para la fabricación de dichos lotes pilotos se consideró la elaboración de un lote de 10, 000 grageas por lo que se fabricaron 2000 grageas, correspondientes al 20% del lote de producción.

Durante el proceso de granulación y fabricación de la forma farmacéutica no se presentaron problemas. Se realizaron los análisis correspondientes para determinar la calidad de las grageas

Nancy Espinosa Martínez

dando excelentes resultados.

Gracias al método propuesto se logró cuantificar Sildenafil Citrato como materia prima y en su forma farmacéutica (grageas).

Para la validación del método analítico empleado para la valoración de Sildenafil Citrato en grageas el sistema cumplió con los criterios de aceptación de linealidad ya que el modelo lineal representa de manera correcta la relación entre las absorbancias y el porcentaje, también cumple con los criterios de aceptación, el sistema mostró precisión en los resultados (porcentaje de recobro experimental) por lo tanto carece de error sistemático constante.

El método cumplió con los criterios de aceptación de la linealidad del método; además de que el método es exacto ya que se encuentra dentro de los rangos de especificación. El método desarrollado es específico porque es capaz de cuantificar Sildenafil Citrato sin que exista interferencia alguna y/o respuesta de los excipientes presentes (placebo). El método es reproducible ya que dos diferentes analistas en diferentes días obtuvieron resultados similares en un mismo equipo.

Lo mismo sucede para la validación de la prueba de disolución de Sildenafil Citrato en grageas, el método analítico propuesto para disolución cumple con todos los parámetros establecidos, ya que es preciso, lineal para el sistema y el método, reproducible, exacto y específico debido a que demuestra que ninguno de los excipientes de la fórmula no presenta interferencia con la determinación del principio activo, todos los parámetros estudiados cumplen con las especificaciones.



## CONCLUSIONES

La formulación y el método propuesto para valoración y disolución cumple con todos los criterios de aceptación para todos los parámetros evaluados, por lo tanto se ofrece una evidencia documentada, la cual permite demostrar que el método analítico para la prueba de valoración y la prueba de disolución de Sildenafil grageas por espectrofotometría U.V. a una longitud de onda de 293 nm cumple con su propósito de forma fiable y reproducible.

Con base a lo anterior se logró el objetivo de la investigación, obteniéndose una formulación estable, efectiva, segura y de alta calidad para Sildenafil citrato grageas.

Se lograron los propósitos de esta investigación.

---

---

Nancy Espinosa Martínez

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Farmacopea de los Estados Unidos mexicanos. 7ª edición. Pág. 113-114, 125, 143, 189, 209, 220, 1033-1034.

Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de control de Insumos para la Salud, S.S.A.

HELMAN José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo I, Continental, México1984.

HENKEL G. James, and ABDEL-MONEM Mahmoud. Essentials of drugs product quality. Concepts and methodology. The C. V. Mosby Company Saint Louis, 1978. pag 17-20 y 30 –137

HERRERAS M y Cueto; "Viagra". Boletín informativo de la FESS. (1) Mayo 1998, 1 p.

HUIGUCHI Takeru and BROCHMANN HANSEN Einar. Pharmaceutical Analysis. Interscience Publishers, N. Y, London 1961.

KIBBE Arthur. Handbook of Pharmaceutical Excipientes, American Pharmaceutical Association, Washington D.C. 2000.

LIEBERMAN Herbert. A and LACHMAN Leon, Pharmaceutical Dosage Forms Tablets volumen 2, Marcel Decker Inc, N.Y. London 1982.

MURRIA S. Cooper. Quality control en the pharmaceutical industry., academic press, N.Y. 1979.

Nancy Espinosa Martínez

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993, Buenas Practicas de Fabricación Para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993, Estabilidades de Medicamentos.

PRADEAU, Análisis Químicos Farmacéuticos de Medicamentos. Edición Uthea, Noriega Editores. Primera edición 1998, Págs. 112-141.

PROYECTO de NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-164-SSA1-1998, Buenas Practicas de fabricación de fármacos.

REMGINGTON. Farmacía, Panamericana, Buenos Aires 1995, capitulo 38, 85 y 92.

ROSENSTEIN STER, Emilio, Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Médico, 2002.

U. S. Pharmacopeial Convention 25. Validación de métodos compéndiales, Rand Mc Nally, 1995, 2256 y ss.