

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS**

---

**FACULTAD DE FARMACIA**



**Universidad Autónoma del  
Estado de Morelos**



**“Diseño de una formulación de Racecadotril en  
forma de cápsula de gelatina dura”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRA EN FARMACIA**

Presenta:

**QFB. MARIA DIANA ALEJANDRA BERMUDEZ MENDOZA**

Director de Tesis:

**DR. EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR**

Cuernavaca Morelos, Junio 2023.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al laboratorio 1 de Investigación de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos por permitirme realizar las pruebas necesarias para la culminación del proyecto.

Al Dr. Efen por su eterna paciencia y compromiso, no solo este para que este proyecto se cumpliera sino a que la generación de la industria pudiera realizarse.

A nuestros profesores y staff administrativo, que siempre estuvieron atentos a nosotros, entre trayectos a Cdmx y clases virtuales, pero siempre con la mejor actitud.

Al Dr. Cesar Millan Pacheco, por su singular forma de motivarnos a dar el 1000%, por su confianza y apoyo.

A mis sinodales Dra. Luz Maria Melgoza, Dra. Idalia Flores, Dr. Sergio Alcala y Dr. Cesar Millan que amablemente me dedicaron el tiempo y esfuerzo para mejorar el trabajo realizado.

## **DEDICATORIA**

Este trabajo ha sido un largo camino con subidas y bajadas, que sin duda alguna no hubieran sido posible sin el apoyo de mi compañero de vida... Apolo muchas gracias por estar ahí y creer en mi incluso cuando ni yo misma sabía que podía lograrlo. También agradezco infinitamente a Cooper por ser lo mejor que no quería que me pasara, por enseñarme a ver la vida de diferente manera y por su amor incondicional.

A mi familia (sin nombres ni orden), porque siempre han sido mi motor, la fuerza para seguir adelante a pesar de las adversidades. Todos saben lo importantes que son para mí y el cariño que les tengo (a mi manera).

A mi familia elegida, a través de los años he encontrado hermanas y hermanos que la vida puso en otras familias pero que aportan a mi día a día esa chispa necesaria para tener una sonrisa y energía.

A mis compañeros de generación Miriam, Dulce, Carlos y Juan Jose hicieron esta aventura más fácil de llevar, además que el apoyo y trabajo en equipo hizo posible que hoy podamos concluir este ciclo.

## **CONTENIDO**

|   |      |
|---|------|
| ÍNDICE DE TABLAS .....  | v    |
| ÍNDICE DE FIGURAS .....   | viii |
| INDICE DE ABREVIATURAS .....  | x    |
| RESUMEN .....   | xii  |
| ABSTRACT .....  | xiii |
| INTRODUCCIÓN .....  | 1    |
| 1. ANTECEDENTES .....   | 2    |
| 1.1. Profármacos .....  | 2    |
| 1.2. Racecadotril .....   | 3    |
| 1.3. Cápsulas .....   | 7    |
| 1.4. Pruebas de intercambiabilidad .....  | 8    |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....   | 18   |
| 3. HIPÓTESIS .....  | 18   |
| 4. OBJETIVOS .....  | 19   |
| 4.1. Objetivo general .....   | 19   |
| 4.2. Objetivos particulares .....   | 19   |
| 5. REACTIVOS, EQUIPOS E INSTRUMENTOS .....  | 20   |
| 5.1. Reactivos .....  | 20   |
| 5.2. Equipos .....  | 20   |
| 5.3. Instrumentos .....   | 20   |
| 6. METODOLOGÍA .....  | 21   |
| 6.1. Diagrama de flujo .....  | 21   |
| 6.2. Análisis de Racecadotril Materia Prima .....   | 21   |
| 6.3. Evaluación del Perfil Reológico del producto de referencia .....   | 35   |
| 6.4. Método analítico para la Cuantificación de Racecadotril .....  | 36   |
| 6.5. Validación del Método Analítico de Valoración para el Producto de prueba y el Producto de referencia (Hidrasec) .....              | 38   |
| 6.6. Evaluación de Perfiles de Disolución (NOM-177-SSA1-2013) .....   | 45   |
| 6.7. Desarrollo y Método de Analítico alternativo para la evaluación del Perfil de disolución en un medio de disolución propuesto ..... | 49   |

|   |     |
|---|-----|
| 6.8. Validación del Método Analítico del Perfil de Disolución propuesto para el Producto de prueba y el Producto de referencia (Hidrasec) ..... | 54  |
| 6.9. Cinética de Disolución.....  | 63  |
| 6.10. Pruebas de formulación .....  | 64  |
| 6.11. Selección y evaluación de la fórmula propuesta .....  | 65  |
| 6.12. Prueba de Intercambiabilidad .....  | 65  |
| 7. RESULTADOS Y ANÁLISIS .....  | 67  |
| 7.1. Análisis de Racecadotril Materia Prima.....  | 67  |
| 7.2. Perfil reológico del producto de referencia .....  | 83  |
| 7.3. Validación método analítico Valoración de Racecadotril en Racecadotril, Cápsula, 100mg/cápsula .....                                       | 83  |
| 7.4. Evaluación de Perfiles de Disolución (NOM-177-SSA1-2013).....  | 85  |
| 7.5. Desarrollo para la evaluación del Perfil de disolución en un medio de disolución propuesto .....   | 88  |
| 7.6. Validación del Método Analítico del Perfil de Disolución propuesto para el Producto de prueba y el Producto de referencia (Hidrasec) ..... | 91  |
| 7.7. Selección de la fórmula final.....   | 92  |
| 7.8. Evaluación del producto de Prueba.....   | 94  |
| 8. CONCLUSIONES .....   | 107 |
| 9. PERSPECTIVAS .....   | 109 |
| 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 110 |

## **ÍNDICE DE TABLAS**

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1 Ventajas y desventajas de cápsulas de gelatina dura como forma farmacéutica .....  | 7  |
| Tabla 2 Reactivos utilizados durante la fase experimental. ....  | 20 |
| Tabla 3 Equipos utilizados durante la fase experimental. ....  | 20 |
| Tabla 4 Instrumentos utilizados durante la fase experimental. ....   | 20 |
| Tabla 5 Preparación muestras de solubilidad. ....  | 21 |
| Tabla 6 Condiciones cromatográficas para la prueba de Valoración y Sustancias relacionadas. ....   | 24 |
| Tabla 7 Tiempos de retención relativos teóricos para Racecadotril e Impurezas. ....  | 27 |
| Tabla 8 Condiciones cromatográficas para la prueba de Solventes Residuales. ....   | 30 |
| Tabla 9 Características de flujo según el índice de Hausner y de Carr. ....  | 36 |
| Tabla 10 Condiciones Espectroscópicas para la prueba de Valoración de Racecadotril en Racecadotril Cápsulas. ....  | 36 |
| Tabla 11 Preparación de las muestras de Linealidad del Sistema para la Validación de Valoración. ....  | 39 |
| Tabla 12 Preparación de las muestras de Linealidad del Método (Hidrasec) para la Validación de Valoración. ....  | 40 |
| Tabla 13 Preparación de las muestras de Linealidad del Método (Producto de prueba) para la Validación de Valoración. ....                                      | 42 |
| Tabla 14 Condiciones Experimentales para el Perfil de Disolución de Racecadotril Cápsulas en medios indicados por NOM-177-SSA1-2013. ....                      | 45 |
| Tabla 15 Preparación de Solución curva de calibración. ....  | 47 |
| Tabla 16 Condiciones Espectroscópicas para el Perfil de Disolución de Racecadotril Cápsulas en medios indicados por NOM-177-SSA1-2013. ....                    | 47 |
| Tabla 17 Condiciones Experimentales para el Perfil de Disolución de Racecadotril Cápsulas en un medio de disolución propuesto. ....                            | 50 |
| Tabla 18 Preparación de Solución curva de calibración para el medio de disolución propuesto .....  | 51 |
| Tabla 19 Condiciones Espectroscópicas para el Perfil de Disolución de Racecadotril Cápsulas en un medio de disolución propuesto. ....                          | 52 |
| Tabla 20 Preparación de las muestras de Linealidad del Sistema para la Validación del Perfil de Disolución en el medio de disolución propuesto. ....           | 55 |
| Tabla 21 Preparación de las muestras de Linealidad del Método (Hidrasec) para la Validación del Perfil de Disolución en el medio de disolución propuesto. .... | 57 |

|   |    |
|---|----|
| Tabla 22 Preparación de las muestras de Linealidad del Método (Producto de prueba) para la Validación del Perfil de Disolución en el medio de disolución propuesto..... | 58 |
| Tabla 23 Modelos de liberacion a evaluar .....  | 63 |
| Tabla 24 Propuestas de fórmulas factibles.....  | 64 |
| Tabla 25 Correlación entre Racecadotril y la Sustancia de referencia. ....  | 67 |
| Tabla 26 Adecuabilidad del Sistema. Solución de referencia a para Sustancias Relacionadas de Racecadotril. ....   | 69 |
| Tabla 27 Adecuabilidad del Sistema. Solución de referencia b para Sustancias Relacionadas de Racecadotril. ....   | 69 |
| Tabla 28 Adecuabilidad del Sistema. Solución de referencia c para Sustancias Relacionadas de Racecadotril. ....   | 69 |
| Tabla 29 Adecuabilidad del Sistema Solución de referencia d para Sustancias Relacionadas de Racecadotril. ....  | 70 |
| Tabla 30 Adecuabilidad del Sistema Solución de referencia e para Sustancias Relacionadas de Racecadotril. ....  | 70 |
| Tabla 31 Sustancias Relacionadas Materia prima .....  | 70 |
| Tabla 32 Adecuabilidad del Sistema y Confrontación de la Solución de referencia para la Valoración de Racecadotril Materia prima .....                                  | 76 |
| Tabla 33 Valoración de Racecadotril Materia prima. ....   | 77 |
| Tabla 34 Adecuabilidad del Sistema de la Solución de referencia, para Solventes Residuales de Racecadotril Materia prima. ....  | 78 |
| Tabla 35 Solventes Residuales de Racecadotril Materia prima.....  | 79 |
| Tabla 36 Resumen de los análisis realizados a la materia prima. ....  | 81 |
| Tabla 37 Densidad aparente y Densidad compactada Racecadotril. ....   | 82 |
| Tabla 38 Índice de Carr e Índice de Hausner Racecadotril.....   | 83 |
| Tabla 39 Evaluación reológica del producto de referencia .....  | 83 |
| Tabla 40 Resumen de resultados, Validación del Método Analítico para la Valoración de Racecadotril en Hidrasec y el Producto de prueba. ....                            | 84 |
| Tabla 41 Perfil de Disolución en HCl 0.1N pH 1.2 para Hidrasec. ....  | 85 |
| Tabla 42 Perfil de Disolución en Solución de Acetatos pH 4.5 para Hidrasec .....  | 86 |
| Tabla 43 Perfil de Disolución en Solución de Fosfatos pH 6.8 para Hidrasec. ....  | 87 |
| Tabla 44 Perfil de Disolución en HCl con LSS al 0.50 % para Hidrasec. ....  | 89 |
| Tabla 45 Perfil de Disolución en HCl con LSS al 1.75 % para Hidrasec. ....  | 89 |
| Tabla 46 Perfil de Disolución en HCl con LSS al 3.00 % para Hidrasec. ....  | 90 |
| Tabla 47 Perfil de Disolución en HCl con LSS al 3.50 % para Hidrasec. ....  | 90 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabla 48 Validación del Método Analítico del Perfil de Disolución de Racecadotriló.....  | 91  |
| Tabla 49 Resumen de resultados reológicos para las Pruebas de formulación en diferentes formulaciones (A, B, C y D).....   | 92  |
| Tabla 50 Perfil de disolución del Producto de Referencia (Hidrasec) en HCl 0.1N con LSS al 3.5 %.....  | 93  |
| Tabla 51 Perfil de Disolución del Producto de prueba (Fórmula C), con (n=2) en HCl con LSS al 3.50 %.....  | 93  |
| Tabla 52 Adecuabilidad del Sistema y Confrontación de la Solución de referencia para la Valoración de Racecadotriló Producto de prueba (Formula C). ....                         | 95  |
| Tabla 53 Valoración de Racecadotriló Producto de prueba (Fórmula C). ....  | 95  |
| Tabla 54 Adecuabilidad del Sistema y Confrontación de la Solución de referencia para la Valoración de Racecadotriló Producto de referencia (Hidrasec). ....                      | 95  |
| Tabla 55 Valoración de Racecadotriló Producto de referencia (Hidrasec). ....   | 96  |
| Tabla 56 Cinéticas de disolución del Producto de referencia (Hidrasec). ....   | 96  |
| Tabla 57 Cinéticas de disolución del Producto de prueba (Fórmula C). ....  | 97  |
| Tabla 58 Cinéticas de disolución del Producto de referencia (Hidrasec) y de Producto de prueba (Fórmula C). ....   | 99  |
| Tabla 59 Resumen del Análisis de Varianza de la Cinética de Disolución. ....   | 99  |
| Tabla 60 Análisis de Varianza de la Cinética de Disolución .....   | 99  |
| Tabla 61 Información agrupada de las Cinéticas de Disolución con el método de Tukey (IC del 95.0%).....  | 100 |
| Tabla 62 Pruebas simultáneas de Tukey para diferencias de las medias de las Cinéticas de Disolución. ....  | 100 |
| Tabla 63 Perfil de Disolución del Producto de referencia (Hidrasec), con (n=6) en HCl con LSS al 3.50 %.....   | 100 |
| Tabla 64 Perfil de Disolución del Producto de prueba (Fórmula C), con (n=6) en HCl con LSS al 3.50 %.....  | 101 |
| Tabla 65 Estadística descriptiva para Intervalo de Confianza para la prueba $F_2$ , de la evaluación de distribución Bootstrapped. ....  | 103 |
| Tabla 66 Estadística descriptiva para Intervalo de Confianza, de la prueba de distribución Bootstrapped, de los valores transformados de Factores de Similitud ( $1/ F_2$ )..... | 105 |



## **ÍNDICE DE FIGURAS**

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 Esquema de funcionamiento de un profármaco. ....   | 2  |
| Figura 2 Razones del diseño de un profármaco. ....  | 3  |
| Figura 3 Estructura química de Racecadotril. ....   | 4  |
| Figura 4 Transformación metabólica de Racecadotril. ....  | 4  |
| Figura 5 Mecanismo de acción de Racecadotril. ....  | 6  |
| Figura 6 Estrategia en la comparación de datos del perfil de disolución en el contexto de las guías de EMA y FDA. ....                    | 10 |
| Figura 7 Cromatograma tipo para la prueba de sustancias relacionadas de Racecadotril. ....  | 28 |
| Figura 8 Cromatograma tipo de la muestra para la prueba de Valoración de Racecadotril. ....   | 29 |
| Figura 9 Espectro infrarrojo de la muestra y la Sustancia de referencia de Racecadotril. ....   | 67 |
| Figura 10 Cromatograma del blanco para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril. ....                        | 73 |
| Figura 11 Cromatograma de la Solución de referencia (e), para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril. .... | 73 |
| Figura 12 Cromatograma de la Solución de referencia (b), para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril. .... | 74 |
| Figura 13 Cromatograma de la Solución de referencia (c), para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril. .... | 74 |
| Figura 14 Cromatograma de la Solución de referencia (d), para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril. .... | 75 |
| Figura 15 Cromatograma de la Solución de referencia (a), para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril. .... | 75 |
| Figura 16 Cromatograma de la Solución muestra, para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril. ....           | 76 |
| Figura 17 Cromatograma del blanco para la prueba de Valoración de Materia prima de Racecadotril. ....                                     | 77 |
| Figura 18 Cromatograma de la Solución de referencia para la prueba de Valoración de Materia prima de Racecadotril. ....                   | 77 |
| Figura 19 Cromatograma de la Solución muestra para la prueba de Valoración de Materia prima de Racecadotril. ....                         | 78 |

|   |     |
|---|-----|
| Figura 20 Cromatograma del Blanco para la prueba de Solventes Residuales de Materia prima de Racecadotril. ....   | 79  |
| Figura 21 Cromatograma de la Solución de referencia para la prueba de Solventes Residuales de Materia prima de Racecadotril. ....   | 80  |
| Figura 22 Cromatograma de la Solución muestra para la prueba de Solventes Residuales de Materia prima de Racecadotril. ....   | 80  |
| Figura 23 Perfil de Disolución en HCl 0.1N pH 1.2 para Hidrasec. ....   | 85  |
| Figura 24 Perfil de Disolución en Solución reguladora de Acetatos pH 4.5 para Hidrasec. ....  | 86  |
| Figura 25 Perfil de Disolución en Solución reguladora de Fosfatos pH 6.8 para Hidrasec. ....  | 87  |
| Figura 26 Espectro de Absorbancia de UV-Vis de Racecadotril y Blanco. ....  | 88  |
| Figura 27 Perfil de Disolución en HCl con LSS a concentración 0.5, 1.75, 3.0 y 3.5% para Hidrasec. ....   | 91  |
| Figura 28 Gráfica % Disuelto contra Tiempo obtenida para el Perfil de Disolución en HCl 0.1N con LSS al 3.50% para Hidrasec contra Producto de prueba (Formula C). ....                                   | 94  |
| Figura 29 Perfil de Disolución en HCl 0.1N con LSS al 3.50% para Hidrasec contra (Fórmula C). (n=6) ....  | 101 |
| Figura 30 Histograma de prueba de distribución de Bootstrapped, de los valores de los Factores de Similitud contra su frecuencia. ....  | 102 |
| Figura 31 Grafica de Probabilidad para determinar la distribución de los datos y Prueba Anderson-Darling, sobre los valores de los Factores de Similitud contra Porcentaje. ....                          | 103 |
| Figura 32 Grafica de Probabilidad para determinar la distribución de los datos y Prueba Anderson-Darling, sobre los valores de los Datos transformados (1/ Factores de Similitud) contra Porcentaje. .... | 104 |
| Figura 33 Histograma de prueba de distribución de Bootstrapped, de los Valores transformados de Factores de Similitud (1 / F <sub>2</sub> ) contra su frecuencia. ....                                    | 104 |
| Figura 34 Histograma de prueba z, de los Valores transformados (1 / Factor de Similitud) contra su frecuencia. ....   | 105 |

## INDICE DE ABREVIATURAS

| <b>Símbolo</b>    | <b>Significado</b>  |
|-------------------|---|
| Abs               | absorbancia   |
| AD                | Anderson – Darling  |
| BH                | Base Húmeda   |
| BS                | Base Seca   |
| °C                | Grados centígrados  |
| CG                | cromatografía de Gases  |
| Cant              | Cantidad  |
| COFEPRIS          | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios |
| Conc              | Concentración   |
| CV                | Coefficiente de Variación                                     |
| CV <sub>y/x</sub> | Coefficiente de variación de la regresión                     |
| Desvest           | Desviación estándar   |
| DI                | Diámetro interno  |
| Dis <sub>t</sub>  | Disolución al tiempo t  |
| Dis <sub>∞</sub>  | Disolución al infinito  |
| EE                | Error estándar  |
| EP                | Farmacopea Europea  |
| Eq.               | Equivalente   |
| FEUM              | Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos                    |
| F <sub>2</sub>    | Factor de similitud   |
| g                 | Gramos  |
| h                 | Horas   |
| HCl               | Ácido Clorhídrico   |
| IC                | Intervalo de confianza  |
| IC(β1)            | Intervalo de confianza para la pendiente poblacional          |
| IC(β0)            | Intervalo de confianza para la ordenada al origen poblacional |
| IC(μ)             | Intervalo de confianza para la media poblacional              |
| LC                | Límite de Cuantificación                                      |
| LD                | Límite de Detección   |
| Ln                | Logaritmo natural   |
| Log               | Logaritmo base 10   |
| LSS               | Lauril Sulfato de Sodio                                       |
| μg                | Microgramos   |
| μL                | Microlitros   |
| M                 | Media   |
| m                 | Metro   |
| min               | Minutos   |
| mg                | Miligramo   |
| mm/Hg             | Milímetros de mercurio  |
| mL                | Mililitro   |
| n                 | Numero de mediciones  |
| nm                | Nanómetro   |
| pH                | Potencial hidrogeno   |

|                |   |
|----------------|---|
| P/P            | Peso/Peso                                   |
| ppm            | Partes por millón                           |
| r <sup>2</sup> | Coefficiente de determinación               |
| rpm            | Revoluciones por minuto                     |
| s              | Segundos                                    |
| Sol            | Solución                                    |
| SRef           | Sustancia de Referencia                     |
| USP            | Farmacopea de los Estados Unidos de América |
| UV-Vis         | Ultravioleta-Visible                        |
| Vol            | Volumen                                     |
| %              | Porcentaje                                  |

## **RESUMEN**

En México según la guía de práctica clínica para la atención, diagnóstico y tratamiento de diarrea aguda en adultos, emitida por el consejo de salubridad general, el medicamento recomendado tiene como principio activo la loperamida, cual presenta varios efectos secundarios, siendo el principal el síndrome de intestino perezoso, más sin embargo uno de los principales medicamentos para el tratamiento de la diarrea en Europa contiene Racecadotril, con una dosis para adultos de 100 mg en cápsulas de gelatina dura, sin embargo, a nivel nacional únicamente se cuenta con una sola marca de este medicamento que dificulta el uso en grupos de nivel económico bajo. Por lo anterior y basados en las ventajas que ofrece el Racecadotril en el tratamiento de la diarrea, este trabajo tiene como objetivo el desarrollo de una fórmula prototipo para la posible obtención de un producto genérico cual cumpla con un factor de similitud ( $F_2$ ) favorable al compararse contra el producto de referencia. Durante el desarrollo del producto se analizó la materia prima conforme a la farmacopea europea 9.0 y el expediente maestro de fabricación, la cual cumplió con todas las determinaciones, pero presentó malas propiedades reológicas. También se desarrollaron y validaron métodos para evaluar la valoración y el perfil de disolución en un medio con HCl 0.1N y Lauril sulfato de sodio al 3.5%. Para el desarrollo del producto de prueba se consideraron y caracterizaron 4 propuestas, siendo la formula C, la cual cumplió con los parámetros establecidos para este proyecto y a la NOM-177-SSA1-2013, obteniendo un factor de similitud de 69% durante el desarrollo de la formulación y de 57% al retar el proceso en escala, también se evaluó la formula mediante sus cinéticas de disolución y se determinó el factor de similitud ( $F_2$ ) mediante el método de intervalos de confianza por análisis de remuestreo (Bootstrap), en donde se mostró que no existía diferencia significativa entre la fórmula de prueba de la de referencia.

## **ABSTRACT**

In Mexico according to the clinical practice guidelines for the care, diagnosis and treatment of acute diarrhea in adults, issued by the general health council, the recommended medication has loperamide as its active ingredient, which has several side effects, the main one being lazy bowel syndrome, but however one of the main drugs for the treatment of diarrhea in Europe contains Racecadotril, With an adult dose of 100 mg in hard gelatin capsules, however, at the national level there is only a single brand of this medicine that hinders its use in groups of low economic level. Therefore, and based on the advantages offered by Racecadotril in the treatment of diarrhea, this work aims to develop a prototype formula for the possible obtaining of a generic product that meets a favorable similarity factor when compared against the reference product. During the development of the product, the raw material was analyzed according to the European Pharmacopoeia 9.0 and the drug master file, which complied with all the determinations, but presented poor rheological properties. Methods were also developed and validated to evaluate the assay and dissolution profile in a medium with 0.1N HCl and sodium lauryl sulfate at 3.5%. For the development of the test product, 4 proposals were considered and characterized, being formula C, which met the established parameters and obtained a similarity factor of 69% during the development of the formulation and 57% when challenging the process in scale, the formula was also evaluated by its dissolution kinetics and the similarity factor was determined ( $F_2$ ) using the method of confidence intervals by resampling analysis (Bootstrap), where it was shown that there was no significant difference between the test formula and the reference one.

## **INTRODUCCIÓN**

La diarrea puede durar varios días y puede dejar el cuerpo sin el agua y las sales necesarias para la supervivencia, suele ser un síntoma de una infección en el tracto intestinal que puede ser causada por una variedad de organismos bacterianos, virales y parasitarios. La infección se transmite a través de alimentos contaminados o agua potable, o de persona a persona como resultado de una higiene deficiente. Esta condición genera altos costos debido a la alta demanda de atenciones ambulatorias y hospitalizaciones

En muchos países la diarrea, especialmente la de origen colérico, es una importante causa de morbilidad entre los niños mayores y los adultos. En la actualidad es probable que otras causas, como las infecciones bacterianas septicémicas, sean responsables de una proporción cada vez mayor de muertes relacionadas con la diarrea.

En todo el mundo ocurren 1 700 millones de casos cada año de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2013). Para México en el año 2000 fue la décima cuarta causa de muerte para el total de la población con 5 208 casos

Uno de los tratamientos que actualmente se utiliza es el Racecadotril o Acetorfan por vía oral, ya sea en polvo pediátrico o bien en cápsulas. Este fármaco es un inhibidor de la encefalinasa intestinal, su mecanismo de acción consiste en aumentar la encefalina libre en la membrana basal de los enterocitos y así disminuir la activación del AMPc en diarrea con un componente secretor importante. Para aquellas diarreas con importante componente secretorio es superior a no intervención o placebo. No muestra diferencias significativas con el uso de loperamida, pero sí un perfil de seguridad superior a este último.

Es importante señalar que actualmente en México sólo se comercializa el Racecadotril bajo el nombre comercial Hidrasec de laboratorios Ferrer, por lo que es relevante considerar una opción genérica para la población que cumpla no sólo con los requisitos de calidad como medicamento, sino que también represente una alternativa de menor costo y de fabricación nacional para los consumidores.

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1. Profármacos

Un profármaco puede definirse como un producto inactivo que puede convertirse en activo mediante una reacción metabólica. La función principal de un profármaco es atravesar membranas que el fármaco no era capaz de atravesar el cual se ilustra en la figura 1, además de proporcionar estabilidad al fármaco, en el caso del Racecadotril le proporciona estabilidad al grupo tiol cual es fácilmente degradable además de hacerlo más lipofílico cual facilita ser más fácilmente absorbible como se ejemplifica en la figura 4. Bajo esta visión están diseñados la gran mayoría de profármacos unidos a un transportador, permitiendo que el conjunto atraviese las membranas biológicas correspondientes para después se produzca una separación por vía metabólica, que resulte en la liberación de la molécula activa o fármaco y la eliminación del transportador (Burgos C., et al., 2019).

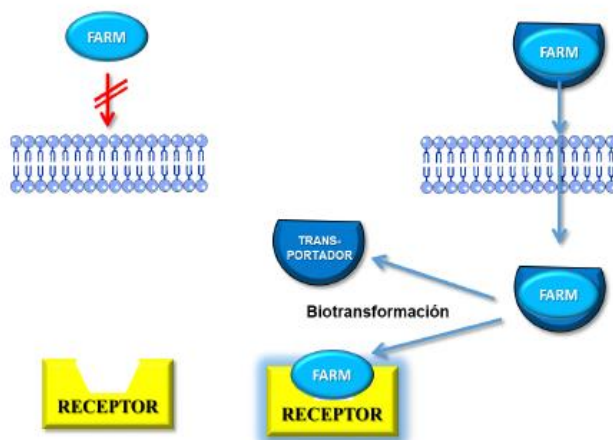


Figura 1 Esquema de funcionamiento de un profármaco (Burgos C., et al., 2019).

Las razones por las que se lleva a diseñar un profármaco obedecen principalmente a problemas de comportamiento del fármaco en el organismo, relacionadas con tres fases principales (Burgos C., et al., 2019), como se ilustra en la figura 2 y se describe como:

- Comportamiento en la fase farmacéutica: Relacionadas principalmente con las propiedades fisicoquímicas, es decir solubilidad, estabilidad y efectos relacionados al pH
- Comportamiento en la fase farmacocinética: relacionados con la absorción, metabolismo o semivida del producto
- Comportamiento en la fase farmacodinámica: Principalmente relacionadas a la interacción fármaco – receptor.





Figura 2 Razones del diseño de un profármaco.

PH: fase farmacéutica; PK: fase farmacocinética; PD: fase farmacodinámica ( Burgos C., et al., 2019).

Los profármacos pueden clasificarse básicamente en 3 tipos según lo describe Burgos C., et al., 2019:

- a) Profármacos unidos a transportador: Aquellos en los que se ha colocado un fragmento biorreversible para alterar las propiedades físico- químicas de la molécula y que general el fármaco principalmente por procesos hidrolíticos.
- b) Profármacos bioprecursores: Son aquellos que no disponen de transportador reconocible y que normalmente se identifica que el principio activo no es el producto administrado, sino uno de sus metabolitos principales, generado a través de proceso oxidativos o reductivos.
- c) Profármacos mixtos: En estos se utiliza una combinación de las dos clasificaciones anteriores.

## **1.2. Racecadotril**

Racecadotril es un profármaco diesterificado como se muestra en la figura 3, convertido en tiorfano por esterasas como se muestra en la figura 4, usado como antidiarreico por su efecto antisecretor intestinal a través debido a la inhibición de encefalinasa (Huijghebaert S., et al., 2003).

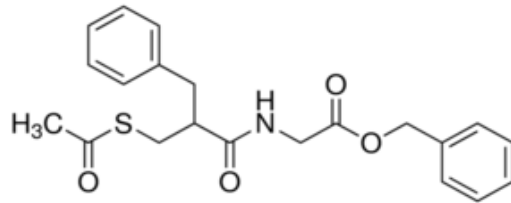


Figura 3 Estructura química de Racecadotril

### 1.2.1. Metabolismo

La molécula de Racecadotril cuenta con un doble éster que libera tiorfano, que es el encargado de generar el efecto (principio activo), como se puede ver en la figura 4 (Burgos C., et al., 2019).

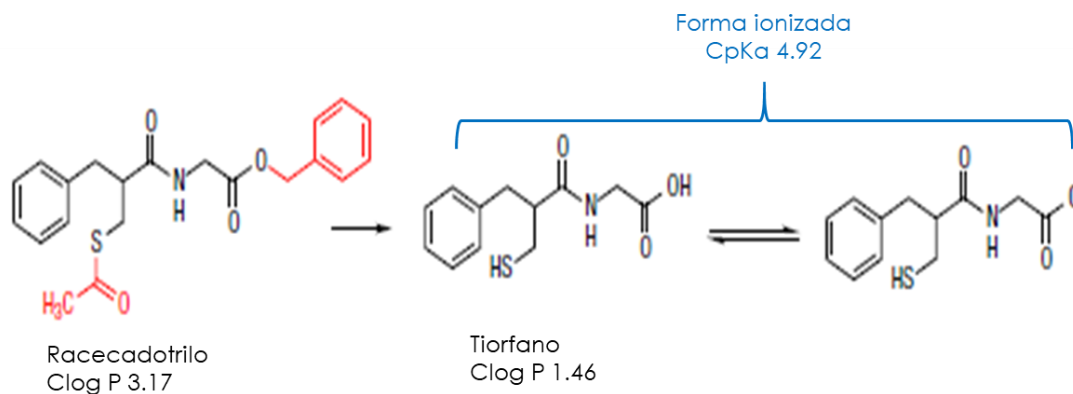


Figura 4 Transformación metabólica de Racecadotril. Modificada de Burgos C., et al., 2019 .

La razón por la que se utiliza un profármaco se debe a la necesidad de proteger el grupo tiol, muy fácilmente biodegradable. Los valores de logP del profármaco y del fármaco permiten entender que el Racecadotril es más lipofílico, y por tanto más fácilmente absorbible que el Tiorfano, que es más hidrófilo y además menos estable metabólicamente (Burgos C., et al., 2019).

### A) Farmacocinética

El Racecadotril se administra por vía oral, se absorbe bien por el tracto intestinal y es convertido rápidamente a su metabolito activo tiorfano. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en aproximadamente una hora y media de vida del fármaco es de tres horas. Mejora la percepción del paciente de la efectividad de la terapia debido a la reducción número de heces (Primi M.P., et al., 1999).

Los estudios han demostrado que Racecadotril reduce la frecuencia y duración de la diarrea aguda de origen infeccioso y no infeccioso. La acción antisecretora pura del Racecadotril, su alto índice terapéutico y su falta de

efecto sobre el SNC lo convierte en un antidiarreico ideal (Primi M.P., et al., 1999).

## **B) Farmacodinamia**

El Racecadotriló, administrado por vía oral no afecta la absorción en el estado basal, pero inhibe la hipersecreción inducida por la toxina del cólera en un lazo yeyunal. El mecanismo de acción se debe a su efecto antisecretor antagonizado por naloxona, pero no por el antagonista del receptor a fentolamina (Singh N., et al., 2008).

La acción de Racecadotriló administrado oralmente es, al menos en parte, mediado a través de una vía neurovascular. Las encefalinas endógenas actúan sobre los receptores  $\delta$  de la submucosa del plexo, un nivel de acción que no excluye una acción asociada en la mucosa intestinal. Sin embargo, actúan periféricamente en lugar de centralmente, ya que Racecadotriló se hidroliza fácilmente después de administración oral al compuesto activo tiorfano, que no cruza la barrera cerebro sanguíneo (Singh N., et al., 2008).

El Racecadotriló es un inhibidor potente y específico de la encefalinasa, previene la descomposición de las encefalinas y prolonga su efecto antisecretor como se muestra en la figura 5. A diferencia de los medicamentos que actúan a través del receptor  $\mu$ , no prolonga el tiempo de tránsito gastrointestinal (Primi M.P., et al., 1999; Schwartz, J-C., 2000). Una consecuencia importante de la falta de efecto en el tránsito gastrointestinal es que el medicamento no promoverá el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado, un efecto secundario que puede conducir a complicaciones graves como el megacolon tóxico o el "síndrome de asa ciega", que han sido observado con fármacos antimotilidad (Schwartz, J-C., 2000).

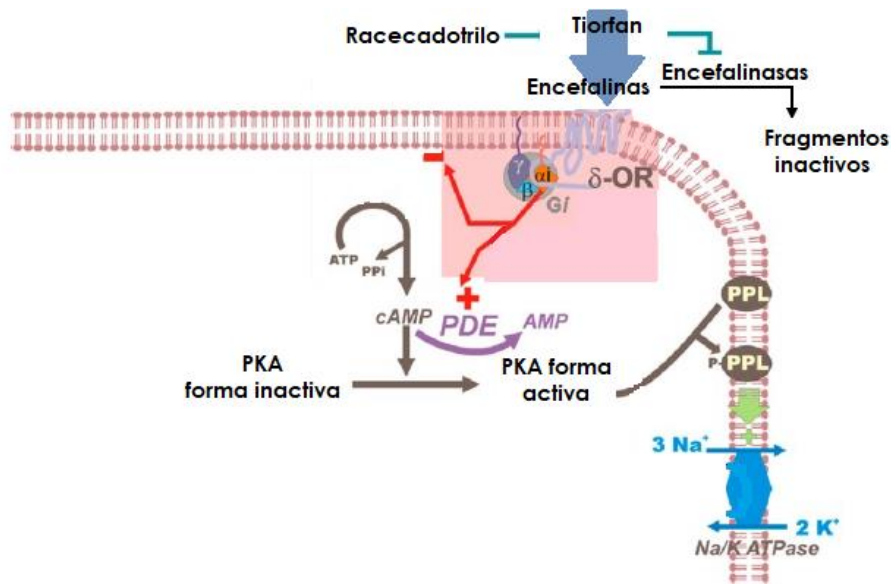


Figura 5 Mecanismo de acción de Racecadotril. Modificada de Vamecq j., et al., 2015

También ha sido demostrada la buena tolerabilidad neurológica de en comparación con loperamida que causa toxicidad central. Debido a esta toxicidad, la loperamida no se recomienda para niños menores de 2 años (Schwartz, J-C., 2000). incluso en estudios con animales con una barrera hematoencefálica inmadura (Singh N., et al., 2008; Schwartz, J-C., 2000). No se ha observado ningún potencial de abuso o dependencia física ya que el medicamento no ingresa al cerebro después de la administración oral (Schwartz, J-C., 2000).

### 1.2.2. Presentaciones Comerciales

Racecadotril es el primer fármaco antisecretor intestinal aprobado para el tratamiento de diarrea por la COFEPRIS. Comercialmente, el medicamento está disponible en cápsulas de 100 mg y sobres de 10, 15 y 30 mg, todas estas son fabricadas y comercializadas por los laboratorios Ferrer, siendo la dosis recomendada 100 mg tres veces al día para adultos y 1.5 mg / kg tres veces al día para niños (Primi M.P., et al., 1999). No obstante, la forma farmacéutica destinada para este proyecto es la presentación de racecadotril, cápsulas, 100mg.

### 1.3. Cápsulas

Son formas farmacéuticas en las que el fármaco está incluido en un contenedor o cubierta soluble de gelatina. Las cápsulas de gelatina pueden ser duras o blandas. La idea fundamental de su empleo es que una cápsula representa una dosis, de uno o más fármacos, pueden ser de varias formas y capacidades. Los contenidos pueden ser sólidos, líquidos o de consistencia pastosa (Reddy V., et al., 2012; Kathpalia H., et al., 2014). Tienen una serie de ventajas y desventajas cual se describen a continuación en la tabla (1):

*Tabla 1 Ventajas y desventajas de cápsulas de gelatina dura como forma farmacéutica*

| Ventajas  | Desventajas   |
|---|---|
| Enmascaran sabores desagradables  | No se recomienda para medicamentos higroscópicos                  |
| Fácil administración (fácil deglución)  | Se requiere una humedad controlada para su almacenamiento         |
| Las capsulas son inertes y rápidamente desintegrados en el tracto gastro intestinal | Puede presentarse el fenómeno de entrecruzamiento (Cross-linking) |
| Económicas  |   |
| Fácil manejo y transporte   |   |
| Pueden ayudar a evitar la degradación por fotólisis y oxidación                     |   |
| Rápida liberación del fármaco   |   |

El contenido en sí queda reducido a un número muy limitado de aditivos, como pueden ser de forma general el deslizante, lubricante, desintegrante y diluyente, lo cual permite controlar bien las posibles incompatibilidades y problemas reológicos de la mezcla a encapsular (Guo M., et al., 2002). Algunos medicamentos potentes que se administran en dosis pequeñas usualmente se mezclan con un diluyente inerte. Como diluyente se emplean lactosa, almidón, manitol, fosfatos de calcio, etc.; como lubricantes se emplean estearatos alcalinotérreos o de aluminio, talco, aeorosil, etc.; como deslizantes se emplea el dióxido de silicio, almidón de maíz, etc.; como desintegrante se puede usar almidón glicolato sódico, croscarmelosa de sodio y crospovidona. Cuando en la formulación aparece una sustancia hidrófoba, para no dañar la cualidad que tienen las cápsulas de ser de rápida desintegración, se agregan humectantes adecuados tales como lauril sulfonatos, compuestos de amonio

cuaternario, dioctilsulfosuccinato de sodio, polisorbato 80, etc., en pequeñas cantidades. A veces se agregan también oxidantes y correctores organolépticos (Ullmann P., 2017; Guo M., et al., 2002).

Cuando se utilicen aditivos es necesario asegurarse que no afecten la estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y deben evitarse incompatibilidades entre los componentes de la fórmula e interferencia con los análisis ( Chaudhari S., et al., 2012).

Los controles que se deben hacer a las cápsulas son: inspección de defectos de presentación o de forma aparentes, uniformidad, dimensión promedio de la cápsula cerrada, se comprobará y registrará el olor que no debe ser anómalo o de gelatina fermentada; uniformidad de dosis, identificación y cuantificación de él o los ingredientes activos y los contaminantes más probables, incluyendo productos de degradación. En las cápsulas, se determinará el contenido total de agua, el tiempo de desintegración o tiempo de disolución, y finalmente, se deben hacer pruebas de estabilidad en condiciones normales y anómalas de almacenamiento (Reddy V., et al., 2012; Jaiswal S., et al., 2022).

#### **1.4. Pruebas de intercambiabilidad**

Los medicamentos con la categoría de genéricos son las especialidades farmacéuticas que cumplen con las pruebas de intercambiabilidad señaladas por el Consejo de Salubridad General, según lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad.

Para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos es necesario realizar, de manera científica, pruebas que demuestren que éstos son equivalentes con respecto al medicamento de referencia dentro de un intervalo definido. Entre las principales pruebas, están las de biodisponibilidad, bioequivalencia, y la comparación de perfiles de disolución. Para asegurar la validez de los estudios, es necesario que éstos se realicen de manera científica y técnica, así como con calidad y en apego a la regulación, por terceros autorizados.

### **1.4.1. Comparación de perfiles de disolución**

Para comparar estos perfiles de disolución, existen varias herramientas estadísticas para comparar la similitud entre los comportamientos de los perfiles de disolución entre medicamentos, siendo la más concurrida y aceptada regulatoria mente hablando como primera elección la evaluación del factor similitud ( $F_2$ ). Para que lo anterior sea válido, la NOM 177-SSA1-2013 establece requisitos sobre el coeficiente de variación para cada uno de los tiempos de muestreo, el cual marca que no se debe tener una variación mayor al 20% en el primer tiempo de muestreo y no mayor de 10% para los tiempos subsecuentes, los cuales, si no se cumplen, no es posible el empleo del uso estadístico del cálculo del factor de similitud  $F_2$ .

Adicional a la normatividad mexicana (NOM 177-SSA1-2013), las guías de la EMA (Guidelines on the Investigation of Bioequivalence, 2010) y la FDA (Guidance for industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, 2017) permiten utilizar diferentes enfoques para comparar los perfiles de disolución. El factor de similitud  $F_2$  es, debido a su simplicidad, la métrica elegida tanto por la EMA como por la FDA. Cuando el  $F_2$  no es adecuada, entonces las guías de la EMA sugieren que la similitud puede compararse utilizando métodos dependientes del modelo o métodos independientes del modelo y estos métodos alternativos deben ser estadísticamente válidos y satisfactoriamente justificados. Las directrices de la EMA solo establecen qué para la aceptación de similitud los límites deben ser predefinidos y justificados y no ser mayores a una diferencia del 10% y que la variabilidad de disolución del producto de prueba y de referencia también debe ser similar. Sin embargo, una menor variabilidad del producto de prueba puede ser aceptable. Por otro lado, las pautas de la FDA son más específicas con respecto a la evaluación de la similitud basada en modelos dependientes, es decir, comparación de perfiles basados en función(es) matemática(s) ajustada(s) a la disolución de perfiles.

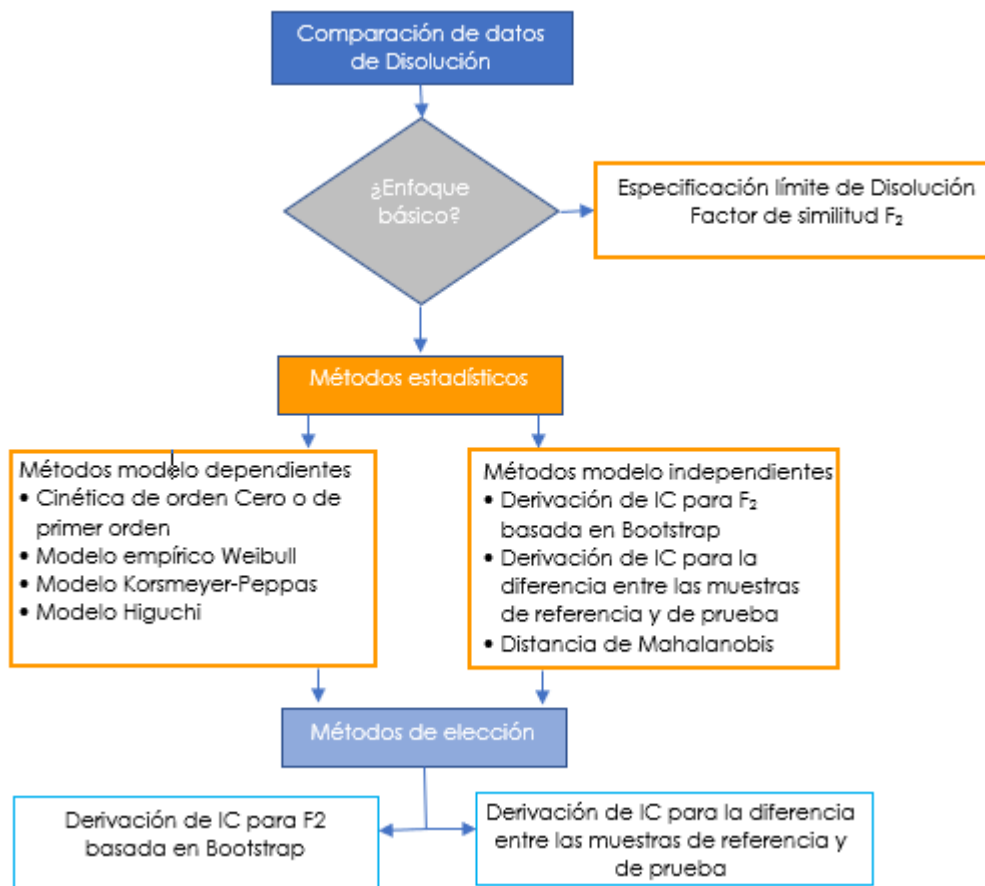


Figura 6 Estrategia en la comparación de datos del perfil de disolución en el contexto de las guías de EMA y FDA. Modificada de Muselik, et al., 2021.

En la Figura 6, podemos encontrar los enfoques básicos para comparar la disolución perfiles, una visión general de los métodos estadísticos y recomendaciones en el contexto de las directrices de la EMA y la FDA

Según la normatividad mexicana e internacional, es posible el uso de otros indicadores de similitud, los cuales emplean bases estadísticas que se describen a continuación.

#### **1.4.1.1. Métodos independientes de modelo**

Estos métodos aplican bases de estadística multivariada y no considera información del modelo de ajuste a un modelo cinético de disolución, sino únicamente las estadísticas de los datos.



#### **1.4.1.1.1. Distancia de Mahalanobis**

Una alternativa potencial al factor de similitud  $F_2$  puede ser la distancia de Mahalanobis (MD), el ejemplo más común de distancia estadística multivariada. En general, la distancia de Mahalanobis es la distancia entre un punto y la distribución (no entre dos puntos distintos). La MD es igual a cero si el punto está en la media de la distribución y aumenta si el punto se aleja de la media. La evaluación de la similitud de los perfiles de disolución entre los productos de referencia (R) y prueba (P) utilizando MD se basa en la comparación de los vectores de los valores medios de la cantidad liberada del fármaco en los productos (R) y (P) en momentos determinados (Mitrevska I., et al., 2020; Muselik J., et al., 2021; Cardot J-M., et al., 2017). La MD para datos de disolución de los productos (R) y (P) se calcula según de acuerdo con la siguiente ecuación (1).

$$MD = \sqrt{(P - R)^T S^{-1} (P - R)} \quad (1)$$

donde P y R son el vector de los valores porcentuales promedios del fármaco liberado en un momento determinado para el producto (P) y (R);  $(P-R)^T$  es la transposición del vector de las diferencias  $(P - R)$ ;  $S^{-1}$  es la matriz inversa (existente) a la covarianza empírica de la matriz S. Cabe señalar que, en los cálculos prácticos, la matriz de covarianza empírica S se basa en la matriz de covarianza de agrupación para el producto (R) con la matriz de covarianza para el producto (P).

#### **1.4.1.1.2. Método de análisis de remuestreo (Bootstrap)**

El método de análisis de remuestreo (Bootstrap) permite a los investigadores realizar la comparación de conjuntos de datos altamente variables cuales tengan una variación mayor a 20% en el primer tiempo de muestreo y de 10% en los tiempos de muestreo subsecuentes y obtienen un resultado confiable debido al tratamiento estadístico de los datos disminuyendo el impacto de los valores atípicos (Isam, M. and Begum, M., 2018). Este enfoque es apoyado por EMA en los casos en que no se cumplen los requisitos previos para el cálculo de  $F_2$  y el uso de estadísticas  $F_2$  por sí solo no es adecuado (Paixão, P., et al.,

2016). La derivación de IC para  $F_2$  basada en bootstrap requiere un conocimiento más profundo de la estadística en comparación con el enfoque convencional (el cálculo del factor  $F_2$ ). El método de análisis de remuestreo es basado en la distribución muestral de una estadística obtenida mediante el remuestreo de los datos con reemplazo, que permite derivar de una distribución muestral exacta de una estadística de interés, como es el  $F_2$  y basado en el conocimiento de su distribución muestral, se puede obtener el IC bootstrap para  $F_2$  (Noce L., et al., 2020; Muselik J., et al., 2021).

Un ejemplo de cómo proceder en el método bootstrap es el siguiente:

- (1) generar “n” muestras de bootstrap mediante un nuevo muestreo a partir de los datos de disolución originales.
- (2) calcular  $F_2$  para cada una de las n muestras de bootstrap, es decir, hay “n” nuevos valores  $F_2$ .
- (3) derivar IC (límites inferior y superior) utilizando el enfoque apropiado.

La similitud del perfil de disolución es basada en el IC de  $F_2$  cual se concluye que estos son similares si su valor se encuentra entre 50 y 100 (Noce L., et al., 2020; Muselik J., et al., 2021).

#### **1.4.1.1.3. Series de tiempo**

Chow SC, usó el concepto de bioequivalencia y a partir de eso desarrolló un procedimiento utilizando un enfoque de serie de tiempo. Este método tiene en cuenta la estructura de correlación de la cantidad disuelta en el tiempo y evalúa la equivalencia en los perfiles de disolución.

Este método utiliza una transformación denominada cociente relativo, que es la división del porcentaje disuelto del medicamento de prueba entre el medicamento de referencia de cada tiempo (c), para cada unidad de dosificación (ci). Se espera que la variable transformada tienda a la unidad si sus perfiles son semejantes. Expresado mediante la ecuación (2):

$$R_{jk} = Y_{jk} + \phi_k + \varepsilon_{jk} \quad (2)$$

Donde  $R_{jk}$  es el cociente del porcentaje disuelto entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia en aparato  $k$  y tiempo  $j$ ,  $Y_{jk}$  es la tasa de disolución relativa verdadera en aparato  $k$  y tiempo  $j$ ,  $\Phi_k$  es el grado de correlación entre mediciones consecutivas y  $\varepsilon_{jk}$  es la desviación del error aleatorio, asumiendo una distribución normal con un promedio 0 y varianza. El procedimiento permite investigar similitud global, si los cocientes relativos entre tiempos son homogéneos o heterogéneos. En caso de que no se presente similitud global, se podrá determinar similitud a los diferentes tiempos de muestreo, dependiendo el caso (homogeneidad o heterogeneidad), si es de interés establecer cual o cuales son los tiempos que generan la no similitud global.

Para determinar la similitud global, se puede realizar un análisis multivariado de la varianza (MANOVA) o generar un intervalo de confianza al 95% para el verdadero valor del cociente relativo ( $C$ ), expresado en porcentaje ( $LIC\%(C)$ ,  $LSC\%(C)$ ), el cual se compara contra un intervalo en función del valor  $Q$  aplicable al medicamento ( $LIC\%(Q)$ ,  $LSC\%(Q)$ ) en la prueba de disolución farmacopéica, considerando el peor y mejor caso en términos de una tolerancia de  $\pm 5\%$ , planteada para el caso de la prueba en primera etapa ( $Q-5\%$  para cada unidad de disolución). Si el intervalo  $LIC\%(C)$ ,  $LSC\%(C)$  se incluye en el intervalo ( $LIC\%(Q)$ ,  $LSC\%(Q)$ ), los perfiles se declaran similares y se establece la intercambiabilidad de los medicamentos (Huey Lin Ju and Shu-Jean Liaw, 1997; Wang Y., et al., 2015; Mitrevska I., et al., 2020).

#### **1.4.1.2. Método dependiente de modelo**

Este enfoque se basa en ajustar un modelo de regresión a los perfiles de disolución usando los modelos que se describen en el numeral 1.4.1.2.1., usar el modelo que se ajuste mejor al valor del coeficiente de determinación, calcular la distancia estadística multivariable (MSD, por sus siglas en inglés) entre los valores del producto de prueba y de referencia, determinar el intervalo de confianza IC 90% para la MSD, y si el IC 90% se encuentra completamente dentro de la región de similitud, se puede concluir que existe similitud entre los perfiles de disolución (Muselik J., et al., 2021).

#### **1.4.1.2.1. Modelos de cinéticas de disolución**

Los valores que se obtienen del estudio de disolución se pueden analizar cuantitativamente utilizando diferentes fórmulas matemáticas. Debido a que los cambios cualitativos y cuantitativos en una formulación pueden alterar la liberación del fármaco y el rendimiento *in vivo*. Este desarrollo requiere la comprensión de todos los fenómenos que afectan la cinética de liberación de fármacos y esto tiene un valor muy importante en la optimización de la formulación. El modelo puede ser pensado simplemente como una "metáfora matemática de algunos aspectos de la realidad". Los métodos dependientes del modelo se basan en diferentes funciones matemáticas, que describen el perfil de disolución. Una vez que se ha seleccionado una función adecuada, los perfiles de disolución se evalúan en función de los parámetros derivados del modelo. Para comparar los perfiles de disolución entre dos productos farmacéuticos dependientes del modelo (ajuste de curva). Con lo anterior se busca mejorar la eficacia terapéutica y la seguridad de estos medicamentos (Ramteke K.H., et al., 2014).

A continuación, una descripción de los más representativos:

- a) Modelo de orden cero: Es un modelo ampliamente utilizado para sistemas de dosificación que no se desagregan haciendo muy lenta la liberación del fármaco, en este sistema la liberación del fármaco es independiente de su concentración. Las formas farmacéuticas de dosificación que siguen a estos perfiles liberan la misma cantidad de fármaco por unidad de tiempo y es el método ideal para describir la disolución de fármacos de varios tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada, como en el caso de algunos sistemas transdérmicos, así como tabletas de matriz con fármacos poco solubles, tabletas recubiertas y sistemas osmóticos (Ramteke K.H., et al., 2014). Esta ecuación es expresada a partir de la siguiente ecuación (3):

$$Q_t = Q_0 + k_0 t \quad (3)$$

Donde  $Q_t$  es la cantidad de fármaco disuelto en el tiempo  $t$ ,  $Q_0$  es la cantidad de fármaco inicial en la solución (la mayoría de las veces  $Q_0=0$ ) y  $K_0$  corresponde a la constante de liberación de orden cero.

- b) Modelo de primer orden: Este modelo es utilizado para describir la liberación de algunos fármacos solubles en agua en matrices porosas

(Suvakanta D., et al., 2010). La liberación de los fármacos que siguen esta cinética se puede expresar mediante la ecuación (4):

$$\mathbf{LogC_t = LogC_0 - \frac{k_1}{2.303} t} \quad (4)$$

Donde  $C_t$  es la cantidad de fármaco remanente al tiempo  $t$ ,  $C_0$  es la cantidad inicial de fármaco en la solución y  $K_1$  es la constante de liberación de primer orden. A medida que la cantidad de fármaco en estado sólido disminuye, la concentración del medio de disolución se va enriqueciendo con el soluto, por lo que el proceso de liberación es condicionado por el punto de saturación del soluto.

c) Modelo de Higuchi: Este modelo se basa en diferentes hipótesis como de que la concentración inicial del fármaco en la matriz es mucho mayor que la solubilidad del fármaco, la difusión del fármaco tiene lugar sólo en una dimensión (se debe evitar el efecto borde), las partículas del fármaco son más pequeñas que el espesor del sistema matricial, el hinchamiento y disolución de la matriz es despreciable y por último la difusión del fármaco es constante. Es ampliamente utilizado para describir la liberación de fármacos solubles y poco solubles en medios acuosos, desde diversas matrices semisólidas y/o sólidas como pueden ser las formas farmacéuticas de liberación modificada, como en el caso de algunos sistemas transdérmicos y tabletas de matriz con fármacos solubles en agua (Ramteke K.H., et al., 2014). Este modelo se describe de acuerdo con la ecuación (5):

$$\mathbf{Q_t = k_H t^{1/2}} \quad (5)$$

Donde  $k_H$  es la constante de disolución de Higuchi, mientras  $Q_t$  y  $t$  corresponden a la cantidad de fármaco disuelto y al tiempo, respectivamente.

d) Modelo de Korsmeyer–Peppas: Este modelo se utiliza para describir la liberación del fármaco de un sistema polimérico teniendo en cuenta mecanismos no Fickiano, siendo útil cuando el mecanismo de liberación es desconocido o cuando se trata de más de un tipo de fenómeno de

liberación de fármaco. Esta ecuación se ha utilizado para la linealización de datos de liberación de varias formulaciones de microcápsulas o microesferas (Heredia N., et al., 2022; Ramteke K.H., et al., 2014). La ecuación (6) relacionada a este modelo es:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_r t^n \quad (6)$$

Donde  $M_t/M_\infty$  corresponde a la fracción de fármaco liberado al tiempo  $t$ ;  $K_r$  es la constante de liberación que es característica para las interacciones polímero- fármaco, mientras que  $n$  es igual al exponente de difusión que es característico del mecanismo de liberación. El valor 'n' se utiliza para caracterizar diferentes liberaciones para matrices de forma cilíndrica. Para el caso de los comprimidos cilíndricos,  $0,45 \leq n$  corresponde a un mecanismo de difusión fickiano,  $0,45 < n < 0,89$  al transporte no fickiano,  $n = 0,89$  al transporte (de relajación) del caso II y  $n > 0,89$  al transporte del supercaso II. Para averiguar el exponente de 'n' la porción de la curva de liberación, donde  $M_t / M_\infty < 0,6$  solo se debe usar 0.6. Para estudiar la cinética de liberación, los datos obtenidos de los estudios de liberación de fármacos in vitro se representaron como porcentaje acumulativo logarítmico de liberación de fármaco frente al tiempo logarítmico.

- e) Raíz cubica Hixson-Crowell Esta expresión se aplica a diferentes formas farmacéuticas como tabletas, donde la disolución se produce en planos paralelos a la superficie del fármaco si las dimensiones del comprimido disminuyen proporcionalmente, de tal manera que la forma geométrica inicial se mantiene constante todo el tiempo (Ramteke K.H., et al., 2014). Está representado con la siguiente ecuación (7):

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_s t \quad (7)$$

Donde  $Q_0^{1/3}$  es la cantidad de fármaco en la forma de dosificación farmacéutica,  $Q_t^{1/3}$  es la cantidad remanente de fármaco en la forma farmacéutica en un tiempo  $t$  y  $K_s$  es la constante que incorpora la relación superficie – volumen.

- f) Baker-Lonsdale, este modelo ha sido utilizado para linealizar los datos de liberación de varias formulaciones de microcápsulas o microesferas, por lo que se ha asociado a matrices de forma esférica y cilíndrica (Ramteke K.H., et al., 2014; AlMajed Z., et al., 2022). Se encuentra definido por la ecuación (8):

$$f_t = \frac{3}{2} \left[ 1 - (1 - Q_t)^{2/3} \right] - Q_t = kt \quad (8)$$

Donde  $k$  es la constante de liberación,  $Q_t$  es la cantidad de fármaco liberado respecto al tiempo.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La diarrea es una enfermedad que a nivel mundial ha cobrado vidas principalmente a los grupos vulnerables: niños y adultos mayores. En México se encuentra entre las 15 principales causas de muerte, afectando principalmente al sector de menor recursos económicos. Debido a que los estudios realizados con Racecadotril demuestran la efectividad contra la diarrea generando menores efectos adversos comparado contra los medicamentos utilizados de primera mano para el tratamiento, como loperamida, se vuelve de gran importancia contar con medicamentos genéricos que estén al alcance de las personas sin importar el nivel socioeconómico en el que se encuentren.

## **3. HIPÓTESIS**

Mediante la selección adecuada de los componentes de la formulación de cápsula de gelatina dura conteniendo Racecadotril como principio activo, se podrá obtener un producto que tenga comportamiento *in vitro* similar al del medicamento de referencia (Hidrased).



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo general**

Desarrollar una formulación de Racecadotriló en cápsulas de gelatina dura y los métodos analíticos necesarios para su caracterización.

### **4.2. Objetivos particulares**

- Realizar el control fisicoquímico del principio activo de acuerdo con la normatividad y farmacopeas vigentes, para poder garantizar la factibilidad de uso de estos materiales.
- Caracterizar el producto de referencia y el producto de prueba, de acuerdo con lo establecido por la NOM-177-SSA1-2013, garantizando el cumplimiento de las características de cada uno de los productos (referencia y prueba).
- Desarrollar una formulación para consumo de adultos en forma de cápsula de gelatina dura, de acuerdo como se indica en farmacopeas, guías internacionales (ICH Q6) y NOM-177-SSA1-2013, para que cumpla con las características de calidad requeridas según las diferentes regulaciones aplicables y cual cuente con un factor de similitud mayor a 50.
- Desarrollar y validar el método analítico para la cuantificación del activo, en la forma farmacéutica final, tanto en el producto de referencia como en el producto de prueba, en concordancia con lo establecido como se describe en guías y farmacopeas, para asegurar que el método con el que se está evaluando cumple con lo establecido según normatividad (NOM-059-SSA1-2015) y dará resultados exactos, precisos y reproducibles.
- Desarrollar y validar el método analítico para la cuantificación del activo, en el perfil de disolución en el medio propuesto, tanto en el producto de referencia como en el producto de prueba, en concordancia con lo establecido como se describe en la NOM-177-SSA1-2013 y farmacopeas, para asegurar que el método con el que se está evaluando cumple con lo establecido según normatividad (NOM-177-SSA1-2013) y dará resultados exactos y repetibles.
- Analizar los perfiles de disolución mediante diferentes modelos matemáticos, en función al comportamiento del perfil de disolución y de acuerdo con NOM-177-SSA1-2013, guías internacionales (FDA, EMA), para cumplir con los requisitos solicitados según NOM-177-SSA1-2013.

## 5. REACTIVOS, EQUIPOS E INSTRUMENTOS

### 5.1. Reactivos

Tabla 2 Reactivos utilizados durante la fase experimental.

| Reactivo                      | Marca             | Grado              |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|
| Agua                          | -----             | -----              |
| Ácido Clorhídrico             | Tecsiquim         | Reactivo Analítico |
| Acetato de Sodio              | J.T. Baker        | Reactivo Analítico |
| Ácido Acético Glacial         | J.T. Baker        | Reactivo Analítico |
| Cloruro de Metileno           | -----             | Reactivo Analítico |
| Fosfato monobásico de Potasio | J.T. Baker        | Reactivo Analítico |
| Hidróxido de Sodio            | J.T. Baker        | Reactivo Analítico |
| Lauril Sulfato de Sodio       | -----             | Farmacéutico       |
| Metanol                       | Tecsiquim         | Reactivo Analítico |
| Solución de Referencia Y      | Certipur® (Merck) | Farmacéutico       |

### 5.2. Equipos

Tabla 3 Equipos utilizados durante la fase experimental.

| Equipo                                | Marca                 | Modelo        |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------|
| Parrilla de Calentamiento y Agitación | IKA                   | C-MAG-H57     |
| Electrodo                             | Orion                 | 8102BNUWP     |
| Destilador de agua tipo I y II        | ELGA PURELAB          | DV25          |
| Parrilla de agitación multipuntos H+P | Labortechnik GmbH     | VARIOMAG HP15 |
| Disolutor                             | Pharma Alliance group | SRT-08Sx      |
| Sinker tipo canastilla                | ---                   | ---           |

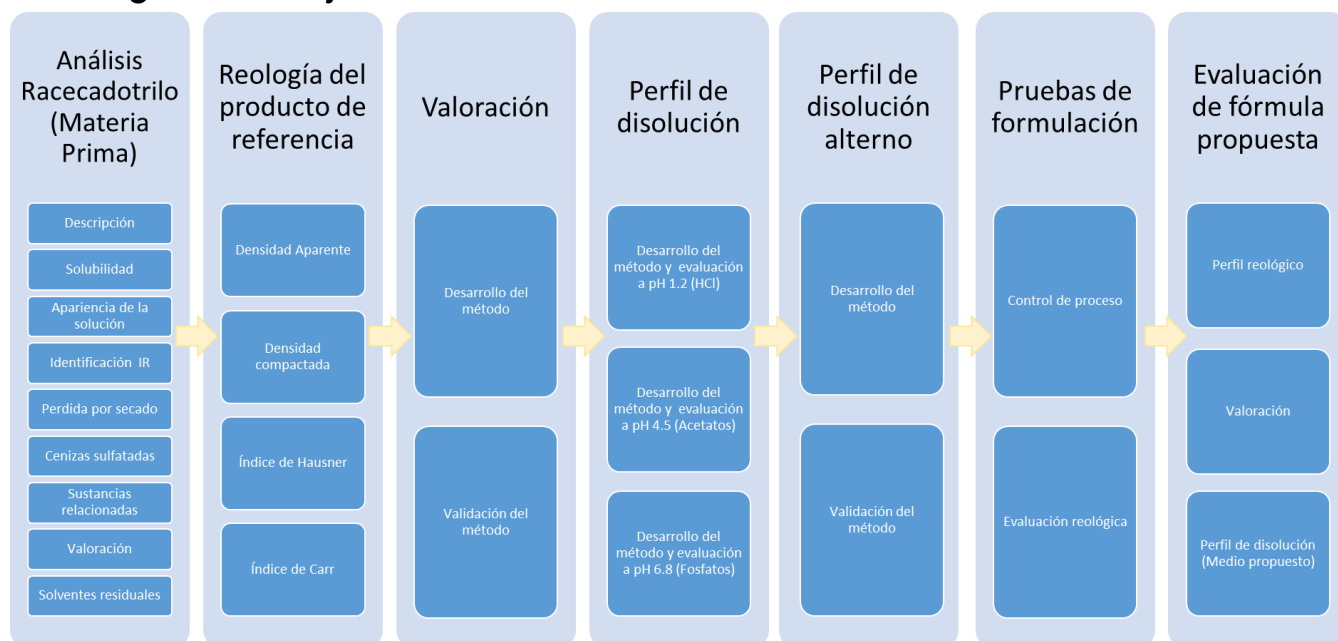
### 5.3. Instrumentos

Tabla 4 Instrumentos utilizados durante la fase experimental.

| Instrumento              | Marca             | Modelo                   |
|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| Balanza Analítica        | OHAUS             | E12140                   |
| Balanza Analítica        | OHAUS             | Explorer                 |
| Espectrofotómetro UV-Vis | Agilent           | Cary 60                  |
| Espectrómetro FT-IR      | PerkinElmer       | Frontier                 |
| Potenciómetro            | Thermo Scientific | Orion Star A211 pH Meter |
| HPLC                     | Alliance          | 2695                     |
| CG                       | Agilent           | -----                    |

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. Diagrama de flujo



### 6.2. Análisis de Racecadotril Materia Prima

#### 6.2.1. Descripción

Tomar una porción de la muestra y transferir a un vidrio de reloj y observar en un fondo de contraste y bajo las condiciones de iluminación adecuadas. Describir su aspecto y color.

*Límite de aceptación.* Polvo blanco o casi blanco.

#### 6.2.2. Solubilidad

Efectuar la siguiente operación con cada uno de los solventes y en las cantidades indicadas en la tabla siguiente y proceder como se describe para esta prueba en la farmacopea europea.

Tabla 5 Preparación muestras de solubilidad.

| Peso de la muestra | Solvente            | Partes de disolvente requeridas | Volumen adicionado en cada agitación |
|--------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 100 mg             | Metanol             | De 0.1 a 1 mL                   | 0.2 mL                               |
| 100 mg             | Cloruro de metileno | De 0.1 a 1 mL                   | 0.2 mL                               |
| 1 mg               | Agua                | Más de 10 mL                    | 5 mL                                 |

*Límite de aceptación.* Fácilmente soluble en metanol y en Cloruro de metileno, prácticamente insoluble en agua.

### **6.2.3. Apariencia de la solución**

#### **a) Claridad de la solución**

**Preparación de la muestra.** Pesar aproximadamente 1g de la muestra y transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 10 mL de metanol, agitar manualmente hasta disolver, llevar al aforo con metanol.

**Preparación de solución de sulfato de hidralazina.** Preparar como se indica en el método general 2.2.1. de la EP, en el apartado de Suspensiones de Referencia.

**Preparación de suspensión de opalescencia.** Preparar como se indica en el método general 2.2.1. de la EP, en el apartado de Suspensiones de Referencia.

**Preparación del estándar de opalescencia.** Preparar como se indica en el método general 2.2.1. de la EP, en el apartado de Suspensiones de Referencia.

**Preparación de la suspensión de referencia 1.** Preparar como se indica en el método general 2.2.1. de la EP, en el apartado de Suspensiones de Referencia.

**Preparación de la suspensión de referencia 2.** Preparar como se indica en el método general 2.2.1. de la EP, en el apartado de Suspensiones de Referencia.

**Procedimiento.** Transferir porciones de alrededor de 10 mL tanto de la muestra como de las suspensiones de referencia en sus correspondientes tubos de comparación de color (Nessler), proceder como se indica en 2.2.1. de la EP.

*Interpretación.* La muestra es clara si su claridad es como la del agua o si su opalescencia es no mayor a la suspensión de referencia I.

*Límite de aceptación.* La Solución es clara.

#### **b) Color de la solución**

Realizar la prueba mediante el método II, 2.2.2. de la EP.

**Preparación de la solución prueba.** Pesar aproximadamente 1g de la muestra y transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 10 mL de metanol, agitar manualmente hasta disolver, llevar al aforo con metanol.

**Preparación de la solución de referencia amarillo (Y).** Preparar como se indica en el método general 2.2.2. de la EP, en el apartado de Soluciones de Referencia. A partir de las soluciones primarias o de soluciones de referencia comerciales.

**Preparación de la solución de referencia amarillo (Y<sub>6</sub>).** Preparar como se indica en el método general 2.2.2. de la EP, en el apartado de Soluciones de Referencia para método I y II.

**Procedimiento.** Transferir porciones de alrededor de 10 mL tanto de la muestra como de la Solución de referencia amarillo (Y<sub>6</sub>) en sus correspondientes tubos de comparación de color (Nessler), proceder como se indica en 2.2.2. de la EP, en el apartado del Método II.

*Límite de aceptación.* El color de la solución de prueba no es más intensamente colorido que la solución de referencia amarillo (Y<sub>6</sub>).

#### **6.2.4. Identificación IR**

Determinar la prueba de acuerdo con el método de absorción en el infrarrojo. Seguir el método general de análisis 2.2.24. de la EP.

Obtener el espectro de absorción de infrarrojo de la muestra y de la sustancia de referencia, comparar los espectros obtenidos y su correlación.

Interpretación. Se considera que el espectro de absorción IR de la muestra coincide con el de la sustancia de referencia si su correlación es mayor a 0.98.

*Límite de aceptación.* El espectro de absorción IR de la muestra debe coincidir con el espectro de absorción de la sustancia de referencia de Racecadotriló.

#### **6.2.5. Pérdida por secado**

Pesar aproximadamente 1g de muestra, y transferir dentro de un pesafiltro puesto previamente a secar durante no menos de 30 minutos, distribuyendo la muestra lo más uniforme posible como se describe en el numeral 2.2.32. de la EP, en el apartado del método.

**Procedimiento.** Secar durante 4h a 20mm/Hg, manteniendo a 60°C ± 2°C por 4h, sacar la muestra y transferir a un desecador con gel sílice hasta que el pesafiltro este a temperatura ambiente al contacto y calcular la perdida por secado con la siguiente formula:

$$\%Pérdida\ por\ secado = \frac{(P_2 - P_3) \times 100}{(P_2 - P_1)}$$

Donde:

P<sub>1</sub>= Peso del pesafiltro vacío (g)

P<sub>2</sub>= Peso del pesafiltro con muestra sin secar (g)

P<sub>3</sub>= Peso del pesafiltro con muestra seca (g)

*Límite de aceptación.* No más de 0.50 % (p/p).

### **6.2.6. Cenizas Sulfatadas**

**Preparación de la muestra.** Pesar aproximadamente 1g de Racecadotriló, transferir a un crisol de platino previamente puesto a ignición a  $600^{\circ}\text{C} \pm 50^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos y enfriado en un desecador registrando su peso ( $P_1$ ), registrar el peso del crisol con la muestra ( $P_2$ ), adicionar 1 mL de ácido sulfúrico, calentar lentamente hasta carbonizar la muestra, dejar enfriar la muestra y adicionar 1 mL de ácido sulfúrico y calentar lentamente hasta que ya no se vea humo blanco desprenderse de la muestra. Calcinar la muestra a  $600^{\circ}\text{C} \pm 50^{\circ}\text{C}$ , hasta que la muestra este completamente incinerada. Retirar la muestra y dejar enfriar en un desecador con sílice gel, pesar el crisol ( $P_3$ ). Calcular el % de cenizas sulfatadas con la siguiente formula:

$$\% \text{Cenizas Sulfatadas} = \frac{(P_3 - P_1) \times 100}{(P_2 - P_1)}$$

Si la cantidad del residuo a obtener excede el límite especificado proceder como se describe en el numeral 2.4.14. de la EP, en el apartado del método, a partir de “repetir la humectación con ácido sulfúrico e ignición...”.

Límite de aceptación. No más de 0.10 % (p/p).

### **6.2.7. Sustancias Relacionadas**

Tabla 6 Condiciones cromatográficas para la prueba de Valoración y Sustancias relacionadas.

| <b>Sistema cromatográfico</b> |   |
|-------------------------------|---|
| Equipo                        | Cromatógrafo de líquidos de alta resolución         |
| Detector                      | UV 210 nm   |
| Columna                       | Lichrospher 100 C18 4.6 mm x 25 cm; 5 $\mu\text{m}$ |
| Velocidad de flujo            | 1.0 mL / minuto                                     |
| Temperatura de la columna     | 30°C  |
| Volumen de inyección          | 10 $\mu\text{L}$                                    |

| Tiempo de corrida | 45 minutos   |                |                |                |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------|--|----------------|----------------|----------------|---|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Fase móvil        | Usar el gradiente en las proporciones indicadas en la siguiente tabla:<br><table border="1"><thead><tr><th>Tiempo (min)</th><th>Solución A (%)</th><th>Solución B (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>60</td><td>40</td></tr><tr><td>5</td><td>60</td><td>40</td></tr><tr><td>25</td><td>20</td><td>80</td></tr><tr><td>35</td><td>20</td><td>80</td></tr><tr><td>40</td><td>60</td><td>40</td></tr><tr><td>45</td><td>60</td><td>40</td></tr></tbody></table> | Tiempo (min)   | Solución A (%) | Solución B (%) | 0 | 60 | 40 | 5 | 60 | 40 | 25 | 20 | 80 | 35 | 20 | 80 | 40 | 60 | 40 | 45 | 60 | 40 |
| Tiempo (min)      | Solución A (%)   | Solución B (%) |                |                |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 0                 | 60   | 40             |                |                |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 5                 | 60   | 40             |                |                |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 25                | 20   | 80             |                |                |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 35                | 20   | 80             |                |                |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 40                | 60   | 40             |                |                |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 45                | 60   | 40             |                |                |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

**Solución A.** Pesar aproximadamente 1.0 g de Fosfato de Potasio monobásico y transferir a un matraz volumétrico de 1000 mL, agregar 800 mL de agua destilada y agitar hasta disolver por completo la sal, ajustar el pH a  $2.5 \pm 0.05$  con ácido fosfórico y llevar a volumen con agua destilada. Filtrar a través de una membrana de polipropileno de 0.45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro y desgasificar.

**Solución B.** Acetonitrilo. Filtrar a través de una membrana de polipropileno de 0.45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro y desgasificar.

**Diluyente.** Mezclar Solución A: Solución B en proporción (1:1).

**Blanco.** Solución diluyente.

**Preparación de la Solución muestra (a).** Pesar aproximadamente 100 mg de muestra de Racecadotril, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL agregar 25 mL de diluyente y agitar hasta disolver, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Preparar por triplicado. Filtrar la solución a través de acrodiscos de 0.45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro y transferir el filtrado a viales de cromatografía previamente identificados.

**Preparación de Solución muestra (b).** Transferir una alícuota de 5 mL de la Solución muestra (a) en un matraz volumétrico de 25 mL, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Filtrar la solución a través de acrodiscos de 0.45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro y transferir el filtrado a viales de cromatografía previamente identificados.

**Preparación de la Solución madre de referencia.** Transferir una alícuota de 1 mL de la Solución muestra (a) a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con diluyente y mezclar.

**Preparación de la Solución de referencia (a).** Tomar una alícuota de 10 mL de la Solución madre de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Filtrar la solución a través de acrodiscos de 0.45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro y transferir el filtrado a viales de cromatografía previamente identificados.

**Preparación de la Solución de referencia (b).** Preparar inmediatamente antes de usar. Transferir 500  $\mu\text{L}$  de la Impureza A de Racecadotriló a un matraz volumétrico de 250 mL, llevar a volumen con Acetonitrilo y mezclar. Transferir 1 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar a volumen con diluyente y mezclar. Diluir 1 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con diluyente y mezclar. Filtrar la solución a través de acrodiscos de 0.45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro y transferir el filtrado a viales de cromatografía previamente identificados.

**Preparación de la Solución de referencia (e).** Pesar aproximadamente 5 mg de la impureza G de Racecadotriló, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de diluyente y mezclar manualmente hasta disolver, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Transferir una alícuota de 5 mL de la Solución anterior y 1 mL de la Solución muestra (b) a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Filtrar la solución a través de acrodiscos de 0.45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro y transferir el filtrado a viales de cromatografía previamente identificados.

**Preparación de la Solución de referencia (d).** Pesar aproximadamente 50 mg de Racecadotriló sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de diluyente y mezclar manualmente hasta disolver, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Transferir una alícuota de 5 mL de la Solución anterior a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Filtrar la solución a través de acrodiscos de 0.45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro y transferir el filtrado a viales de cromatografía previamente identificados.

**Preparación de la Solución de referencia (e).** Pesar aproximadamente 10 mg de Racecadotriló identificación de picos sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 5 mL, adicionar 3 mL de diluyente y mezclar manualmente hasta disolver, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Filtrar la solución a través de acrodiscos de 0.45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro y transferir el filtrado a viales de cromatografía previamente identificados.



**Adecuabilidad del sistema.** Inyectar en el Cromatógrafo, en una ocasión el blanco y la solución de referencia (e), por triplicado la solución de referencia (e) y (a), por sextuplicado la solución de referencia (b) y (d).

**Análisis.** Una vez que se han cumplido los requisitos de Adecuabilidad del sistema, inyectar en una ocasión la solución muestra (d).

**Procedimiento.** Obtener los Cromatogramas, identificar e integrar los picos, obtener los tiempos de retención relativo de los picos obtenidos de la solución de referencia (e), contrastarlos contra los tiempos reportados en la tabla de impurezas. Obtener la resolución entre los picos de la impureza G y el Racecadotriló de los cromatogramas obtenidos de la solución de referencia (e). Calcular el CV en las inyecciones de las soluciones de referencia (a), (b) y (d).

Descartar las respuestas con áreas menores a 0.5 veces la respuesta del pico de Racecadotriló, obtenido en la solución de referencia (a) equivalente a 0.05 %, también descartar las respuestas provenientes del blanco.

Obtenga el área corregida de las impurezas presentes en la solución muestra. Multiplicando por su factor de corrección de cada una de las impurezas presentes (C, E, F) (ver factor de corrección en la Tabla de Impurezas).

**Criterio de aceptación Adecuabilidad del sistema:**

La resolución entre el pico de la Impureza G y el Racecadotriló es mayor a 1.5, en los cromatogramas obtenidos en la solución de referencia (e).

El CV de las respuestas no es mayor que 10.0%, en los cromatogramas obtenidos en la solución de referencia (a) y (b).

Los tiempos de retención relativa de las impurezas presentes en la solución de referencia (e), se muestran en la siguiente tabla:

*Tabla 7 Tiempos de retención relativos teóricos para Racecadotriló e Impurezas.*

| Compuesto     | Tiempo de retención relativo | Factor de corrección |
|---------------|------------------------------|----------------------|
| Racecadotriló | 1.0                          | ---                  |
| Impureza A    | 0.2                          | ---                  |
| Impureza C    | 0.3                          | 1.4                  |
| Impureza E    | 0.5                          | 0.6                  |
| Impureza F    | 0.9                          | 0.7                  |

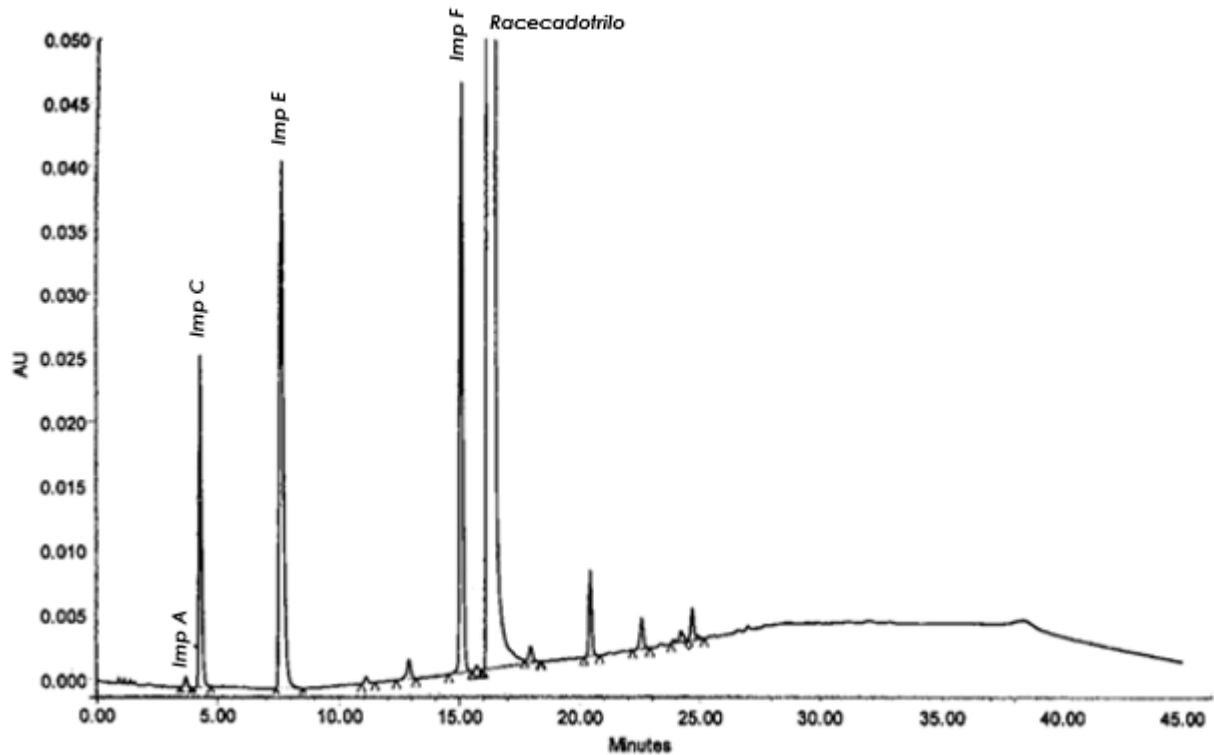


Figura 7 Cromatograma tipo para la prueba de sustancias relacionadas de Racecadotril (Base de Datos de conocimiento de la Farmacopea Europea, 2021)

#### Interpretación:

- El área de las impurezas C, E y F, no es mayor de 2 veces el área del pico principal obtenido en el cromatograma que corresponde a la solución de referencia (a). *Límite de aceptación: No más de 0.2 %*
- El área de la impureza A, no es mayor que el área del pico de la Impureza A, obtenido en el cromatograma de la solución de referencia (b). *Límite de aceptación: No más de 0.1 %.*
- Impurezas no especificadas: para cada impureza su área no es mayor que el área del pico principal obtenido en el cromatograma que corresponde a la solución de referencia (a). *Límite de aceptación: No más de 0.1 %.*
- Impurezas totales: la suma de las áreas de todos los picos de impurezas conocidas y no identificadas es no más de 5 veces el área del pico principal obtenido en la solución de referencia (a). *Límite de aceptación. No más de 0.5 %.*

### 6.2.8. Valoración

Realizar la prueba como se describe en el numeral 6.2.7., modificando solamente lo siguiente:

**Adecuabilidad del sistema.** Inyectar en el Cromatógrafo, en una ocasión el blanco y por sextuplicado la solución de referencia (d).

**Análisis.** Una vez que se han cumplido los requisitos de Adecuabilidad del sistema, inyectar en una ocasión la solución muestra (b).

**Procedimiento.** Obtener los Cromatogramas, identificar e integrar los picos principales correspondientes a Racecadotriló. Calcular el CV en las inyecciones de la solución de referencia (d).

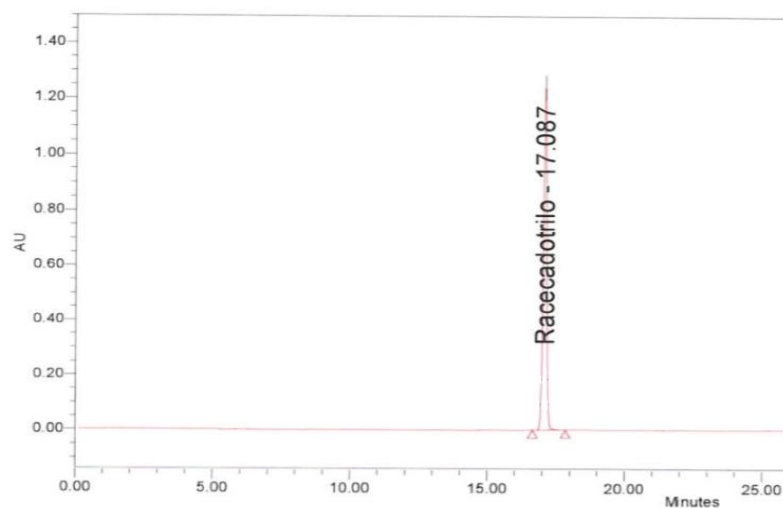


Figura 8 Cromatograma tipo de la muestra para la prueba de Valoración de Racecadotriló.

#### **Criterio de aceptación Adecuabilidad del sistema:**

El CV de las respuestas no es mayor que 2.0 %, en los cromatogramas obtenidos en la solución de referencia (d).

Calcular el % de Racecadotriló Base seca usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Racecadotriló} = \frac{(ABC_{mtra})}{(ABC_{Ref})} \times \frac{Peso_{Ref}}{25mL} \times \frac{5mL}{25mL} \times P \times \frac{25mL}{Peso_{mtra}} \times \frac{25mL}{5mL} \times 100$$

**$ABC_{mta}$**  = Área Bajo la Curva del Racecadotriló en la Solución muestra

**$ABC_{Ref}$**  = Promedio del Área Bajo la Curva del Racecadotriló en la Solución de referencia

**$Peso_{Ref}$**  = Peso de la Sustancia de referencia

$P$  = Pureza de la sustancia de referencia en fracción masa  
 $Peso_{mtra}$  = Peso de la muestra

$$\%Racecadotril (BS) = \frac{\%Racecadotril (BH)}{(100 - \%Pérdida por secado)}$$

Límite de aceptación. Entre 98.0 y 102.0 % Base seca.

### 6.2.9. Solventes Residuales

Proceder según lo descrito en el método general de análisis 2.4.24. de la EP, para la Identificación y Control de solventes residuales.

Tabla 8 Condiciones cromatográficas para la prueba de Solventes Residuales.

| <b>Condiciones Cromatográficas</b>                            |   |
|---|---|
| Equipo  | Cromatógrafo de Gases con detector de ionización de flama   |
| Columna   | OV-624 o DB-624, 30 m x 0.32 mm DI, 1.8 µm de espesor de película con guarda columna de 5m x 0.53mm DI o equivalente a una columna G43 con material de empaque compuesto con 6% de cianopropilfenil y 94% dimetilpolisiloxano |
| Velocidad de flujo  | Velocidad lineal a 38 cm/s  |
| Gas acarreador  | Nitrógeno   |
| <b>Parámetros para el programa de temperatura en el horno</b> |   |
| Horno   | Mantenerlo de forma inicial a 40 °C por 20 min, luego subir a 240 °C con una velocidad de rampa de 10 °C/min, mantener a 240 °C por 20 min.   |
| Inyector  | 140 °C  |
| Detector  | 250 °C  |
| Split ratio   | 1:5   |
| Gas de compensación   | Nitrógeno   |
| <b>Parámetros del muestreador de fase Gaseosa (Headspace)</b> |   |
| Tiempo para equilibrar el vial                                | 30 min  |
| Tiempo para presurización del vial                            | 0.5 min   |

|  |               |
|--|---------------|
| Tiempo para llenado de jeringa             | 0.5 min       |
| Tiempo para equilibrar la jeringa          | 0.05 min      |
| Tiempo para inyectar                       | 1 min         |
| Tiempo de ciclo CG                         | 70 min        |
| Temperatura del horno                      | 115 °C        |
| Temperatura de la jeringa                  | 125 °C        |
| Temperatura de transferencia de línea      | 140 °C        |
| Agitación del vial                         | Alta          |
| <b>Parámetros para el Auto muestreador</b> |               |
| Temperatura de incubación                  | 115 °C        |
| Tiempo de incubación                       | 30 min        |
| Temperatura de jeringa                     | 125 °C        |
| Velocidad de agitador                      | 250 rpm       |
| Volumen de inyección                       | 1 mL de Vapor |

**Preparación de la Solución madre de referencia (a).** Transferir una alícuota de 189.9 µL de Metanol, 320.5 µL de Alcohol Isopropílico, 51.2 µL de Tolueno, 22 µL de n-Hexano y 68.5 µL de Diisopropil éter en un matraz volumétrico de 5 mL, adicionar 2.5 mL de dimetilsulfóxido y agitar hasta homogenizar la muestra, llevar al aforo con dimetilsulfóxido y mezclar.

**Preparación de la Solución madre de referencia (b).** Transferir una alícuota de 80.5 µL de Cloroformo a un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 100 mL de dimetilsulfóxido y agitar hasta homogenizar la muestra, llevar al aforo con dimetilsulfóxido y mezclar.

**Preparación de la Solución de referencia.** Transferir una alícuota de 10 mL de la Solución madre de referencia (a) y 1 mL de la Solución madre de referencia (b) a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de dimetilsulfóxido y agitar hasta homogenizar la muestra, llevar al aforo con dimetilsulfóxido y mezclar. Transferir 5 mL de la solución a 6 viales para CG Headspace, inmediatamente presar el vial con septum y tapa e identificar.

**Preparación de la Solución muestra.** Pesar aproximadamente 1000 mg de muestra a un matraz volumétrico de 10 mL, adicionar 5 mL de dimetilsulfóxido y agitar manualmente hasta disolver, llevar al aforo con dimetilsulfóxido y mezclar. Preparar por triplicado. Transferir 5 mL de la solución a viales para CG Headspace, inmediatamente presar el vial con septum y tapa e identificar.

**Preparación del blanco.** Dimetilsulfóxido. Transferir 5 mL de la solución a viales para CG Headspace, inmediatamente prensar el vial con septum y tapa e identificar.

**Adecuabilidad del sistema.** Equilibrar la columna a 240 °C y luego enfriar a su temperatura inicial de 40 °C, inyectar en el Cromatógrafo de gases, en una ocasión el blanco, programa el procesador de datos para que inhiba las señales correspondientes del blanco, inyectar en el cromatógrafo de gases en una sola ocasión por vial la solución de referencia.

**Análisis.** Una vez que se han cumplido los requisitos de Adecuabilidad del sistema, inyectar en una ocasión la solución muestra.

**Procedimiento.** Obtener los Cromatogramas, identificar e integrar los picos. Calcular el CV en las inyecciones de las soluciones de referencia.

*Criterio de aceptación Adecuabilidad del sistema:*

El CV de las respuestas no es mayor que 15.0%, en los cromatogramas obtenidos en la solución de referencia.

Calcular el % de cada uno de los solventes usando la siguiente formula:

Cálculo de Metanol (ppm) en la muestra:

$$\text{ppm de Metanol} = \frac{(ABC_{mtra})}{(ABC_{Ref})} \times \frac{Vol_{Ref}}{0.3 \text{ g}} \times \delta \times P \times \frac{1 \text{ g}}{Peso_{mtra}} \times 3000$$

**$ABC_{mta}$** = Área Bajo la Curva de Metanol en la Solución muestra

**$ABC_{Ref}$** = Promedio del Área Bajo la Curva de Metanol en la Solución de referencia

**$Vol_{Ref}$** = Volumen tomado de la Sustancia de referencia (mL)

**$0.3 \text{ g}$** = Peso teórico de Metanol en la solución de referencia

**$\delta$** = Densidad del Metanol (0.791 g/mL)

**$P$** = Pureza de la sustancia de referencia en fracción masa

**$1 \text{ g}$** = Peso teórico de Racecadotriló adicionado en la muestra

**$Peso_{mtra}$** = Peso real de la muestra

*Límite de aceptación: No más de 3000ppm.*

Cálculo de Alcohol isopropílico (ppm) en la muestra:

$$\text{ppm Alcohol Isopropílico} = \frac{(ABC_{mtra})}{(ABC_{Ref})} \times \frac{Vol_{Ref}}{0.5 \text{ g}} \times \delta \times P \times \frac{1 \text{ g}}{Peso_{mtra}} \times 5000$$

**$ABC_{mta}$** = Área Bajo la Curva de Alcohol isopropílico en la Solución muestra

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b><math>ABC_{Ref}</math></b>    | Promedio del Área Bajo la Curva de Alcohol isopropílico en la Solución de referencia |
| <b><math>Vol_{Ref}</math></b>    | Volumen tomado de la Sustancia de referencia (mL)                                    |
| <b><math>0.3\text{ g}</math></b> | Peso teórico de Alcohol isopropílico en la solución de referencia                    |
| <b><math>\delta</math></b>       | Densidad del Alcohol isopropílico (0.789 g/mL)                                       |
| <b><math>P</math></b>            | Pureza de la sustancia de referencia en fracción masa                                |
| <b><math>1\text{ g}</math></b>   | Peso teórico de Racecadotril adicionado en la muestra                                |
| <b><math>Peso_{mtra}</math></b>  | Peso real de la muestra  |

Límite de aceptación: No más de 5000ppm.

Cálculo de n-Hexano (ppm) en la muestra:

$$ppm\ Hexano = \frac{(ABC_{mtra})}{(ABC_{Ref})} \times \frac{Vol_{Ref}}{0.029\text{ g}} \times \delta \times P \times \frac{1\text{ g}}{Peso_{mtra}} \times 290$$

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b><math>ABC_{mta}</math></b>    | Área Bajo la Curva de n-Hexano en la Solución muestra                    |
| <b><math>ABC_{Ref}</math></b>    | Promedio del Área Bajo la Curva de n-Hexano en la Solución de referencia |
| <b><math>Vol_{Ref}</math></b>    | Volumen tomado de la Sustancia de referencia (mL)                        |
| <b><math>0.3\text{ g}</math></b> | Peso teórico de n-Hexano en la solución de referencia                    |
| <b><math>\delta</math></b>       | Densidad del n-Hexano (0.659 g/mL)                                       |
| <b><math>P</math></b>            | Pureza de la sustancia de referencia en fracción masa                    |
| <b><math>1\text{ g}</math></b>   | Peso teórico de Racecadotril adicionado en la muestra                    |
| <b><math>Peso_{mtra}</math></b>  | Peso real de la muestra  |

Límite de aceptación: No más de 290ppm.

Cálculo de Cloroformo (ppm) en la muestra:

$$ppm\ Cloroformo = \frac{(ABC_{mtra})}{(ABC_{Ref})} \times \frac{Vol_{Ref}}{0.006\text{ g}} \times \delta \times P \times \frac{1\text{ g}}{Peso_{mtra}} \times 60$$

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b><math>ABC_{mta}</math></b>    | Área Bajo la Curva de Cloroformo en la Solución muestra                    |
| <b><math>ABC_{Ref}</math></b>    | Promedio del Área Bajo la Curva de Cloroformo en la Solución de referencia |
| <b><math>Vol_{Ref}</math></b>    | Volumen tomado de la Sustancia de referencia (mL)                          |
| <b><math>0.3\text{ g}</math></b> | Peso teórico de Cloroformo en la solución de referencia                    |
| <b><math>\delta</math></b>       | Densidad del Cloroformo (1.492 g/mL)                                       |
| <b><math>P</math></b>            | Pureza de la sustancia de referencia en fracción masa                      |

**1 g=** Peso teórico de Racecadotril adicionado en la muestra  
**Peso<sub>mtra</sub>=** Peso real de la muestra

Límite de aceptación: No más de 60ppm.

Cálculo del Isopropil Éter (ppm) en la muestra:

$$\text{ppm Isopropil Éter} = \frac{(ABC_{mtra})}{(ABC_{Ref})} \times \frac{Vol_{Ref}}{0.1 \text{ g}} \times \delta \times P \times \frac{1 \text{ g}}{Peso_{mtra}} \times 1000$$

**ABC<sub>mta</sub>=** Área Bajo la Curva de Isopropil Éter en la Solución muestra  
**ABC<sub>Ref</sub>=** Promedio del Área Bajo la Curva de Isopropil Éter en la Solución de referencia  
**Vol<sub>Ref</sub>=** Volumen tomado de la Sustancia de referencia (mL)  
**0.3 g=** Peso teórico de Isopropil Éter en la solución de referencia  
**δ=** Densidad del Isopropil Éter (0.73 g/mL)  
**P=** Pureza de la sustancia de referencia en fracción masa  
**1 g=** Peso teórico de Racecadotril adicionado en la muestra  
**Peso<sub>mtra</sub>=** Peso real de la muestra

Límite de aceptación: No más de 1000ppm.

Cálculo del Tolueno (ppm) en la muestra:

$$\text{ppm Tolueno} = \frac{(ABC_{mtra})}{(ABC_{Ref})} \times \frac{Vol_{Ref}}{0.089 \text{ g}} \times \delta \times P \times \frac{1 \text{ g}}{Peso_{mtra}} \times 890$$

**ABC<sub>mta</sub>=** Área Bajo la Curva de Tolueno en la Solución muestra  
**ABC<sub>Ref</sub>=** Promedio del Área Bajo la Curva de Tolueno en la Solución de referencia  
**Vol<sub>Ref</sub>=** Volumen tomado de la Sustancia de referencia (mL)  
**0.3 g=** Peso teórico de Tolueno en la solución de referencia  
**δ=** Densidad del Tolueno (0.865 g/mL)  
**P=** Pureza de la sustancia de referencia en fracción masa  
**1 g=** Peso teórico de Racecadotril adicionado en la muestra  
**Peso<sub>mtra</sub>=** Peso real de la muestra

Límite de aceptación: No más de 890ppm.



### **6.3. Evaluación del Perfil Reológico del producto de referencia**

#### **6.3.1. Densidad aparente (Da)**

En una probeta de 10 mL perfectamente seca y tarada, se coloca el polvo obtenido a partir del contenido de las cápsulas, hasta el aforo de 5 mL, posteriormente se vuelve a pesar la probeta y la densidad aparente se calcula con la ecuación:

$$Da = \frac{(\text{Peso probeta llena} - \text{Peso probeta vacía})}{5 \text{ mL}}$$

#### **6.3.2. Densidad compactada (Dc)**

En una probeta de 10 mL perfectamente seca y tarada, se coloca el polvo obtenido a partir del contenido de las cápsulas, hasta el aforo de 5 mL y se pesa, posteriormente se golpea suavemente dejándola caer de una altura de 5 cm., y se lee el volumen. Esto se repite hasta que la lectura de volumen sea constante por 3 ocasiones. La densidad compactada se calcula con la ecuación:

$$Dc = \frac{(\text{Peso probeta llena} - \text{Peso probeta vacía})}{\text{Volumen constante}}$$

#### **6.3.3. Índice de Hausner (IH)**

Empleando los resultados obtenidos de densidad compactada y aparente el IH se calcula con la ecuación:

$$IH = \frac{\text{Densidad compactada}}{\text{Densidad aparente}}$$

#### **6.3.4. Índice de Carr (IC)**

Empleando los resultados obtenidos en la densidad compactada y densidad aparente el IC se calcula con la ecuación:

$$IC = \frac{(\text{Densidad compactada} - \text{Densidad aparente})}{\text{Densidad compactada}} \times 100$$

De acuerdo con el resultado obtenido para el índice de Hausner y el índice de Carr, se puede evaluar el flujo y compresibilidad del polvo de acuerdo con la siguiente tabla:

Tabla 9 Características de flujo según el índice de Hausner y de Carr.

| Índice de Hausner | Índice de Carr | Flujo/<br>Compresibilidad |
|-------------------|----------------|---------------------------|
| 1.00 a 01.11      | 5 a 11         | Excelente                 |
| 1.12 a 1.18       | 12 a 17        | Buena                     |
| 1.19 a 1.34       | 18 a 22        | Aceptable                 |
| 1.35 a 1.45       | 26 a 31        | Pobre                     |
| 1.46 a 1.59       | 35 a 38        | Muy pobre                 |
| > 1.60            | > 38           | Malo                      |

#### **6.4. Método analítico para la Cuantificación de Racecadotril**

##### **6.4.1. Valoración de Racecadotril en Racecadotril Cápsulas**

Tabla 10 Condiciones Espectroscópicas para la prueba de Valoración de Racecadotril en Racecadotril Cápsulas.

| Condiciones Espectroscópicas |                          |
|------------------------------|--------------------------|
| <b>Detector:</b>             | Espectrofotómetro UV-Vis |
| <b>Longitud de onda:</b>     | 230 nm                   |
| <b>Celda:</b>                | Cuarzo, 10 mm            |

#### **Preparación de soluciones.**

**Blanco.** Metanol

**Diluyente.** Metanol

**Preparación de la Solución de referencia.** Pesar aproximadamente 40.0 mg de SRef de Racecadotril, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de diluyente, agitar manualmente hasta disolución completa, llevar a volumen con el mismo diluyente y mezclar. Tomar una alícuota de 5 mL de la solución anterior y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Esta solución tiene una concentración estimada de 0.04 mg / mL. (Preparar por duplicado y con pesadas independientes e identificar como Adecuabilidad y Confrontación).

**Preparación de la Solución muestra.** Determinar el peso promedio de por lo menos 5 cápsulas. Pesar aproximadamente el equivalente a 40.0 mg de Racecadotril, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y adicionar 50 mL de diluyente, agitar mecánicamente con una barra magnética durante 15 minutos con agitación vigorosa, retirar la barra magnética lavándolo previamente con no menos de 3 mL de diluyente y llevar al matraz a volumen de aforo con diluyente y mezclar. Filtrar a través de papel filtro de filtración rápida, descartando los primeros 5 mL del filtrado, y colocar la solución restante en un contenedor apropiado. Transferir volumétricamente 5 mL de la solución

anterior a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con diluyente y mezclar. (Preparar por triplicado y con pesadas independientes).

**Aptitud del sistema.** Antes de realizar una corrida analítica y una vez que el equipo esta acondicionado leer el Blanco de celda (celda vacía) en una sola ocasión, el Blanco (metanol) en una sola ocasión, por sextuplicado la Solución de referencia (Adecuabilidad), en una sola ocasión después de la Solución de referencia (Confrontación) y al final de la lectura de las muestras leer la Solución de referencia (Confrontación). Obtener las lecturas correspondientes.

**Criterios de aceptación para Adecuabilidad del Sistema.**

- Desviación estándar relativa: No es más de 2.0 % para la Solución de referencia (Adecuabilidad).
- % Confrontación: Entre 97.0 % - 103.0 % entre la Solución de referencia (Adecuabilidad) y la Solución de referencia (Confrontación).

**Procedimiento.** Una vez cumplido los criterios de Adecuabilidad, leer las muestras en una sola ocasión y obtener las lecturas correspondientes. Calcular el porcentaje de Racecadotriló ( $C_{21}H_{23}NO_4S$ ), en Hidrasec, Racecadotriló, 100mg, Cápsulas con la siguiente fórmula:

$$mg \text{ Racecadotriló} = \left( \frac{Abs_m}{Abs_{SRef}} \right) \times \left( \frac{PSR_{ef} \times P}{50mL} \right) \times \frac{5mL}{100mL} \times \frac{pp}{P_m} \times 100mL \times \frac{50mL}{5mL}$$

En donde:

|              |   |  |
|--------------|---|--|
| $Abs_m$      | = | Absorbancia de Racecadotriló en Solución muestra                       |
| $Abs_{SRef}$ | = | Absorbancia de Racecadotriló en Solución de referencia (Confrontación) |
| $PSR_{ef}$   | = | Peso de SRef de Racecadotriló  |
| $P$          | = | Pureza de SRef de Racecadotriló, expresado como fracción de masa       |
| $P_m$        | = | Peso de la muestra en mg   |
| $pp$         | = | Peso promedio de las cápsulas  |

$$\% \text{ Racecadotriló} = \left( \frac{mg \text{ Racecadotriló}}{M} \right) \times 100$$

En donde:

M = Cantidad declarada en marbete (100 mg)

Calcular el porcentaje de Racecadotriló ( $C_{21}H_{23}NO_4S$ ), en el producto de prueba, Racecadotriló, 100mg, Cápsulas con la siguiente fórmula:

$$mgRacecadotriló = \left( \frac{Abs_m - 0.0246}{Abs_{SRef}} \right) \times \left( \frac{PSR_{ef} \times P}{50mL} \right) \times \frac{5mL}{100mL} \times \frac{pp}{P_m} \times 100mL \times \frac{50mL}{5mL}$$

En donde:

|              |   |  |
|--------------|---|--|
| $Abs_m$      | = | Absorbancia de Racecadotriló en Solución muestra                           |
| $Abs_{SRef}$ | = | Absorbancia de Racecadotriló en Solución de referencia (Confrontación)     |
| $0.0246$     | = | Absorbancia promedio de tres mediciones del placebo del producto de prueba |
| $PSR_{ef}$   | = | Peso de SRef de Racecadotriló  |
| $P$          | = | Pureza de SRef de Racecadotriló, expresado como fracción de masa           |
| $P_m$        | = | Peso de la muestra en mg   |
| $pp$         | = | Peso promedio de las cápsulas  |

$$\% Racecadotriló = \left( \frac{mg Racecadotriló}{M} \right) \times 100$$

En donde:

$M$  = Cantidad declarada en marbete (100 mg)

Especificación. Entre 90.0 mg y 110.0 mg de Racecadotriló / Cápsula  
Entre 90.0 % y 110.0 % de Racecadotriló / Cápsula

## **6.5. Validación del Método Analítico de Valoración para el Producto de prueba y el Producto de referencia (Hidrasec)**

### **6.5.1. Precisión del Sistema**

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de la Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de muestra.** Pesar aproximadamente 40.0 mg de SRef de Racecadotriló, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de

diluyente, agitar manualmente hasta disolución completa, llevar a volumen con el mismo diluyente y mezclar. Tomar seis alícuotas de 5 mL de la solución anterior y transferir respectivamente cada alícuota a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Esta solución tiene una concentración estimada de 0.04 mg / mL.

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.

**Procedimiento.** Una vez cumplido los criterios de Adecuabilidad, leer las muestras en una sola ocasión y obtener las lecturas correspondientes.

**Criterio de aceptación.** El coeficiente de variación es menor o igual al 1.5 %.

#### **6.5.2. Linealidad del sistema**

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de la Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de Solución madre de referencia.** Pesar aproximadamente 40.0 mg de SRef de Racecadotril, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de diluyente, agitar manual mente hasta disolución completa, llevar a volumen con el mismo diluyente y mezclar. Preparar por triplicado.

**Preparación de muestra.** Tomar las alícuotas como se indicada en la siguiente tabla, usando cada una de las soluciones madre de referencia para preparar una muestra por cada uno de los niveles y llevar a volumen con diluyente y mezclar.

Tabla 11 Preparación de las muestras de Linealidad del Sistema para la Validación de Valoración.

| <b>Nivel (%)</b> | <b>Alícuota Solución madre de referencia (mL)</b> | <b>Volumen de Aforo (mL)</b> | <b>Concentración (mg/mL)</b> |
|------------------|---|------------------------------|------------------------------|
| 60               | 3   | 100                          | 0.024                        |
| 80               | 4   |                              | 0.032                        |
| 100              | 5   |                              | 0.040                        |
| 120              | 6   |                              | 0.048                        |
| 140              | 7   |                              | 0.056                        |

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.

**Procedimiento.** Una vez cumplido los criterios de Adecuabilidad, leer las muestras en una sola ocasión y obtener las lecturas correspondientes.

**Criterio de aceptación.** El coeficiente de determinación  $r^2 \geq 0.98$ , el intervalo de confianza para la pendiente ( $IC(\beta_1)$ ) no debe incluir el cero.

### 6.5.3. Linealidad del Método (Hidrasec)

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de la Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de muestra.** Pesar aproximadamente las cantidades indicadas en la tabla 12, tanto de Hidrasec como de Sustancia de referencia de Racecadotriló, proceder desde aquí como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de la Solución muestra desde “transferir a un matraz volumétrico de 100 mL...”. Preparar por triplicado por pesadas independientes para cada nivel.

Tabla 12 Preparación de las muestras de Linealidad del Método (Hidrasec) para la Validación de Valoración.

| Nivel (%) | Peso Hidrasec (mg) | Peso equivalente de Racecadotriló (mg) | Peso $S_{Ref}$ (mg) | Aforo 1 (mL) | Alícuota (mL) | Aforo 2 (mL) |
|-----------|--------------------|--|---------------------|--------------|---------------|--------------|
| 80        | 36.62              | 16                                     | 16                  | 100          | 5             | 50           |
| 100       |                    |  | 24                  |              |               |              |
| 120       |                    |  | 32                  |              |               |              |

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.

**Procedimiento.** Una vez cumplido los criterios de Adecuabilidad, leer las muestras en una sola ocasión y obtener las lecturas correspondientes.

**Criterio de aceptación.** Calcular la cantidad en mg de Racecadotriló en el producto Hidrasec como se indica en el numeral 6.3.1.

Calcular el % de recobro de las cantidades recuperadas con la siguiente fórmula:

$$\%Recobro = \left( \frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} \right) \times 100$$

El coeficiente de determinación ( $r^2$ ) es mayor o igual a 0.98, el Intervalo de confianza para la pendiente IC ( $\beta_1$ ) debe incluir la unidad, el Intervalo de confianza para la ordenada al origen IC ( $\beta_0$ ) debe incluir el cero, el coeficiente de variación de la regresión  $CV_{y/x} \leq 3.0\%$ .

Adicionalmente calcular el IC ( $\mu$ ) el cual debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo 97.0 – 103.0 %.

#### **6.5.4. Linealidad del Método (Producto de prueba)**

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de la Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de muestra.** Pesar aproximadamente las cantidades indicadas en la tabla 13 tanto de Placebo como de Sustancia de referencia de Racecadotriló, y transferir a los respectivos matraces volumétricos según lo indicado, proceder desde aquí como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de la Solución muestra desde "y adicionar 50 mL de diluyente...". Preparar por triplicado por pesadas independientes para cada nivel.

Tabla 13 Preparación de las muestras de Linealidad del Método (Producto de prueba) para la Validación de Valoración

| Nivel (%) | Peso Placebo (mg) | Peso SR <sub>ef</sub> (mg) | Aforo 1 (mL) | Alícuota (mL) | Aforo 2 (mL) |
|-----------|-------------------|----------------------------|--------------|---------------|--------------|
| 0         | 84                | 0                          | 100          | 5             | 50           |
| 80        | 168               | 64                         | 200          |               |              |
| 100       | 84                | 40                         | 100          |               |              |
| 120       |                   | 48                         |              |               |              |

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.

**Procedimiento.** Una vez cumplido los criterios de Adecuabilidad, leer las muestras en una sola ocasión y obtener las lecturas correspondientes.

**Criterio de aceptación.** Calcular la cantidad en mg de Racecadotril en el producto de prueba como se indica en el numeral 6.3.1.

Calcular el % de recobro de las cantidades recuperadas con la siguiente fórmula:

$$\%Recobro = \left( \frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} \right) \times 100$$

El coeficiente de determinación ( $r^2$ ) es mayor o igual a 0.98, el Intervalo de confianza para la pendiente IC ( $\beta_1$ ) debe incluir la unidad, el Intervalo de confianza para la ordenada al origen IC ( $\beta_0$ ) debe incluir el cero, el coeficiente de variación de la regresión  $CV_{y/x} \leq 3.0\%$ .

Adicionalmente calcular el IC ( $\mu$ ) el cual debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo 97.0 – 103.0 %.

#### **6.5.5. Exactitud y Repetibilidad del Método (Hidrasec)**

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de la Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.



**Preparación de muestra.** Preparar como se indica en el numeral 6.4.3., en la sección de Preparación de muestra correspondiente al nivel del 100%. Preparar por triplicado y usar las muestras del 100% preparadas para la prueba de Linealidad del método.

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.

**Procedimiento.** Una vez cumplido los criterios de Adecuabilidad, leer las muestras en una sola ocasión y obtener las lecturas correspondientes.

**Criterio de aceptación.** Calcular la cantidad en mg de Racecadotriló en el producto Hidrasec como se indica en el numeral 6.3.1.

Calcular el % de recobro de las cantidades recuperadas con la siguiente fórmula:

$$\%Recobro = \left( \frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} \right) \times 100$$

El coeficiente de variación del % Recobro es  $\leq 3.0$  %, el IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo 97.0 – 103.0 %.

#### **6.5.6. Exactitud y Repetibilidad del Método (Producto de prueba)**

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de la Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de muestra.** Preparar como se indica en el numeral 6.4.4., en la sección de Preparación de muestra correspondiente al nivel del 100%. Preparar por triplicado y usar las muestras del 100% preparadas para la prueba de Linealidad del método.

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.

**Procedimiento.** Una vez cumplido los criterios de Adecuabilidad, leer las muestras en una sola ocasión y obtener las lecturas correspondientes.

**Criterio de aceptación.** Calcular la cantidad en mg de Racecadotril en el producto de prueba como se indica en el numeral 6.3.1.

Calcular el % de recobro de las cantidades recuperadas con la siguiente fórmula:

$$\%Recobro = \left( \frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} \right) \times 100$$

El coeficiente de variación del % Recobro es  $\leq 3.0$  %, el IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo 97.0 – 103.0 %.

#### **6.5.7. Precisión del Método**

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de la Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de muestra.** Preparar como se indica en el numeral 6.3.1. en la sección de Preparación de soluciones.

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Criterios de aceptación para Adecuabilidad del sistema.

**Procedimiento.** Una vez cumplido los criterios de Adecuabilidad, leer las muestras en una sola ocasión y obtener las lecturas correspondientes.

Calcular el porcentaje de Racecadotril ( $C_{21}H_{23}NO_4S$ ), en Hidrasec, Racecadotril, 100mg, Cápsulas, como se indica en el numeral 6.3.1. en el apartado de Procedimiento.

## 6.6. Evaluación de Perfiles de Disolución (NOM-177-SSA1-2013)

Tabla 14 Condiciones Experimentales para el Perfil de Disolución de Racecadotriló Cápsulas en medios indicados por NOM-177-SSA1-2013.

| Condiciones de Disolución                   |  |
|---|--|
| <b>Aparato:</b>                             | 2 paletas / Sinker   |
| <b>Velocidad de agitación:</b>              | 100 rpm  |
| <b>Volumen del medio:</b>                   | 900 mL   |
| <b>Temperatura del baño:</b>                | 37°C ±0.5 °C   |
| <b>Temperatura del medio de disolución:</b> | 37°C ±0.5 °C   |
| <b>Volumen de alícuota:</b>                 | 15 mL  |
| <b>Tiempos de muestreo:</b>                 | 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos   |
| <b>Tipo de análisis:</b>                    | 60 minutos   |
| <b>Medio de Disolución:</b>                 | a) pH 1.2 (HCl 0.1N)<br>b) pH 4.5 (Solución reguladora de Acetatos)<br>c) pH 6.8 (Solución reguladora de Fosfatos) |

### Preparación de los medios de disolución

**Ácido Clorhídrico 0.1 N.** Agregar a un contenedor adecuado, 5 L de agua y adicionar 51 mL de ácido clorhídrico mezclar perfectamente, medir el pH y llevar volumen de 6 L con agua.

**Solución Reguladora de Acetatos pH 4.5.** Pesar aproximadamente 17.94 g de Acetato de Sodio trihidrato, transferir a un vaso de precipitados de 1 L, adicionar 800 mL de agua, agitar mecánicamente hasta disolver, transferir la solución anterior a un contenedor adecuado, adicionar 9.7 mL de ácido acético glacial y 5100 mL de agua, mezclar hasta completa homogenización, medir el pH y ajustar con Solución de Ácido Acético o Hidróxido de Sodio 0.2M hasta un pH de  $4.5 \pm 0.1$ , adicionar agua para completar el volumen a 6 L.

**Solución Reguladora de Fosfatos pH 6.8.** Pesar aproximadamente 40.83 g de Fosfato de Potasio monobásico y 5.37 g de Hidróxido de Sodio, transferir a un vaso de precipitados de 1 L, adicionar 800 mL de agua, agitar mecánicamente

hasta disolver, transferir la solución anterior a un contenedor adecuado, adicionar 5100 mL de agua, mezclar hasta completa homogenización, medir el pH y ajustar con Solución de Hidróxido de Sodio 0.2M o Solución de Ácido Fosfórico 0.1N, hasta un pH de  $6.8 \pm 0.1$ , adicionar agua para completar a volumen de 6 L.

**Procedimiento Perfil de Disolución.** Cargar el método de operación en el Disolutor según se indicado en la sección de condiciones de disolución, verter 900 mL de medio en cada vaso. Colocar una cápsula sujeta con un sinker sobre cada uno de los vasos dejando un espacio de 30 segundos entre la adición de cada cápsula en su respectivo vaso y accionar el equipo. Tomar muestras de 15.0 mL a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos usando cánulas con filtros de polietileno de 45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro para tomar los muestreos.

### **Preparación de soluciones**

**Blanco.** Usar el medio de disolución correspondiente. (HCl 0.1N. solución reguladora de acetatos pH 4.5, Solución reguladora de fosfatos pH 6.8)

**Diluyente.** Usar el medio de disolución correspondiente. (HCl 0.1N. solución reguladora de acetatos pH 4.5, Solución reguladora de fosfatos pH 6.8)

**Solución de referencia.** Pesar aproximadamente 80 mg de Racecadotriló SR<sub>ef</sub>, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar 100 mL de metanol, agitar manual mente hasta disolución completa, llevar a volumen con metanol y mezclar. Tomar una alícuota de 10 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen de aforo con diluyente. Esta solución tiene una concentración estimada de 0.04 mg / mL de Racecadotriló. (Preparar por duplicado y con pesadas independientes e identificar como Adecuabilidad y Confrontación).

**Preparación Solución madre.** Pesar aproximadamente 80 mg de Racecadotriló SR<sub>ef</sub>, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar 100 mL de metanol, agitar manualmente hasta disolver, llevar a volumen de aforo con metanol y mezclar.

**Preparación Solución curva de calibración.** Tomar de la Solución madre las alícuotas indicadas en la tabla 15 y transferir a sus respectivos matraces volumétricos descritos en la misma tabla, llevar a volumen de aforo con el respectivo medio de disolución (a), b) o c)) indicado en la sección de condiciones de disolución.

Tabla 15 Preparación de Solución curva de calibración.

| <b>Alícuota Solución madre (mL)</b> | <b>Volumen de aforo (mL)</b> | <b>µg/mL Racecadotriló</b> | <b>Nivel (%)</b> |
|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------|
| 2                                   | 100                          | 8.0                        | 20               |
| 4                                   | 100                          | 16.0                       | 40               |
| 6                                   | 100                          | 24.0                       | 60               |
| 4                                   | 50                           | 32.0                       | 80               |
| 10                                  | 100                          | 40.0                       | 100              |
| 6                                   | 50                           | 48.0                       | 120              |

**Solución muestra.** De cada una de las muestras obtenidas en los diferentes tiempos de muestreo, transferir con una pipeta volumétrica 9 mL de la solución, colocar en un matraz volumétrico de 25 mL, llevar a volumen de aforo con su respectivo medio de disolución (a), b) o c)) indicado en la sección de condiciones de disolución.

**Lectura de muestras.** Determinar las absorbancias de las muestras, solución de referencia y curva de calibración, mediante espectroscopia UV-Vis bajo las siguientes condiciones.

Tabla 16 Condiciones Espectroscópicas para el Perfil de Disolución de Racecadotriló Cápsulas en medios indicados por NOM-177-SSA1-2013.

| <b>Condiciones Espectrofotométrica</b> |                          |
|--|--------------------------|
| <b>Detector:</b>                       | Espectrofotómetro UV-Vis |
| <b>Longitud de onda:</b>               | 232 nm                   |
| <b>Celda:</b>                          | 10 mm, cuarzo            |

**Aptitud del sistema.** Antes de realizar una corrida analítica y una vez que el equipo esta acondicionado leer el Blanco de celda (celda vacía) en una sola ocasión, el Blanco en una sola ocasión, leer en solo una ocasión la solución curva de calibración, por sextuplicado la Solución de referencia (Adecuabilidad), en una sola ocasión la Solución de referencia (Confrontación), después leer en solo una ocasión las muestras.

**Requisitos de aptitud del sistema:**

Desviación estándar relativa: No es más de 2.0% para la Solución de referencia (Adecuabilidad).

% Confrontación: Entre 97.0% - 103.0% entre la Solución de referencia (Adecuabilidad) y la Solución de referencia (Confrontación).

**Requisitos curva de calibración:**

Coefficiente de determinación: Mayor o igual a 0.98.

**Cálculo de resultados (% Disuelto):** Usar los datos de la curva de calibración para la cuantificación de Racecadotril y de las muestras para hacer los cálculos siguientes:

**a.** Cálculo de los mg del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo ( $E_i$ ).

$$E_i = (X_i)(F_d)(v)$$
$$X_i = \frac{(Y_i - b)}{m}$$

Donde:

$E_i$  = Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo.

$X_i$  = Concentración del principio activo (mg/ml) al i-ésimo tiempo de muestreo.

$F_d$  = Factor de dilución de la muestra.

$v$  = Volumen de la muestra tomada.

$Y_i$  = Absorbancia del principio activo en la preparación de la muestra al i-ésimo tiempo de muestreo.

$b$  = Ordenada al origen de la curva de calibración.

$m$  = Pendiente de la curva de calibración.

**b.** Cálculo de los miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo ( $D_i$ ).

$$D_i = (X_i)(F_d)(V_i) + \sum_{i=0}^{n-1} E_i$$

$$V_i = V_o - [(n - 1)V]$$

Donde:

$D_i$  =mg del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo.

$X_i$  = Concentración del principio activo (mg/ml) al i-ésimo tiempo de muestreo

$F_d$  = Factor de dilución de la muestra

$V_i$  = Volumen del medio de disolución al i-ésimo tiempo de muestreo

$E_i$  = Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$V_0$  = Volumen inicial del medio de disolución

$n$  = Número de extracciones.

$V$  = Volumen de muestra tomada.

- c. Cálculo del % del principio activo disuelto al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo (% $D_i$ ).

$$\%D_i = \frac{D_i}{Dosis} \times 100$$

Donde:

%  $D_i$  = por ciento del principio activo disuelto al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$D_i$  = miligramos del principio activo disueltos al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

Dosis = miligramos de principio activo indicados en la etiqueta.

Reportar el porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo y por cada unidad evaluada, interpolando en la curva de calibración realizada previamente y graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

### **6.7. Desarrollo y Método de Analítico alternativo para la evaluación del Perfil de disolución en un medio de disolución propuesto**

#### **6.7.1. Desarrollo para la evaluación del Perfil de disolución en un medio de disolución propuesto**

Usar las mismas condiciones de disolución que las propuestas en el numeral 6.6. para el perfil de disolución en los medios indicados por NOM-177-SSA1-2013, usando el medio de disolución de HCl 0.1N como base, pero con la adición del Lauril Sulfato de Sodio (LSS). Adicionar el LSS a diferentes concentraciones partiendo de una concentración más alta que su concentración crítica micelar (0.5, 1.75, 3 y 3.5% p/v).

**Procedimiento Perfil de Disolución.** Seguir lo indicado en el numeral 6.6. en la sección de Procedimiento Perfil de Disolución, usando 3 cápsulas por cada concentración de LSS.

Preparar la Solución madre, Solución de curva de calibración, Solución muestra, Diluyente, el Blanco y Solución de referencia como se describe en el numeral 6.6., pero usando como Diluyente el medio propuesto.

**Aptitud del sistema.** Seguir lo indicado en el numeral 6.6. en la sección de Aptitud del sistema.

**Requisitos de aptitud.** Seguir lo indicado en el numeral 6.6. en la sección de requisitos de aptitud.

**Cálculo de resultados (%Disuelto).** Seguir lo indicado en el numeral 6.6. en la sección de Cálculo de resultados para cada nivel de LSS adicionado en el medio de disolución.

Reportar el porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo y por cada unidad evaluada, interpolando en la curva de calibración realizada previamente y graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

**Criterio de aceptación para selección del medio de disolución para el Perfil de Disolución propuesto.** Seleccionar el medio de disolución que cumpla con lo solicitado en la NOM-177-SSA1-2013.

- Por lo menos 2 puntos en la fase ascendente y 1 punto en la fase de inflexión
- No más de 2 puntos en la fase meseta de la curva

#### **6.7.2. Método Analítico Alternativo para la evaluación del Perfil de disolución en un medio de disolución propuesto**

Tabla 17 Condiciones Experimentales para el Perfil de Disolución de Racecadotril Cápsulas en un medio de disolución propuesto.

| <b>Condiciones de Disolución</b>            |   |
|---|---|
| <b>Aparato:</b>                             | 2 paletas / Sinkers                                   |
| <b>Velocidad de agitación:</b>              | 75 rpm  |
| <b>Volumen del medio:</b>                   | 900 mL  |
| <b>Temperatura del baño:</b>                | 37°C ±0.5 °C  |
| <b>Temperatura del medio de disolución:</b> | 37°C ±0.5 °C  |
| <b>Volumen de alícuota:</b>                 | 15 mL   |
| <b>Tiempos de muestreo:</b>                 | 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos                        |
| <b>Tipo de análisis:</b>                    | 60 minutos  |
| <b>Medio de Disolución:</b>                 | Solución HCl 0.1N con Lauril Sulfato de Sodio al 3.5% |



**Preparación del medio de disolución Solución HCl 0.1N con Lauril Sulfato de Sodio al 3.5%.** Pesar aproximadamente 210 g de Lauril Sulfato de Sodio, transferir a un contenedor apropiado que previamente contenga 1600 mL de agua caliente, agitar mecánicamente con calentamiento hasta disolver, transferir la solución anterior a un contenedor adecuado, dejar enfriar a temperatura ambiente, adicionar 4349 mL de agua y 51 mL de Ácido Clorhídrico concentrado, mezclar hasta completa homogenización.

**Procedimiento Perfil de Disolución.** Cargar el método de operación en el Disolutor según se indicado en la sección de condiciones de disolución, verter 900 mL de medio en cada vaso. Colocar una cápsula sujeta con un sinker sobre cada uno de los vasos dejando un espacio de 12 segundos entre la adición de cada cápsula en su respectivo vaso. Tomar muestras de 15.0 mL a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos usando cánulas con filtros de polietileno de 45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro.

### **Preparación de soluciones**

**Blanco.** Solución HCl 0.1N con Lauril Sulfato de Sodio al 3.5%

**Diluyente.** Solución HCl 0.1N con Lauril Sulfato de Sodio al 3.5%

**Preparación Solución de referencia.** Pesar aproximadamente 80.0 mg de Racecadotriló  $\text{SR}_{\text{ef}}$ , transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar 100 mL de metanol, agitar manual mente hasta disolución completa, llevar a volumen con metanol y mezclar. Tomar una alícuota de 10 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen de aforo con diluyente. Esta solución tiene una concentración estimada de 0.04 mg / mL de Racecadotriló. (Preparar por duplicado y con pesadas independientes e identificar como Adecuabilidad y Confrontación).

**Preparación Solución madre.** Pesar aproximadamente 80.0 mg de Racecadotriló  $\text{SR}_{\text{ef}}$ , transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar 100 mL de metanol, agitar manualmente hasta disolver, llevar a volumen de aforo con metanol y mezclar.

**Preparación Solución curva de calibración.** Tomar de la Solución madre las alícuotas indicadas en la tabla 18 y transferir a sus respectivos matraces volumétricos descritos en la misma tabla, llevar a volumen de aforo con diluyente.

Tabla 18 Preparación de Solución curva de calibración para el medio de disolución propuesto

| <b>Alícuota Solución madre (mL)</b> | <b>Volumen de aforo (mL)</b> | <b><math>\mu\text{g/mL}</math> Racecadotriló</b> | <b>Nivel (%)</b> |
|-------------------------------------|------------------------------|--|------------------|
|-------------------------------------|------------------------------|--|------------------|

|    |     |      |     |
|----|-----|------|-----|
| 2  | 100 | 8.0  | 20  |
| 4  | 100 | 16.0 | 40  |
| 6  | 100 | 24.0 | 60  |
| 4  | 50  | 32.0 | 80  |
| 10 | 100 | 40.0 | 100 |
| 6  | 50  | 48.0 | 120 |

**Solución muestra.** De cada una de las muestras obtenidas en los diferentes tiempos de muestreo, transferir con una pipeta volumétrica 9 mL de la solución, colocar en un matraz volumétrico de 25 mL, llevar a volumen de aforo con diluyente.

**Lectura de muestras.** Determinar las absorbancias de las muestras, solución de referencia y curva de calibración, mediante espectroscopia UV-Vis bajo las siguientes condiciones.

*Tabla 19 Condiciones Espectroscópicas para el Perfil de Disolución de Racecadotril Cápsulas en un medio de disolución propuesto.*

| <b>Condiciones Espectrofotométrica</b> |                          |
|--|--------------------------|
| <b>Detector:</b>                       | Espectrofotómetro UV-Vis |
| <b>Longitud de onda:</b>               | 232 nm                   |
| <b>Celda:</b>                          | 10 mm, cuarzo            |

**Aptitud del sistema.** Antes de realizar una corrida analítica y una vez que el equipo esta acondicionado leer el Blanco de celda (celda vacía) en una sola ocasión, el Blanco en una sola ocasión, leer en solo una ocasión la solución curva de calibración, por sextuplicado la Solución de referencia (Adecuabilidad), en una sola ocasión la Solución de referencia (Confrontación), después leer en solo una ocasión las muestras.

**Requisitos de aptitud del sistema:**

Desviación estándar relativa: No es más de 2.0% para la Solución de referencia (Adecuabilidad).

% Confrontación: Entre 97.0% - 103.0% entre la Solución de referencia (Adecuabilidad) y la Solución de referencia (Confrontación).

**Requisitos curva de calibración:**

Coeficiente de determinación: Mayor o igual a 0.98.

**Cálculo de resultados (% Disuelto):**

Usar los datos de la curva de calibración para la cuantificación de Racecadotril y de las muestras para hacer los cálculos siguientes:

**a.** Cálculo de los mg del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo ( $E_i$ ).

$$E_i = (X_i)(F_d)(v)$$
$$X_i = \frac{((Y_i - P) - b)}{m}$$

Donde:

$E_i$  = Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo.

$X_i$  = Concentración del principio activo (mg/ml) al i-ésimo tiempo de muestreo.

$F_d$  = Factor de dilución de la muestra.

$v$  = Volumen de la muestra tomada.

$Y_i$  = Absorbancia del principio activo en la preparación de la muestra al i-ésimo tiempo de muestreo.

$P$  = Respuesta promedio del placebo del producto de prueba (0.03917).

$b$  = Ordenada al origen de la curva de calibración.

$m$  = Pendiente de la curva de calibración.

**b.** Cálculo de los miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo ( $D_i$ ).

$$D_i = (X_i)(F_d)(V_i) + \sum_{i=0}^{n-1} E_i$$

$$V_i = V_0 - [(n - 1)V]$$

Donde:

$D_i$  =mg del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo.

$X_i$  = Concentración del principio activo (mg/ml) al i-ésimo tiempo de muestreo

$F_d$  = Factor de dilución de la muestra

$V_i$  = Volumen del medio de disolución al i-ésimo tiempo de muestreo

$E_i$  = Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo.

$V_0$  = Volumen inicial del medio de disolución

$n$  = Número de extracciones.

$V$  = Volumen de muestra tomada.

c. Cálculo del % del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo (% $D_i$ ).

$$\%D_i = \frac{D_i}{Dosis} \times 100$$

Donde:

%  $D_i$  = por ciento del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo.

$D_i$  = miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo.

Dosis = miligramos de principio activo indicados en la etiqueta.

d. Calcular el Factor de Similitud con la siguiente formula.

$$F_2 = 50 * \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_t^n (R_t - T_t)^2}} \right]$$

Donde:

$n$  = número de tiempos de muestreo.

$R_t$  = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i-ésimo tiempo de muestreo.

$T_t$  = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el i-ésimo tiempo de muestreo.

Reportar el porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo y por cada unidad evaluada, interpolando en la curva de calibración realizada previamente y graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo. Calcular el Factor de similitud entre el Producto de prueba y el Producto de referencia (Hidrasec).

### **6.8. Validación del Método Analítico del Perfil de Disolución propuesto para el Producto de prueba y el Producto de referencia (Hidrasec)**

### 6.8.1. Precisión del Sistema

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Diluyente.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de muestra.** Usar las muestras preparadas para la prueba de Linealidad del sistema en el numeral 6.8.2.

**Lectura de muestras.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Lectura de muestras.

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Requisitos de aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Requisitos de aptitud del sistema.

**Cálculo de resultados.** Calcular el CV del factor respuesta.

**Criterio de aceptación.** El coeficiente de variación es menor o igual al 2 %.

### 6.8.2. Linealidad del sistema

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Diluyente.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución madre.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones. Preparar por duplicado por pesadas independientes. Identificar las muestras.

**Preparación de muestra.** Tomar de cada una de las Solución madre las alícuotas indicadas en la tabla 20 y transferir a sus respectivos matraces volumétricos descritos en la misma tabla, llevar a volumen de aforo con diluyente y mezclar. Identificar las muestras.

*Tabla 20 Preparación de las muestras de Linealidad del Sistema para la Validación del Perfil de Disolución en el medio de disolución propuesto.*

| Alícuota Solución madre (mL) | Volumen de aforo (mL) | µg/mL Racecadotriló | Nivel (%) |
|------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------|
|------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------|

|    |     |      |     |
|----|-----|------|-----|
| 4  | 200 | 8.0  | 20  |
| 4  | 100 | 16.0 | 40  |
| 6  | 100 | 24.0 | 60  |
| 4  | 50  | 32.0 | 80  |
| 10 | 100 | 40.0 | 100 |
| 7  | 50  | 56.0 | 140 |

**Lectura de muestras.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Lectura de muestras.

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Requisitos de aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Requisitos de aptitud del sistema.

**Cálculo de resultados.** Calcular el coeficiente de determinación  $r^2$  y el Error Relativo debido a la regresión.

**Criterio de aceptación.** El coeficiente de determinación  $r^2 \geq 0.98$ , el Error Relativo debido a la regresión es no mayor al 2%.

### **6.8.3. Linealidad del Método (Hidrasec)**

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Diluyente.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución madre.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones. Preparar por triplicado por pesadas independientes. Identificar las muestras.

**Preparación Solución curva de calibración.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución madre del Producto.** Vaciar el contenido de no menos de 5 cápsulas, pesar aproximadamente 92.0 mg de Hidrasec, Racecadotril, 100 mg, transferir a un matraz volumétrico de 500 mL junto con una cápsula de Hidrasec vacía, agregar 250 mL de diluyente previamente calentado a 40 °C, agitar mecánicamente por 30 minutos, adicionar 150 mL de metanol y agitar mecánicamente por otros 30 minutos más, retirar el agitador magnético y enjuagar con 20 mL de diluyente, llevar a volumen de aforo con diluyente y mezclar hasta homogenizar. Preparar por triplicado.

**Preparación de muestra.** Transferir las alícuotas indicadas en la tabla 21, tanto de Solución madre del Producto como de la Solución madre, preparadas anteriormente. Preparar por triplicado usando las tres Soluciones madre preparadas para usarlas para la preparación de la muestra para cada nivel. Llevar a volumen con diluyente y mezclar hasta homogenizar. Identificar las muestras.

Tabla 21 Preparación de las muestras de Linealidad del Método (Hidrasec) para la Validación del Perfil de Disolución en el medio de disolución propuesto.

| Nivel (%) | Alícuota Solución madre del Producto (mL) | Alícuota Solución madre (mL) | Volumen de aforo (mL) | µg/mL Racecadotril |
|-----------|---|------------------------------|-----------------------|--------------------|
| 0         | 20  | 0                            | 200                   | 8.0                |
| 20        |   | 4                            |                       | 100                |
| 40        | 50  |                              | 24.0                  |                    |
| 80        | 10  |                              | 100                   | 40.0               |
| 100       | 5   | 10                           | 50                    | 48.0               |
| 120       | 10  | 6                            | 100                   | 56.0               |

**Lectura de muestras.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Lectura de muestras.

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Requisitos de aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Requisitos de aptitud del sistema.

**Cálculo de resultados.** Calcular el coeficiente de determinación  $r^2$  y el Error Relativo debido a la regresión.

**Criterio de aceptación.** El coeficiente de determinación  $r^2 \geq 0.99$ , el Error Relativo debido a la regresión es no mayor al 3%.

#### 6.8.4. Linealidad del Método (Producto de prueba)

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Diluyente.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución madre.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones. Preparar por triplicado por pesadas independientes. Identificar las muestras.

**Preparación Solución curva de calibración.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución madre del Producto.** Pesar aproximadamente 611.11 mg de placebo del producto de prueba, transferir a un matraz volumétrico de 500 mL junto con una cápsula del producto de prueba vacía, agregar 250 mL de diluyente previamente calentado a 40 °C, agitar mecánicamente por 30 minutos, adicionar 150 mL de metanol y agitar mecánicamente por otros 30 minutos más, retirar el agitador magnético y enjuagar con 20 mL de diluyente, llevar a volumen de aforo con diluyente y mezclar hasta homogenizar. Preparar por triplicado.

**Preparación de muestra.** Transferir las alícuotas indicadas en la tabla 22, tanto de Solución madre del Producto como de la Solución madre, preparadas anteriormente. Preparar por triplicado usando las tres Soluciones madre preparadas para usarlas para la preparación de la muestra para cada nivel. Llevar a volumen con diluyente y mezclar hasta homogenizar. Identificar las muestras.

Tabla 22 Preparación de las muestras de Linealidad del Método (Producto de prueba) para la Validación del Perfil de Disolución en el medio de disolución propuesto.

| Nivel (%) | Alícuota Solución madre del Producto (mL) | Alícuota Solución madre (mL) | Volumen de aforo (mL) | µg/mL Racecadotril |
|-----------|---|------------------------------|-----------------------|--------------------|
| 0         | 20  | 0                            | 200                   | 0.0                |
| 20        |   | 4                            |                       | 100                |
| 40        | 50  |                              | 16.0                  |                    |
| 80        | 5   |                              | 24.0                  |                    |
| 100       | 10  | 10                           | 100                   | 40.0               |
| 120       | 5   | 6                            | 50                    | 48.0               |

**Lectura de muestras.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Lectura de muestras.

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Requisitos de aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Requisitos de aptitud del sistema.

**Cálculo de resultados.** Calcular el coeficiente de determinación  $r^2$  y el Error Relativo debido a la regresión.



**Criterio de aceptación.** El coeficiente de determinación  $r^2 \geq 0.99$ , el Error Relativo debido a la regresión es no mayor al 3%.

#### **6.8.5. Exactitud y Repetibilidad del Método (Hidrasec)**

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Diluyente.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución madre.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones. Preparar por triplicado por pesadas independientes. Identificar las muestras.

**Preparación Solución madre del Producto.** Preparar como se indica en el numeral 6.8.3. Preparar por triplicado. Identificar las muestras.

**Preparación Solución curva de calibración.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de muestra.** Preparar como se indica en el numeral 6.8.3., para la Preparación de muestra o usar las muestras preparadas para la prueba de Linealidad del método (Hidrasec).

**Lectura de muestras.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Lectura de muestras.

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Requisitos de aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Requisitos de aptitud del sistema.

**Cálculo de resultados.** Calcular el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad. Calcular el CV del porcentaje cuantificado.

Calcular el % de recobro de las cantidades recuperadas con la siguiente fórmula:

$$\%Recobro = \left( \frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} \right) \times 100$$

**Criterio de aceptación.** El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto. El CV del del porcentaje cuantificado debe ser menor o igual al 3%.

#### **6.8.6. Exactitud y Repetibilidad del Método (Producto de prueba)**

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Diluyente.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución madre.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones. Preparar por triplicado por pesadas independientes. Identificar las muestras.

**Preparación Solución madre del Producto.** Preparar como se indica en el numeral 6.8.4. Preparar por triplicado. Identificar las muestras.

**Preparación Solución curva de calibración.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de muestra.** Preparar como se indica en el numeral 6.8.4., para la Preparación de muestra o usar las muestras preparadas para la prueba de Linealidad del método (Producto de prueba).

**Lectura de muestras.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Lectura de muestras.

**Aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Aptitud del sistema.

**Requisitos de aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Requisitos de aptitud del sistema.

**Cálculo de resultados.** Calcular el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad. Calcular el CV del porcentaje cuantificado.

Calcular el % de recobro de las cantidades recuperadas con la siguiente fórmula:

$$\%Recobro = \left( \frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} \right) \times 100$$

**Criterio de aceptación.** El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto. El CV del del porcentaje cuantificado debe ser menor o igual al 3%.

#### **6.8.7. Influencia del filtro (Hidrasec)**

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Diluyente.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución madre.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones. Preparar por duplicado por pesadas independientes.

**Preparación Solución madre del Producto.** Preparar como se indica en el numeral 6.8.3. Preparar por triplicado, o se pueden usar las muestras preparadas para la prueba de Linealidad del método (Producto de prueba).

**Preparación Solución curva de calibración.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de muestra Sustancia de referencia.** Usar las muestras preparadas por duplicado de la solución madre. Tomar una alícuota de 10 mL de cada una de las soluciones anteriores de forma independiente y transferir a sus respectivos matraces volumétrico de 100 mL, llevar a volumen de aforo con diluyente. Tomar con una jeringa adaptada con una cánula con un filtro de polietileno de 45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro una porción de la muestra de 15 mL y filtrar la muestra e identificar, repetir esta acción en seis ocasiones sin cambiar el filtro para cada una de las muestras. De las muestras preparadas fraccionar e identificar seis muestras sin filtrar. Esta solución tiene una concentración estimada de 0.04 mg / mL de Racecadotrílo.

**Preparación de muestra producto.** Preparar como se indica en el numeral 6.8.3., para la Preparación de muestra para las muestras al nivel del 100% o usar las muestras al nivel del 100% preparadas para la prueba de Linealidad del método (Hidrasec). Tomar con una jeringa adaptada con una cánula con un filtro de polietileno de 45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro una porción de la muestra de 15 mL y filtrar la muestra e identificar, repetir esta acción en seis ocasiones sin cambiar el filtro para cada una de las muestras. De la muestra preparada fraccionar e identificar seis muestras sin filtrar.

**Lectura de muestras.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Lectura de muestras.

**Aptitud del sistema.** Antes de realizar una corrida analítica y una vez que el equipo esta acondicionado leer el Blanco de celda (celda vacía) en una sola ocasión, el Blanco en una sola ocasión, leer en solo una ocasión la solución curva de calibración, por sextuplicado la Solución de referencia (Adecuabilidad), en una sola ocasión la Solución de referencia (Confrontación), después leer en solo una ocasión las muestras de sustancia de referencia y de producto, filtradas y sin filtrar.

**Requisitos de aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Requisitos de aptitud del sistema.

**Cálculo de resultados.** Calcular la diferencia absoluta de las muestras filtradas y sin filtrar.

Calcular el % de recobro de las cantidades recuperadas con la siguiente fórmula:

$$\%Recobro = \left( \frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} \right) \times 100$$

**Criterio de aceptación.** El promedio del de la diferencia absoluta y de cada uno de sus valores individuales debe ser menor o igual al 2%.

#### **6.8.8. Influencia del filtro (Producto de prueba)**

**Blanco.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Diluyente.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución de referencia.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación Solución madre.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones. Preparar por duplicado por pesadas independientes.

**Preparación Solución madre del Producto.** Preparar como se indica en el numeral 6.8.4. Preparar por triplicado, o se pueden usar las muestras preparadas para la prueba de Linealidad del método (Producto de prueba).

**Preparación Solución curva de calibración.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Preparación de soluciones.

**Preparación de muestra Sustancia de referencia.** Usar las muestras preparadas por duplicado de la solución madre. Tomar una alícuota de 10 mL de cada una de las soluciones anteriores de forma independiente y transferir a sus respectivos matraces volumétrico de 100 mL, llevar a volumen de aforo con diluyente. Tomar con una jeringa adaptada con una cánula con un filtro de polietileno de 45 µm de tamaño de poro una porción de la muestra de 15 mL y filtrar la muestra e identificar, repetir esta acción en seis ocasiones sin cambiar el filtro para cada una de las muestras. De las muestras preparadas fraccionar e identificar seis muestras sin filtrar. Esta solución tiene una concentración estimada de 0.04 mg / mL de Racecadotril.

**Preparación de muestra producto.** Preparar como se indica en el numeral 6.8.4., para la Preparación de muestra para las muestras al nivel del 100% o usar las muestras al nivel del 100% preparadas para la prueba de Linealidad del método (Hidrasec). Tomar con una jeringa adaptada con una cánula con un filtro de polietileno de 45 µm de tamaño de poro una porción de la muestra de 15 mL y filtrar la muestra e identificar, repetir esta acción en seis ocasiones sin

cambiar el filtro para cada una de las muestras. De la muestra preparada fraccionar e identificar seis muestras sin filtrar.

**Lectura de muestras.** Preparar como se indica en el numeral 6.7.2. en la sección de Lectura de muestras.

**Aptitud del sistema.** Antes de realizar una corrida analítica y una vez que el equipo esta acondicionado leer el Blanco de celda (celda vacía) en una sola ocasión, el Blanco en una sola ocasión, leer en solo una ocasión la solución curva de calibración, por sextuplicado la Solución de referencia (Adecuabilidad), en una sola ocasión la Solución de referencia (Confrontación), después leer en solo una ocasión las muestras de sustancia de referencia y de producto, filtradas y sin filtrar.

**Requisitos de aptitud del sistema.** Proceder como se indica en el numeral 6.7.2. en el apartado de Requisitos de aptitud del sistema.

**Cálculo de resultados.** Calcular la diferencia absoluta de las muestras filtradas y sin filtrar.

Calcular el % de recobro de las cantidades recuperadas con la siguiente fórmula:

$$\%Recobro = \left( \frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} \right) \times 100$$

**Criterio de aceptación.** El promedio del de la diferencia absoluta y de cada uno de sus valores individuales debe ser menor o igual al 2%.

## 6.9. Cinética de Disolución

A partir de los datos del porcentaje disuelto en sus diferentes tiempos de muestreo, obtenidos en el Perfil de Disolución en el medio propuesto tanto para el Producto de prueba en la fase de escalamiento como en el Producto de referencia (Hidrasec), calcular las constantes de disolución (k), y el coeficiente de determinación de los datos con los modelos de liberación siguientes:

Tabla 23 Modelos de liberación a evaluar

| Modelo                     | Ecuación                              |
|----------------------------|---------------------------------------|
| Orden cero                 | $M = K_0t + b$                        |
| Primer orden               | $M_t = M_\infty(1 - e^{(-K_1t)})$     |
| Raíz cubica Hixson-Crowell | $M'_t = (M_\infty^{1/3} - K_{HC}t)^3$ |
| Higuchi                    | $\frac{M_t}{M_\infty} = K_H\sqrt{t}$  |

|                  |   |
|------------------|---|
| Korsmeyer-Peppas | $\frac{M_0}{M_\infty} = K_H t^n$  |
| Baker-Lonsdale   | $F_t = \frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_t}{M_0} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_0}$<br>$= K(t)^{0.5}$ |

Aplicar cada uno de los modelos con los datos obtenidos y determinar el valor del coeficiente de correlación y la pendiente, revisar con que modelo se comporta de forma semejante al producto de referencia y sobre estos datos, sacar la constante de disolución para cada tiempo de muestreo de ambos productos.

Calcular la desviación cuadrática media (MSD) en los parámetros del modelo entre el producto de prueba y de referencia. Estimar la región de confianza a 90% de las diferencias verdaderas entre los dos lotes. Comparar los límites de la región de confianza con la región de similitud. Si la región de confianza está dentro de los límites de la región de similitud, el producto de prueba es considerado que tiene una disolución similar al producto de referencia.

### 6.10. Pruebas de formulación

De acuerdo con los insumos disponibles, se establecieron las siguientes combinaciones para las pruebas de formulación:

Tabla 24 Propuestas de fórmulas factibles.

| Componente               | Función                     | Fórmula |   |   |   |
|--------------------------|-----------------------------|---------|---|---|---|
|                          |                             | A       | B | C | D |
| Racecadotril             | Principio Activo            | x       | x | x | x |
| Celulosa Microcristalina | Diluyente                   | x       |   |   |   |
| Isomalt                  | Diluyente                   |         |   | x |   |
| Lactosa monohidratada    | Diluyente                   |         | x | x | x |
| Almidón pregelatinizado  | Diluyente/<br>Desintegrante |         |   |   | x |
| Dióxido de Silicio       | Deslizante                  | x       | x | x | x |
| Crospovidona             | Desintegrante               | x       | x | x | x |
| Estearil fumarato        | Lubricante                  | x       | x | x | x |

A estas fórmulas se les hará la evaluación del Perfil Reológico como se establece en el numeral 6.3., de estas opciones se seleccionará la o las formula con mejores atributos reológicos para ver su comportamiento *in vitro* con sólo dos unidades de prueba por fórmula como se establece en el numeral 6.7.2.,

de las cuales se seleccionará la fórmula con mejor comportamiento reológico, *in vitro* y con mayor factibilidad en el proceso.

Para fines de este proyecto y por temas de confidencialidad, no se documentarán los valores en los que se encuentran los componentes en cada formulación, únicamente se identificaran de forma cualitativa.

### **6.11. Selección y evaluación de la fórmula propuesta**

De las pruebas elaboradas, se seleccionará la que mejor desempeño haya mostrado para hacer un lote a escala mayor al cual se le realizaran las siguientes pruebas:

- Perfil reológico (se realizará como se describe en el numeral 6.3.)
- Valoración (se realizará como se describe en el numeral 6.4.1.)
- Perfil de disolución con el medio propuesto con 6 unidades tanto del medicamento de referencia como del medicamento de prueba (se realizará como se describe en el numeral 6.7.2.)

### **6.12. Prueba de Intercambiabilidad**

Determinar el Factor de Similitud ( $F_2$ ) según lo indicado por la NOM-177-SSA1-2013, cual nos indica que para demostrar la Similitud entre el producto de Prueba y el Producto de referencia se debe realizar este cálculo usando la siguiente formula:

$$F_2 = 50 * \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_t^n (R_t - T_t)^2}} \right]$$

No obstante, también nos indica que estos datos deben ser comparados sólo si el % del Coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes. Por esta razón la Guía para la industria en su apartado para Pruebas de Disolución de liberación inmediata para Formas de dosificación sólidas orales nos indica que en los casos en que las variaciones (CV) dentro del mismo lote sean mayores al 15% en algún tiempo de muestreo, es recomendable usar un modelo multivariable para comparar los medicamentos, también la FDA y EMA sugieren que para este tipo de datos se recomienda ampliamente usar la metodología Bootstrap sobre los métodos para calcular el Factor de Similitud y la distancia de Mahalanobis. Para emplear el método Bootstrap se deben generar preferentemente no menos de 5000 muestras por re-muestreo usando ya sea el software Excel y/o Minitab

para generarlo, partiendo de los datos de disolución original (% Disuelto). Posteriormente se debe de calcular cada uno de los valores de  $F_2$  de cada una de esas combinaciones, y con estos datos generar e intervalo de confianza (limites inferior y superior).



## 7. RESULTADOS Y ANÁLISIS

### 7.1. Análisis de Racecadotriló Materia Prima

#### 7.1.1. Identificación IR

Se realizó el análisis de identificación IR de la materia prima según lo establecido en el numeral 6.2.4., obteniendo el siguiente resultado:

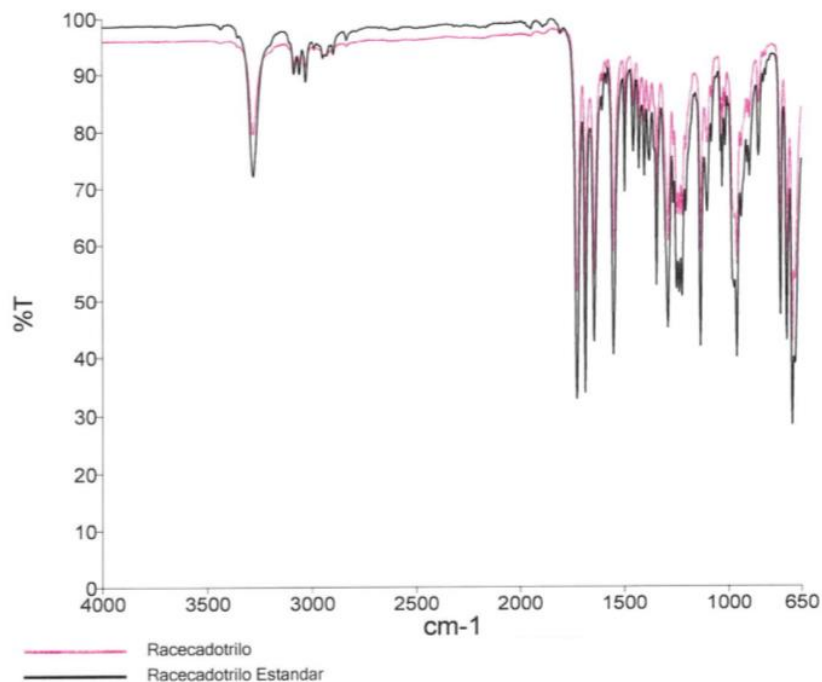


Figura 9 Espectro infrarrojo de la muestra y la Sustancia de referencia de Racecadotriló.

Tabla 25 Correlación entre Racecadotriló y la Sustancia de referencia.

| Espectros de Origen |             |          |
|---------------------|-------------|----------|
| Nombre muestra      | Correlación | Dictamen |
| Racecadotriló       | 0.9957      | Cumple   |

Los resultados anteriores demuestran que la materia prima coincide en 99.57% a la sustancia de referencia y se considera que cumple con la prueba ya que esta es satisfactoria cuando el espectro de absorción IR de la muestra coincide con el de la sustancia de referencia con una correlación mayor a 0.98.

### **7.1.2. Pérdida por secado**

Se realizó el análisis de Pérdida por secado de la materia prima obteniendo el siguiente resultado:

Muestra 1:

$$\%Pérdida\ por\ secado = \frac{(65.3270 - 65.3262) \times 100}{(65.3270 - 64.3110)} = 0.08$$

Muestra 2:

$$\%Pérdida\ por\ secado = \frac{(62.2859 - 62.2845) \times 100}{(62.2859 - 61.2812)} = 0.14$$

**Promedio = 0.11%**

Por lo anterior se demuestra que la materia prima cumple con la prueba ya que su límite de aceptación es no más de 0.50%.

### **7.1.3. Cenizas Sulfatadas**

Se realizó el análisis de Cenizas sulfatadas de la materia prima obteniendo el siguiente resultado:

Muestra 1:

$$\%Cenizas\ Sulfatadas = \frac{(25.2768 - 25.2765) \times 100}{(26.2842 - 25.2765)} = 0.03$$

Muestra 2:

$$\%Cenizas\ Sulfatadas = \frac{(24.2642 - 24.2640) \times 100}{(25.2657 - 24.2640)} = 0.02$$

**Promedio = 0.02%**

Por lo anterior se demuestra que la materia prima cumple con la prueba ya que su límite de aceptación es no más de 0.10%.

#### 7.1.4. Sustancias Relacionadas

Se realizó el análisis de Sustancias Relacionadas de la materia prima obteniendo el siguiente resultado:

Tabla 26 Adecuabilidad del Sistema. Solución de referencia a para Sustancias Relacionadas de Racecadotriló.

| Solución Referencia (a) |             |
|-------------------------|-------------|
| STD1_1                  | 105471      |
| STD1_2                  | 105967      |
| STD1_3                  | 106108      |
| Promedio                | 105848.6667 |
| Desvest                 | 334.5808    |
| CV                      | 0.3161      |

Tabla 27 Adecuabilidad del Sistema. Solución de referencia b para Sustancias Relacionadas de Racecadotriló.

| Solución Referencia (b)<br>(Impureza A) |             |
|---|-------------|
| STD1_1                                  | 105471      |
| STD1_2                                  | 105967      |
| STD1_3                                  | 106108      |
| Promedio                                | 105848.6667 |
| Desvest                                 | 334.5808    |
| CV                                      | 0.3161      |

Tabla 28 Adecuabilidad del Sistema. Solución de referencia c para Sustancias Relacionadas de Racecadotriló.

| Solución de Referencia (c) (Impureza G Racecadotriló) |                    |                 |            |
|---|--------------------|-----------------|------------|
| # Muestra   | TR (Racecadotriló) | TR (Impureza G) | Resolución |
| 1   | 17.0620            | 16.5010         | 2.0        |
| 2   | 17.0620            | 16.5010         | 2.0        |
| 3   | 17.0430            | 16.4820         | 2.0        |
| Promedio  | 17.0557            | 16.4947         | 2.0        |

Tabla 29 Adecuabilidad del Sistema Solución de referencia d para Sustancias Relacionadas de Racecadotriló.

| <b>Solución Referencia (d)<br/>(Racecadotriló)</b> |             |
|--|-------------|
| STD1_1   | 105471      |
| STD1_2   | 105967      |
| STD1_3   | 106108      |
| STD1_4   | 106035      |
| STD1_5   | 106021      |
| STD1_6   | 105547      |
| Promedio   | 105858.1667 |
| Desvest  | 275.2340    |
| CV   | 0.2600      |

Tabla 30 Adecuabilidad del Sistema Solución de referencia e para Sustancias Relacionadas de Racecadotriló.

| <b>Solución de Referencia (e)<br/>(Identificación de impurezas Racecadotriló)</b> |                        |                        |                        |                |               |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|----------------|---------------|
| Compuesto   | TR Muestra 1 (minutos) | TR Muestra 2 (minutos) | TR Muestra 3 (minutos) | TRR (Promedio) | TRR (Teórico) |
| Racecadotriló   | 17.09                  | 17.08                  | 17.08                  | 1.0            | ---           |
| Impureza A  | 3.97                   | 3.98                   | 3.97                   | 0.2            | 0.2           |
| Impureza C  | 4.81                   | 4.81                   | 4.80                   | 0.3            | 0.3           |
| Impureza E  | 8.90                   | 8.90                   | 8.89                   | 0.5            | 0.5           |
| Impureza F  | 15.92                  | 15.91                  | 15.91                  | 0.9            | 0.9           |

Tabla 31 Sustancias Relacionadas Materia prima

| Muestra             | <b>Solución Muestra</b> |       |            |       |            |       |
|---------------------|-------------------------|-------|------------|-------|------------|-------|
|                     | Racecadotriló           |       | Impureza A |       | Impureza C |       |
|                     | ABC                     | TR    | ABC        | TR    | ABC        | TR    |
| 1                   | 10345466.0              | 17.07 | 2977.0     | 3.98  | 2302.0     | 4.79  |
| 2                   | 10271016.0              | 17.06 | 2074.0     | 3.97  | 2558.0     | 4.79  |
| 3                   | 10266044.0              | 17.05 | 2109.0     | 3.98  | 2392.0     | 4.79  |
| <b>Promedio</b>     | 10294175.3              | 17.10 | 2386.7     | 4.00  | 2417.3     | 4.80  |
| <b>Aplicando FC</b> | -----                   | ----- | 2386.7     | ----- | 3384.3     | ----- |

|   |           |      |               |      |               |      |
|---|-----------|------|---------------|------|---------------|------|
| <b>Límite de descarte</b>               | ----      | ---- | 52924.3       | ---- | 52924.3       | ---- |
| <b>Promedio Solución Referencia (a)</b> | 105848.66 |      |               |      |               |      |
| <b>Resultado</b>                        | ----      | ---- | Menos de 0.1% | ---- | Menos de 0.2% | ---- |

Tabla 31 Sustancias Relacionadas Materia prima (Cont)

| <b>Muestra</b>                          | <b>Solución Muestra</b>      |           |                   |           |                               |           |
|---|------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------------------|-----------|
|   | <b>Impureza E</b>            |           | <b>Impureza F</b> |           | <b>Impureza desconocida 1</b> |           |
|   | <b>ABC</b>                   | <b>TR</b> | <b>ABC</b>        | <b>TR</b> | <b>ABC</b>                    | <b>TR</b> |
| 1                                       | ND                           | ----      | 1803.0            | 15.91     | 1000.0                        | 13.52     |
| 2                                       | ND                           | ----      | 1886.0            | 15.90     | 922.0                         | 13.51     |
| 3                                       | ND                           | ----      | 1762.0            | 15.90     | 1082.0                        | 13.52     |
| <b>Promedio</b>                         | ND                           | ----      | 1817.0            | 15.90     | 1001.3                        | ----      |
| <b>Aplicando FC</b>                     | ----                         | ----      | 1271.9            | ----      | 1001.3                        | ----      |
| <b>Límite de descarte</b>               | 52924.3                      | ----      | 52924.3           | ----      | 52924.3                       | ----      |
| <b>Promedio Solución Referencia (a)</b> | 105848.70                    |           |                   |           |                               |           |
| <b>Resultado</b>                        | Menor al Límite de Detección | ----      | Menos de 0.2%     | ----      | Menos de 0.1%                 | ----      |

Tabla 31 Sustancias Relacionadas Materia prima (Cont.)

| <b>Muestra</b>      | <b>Solución Muestra</b>       |           |                               |           |                               |           |
|---------------------|-------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|
|                     | <b>Impureza desconocida 2</b> |           | <b>Impureza desconocida 3</b> |           | <b>Impureza desconocida 4</b> |           |
|                     | <b>ABC</b>                    | <b>TR</b> | <b>ABC</b>                    | <b>TR</b> | <b>ABC</b>                    | <b>TR</b> |
| 1                   | 3387.0                        | 21.32     | 1914.0                        | 23.46     | 3649.0                        | 31.39     |
| 2                   | 3446.0                        | 21.31     | 1860.0                        | 23.45     | ND                            | ----      |
| 3                   | 3517.0                        | 21.30     | 2105.0                        | 23.45     | ND                            | ----      |
| <b>Promedio</b>     | 3450.0                        | 21.30     | 1959.7                        | 23.50     | 1216.3                        | 31.40     |
| <b>Aplicando FC</b> | 3450.0                        | ----      | 1959.7                        | ----      | 1216.3                        | ----      |

|   |               |      |               |      |               |      |
|---|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| <b>Límite de descarte</b>               | 52924.3       | ---- | 52924.3       | ---- | 52924.3       | ---- |
| <b>Promedio Solución Referencia (a)</b> | 105848.66     |      |               |      |               |      |
| <b>Resultado</b>                        | Menos de 0.1% | ---- | Menos de 0.1% | ---- | Menos de 0.1% | ---- |

Tabla 31 Sustancias Relacionadas Materia prima (Cont.)

| <b>Compuesto</b>                                   | <b>Impurezas Totales</b>                |                      |                      |                     |
|--|---|----------------------|----------------------|---------------------|
|  | <b>ABC Muestra 1</b>                    | <b>ABC Muestra 2</b> | <b>ABC Muestra 3</b> | <b>ABC Promedio</b> |
| Impureza A   | 2977.0                                  | 2074.0               | 2109                 | 2386.7              |
| Impureza C   | 3222.8                                  | 3581.2               | 3348.8               | 3384.3              |
| Impureza F   | 1262.1                                  | 1320.2               | 1233.4               | 1271.9              |
| Impureza desconocida 1                             | 1000.0                                  | 922.0                | 1082.0               | 1001.3              |
| Impureza desconocida 2                             | 3387.0                                  | 3446.0               | 3517.0               | 3450.0              |
| Impureza desconocida 3                             | 1914.0                                  | 1860.0               | 2105.0               | 1960.0              |
| Impureza desconocida 4                             | 3649.0                                  | ----                 | ----                 | 1216.3              |
| <b>Σ Sumatoria</b>                                 | 17411.9                                 | 13203.4              | 13395.2              | 14670.2             |
| <b>5 veces el Promedio Solución Referencia (a)</b> | 529243.3                                |                      |                      |                     |
| <b>Interpretación</b>                              | Σ Sumatoria de las impurezas ≤ 529243.3 |                      |                      |                     |
| <b>Resultado</b>                                   | Menos de 0.5%                           | Menos de 0.5%        | Menos de 0.5%        | Menos de 0.5%       |

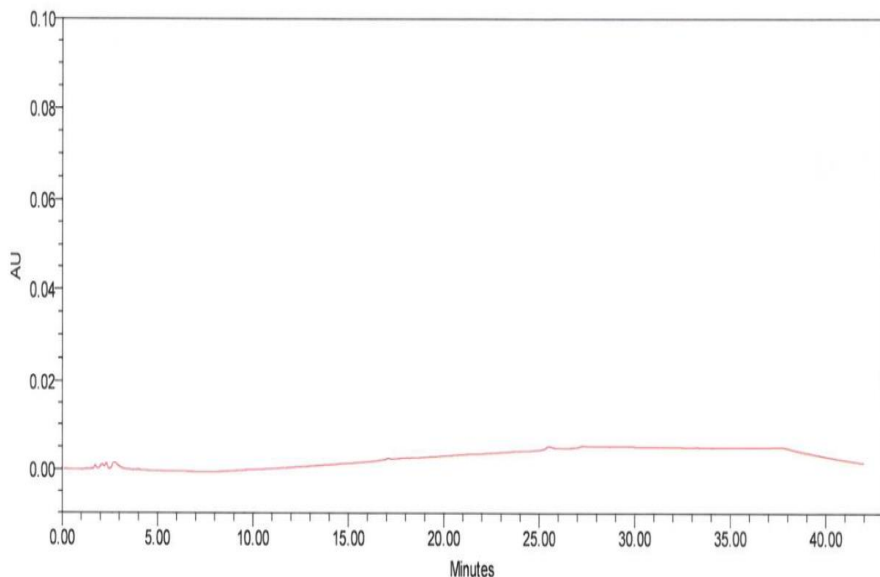


Figura 10 Cromatograma del blanco para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril.

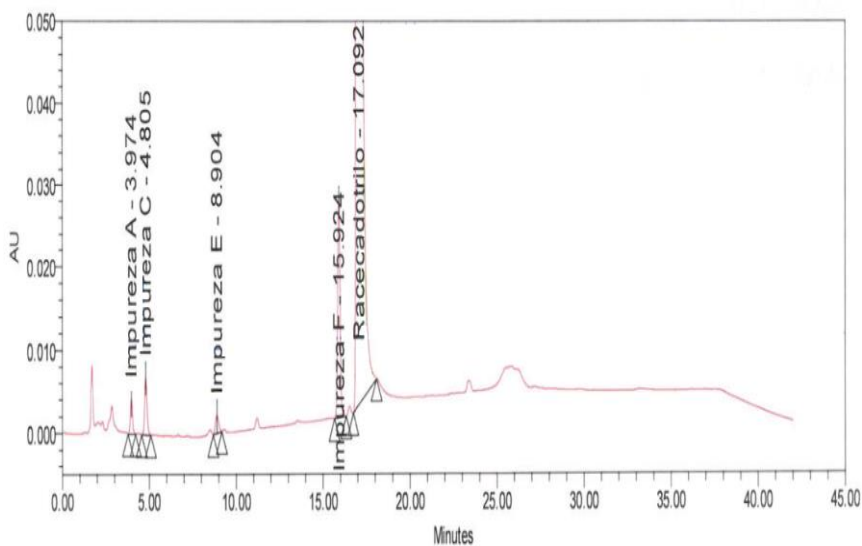


Figura 11 Cromatograma de la Solución de referencia (e), para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril.

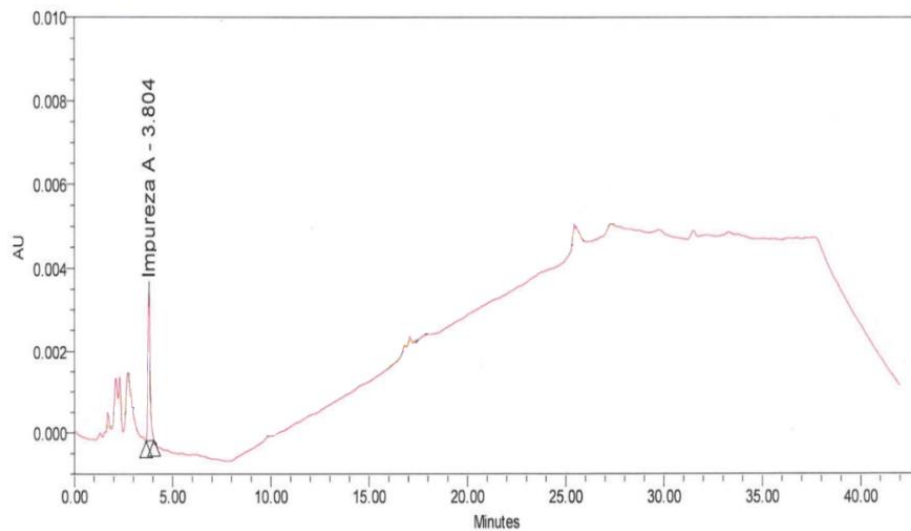


Figura 12 Cromatograma de la Solución de referencia (b), para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril.

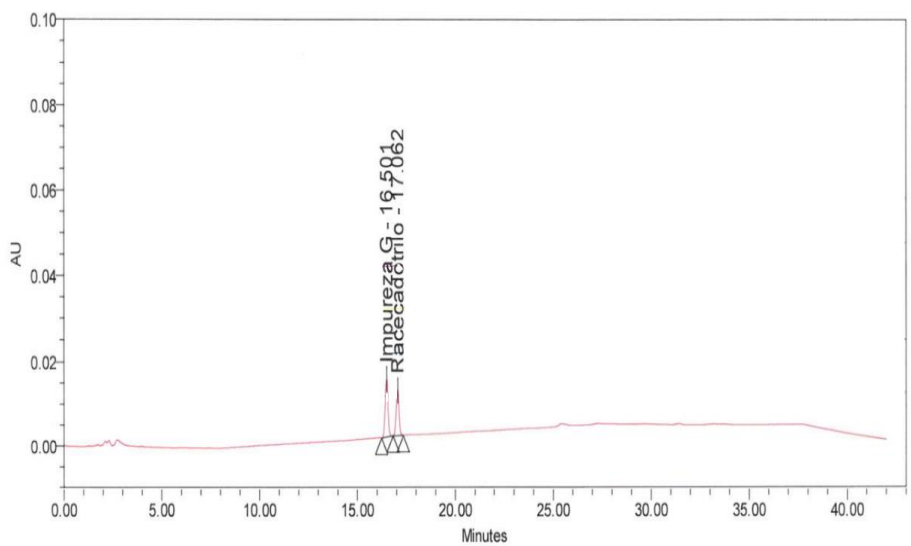


Figura 13 Cromatograma de la Solución de referencia (c), para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril.



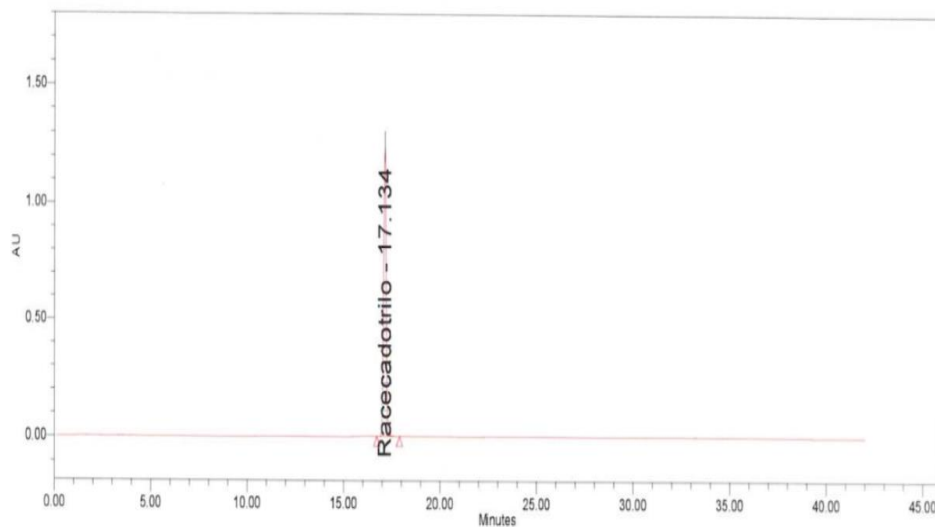


Figura 14 Cromatograma de la Solución de referencia (d), para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril.

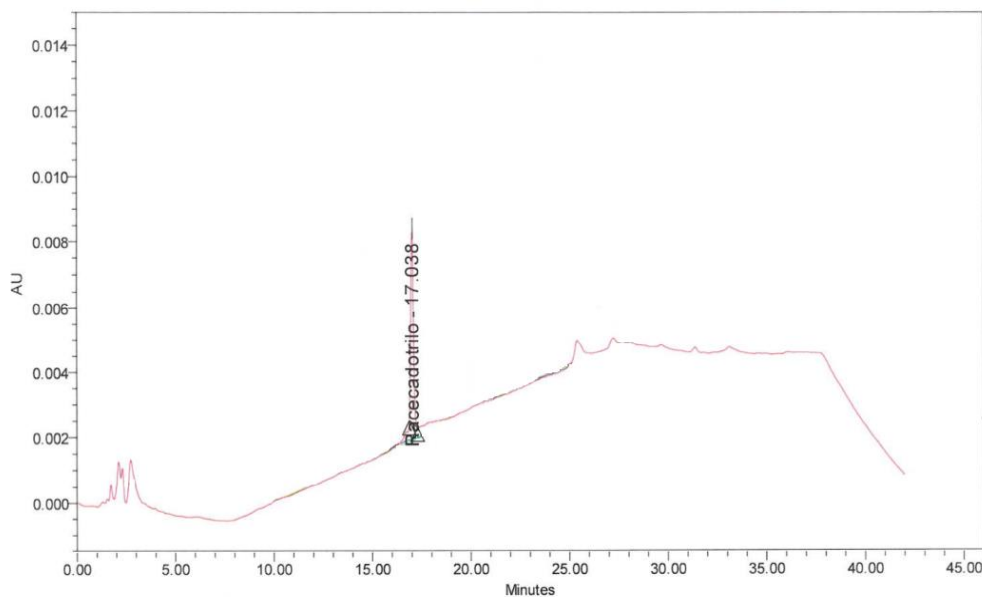


Figura 15 Cromatograma de la Solución de referencia (a), para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril.

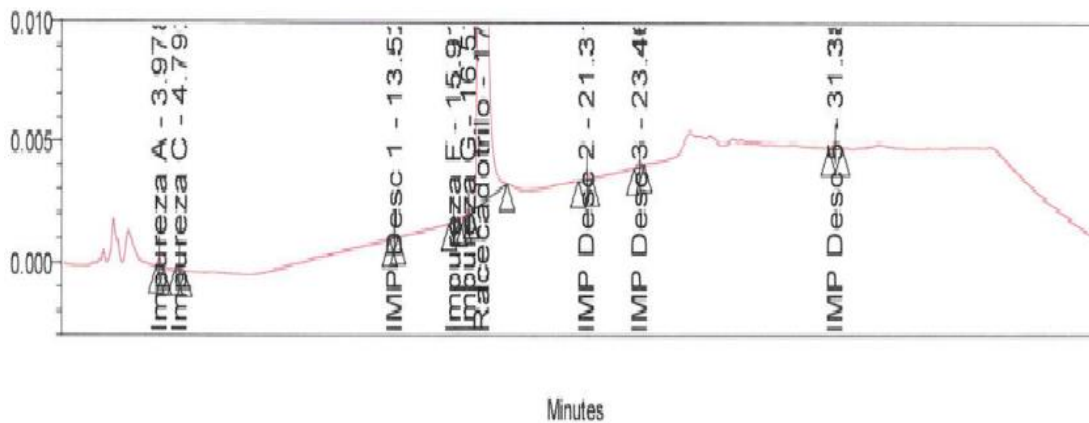


Figura 16 Cromatograma de la Solución muestra, para la prueba de Sustancias Relacionadas de Materia prima de Racecadotril.

Los resultados anteriores demuestran que la materia prima cumple con la prueba ya que los resultados obtenidos son menores a los indicados en sus límites de aceptación para cada una de las impurezas y para las Impurezas Totales.

### 7.1.5. Valoración

Se realizó el análisis de Valoración de la materia prima obteniendo el siguiente resultado:

Tabla 32 Adecuabilidad del Sistema y Confrontación de la Solución de referencia para la Valoración de Racecadotril Materia prima

| Adecuabilidad |               | Confrontación     |               |
|---------------|---------------|-------------------|---------------|
| STD1_1        | 10710508      | STD2_1            | 10884469      |
| STD1_2        | 10716409      | STD2_2            | 10914046      |
| STD1_3        | 10718668      | Promedio          | 10899257.5000 |
| STD1_4        | 10679990      | Desvest           | 20914.0973    |
| STD1_5        | 10687124      | CV                | 0.1919        |
| STD1_6        | 10691010      | Confrontación (%) | 99.45         |
| Promedio      | 10700618.1667 |                   |               |
| Desvest       | 16570.3734    |                   |               |
| CV            | 0.1549        |                   |               |

Tabla 33 Valoración de Racecadotril Materia prima.

| # Muestra | ABC <sub>mtra</sub> | %Base Húmeda | %Base Seca |
|-----------|---------------------|--------------|------------|
| 1         | 10721213            | 100.21       | 100.10     |
| 2         | 10770198            | 100.44       | 100.33     |
| 3         | 10741917            | 100.07       | 99.96      |
| Promedio  |                     | 100.2        | 100.1      |

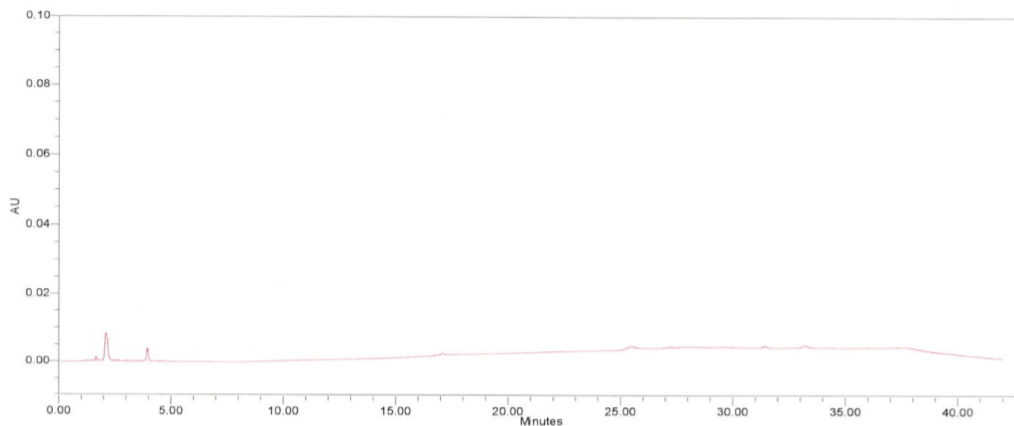


Figura 17 Cromatograma del Blanco para la prueba de Valoración de Materia prima de Racecadotril.

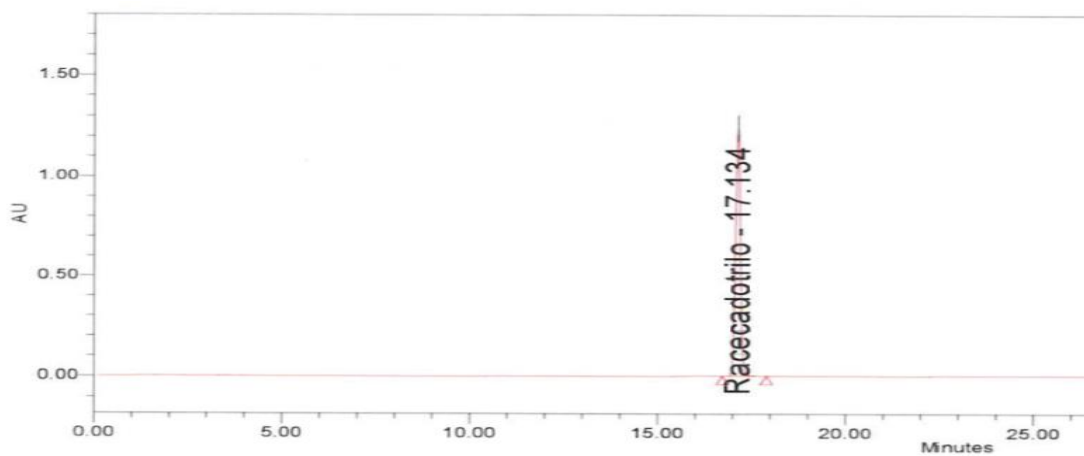


Figura 18 Cromatograma de la Solución de referencia para la prueba de Valoración de Materia prima de Racecadotril.

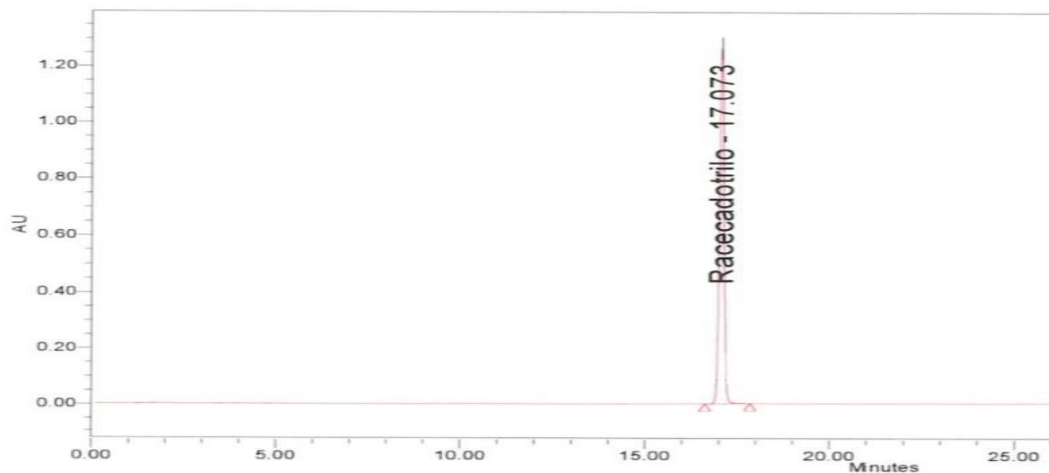


Figura 19 Cromatograma de la Solución muestra para la prueba de Valoración de Materia prima de Racecadotril.

Por lo anterior se puede concluir que la materia prima cumple con la prueba de Valoración ya que su límite de aceptación es entre 98.0 y 102.0 % Base seca.

### 7.1.6. Solventes Residuales

Se realizó el análisis de Solventes Residuales de la materia prima según lo establecido en el numeral 6.2.9., obteniendo el siguiente resultado:

Tabla 34 Adecuabilidad del Sistema de la Solución de referencia, para Solventes Residuales de Racecadotril Materia prima.

| Adecuabilidad |         |                      |         |            |         |                     |
|---------------|---------|----------------------|---------|------------|---------|---------------------|
| # Muestra     | Metanol | Alcohol Isopropílico | Hexano  | Cloroformo | Tolueno | Éter Diisopropílico |
| STD1_1        | 5557.2  | 11580.7              | 16492.3 | 31.5       | 7155.1  | 32429.8             |
| STD1_2        | 5250.8  | 10959.6              | 15949.4 | 31.1       | 6928.5  | 31523.9             |
| STD1_3        | 5335.7  | 11094.0              | 15916.8 | 30.7       | 6997.2  | 31496.7             |
| STD1_4        | 5384.4  | 11111.4              | 16141.8 | 30.7       | 7059.7  | 31823.3             |
| STD1_5        | 5355.0  | 11056.4              | 16320.0 | 31.7       | 7007.8  | 32012.1             |
| STD1_6        | 5093.8  | 10588.3              | 15808.7 | 32.2       | 6886.3  | 31030.1             |
| Promedio      | 5329.5  | 11065.1              | 16104.8 | 31.3       | 7005.8  | 31719.3             |
| Desvest       | 153.2   | 318.5                | 262.7   | 0.6        | 95.4    | 482.5               |
| CV            | 2.9     | 2.9                  | 1.6     | 1.9        | 1.4     | 1.5                 |

Tabla 35 Solventes Residuales de Racecadotril Materia prima.

| Análisis  |                    |                      |        |                     |             |             |
|-----------|--------------------|----------------------|--------|---------------------|-------------|-------------|
| # Muestra | Área Bajo la Curva |                      |        |                     |             |             |
|           | Metanol            | Alcohol Isopropílico | Hexano | Éter Diisopropílico | Cloroformo  | Tolueno     |
| 1         | 43.8               | 7.3                  | 68.9   | 1982.2              | ND          | ND          |
| 2         | 39.6               | 7.4                  | 64.1   | 1938.5              | ND          | ND          |
| 3         | 35.3               | 7.5                  | 69.0   | 1951.8              | ND          | ND          |
| Promedio  | 39.6               | 7.4                  | 67.3   | 1957.5              | ND          | ND          |
| Resultado | 12 ppm             | 2 ppm                | 1 ppm  | 62 ppm              | Menor al LD | Menor al LD |

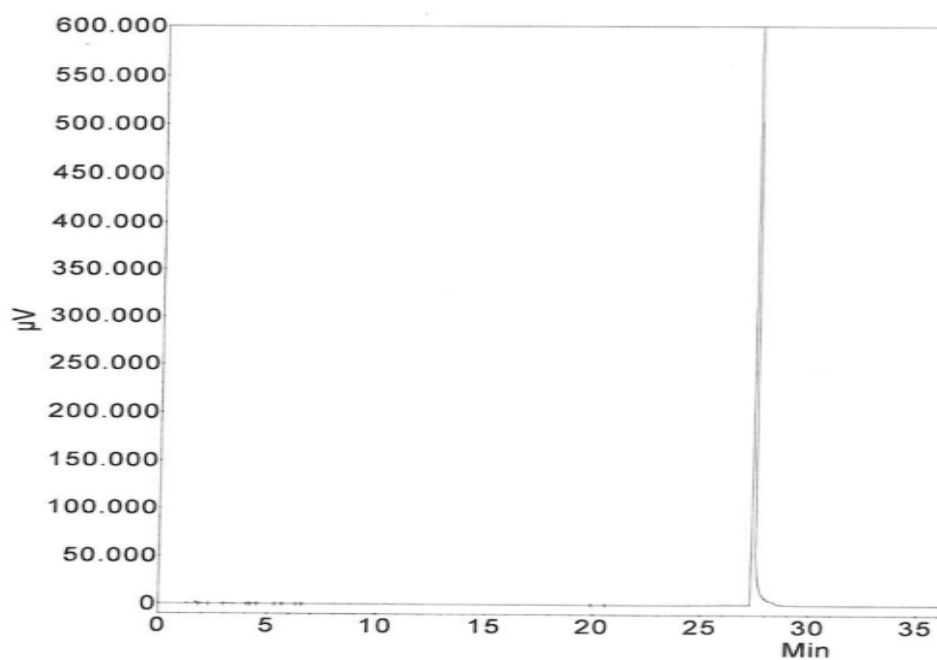


Figura 20 Cromatograma del Blanco para la prueba de Solventes Residuales de Materia prima de Racecadotril.

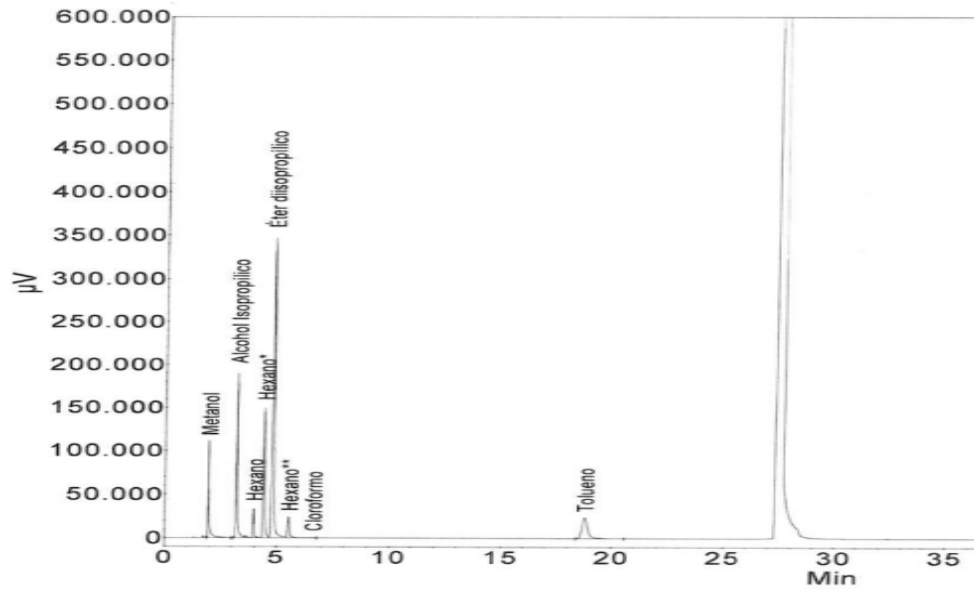


Figura 21 Cromatograma de la Solución de referencia para la prueba de Solventes Residuales de Materia prima de Racecadotril

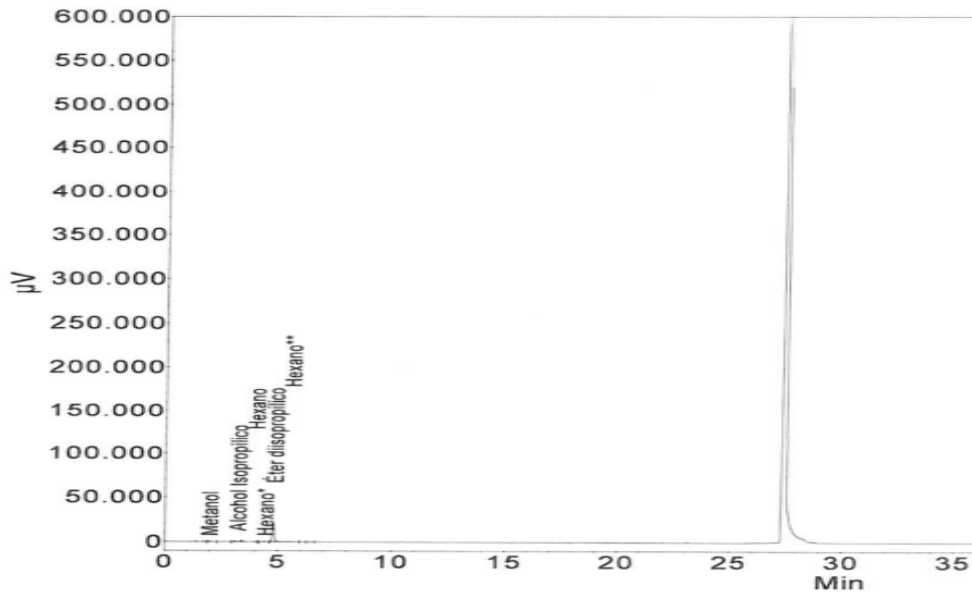


Figura 22 Cromatograma de la Solución muestra para la prueba de Solventes Residuales de Materia prima de Racecadotril.

Los resultados anteriores demuestran que la materia prima cumple con la prueba de Solventes residuales ya que su límite de aceptación para cada solvente es menor al indicado según la especificación del fabricante y farmacopeas.

### 7.1.7. Resumen de Resultados

Se muestran a continuación el resumen de resultados y dictamen de las diferentes determinaciones para la materia prima:

Tabla 36 Resumen de los análisis realizados a la materia prima.

| Determinación                     | Límite de aceptación  | Resultado   | Dictamen de la determinación |
|-----------------------------------|---|---|------------------------------|
| <b>Descripción</b>                | Polvo blanco o casi blanco  | Polvo blanco  | Cumple los requisitos        |
| <b>Solubilidad</b>                | Fácilmente soluble en Metanol   | Fácilmente soluble en Metanol   | Cumple los requisitos        |
|                                   | Fácilmente soluble en Cloruro de metileno   | Fácilmente soluble en Cloruro de metileno   |                              |
|                                   | Prácticamente insoluble en agua   | Prácticamente insoluble en agua   |                              |
| <b>Apariencia de la solución</b>  |   |   | Cumple los requisitos        |
| <b>a) Claridad de la solución</b> | a) La Solución es clara   | a) La Solución es clara   |                              |
| <b>b) Color de la solución</b>    | b) El color de la solución de prueba no es más intensamente colorido que la solución de referencia amarillo (Y <sub>6</sub> )       | b) El color de la solución de prueba no es más intensamente colorido que la solución de referencia amarillo (Y <sub>6</sub> ) |                              |
| <b>Identificación IR</b>          | El espectro de absorción IR de la muestra debe coincidir con el espectro de absorción de la sustancia de referencia de Racecadotril | El espectro de absorción IR de la muestra coincide con el espectro de absorción de la sustancia de referencia de Racecadotril | Cumple los requisitos        |
| <b>Pérdida por secado</b>         | No más de 0.50 % (p/p)  | 0.11 %  | Cumple los requisitos        |
| <b>Cenizas Sulfatadas</b>         | No más de 0.10 % (p/p)  | No más de 0.10 % (p/p)  | Cumple los requisitos        |
| <b>Sustancias relacionadas</b>    |   |   | Cumple los requisitos        |
| <b>a) Impureza A</b>              | No más de 0.1%  | Menos de 0.1%   |                              |
| <b>b) Impureza C</b>              | No más de 0.2%  | Menos de 0.2%   |                              |
| <b>c) Impureza E</b>              | No más de 0.2%  | Menor al LD   |                              |

|                                      |                      |               |                       |
|--------------------------------------|----------------------|---------------|-----------------------|
| <b>d) Impureza F</b>                 | No más de 0.2%       | Menos de 0.2% |                       |
| <b>e) Impurezas no especificadas</b> | No más de 0.1%       | Menos de 0.1% |                       |
| <b>a) Impurezas Totales</b>          | No más de 0.5%       | Menos de 0.5% |                       |
| <b>Valoración</b>                    | Entre 98.0% y 102.0% | 100.1%        | Cumple los requisitos |
| <b>Solventes residuales</b>          | No más de 3000 ppm   | 12 ppm        | Cumple los requisitos |
| <b>a) Metanol</b>                    | No más de 5000 ppm   | 2 ppm         |                       |
| <b>b) Alcohol Isopropílico</b>       | No más de 290 ppm    | 1 ppm         |                       |
| <b>c) N-Hexano</b>                   | No más de 60 ppm     | Menor al LD   |                       |
| <b>d) Cloroformo</b>                 | No más de 1000 ppm   | 62 ppm        |                       |
| <b>e) Diisopropil éter</b>           | No más de 890 ppm    | Menor al LD   |                       |
| <b>f) Tolueno</b>                    |                      |               | Cumple los requisitos |
| <b>Tamaño de partícula</b>           |                      |               |                       |
| <b>D<sub>50</sub></b>                | No mayor a 20 µm     | 3.44 µm       |                       |
| <b>D<sub>90</sub></b>                | No mayor a 50 µm     | 12.24 µm      |                       |

La materia prima cumple con todos los requisitos para las determinaciones establecidas en la monografía de Racecadotriló de la Farmacopea Europea 9ª edición, por lo que es apta para su uso en las pruebas para el desarrollo de la formulación del producto de prueba.

### 7.1.8. Perfil Reológico de Racecadotriló Materia Prima

#### 7.1.8.1. Densidad aparente y compactada

Se muestran en la siguiente tabla los resultados de densidad aparente y compactada prosiguiendo según lo descrito en la metodología.

Tabla 37 Densidad aparente y Densidad compactada Racecadotriló.

| Densidad aparente (g/mL) | Densidad compactada (g/mL) |
|--------------------------|----------------------------|
| 0.2232                   | 0.3787                     |

#### 7.1.8.2. Índice de Carr e Índice de Hausner

Se muestran en la siguiente tabla los resultados de índice de Carr y Hausner calculados con los datos obtenidos de densidad aparente y compactada.



Tabla 38 Índice de Carr e Índice de Hausner Racecadotril.

| Índice de Carr (IC) | Índice de Hausner (IH) |
|---------------------|------------------------|
| 41.07               | 1.70                   |

Con base en los resultados se determina que la muestra analizada del principio activo Racecadotril tiene un flujo y compresibilidad con características malas, por esta razón es necesario incluir en la formulación excipientes que nos ayuden a mejorar el flujo. Dado que este proyecto es para dosificarse en la forma farmacéutica de capsulas, el valor de compresibilidad no tiene un impacto en la calidad del producto final.

## **7.2. Perfil reológico del producto de referencia**

Tabla 39 Evaluación reológica del producto de referencia

| Prueba              | Producto de referencia |
|---------------------|------------------------|
| Densidad Aparente   | 0.602                  |
| Densidad Compactada | 0.654                  |
| índice de Hausner   | 1.087                  |
| índice de Carr      | 8.00                   |

Con base en los resultados se determina que la muestra analizada del producto de referencia Hidrasec cápsulas (Racecadotril 100mg) tiene un flujo con características excelentes, así como también una excelente compresibilidad.

## **7.3. Validación método analítico Valoración de Racecadotril en Racecadotril, Cápsula, 100mg/cápsula**

La validación del método se realizó según la metodología descrita en el apartado de metodología, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 40 Resumen de resultados, Validación del Método Analítico para la Valoración de Racecadotril en Hidrasec y el Producto de prueba.

| Parámetro de Desempeño                     | Criterios de Aceptación   | Resultado  | Dictamen de la prueba     |
|--|---|--|---------------------------|
| Precisión del Sistema                      | $CV \leq 1.5\%$   | 0.9933   | Cumple con los requisitos |
| Linealidad del Sistema                     | $r^2 \geq 0.98$   | 0.9993   | Cumple con los requisitos |
|  | $IC(\beta_1) \neq 0$  | 15.5994-7.1322                                       |                           |
| Linealidad del Método (Hidrasec)           | $r^2 \geq 0.98$   | 0.9979   | Cumple con los requisitos |
|  | IC ( $\beta_1$ ) debe incluir la unidad   | 1.0289-0.9480  |                           |
|  | IC ( $\beta_0$ ) debe incluir el cero   | 0.7432-0.0225  |                           |
|  | $CV_{y/x}$ menor al 3%  | 0.8134   |                           |
|  | IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100% o el promedio del % recobro sea entre 97.0-103.0% | 100.4447-99.2217<br>$\hat{Y}_{\%recobro} = 99.8332$  |                           |
|  | $CV_{\%Recobro}$ menor a 3%   | 0.7969   |                           |
| Linealidad del Método (Producto de prueba) | $r^2 \geq 0.98$   | 0.9973   | Cumple con los requisitos |
|  | IC ( $\beta_1$ ) debe incluir la unidad   | 1.0170-0.9273  |                           |
|  | IC ( $\beta_0$ ) debe incluir el cero   | 0.0017-0.0009  |                           |
|  | $CV_{y/x}$ menor al 3%  | 0.8591   |                           |
|  | IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100% o el promedio del % recobro sea entre 97.0-103.0% | 101.2457-99.6623<br>$\hat{Y}_{\%recobro} = 100.4540$ |                           |
|  | $CV_{\%Recobro}$ menor a 3%   | 1.0253   |                           |
| Exactitud del Método (Hidrasec)            | IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100% o el promedio del % recobro sea entre 97.0-103.0% | 99.9418-97.9955<br>$\hat{Y}_{\%recobro} = 98.9687$   | Cumple con los requisitos |
|  | $CV_{\%Recobro}$ menor a 3%   | 0.9369   |                           |
| Exactitud del Método (Producto de prueba)  | IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100% o el promedio del % recobro sea entre 97.0-103.0% | 100.6985-98.9720<br>$\hat{Y}_{\%recobro} = 99.8353$  | Cumple con los requisitos |
|  | $CV_{\%Recobro}$ menor a 3%   | 0.8239   |                           |
| Precisión del Método                       | $CV \leq 3.0\%$   | 1.3505   | Cumple con los requisitos |
|  | Interacción Analistas $F_{tab}$ (0.1321-7.5709)                                     | 1.5627   |                           |
|  | Interacción Días $F_{tab}$ (0.1321-7.5709)  | 3.8164   |                           |
|  | Interacción Analista-Día $F_{tab}$ (0.1321-7.5709)                                  | 22.6176  |                           |

Como se puede ver en la tabla de resumen de resultados, la Validación del Método para la Valoración de Racecadotril en Racecadotril, 100 mg, Cápsulas en Hidrasec y el producto de prueba, cumple con todos los requisitos para los Parámetros de desempeño establecidos según la Guía de Validación de Métodos Analíticos y la FEUM 12a edición. Por lo que el método analítico para la Valoración del producto terminado tanto del Hidrasec como del producto de prueba es apto para su uso en la Valoración de ambos productos.

#### **7.4. Evaluación de Perfiles de Disolución (NOM-177-SSA1-2013)**

##### **7.4.1. Evaluación de Perfil de Disolución en HCl 0.1N**

Se realizó el perfil de disolución según lo descrito en la metodología para la obtención de los siguientes resultados:

Tabla 41 Perfil de Disolución en HCl 0.1N pH 1.2 para Hidrasec.

| Tiempo (minutos) | Promedio % Disuelto | Desvest | %CV   | Máximo | Mínimo |
|------------------|---------------------|---------|-------|--------|--------|
| 0                | 0.00                | 0.00    | 0.00  | 0.00   | 0.00   |
| 5                | 6.62                | 1.07    | 16.13 | 7.45   | 5.41   |
| 10               | 11.61               | 1.28    | 11.04 | 13.09  | 10.86  |
| 15               | 14.73               | 1.68    | 11.41 | 15.76  | 12.79  |
| 30               | 19.22               | 1.30    | 6.76  | 20.22  | 17.75  |
| 45               | 20.36               | 1.05    | 5.14  | 21.20  | 19.19  |
| 60               | 22.09               | 1.43    | 6.45  | 23.18  | 20.48  |

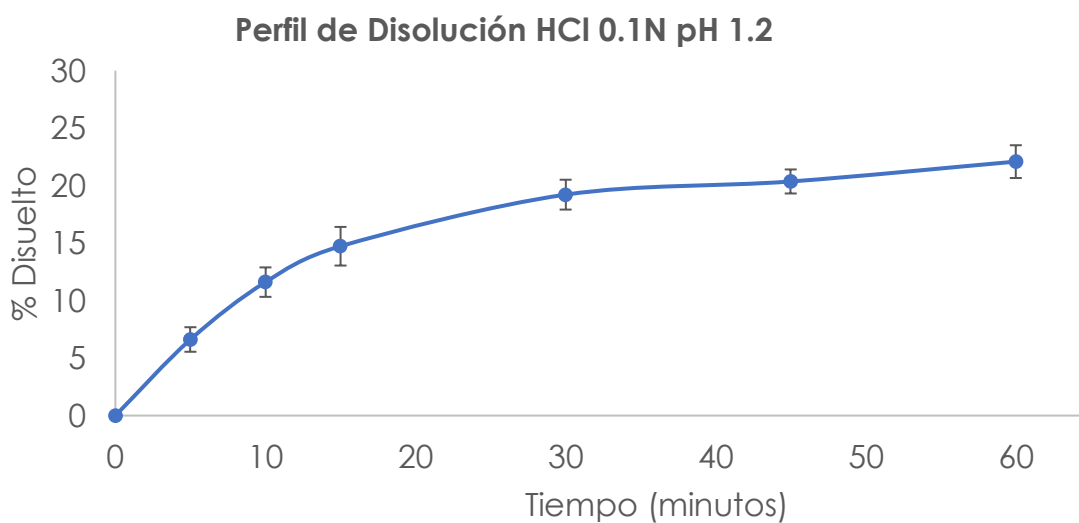


Figura 23 Perfil de Disolución en HCl 0.1N pH 1.2 para Hidrasec

Como se puede observar en la tabla 41, el producto de referencia (Hidrased) en el medio de disolución HCl 0.1N pH 1.2, cumple con los % Coeficientes de variación estipulados por la NOM-177-SSA1-2013, así mismo también cumple con los requisitos establecidos con respecto a los puntos para la caracterización de la curva del % Disuelto. Sin embargo, no disuelve más del 50% en 60 minutos, lo cual hace imprecisa la correlación *in vitro* y por tal motivo podría ser el medio más adecuado para una correcta discriminación para los estudios *in vitro*.

#### 7.4.2. Evaluación de Perfil de Disolución en Solución reguladora de Acetatos pH 4.5

Se realizó el perfil de disolución según lo establecido en la metodología para la obtención de los siguientes resultados.

Tabla 42 Perfil de Disolución en Solución de Acetatos pH 4.5 para Hidrasec

| Tiempo (minutos) | Promedio % Disuelto | Desvest | %CV  | Máximo | Mínimo |
|------------------|---------------------|---------|------|--------|--------|
| 0                | 0.00                | 0.00    | 0.00 | 0.00   | 0.00   |
| 5                | 7.83                | 0.56    | 7.19 | 8.27   | 7.20   |
| 10               | 17.12               | 0.52    | 3.04 | 17.48  | 16.53  |
| 15               | 20.78               | 0.38    | 1.83 | 21.03  | 20.34  |
| 30               | 24.15               | 0.54    | 2.26 | 24.75  | 23.69  |
| 45               | 25.63               | 0.58    | 2.28 | 26.30  | 25.28  |
| 60               | 27.27               | 0.40    | 1.47 | 27.65  | 26.85  |

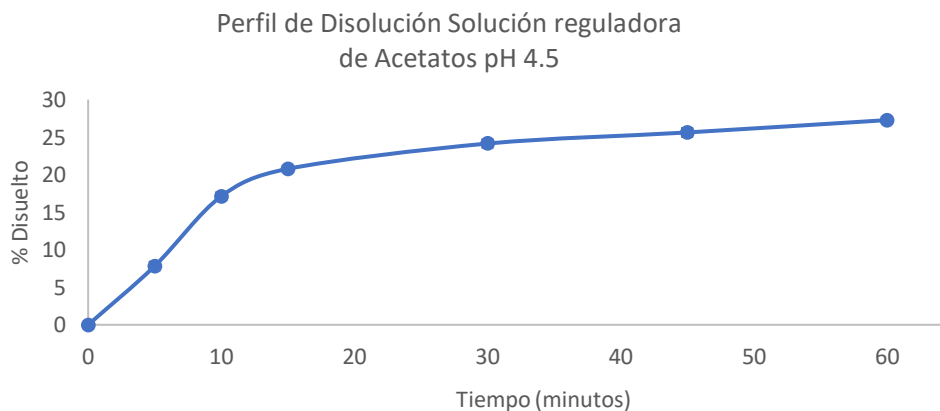


Figura 24 Perfil de Disolución en Solución reguladora de Acetatos pH 4.5 para Hidrasec.

Como se puede observar en los resultados en la tabla 42, el producto de referencia (Hidrased) en el medio de disolución solución reguladora de Acetatos pH 4.5, cumple con los porcentajes de coeficientes de variación estipulados por la NOM-177-SSA1-2013, así mismo también cumple con los requisitos establecidos con respecto a los puntos para la caracterización de la curva del % Disuelto. Sin embargo, no disuelve más del 50% en 60 minutos, lo cual no le permite ser el medio adecuado para una correcta discriminación para los estudios *in vitro*.

#### **7.4.3. Evaluación de Perfil de Disolución en Solución reguladora de Fosfatos pH 6.8**

Se realizó el perfil de disolución según lo establecido en la metodología para la obtención de los siguientes resultados:

Tabla 43 Perfil de Disolución en Solución de Fosfatos pH 6.8 para Hidrasec.

| Tiempo (minutos) | Promedio % Disuelto | Desvest | %CV   | Máximo | Mínimo |
|------------------|---------------------|---------|-------|--------|--------|
| 0                | 0.00                | 0.00    | 0.00  | 0.00   | 0.00   |
| 5                | 9.14                | 2.14    | 23.41 | 11.38  | 7.12   |
| 10               | 21.93               | 2.33    | 10.62 | 24.57  | 20.17  |
| 15               | 25.00               | 0.68    | 2.72  | 25.41  | 24.21  |
| 30               | 22.19               | 0.53    | 2.41  | 22.61  | 21.59  |
| 45               | 22.89               | 1.63    | 7.10  | 24.77  | 21.93  |
| 60               | 23.68               | 3.51    | 14.82 | 26.89  | 19.93  |

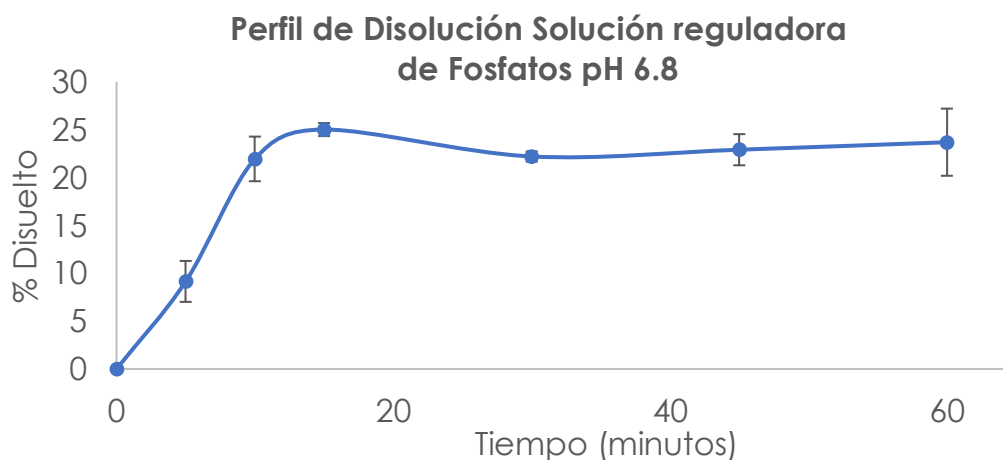


Figura 25 Perfil de Disolución en Solución reguladora de Fosfatos pH 6.8 para Hidrasec.

Como se puede observar en los resultados en la tabla 43, el producto de referencia (Hidrasec) en el medio de disolución solución reguladora de Fosfatos pH 6.8, no cumple en los tiempos 5, 10 y 60 minutos con los porcentajes de coeficientes de variación estipulados por la NOM-177-SSA1-2013, así como también no cumple con los requisitos establecidos con respecto a los puntos necesarios para la caracterización de la curva del % Disuelto. Adicionalmente no disuelve más del 50% en 60 minutos, por lo que no se puede considerar un medio adecuado para una correcta discriminación de estudios *in vitro*. Por lo anterior se desarrolló un método de Disolución que diera la oportunidad de cumplir los requerimientos de la normatividad vigente.

## **7.5. Desarrollo para la evaluación del Perfil de disolución en un medio de disolución propuesto**

### **7.5.1. Selección de condiciones Espectrofotométricas**

Para seleccionar la longitud de onda en la cual se iban a leer las muestras se realizó la Preparación Solución de referencia equivalente al 100% y el Blanco como se indica en el numeral 6.7.2., realizando los ajustes correspondientes a las cantidades de Lauril sulfato de sodio a pesar para la solución de Lauril sulfato de sodio al 0.50%, se realizó el barrido por duplicado leyendo primero el blanco y después la Solución de referencia, usando una celda de cuarzo de 10 mm para obtener la longitud de onda de máxima absorción y se obtuvo el siguiente espectro UV-Vis.

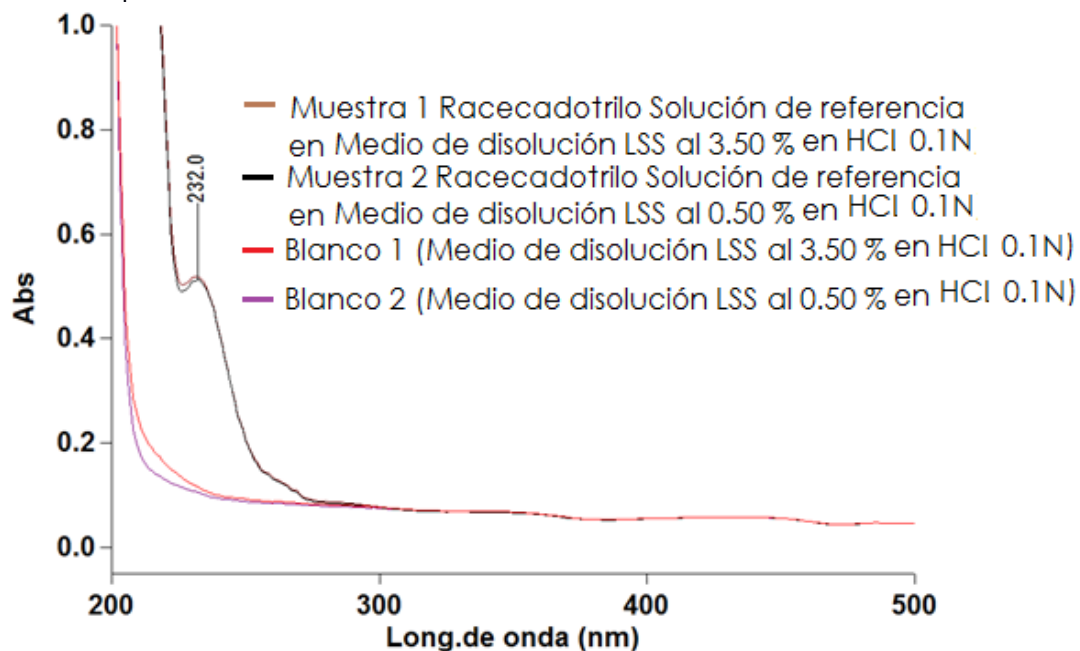


Figura 26 Espectro de Absorbancia de UV-Vis de Racecadotriló y Blanco.

Como se muestra en la figura 26, la muestra 1 y 2 presentan un máximo de absorbancia a 232 nm, por lo que las muestras subsecuentes descritas en el numeral 7.5.2. se leerán a esta longitud de onda.

### **7.5.2. Selección de concentración de Lauril Sulfato de Sodio en el medio de disolución**

Los perfiles de disolución se montaron según lo establecido en el numeral 6.7.1., obteniendo los siguientes resultados.

Tabla 44 Perfil de Disolución en HCl con LSS al 0.50 % para Hidrasec.

| <b>Tiempo (minutos)</b> | <b>Promedio % Disuelto</b> | <b>Desvest</b> | <b>%CV</b> | <b>Máximo</b> | <b>Mínimo</b> |
|-------------------------|----------------------------|----------------|------------|---------------|---------------|
| 0                       | 0.00                       | 0.00           | 0.00       | 0.00          | 0.00          |
| 5                       | 9.16                       | 2.38           | 26.02      | 11.91         | 7.68          |
| 10                      | 18.13                      | 3.43           | 18.91      | 22.08         | 15.87         |
| 15                      | 24.09                      | 2.41           | 10.01      | 26.87         | 22.56         |
| 30                      | 34.11                      | 2.36           | 6.93       | 35.79         | 31.41         |
| 45                      | 40.17                      | 2.26           | 5.63       | 42.76         | 38.62         |
| 60                      | 42.23                      | 1.85           | 4.38       | 44.31         | 40.76         |

Tabla 45 Perfil de Disolución en HCl con LSS al 1.75 % para Hidrasec.

| <b>Tiempo (minutos)</b> | <b>Promedio % Disuelto</b> | <b>Desvest</b> | <b>%CV</b> | <b>Máximo</b> | <b>Mínimo</b> |
|-------------------------|----------------------------|----------------|------------|---------------|---------------|
| 0                       | 0.00                       | 0.00           | 0.00       | 0.00          | 0.00          |
| 5                       | 11.41                      | 0.19           | 1.67       | 11.62         | 11.24         |
| 10                      | 24.15                      | 4.33           | 17.91      | 28.74         | 20.16         |
| 15                      | 31.05                      | 2.02           | 6.49       | 33.26         | 29.31         |
| 30                      | 45.32                      | 0.88           | 1.95       | 45.88         | 44.30         |
| 45                      | 50.74                      | 1.62           | 3.19       | 52.48         | 49.28         |
| 60                      | 54.50                      | 0.69           | 1.26       | 55.09         | 53.74         |

Tabla 46 Perfil de Disolución en HCl con LSS al 3.00 % para Hidrasec.

| <b>Tiempo (minutos)</b> | <b>Promedio % Disuelto</b> | <b>Desvest</b> | <b>%CV</b> | <b>Máximo</b> | <b>Mínimo</b> |
|-------------------------|----------------------------|----------------|------------|---------------|---------------|
| 0                       | 0.00                       | 0.00           | 0.00       | 0.00          | 0.00          |
| 5                       | 23.25                      | 6.47           | 27.82      | 30.51         | 18.10         |
| 10                      | 43.51                      | 8.02           | 18.44      | 52.42         | 36.86         |
| 15                      | 61.24                      | 4.26           | 6.95       | 66.14         | 58.41         |
| 30                      | 75.87                      | 1.99           | 2.63       | 78.17         | 74.63         |
| 45                      | 81.01                      | 1.89           | 2.33       | 83.18         | 79.75         |
| 60                      | 83.67                      | 2.37           | 2.84       | 86.38         | 81.99         |

Tabla 47 Perfil de Disolución en HCl con LSS al 3.50 % para Hidrasec.

| <b>Tiempo (minutos)</b> | <b>Promedio % Disuelto</b> | <b>Desvest</b> | <b>%CV</b> | <b>Máximo</b> | <b>Mínimo</b> |
|-------------------------|----------------------------|----------------|------------|---------------|---------------|
| 0                       | 0.00                       | 0.00           | 0.00       | 0.00          | 0.00          |
| 5                       | 19.14                      | 3.80           | 19.87      | 21.42         | 14.75         |
| 10                      | 35.06                      | 3.36           | 9.58       | 37.04         | 31.19         |
| 15                      | 52.13                      | 9.87           | 18.93      | 61.50         | 41.83         |
| 30                      | 80.46                      | 4.14           | 5.14       | 85.03         | 76.97         |
| 45                      | 87.77                      | 3.92           | 4.47       | 92.14         | 84.56         |
| 60                      | 90.56                      | 3.54           | 3.91       | 94.56         | 87.81         |



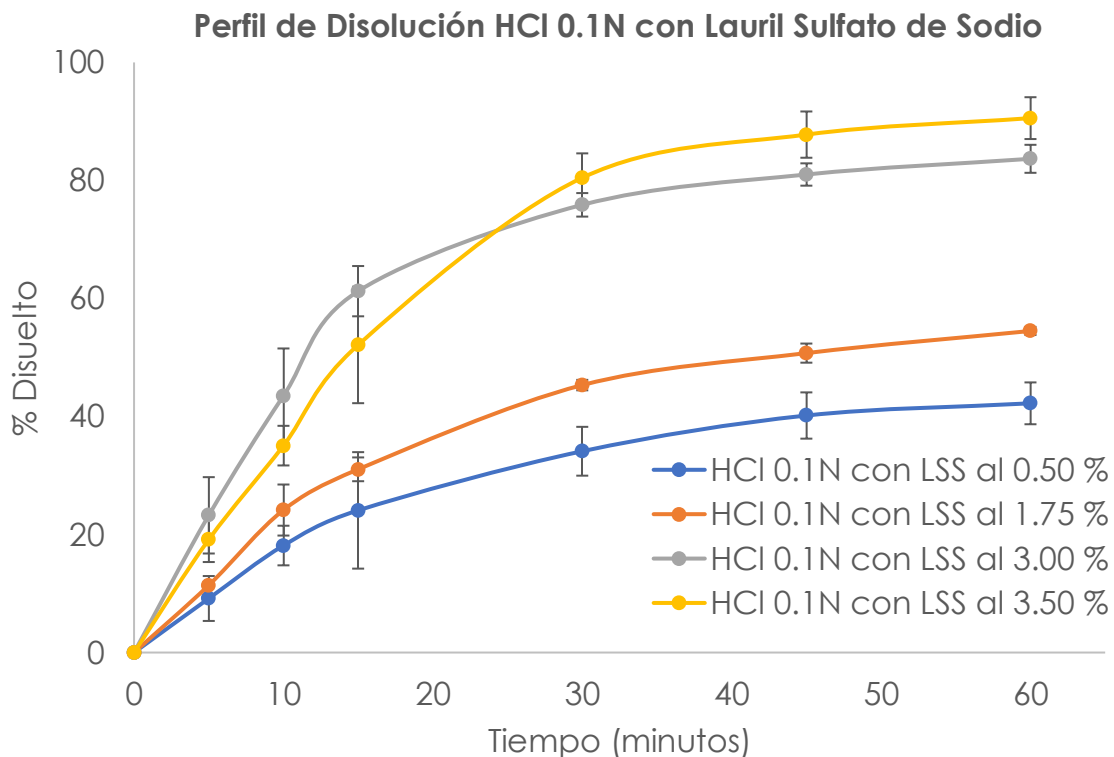


Figura 27 Perfil de Disolución en HCl con LSS a concentración 0.5, 1.75, 3.0 y 3.5% para Hidrasec.

Con los resultados mostrados en la figura 27, se puede concluir que el medio con el cual se puede caracterizar más acorde a los requerimientos solicitados por la NOM-177-SSA1-2013 es el medio de disolución HCl 0.1N con LSS al 3.50%.

### 7.6. Validación del Método Analítico del Perfil de Disolución propuesto para el Producto de prueba y el Producto de referencia (Hidrasec)

La validación del método se realizó según lo descrito en el apartado de metodología obteniendo los resultados:

Tabla 48 Validación del Método Analítico del Perfil de Disolución de Racecadotril.

| Parámetro de Desempeño           | Criterios de Aceptación               | Resultado | Dictamen |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------|----------|
| Precisión del Sistema            | CV del Factor Respuesta es $\leq 2$ % | 1.13 %    | Cumple   |
| Linealidad del Sistema           | $r^2 \geq 0.98$                       | 0.99      | Cumple   |
|                                  | Error Relativo $\leq 2.0$ %           | 0.2 %     |          |
| Linealidad del Método (Hidrasec) | $r^2 \geq 0.99$                       | 0.99      | Cumple   |
|                                  | Error Relativo $\leq 3$ %             | 0.05%     |          |
|                                  | $r^2 \geq 0.98$                       | 0.99      | Cumple   |

|   |   |   |        |
|---|---|---|--------|
| Linealidad del Método (Prod. prueba)                | Error Relativo $\leq 3\%$   | 0.18%   |        |
| Exactitud y Repetibilidad del Método (Hidrasec)     | El Promedio del % de recuperación no debe variar del 3 % en cada punto                                  | 0.54%   | Cumple |
|   | CV <sub>%cuantificado</sub> $\leq 3\%$  | 0.73%   |        |
| Exactitud y repetibilidad del Método (Prod. prueba) | El Promedio del % de recuperación no debe variar del 3 % en cada punto                                  | 1.30%   | Cumple |
|   | CV <sub>%cuantificado</sub> $\leq 3\%$  | 1.55%   |        |
| Influencia del Filtro (Hidrasec)                    | El promedio del de la diferencia absoluta y de cada uno de sus valores individuales debe ser $\leq 2\%$ | Soln. Referencia:<br>0.38%<br>Soln. Muestra:<br>0.85% | Cumple |
| Influencia del Filtro (Prod. prueba)                | El promedio del de la diferencia absoluta y de cada uno de sus valores individuales debe ser $\leq 2\%$ | Soln. Referencia:<br>0.38%<br>Soln. Muestra:<br>0.37% | Cumple |

Como se puede ver en la tabla de resumen de resultados, la Validación del Método Analítico del Perfil de Disolución propuesto para el producto de prueba Racecadotril en Racecadotril, 100 mg, Cápsulas y en el producto Hidrasec, Racecadotril, 100 mg, Cápsulas, cumple con todos los requisitos para los Parámetros de desempeño establecidos según la NOM-177-SSA1-2013, por lo que el método analítico de Perfil de Disolución en medio HCl 0.1N con Lauril Sulfato de Sodio al 3.5 %, es apto para su uso en ambos productos.

### 7.7. Selección de la fórmula final

Se realizaron las pruebas para seleccionar la fórmula que fuera funcional de acuerdo con los requerimientos establecidos en el objetivo del proyecto, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 49 Resumen de resultados reológicos para las Pruebas de formulación en diferentes formulaciones (A, B, C y D).

| Prueba                     | Fórmula |       |       |       |
|----------------------------|---------|-------|-------|-------|
|                            | A       | B     | C     | D     |
| Densidad Aparente (g/mL)   | 0.33    | 0.33  | 0.45  | 0.34  |
| Densidad Compactada (g/mL) | 0.59    | 0.57  | 0.60  | 0.58  |
| índice de Hausner          | 1.76    | 1.72  | 1.40  | 1.71  |
| índice de Carr             | 43.33   | 41.76 | 28.33 | 41.57 |

Con base en los resultados de las pruebas reológicas para las muestras evaluadas indican que cuentan con un flujo de pobre a malo, sin embargo, considerando que el proceso de llenado al que se someterá, puesto que el encapsulado proyectado es en una maquina rotativa que genera taquete por medio de vacío, el flujo no impacta significativamente para la dosificación en cápsula de gelatina dura y por lo tanto estas pruebas pueden considerarse como valores de referencia, siendo de utilidad para la selección de la formula final.

### 7.7.1. Evaluación de la fórmula final

Tabla 50 Perfil de disolución del Producto de Referencia (Hidrased) en HCl 0.1N con LSS al 3.5 %

| Tiempo (minutos) | Promedio % Disuelto | Desvest | %CV   | Máximo | Mínimo |
|------------------|---------------------|---------|-------|--------|--------|
| 0                | 0.00                | 0.00    | 0.00  | 0.00   | 0.00   |
| 5                | 18.30               | 3.56    | 19.43 | 21.45  | 14.77  |
| 10               | 33.82               | 3.79    | 11.21 | 37.10  | 29.89  |
| 15               | 50.80               | 8.57    | 16.87 | 61.63  | 41.93  |
| 30               | 77.22               | 7.69    | 9.95  | 85.26  | 66.88  |
| 45               | 86.69               | 4.27    | 4.93  | 92.48  | 82.48  |
| 60               | 89.88               | 3.66    | 4.08  | 95.02  | 86.56  |

Tabla 51 Perfil de Disolución del Producto de prueba (Fórmula C), con (n=2) en HCl con LSS al 3.50 %.

| Tiempo (minutos) | Promedio % Disuelto | Desvest | %CV   | Máximo | Mínimo | Factor de Similitud (F2) |
|------------------|---------------------|---------|-------|--------|--------|--------------------------|
| 0                | 0.00                | 0.00    | 0.00  | 0.00   | 0.00   | 69                       |
| 5                | 20.03               | 1.42    | 7.07  | 21.03  | 19.02  |                          |
| 10               | 31.52               | 2.83    | 8.97  | 33.52  | 29.52  |                          |
| 15               | 43.77               | 7.16    | 16.36 | 48.84  | 38.71  |                          |
| 30               | 71.90               | 22.83   | 31.75 | 88.05  | 55.76  |                          |
| 45               | 90.62               | 8.31    | 9.17  | 96.50  | 84.74  |                          |
| 60               | 94.79               | 3.57    | 3.77  | 97.31  | 92.26  |                          |

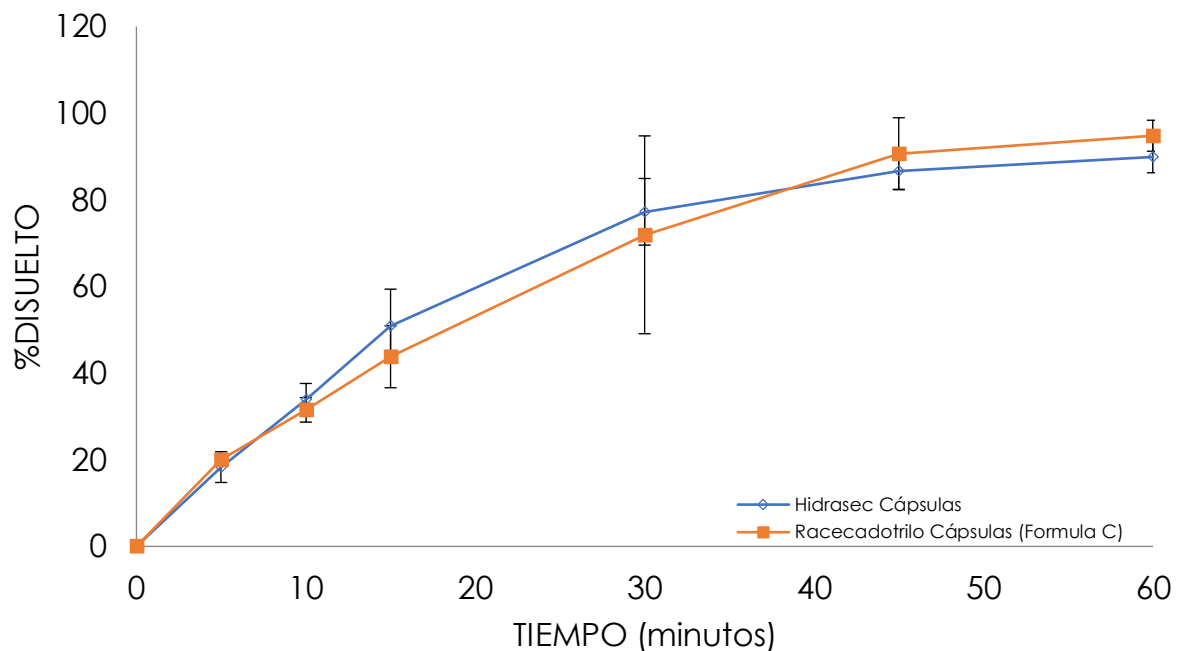


Figura 28 Gráfica % Disuelto contra Tiempo obtenida para el Perfil de Disolución en HCl 0.1N con LSS al 3.50% para Hidrasec contra Producto de prueba (Formula C).

De acuerdo con las características reológicas, las fórmulas A, B y D presentaban características reológicas malas tanto de flujo como de compresibilidad, esto principalmente ocasionado a las malas propiedades reológicas del principio activo y a la proporción en la que se encuentra el principio activo dentro de la fórmula, haciendo que las fórmulas fueran inadecuadas cuando de factibilidad técnica para el proceso se refiere, haciéndolas ilegibles para seguir en las subsecuentes pruebas. Sin embargo, la formula C presentó mejores características tanto de flujo como de compresibilidad, lo cual la lleva a tener mayor posibilidad de éxito para su factibilidad durante el proceso de fabricación, haciéndola candidato para ser evaluada en el estudio *in vitro* del perfil de disolución en el medio propuesto, obteniendo un factor de similitud ( $F_2$ ) de 69, haciéndola candidato a ser evaluada en el siguiente proceso ya con un lote más grande.

### 7.8. Evaluación del producto de Prueba

Una vez seleccionada la fórmula, se realizó un segundo lote de la fórmula final con la intención de evaluar la reproducibilidad del proceso en el escalamiento (lote 1000g), así como realizar la caracterización fisicoquímica completa. Para ello se realizaron las pruebas descritas en el apartado de metodología para corroborar que al escalar el proceso seleccionado los resultados no tendrán variaciones considerables, obteniendo los siguientes datos:

### 7.8.1. Valoración

#### 7.8.1.1. Producto de prueba (Formula C)

Tabla 52 Adecuabilidad del Sistema y Confrontación de la Solución de referencia para la Valoración de Racecadotril Producto de prueba (Formula C).

| Adecuabilidad |        |                       |        |                       |        |
|---------------|--------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|
| STD1_1        | 0.4525 | STD1_3                | 0.4524 | STD1_5                | 0.4522 |
| STD1_2        | 0.4526 | STD1_4                | 0.4524 | STD1_6                | 0.4522 |
| Promedio      | 0.4523 | CV                    | 0.0354 | Concentración (mg/mL) | 0.0401 |
| Desvest       | 0.0001 | Peso (mg)             | 80.3   |                       |        |
| Confrontación |        |                       |        |                       |        |
| STD2_1        | 0.4647 | Peso (mg)             |        | 81.9                  |        |
| STD2_2        | 0.4618 | Concentración (mg/mL) |        | 0.0409                |        |
| Promedio      | 0.4632 | CV                    |        | 0.4426                |        |
| Desvest       | 0.0020 | % Confrontación       |        | 99.60                 |        |

Tabla 53 Valoración de Racecadotril Producto de prueba (Fórmula C).

| Peso promedio (mg) | Peso muestra (mg) | Absorbancia | mg Racecadotril/ Cápsula | % Valoración |
|--------------------|-------------------|-------------|--------------------------|--------------|
| 213.68             | 83.2              | 0.4595      | 104.32                   | 104.32       |
|                    | 86.5              | 0.4751      | 103.75                   | 103.75       |
|                    | 91.0              | 0.5005      | 103.89                   | 103.89       |
|                    | Promedio          |             | 103.98                   | 103.98       |
|                    | Desvest           |             | 0.30                     | 0.30         |
|                    | CV                |             | 0.29                     | 0.29         |

#### 7.8.1.2. Producto de referencia (Hidrasc)

Tabla 54 Adecuabilidad del Sistema y Confrontación de la Solución de referencia para la Valoración de Racecadotril Producto de referencia (Hidrasc).

| Adecuabilidad |        |           |        |                       |        |
|---------------|--------|-----------|--------|-----------------------|--------|
| STD1_1        | 0.4638 | STD1_3    | 0.4647 | STD1_5                | 0.4649 |
| STD1_2        | 0.4649 | STD1_4    | 0.4650 | STD1_6                | 0.4652 |
| Promedio      | 0.4648 | CV        | 0.1061 | Concentración (mg/mL) | 0.0406 |
| Desvest       | 0.0005 | Peso (mg) | 40.6   |                       |        |
| Confrontación |        |           |        |                       |        |

|          |        |                       |        |
|----------|--------|-----------------------|--------|
| STD2_1   | 0.4639 | Peso (mg)             | 40.7   |
| STD2_2   | 0.4639 | Concentración (mg/mL) | 0.0407 |
| Promedio | 0.4639 | CV                    | 0.0000 |
| Desvest  | 0.0000 | % Confrontación       | 100.43 |

Tabla 55 Valoración de Racecadotril Producto de referencia (Hidrasc).

| Peso promedio (mg) | Peso muestra (mg) | Absorbancia | mg Racecadotril/ Cápsula | % Valoración |
|--------------------|-------------------|-------------|--------------------------|--------------|
| 230                | 92.7              | 0.4725      | 102.85                   | 102.85       |
|                    | 93                | 0.4724      | 102.50                   | 102.50       |
|                    | 93.1              | 0.4812      | 104.30                   | 104.30       |
|                    | Promedio          |             | 103.22                   | 103.22       |
|                    | Desvest           |             | 0.95                     | 0.95         |
|                    | CV                |             | 0.92                     | 0.92         |

## 7.8.2. Cinética de Disolución

### 7.8.2.1. Cinética de Disolución en el Producto de referencia (Hidrasc), en el medio de disolución propuesto

Se realizaron las cinéticas de disolución usando los datos obtenidos en la evaluación del perfil de disolución en el medio HCl 0.1N con LSS al 3.50%, con los siguientes resultados.

Tabla 56 Cinéticas de disolución del Producto de referencia (Hidrasc).

| Tiempo (min)         | Orden Cero | Primer Orden | Hixson-Crowell                             | Hopfenberg                                   |
|----------------------|------------|--------------|--|--|
|                      | % Dis      | Ln (% Dis)   | $(\%Dis_{\infty}^{1/3}) - (\%Dis_t^{1/3})$ | $\text{Log}(1 - (\%Dis_t / \%Dis_{\infty}))$ |
| 5                    | 25.33      | 3.23         | 1.7  | -0.13  |
| 10                   | 50.55      | 3.92         | 0.94                                       | -0.31  |
| 15                   | 62.13      | 4.13         | 0.68                                       | -0.42  |
| 30                   | 78.1       | 4.36         | 0.37                                       | -0.66  |
| 45                   | 83.47      | 4.42         | 0.27                                       | -0.78  |
| 60                   | 85.88      | 4.45         | 0.23                                       | -0.85  |
| <b>r<sup>2</sup></b> | 0.77       | 0.64         | 0.68                                       | 0.914  |
| <b>Pendiente</b>     | 0.95       | 0.02         | -0.02                                      | 0.914  |

Tabla 99 Cinéticas de disolución del Producto de referencia (Hidrasc). Continuación

| Higuchi                         |                               | Peppas                      |                      | Baker-Lonsdale                      |                       |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| $\sqrt{\text{Tiempo}}$<br>(min) | $\%Dis_t /$<br>$\%Dis_\infty$ | $\text{Ln Tiempo}$<br>(min) | $\text{Ln } (\%Dis)$ | $\sqrt{1 / \text{Tiempo}}$<br>(min) | $\text{Log } (\%Dis)$ |
| 2.24                            | 0.25                          | 1.61                        | 3.23                 | 0.45                                | 1.4                   |
| 3.16                            | 0.51                          | 2.3                         | 3.92                 | 0.32                                | 1.7                   |
| 3.87                            | 0.62                          | 2.71                        | 4.13                 | 0.26                                | 1.79                  |
| 5.48                            | 0.78                          | 3.4                         | 4.36                 | 0.18                                | 1.89                  |
| 6.71                            | 0.83                          | 3.81                        | 4.42                 | 0.15                                | 1.92                  |
| 7.75                            | 0.86                          | 4.09                        | 4.45                 | 0.13                                | 1.93                  |
| <b>r<sup>2</sup></b>            | 0.875                         | 0.88                        |                      | 0.968                               |                       |
| <b>Pendiente</b>                | 0.1                           | 0.88                        |                      | 0.97                                |                       |

Como se puede observar en los valores de los coeficientes de determinación, el modelo de cinética de disolución del medicamento de referencia (Hidrasc) que mejor se ajusta es el modelo Baker-Lonsdale.

#### **7.8.2.2. Cinética de Disolución en el Producto de prueba (Fórmula C), en el medio de disolución propuesto**

Usando los datos obtenidos en el perfil de disolución en el medio HCl 0.1N con LSS al 3.50% se evaluó la cinética de disolución y se compararon las cinéticas del medicamento de referencia (Hidrasc) y del medicamento de prueba (Formula C).

Tabla 57 Cinéticas de disolución del Producto de prueba (Fórmula C).

| Tiempo (min)         | Orden Cero | Primer Orden                  | Hixson-Crowell                           | Hopfenberg                                 |
|----------------------|------------|-------------------------------|--|--|
|                      | % Dis      | $\text{Ln } (\% \text{ Dis})$ | $(\%Dis_\infty^{1/3}) - (\%Dis_t^{1/3})$ | $\text{Log}(1 - (\%Dis_t / \%Dis_\infty))$ |
| 5                    | 20.27      | 3.01                          | 1.91                                     | -0.10                                      |
| 10                   | 41.08      | 3.72                          | 1.19                                     | -0.23                                      |
| 15                   | 50.52      | 3.92                          | 0.94                                     | -0.31                                      |
| 30                   | 69.25      | 4.24                          | 0.54                                     | -0.51                                      |
| 45                   | 84.38      | 4.44                          | 0.26                                     | -0.81                                      |
| 60                   | 89.04      | 4.49                          | 0.18                                     | -0.96                                      |
| <b>r<sup>2</sup></b> | 0.90       | 0.76                          | 0.81                                     | 0.99                                       |
| <b>Pendiente</b>     | 1.17       | 0.02                          | -0.03                                    | -0.02                                      |

Tabla 57 Cinéticas de disolución del Producto de prueba (Fórmula C). Continuación

| Higuchi                         |  | Peppas             |           | Baker-Lonsdale                      |            |
|---------------------------------|--|--------------------|-----------|-------------------------------------|------------|
| $\sqrt{\text{Tiempo}}$<br>(min) | %Dis <sub>t</sub> /<br>%Dis <sub>∞</sub> | Ln Tiempo<br>(min) | Ln (%Dis) | $\sqrt{1 / \text{Tiempo}}$<br>(min) | Log (%Dis) |
| 2.24                            | 0.20                                     | 1.61               | 3.01      | 0.45                                | 1.31       |
| 3.16                            | 0.41                                     | 2.30               | 3.72      | 0.32                                | 1.61       |
| 3.87                            | 0.51                                     | 2.71               | 3.92      | 0.26                                | 1.70       |
| 5.48                            | 0.69                                     | 3.40               | 4.24      | 0.18                                | 1.84       |
| 6.71                            | 0.84                                     | 3.81               | 4.44      | 0.15                                | 1.93       |
| 7.75                            | 0.89                                     | 4.09               | 4.49      | 0.13                                | 1.95       |
| <b>r<sup>2</sup></b>            | 0.97                                     | 0.95               |           | 1.00                                |            |
| <b>Pendiente</b>                | 0.12                                     | 0.57               |           | -2.00                               |            |

Como se puede observar en los valores de los coeficientes de determinación, el modelo de cinética de disolución del medicamento de prueba (Fórmula C) también se ajusta mejor al modelo Baker-Lonsdale. No obstante, ambos productos se ajustan a los modelos Hopfenberg, Higuchi, Peppas y Baker-Lonsdale, esto es debido a que el modelo de Hopfenberg se aplica a la liberación de fármacos desde sistemas erosionables de distintas geometrías (películas, esferas y cilindro). Lo cual es de esperarse ya que, la capsula de gelatina dura se puede explicar bajo este modelo ya que es una limitante para la disolución del fármaco, y este modelo se ajusta a una disolución posterior del fármaco por proceso de difusión, también se ajusta bien a los modelos de Higuchi y Peppas cuales basan sus modelos por un proceso de difusión. No obstante, se ajustan de mejor manera según sus coeficientes de correlación al modelo de Baker-Lonsdale, el cual está basado a partir del modelo de Higuchi, pero esta principalmente enfocada a describir la liberación de fármacos desde matrices de forma esférica y cilíndrica y es principalmente empleada para describir la liberación de microesferas y microcápsulas. Por lo cual se comparan las cinéticas de disolución del modelo Baker-Lonsdale, con un Análisis de Varianza de un factor y una comparación de los intervalos de confianza aplicando la prueba de Tukey, cual se muestra a continuación.



Tabla 58 Cinéticas de disolución del Producto de referencia (Hidrasec) y de Producto de prueba (Fórmula C).

| Pendientes (Relación Y/X) |         |
|---------------------------|---------|
| Referencia                | Prueba  |
| 3.1385                    | 2.9223  |
| 5.3875                    | 5.1026  |
| 6.9453                    | 6.5975  |
| 10.3666                   | 10.0803 |
| 12.8900                   | 12.9217 |
| 14.9800                   | 15.1014 |

### Análisis de Varianza de un factor

Pruebas de hipótesis

**H<sub>0</sub>**: Las Cinéticas de Disolución entre el Producto de referencia (Hidrasec) y el Producto de prueba (Formula C) son iguales.

**H<sub>1</sub>**: Las Cinéticas de Disolución entre el Producto de referencia (Hidrasec) y el Producto de prueba (Formula C) son diferentes.

Tabla 59 Resumen del Análisis de Varianza de la Cinética de Disolución.

| Grupos     | Cuenta | Suma    | Promedio | Varianza |
|------------|--------|---------|----------|----------|
| Referencia | 6      | 53.7082 | 8.9514   | 20.8748  |
| Prueba     | 6      | 52.7261 | 8.7877   | 22.2805  |

Tabla 60 Análisis de Varianza de la Cinética de Disolución

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio cuadrados | F      | Proba-bilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------|---------------|----------------------|
| Entre grupos              | 0.0804            | 1                  | 0.0804             | 0.0037 | 0.9525        | 4.9646               |
| Dentro de los grupos      | 215.7764          | 10                 | 21.5776            |        |               |                      |
| Total                     | 215.8568          | 11                 |                    |        |               |                      |

Interpretación: Se cumple la H<sub>0</sub>, si el valor de P es mayor a 0.05 o si F calculada es inferior al valor de la F crítica.

Tabla 61 Información agrupada de las Cinéticas de Disolución con el método de Tukey (IC del 95.0%).

| Factor     | N | Media | Agrupación |
|------------|---|-------|------------|
| Referencia | 6 | 8.95  | A          |
| Prueba     | 6 | 8.79  | A          |

Interpretación: Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.

### Comparaciones en parejas de Tukey

Tabla 62 Pruebas simultáneas de Tukey para diferencias de las medias de las Cinéticas de Disolución.

| Diferencia de niveles | Diferencia de las medias | EE de diferencia | IC de 95%     | Valor T | Valor p ajustado |
|-----------------------|--------------------------|------------------|---------------|---------|------------------|
| Prueba - Referencia   | -0.16                    | 2.68             | (-6.14, 5.81) | -0.06   | 0.953            |

Nivel de confianza individual = 95.00%

Como se puede ver en el Análisis de Varianza se cumple  $H_0$ , indicando que las medias de las cinéticas de disolución entre los productos son iguales, de este mismo modo se puede ver en la prueba de Tukey muestra el mismo resultado con respecto a las medias de las cinéticas de disolución de ambos productos. Por lo anteriormente mencionado se puede indicar que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las cinéticas de disolución del Producto de referencia (Hidrased) y el Producto de prueba (Fórmula C) en un modelo *in vitro*.

### 7.9. Determinación del Factor de Similitud ( $F_2$ )

Tabla 63 Perfil de Disolución del Producto de referencia (Hidrased), con (n=6) en HCl con LSS al 3.50 %.

| Tiempo (min) | Promedio % Dis | Desvest | %CV   | Máximo | Mínimo |
|--------------|----------------|---------|-------|--------|--------|
| 0            | 0.00           | 0.00    | 0.00  | 0.00   | 0.00   |
| 5            | 25.33          | 7.32    | 28.90 | 35.44  | 14.77  |
| 10           | 50.55          | 11.15   | 22.06 | 63.62  | 37.02  |
| 15           | 62.13          | 5.16    | 8.31  | 67.57  | 53.17  |

|    |       |      |      |       |       |
|----|-------|------|------|-------|-------|
| 30 | 78.10 | 4.35 | 5.57 | 85.26 | 71.93 |
| 45 | 83.47 | 5.88 | 7.05 | 92.48 | 75.14 |
| 60 | 85.88 | 6.07 | 7.07 | 95.02 | 77.47 |

Tabla 64 Perfil de Disolución del Producto de prueba (Fórmula C), con (n=6) en HCl con LSS al 3.50 %

| Tiempo(min) | Promedio % Disuelto | Desvest | %CV   | Máximo | Mínimo | Factor de Similitud (F <sub>2</sub> ) |
|-------------|---------------------|---------|-------|--------|--------|---------------------------------------|
| 0           | 0.00                | 0.00    | 0.00  | 0.00   | 0.00   | 57                                    |
| 5           | 20.27               | 5.11    | 25.20 | 27.68  | 13.09  |                                       |
| 10          | 41.08               | 14.97   | 36.45 | 63.75  | 27.14  |                                       |
| 15          | 50.52               | 18.42   | 36.46 | 74.60  | 31.36  |                                       |
| 30          | 69.25               | 19.28   | 27.85 | 91.52  | 44.05  |                                       |
| 45          | 84.38               | 13.96   | 16.54 | 98.23  | 57.23  |                                       |
| 60          | 89.04               | 13.42   | 15.07 | 100.83 | 62.75  |                                       |

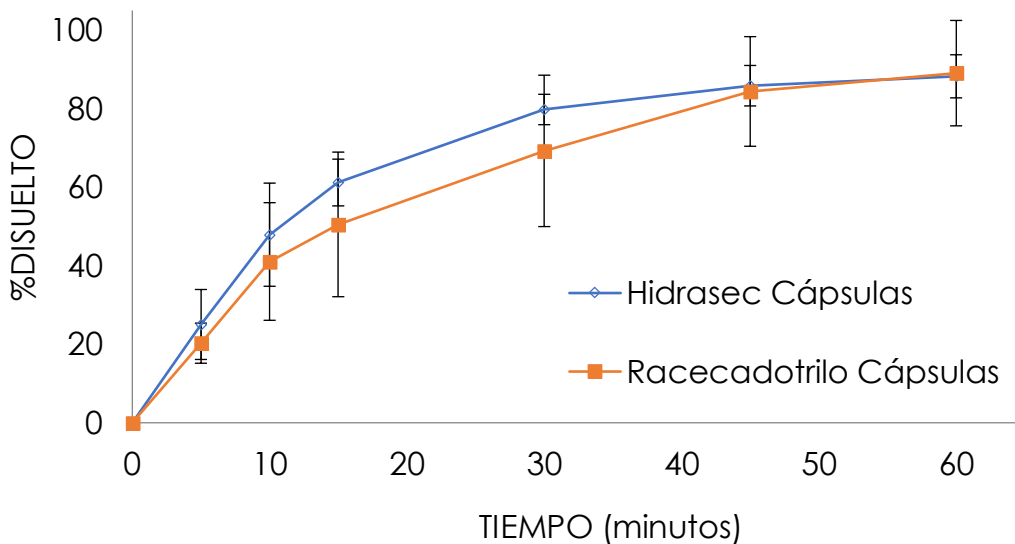


Figura 29 Perfil de Disolución en HCl 0.1N con LSS al 3.50% para Hidrasec contra (Fórmula C). (n=6)

Como se puede ver en la tabla 64 el Factor de Similitud (F<sub>2</sub>) es 57, por lo que se podría decir que cumple con el criterio cual indica que debe ser mayor a 50, indicando que existe una similitud *in vitro* entre el producto de referencia (Hidrasec) y el Producto de prueba (Fórmula C). No obstante, usando esta

herramienta podemos darnos cuenta de que no cumple el criterio del coeficiente de variación en varios puntos tanto del Perfil de Disolución del Producto de prueba (Fórmula C) como del Producto de referencia (Hidrasc), cuál debe ser menor a 20% en el primer tiempo de muestreo y menos del 10% en los demás puntos.

### 7.9.1. Determinación del Factor de Similitud ( $F_2$ ) usando el método de Intervalos de confianza análisis de remuestreo (Bootstrap)

Se realizó el estudio Bootstrap, a partir de los resultados de los Perfiles de Disolución tanto del Producto de prueba (Fórmula C) como del Producto de referencia (Hidrasc), como se explica en el numeral 6.12. Esto debido a que los resultados del perfil de disolución para ambos medicamentos no cumplen con lo establecido por la NOM-177-SSA-2013, con respecto a sus coeficientes de variación en sus diferentes tiempos de muestreo, debido a esto en distintas guías se estableció la posibilidad de hacer uso de distintas herramientas estadísticas para poder tratar este tipo de resultados, siendo la prueba de Bootstrapped una prueba que nos permite hacer este tratamiento, en la cual se obtuvieron los siguientes resultados (Museik, *et al.*, 2021).

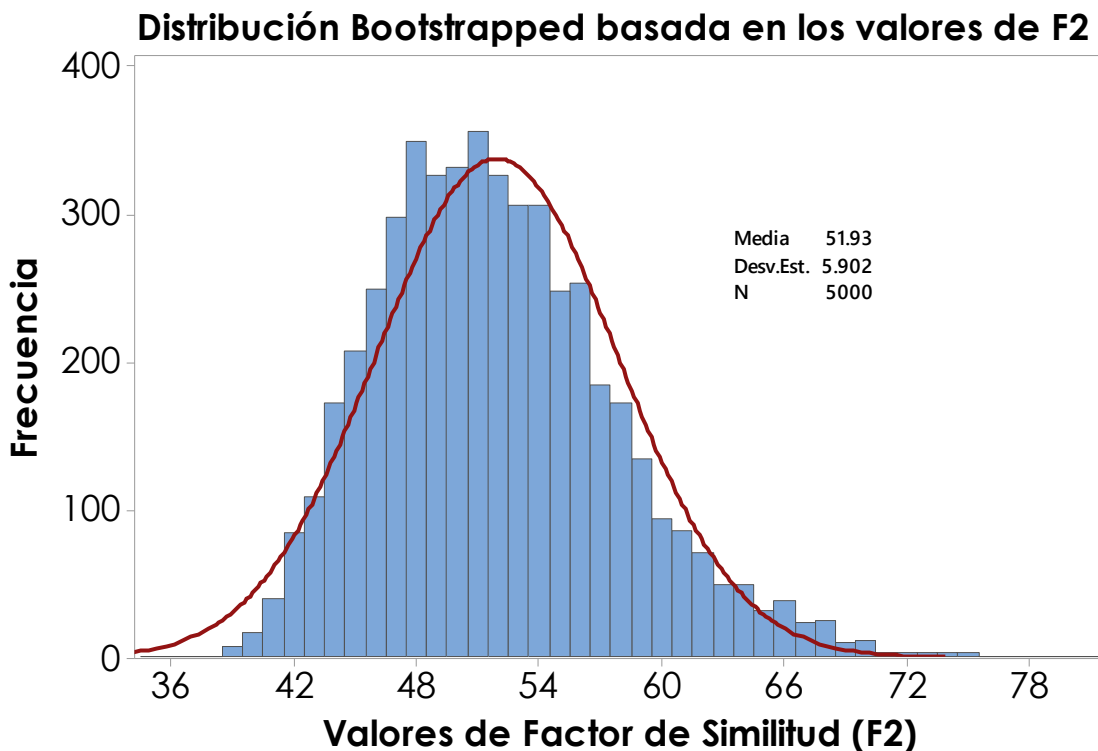


Figura 30 Histograma de prueba de distribución de Bootstrapped, de los valores de los Factores de Similitud contra su frecuencia.

Tabla 65 Estadística descriptiva para Intervalo de Confianza para la prueba  $F_2$ , de la evaluación de distribución Bootstrapped.

| N    | Media   | Desv.Est. | Error estándar de la media | IC de 95% para $\mu$       |
|------|---------|-----------|----------------------------|----------------------------|
| 5000 | 51.9312 | 5.9017    | 0.0835                     | <b>(51.7675 - 52.0948)</b> |

$\mu$ : media del Factor de Similitud ( $F_2$ )

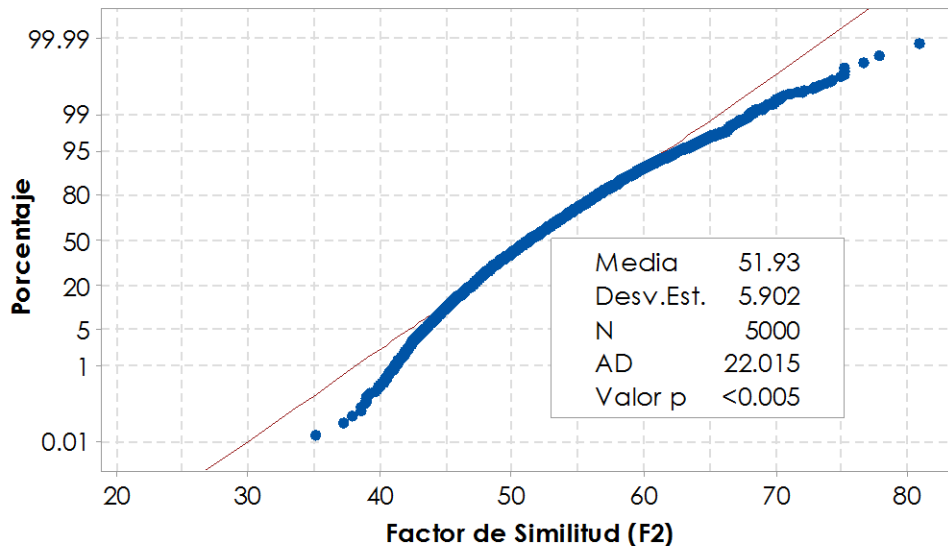


Figura 31 Grafica de Probabilidad para determinar la distribución de los datos y Prueba Anderson-Darling, sobre los valores de los Factores de Similitud contra Porcentaje.

Debido a que los datos presentados no se ajustan a un modelo normal, como se puede ver en la prueba Anderson-Darling cual tiene un valor de p menor a 0.05, el cual indica que los datos no siguen una distribución normal. Por esta razón se procede a realizar la transformación de Box-Cox usando el software minitab, para ajustar a través del tratamiento de estos, aplicándoles las operaciones (raíz cuadrada, inverso, logaritmo natural y el cuadrado), y revisando cuál de estas operaciones ajusta mejor los datos a un comportamiento normal y comprobándolo con una prueba de normalidad, seleccionado el modelo que ajuste mejor los datos al comportamiento normal, obteniendo los siguientes resultados.

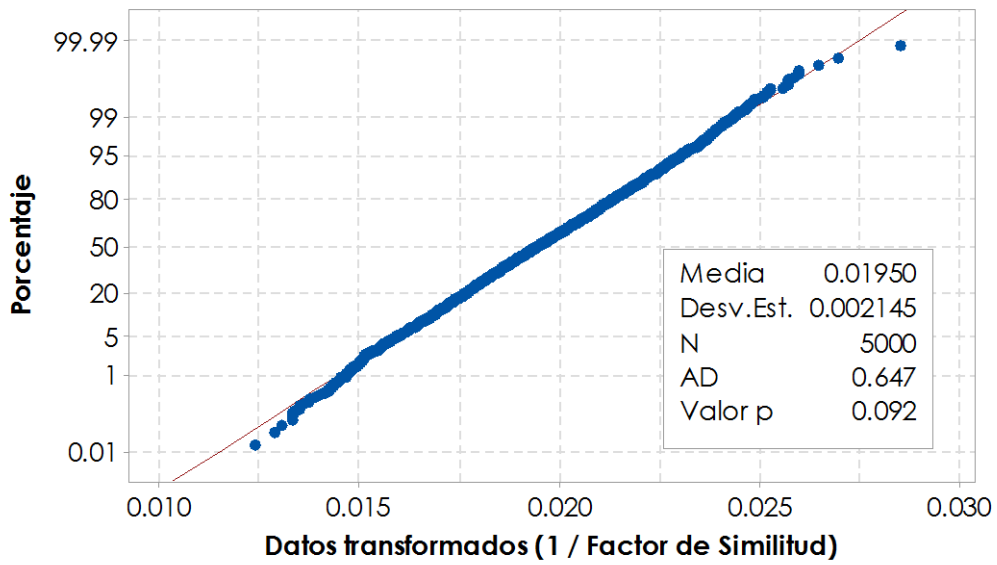


Figura 32 Gráfica de Probabilidad para determinar la distribución de los datos y Prueba Anderson-Darling, sobre los valores de los Datos transformados (1 / Factores de Similitud) contra Porcentaje.

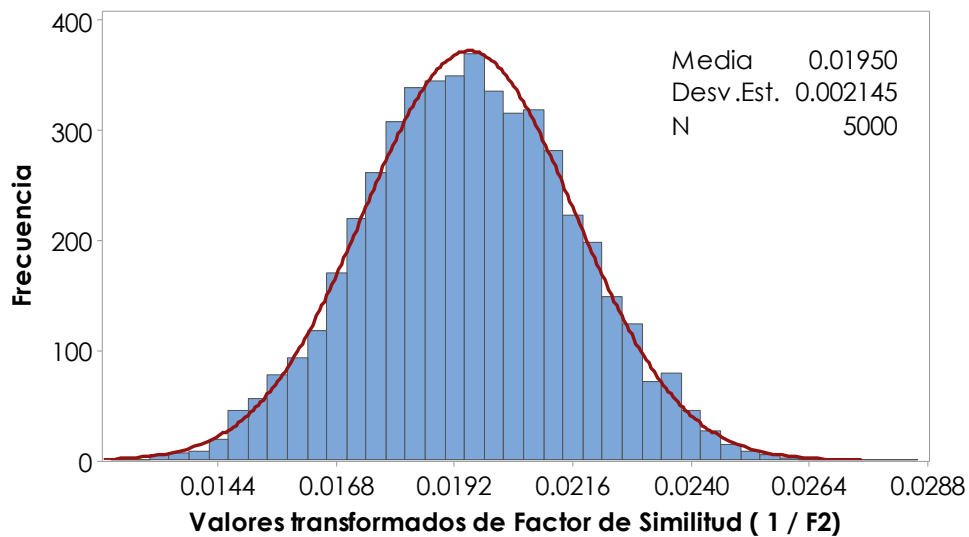


Figura 33 Histograma de prueba de distribución de Bootstrapped, de los Valores transformados de Factores de Similitud (1 / F<sub>2</sub>) contra su frecuencia.

Tabla 66 Estadística descriptiva para Intervalo de Confianza, de la prueba de distribución Bootstrapped, de los valores transformados de Factores de Similitud ( $1/F_2$ ).

| N    | Media    | Desv.Est. | Error estándar de la media | IC de 95% para $\mu$                       |
|------|----------|-----------|----------------------------|--|
| 5000 | 0.019497 | 0.002145  | 0.000030                   | [ 0.019438 (51.4456) – 0.019557 (51.1326)] |

$\mu$ : media del Factor de Similitud ( $F_2$ )

### Prueba de Hipótesis z, de la prueba de distribución Bootstrapped.

Hipótesis nula  $H_0: \mu = 0.02$

Hipótesis alterna  $H_1: \mu < 0.02$

Valor Z: -16.58 Valor p: 0.000 Interpretación: Si el Valor de p es mayor a 0.05 se acepta  $H_0$ .

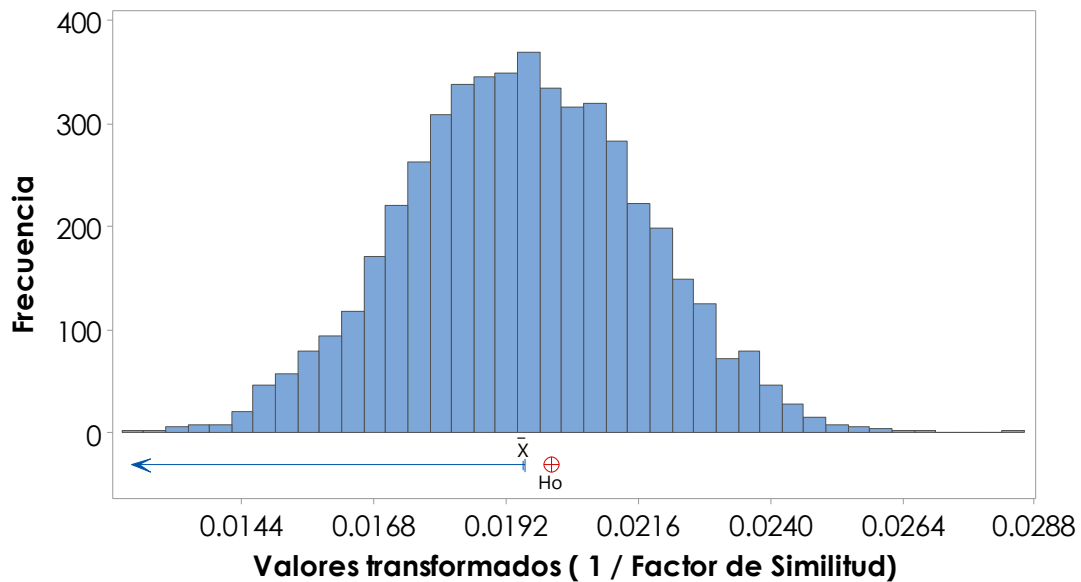


Figura 34 Histograma de prueba z, de los Valores transformados ( $1 /$  Factor de Similitud) contra su frecuencia.

Como se puede ver en la figura 31 los resultados la muestra no se ajustó a un modelo normal ya que tiene un valor p menor a 0.05, pero los datos tratados con el modelo Box-Cox presentan ya un comportamiento normal, los datos del Intervalo de Confianza al 95% muestran un valor del IC inferior de 51.1326, así mismo la prueba de hipótesis z muestra que se rechaza la  $H_0$  y por ende aceptando la  $H_1$ , cual indica que la media de los datos es menor a 0.02 (50%) y por tal motivo la media de los datos tiene un valor de factor de similitud mayor a 50%, por tal motivo se considera que el estudio de Bootstrapped indica que si se tiene una similitud *in vitro* entre el Producto de referencia (Hidrased) y el Producto de prueba (Formula C) pese a los altos coeficientes de variación obtenidos en los perfiles de disolución de ambos productos.



## **8. CONCLUSIONES**

Se puede concluir que se logró el desarrollo de una fórmula de Racecadotriló con concentración de 100mg, en forma farmacéutica de cápsulas de gelatina dura que cumple con las características de calidad establecidas en el proyecto y un comportamiento *in vitro* similar al producto de referencia (Hidrased), mediante el uso de métodos analíticos desarrollados y validados que permitieron caracterizar adecuadamente ambos medicamentos, cumpliendo la hipótesis planteada para el proyecto.

El análisis de la materia prima según farmacopea europea 9.0 edición y la especificación del fabricante, cumple en cada una de las pruebas, para así declarar la materia prima apta para su uso.

El producto de referencia tiene un excelente flujo y compresibilidad en base a sus propiedades reológicas.

El perfil de disolución del producto de referencia en los medios y condiciones indicadas por la NOM-177-SSA1-2013 en los cuales mostró tener una liberación inferior al 50% del fármaco disuelto a los 60 minutos.

Se desarrolló un método de disolución que permitiera caracterizar al producto con los criterios establecidos por la NOM-177-SSA1-2013, así como también cumpliera con el objetivo de dar una referencia más cercana a las condiciones de disolución del fármaco *In vivo*.

También se desarrolló un método para la cuantificación del fármaco en el producto terminado, para así obtener la valoración del producto de referencia y lograr su completa caracterización.

Se procedió a la selección y diseño de las posibles formulaciones partiendo de los materiales con que se contaban; Posteriormente se logró la formulación de cuatro prototipos de fórmula a las cuales se les evaluó su perfil reológico y control de proceso, siendo la fórmula con el mejor comportamiento la Fórmula C.

Una vez seleccionada la fórmula final, se le evaluó tanto su valoración como su perfil de disolución en el medio propuesto, obteniendo un factor de similitud de 69, por lo que se cumplió con otro de los objetivos particulares del proyecto.

Una vez teniendo la fórmula definitiva se procedió a validar los métodos tanto de Valoración como del Perfil de Disolución propuesto, para la Formula C como para el producto de referencia (Hidrasec), los cuales fueron validados según lo establecido por NOM-177-SSA1-2013, Farmacopeas y Guías de Validación de Métodos Analíticos, cumpliendo con cada una de las pruebas necesarias para poder inferir que se cuenta con métodos lineales, precisos y exactos.

Teniendo la fórmula definitiva y métodos analíticos validados, se procedió a hacer la reproducibilidad de la fórmula a un tamaño del lote mayor (1000g) y fue evaluada según los objetivos específicos del proyecto, obteniendo un cumplimiento tanto en su valoración cual fue de 103.98%, como en su perfil de disolución con un factor de similitud de 57. Cabe señalar que en el perfil de disolución se encontraron valores altos del coeficiente de variación del producto de referencia y óptimo, por lo que la determinación del factor de similitud pudo ser evaluada usando el método de intervalos de confianza Bootstrapped, con lo que se demostró que el producto de prueba (Fórmula C) es similar al producto de referencia (Hidrasec) ya que el intervalo de confianza al 95% inferior es de 51.1326 demostrando que a pesar de sus altos coeficientes de variación el producto es similar.

También se demostró la correlación entre del producto de referencia y óptimo evaluando su cinética de disolución, la cual demostró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las cinéticas de disolución entre ambos productos,

El producto de referencia y óptimo presentan una cinética de disolución Baker-Lonsdale, cual describe la liberación de fármacos con matrices de forma cilíndrica y cual es característico para las cápsulas.

Por todo lo anteriormente expuesto con respecto a la evaluación del perfil de disolución ocupando los métodos estadísticos dependientes e independientes de modelos y siguiendo el esquema de toma de decisión ejemplificado según la figura 6, podemos concluir que ambos modelos nos demostraron que la Fórmula C es similar al medicamento de referencia, a pesar de que esta presenta altas variaciones entre muestras y productos.

## **9. PERSPECTIVAS**

- Validar los métodos del perfil de disolución del producto de prueba (Formula C) y en el producto de referencia (Hidrased) en los medios de disolución establecidos por la NOM-177-SSA1-2013.
- Evaluar un posible cambio en la formulación del producto propuesto para la disminución de los coeficientes de variación en el perfil de disolución en el medio propuesto para el medicamento de prueba.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alam, NH., Ashraf, H., Khan, WA, Karim, MM., Fuchs, GJ. 2003. Efficacy and tolerability of racecadotril in the treatment of cholera in adults: a double blind, randomized. Controlled clinical trial. *Gut*, Vol. 52, 1419-1423.

AlMajed Z., Salkho N., Sulieman H. and Hussein G. 2022. Modeling of the in vitro release kinetics of sonosensitive targeted liposomes. *Liposomes*, 10 (3139), 1-16.

Alparo, I., Fabiani, NR., Espejo, N. 2016. Factores de riesgo para enfermedad diarreica aguda con deshidratación grave en pacientes de 2 meses a 5 años. *Revista Chilena de Pediatría*, Vol. 87(4), 322-323.

Burgos, C., Cuadro A.M., Alvarez-Builla, J. 2019. Profármacos, ejemplos seleccionados del mercado español. I. Profármacos unidos a transportador. *Anales de Química*, Vol. 115(3), 209-217.

Cardot J-M. Roudier B. and Schütz H. 2017. Dissolution comparisons using a multivariate statistical distance (MSD) test and a comparison of various approaches for calculating the measurements of dissolution profile comparison. *AAPS journal*, Vol 19 (4), 1091-1101.

Chaudhari S. and Patil P. 2012. Pharmaceutical excipients: A review. *International journal of advances in pharmacy, biology and chemistry*, Vol. 1 (1), 21-34.

Costa, P. & Sousa Lobo, J. M. 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 123-133.

Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. 2010. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 67(3), 217-223.

Eberlin, M., Muck, T., Michel M.C. 2012. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. *Frontiers in Pharmacology*, Vol. 3, 1-16.

European Medicines Agency. 2010. Guidelines on the Investigation of Bioequivalence. 1-27.

Ericsson, CD. 2008. *Traveler's Diarrhea*. Second edition, Editorial BC Decker Inc. Hamilton.

Food and Drug Administration. 2017. Guidance for industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 1-16.

Gatelli, L. 2009. Prospective randomized double-blind trial of racecadotril compared with loperamide in elderly people with gastroenteritis living in nursing homes. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 66(2), 137-144.

Guo M., Kalra G., Wilson W., Peng Y. and Augsburger L. 2002. Hard gelatin capsule formulation development. *Pharmaceutical technology*, 44-60.

Hamza, H., Khalifa H.B., Baumer, P., Berard, H., Lecomte, JM. 1999. Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in adults. *Aliment Pharmacology Therapy*, Vol. 13(6), 15-19.

Hernández Cortez C., Aguilera Arreola M.G., Castro Escarpulli G. 2011. Situación de las enfermedades gastrointestinales en México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, Vol. 31(4), 137-151.

Heredia N., Vizuite K., Calero M., Pazmiño K., Pilaquina F., Kumar B. and Debut A. 2022. Comparative statistical analysis of the release kinetics models for nanoprecipitated drug delivery systems based on poly(lactic-co-glycolic acid). *Plos one*, Vol. 17(3), 1-28.

Huey Lin Ju and Shu-Jean Liaw. 1997. On the assessment of similarity of drug dissolution profiles- a simulation study. *Drug information journal*, Vol. 31, 1273-1289.

Huijghebaert, S., Awouters, F., Tytgat, G.N.J. 2003. Racecadotril versus Loperamide: Antidiarrheal research revisited. *Digestive Diseases and science*, Vol. 48 (2), 239-250.

Isam, M. and Begum, M. 2018. Bootstrap confidence intervals for dissolution similarity factor  $f_2$ . *Biometrics and Biostatistics International Journal*, 5, 397-403. Jaiswal S., Kumar S. and Sharma U. 2022. Evaluation parameters of hard and soft gelatin capsule and their manufacturing process. *International journal of pharmaceutical research and applications*, Vol. 7 (3), 792-808.

Kathpalia H., Sharma K. and Doshi G. 2014. Recent trends in hard gelatin capsule delivery system. *Journal Adv. Pharm. Edu. and Res.*, Vol. 4 (2), 165-177.

Lecomte, J.M. 2000. An overview of clinical studies with racecadotril in adults. International Journal of antimicrobial Agents, Vol. 14, 81-87.

Mitrevska I., Pejov L., Trajkovikj S., Brezovska K., Dimitrovska A. and Ugarkovic S. 2020. Statistical approaches for dissolution profile comparisons of metformin film-coated tablets. Pharmacophore, Vol. 11(3), 104-116.

Muselík, J.; Komersová, A.; Kubová, K.; Matzick, K.; Skalická, B. 2021. A Critical Overview of FDA and EMA Statistical Methods to Compare In Vitro Drug Dissolution Profiles of Pharmaceutical Products. Pharmaceutics, 13, 1703.

Nájera Mota, Gómez Albores, Díaz Delgado, Hernández Téllez, Mastachi Loza, Ramírez Durán y Manzano Solís. 2018. Análisis de la carga por enfermedades diarreicas agudas en el Estado de México 2000-2011, 123-139.

Noce, L., Gwaza, L., Sanjuan, V., Arieta, A. 2020. Comparison of free software platforms for the calculation of the 90% confidence interval of  $f_2$  similarity factor by bootstrap analysis, European journal pharm. Sci, 146: 105259.

NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

Paixão, P., Gouveia, L., Silva, N., Morais J. 2016. Evaluation of dissolution Profile similarity-Comparison between the  $f_2$  the multivariate statistical distance and  $f_2$  bootstrapping methods the multivariate statistical distance and the  $f_2$  bootstrapping methods. European Journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 112, 67-74.

Prado, D. 2002. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. Journal Gastroenterol, 37(6), 656-661.

Primi, M.P., Bueno, L., Baumer, P., Berard, H., Lecomte, JM. 1999. Racecadotril demonstrates intestinal antisecretory activity in vivo; Aliment Pharmacology Therapy, Vol. 13(6), 3-7.

Ramteke K.H., Dighe P.A., Kharat A.R. and Patil S.V. 2014. Mathematical models of drug dissolution: a review. *Scholars academic journal of pharmacy*, Vol. 3(5), 388-396.

Reddy V., Deepthi A. and Ujwala. 2012. Capsule production – Industrial view. *Journal of global trends in pharmaceutical sciences*, Vol. 3 (4), 887-909.

Schwartz, J-C. 2000. Racecadotril: a new approach to the treatment of diarrhoea. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol. 14, 75-79.

Shah, J. C., & Deshpande, A. 2014. Kinetic modeling and comparison of invitro dissolution profiles. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(4), 302- 309.

Shaikh, H. K., Kshirsagar , R. V., & Patil, S. G. 2015. Mathematical Models for drug release characterization: A review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* , 4 (04), 324-338.

Singh, N., Narayan, S. 2008. Racecadotril: A novel antidiarrheal, *MJAFI*, Vol. 64 (4), 361-362.

Suvakanta D., Murthy P., Nath L. and Chowdhury P. 2010. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta poloniae pharmaceutica – drug research*, Vol 67 (3), 217-223.

Ullmann P. 2017. Excipient selection for compounded pharmaceutical capsules: they're only fillers, right?. *Australian journal pharmacy*, Vol. 98 (1164), 78-83.

Vamecq J., Mention-Mulliez K., Leclerc F. and Dobbelaere D. 2015. Opioid facilitation of  $\beta$ -adrenergic blockade: A new pharmacological condition?. *Pharmaceuticals*, 8, 664-674.

Vetel, J.M., Berard, H., Fretault, N., Lecomte, J.M. 1999. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Vetel, JM. Aliment Pharmacology Therapy*, Vol 13(6), 21-26.

Vetel, JM., Hamza, H., Coffin, B., Lehert, P. 2014. Racecadotril efficacy in the symptomatic treatment of adult acute diarrhoea: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Medicine*, Vol. 5, 361-375.

Wang Y., Snee R., Keyvan G. and Muzzlo F. 2015. Statistical comparison of dissolution profile. *Drug development and industrial pharmacy*, 1-12.

Xinjing (Jen) Gong. Alternatives to  $f_2$  Testing for Dissolution Similarity-  $f_2$  Bootstrapping and Multivariate Statistical Distance (MSD) Method. Division of Quantitative Methods and Modeling. Office of Research and Standards OGD/CDER/FDA, Septiembre 30, 2020. [https://youtu.be/3tP\\_4QohHu4](https://youtu.be/3tP_4QohHu4).



**VOTO APROBATORIO**  
**PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA**  
**FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

**Nombre del alumno:**   Maria Diana Alejandra Bermúdez Mendoza  

**Título de la tesis:**   "Diseño de una formulación de Racecadotril en forma de cápsula de gelatina dura"  .

**Grado a obtener:**

**Maestría en Farmacia**

**Doctorado en Farmacia**

**Miembro del jurado:**   Dr. César Millán Pacheco  

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

**Observaciones (solo en caso de rechazo):**

---

---

---

  
Dr. César Millán Pacheco

**Nombre y firma Jurado**

  25 de abril de 2023  

**Fecha**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**CESAR MILLAN PACHECO** | Fecha:2023-04-25 13:46:41 | Firmante

dP/SjKxtXh9yK3F4dPdU68qNPP/h5U3FfOFZ8lpXHihjnHjdHztcqIDBUGFg7jra4tYmqCZJ9yj5uZ9feiBdHcEXmZ3PILTjpeHiYk1sRTGYGK6DKBv9wjlFqH6ArkSMQD83BLRW3GLGOoNsicDUInjUuo6aOgMY41xaCqBSal5OqUSd/qF13nnKyirrvhIQYoTae/rK1mq/sJENh1i5ggC0ulCkzNy73GQlueZTey3fu8d1YiLIGDGV4DEcSly+w5gok+l3yOr1sgTjOjhnNHgPsUPRWx56TSKqfSgkhE5h1A3SLJiBCIk0VSV/jAGeOWKKTBUzQG9C/ezrA0H9A==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[fJaocu3Cv](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/6wH5fBqlaK9uNVlhp2zQ3YBkqFo1aoVN>



**VOTO APROBATORIO**  
**PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA**  
**FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

**Nombre del alumno:**   Maria Diana Alejandra Bermúdez Mendoza  

**Título de la tesis:**   "Diseño de una formulación de Racecadotril en forma de cápsula de gelatina dura"  

**Grado a obtener:**

**Maestría en Farmacia**

**Doctorado en Farmacia**

**Miembro del jurado:**   Dr. Efrén Hernández Baltazar  

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

**Observaciones (solo en caso de rechazo):**

---

---

---

Dr. Efrén Hernández Baltazar

**Nombre y firma Jurado**

**Fecha**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**EFREN HERNANDEZ BALTAZAR** | Fecha:2023-04-25 13:01:30 | Firmante

YT11QAnP7wwR5lwKdoif5kGBFq3hlijUVA/Wo9jY9bpmsjJzADZvgilq8OWdcfKbQV3C8dmvEvXWcle691MMCWDCO6Ng4PISfR1uvyVDEEyb45t21T+bll8ih2IzvwVzdYYjxrzSgjl2ZrXzvRFIFIZxDrhpex/zlcVvi33rcH+ZaW9yomsd/l6EvFD3bseDZA1i8c3MUQjC4ikSe4q++yImLuA2GG9rZpdkYMoWDYCG6lx8WGTlpmqrEQgyhECh/t/4kVHJKqzTa0B//cERZCNPy9Sh/2IBPhryc5IKq/hvipXiYRvVfRrNFRIfG6AbWriqgScyolkH6ku0cG6q4w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[SEN2zJC9I](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/69eljGFcpdbUpMcJtRdAQBJd8e6JACMz>



**VOTO APROBATORIO**  
**PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA**  
**FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

**Nombre del alumno:**   Maria Diana Alejandra Bermúdez Mendoza  

**Título de la tesis:**   "Diseño de una formulación de Racecadotril en forma de cápsula de gelatina dura"  .

**Grado a obtener:**

**Maestría en Farmacia**

**Doctorado en Farmacia**

**Miembro del jurado:**   Dr. Sergio Alcalá Alcalá  

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

**Observaciones (solo en caso de rechazo):**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

e-firma UAEM

  Dr. Sergio Alcalá Alcalá  

**Nombre y firma Jurado**

  25-04-2023  

**Fecha**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**SERGIO ALCALA ALCALA** | Fecha:2023-04-25 11:05:16 | Firmante

Wdx5y+EiFo0eSbG9llue/EKPjTxpFpFRkzBCSAot4Pyi5MpZc5DTVDjMaEIRdAWURhm0q8w9sc6e0YNg1TtM8P68fNpFm58Q4YV2Fc293XYe9rHyVS2BR3F2YHa0+v/ewclKqy2f4vCNm/xozldlYUjZt1L+Blvi4jZQ1BrmuEq47foelY2a3DxcNsKeDRFCbhfCjCT5Vsg5eqM9OLnuosATN1vEl8ti7Z2NHOGRSKI6fAIL0SrQVZC8zBWPsdJOBSk+7DaFPnT1dm3E1a ukSEdHnBGkxTfw4ehogNW0yvkRoDneVFptHWrUP4jJNDTcGytJE8kVmsaW09C+RNBA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[kHrI5Qo9v](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/j1xtqxdCR10nLGO1XMmLptebUCNwcy9n>



**VOTO APROBATORIO**  
**PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA**  
**FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

**Nombre del alumno:**   Maria Diana Alejandra Bermúdez Mendoza  

**Título de la tesis:**   "Diseño de una formulación de Racecadotril en forma de cápsula de gelatina dura"  .

**Grado a obtener:**

**Maestría en Farmacia**

**Doctorado en Farmacia**

**Miembro del jurado:**   Dra. Luz María Melgoza Contreras  

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

**Observaciones (solo en caso de rechazo):**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

  Luz María Melgoza C.    
**Dra. Luz María Melgoza Contreras**

  8 de Mayo 2023  

**Fecha**

**VOTO APROBATORIO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA  
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

**Nombre del alumno:** María Diana Alejandra Bermúdez Mendoza

**Título de la tesis:** "Diseño de una formulación de Racecadotril en forma de cápsula de gelatina dura".

**Grado a obtener:**

**Maestría en Farmacia**

**Doctorado en Farmacia**

**Miembro del jurado:** Dra. Idalia Leticia Flores Gómez

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

**Observaciones (solo en caso de rechazo):**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

  
Idalia Leticia Flores Gómez

**Nombre y firma Jurado**

24 / marzo / 2023  
**Fecha**