

ARTÍCULOS ORIGINALES

## Estabilidad de una formulación de zidovudina tabletas 300 mg

### Formula stability of 300 mg Zidovudine tablets

**Sergio Ibáñez Calvo<sup>I</sup>; Caridad Margarita García Peña<sup>II</sup>; Rafael León Rodríguez<sup>III</sup>; Mirna Fernández Cervera<sup>IV</sup>; Vivian Martínez Espinosa<sup>V</sup>**

<sup>I</sup>Máster en Tecnología y Control de Medicamentos. Laboratorios NOVATEC. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Máster en Tecnología y Control de Medicamentos. Investigador Agregado. Centro de Investigaciones y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba.

<sup>III</sup>Licenciado en Química. Investigador Auxiliar. CIDEM. La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup>Doctora en Ciencias. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL). La Habana, Cuba.

<sup>V</sup>Técnico Medio en Química. CIDEM. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Se desarrolló la validación de un método analítico por cromatografía líquida de alta resolución, aplicable al estudio de estabilidad de zidovudina tabletas 300 mg. El método analítico validado resultó lineal, preciso, específico y exacto. Se desarrolló el estudio de estabilidad de las tabletas de zidovudina 300 mg y se determinó su fecha de vencimiento. Este estudio se realizó por los métodos de vida de estante y de estabilidad acelerada mediante cromatografía líquida de alta resolución, validado en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (La Habana, Cuba). El estudio de vida de estante se desarrolló por un periodo de 24 meses a temperatura ambiente; mientras que el estudio de estabilidad acelerada se efectuó sometiendo el producto a la influencia de la luz y la humedad durante 3 meses y la temperatura durante 6 meses. La formulación de zidovudina tabletas 300 mg cumplió con las especificaciones de calidad descritas en la farmacopea. Los resultados del estudio de estabilidad por vida de estante después de transcurridos los 24 meses indican que el producto mantuvo los parámetros que determinan su calidad durante ese tiempo, y en los estudios acelerados no se observó degradación significativa del

producto. Se estableció 2 años como fecha de vencimiento en las condiciones señaladas.

**Palabras clave:** Zidovudina, validación, estudios de estabilidad.

---

## ABSTRACT

Authors developed a validation of analytical method by high-performance liquid chromatography applicable to stability study of Zidovudine (300 mg tablets). The validated analytical method was linear, specific and exact. Above mentioned study was developed determining its expiry date. This study was conducted by fixed life and of accelerated stability methods by high-performance liquid chromatography, validated in Drugs Research and Development Center (Havana, Cuba). Fixed life study was conducted during 24 months at room temperature whereas the accelerated stability study was conducted exposing the product to light influence and humidity during three months and to temperature during 6 months. Zidovudine formula (300 mg tablets) fulfilled the quality specifications described in Pharmacopeia. After 24 months results of stability study by fixed life showed that product maintained the parameters determining its quality during that period and in accelerated studies there was not a significant degradation of product. Two years was established as expiry date in above mentioned conditions.

**Key words:** Zidovudine, validation, stability studies.

---

## INTRODUCCIÓN

La zidovudina es un agente antiviral (antirretroviral), análogo de nucleósidos, de acción virostática selectiva y altamente activo *in vivo* contra retrovirus, entre los que se incluye el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>1,2</sup>

La cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) le brinda la posibilidad al analista de emplear esta herramienta para solucionar los inconvenientes de los métodos espectrofotométricos en los estudios de estabilidad, pues además de presentar una alta sensibilidad y exactitud, es en esencia un método separativo; lo que permite medir con gran selectividad el compuesto deseado, siempre y cuando se encuentre un sistema cromatográfico que asegure una adecuada separación.<sup>3,4</sup>

La validación es el proceso establecido para la obtención de pruebas documentadas de que el método es lo suficientemente fiable para producir el resultado esperado. Los parámetros analíticos que pueden ser considerados en la validación de un método analítico, según se expresa en la United States Pharmacopoeia (USP 30) son: exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, rango, tolerancia y robustez.<sup>4,5</sup>

La estabilidad de los productos farmacéuticos representa un importante eslabón en el desarrollo y formulación de toda forma terminada. De esta manera se puede definir las condiciones de almacenamiento en el envase propuesto y establecer la vida útil del producto farmacéutico. Estos estudios contemplan la conservación de la potencia, pureza, características organolépticas y su efectividad.<sup>6</sup>

El Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED, La Habana, Cuba) exige para el registro un nuevo medicamento la realización de los estudios de estabilidad. En el presente estudio se empleó un método analítico validado en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM, La Habana, Cuba) para el estudio de estabilidad del producto debido a que es el método reconocido en la USP 30.

El presente trabajo tuvo como objetivo validar el método de análisis para el estudio de estabilidad del producto terminado y realizar el estudio de estabilidad de una formulación de zidovudina tabletas 300 mg y determinar su fecha de vencimiento.

## MÉTODOS

La sustancia de referencia química de zidovudina fue suministrada por el grupo de sustancias de referencia del CIDEM, la cual fue analizada por el método cromatográfico establecido para realizar el control de la calidad de la materia prima, con una pureza de 99,1 %. El producto terminado en forma de tabletas, fue elaborado en el CIDEM, identificado como los lotes 6001, 6002 y 6003, fabricado en enero de 2006, con fecha de vencimiento enero de 2008, el cual cumplió con las especificaciones de calidad establecidas para el control de la calidad de las tabletas.

Todos los reactivos utilizados fueron de grado HPLC, procedentes de la Riedel-de Haen. En el ensayo se empleó un cromatógrafo (KNAUER) con detector UV/VIS (KNAUER) ajustado a 265 nm, un inyector con un rulo de 20 µL e integrador (SHIMADZU CR 8 A). La separación se realizó isocráticamente con el empleo de una columna Lichrospher 100 RP-18 endcapped (5 µm) (250 x 4 mm), y un flujo de 1,35 mL/min. La fase móvil óptima, consistió en una mezcla de 3,0 g de acetato de sodio y 1,3 de 1-octanosulfonato de sodio en 900 mL de agua, a esa solución se le adicionaron 90 mL de metanol y 40 mL de acetonitrilo, ajustándose el pH a 5,3 con ácido acético glacial.

Para el análisis se disolvió una cantidad exacta de la sustancia de referencia química en agua destilada primeramente y después en fase móvil, de modo que se obtuviera una solución con una concentración final de 0,12 mg/mL.

Para el análisis de las muestras se seleccionaron aleatoriamente 20 tabletas y se trituraron en mortero hasta obtener un polvo fino. Se pesó exactamente una cantidad del polvo equivalente a 1,5 g de zidovudina. Se transfirió a un volumétrico de 500 mL y se adicionaron 50 mL de agua agitando mecánicamente durante 30 min. Seguidamente se adicionaron 150 mL de metanol y se agitó mecánicamente por 20 min. La dilución se realizó con agua y se enrasó y agitó. Luego se procedió a filtrar. Se tomó una alícuota de 4 mL de la solución anterior y se trasvasó a un volumétrico de 100 mL, para diluir con agua hasta el enrase y se agitó.

### Validación del método analítico

La validación fue realizada según la categoría I (USP 30) con el empleo del método reportado en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 30); se evaluaron los parámetros que a continuación se describen.

Con el objetivo de evaluar la selectividad del método se analizó una muestra placebo, la sustancia de referencia química y muestras sometidas a condiciones drásticas como: hidrólisis ácida (HCl 1 M), hidrólisis básica (NaOH 1 M), oxidación (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> concentrado). *Criterio de aceptación:* No se debe obtener señales del placebo y de los productos de degradación en la zona de elusión del principio activo. Las áreas bajo las curvas del patrón y de la zidovudina en el producto terminado deben ser similares.

Para el estudio de la linealidad de la respuesta del detector se preparó una curva de calibración con soluciones patrón de zidovudina en un intervalo de concentraciones de 60 a 144 µg/mL, que representan del 50 al 120 % de la concentración teórica del principio activo en la solución. Se determinó la ecuación de la recta, el coeficiente de correlación, la prueba estadística de significación de la pendiente  $S_b$  rel(%), los coeficiente de variación de los factores de respuesta y el ensayo de proporcionalidad.

Se evaluó la precisión del método a través de los estudios de repetibilidad y precisión intermedia. La repetibilidad se estudió sobre la base de 8 determinaciones, con ellas se determinaron los valores medios, la desviación estándar y el coeficiente de variación. Se efectuaron valoraciones por 2 analistas en 2 días diferentes para comprobar la precisión intermedia del método; se aplicaron las pruebas de Fisher y t de Student para determinar si existían diferencias significativas entre los resultados al variar las condiciones de análisis.

En el estudio de la exactitud y linealidad, se empleó el método de recuperación, se prepararon muestras con diferentes concentraciones teóricas del principio activo en solución: bajo, medio y alto (80, 100 y 120 %, respectivamente); se determinó el porcentaje de recuperación, la desviación estándar y el coeficiente de variación. Se aplicó además el ensayo de Gochran con vistas a comprobar si la variación de la concentración producía diferencias significativas en los resultados y el ensayo t de Student para determinar diferencias significativas entre la recuperación media y el 100 %.

### **Estudio de estabilidad**

Este estudio se realizó por los métodos de vida de estante y estabilidad acelerada. Se emplearon muestras de los lotes 6001, 6002 y 6003, producidos en el Laboratorio de Formas Sólidas del CIDEM y envasados en Frasco plástico, formato F-6, con tapa hermética y con anillo de inviolabilidad.

### **Estabilidad acelerada**

En los estudios de estabilidad acelerada, se almacenaron las muestras de los lotes estudiados en un horno a temperatura controlada de 40 °C y 75 % de humedad relativa; se valoraron al inicio, 1, 2, 3 y 6 meses. Además se realizaron los estudios de humedad y de la luz (a luz natural); se analizaron al inicio y a los 3 meses, con el objetivo de determinar la estabilidad del medicamento ante el efecto de la luz y la humedad, así como la efectividad del envase empleado.

### **Estabilidad por vida de estante**

En el estudio de estabilidad por vida de estante, los lotes estudiados se almacenaron a temperatura ambiente (30 °C) y protegidos de la luz; se valoraron al inicio, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses de fabricados. Se realizó la determinación del conteo microbiológico de las tabletas al inicio y al final del estudio (24 meses); se empleó para ello el método general para la realización del conteo microbiológico, reportado en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 30, 2007).<sup>5</sup>

### **Estabilidad en frasco en uso**

En el estudio de estabilidad de frasco en uso, el lote estudiado se almacenó a temperatura ambiente (30 °C) y protegidos de la luz; se destapaba el frasco todos los días por un espacio de 3 min, se simulaba la administración del medicamento por parte de los pacientes y se valoraron al inicio, 7, 14, 21 y 31 días de iniciado el estudio. Se realizó la determinación del conteo microbiológico de las tabletas al inicio y al final del estudio (31 días); se empleó para ello el método general para la realización del conteo microbiológico, reportado en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 30, 2007).<sup>5</sup>

## **RESULTADOS**

### **Validación del método analítico**

En los resultados del estudio de especificidad del método no se obtuvo ninguna señal en la zona de interés, al ser comparado con la señal obtenida para las soluciones estándar de referencias y de la muestra de tabletas, lo cual indica que los excipientes o sustancias auxiliares de la solución no interfieren en la determinación del principio activo. En cuanto a las muestras sometidas a condiciones drásticas de: hidrólisis básica y hidrólisis ácida, la molécula resultó ser estable, solo se pudo apreciar una ligera degradación por la disminución de la altura de los picos, sin la aparición de pequeños picos secundarios como posibles productos de degradación.

En la [tabla 1](#) se reportan los resultados del estudio de la linealidad del sistema; el coeficiente de regresión lineal fue de 0,9999 y el coeficiente de variación del factor de respuesta resultó igual a 1,12 %.

Los resultados del estudio de precisión del método aparecen reportados en la [tabla 2](#). En el estudio de repetibilidad realizado, la media obtenida fue de 98,16 % y el coeficiente de variación fue de 0,79 %, mientras que los valores de F calculadas y los valores de t calculadas resultaron menores que los valores tabulados, para un 95 % de confianza, para cada uno de los niveles estudiados.

En el estudio de exactitud se obtuvo una recuperación media de 99,75 %, y el valor de t calculada (2,02) y de G calculada (0,8012) resultaron menores que los valores tabulados, para un 95 % de confianza, t tabulada 3,18 y G tabulada 0,9669.

### **Estudio de estabilidad**

Los resultados del estudio de estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa, correspondiente a los lotes 6001, 6002 y 6003, se reportan en la [tabla 3](#); se demostró que el producto terminado no presenta cambios significativos.

Los resultados de los estudio de humedad a 98 % de humedad relativa, que se realizaron a temperatura controlada, y el estudio de la luz, se reportan en la [tabla 4](#); se evidenció que el medicamento no se afecta con la influencia de la humedad y la humedad.

Los resultados del estudio de vida de estante, al inicio, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, se muestran en la tabla 5; se observó que el producto terminado cumple con las especificaciones de calidad durante el estudio.

**Tabla 5.** Estudio de vida de estante

Parámetros	Tiempo (meses)	Lotes		
		6001	6002	6003
Características organolépticas	0	Responde	Responde	Responde
	3	Responde	Responde	Responde
	6	Responde	Responde	Responde
	9	Responde	Responde	Responde
	12	Responde	Responde	Responde
	18	Responde	Responde	Responde
	24	Responde	Responde	Responde
Disolución (%)	0	98,5 ± 1,4	95,5 ± 1,9	93,7 ± 1,4
	3	92,7 ± 1,9	94,7 ± 1,5	94,7 ± 1,5
	6	94,8 ± 1,3	96,2 ± 1,2	93,8 ± 1,6
	9	93,6 ± 1,2	96,2 ± 1,4	96,8 ± 1,7
	12	96,5 ± 1,8	93,8 ± 1,8	98,3 ± 1,0
	18	95,7 ± 1,3	94,9 ± 1,5	95,7 ± 1,4
	24	93,4 ± 1,6	96,2 ± 1,1	97,5 ± 1,7
Valoración (%)	0	98,5 ± 0,6	99,5 ± 0,4	99,0 ± 0,8
	3	98,0 ± 0,9	99,0 ± 0,8	98,8 ± 0,5
	6	97,0 ± 0,7	98,3 ± 0,9	97,9 ± 0,6
	9	96,8 ± 0,8	98,0 ± 0,6	97,5 ± 0,5
	12	96,6 ± 0,6	98,0 ± 0,7	97,2 ± 0,4
	18	96,4 ± 0,9	97,6 ± 0,6	97,2 ± 0,7
	24	95,7 ± 0,7	96,8 ± 0,7	96,5 ± 0,6
Productos de degradación (%)	0	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
	3	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
	6	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
	9	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
	12	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
	18	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
	24	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
Conteo microbiológico	0	Cumple	Cumple	Cumple
	24	Cumple	Cumple	Cumple

Los valores de porcentaje de dilución (n= 6) y valoración (n= 3) se representan como valor medio  $\pm$  desviación estándar relativa. La valoración se realizó por CLAR.

Los límites tomados fueron los establecidos en la USP 30, 2007. El conteo microbiológico se realizó por el método general reportado en la USP 30, 2007.

Los resultados del estudio de frasco en uso, se reportan en la [tabla 6](#); se demostró que el producto se mantiene estable durante su uso.

## DISCUSIÓN

### Validación del método analítico

Los resultados del estudio de especificidad del método demuestran la especificidad del método al no presentarse interferencias de picos adicionales en la zona de elución del producto principal, ya que los productos de degradación y los excipientes de la formulación presentan tiempos de retenciones diferentes al principio activo, todos inferiores al tiempo de retención del principio activo. Dicho estudio permite concluir que el método cromatográfico resultó ser específico, pues permitió cuantificar el principio activo después de la degradación de este en muestras de medicamento sin interferencias de excipientes o productos de degradación. En cuanto a las muestras sometidas a condiciones drásticas no se observó la aparición de picos secundarios, atribuibles a un posible producto de degradación, no hubo interferencia en la determinación del principio activo.

Los resultados de los estudios de linealidad mostraron coeficiente de regresión y de determinación superior a los exigidos 0,99 y 0,98 respectivamente;<sup>4,5</sup> se demostró con el valor del coeficiente de correlación obtenido, cercano a la unidad, la existencia de correlación con una probabilidad elevada, así como el grado de relación entre las variables concentración y respuesta detectada por el equipo empleado. También el coeficiente de variación de los factores de respuesta y la desviación estándar relativa de la pendiente fueron inferiores al normado en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 30, 2007)<sup>5</sup> como máximo para estos indicadores: 5 y 2 %, respectivamente; ambos son considerados estimadores puntuales que permiten caracterizar la variabilidad. El valor obtenido del  $CV_f$  permitió demostrar que existe variabilidad en la relación respuesta y concentración para cada nivel evaluado. El intervalo de confianza del intercepto incluye al cero, lo que permitió excluir la significación del error del intercepto. Se demostró con estos resultados la linealidad del método propuesto.

En los estudio de la repetibilidad realizado a una misma muestra, por el mismo analista, el mismo día, a través de 6 réplicas, se alcanzaron coeficientes de variación adecuados, lo que demostró la buena precisión del método, y se observó una variabilidad de los resultados dentro de los límites establecidos<sup>4,5</sup> para los métodos cromatográficos:  $CV \leq 2,0$  %.

Los valores que se obtienen en los estudios de precisión intermedia, de las pruebas de Fischer y t de Student, para el estudio de la precisión intermedia demostraron que no existían diferencias significativas entre las precisiones alcanzadas por los analistas en diferentes días para una probabilidad de 0,05 %, ya que el valor de F calculada fue menor que la F tabulada; estos resultados permitieron establecer que las precisiones eran similares (tabla 2). Al realizar la prueba t de Student, el valor calculado resultó menor que el tabulado, para una probabilidad de 0,05, lo cual demostró que no existían diferencias significativas entre las medias alcanzadas, con un nivel de significación de un 5 %.

Los valores de porcentaje de recobrado estuvieron dentro de los límites establecidos para los métodos cromatográficos (98-102 %, y los valores del coeficiente de variación para cada uno de los valores de concentración estudiados resultaron ser menor que el 2 %. En la influencia del factor concentración sobre la variabilidad de los resultados de la exactitud al aplicar la prueba de Cochran, se obtuvo que las G calculadas fueron menores que la G tabulada, para una probabilidad de 0,05,  $k = 3$  y  $n = 3$ ; por lo tanto, las varianzas de las concentraciones empleadas son equivalentes lo cual indica que la concentración no influye en la variabilidad de estos. Al realizar la prueba de significación entre la recuperación media y el 100,0 % de recuperación, el valor de t calculada resultó menor que la t tabulada. En el intervalo seleccionado en el estudio de exactitud, los valores de porcentaje de recobrado se encontraban dentro de los límites establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 30, 2007)<sup>5</sup> para los métodos cromatográficos (98-102 %) y los valores del coeficiente de variación, para cada uno de los valores de concentración estudiados, fueron menores que el 2 %.

El conjunto de los resultados del estudio de estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa, demostraron la estabilidad del producto. Durante el período evaluado, los 3 lotes analizados mantuvieron las características organolépticas, la disolución y la valoración. Se demostró la estabilidad térmica del producto ya que después de transcurridos 6 meses se mantuvo la concentración conforme con los límites establecidos en las especificaciones de calidad del producto terminado, reportados en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 30, 2007)<sup>5</sup>.

En el tiempo de duración del estudio de humedad, los 3 lotes analizados del producto mantuvieron los parámetros analizados dentro de los límites establecidos, por lo que se demostró la estabilidad de la formulación ante estos efectos y la efectividad del envase seleccionado para la formulación.

Por otra parte, los resultados de la valoración de las muestras sometidas al efecto de la luz probaron que el tratamiento no alteró el contenido de principio activo en las tabletas a los 3 meses de realizado el estudio; el medicamento no presentó cambios en los valores de valoración, disolución ni en las características organolépticas.

De los resultados mostrados en la tabla 5 se infiere que el producto mantuvo los parámetros que determinan su calidad, tanto en su etapa inicial como transcurridos 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. Además, no se observaron cambios en los aspectos organolépticos, la disolución y la valoración durante el tiempo de almacenamiento estudiado. Los resultados del conteo microbiológico realizado el inicio y al final de estudio demostraron la estabilidad microbiológica del producto terminado. A partir de estos resultados se proponen 2 años de validez, como tiempo de expiración, para la formulación de tabletas de zidovudina 300 mg empleando como material de

envase frasco plástico, formato F-6, con tapa hermética y con anillo de inviolabilidad.

Los resultados del estudio de frasco en uso de las tabletas de zidovudina 300 mg, se encuentran dentro de los límites establecidos para el producto terminado, y se demostró la estabilidad del producto en las condiciones de uso de este.

En conclusión, el método analítico validado por CLAR para el estudio de estabilidad de las tabletas de zidovudina 300 mg, resultó específico, lineal, exacto y preciso en el intervalo de concentraciones estudiadas.

Los resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de vida de estante, reportados en la Regulación 16-2000 del CECMED para Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, demostraron la estabilidad del producto por espacio de 24 meses a temperatura ambiente, ya que en todos los casos los resultados se encontraron dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad de las tabletas de zidovudina 300 mg.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman A, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Tomo II. 3ra ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1994. p. 466-7.
2. PDR. Physician's Desk Reference. 57 ed. New York: Inc at Montuale; 2003.
3. Dierksneier G. Métodos cromatográficos. Editorial Científico Técnica: La Habana; 2005. p. 1-4, 256-412.
4. FDA & Center for Drugs Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation. 2000. Available from: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
5. United States Pharmacopoeial Convention. USP XXX. United States Pharmacopoeia Convention. 30 ed. Rockville: Mack Printing; 2007. Versión electrónica en CD.
6. Regulación No. 16-2000: Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. La Habana: Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED); 2000.

Recibido: 18 de septiembre de 2009.

Aprobado: 21 de octubre de 2009.

M. C. *Caridad Margarita García Peña*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave 26, No. 1 605 entre Boyeros y Calzada de Puentes Grandes, CP 10 600, municipio Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [caridadgp@infomed.sld.cu](mailto:caridadgp@infomed.sld.cu)

**Tabla 1.** Estudio de linealidad

Parámetros	Resultados	Límites
Ecuación de la recta	$Y = 41,630 x - 6,127$	$Y = bX + a$
Coefficiente de regresión lineal	$r = 0,9999$	$r \geq 0,990$
Coefficiente de determinación	$r^2 = 0,9999$	$r^2 \geq 0,980$
Significación estadística de la varianza de la pendiente (b)		
Desviación estándar relativa de la pendiente	$Sb \text{ rel } (\%) = 0,62$	$Sb \text{ rel } (\%) \leq 2 \%$
Coefficiente de variación de los factores de respuesta		
Coefficiente de variación del factor de respuesta	$CV_F = 1,12 \%$	$CV_F \leq 5 \%$

Y: área; x: concentración; b: pendiente; a: intercepto; r: coeficiente de regresión lineal;  $r^2$ : coeficiente de determinación;  $Sb \text{ rel}$ : desviación estándar relativa de la pendiente;  $CV_F$ : coeficiente de variación del factor de respuesta.

**Tabla 2.** Estudio de la precisión intermedia del método analítico

Analista I (%)		Analista II (%)	
Día I	Día II	Día I	Día II
98,9 ± 0,63	97,4 ± 1,08	96,3 ± 1,85	98,2 ± 0,78
Parámetros	Resultados		Límites
Coefficiente de variación	Analista 1	Analista 2	$CV \leq 2,0 \%$
	1,15 %	1,68 %	
Prueba de significación de Fisher por analistas ( $F_{tab} = 3,79$ )	2,08		$F_{exp} \leq F_{tab}$
Prueba de significación de Fisher por días ( $F_{tab} = 5,05$ )	2,79		$F_{exp} \leq F_{tab}$
Prueba de significación de Student por analistas ( $T_{tab} = 2,14$ )	1,23		$t_{tab} \leq t_{tab}$
Prueba de significación de Student por días ( $T_{tab} = 2,22$ )	1,84		$t_{tab} \leq t_{tab}$

$t_{cal}$ : t calculada;  $F_{cal}$ : F calculada;  $t_{tab}$ : t tabulada;  $F_{cal}$ : F tabulada; %: los valores de porcentaje de valoración (n = 8) se representan como valor medio ± desviación estándar relativa.

**Tabla 3.** Estudio de estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa

Parámetros	Tiempo (meses)	Lotes			Límites
		6001	6002	6003	
Características organolépticas	0	Responde	Responde	Responde	Tabletas biconvexas, revestidas de color blanco
	1	Responde	Responde	Responde	
	3	Responde	Responde	Responde	
	6	Responde	Responde	Responde	
Disolución (%)	0	98,5 ± 1,4	95,5 ± 1,9	93,7 ± 1,4	Debe disolverse no menos del 80 % (Q + 5 %) de la cantidad declarada en 30 min
	1	95,2 ± 0,9	98,6 ± 1,1	92,4 ± 1,8	
	3	96,0 ± 1,9	94,2 ± 1,8	94,6 ± 1,1	
	6	94,6 ± 1,5	97,5 ± 1,7	92,7 ± 1,2	
Valoración (%)	0	98,5 ± 0,6	99,5 ± 0,4	99,0 ± 0,8	90,0-110,0 %
	1	96,9 ± 0,9	97,3 ± 0,8	98,1 ± 0,5	
	3	97,0 ± 0,8	96,9 ± 0,7	96,5 ± 0,6	
	6	96,9 ± 0,5	95,6 ± 0,9	95,7 ± 0,9	

Los valores de porcentaje de dilución (n= 6) y valoración (n= 3) se representan como valor medio ± desviación estándar relativa. La valoración se realizó por CLAR. Los límites tomados fueron los establecidos en la USP 30, 2007.

**Tabla 4.** Resultados de los estudios de humedad y de la luz

Resultados del estudio de humedad del producto a 98 % de humedad relativa				
Parámetros	Tiempo (meses)	Lotes		
		6001	6002	6003
Características organolépticas	0	Responde	Responde	Responde
	3	Responde	Responde	Responde
Disolución (%)	0	98,5 ± 1,4	95,5 ± 1,9	93,7 ± 1,4
	3	94,7 ± 1,6	94,8 ± 2,2	94,5 ± 1,9
Valoración (%)	0	98,5 ± 0,6	99,5 ± 0,4	99,0 ± 0,8
	3	96,3 ± 0,9	96,8 ± 0,7	97,9 ± 0,5
Resultados del estudio a la luz natural				
Características organolépticas	0	Responde	Responde	Responde
	3	Responde	Responde	Responde
Disolución (%)	0	98,5 ± 1,4	95,5 ± 1,9	93,7 ± 1,4
	3	95,7 ± 1,8	93,7 ± 1,2	95,5 ± 1,7
Valoración (%)	0	98,5 ± 0,6	99,5 ± 0,4	99,0 ± 0,8
	3	97,8 ± 0,9	98,9 ± 0,4	98,3 ± 0,9

Los valores de porcentaje de dilución (n= 6) y valoración (n= 3) se representan como valor medio ± desviación estándar relativa. La valoración se realizó por CLAR. Los límites tomados fueron los establecidos en la USP 30, 2007.

**Tabla 6.** Estudio de frasco en uso

Parámetros	Tiempo (días)					
	0	6	12	18	24	30
Características organolépticas	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
Disolución (%)	99,1 ± 2,4	100,2 ± 1,9	99,4 ± 1,8	98,3 ± 2,7	98,7 ± 2,6	99,6 ± 2,5
Valoración (%)	104,1 ± 0,9	104,0 ± 0,8	103,9 ± 0,4	103,8 ± 0,8	103,3 ± 0,9	102,9 ± 0,5
Productos de degradación (%)	Inapreciables	-	-	-	-	Inapreciables
Conteo microbiológico	Cumple	-	-	-	-	Cumple

Los valores de porcentaje de dilución (n= 6) y valoración (n= 3) se representan como valor medio ± desviación estándar relativa. La valoración se realizó por CLAR. Los límites tomados fueron los establecidos en la USP 30, 2007. El conteo microbiológico se realizó por el método general reportado en la USP 30, 2007.