



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

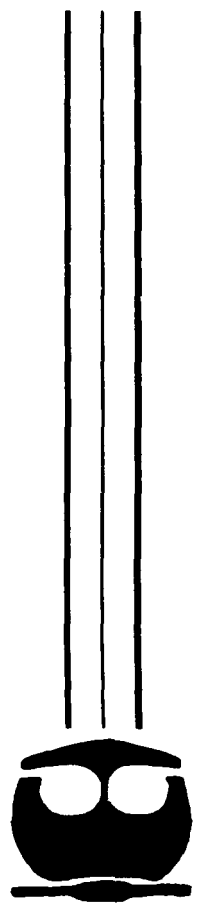
FACULTAD DE QUÍMICA

## DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES: ACIDO ACETILSALICÍLICO Y NAPROXENO.

### T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :  
CONCEPCIÓN HILDEGART TOVAR GONZÁLEZ



MÉXICO, D.F.



2002

BIENENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

Jurado asignado:

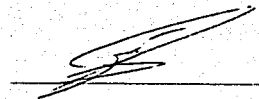
Presidente HELGI HELEN JUNG COOK  
Vocal SOFÍA MARGARITA RODRÍGUEZ ALVARADO  
Secretario JUAN MANUEL RODRÍGUEZ  
1er Suplente JOSÉ MANUEL MORALES HERNÁNDEZ  
2do Suplente MA. DE LOS DOLORES CAMPOS ECHEVERRÍA.

Sitio donde se desarrollo el tema:

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Lab. 113 - 112

Nombre completo y firma del asesor del tema:

M. en C. Juan Manuel Rodriguez



Nombre completo y firma del supervisor técnico:

M. en C. José Manuel Morales Hernández.



Nombre completo y firma del sustentante:

Concepción Hildegart Tovar González.



## AGRADECIMIENTOS

### A MIS PADRES:

Por su ejemplo y apoyo.  
Por la confianza, los consejos y la oportunidad de ser alguien de provecho.

### A LOS PROFESORES

M.C. Juan Manuel Rodríguez, M.C. José Manuel Morales Hernández,  
M.C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado y a la Dra. Helgi Helen Jung Cook  
Por su confianza y ayuda.

### A CADA PROFESOR DE LA FACULTAD DE QUÍMICA.

Por sus enseñanzas.

### A MI HERMANO

Por su apoyo, cuidados y consejos.

A MI TIO JUAN  
Por su ejemplo.

A JORGE, ALVARO Y JULIO  
Por el ejemplo, los consejos y su amistad.

A SANDRA, SELENE, ARGELIA, RAFAEL Y AUGUSTO  
Por sus consejos en los momentos difíciles y por su amistad.

A CADA UNO DE MIS AMIGOS  
Por su amistad

## INDICE

	Página
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO	1
CAPÍTULO II ANTECEDENTES	
A.- Tecnología de la Disolución de Medicamentos	4
B.- Factores que influyen en la velocidad de disolución de un fármaco a partir de una forma farmacéutica.	5
C.- Propiedades físicas y químicas de los fármacos analizados.	8
D.- Estudios realizados de disolución de formas farmacéuticas de naproxeno y ácido acetilsalicílico.	13
E.- Clasificación Biofarmacéutica.	17
F.- Aspectos regulatorios en México para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.	18
CAPÍTULO III PARTE EXPERIMENTAL	
3.1. Productos Farmacéuticos en estudio	22
3.2. Control de Calidad.	23
3.3. Validación del método analítico.	23
3.3.1. Parámetros de validación del sistema	23
3.3.1.1. Linealidad	23
3.3.1.1.1. Ácido acetilsalicílico.	23
3.3.1.1.2. Naproxeno.	24
3.3.1.2. Precisión	25
3.3.2. Parámetros de validación del método	25
3.3.2.1. Linealidad	25
3.3.2.1.1. Linealidad de ácido acetilsalicílico	25
3.3.2.1.2. Linealidad de naproxeno	27
3.3.2.2. Exactitud.	28
3.3.2.3. Precisión	28
3.3.2.3.1. Repetibilidad	28
3.3.2.3.2. Reproducibilidad	28
3.3.2.4. Selectividad	28

3.4. Disolución	29
3.4.1. Instrumentos	29
3.4.1.1. Ácido acetilsalicílico	29
3.4.1.2. Naproxeno	29
3.4.2. Material y reactivos	29
3.4.2.1. Ácido acetilsalicílico	29
3.4.2.2. Naproxeno	30
3.4.3. Diseño Experimental	31
3.4.4. Perfiles de Disolución	32
3.4.4.1. Tabletas de Ácido acetilsalicílico	32
3.4.4.2. Tabletas de Naproxeno	33

#### CAPÍTULO IV RESULTADOS

4.1 Control de Calidad	34
4.2. Validación del método analítico	35
4.2.1 Parámetros de validación del sistema	35
4.2.1.1. Linealidad	35
4.2.1.2. Precisión	35
4.2.2. Parámetros de validación del método	36
4.2.2.1. Linealidad	37
4.2.2.2. Exactitud	41
4.2.2.3. Precisión	42
4.3. Perfil de disolución	42

#### CAPÍTULO V ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1. Control de Calidad	47
5.2. Validación del método analítico	47
5.2.1. Parámetros de validación del sistema	47
5.2.1.1. Linealidad	47
5.2.1.1.1. Ácido acetilsalicílico	47
5.2.1.1.2. Naproxeno	47
5.2.1.2. Precisión	48
5.2.1.2.1. Ácido acetilsalicílico	48
5.2.1.2.2. Naproxeno	48
5.2.2. Parámetros de validación del método	48
5.2.2.1. Linealidad	48
5.2.2.1.1. Ácido acetilsalicílico	48
5.2.2.1.2. Naproxeno	49
5.2.2.2. Exactitud	49

5.2.2.3. Precisión	50
5.3. Perfil de disolución	51
5.3.1. Ácido acetilsalicílico	51
5.3.2. Naproxeno	55
5.4. Factor de similitud ( $f_2$ )	59
5.4.1. Ácido acetilsalicílico	60
5.4.2. Naproxeno	62
5.5. Distribución de los valores de F2 de los medicamentos evaluados	66
5.5.1. Ácido acetilsalicílico	66
5.5.2. Naproxeno	67
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES	68
CAPÍTULO VII BIBLIOGRAFÍA	69
APÉNDICES	71



## INDICE DE TABLAS

I.- Productos comerciales evaluados.	22
II.- Preparación de la curva de linealidad del sistema para ácido acetilsalicílico.	24
III.- Preparación de la curva de linealidad del sistema para naproxeno.	25
IV.- Preparación de la curva de linealidad del método para ácido acetilsalicílico.	26
V.- Preparación de la curva de linealidad del método para naproxeno.	27
VI.- Variación de Peso y valoración de los lotes evaluados.	34
VII.-Uniformidad de Dosis de los lotes evaluados de naproxeno.	34
VIII.-Uniformidad de Dosis de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico.	35
IX.- Resultados de linealidad del sistema y precisión del factor de respuesta para ácido acetilsalicílico y naproxeno.	36
X.- Resultados de linealidad del método de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico y naproxeno.	38
XI.- Resultados de exactitud del método (% de recobro) de cada lote evaluado de ácido acetilsalicílico y naproxeno.	41
XII.- Resultados de precisión del método analítico de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico y naproxeno.	42
XIII.- Valores del por ciento disuelto promedio de dos perfiles de disolución de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico.	45
XIV.- Valores del por ciento disuelto promedio de dos perfiles de disolución de los lotes evaluados de naproxeno.	46
XV.- Estadística descriptiva de los valores del porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo de los dos proveedores de ácido acetilsalicílico.	52
XVI.- Contribución de cada factor a la variación en cada tiempo de muestreo de los porcentaje disuelto de los medicamentos evaluados de ácido acetilsalicílico.	53

XVII.- Análisis de Varianza de los valores del porcentaje disuelto de los medicamentos evaluados de ácido acetilsalicílico.	54
XVIII.- - Estadística <i>descriptiva</i> de los valores del porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo de los tres proveedores de naproxeno	
XIX.- Contribución de cada factor a la variación en cada tiempo de muestreo de los porcentaje disuelto de los medicamentos evaluados de naproxeno	58
XX.- Análisis de Varianza de los valores del porcentaje disuelto de los medicamentos evaluados de naproxeno.	59
XXI.-Factor de Similitud ( $f_2$ ) de los medicamentos evaluados	60
XXII. - Análisis de Varianza de los valores de $f_2$ obtenidos de los medicamentos evaluados de ácido acetilsalicílico	62
XXIII.- Análisis de Varianza de los valores de $f_2$ obtenidos de los medicamentos evaluados de naproxeno	64
XXIV.- Promedio de los valores de $f_2$ obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes innovador de los medicamentos de ácido acetilsalicílico y naproxeno evaluados y su grado de similitud	65
XXV.- Distribución de los 9 valores de $f_2$ de los medicamentos evaluados de tabletas de 500 mg de ácido acetilsalicílico.	66
XXVI.- Distribución de los 18 valores de $f_2$ de los medicamentos evaluados de tabletas de 250 mg de naproxeno	67

## INDICE DE FIGURAS

1.- Gráfica de Linealidad del sistema para la cuantificación de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos (pH 4.5)	36
2.- Gráfica de Linealidad del sistema para la cuantificación de naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos (pH 7.4)	37
3.- Gráfica de Linealidad del Método de Tabletas de 500 mg de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 (Proveedor A)	39
4.- Gráfica de Linealidad del Método de Tabletas de 500 mg de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos (pH 4.5) (Proveedor B)	39
5.- Gráfica de Linealidad del Método de Tabletas de 250 mg de Naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos (pH 7.4) (Proveedor C)	40
6.- Gráfica de Linealidad del Método de Tabletas de 250 mg de Naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos (pH 7.4) (Proveedor D).	40
7.- Gráfica de Linealidad del Método de Tabletas de 250 mg de Naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos (pH 7.4) (Proveedor E).	41
8-Perfil de disolución de los lotes de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos (pH 4.5).	43
9.- Perfil de disolución de los lotes de naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos (pH 7.4)	44
10.- Valores de f2 de cada lote innovador de ácido acetilsalicílico con cada lote de prueba.	61
11.- Promedios de los valores de f2 de cada lote innovador de ácido acetilsalicílico con cada lote de prueba.	61
12.- Valores de f2 de cada lote innovador de naproxeno con cada lote de prueba.	63
13.- Promedios de los valores de f2 de cada lote innovador de ácido acetilsalicílico con cada lote de prueba	63

## INDICE DEL APÉNDICE

I.- Linealidad de cada curva del sistema de ácido acetilsalicílico y naproxeno.	71
II.-Precisión del sistema para ácido acetilsalicílico y naproxeno.	71
III.- Linealidad de cada curva del método analítico de ácido acetilsalicílico y naproxeno	72
IV.- Porcentaje disuelto de cada tableta de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico y de naproxeno	74

## FIGURAS

1-Por ciento disuelto vs tiempo (min) de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico	78
2-Por ciento disuelto vs tiempo (min) de los lotes evaluados naproxeno	78
3.- Variación del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de cada proveedor de ácido acetilsalicílico en cada tiempo de muestreo	79
4.- Variación del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de cada proveedor de naproxeno en cada tiempo de muestreo	81
5- Gráfica de distribución de los 9 valores de $f_2$ obtenidos de los 6 lotes evaluados de tabletas de 500 mg de ácido acetilsalicílico	83
6- Gráfica de distribución de los 18 valores de $f_2$ obtenidos de los 9 lotes evaluados de tabletas de 250 mg de naproxeno	83

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO.

## I INTRODUCCIÓN

El mercado de medicamentos genéricos intercambiables en México es parte de un programa social para ofrecer a la población, medicamentos de alta calidad y a un precio más accesible. Para ser un medicamento genérico intercambiable, el medicamento debe estar registrado previamente ante la Secretaría de Salud y estos productos previamente registrados no requieren perfiles de disolución o estudios de bioequivalencia para demostrar su eficacia terapéutica.<sup>(20)</sup>

El Reglamento de Insumos para la Salud, publicado el 4 de febrero de 1998 en el Diario Oficial de la Federación, se refiere en sus artículos 72 al 80 del capítulo VII, a los Medicamentos Genéricos Intercambiables <sup>(18)</sup>. Así mismo el 23 de marzo de 1998 se publica en el Diario Oficial de la Federación la Norma Oficial Mexicana de emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998 y el 7 de mayo de 1999 se publica la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, en estas normas se establecen las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, desde esa fecha se han incorporado al Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables, 1216 medicamentos.

El Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud, continuamente han publicado en el Diario Oficial de la Federación, los acuerdos, en los que se menciona la relación de medicamentos susceptibles de ser genéricos intercambiables y el tipo de prueba a realizar para demostrar su intercambiabilidad, según la naturaleza y forma farmacéutica de los mismos.

## ***Introducción***

En México un medicamento genérico intercambiable, es una especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del producto innovador o producto de referencia y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se identifica con su denominación genérica. <sup>(1)</sup>

Se utilizara el procedimiento descrito en la Norma Oficial Mexicana NOM - 177 - SSA1 - 1998, en donde se establece la prueba del Perfil de Disolución, para la evaluación de la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, mediante el factor de similitud, en el cual se compara los perfiles de disolución del medicamento de prueba y del medicamento de referencia.

Es importante resaltar que en la Norma Oficial Mexicana NOM - 177 - SSA1 - 1998, se compara un lote de producción del proveedor del medicamento de prueba, con un lote de producción del proveedor del medicamento de referencia, lo que implica que al seleccionar solo un lote se debe garantizar que todos los lotes de cada proveedor son fabricados de manera reproducible es decir, deberán mostrar perfiles de disolución reproducibles, pero sí los perfiles de disolución de los lotes de cada proveedor no fueran reproducibles, la decisión de intercambiabilidad dependería de los lotes seleccionados para realizar la prueba.

El objetivo de esta tesis fue:

Investigar si hay diferencia en la decisión de intercambiabilidad al comparar diferentes lotes del medicamento de prueba de diferentes proveedores, que contienen como único principio activo ácido acetilsalicílico o naproxeno, con diferentes lotes del medicamento de referencia.



CAPÍTULO II

ANTECEDENTES.

## **II ANTECEDENTES.**

### **A.- *Tecnología de la Disolución de Medicamentos.***

*Disolución.* Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado. <sup>(9)</sup>

La FDA considera que un fármaco de liberación inmediata es de rápida disolución cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada se disuelve dentro de 30 minutos, usando el aparato I a 100 rpm o el aparato II a 50 rpm en un volumen menor o igual a 900 mL de cualquiera de los siguientes medios: a) HCl 0.1 N o Fluido gástrico simulado USP sin enzimas, b) solución amortiguadora de pH 4.5 y c) solución amortiguadora a pH 6.8 o Fluido intestinal simulado USP sin enzimas.<sup>(3)</sup>

La farmacopea de cada país, entre las que se pueden mencionar la de Estados Unidos de América y la de México, contiene una descripción detallada acerca de las características del equipo, metodología a seguir y límites de aceptación para los productos farmacéuticos que deben ser sometidos a la prueba de disolución.

Los equipos que son considerados en la <b>USP XXIV</b> son :	
EQUIPO	INDICADO PARA
I Canastas	Sólidos, granulados.
II Paletas	Sólidos.
III Cilindro reciproco	Sólidos
IV Celda de Flujo	Sólidos
V Paleta sobre disco	Parches transdérmicos
VI Cilindro	Parches transdérmicos
VII Soporte Reciproco	Parches transdérmicos
En la <b>FEUM 7ª Edición</b> se mencionan dos aparatos	
I Canastas	Sólidos, granulados.
II Paletas	Sólidos.

La FDA menciona que los aparatos I y II son equipos simples, robustos, bien estandarizados y usados mundialmente. Por estas razones, estos métodos deberán ser usados, a menos que demuestren ser insatisfactorios pueden ser considerados los aparatos III y IV. <sup>(2)</sup>

Todos los equipos tienen en común, un baño María para proporcionar una temperatura fija durante la prueba. Las farmacopeas antes mencionadas establecen pruebas por sextuplicado, por lo cual los equipos constan de seis plazas para colocar en cada una de ellas una forma de dosificación. Siempre que sea posible los módulos de control de velocidad, de calentamiento del baño María y desde luego las bombas de flujo continuo, son independientes del cuerpo principal del disolutor, para evitar problemas de vibración.<sup>(10)</sup>

**B.- Factores que influyen en la velocidad de disolución de un fármaco a partir de una forma farmacéutica.**

- a) Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.
- b) Factores relacionados con la formulación y el método de manufactura.

c) Factores relacionados con la técnica de disolución.

a) Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Polimorfismo. Un compuesto puede tener diferentes estructuras cristalinas, las cuales presentan patrones de difracción de rayos X, puntos de fusión, espectros de infrarrojo y solubilidad diferentes, siendo esto último lo más importante, ya que la solubilidad es el factor principal que influye en la velocidad de disolución. Diversos factores pueden producir diferentes formas polimorfas del fármaco, entre los cuales se encuentran: la temperatura de almacenamiento, el solvente y la velocidad de enfriamiento del solvente. Como ejemplo se forman dos polimorfos diferentes de aspirina según que el material se cristalice a partir de alcohol al 95% o de n-hexano. Las dos formas tienen diferentes puntos de fusión pero, lo que es más importante, la forma producida a partir del hexano se disuelve en agua mucho más rápido. <sup>(13)</sup>

Coefficiente de partición lipido/agua. Overton en 1902. demostró que algunos compuestos orgánicos penetraban las células en relación directa con su coeficiente de partición lípido/agua. El epitelio gastrointestinal, actúa como una barrera de tipo lipídico y los procesos de difusión, favorecen la absorción de las sustancias liposolubles.

Constante de disociación. Un gran número de fármacos están constituidos por ácidos débiles o bases débiles, éstos serán absorbidos con mayor facilidad en sus formas no ionizadas, en cambio, no se absorberán en sus formas iónicas. De esta

manera, la absorción de un fármaco en el tracto gastrointestinal dependerá de su constante de disociación y del pH del medio en el que se encuentre. <sup>(22)</sup>

b) Factores relacionados con la formulación y el método de manufactura.

Formulación.

El estearato de magnesio, un lubricante hidrofóbico, tiende a retardar la velocidad de disolución del ácido salicílico, al disminuir la superficie interfacial, mediante el cambio de las características superficiales de la tableta, lo que provoca una reducción de su humidificación, aumentando así el tiempo de desintegración, mientras que un lubricante tensoactivo e hidrosoluble como el laurilsulfato de sodio, aumenta significativamente la velocidad de disolución, debido a un aumento en el pH del microambiente que rodea al ácido débil escasamente soluble y a un aumento de la humidificación, que mejora la penetración del solvente dentro de las tabletas y de los gránulos, como resultado de una disminución de la tensión interfacial entre la superficie sólida y el solvente. <sup>(13)</sup>

Para las tabletas la humidificación puede ser importante, debido a que una lenta penetración del solvente puede oponerse seriamente al porcentaje de disgregación, si la superficie de la tableta es excesivamente hidrofóbica. El solvente deberá penetrar los poros de la tableta y ayudado por el desintegrante, producir un efecto de hinchazón de los gránulos, seguido por un incremento en la fuerza limite, que primero causa la ruptura de la tableta y rápida desintegración, con lo cual más partículas quedan expuestas al solvente y así proceder a la disolución efectiva. <sup>(11)</sup>

Método de manufactura.

El proceso de granulación en general, aumenta la velocidad de disolución de fármacos pobremente solubles. El uso de diluyentes, tales como el almidón, lactosa y celulosa microcristalina, tienden a aumentar la hidrofiliidad de los componentes activos y aumentar sus características de disolución.

La alta compresión también puede inhibir la humedificación de la tableta debido a la formación de una capa sellante más firme y eficaz por parte del lubricante. <sup>(13)</sup>

c) Factores relacionados con la técnica de disolución.

La presencia de aire en el medio de disolución, puede alterar el flujo normal del fluido y al depositarse las burbujas en la forma farmacéutica o en la canastilla, provocan la disminución del área de contacto entre el sólido y el líquido. La alteración del pH del medio de disolución por bióxido de carbono disuelto, afecta marcadamente la disolución de ácidos débiles. <sup>(10)</sup>

**C- Propiedades Físicas y Químicas de los Fármacos Analizados.**

**Ácido acetilsalicílico.**

Nombre químico

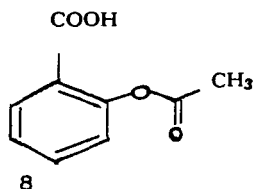
Ácido 2-(acetiloxi)- benzoico.

Formula Condensada

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>.

Peso Molecular 180.16

Formula desarrollada



Descripción. Cristales blancos o polvo blanco cristalino, casi inodoro o levemente oloroso, irritante a la nariz, estable en aire seco, se hidroliza con la humedad a ácidos salicílico y acético. En las tabletas los estearatos usados como lubricantes, incrementan su degradación, pKa 3.5 a 25 °C . Funde alrededor de 135°C. <sup>(13)</sup>

Solubilidad. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en cloroformo y éter dietílico; ligeramente soluble en agua. <sup>(9)</sup>

Mecanismo de acción Inhibe la enzima ciclooxigenasa 2 y con ello la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos y al inhibir a la ciclooxigenasa 1 ocasiona úlceras gástricas.

Farmacocinética. El ácido acetilsalicílico al ser ingerido se absorbe con rapidez en parte en el estomago, pero en su mayor parte lo hace en la porción superior del intestino delgado. En plasma se identifican concentraciones importantes en menos de 30 minutos, después de una sola dosis se alcanza una concentración máxima en 2 horas y después de este lapso hay disminución gradual de tal valor. La rapidez de absorción depende de la velocidad de desintegración y disolución de las tabletas, del pH de la superficie de las mucosas y del tiempo de vaciamiento gástrico.

La absorción se realiza por difusión pasiva. Una vez absorbido, se distribuye muy bien a todos los tejidos corporales y líquidos transcelulares. La vida media de la aspirina es de 15 minutos, se transforma en la mucosa digestiva, hígado y plasma, en ácido salicílico y este tiene una vida media de 2 a 3 horas.

La dosis antipirética en adultos es de 325 a 650 mg ingeridos, cada cuatro horas; en niños, son de 50 a 75 mg/kg de peso al día, en cuatro a seis fracciones que no excedan de una dosis diaria total de 3.6 g. En artritis reumatoide la dosis es de 4 a 6 g/día.

Se metaboliza en muchos tejidos, sobre todo en hígado y los tres productos metabólicos principales son: el ácido salicílico (conjugado con glicina), el glucuronido de éter y el glucuronido de éster. Además se oxida una pequeña fracción hasta dar ácido genticónico.

Efectos adversos: Úlcera e intolerancia en vía gastrointestinal, bloqueo de la agregación plaquetaria e inhibición de la motilidad uterina.

Efectos tóxicos. La dosis mortal varía según sea la presentación del fármaco, y han bastado 10 a 30 g de salicilato sódico o aspirina para causar la muerte en adultos.

La intoxicación crónica y leve con salicilatos recibe el nombre de salicilismo. El síndrome incluye cefalalgia, mareos, zumbido de oído, visión borrosa, confusión mental, náusea y a veces diarrea. <sup>(14)</sup>

Contraindicaciones. Hipersensibilidad a salicilatos, insuficiencia renal y/o hepática.

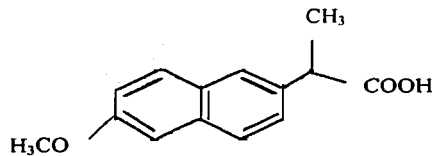


**Naproxeno**

Nombre químico. Ácido (+)-6- metoxi- $\alpha$ - metil-2-naftalenacético.

Formula condensada. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Peso Molecular 230.26

Formula desarrollada



Descripción. Polvo cristalino blanco o casi blanco, sabor amargo, funde alrededor de 155°C, pKa aparente 4.15. <sup>(13)</sup>

Solubilidad Facilmente soluble en cloroformo y etanol; soluble en alcohol; poco soluble en éter dietílico; casi insoluble en agua. <sup>(9)</sup>

Farmacocinética y metabolismo. La actividad puede ser debida a la habilidad de inhibir la biosíntesis de prostaglandinas.

Después de ingerido, se absorbe en su totalidad. La rapidez de absorción pero no la magnitud se ve influida por los alimentos en el estomago. Las concentraciones máximas en plasma se obtienen en termino de dos a cuatro horas y a veces un poco más, después de administrar naproxeno sódico. La vida media de este compuesto en plasma es de unas 14 h, cifra que aumenta en ancianos de tal modo que en ellos se necesita a veces hacer ajustes de la dosis.

Los metabolitos del naproxeno se excretan casi por completo en la orina. En promedio, 30 % del fármaco muestra 6-desmetilación y gran parte de este

metabolito, así como el propio naproxeno se excretan en forma de glucurónido u otros conjugados.

El naproxeno se liga en una forma casi total (90%) a las proteínas plasmáticas después del consumo de dosis terapéuticas normales. Penetra al líquido sinovial, atraviesa la placenta y se ha encontrado en la leche materna a una concentración de 1% de la plasmática.

Para artritis reumatoide y osteoartritis en adultos, la dosis usual es de 1.0 mg al día en dos tomas y en el caso de artritis reumatoide juvenil, la dosis diaria usual es de 10 mg/kg dividida en dos tomas.

Efectos tóxicos. Las complicaciones gastrointestinales han variado desde dispepsia relativamente leve, molestias gástricas y pirosis, hasta náusea, vómito y hemorragia gástrica. Los efectos adversos en el sistema nervioso central varían desde somnolencia, cefalalgia, mareos y sudación hasta fatiga, depresión y ototoxicidad.

Indicaciones. Por su acción analgésica y antiinflamatoria en artritis reumatoide y la artritis juvenil. <sup>(14)</sup>

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al naproxeno. No debe darse a pacientes con úlcera péptica activa.

**D.- *Estudios realizados de disolución de formas farmacéuticas de naproxeno y ácido acetilsalicílico.***

**Naproxeno.**

E. Papadimitriou y colaboradores utilizaron tres tipos de maltodextrinas (M700, M500 y M150) como excipientes en la compresión directa de tabletas de naproxeno. Examinaron la influencia de las maltodextrinas y del estearato de magnesio sobre la velocidad de liberación del naproxeno. En el caso de las tabletas sin estearato de magnesio, la disolución del fármaco fue del 100 % en 8 horas (solución amortiguadora pH 7.4). Al incorporar 0.5% de estearato de magnesio la velocidad de disolución de las tres maltodextrinas es menor.

De las tres maltodextrinas, la más rápida liberación fue observada con M700, M150 mostró intermedia y M500 mostró lenta velocidad de liberación. La influencia de dextrosa y lactosa sobre la velocidad de liberación también fue investigada. Las tabletas que contenían dextrosa en vez de maltodextrinas, mostraron más rápida liberación que la M700. mientras que preparaciones conteniendo lactosa, liberaron el fármaco en menos de 90 min. <sup>(23)</sup>

M. S. Gordon y colaboradores evaluaron tres tipos de superdesintegrantes (glicolato de sodio, croscopovidona y croscarmelosa de sodio) para determinar cual era el óptimo modo de incorporarlo en la granulación vía húmeda de tabletas de 500 mg de naproxeno. Cada superdesintegrante fue distribuido en forma intragranular, extragranular o intragranular-extragranular. Encontraron que la

incorporación extragranular, así como el superdesintegrante croscarmelosa de sodio permitieron la más rápida disolución de la tableta. <sup>(24)</sup>

Charles y Mogg compararon in vitro disolución e in vivo biodisponibilidad de dos productos de naproxeno, producto A tableta recubierta de 500 mg de naproxeno y producto B tableta de 500 mg. Encontraron claras diferencias en la disolución, ya que la liberación de naproxeno del producto A fue más rápida teniendo a los 15 minutos el 100 % de disolución, mientras que el producto B solo tuvo el 55 % de disolución. Los resultados del estudio de biodisponibilidad indican que la biodisponibilidad oral de naproxeno de ambos productos es similar. <sup>(25)</sup>

B.K. Razdan y N.V. Nagaraja evaluaron el contenido, el tiempo de desintegración, in vitro disolución e in vivo biodisponibilidad de cinco marcas de tabletas de 250 mg de naproxeno. Todas las marcas cumplen las especificaciones de tiempo de desintegración y contenido. No encontraron correlación al comparar el tiempo de desintegración con  $ABC^*$  y  $C_{max}^*$ , ya que el valor del coeficiente de correlación (r) fue 0.464 y 0.262 respectivamente. Al comparar los valores de disolución  $T_{50}^*$  con  $ABC$  y  $C_{max}$ , no mostraron correlación, los valores del coeficiente de correlación (r) fueron de -0.038 y 0.34 respectivamente y al comparar los valores de  $k$  con  $ABC$  y  $C_{max}$ , obtuvieron coeficientes de correlación de 0.11 y 0.27 respectivamente. <sup>(26)</sup>

\*  $T_{50}$  tiempo en el que se disuelve el 50 % ,  $C_{max}$  concentración máxima en plasma,  $T_{max}$  tiempo en el que se tiene  $C_{max}$ ,  $ABC$  área bajo la curva de concentración en plasma contra tiempo.

**Ácido acetilsalicílico.**

Iranloye y Parrott, reportaron el efecto que tienen determinadas concentraciones de lubricantes sobre la velocidad de disolución de tabletas de ácido salicílico y de aspirina. Un incremento en la concentración de 0.1 a 5 % de estearato de calcio, gliceril monoestearato y ácido esteárico dan lugar a que la disolución sea progresivamente más lenta, mientras que un incremento en la concentración de almidón de 0.1 a 5 % incrementa progresivamente el porcentaje de disolución. También indicaron que la disminución del tamaño de partícula del fármaco, favorece la disolución de las tabletas de ácido salicílico y de aspirina <sup>(4)</sup>

Lovorka y colaboradores reportaron el efecto de variar, el volumen, el pH, la temperatura y la intensidad de la agitación en la prueba de disolución de tres diferentes tipos de tabletas de aspirina (sencilla, microencapsulada y amortiguada) Observaron que en el pH de 4.5, la disolución fue más rápida para los tres tipos de tabletas. En el caso del volumen se reportaron perfiles de disolución similares con 500 y 900 mL. Al aumentar la agitación se incrementa el por ciento disuelto, con un efecto mayor en las tabletas sencillas y no se observó diferencia significativa al variar la temperatura. <sup>(6)</sup>

M.S. Gordon y colaboradores evaluaron cuatro diferentes productos de aspirina (producto A tableta comercial, producto B cápsula comercial, producto C cápsula de granulo comercial y producto D cápsula de lenta disolución) para investigar si un solo punto de disolución pudiera ser correlacionado con los parámetros farmacocinéticos.

Solo los productos A, B y C cumplieron con la especificación de disolución de la USP XX (Q = 80 %).

Todas las formulaciones resultaron ser bioequivalentes con respecto a la vida media, ABC y  $C_{max}$ , excepto la cápsula de lenta disolución que no fue equivalente con la tableta comercial. Sin embargo ninguna de las formulaciones pudo demostrar ser equivalente para  $T_{max}$  \*. Los datos indicaron que es difícil la correlación de los resultados in vivo con un solo punto de disolución. La cápsula que no cumplió con la especificación farmacopeica (producto D) fue bioequivalente con los productos que sí cumplen con la especificación farmacopeica, en términos de vida media, ABC y  $C_{max}$ . (27)

L. Nikolic y colaboradores evaluaron 19 lotes de 7 marcas comerciales de tabletas de 500 mg de ácido acetilsalicílico, con respecto a su contenido, tiempo de desintegración, friabilidad y disolución. Los lotes fueron identificados como: A<sub>1</sub>-A<sub>5</sub>; B<sub>1</sub>-B<sub>5</sub>; C; D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub>; E<sub>1</sub>-E<sub>2</sub>; F<sub>1</sub>-F<sub>2</sub>; G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>. Los lotes B<sub>3</sub>, C y G<sub>1</sub> fueron evaluados después de que había expirado la fecha de caducidad. Su objetivo era ver si hay alguna diferencia significativa entre marcas y entre lotes.

Encontraron que todos los lotes cumplieron con la especificación del tiempo de desintegración. Solamente el lote B<sub>4</sub> cumplió la especificación de friabilidad. Todos los lotes presentaron variación en su contenido en un rango de 92.38-114.70, teniendo los menores valores los lotes B<sub>3</sub> (80.02), C (63.59), G<sub>1</sub>(82.46) y

G<sub>2</sub> (82.57) y con respecto a su disolución mostraron diferencias significativas, pues las tabletas de los productos D y E no se desintegraron, a pesar de que cumplieron con la especificación de tiempo de desintegración, solamente los lotes del producto A tienen más del 80% de disolución a los 30 minutos, mientras que los lotes del producto B, F y G tienen un porcentaje de disolución menor a 80 % a los 30 minutos. La más alta consistencia de lote a lote se observaron para el producto A, los lotes del producto F tuvieron similar comportamiento y los lotes del producto G mostraron diferencias.

En base a los resultados, encontraron que hay diferencia entre marcas y entre lotes. Indicando que las propiedades de la tableta son afectadas por la formulación y por las condiciones del proceso. <sup>(28)</sup>

**E.- Clasificación Biofarmacéutica.**

Amidon considera que la solubilidad y la permeabilidad son los parámetros que controlan la absorción del fármaco. La Clasificación biofarmacéutica, descrita por primera vez por Amidon establece una correlación in vitro (disolución del fármaco) - in vivo ( biodisponibilidad). <sup>(21)</sup>

La Clasificación Biofarmacéutica establece las siguientes clases de fármacos:

Clase I : Alta solubilidad - Alta permeabilidad.

Clase II : Baja solubilidad - Alta permeabilidad.

Clase III : Alta solubilidad - Baja permeabilidad.

Clase IV : Baja solubilidad - Baja permeabilidad.

Esta clasificación considera dos parámetros, los cuales son:

a) Solubilidad. Es la máxima cantidad de soluto que se puede disolver en una cantidad dada de disolvente a una temperatura específica. La FDA considera que un fármaco es altamente soluble cuando la dosis más alta es soluble en un volumen menor o igual a 250 mL de diferentes medios ajustados a pH de 1 - 7.5.

b) Permeabilidad. Es la capacidad del fármaco de poder atravesar las membranas celulares. La FDA indica que la permeabilidad puede ser determinada por medio de: 1) estudios farmacocinéticos en humanos como el estudio de biodisponibilidad absoluta, 2) métodos de permeabilidad intestinal como son: los estudios in vitro usando tejidos intestinales de humanos o de animales y los estudios en monocapas celulares. Un fármaco es considerado de alta permeabilidad cuando de una dosis administrada, la cantidad absorbida es igual o mayor a un 90%. <sup>(3)</sup>

El Ácido acetilsalicílico y el naproxeno pertenecen al grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y son clasificados como fármacos de "Baja solubilidad y Alta permeabilidad", por lo que se considera que la disolución es el factor limitante, para su absorción.

***F.- Aspectos regulatorios en México para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.***

En el acuerdo publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de marzo de 1998 se establecen las pruebas que deberán cumplir los medicamentos que contengan como principio activo ácido acetilsalicílico o naproxeno, para incorporarse en el Catalogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.



GENÉRICO	CLAVE <sup>1</sup>	FORMA FARMACÉUTICA	PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD
Acido acetilsalicílico	101	Tableta	<b>B</b>
Naproxeno	3407	Tableta	<b>B</b>

<sup>1</sup> Clave en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y Catalogo de Insumos para el segundo y tercer nivel. **B** Corresponde a cumplir lo indicado en el artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud y realizar la prueba de perfil de disolución. <sup>(19)</sup>

Debido a lo anterior la intercambiabilidad de estos productos se evalúa con una prueba de perfil de disolución, mediante el factor de similitud, descrito en la NOM -177- SSA1-1998, en donde se señalan los requisitos para realizar la prueba de perfil de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata.

Los requisitos señalados en la norma comprenden:

1. Los medicamentos de referencia y de prueba deben cumplir con los criterios de uniformidad de contenido descritos en los métodos generales de análisis de la FEUM .

2. Validar el método analítico que se utilice para realizar el perfil de disolución, cumpliendo con los parámetros que a continuación se describen:

2.1. Parámetros de validación del sistema.

2.1.1. Linealidad. Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

2.1.2. Precisión. De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

2.2. Parámetros de validación del método.

Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia. Si se tienen disponibles los placebos de los medicamentos, realizar la validación mediante el porcentaje de recuperación; cuando no sea posible obtener los placebos del medicamento de prueba o del de referencia, realizar la validación mediante el método del estándar adicionado, esto es, adicionar a cada solución que forma parte del intervalo de análisis del medicamento cantidades conocidas del fármaco y determinar:

2.2.1. Linealidad. El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3 %.

2.2.2. Exactitud. En el caso de métodos espectrofotométricos el por ciento de recobro debe ser de 97 a 103 %.

2.2.3. Precisión .

2.2.3.1. Repetibilidad. El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

2.2.3.2. Reproducibilidad. Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como los días, los analistas o los equipos. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.

2.2.4. Selectividad. Se debe de demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

3- Realizar perfiles de disolución con doce unidades, tanto del medicamento de referencia como del medicamento de prueba, en las mismas condiciones experimentales descritas en la FEUM. <sup>(9)</sup>

El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco. Se deben de reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20 % para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10 % para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud ( $f_2$ ) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

Donde:

$n$  = número de tiempos de muestreo.

$R_t$  = porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de referencia.

$P_t$  = porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de prueba.

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares. <sup>(1)</sup>

CAPÍTULO III

PARTE EXPERIMENTAL.

**III PARTE EXPERIMENTAL.**

**3.1. Productos Farmacéuticos en estudio.**

En la tabla I se muestran los medicamentos evaluados, que contenían como único principio activo, ácido acetilsalicílico o naproxeno.

**TABLA I  
PRODUCTOS COMERCIALES EVALUADOS**

Principio activo	PROVEEDOR	LOTE	CLAVE	FUENTE
<b>ÁCIDO ACETILSALICÍLICO</b> Tabletas de 500 mg	<b>A</b> Medicamento Innovador	OH31H2	AA1	*
		OI01D2	AA2	*
		OI07C2	AA3	*
	<b>B</b> Medicamento Prueba	36021	AB1	*
		36016	AB2	*
		36024	AB3	*
<b>NAPROXENO</b> Tabletas de 250 mg	<b>C</b> Medicamento Prueba	190299	NC1	•
		920999	NC2	
		200333	NC3	
	<b>D</b> Medicamento Innovador	98S004	ND1	•
		98NO29	ND2	
		98NO31	ND3	
	<b>E</b> Medicamento Prueba	101011	NE1	•
		011122	NE2	
		003310	NE3 *	

\* Estos lotes fueron adquiridos directamente en la farmacia

• Lotes donados por los laboratorios.

Clave = la primera letra indica el principio activo que contiene el medicamento, (A = ácido acetilsalicílico, N = naproxeno), la segunda letra corresponde al proveedor y el número indica el lote correspondiente.

### 3.2. Control de Calidad.

A todos los medicamentos se les realizaron de acuerdo a la FEUM 7ª edición las siguientes pruebas.

- a) Peso promedio y Variación de peso
- b) Valoración
- c) Uniformidad de Contenido.

### 3.3. Validación del método analítico.

#### 3.3.1. Parámetros de validación del sistema.

##### 3.3.1.1. Linealidad.

###### 3.3.1.1.1. Ácido acetilsalicílico.

Se prepararon dos soluciones 'A' conteniendo 5992  $\mu\text{g/mL}$  de ácido acetilsalicílico de la siguiente manera, se pesaron 0.1498 g de estándar de ácido acetilsalicílico, se pasaron a un matraz volumétrico de 25 mL y se llevó al aforo con solución amortiguadora de acetatos de pH 4.5. Las curvas de linealidad se prepararon como se indica en la Tabla II. Cada solución fue aforada con solución amortiguadora de acetatos de pH 4.5

Tabla II

Preparación de las curvas de linealidad del sistema para ácido acetilsalicílico.

Sol "A" (mL)	Aforo (mL)	Concentración	
		( $\mu\text{g/mL}$ )	% de la curva*
0.5	25	119.84	19.84
1	25	239.68	23.97
2	25	479.36	47.94
3	25	719.04	71.90
4	25	958.72	95.87
5	25	1198.40	119.84

\* Porcentaje de acuerdo a la concentración teórica al 100%.

Se determinó la absorbancia de cada solución, a la longitud de onda de 265 nm, utilizando una celda de 0.1cm de espesor y la solución amortiguadora de acetatos de pH 4.5 como blanco. Se graficó absorbancia vs concentración ( $\mu\text{g/mL}$ ).

### 3.3.1.1.2. Naproxeno.

Se prepararon dos soluciones "B" conteniendo 1640.24  $\mu\text{g/mL}$  de naproxeno, de la siguiente manera. Se pesaron 0.041g de estándar de naproxeno, se pasaron a un matraz volumétrico de 25 mL y se llevó al aforo con solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4. Las curvas de linealidad se prepararon como se indica en la Tabla III. Cada solución fue aforada con solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4.

Tabla III

Preparación de las curvas de linealidad del sistema para naproxeno.

Sol "B" (mL)	Aforo (mL)	Concentración	
		( $\mu\text{g/mL}$ )	% de la curva *
0.5	25	32.05	11.54
1	25	65.10	23.44
2	25	131.19	47.23
3	25	196.29	70.67
4	25	262.38	94.46
5	25	328.48	118.26

\* Porcentaje de acuerdo a la concentración teórica al 100%.

Se determinó la absorbancia de cada solución a la longitud de onda de 332 nm, usando una celda de 0.1 cm de espesor y como blanco la solución amortiguadora. Se graficó absorbancia vs concentración en  $\mu\text{g/mL}$ .

### 3.3.1.2. Precisión.

Para cada principio activo, se utilizaron los datos de las dos curvas de linealidad del sistema, para determinar el coeficiente de variación del factor de respuesta.

### 3.3.2. Parámetros de validación del método.

#### 3.3.2.1. Linealidad.

##### 3.3.2.1.1. Linealidad de Ácido acetilsalicílico.

Se evaluó la linealidad del método por triplicado, para los lotes AA1 y AB2, mediante el método de estándar adicionado. Se preparó una solución de estándar de la siguiente manera, se pesaron 0.150g de estándar de ácido acetilsalicílico, se pasaron a un matraz volumétrico de 25 mL y se llevó al aforo con solución



## ***Parte Experimental***

amortiguadora de acetatos pH 4.5. Para cada lote se preparó una solución denominada "Sol a", a partir del producto a evaluar de la siguiente manera, se pesó una cantidad equivalente a 0.60g de ácido acetilsalicílico, se pasó a un matraz volumétrico de 100mL y se llevó al aforo con solución amortiguadora de acetatos de pH 4.5. Con estas dos soluciones se prepararon las curvas de linealidad del método, como se muestran en la Tabla IV. Cada solución fue aforada con solución amortiguadora de acetatos de pH 4.5.

Tabla IV

Preparación de las curvas de linealidad del método para cada lote evaluado de ácido acetilsalicílico.

Curva de Tableta sin estándar		Curva de tableta + Cantidad constante de estándar adicionado			
Sol "a" (mL)	Aforo (mL)	Sol "a" (mL)	Sol. Estándar (mL)	Aforo (mL)	( $\mu\text{g/mL}$ ) final
0.5	25	0.5	0.5	25	240
1	25	1	0.5	25	360
2	25	2	0.5	25	600
3	25	3	0.5	25	840
4	25	4	0.5	25	1080
5	25	5	0.5	25	1320

Se determinó la absorbancia de cada muestra a la longitud de onda de 265 nm, en una celda de 0.1cm de espesor, usando como blanco la solución amortiguadora. Se graficó absorbancia vs concentración en  $\mu\text{g/mL}$ .

3.3.2.1.2. Linealidad de Naproxeno.

Se realizó el método de estándar adicionado por triplicado, a los lotes NC1, ND1 y NE2. Se preparó una solución de estándar de naproxeno de la siguiente manera, se pesaron 0.041g de estándar, se pasaron a un matraz de 25 mL y se llevó al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4. Para cada lote se preparó una solución denominada "Sol. b", a partir del producto a evaluar de la siguiente manera, se pesó una cantidad equivalente a 0.1644g de naproxeno, se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4. Con estas dos soluciones se prepararon las curvas de linealidad, como se muestra en la Tabla V. Cada solución fue aforada con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.

Tabla V

Preparación de las curvas de linealidad del método para cada lote evaluado de naproxeno.

Curva de Tableta sin estándar		Curva de tableta + Cantidad constante de estándar			
Sol "b" (mL)	Aforo (mL)	Sol "b" (mL)	Sol. Estándar (mL)	Aforo (mL)	( $\mu$ g/mL) final
0.5	25	0.5	0.5	25	36
1	25	1	0.5	25	99
2	25	2	0.5	25	164
3	25	3	0.5	25	230
4	25	4	0.5	25	295
5	25	5	0.5	25	361

Se determinó la absorbancia de cada muestra a la longitud de onda de 332 nm, en una celda de 0.1 cm de espesor y se utilizó como blanco la solución amortiguadora. Se graficó absorbancia vs concentración en  $\mu$ g/mL.

3.3.2.2. Exactitud. Se determinó el por ciento de recobro para cada solución de cada una de las curvas de linealidad del método. El % de recobro se obtiene mediante la siguiente ecuación.

$$\% \text{ Recobro} = (\text{cantidad recuperada} / \text{cantidad adicionada}) * 100$$

3.3.2.3. Precisión. Se determinó por medio de los siguientes parámetros

3.3.2.3.1. Repetibilidad. Se consideró el coeficiente de variación de los valores del por ciento de recobro obtenido en la prueba de exactitud.

3.3.2.3.2. Reproducibilidad.

Se evaluaron las muestras de linealidad del método, las cuales fueron preparadas en dos días diferentes.

3.3.2.4. Selectividad.

Dado que las tabletas que se evaluaron solo contenían como único principio activo naproxeno o ácido acetilsalicílico y estas se disolvían en la solución amortiguadora correspondiente, sin ningún otro reactivo que pudiera ayudar a su disolución, se preparó para cada principio activo una solución de estándar y una solución de tableta, a una concentración aproximada del 100% de lo esperado en el perfil de disolución. A cada solución se le determinó su espectro de absorción. Para el ácido acetilsalicílico la concentración fue de 960  $\mu\text{g/mL}$  y para naproxeno la concentración fue de 256  $\mu\text{g/mL}$ .

### 3.4. Disolución.

#### 3.4.1. Instrumentos.

##### 3.4.1.1. Ácido acetilsalicílico.

Espectrofotómetro DU-50 Beckman acoplado a un disolutor Hanson Research, aparato de disolución número 1, controlador de temperatura para el baño, disoscan, regulador de velocidad (rpm), balanza Sartorius Analytic, potenciómetro Orion Research. La medición automática de las muestras se realizó en celdas de cuarzo de 0.1 cm de espesor.

##### 3.4.1.2. Naproxeno.

Espectrofotómetro HP 8453 acoplado a un disolutor Distek 2100C, aparato de disolución número 2, controlador de temperatura Distek TCS 0200C, válvula HP, controlador de válvula/bomba HP, bomba IYS peristáltica HP, computadora HP, monitor HP71, CPU Kayak XM6000 HP, balanza Sartorius Analytic, potenciómetro Orion Research. La medición automática de las muestras se realizó en celdas de cuarzo de 0.1 cm de espesor.

#### 3.4.2. Material y Reactivos.

##### 3.4.2.1. Ácido acetilsalicílico.

Estándar de ácido acetilsalicílico de COSUFAR, Ácido acético R.A, Acetato de sodio R.A.

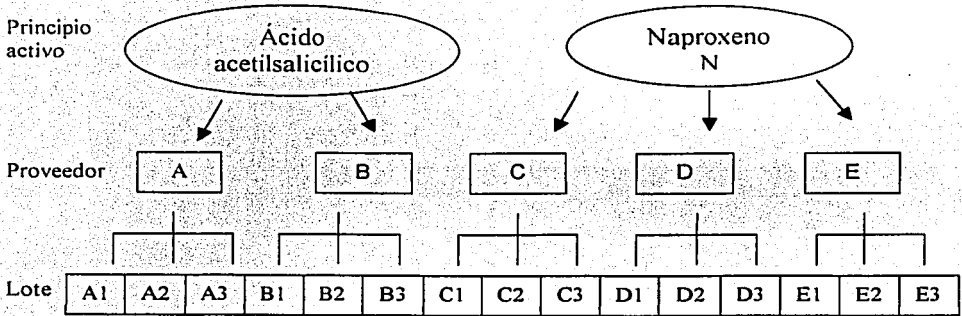
Medio de disolución. Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5  $\pm$ 0.05, desgasificado. Disolver 2.99g de acetato de sodio y 1.66mL de ácido acético en 1000 mL de agua. Si es necesario ajustar el pH con ácido acético glacial.

3.4.2.2. Naproxeno.

Estándar de naproxeno de COSUFAR, Fosfato monobásico de sodio RA, Fosfato dibásico de sodio RA.

Medio de disolución. Solución amortiguadora de fosfatos pH  $7.4 \pm 0.05$ , desgasificado. Disolver 2.62g de fosfato monobásico de sodio y 11.5g de fosfato dibásico de sodio anhidro en 1000 mL de agua. Si es necesario ajustar el pH con NaOH 1 N

**3.4.3. Diseño Experimental.**



Se compara el perfil de disolución de cada lote del medicamento innovador, con el de cada lote del medicamento de prueba, para determinar el valor del factor de similitud  $f_2$  de cada lote de prueba con respecto al de referencia.

**ACIDO ACETILSALICÍLICO**

**NAPROXENO**

Lote Innovador	Lote Prueba	Respuesta
AA1	AB1	$f_2$
	AB2	$f_2$
	AB3	$f_2$
AA2	AB1	$f_2$
	AB2	$f_2$
	AB3	$f_2$
AA3	AB1	$f_2$
	AB2	$f_2$
	AB3	$f_2$

Lote Innovador	Lote Prueba	Respuesta
ND1	NC1	$f_2$
	NC2	$f_2$
	NC3	$f_2$
	NE1	$f_2$
	NE2	$f_2$
	NE3	$f_2$
ND2	NC1	$f_2$
	NC2	$f_2$
	NC3	$f_2$
	NE1	$f_2$
	NE2	$f_2$
	NE3	$f_2$
ND3	NC1	$f_2$
	NC2	$f_2$
	NC3	$f_2$
	NE1	$f_2$
	NE2	$f_2$
	NE3	$f_2$

## Parte Experimental

Las respuestas que se emplearon para el análisis estadístico son el porcentaje de disolución obtenido en cada tiempo de muestreo, para poder conocer el comportamiento de los lotes de un mismo proveedor durante todo el perfil de disolución y los valores del factor de similitud  $f_2$ , para determinar la probabilidad de encontrar lotes que no cumplan con la especificación de  $f_2$ .

### 3.4.4. Perfiles de Disolución.

Los perfiles de disolución de cada principio activo se realizaron de acuerdo a la FEUM 7ª edición. Las condiciones se muestran en la siguiente tabla.

Condiciones	Principio activo	
	Ácido acetilsalicílico	Naproxeno
Medio	Solución amortiguadora de acetatos	Solución amortiguadora de fosfatos
pH	4.5 ± 0.05	7.4 ± 0.05
Temperatura	37 °C ± 0.5	37 °C ± 0.5
Velocidad (rpm)	50	50
Aparato	1 Canastillas	2 Paletas
Volumen (mL)	500	900
$\lambda$ (nm)	265 ± 2	332
Muestreo (min)	5, 10, 20, 30 y 45	10, 20, 30, 45 y 60
Q + 5%	80 % a los 30 minutos	80% a los 45 minutos

#### 3.4.4.1. Tabletas de ácido acetilsalicílico.

Preparación de la curva patrón. Se pesaron 0.150g de estándar de ácido acetilsalicílico, se pasaron a un matraz volumétrico de 25 mL y se llevó al aforo con el medio de disolución. De la solución anterior se tomaron alícuotas de 0.5, 1, 2, 3, 4 y 5 mL, cada alícuota se aforo a 25 mL con la misma solución. Las concentraciones fueron de 120, 240, 480, 720, 960 y 1200  $\mu\text{g/mL}$ .

## ***Parte Experimental***

Se determinó la absorbancia de cada solución a la longitud de onda de 265 nm, en celda de 0.1 cm de espesor, se utilizó como blanco el medio de disolución y se graficó absorbancia vs concentración en  $\mu\text{g/mL}$ . Para obtener el porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo, el equipo interpola la absorbancia de cada muestra en la curva patrón y mediante la siguiente ecuación, se tiene el resultado.

$$\text{Porcentaje Disuelto} = (P1 * A') + P0$$

Donde: A'= Absorbancia de la muestra, P0 = - A intercepto/pendiente, P1= 1 / pendiente

### **3.4.4.2. Tabletas de naproxeno.**

Las condiciones del método se encuentran en la parte 3.4.4.

Preparación de la curva patrón. Se pesaron 0.040 g de estándar de naproxeno, se pasaron a un matraz volumétrico de 25 mL y se llevo al aforo con el medio de disolución. De la solución anterior se tomaron alícuotas de 0.5, 1, 2, 3, 4 y 5 mL, se pasó cada alícuota a un matraz volumétrico de 25 mL y se llevó al aforo con el medio de disolución. Las concentraciones obtenidas fueron de 32, 64, 128, 256 y 320  $\mu\text{g/mL}$ . Se determinó la absorbancia de cada solución a la longitud de onda de 332 nm, en celda de 0.1 cm de espesor y se utilizó como blanco el medio de disolución. Se graficó absorbancia vs concentración expresada en  $\mu\text{g/mL}$ .

Para obtener el porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo, el equipo interpola la absorbancia de cada muestra en la curva patrón y mediante la ecuación se obtiene el resultado.

$$\text{Porcentaje disuelto} = [ (\text{Concentración} * \text{Volumen}) / a ] * 100 * \text{Factor}$$

a = peso de ingrediente activo indicado en el marbete

Factor = 1



CAPÍTULO IV

RESULTADOS.

**IV RESULTADOS**

**4.1 Control de Calidad.**

Los resultados de las pruebas realizadas se muestran en las Tablas VI, VII y VIII.

**Tabla VI**

Variación de Peso y Valoración de los lotes evaluados.

Principio activo.	LOTE	VARIACIÓN DE PESO			VALORACIÓN	Especificación %
		Peso Promedio	% Min	% Max	%	
Ácido acetilsalicílico Tabletas de 500 mg	AA1	0.6012	1.39	1.27	98.13	95.0 -105.0
	AA2	0.6056	2.03	2.01	96.08	
	AA3	0.6022	0.95	0.96	95.92	
	ABI	0.5745	1.48	1.50	99.57	
	AB2	0.5761	1.41	0.98	98.59	
	AB3	0.5724	8.28	2.49	99.35	
Naproxeno Tabletas de 250 mg	NC1	0.3289	4.29	3.25	100.80	90.0-110.0
	NC2	0.3292	3.74	3.77	101.20	
	NC3	0.3250	3.42	2.65	100.93	
	ND1	0.2700	3.46	3.47	98.50	
	ND2	0.2710	2.20	3.11	98.10	
	ND3	0.2706	2.99	2.67	98.70	
	NE1	0.2804	3.71	2.00	98.97	
	NE2	0.2811	3.95	1.38	102.96	
	NE3	0.2773	1.41	3.18	100.66	

**Tabla VII**

Uniformidad de Dosis de los lotes evaluados de naproxeno.

LOTE	% valoración	LOTE	% valoración	Especificación
NC1	99.42-101.50	NC2	93.21-103.20	
	D.E.R. 0.74		D.E.R. 3.53	
NC3	93.58-103.20	NDI	97.4-101.2	
	D.E.R. 2.71		D.E.R. 1.1	
ND2	94.8-99.0	ND3	96.4-102.1	
	D.E.R. 1.4		D.E.R. 1.4	
NE1	94.73-99.57	NE2	101.93-103.58	
	D.E.R. 1.42		D.E.R. 0.52	
NE3	98.00-101.36			
	D.E.R. 1.06			

Tabla VIII

Uniformidad de Dosis de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico.

LOTE	% valoración	LOTE	% valoración	Especificación
AA1	97.05-98.87	AB1	97.85-99.17	85.0 – 115.0 D.E.R $\leq$ 6.0
	D.E.R. 1.17		D.E.R. 0.71	
AA2	95.72-97.40	AB2	97.00-100.86	
	D.E.R. 1.33		D.E.R. 0.99	
AA3	93.14-96.45	AB3	92.27-101.15	
	D.E.R. 1.05		D.E.R. 2.53	

#### 4.2. Validación del método analítico.

##### 4.2.1. Parámetros de validación del sistema

4.2.1.1. Linealidad En la Tabla IX se encuentra para cada principio activo, el promedio de absorbancia de las dos curvas de linealidad del sistema, el coeficiente de correlación ( r ) y el valor del error relativo debido a la regresión (E.R.). En la figura 1 se muestra la gráfica de Linealidad del sistema para la cuantificación de ácido acetilsalicílico y en la figura 2 la gráfica de Linealidad del sistema para la cuantificación de naproxeno. Los resultados de absorbancia de cada curva se muestran en el apéndice I.

4.2.1.2. Precisión. En la Tabla IX se encuentra para cada principio activo, el valor del coeficiente de variación del factor de respuesta de los datos de linealidad del sistema. Los valores del coeficiente de variación del factor de respuesta de cada curva se muestran en el apéndice II .

Tabla IX

Linealidad del sistema y precisión del factor de respuesta para ácido acetilsalicílico y naproxeno.

<b>ÁCIDO ACETILSALICÍLICO</b>			<b>NAPROXENO</b>		
Linealidad del sistema		Precisión	Linealidad del sistema		Precisión
Concentración		Factor de Respuesta	Concentración		Factor de Respuesta
µg/mL	Prom de A	Abs/Conc	µg /mL	Prom de A	Abs/Conc
119.84	0.0375	3.13E-03	32.05	0.0222	6.92E-04
239.68	0.0785	3.27E-03	65.10	0.0454	6.97E-04
479.36	0.1555	3.24E-03	131.19	0.0893	6.80E-04
719.04	0.2325	3.23E-03	196.29	0.1334	6.79E-04
958.72	0.3080	3.21E-03	262.38	0.1754	6.68E-04
1198.40	0.3895	3.25E-03	328.48	0.2189	6.66E-04
r	0.9999	Prom 3.22E-04	r	0.999	Prom 6.80E-04
m	3.24E-4	D.E. 5.08E-06	m	0.66	D.E. 1.24E-05
b	-4.21E-4	C.V.% 1.58	b	1.46E-03	C.V.% 1.82
Error R. %	1.7		Error R %	1.03	

Prom de A = Promedio de la absorbancia de las dos curvas de linealidad del sistema

Abs/Conc= Absorbancia promedio/ Concentración

Error R. %= Porcentaje del error relativo debido a la regresión.

C.V. % = Coeficiente de variación del factor de respuesta.

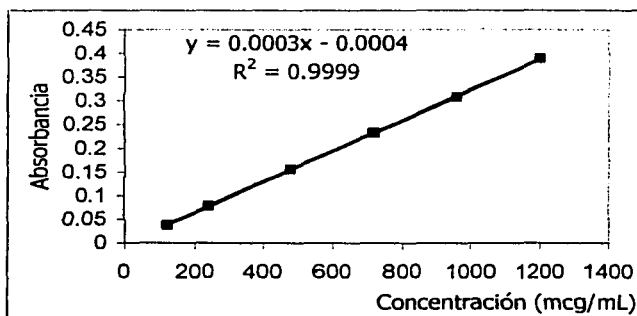


Figura 1 .Gráfica de Linealidad del sistema para la cuantificación de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos a pH ( 4.5).

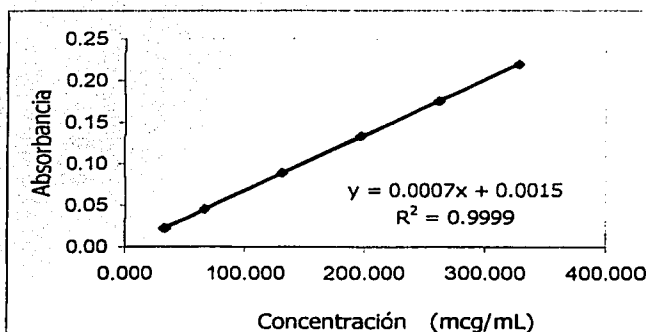


Figura 2 .Gráfica de Linealidad del sistema para la cuantificación de naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos a pH ( 7.4)

#### 4.2.2. Parámetros de validación del método.

4.2.2.1.Linealidad. En la Tabla X se muestra el promedio de absorbancia de las tres curvas de tableta más una cantidad constante de estándar adicionado para cada principio activo. Los resultados de absorbancia de cada curva de tableta más estándar adicionado se encuentran en el apéndice III.

En las figuras 3 y 4 se muestran las gráficas de linealidad del método para los proveedores de tabletas de 500 mg de ácido acetilsalicílico A y B respectivamente y en el caso de los proveedores de tabletas de 250 mg de naproxeno C, D y E se muestran en las figuras 5, 6 y 7 respectivamente.

Tabla X  
Linealidad del método de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico y de naproxeno.

<b>NAPROXENO</b>								
LOTE ND1			LOTE NC1			LOTE NE2		
Curva de Tableta sin estándar		Curva Tableta + estándar	Curva de Tableta sin estándar		Curva de Tableta + estándar	Curva de Tableta sin estándar		Curva de Tableta + estándar
Conc. µg/mL	A	Prom A	Conc. µg/mL	A	Prom A	Conc. µg/mL	A	Prom A
32.80	0.0202	0.0416	32.08	0.0165	0.0386	32.28	0.0193	0.0426
65.61	0.0407	0.0622	64.16	0.0324	0.0550	64.55	0.0385	0.0620
131.22	0.0789	0.1002	128.33	0.0634	0.0861	129.11	0.0763	0.1000
196.83	0.1179	0.1397	192.49	0.0947	0.1170	193.66	0.1127	0.1376
262.44	0.1574	0.1779	256.65	0.1259	0.1475	258.22	0.1501	0.1755
328.05	0.1987	0.2193	320.82	0.1580	0.1800	322.77	0.1901	0.2148
r	0.9999	0.9999	r	0.9999	0.99995	r	0.9999	0.9999
m	0.6010	0.5979	m	0.4887	0.000489	m	0.5840	0.5906
b	4.39E-4	0.02213	b	8.01E-4	0.000801	b	4.26E-4	0.0236
Error R. %	2.1		Error R. %	2.2		Error R. %	2.1	
<b>ÁCIDO ACETILSALICÍLICO</b>								
LOTE AB2 DIA 1			LOTE AA1 DIA 1					
Curva de Tableta sin estándar		Curva de Tableta + estándar	Curva de Tableta sin estándar		Curva de Tableta + estándar			
Conc. µg/mL	A	Prom A	Conc. µg/mL	A	Prom A			
120.00	0.034	0.071	119.98	0.034	0.071			
240.00	0.071	0.108	239.95	0.068	0.106			
480.00	0.141	0.178	479.90	0.134	0.173			
720.00	0.211	0.247	719.85	0.203	0.242			
960.00	0.283	0.320	959.80	0.268	0.307			
1200.01	0.352	0.391	1199.75	0.338	0.380			
r	0.9999	0.9999	r	0.9999	0.9999			
m	0.00029	0.0029	m	0.00028	0.00028			
b	-0.0004	0.03599	b	-3.0E-05	0.03671			
Error R. %	1.28		Error R. %	1.96				

A= Absorbancia de cada solución de tableta sin estándar  
 Prom A = Absorbancia promedio de las tres curvas de linealidad del método de tableta más una cantidad constante de estándar adicionado.  
 Error R. %= Porcentaje del error relativo debido a la regresión.

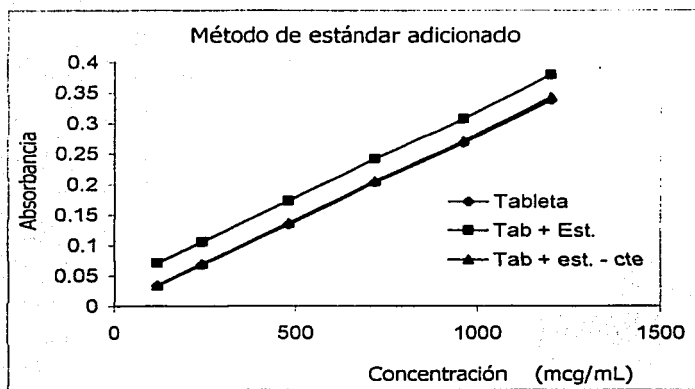


Figura 3. Linealidad del método de tabletas de 500 mg de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos a pH 4.5 (Proveedor A)

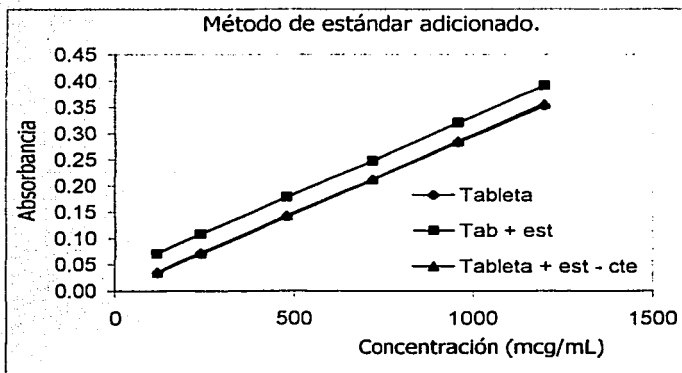


Figura 4. Linealidad del método de tabletas de 500 mg de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos a pH 4.5 (Proveedor B).

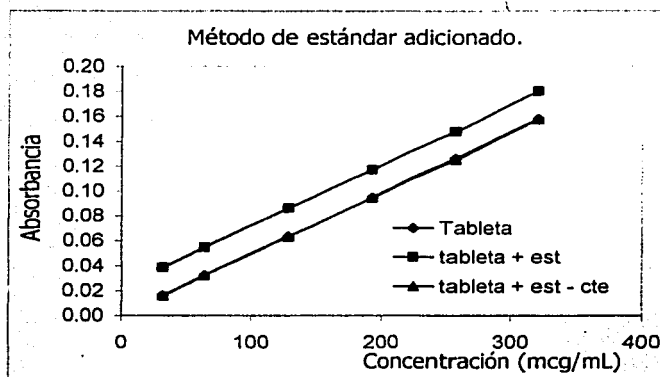


Figura 5. Linealidad del método de tabletas de 250 mg de naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 (Proveedor C)

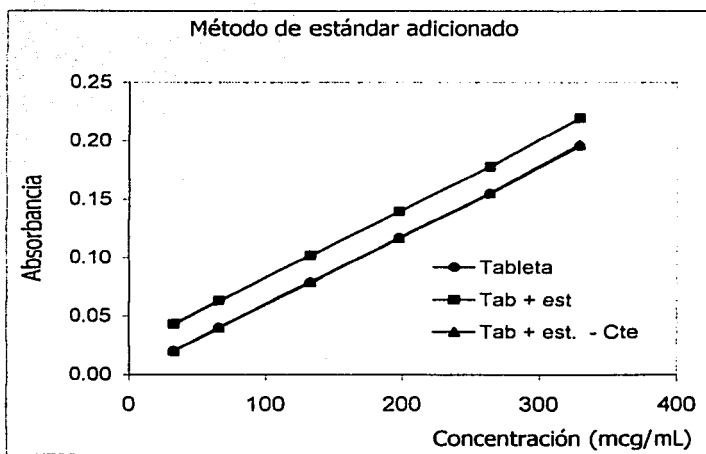


Figura 6. Linealidad del método de tabletas de 250 mg de naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 (Proveedor D).



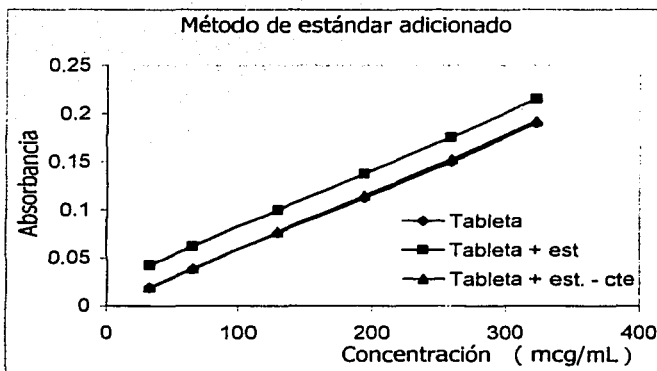


Figura 7. Gráfica de Linealidad del método de tabletas de 250 mg de naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 (Proveedor E)

4.2.2.2.Exactitud. En la tabla XI se muestran los resultados del por ciento de recobro de cada nivel de concentración de las curvas preparadas para la linealidad del método.

Tabla XI  
Resultados de Exactitud del método (% de recobro) de cada lote evaluado de ácido acetilsalicílico y naproxeno.

ACIDO ACETILSALICÍLICO				NAPROXENO					
Lote AB2		Lote AA1		Lote ND1		Lote NC1		Lote NE2	
Conc µg/mL	% de recobro	Conc µg/mL	% de recobro	Conc µg/mL	% de recobro	Conc µg/mL	% de recobro	Conc µg/mL	% de recobro
120.01	101.83	119.98	100.85	32.80	100.26	32.84	99.94	32.28	100.83
240.02	101.84	239.95	101.49	65.61	100.64	65.68	100.17	64.55	101.06
480.03	99.02	479.90	101.71	131.22	100.63	131.36	100.72	129.11	100.59
720.05	98.37	719.85	101.13	196.83	100.00	197.04	100.60	193.66	101.58
960.06	98.16	959.80	101.10	262.44	100.24	262.72	100.74	258.22	101.52
1200.10	100.47	1199.8	101.38	328.05	101.51	328.40	100.32	322.77	100.83
Prom	99.78		101.28		100.38		100.42		101.07

4.2.2.3. Precisión. En la tabla XII se muestran los valores del coeficiente de variación del porcentaje de recobro de los datos de linealidad del método.

Tabla XII  
Precisión del método analítico de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico y de naproxeno.

Repetibilidad										
	Ácido acetilsalicílico				Naproxeno					
	Lote AB2		Lote AA1		Lote ND1		Lote NC1		Lote NE2	
C.V. %	1.49		0.31		0.25		0.32		0.40	
Reproducibilidad										
	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
% recobro	99.78	101.41	101.28	99.24	100.38	99.34	100.42	99.39	101.07	100.48
C.V. %	1.28		1.44		0.68		0.96		1.14	

C.V. % = Coeficiente de variación del porcentaje de recobro.

4.2.2.4. Selectividad. Para cada principio activo, no se observaron diferencias en los espectros de absorción del estándar y de la tableta, debido a que los excipientes no influyen.

#### 4.3 Perfil de disolución.

En la figura 8 y 9 se muestran los perfiles de disolución de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico y de naproxeno respectivamente.

En las Tabla XIII y XIV se muestran para cada lote evaluado, los valores del por ciento disuelto promedio de dos perfiles de disolución. Los datos de cada unidad de dosificación se encuentran en el Apéndice IV.

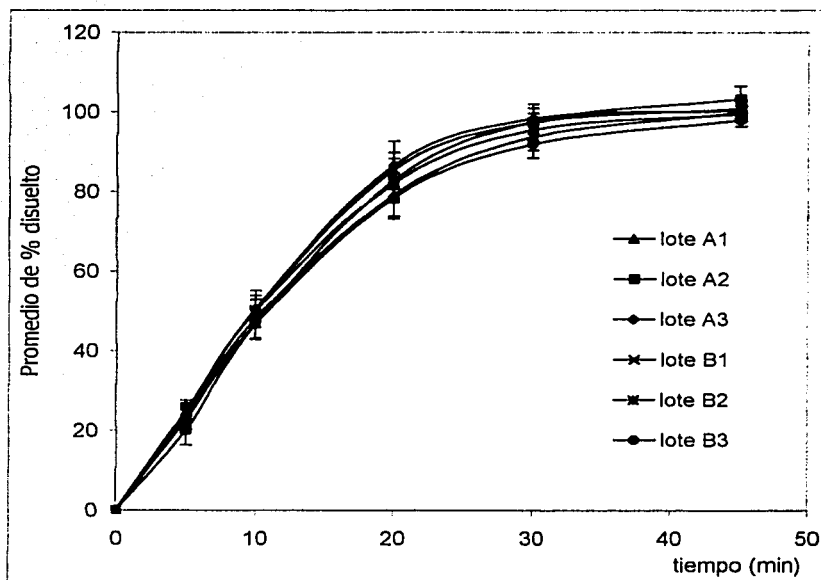


Figura 8 Perfiles de disolución de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos a pH ( 4.5).

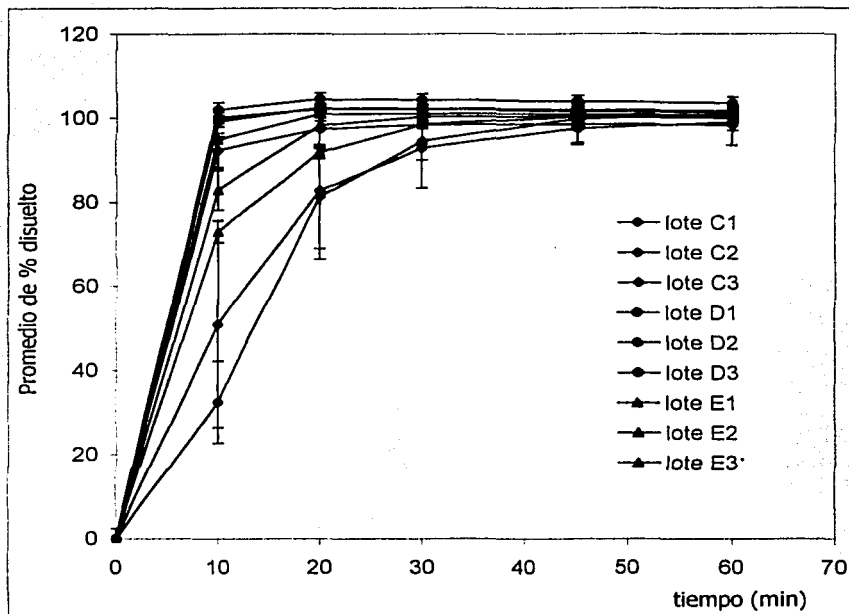


Figura 9 Perfiles de disolución de los lotes evaluados de naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos a pH ( 7.4)

Tabla XIII

Valores promedio del por ciento disuelto de cada uno de los lotes evaluados.

<b>ACIDO ACETILSALICILICO</b>											
Tiempo de muestreo (min)	Lote AA1					Tiempo de muestreo (min)	Lote AA2				
	Prom	D.E.	C.V.	Min	Max		Prom	D.E.	C.V.	Min	Max
5	23.29	3.57	15.32	18.81	28.46	5	20.15	3.79	18.80	15.26	24.66
10	48.03	4.95	10.31	43.27	54.87	10	46.73	3.54	7.58	39.83	49.86
20	79.14	5.36	6.77	69.55	86.06	20	82.78	5.47	6.61	74.44	92.50
30	93.68	3.33	3.56	87.07	97.01	30	97.63	3.23	3.31	92.35	102.67
45	99.86	1.48	1.48	97.94	102.95	45	103.24	3.27	3.16	99.34	108.14
Tiempo de muestreo (min)	Lote AA3					Tiempo de muestreo (min)	Lote AB1				
	Prom	D.E.	C.V.	Min	Max		Prom	D.E.	C.V.	Min	Max
5	23.87	3.70	15.50	17.32	28.52	5	24.90	1.14	4.58	23.25	26.96
10	50.49	4.69	9.29	41.99	57.56	10	50.23	2.66	5.29	46.63	55.67
20	86.55	5.97	6.89	77.33	93.86	20	85.50	4.25	4.97	77.99	91.04
30	98.30	3.63	3.69	93.78	103.24	30	97.39	2.16	2.21	93.21	99.82
45	100.37	2.48	2.48	97.13	103.85	45	100.77	0.81	0.80	98.80	101.67
Tiempo de muestreo (min)	Lote AB2					Tiempo de muestreo (min)	Lote AB3				
	Prom	D.E.	C.V.	Min	Max		Prom	D.E.	C.V.	Min	Max
5	24.44	1.96	8.03	21.85	27.29	5	22.85	2.35	10.30	18.47	26.31
10	49.96	3.92	7.84	44.79	55.47	10	46.68	3.73	7.99	40.56	51.95
20	82.12	4.18	5.09	76.29	86.70	20	78.49	5.29	6.74	72.34	85.72
30	95.44	2.92	3.06	91.28	98.95	30	91.88	3.45	3.76	87.77	97.48
45	99.51	1.82	1.83	97.02	102.32	45	98.01	1.62	1.66	95.94	101.10

**Tabla XIV**  
Valores promedio del por ciento disuelto de cada uno de los lotes evaluados.

<b>NAPROXENO</b>											
Tiempo de muestreo (min)	Lote NC1					Tiempo de muestreo (min)	Lote NC2				
	Prom	D.E.	C.V.	Min	Max		Prom	D.E.	C.V.	Min	Max
10	32.44	9.76	30.09	19.5	47.7	10	92.29	4.11	4.45	85.78	99.99
20	81.32	12.32	15.15	53.8	94.1	20	97.43	4.64	4.76	89.85	104.55
30	94.58	4.50	4.76	88.9	100.7	30	98.40	4.67	4.74	90.63	105.29
45	99.84	1.85	1.86	96.6	103.0	45	98.56	4.82	4.90	90.87	105.47
60	100.83	1.68	1.66	97.9	103.7	60	98.27	4.75	4.83	90.56	105.12
Tiempo de muestreo (min)	Lote NC3					Tiempo de muestreo (min)	Lote ND1				
	Prom	D.E.	C.V.	Min	Max		Prom	D.E.	C.V.	Max	Min
10	51.00	24.58	48.19	10.45	85.34	10	101.95	1.68	1.65	104.69	99.23
20	82.79	16.40	19.81	32.76	92.71	20	104.51	1.42	1.35	106.52	101.62
30	92.82	9.48	10.21	63.61	99.46	30	104.25	1.45	1.39	106.17	101.28
45	97.49	3.39	3.48	88.84	100.75	45	103.90	1.33	1.28	105.77	100.94
60	98.91	1.90	1.92	94.85	101.95	60	103.55	1.44	1.39	105.45	100.60
Tiempo de muestreo (min)	Lote ND2					Tiempo de muestreo (min)	Lote ND3				
	Prom	D.E.	C.V.	Min	Max		Prom	D.E.	C.V.	Min	Max
10	100.02	1.27	1.27	96.85	101.22	10	99.21	1.30	1.31	100.3	95.44
20	102.12	1.05	1.03	99.82	104.07	20	102.38	0.96	0.94	104.3	101.03
30	101.91	1.14	1.12	99.48	104.25	30	102.17	1.03	1.01	104.5	101.22
45	101.57	1.14	1.12	99.15	103.90	45	101.92	0.98	0.97	104.1	100.88
60	101.22	1.13	1.12	98.81	103.55	60	101.62	1.05	1.03	103.8	100.54
Tiempo de muestreo (min)	Lote NE1					Tiempo de muestreo (min)	Lote NE2				
	Prom	D.E.	C.V.	Min	Max		Prom	D.E.	C.V.	Min	Max
10	82.83	4.76	5.75	76.9	91.36	10	94.83	2.40	2.53	88.89	97.80
20	98.35	1.00	1.02	96.4	99.61	20	100.94	0.74	0.73	99.85	101.75
30	100.29	0.82	0.82	98.2	101.22	30	101.09	0.73	0.72	99.81	101.94
45	100.35	1.07	1.07	97.9	101.41	45	100.83	0.76	0.76	99.48	101.84
60	100.01	1.07	1.07	97.6	101.07	60	100.54	0.80	0.80	99.14	101.50
Tiempo de muestreo (min)	Lote NE3										
	Prom	D.E.	C.V.	Min	Max						
10	72.95	2.54	3.48	67.94	76.52						
20	91.77	1.40	1.52	89.15	93.96						
30	98.50	0.95	0.96	97.39	100.58						
45	100.30	1.46	1.46	98.13	101.85						
60	100.18	1.44	1.44	97.79	102.04						

CAPÍTULO V

ANÁLISIS DE RESULTADOS.

## **V ANÁLISIS DE RESULTADOS.**

### 5.1 Control de calidad.

En las Tablas VI, VII y VIII de resultados, se observa que todos los lotes de ácido acetilsalicílico y de naproxeno cumplen con las especificaciones de calidad.

### 5.2. Validación del Método Analítico.

#### 5.2.1. Parámetros de validación del sistema

##### 5.2.1.1. Linealidad.

##### 5.2.1.1.1. Ácido acetilsalicílico

Se observa en el apéndice I, que tanto los valores del coeficiente de correlación de cada una de las dos curvas de linealidad, como el promedio reportado en la Tabla IX de resultados, cumplen con la especificación mencionada en la parte 2.1.1., ya que el valor del coeficiente de correlación es mayor a 0.99 y el valor del error relativo debido a la regresión es de 1.7, por lo tanto el sistema es lineal, es decir si hay una relación directamente proporcional entre la absorbancia y la concentración en el intervalo determinado.

##### 5.2.1.1.2. Naproxeno

Se observa en el apéndice I, que tanto el valor del coeficiente de correlación de cada una de las dos curvas de linealidad, como el valor promedio reportado en la Tabla IX de resultados, cumplen con la especificación mencionada en la parte 2.1.1, ya que el valor del coeficiente de correlación es mayor a 0.99 y



el valor del error relativo debido a la regresión es de 1.03, por lo tanto el sistema es lineal, es decir si hay una relación directamente proporcional entre la absorbancia y la concentración en el intervalo determinado.

#### 5.2.1.2. Precisión .

##### 5.2.1.2.1. Ácido acetilsalicílico.

Se observa que tanto los valores del coeficiente de variación del factor de respuesta de cada curva de linealidad (1.79 y 1.66), indicados en el apéndice II, como el valor promedio (1.58) reportado en la Tabla IX de resultados, cumplen con la especificación mencionada en la parte 2.1.2, es decir hay concordancia entre resultados analíticos, cuando el procedimiento se aplica repetidamente.

##### 5.2.1.2.2. Naproxeno.

Se observa, que tanto los valores del coeficiente de variación del factor de respuesta de cada curva de linealidad (1.38 y 1.60) indicados en el apéndice II, como el valor promedio (1.82), reportado en la Tabla IX de resultados, cumplen con la especificación, mencionada en 2.1.2, es decir hay concordancia entre los resultados analíticos cuando el procedimiento se aplica repetidamente.

#### 5.2.2. Parámetros de validación del método.

##### 5.2.2.1. Linealidad

##### 5.2.2.1.1. Linealidad del método para Ácido acetilsalicílico.

En el apéndice III se observa que tanto el valor del coeficiente de correlación de cada una de las tres curvas de linealidad, como el promedio reportado en la Tabla X de resultados son mayores de 0.99 y el valor del error

relativo debido a la regresión es 1.28 para el proveedor B y 1.96 para el proveedor A, cumplen con la especificación mencionada en 2.2.1, por lo que se considera que el método es lineal, es decir son directamente proporcionales la respuesta y la concentración en el intervalo evaluado para cada proveedor.

#### 5.2.2.1.2. Linealidad del método para Naproxeno.

Se observa que tanto los valores del coeficiente de correlación de cada una de las tres curvas de linealidad indicados en el apéndice III, como el promedio reportado en la Tabla X de resultados son mayores a 0.99 y los valores del error relativo son de 2.1 para el proveedor D, 2.2 para el proveedor C y 2.1 para el proveedor E, cumplen con la especificación mencionada en 2.2.1, es decir la respuesta de la absorbancia es directamente proporcional a la concentración para cada proveedor.

#### 5.2.2.2. Exactitud.

En la Tabla XI de resultados, se observa que en el caso del ácido acetilsalicílico el valor promedio del por ciento de recobro de los datos de linealidad para el lote AB2 es de 99.78 y para el lote AA1 es de 101.28. Para naproxeno el valor promedio del por ciento de recobro es de 100.38 para el lote ND1, de 100.42 para el lote NC1 y de 101.07 para el lote NE2. Por lo que cumplen con la especificación mencionada en 2.2.2, es decir que el método utilizado para cada proveedor del respectivo principio activo es exacto.

5.2.2.3. Precisión.

Se evalúa mediante repetibilidad y reproducibilidad.

Repetibilidad. En la tabla XII de resultados, se observa que en el caso del ácido acetilsalicílico el valor del coeficiente de variación del por ciento de recobro de cada lote, es de 1.49 para el lote AB2 y de 0.31 para el lote AA1 . Para naproxeno el valor es de 0.25 para el lote ND1, de 0.32 para el lote NC1 y de 0.40 para el lote NE2, por lo que cumplen con la especificación mencionada en 2.2.3. Por lo tanto el método es repetible para cada uno de los proveedores de ácido acetilsalicílico y de naproxeno.

Reproducibilidad. Se observa en la tabla XII de resultados que para cada proveedor el valor del coeficiente de variación de los valores del por ciento de recobro de los datos de linealidad del método, obtenidos en los dos días de análisis, cumple con la especificación mencionada en 2.2.3.2, ya que en el caso del ácido acetilsalicílico el valor es de 1.28 para el proveedor B y de 1.44 para el proveedor A. Para naproxeno el valor es de 0.68 para el proveedor D, 0.96 para el proveedor C y 1.14 para el proveedor E, por lo tanto el método es reproducible para cada uno de los proveedores de ácido acetilsalicílico y naproxeno.

### 5.3. Perfil de disolución.

El análisis de la información se realizó mediante los siguientes pruebas estadísticas:

Estadística Descriptiva	Ácido acetilsalicílico		Naproxeno	
	Aplicada a los porcentajes de disolución		Aplicada a los porcentajes de disolución	
Análisis de Varianza	Aplicada a los porcentajes de disolución	Aplicada a los valores de $f_2$	Aplicada a los porcentajes de disolución	Aplicada a los valores de $f_2$
Análisis de Distribución		Aplicada a los valores de $f_2$		Aplicada a los valores de $f_2$

#### 5.3.1 Ácido acetilsalicílico.

En la Figura 8 de resultados se observa que aún cuando los lotes evaluados son de diferentes proveedores, tienen perfiles de disolución similares y en la Figura 1 del apéndice, se observa que todos los lotes de ácido acetilsalicílico tienen una mayor variación en sus porcentajes de disolución a los 20 minutos.

En la Tabla XIII de resultados, se observa que tanto los lotes del proveedor A (innovador), como los del proveedor B (prueba) tienen en cada tiempo de muestreo porcentajes de disolución similares, es decir cada proveedor tiene lotes con perfiles de disolución reproducibles, lo anterior se confirma debido a que se aplico un análisis estadístico, el cual se muestra en la Tabla XV, este análisis permite conocer el comportamiento que tienen los lotes de un mismo proveedor en cada tiempo de muestreo, así como la semejanza o diferencia entre proveedores, mediante el análisis de sus porcentajes de disolución.

Tabla XV

Estadística descriptiva de los porcentajes de disolución de los 3 lotes de cada proveedor de ácido acetilsalicílico en cada tiempo de muestreo.										
Proveedor	Tiempo 5 (min)		Tiempo 10 (min)		Tiempo 20 (min)		Tiempo 30 (min)		Tiempo 45 (min)	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Mínimo	15.26	18.47	39.83	40.56	69.55	72.34	87.07	87.77	97.13	95.94
Máximo	28.52	27.29	57.56	55.67	93.86	91.04	103.24	99.82	108.14	102.32
Rango	13.26	8.82	17.73	15.11	24.31	18.7	16.17	12.05	11.01	6.38
Promedio	22.43	24.06	48.42	48.96	82.82	82.04	96.54	94.90	101.16	99.43
Mediana	22.68	24.23	48.44	49.04	82.91	83.15	96.54	95.51	100.7	99.97
Moda			43.27			85.72		98.89		
Varianza	15.42	4.12	20.85	13.96	38.72	28.14	15.08	13.18	8.20	3.36
D.E.	3.93	2.03	4.57	3.74	6.22	5.30	3.88	3.63	2.87	1.83
C.V.	17.50	8.43	9.43	7.63	7.51	6.47	4.02	3.82	2.83	1.84

En la Tabla XV se observa que los lotes de un mismo proveedor A o B tienden a comportarse como una población de distribución normal en cada tiempo de muestreo, debido a que sus valores de promedio y mediana son similares, lo cual confirma que no hay diferencia entre lotes de un mismo proveedor. Comparando entre proveedores, se observa que en cada tiempo de muestreo, el valor del rango del proveedor A es mayor al del proveedor B, siendo aún mayor a los 20 minutos y menor a los 45 minutos. La variación en el valor del rango entre proveedores, es debido a las diferencias en el proceso de desintegración, ya que podrían influir los excipientes de cada fabricante, es decir tiene un proceso de desintegración menor el proveedor B, ya que el valor mínimo del porcentaje de disolución a los 5 minutos fue de 18.47, mientras que el del proveedor A fue de 15.26.

Al comparar los valores del coeficiente de variación (C.V.) de cada proveedor, se observa que el del proveedor A es mayor al del proveedor B, lo que

indica que los lotes del proveedor B tienen perfiles de disolución más reproducibles. En la figura 3 del apéndice se observa que en cada tiempo de muestreo cada proveedor tiene variación en sus porcentajes de disolución, siendo mayor la variación en los lotes del proveedor A. Para poder saber cual de todos los factores ( proveedor, lote, vaso) influye más en esa variación, se realizó en cada tiempo de muestreo un análisis de varianza de los porcentajes de disolución de cada proveedor el cual se muestra en la Tabla XVI

Tabla XVI

Contribución de cada factor a la variación en cada tiempo de muestreo de los porcentajes de disolución de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico						
ANOVA	Fuente de variación	Tiempo de muestreo (min)				
		5	10	20	30	45
I	Proveedor	2.99	0.00	0.00	0.00	6.61
	Lote	7.82	5.51	25.51	33.55	20.54
	Vaso	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ANOVA	Fuente de variación	Tiempo de muestreo (min)				
		5	10	20	30	45
II	Proveedor	4.28	0.00	0.00	0.00	8.77
	Lote	16.02	12.07	28.26	37.63	30.89

Se observa en la Tabla XVI en el ANOVA I, que durante todo el perfil de disolución, el lote es el factor que más influye, debido a que su porcentaje de contribución a la variación es el mayor y que el proveedor solo influye en la variación a los 5 y 45 minutos, mientras que el vaso no es un factor a considerar ya que su porcentaje es 0, es decir se considera que no influye en la variación, por lo que se realizó un segundo análisis descartando al vaso obteniéndose resultados equivalentes.

Se deseaba saber si la contribución de cada factor (proveedor, lote, vaso) a la variación, era estadísticamente significativa por lo que se realizó en cada tiempo de muestreo un análisis de varianza, el cual se muestra en la Tabla XVII.

Tabla XVII

Análisis de Varianza de los valores del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico.											
ANOVA	Fuente de variación	Tiempo de muestreo (min)									
		5		10		20		30		45	
		F	P	F	P	F	P	F	P	F	P
I	Proveedor	3.93	0.05	0.25	0.62	0.33	0.57	4.13	0.05	9.87	0.003
	Lote	1.36	0.26	2.39	0.10	6.99	0.002	13.56	13.56	10.80	0.0001
	Vaso	0.35	0.84	0.20	0.94	0.81	0.52	1.33	1.33	0.08	0.99
ANOVA	Fuente de variación	Tiempo de muestreo (min)									
		5		10		20		30		45	
		F	P	F	P	F	P	F	P	F	P
II	Proveedor	4.12	0.05	0.27	0.61	0.34	0.56	4.04	0.049	10.57	0.002
	Lote	1.43	0.25	2.53	0.09	7.08	0.002	13.25	0.000	11.55	0.0001

P = Probabilidad, valores menores de 0.05 son estadísticamente significativos.

En la Tabla XVII en el ANOVA I, se observa que a los 20 minutos, la contribución del lote a la variación es estadísticamente significativa, con un valor de P de 0.002 y que a los 45 minutos, tanto la contribución del lote como la del proveedor son estadísticamente significativas, porque tienen un valor de 0.0001 y 0.003 respectivamente, siendo más significativa la contribución del lote, por tener un valor de P más pequeño. Es importante mencionar que en cada tiempo de muestreo pueden influir los mismos o diferentes factores. Se realizó un segundo análisis, descartando al vaso, porque su contribución se considera que no es estadísticamente significativa, debido a que en todos los tiempos de muestreo se observan valores de P mayores a 0.05. En este último análisis se observaron

resultados equivalentes, es decir solo a los 20 y 30 minutos la contribución del lote es significativa y a los 45 minutos tanto la contribución del lote como la del proveedor son significativas.

### 5.3.2 Naproxeno.

En la figura 9 de resultados, se observa que tanto el proveedor D (innovador) como el proveedor E (prueba), cuentan con lotes que muestran perfiles de disolución similares, mientras que los lotes del proveedor C (prueba) muestran perfiles de disolución diferentes. En la figura 2 del apéndice se muestran los porcentajes de disolución de todos los lotes evaluados y se puede observar que tienen una mayor variación a los 10 y 20 minutos, la cual va disminuyendo en los tiempos posteriores, es decir la diferencia entre los lotes se observa en los primeros tiempos de muestreo, esto es debido a diferencias en el proceso de desintegración, ya que podrían influir los excipientes de cada proveedor.

En la Tabla XIV de resultados, se observa que hay diferencia en los perfiles de disolución de los lotes de un mismo proveedor, ya que a los 10 minutos, los valores promedio del porcentaje de disolución de los lotes NE2 y NE3 son diferentes, con valores de 94.83 y 72.95 respectivamente, pero en los siguientes tiempos de muestreo sus valores son similares. En el caso de los lotes del proveedor D se observa que el lote ND1 presenta los mayores porcentajes de disolución, mientras que los lotes ND2 y ND3 tienen valores similares. En el caso del proveedor C los perfiles de disolución de sus lotes son muy diferentes, a los 10 minutos el valor promedio del lote NC1 fue de 32.44, para el lote NC3 el valor



## **Análisis de Resultados**

promedio es de 51.00 y para el lote NC2 es de 92.99 y a partir de los 30 minutos sus perfiles de disolución empiezan a ser similares. Se observa que a los 10 minutos los lotes NC3 y NC1, tienen mayor variación en los porcentajes de disolución, ya que el lote NC3 tiene un valor mínimo de 10.45 y máximo de 85.34 y el lote NC1 tiene un valor mínimo de 19.5 y máximo de 47.7. La variación de los porcentajes de disolución se confirmó con un análisis de estadística descriptiva el cual se muestra en la tabla XVIII. En este análisis se puede observar el comportamiento de los lotes de cada proveedor en cada tiempo de muestreo.

Tabla XVIII

Estadística descriptiva para los valores del porcentaje disuelto de los 3 lotes de cada proveedor evaluado de naproxeno en cada tiempo de muestreo.									
Proveedor	Tiempo 10 (min)			Tiempo 20 (min)			Tiempo 30 (min)		
	C	D	E	C	D	E	C	D	E
Min	10.4	95.4	67.9	32.8	99.8	89.1	63.6	99.5	97.4
Max	100	104.7	97.8	104.6	106.5	101.8	105.3	106.2	101.9
Rango	89.60	9.3	29.9	71.8	6.7	12.7	41.7	6.7	4.5
Promedio	58.57	100.40	83.53	87.18	103	97.01	95.27	102.8	99.96
Mediana	50.00	100.3	82.1	90.3	102.6	98.5	96.85	102.2	100.3
Moda	85.78	99.8	73.3	91.5		100.4		102.1	100.6
Varianza	868.7	3.298	93.31	193.3	2.43	16.49	47.03	2.555	1.871
D.E.	29.47	1.816	9.660	13.90	1.56	4.06	6.86	1.598	1.368
Proveedor	Tiempo 45 (min)			Tiempo 60 (min)					
	C	D	E	C	D	E			
Min	88.8	99.1	97.9	90.6	98.8	97.6			
Max	105.5	105.8	101.9	105.6	105.5	102			
Rango	16.7	6.7	4.0	14.5	6.7	4.4			
Promedio	98.63	102.5	100.5	99.34	102.1	100.2			
Mediana	99.25	102	100.9	99.75	101.6	100.5			
Moda		101.8	101.1		101.4				
Varianza	12.97	2.34	1.23	10.40	2.50	1.26			
D.E.	3.60	1.532	1.131	3.226	1.581	0.124			

En la Tabla XVIII se observa, que en los primeros tiempos de muestreo los lotes del proveedor C no se comportan como una distribución normal, debido a

que sus valores de promedio y mediana no son similares y es hasta los 45 minutos cuando se observa semejanza entre estos valores, es decir sus perfiles de disolución empiezan a ser similares, también se observa que sus valores de varianza y desviación estándar en los primeros tiempos de muestreo (10, 20 y 30 minutos) son muy elevados, disminuyendo notablemente en los siguientes tiempos. En el caso de los proveedores D y E sus valores de promedio y mediana en cada tiempo de muestreo son similares, por lo que se puede considerar que los lotes de cada proveedor tienden a comportarse como una distribución normal en cada tiempo de muestreo, es decir que estos proveedores tienen lotes con perfiles de disolución reproducibles, aunque el proveedor E tiene a los 10 minutos un valor de varianza de 93.31, sin embargo esta diferencia disminuye en los siguientes tiempos, debido a la semejanza en sus perfiles de disolución. El proveedor C, es el que posee el mayor valor del rango, sobre todo en los primeros tiempos de muestreo (10, 20, 30 minutos), debido a que sus lotes no tienen perfiles de disolución reproducibles, es decir sus lotes presentan variación en el proceso de desintegración debido a que a los 10 minutos se tiene un valor mínimo del porcentaje de disolución de 10.4 y máximo de 100, el valor promedio de sus lotes fue de 58.57 que es muy diferente al promedio de los tres lotes del proveedor D de 100.40. De los tres proveedores, el proveedor D tiene el menor valor de rango en los primeros tiempos de muestreo (10, 20 minutos) y a partir de los 30 minutos el proveedor E, es el que tiene los valores del rango, varianza y desviación estándar más pequeños de los tres proveedores. En la figura 4 del apéndice se

observa que en cada tiempo de muestreo cada proveedor tiene variación en sus porcentajes de disolución, siendo mayor la variación para el proveedor C en cada tiempo de muestreo. Para poder saber que factor (proveedor, lote, vaso) contribuye con un mayor porcentaje en esa variación, se realizó un análisis de varianza el cual se muestra en la Tabla XIX

Tabla XIX

Contribución de cada factor a la variación para los valores del porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo de los lotes evaluados de naproxeno.						
ANOVA	Fuente de variación	Tiempo de muestreo (min)				
		10	20	30	45	60
I	Proveedor	40.85	36.99	41.39	36.91	24.70
	Lote	43.12	20.90	7.85	5.47	10.76
	Vaso	0	0.00	0.00	10.33	14.91
ANOVA	Fuente de variación	Tiempo de muestreo (min)				
		10	20	30	45	60
II	Proveedor	43	39.45	42.17	36.91	24.70
	Lote	45.87	22.89	8.18	6.41	12.12

En la Tabla XIX se observa que a partir de los 20 minutos tanto el proveedor como el lote contribuyen en la variación, siendo mayor la contribución del proveedor, mientras que el vaso solo contribuye a los 45 y 60 minutos. Se realizó un segundo análisis descartando al vaso, obteniéndose resultados equivalentes. Para poder saber si la contribución en la variación de cada factor es estadísticamente significativa, se realizó un análisis de varianza el cual se muestra en la tabla XX

Tabla XX

Análisis de Varianza de los valores del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de naproxeno.											
ANOVA	Fuente de variación	10 min		20 min		30 min		45 min		60 min	
		F	P	F	P	F	P	F	P	F	P
I	Proveedor	72.59	0.00	31.74	0.00	32.92	0.000	25.45	0.00	16.46	0.00
	Lote	27.36	0.00	9.58	0.00	4.20	0.018	3.91	0.02	5.09	0.008
	Vaso	0.23	0.95	0.98	0.44	1.65	0.15	1.15	0.34	0.87	0.50
ANOVA II	Fuente de variación	10 min		20 min		30 min		45 min		60 min	
		F	P	F	P	F	P	F	P	F	P
	Proveedor	75.41	0.00	37.8	0.0000	31.91	0.000	25.26	0.000	16.56	0.0000
Lote	28.43	0.00	9.59	0.0002	4.07	0.020	3.89	0.023	5.12	0.0076	

En la tabla XX se observa que en todos los tiempos de muestreo, la contribución del lote y del proveedor son estadísticamente significativas, debido a que el valor de P es menor de 0.05, siendo más significativa la contribución del proveedor. Se realizó un segundo análisis debido a que se considero que la contribución del vaso no es estadísticamente significativa, obteniéndose resultados equivalentes a los del ANOVA I.

5.4. Factor de Similitud ( $f_2$ )

En la Tabla XXI se tienen indicados los valores de  $f_2$ , resultado de comparar un mismo lote innovador con cada uno de los lotes de prueba.

Tabla XXI

Factor de similitud (f2) de los productos evaluados					
Ácido Acetilsalicílico		Naproxeno			
Comparación	f2	Comparación	f2	Comparación	f2
AA1-AB3	88.74	ND1-NC1	23.98	ND1-NE1	51.22
AA1-AB1	71.75	ND1-NC2	58.14	ND1-NE2	67.85
AA1-AB2	83.84	ND1-NC3	29.65	ND1-NE3	41.86
AA2-AB3	68.48	ND2-NC1	24.86	ND2-NE1	54.85
AA2-AB1	74.29	ND2-NC2	65.86	ND2-NE2	78.80
AA2-AB2	74.37	ND2-NC3	30.98	ND2-NE3	44.18
AA3-AB3	64.43	ND3-NC1	25.05	ND3-NE1	55.60
AA3-AB1	94.60	ND3-NC2	66.07	ND3-NE2	80.46
AA3-AB2	79.14	ND3-NC3	31.19	ND3-NE3	44.60

5.4.1. Ácido acetilsalicílico.

En la tabla XXI se observa que sus valores de f2 se encuentran dentro del rango de 64.43-94.60, es decir aunque muestran variación, los valores cumplen. En la figura 10 se observa la variación que tienen los valores de f2 obtenidos al comparar un mismo lote innovador con cada uno de los lotes de prueba, ya que con el lote AA3 se tiene mayor variación en los valores de f2, mientras que con el lote AA2 se tiene la menor variación.

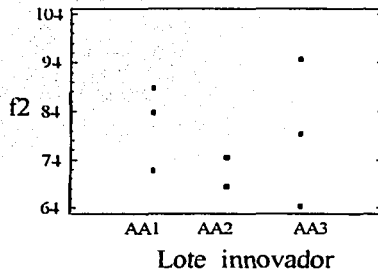
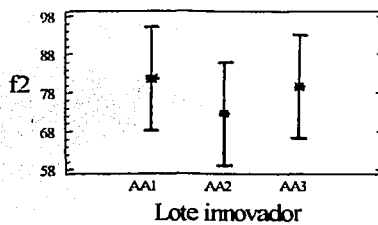


Figura 10 Valores de  $f_2$  obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de ácido acetilsalicílico con cada lote de prueba.

En la figura 11, se observa que al promediar los valores de  $f_2$  obtenidos con el mismo lote innovador, el promedio del lote AA3 es semejante al del lote AA2, mientras que se obtiene un promedio mayor cuando se compara cada lote de prueba con el lote AA1.



Lote Innovador	Promedio de $f_2$
AA1	81.44
AA2	72.38
AA3	73.88

Fig. 11. Promedios de los valores de  $f_2$  obtenidos cuando se compara cada lote innovador de ácido acetilsalicílico con cada lote de prueba .

Para poder saber si la contribución del lote de prueba o del lote innovador a la variación de los valores de  $f_2$  es estadísticamente significativa se realizó un análisis de varianza, el cual se muestra en la Tabla XXII

Tabla XXII

Análisis de varianza de los valores de $f_2$ obtenidos de los medicamentos evaluados de ácido acetilsalicílico					
Fuente	Suma de Cuadrados	g.l	Cuadrado medio	F	Valor de P
Lote innovador	135.50	2	67.75	0.48	0.65
Lote Prueba	65.66	2	34.33	0.24	0.79

En la Tabla XXII se observa que para los lotes de ácido acetilsalicílico, el porcentaje de contribución a la variación tanto del lote innovador, como del lote de prueba no son estadísticamente significativos, porque el valor de P es mayor de 0.05, es decir no hay diferencia entre los lotes del innovador, ni entre los lotes de prueba.

#### 5.4.2. Naproxeno.

En la tabla XXI se observa que hay una mayor variación en los valores de  $f_2$ , obtenidos al comparar un mismo lote innovador con cada uno de los lotes de prueba, ya que los lotes de prueba NC1, NC3 y NE3 no cumplen con el valor de  $f_2$ , porque sus valores se encuentran dentro del rango de 23.98 a 44.6. En la figura 12, se observa que se tiene variación en los valores de  $f_2$ , cuando se compara un lote innovador con cada lote de prueba, siendo mayor la variación con los lotes ND3 y ND2, mientras que el lote ND1 se observa la menor variación.

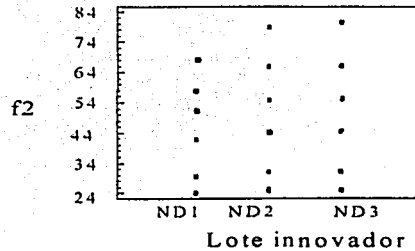
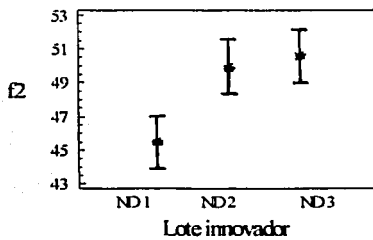


Figura 12. Valores de  $f_2$  obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de naproxeno con cada lote de prueba.

En la figura 13, se observa que al comparar los promedios de los valores de  $f_2$  de cada lote innovador, se tiene que son semejantes los promedios obtenidos con los lotes ND2 y ND3, mientras que con el lote ND1 se tiene un promedio menor, es decir se tiene valores menores de  $f_2$  cuando se compara el lote ND1 con cada lote de prueba.



Lote Innovador	Promedio de $f_2$
ND1	= 45.45
ND2	= 49.93
ND3	= 50.51

Figura 13 Promedios de los valores de  $f_2$  obtenidos cuando se compara cada lote innovador naproxeno con cada lote de prueba.



Para poder saber si la contribución del lote innovador o del lote de prueba, a la variación en los valores de  $f_2$  es estadísticamente significativa se realizó un análisis de varianza, el cual se muestra en la Tabla XXIII

Tabla XXIII

Análisis de Varianza de los valores de $f_2$ obtenidos de los medicamentos evaluados de naproxeno.					
Fuente	Suma de Cuadrados	g. l.	Cuadrado medio	F	Valor de P
Lote innovador	92.22	2	46.11	7.64	0.0097
Lote prueba	5712.43	5	1142.49	189.37	0.0000

En la Tabla XXIII, se observa que para naproxeno, tanto la contribución del lote innovador como la del lote de prueba son estadísticamente significativas, siendo aún más significativa la contribución del lote de prueba, es decir hay diferencia entre los lotes de prueba y entre los lotes del innovador.

En la Tabla XXIV la columna que indica lote innovador, quiere decir que cada lote innovador se compara con cada uno de los lotes de prueba y la columna de lote prueba indica que cada lote de prueba se compara con cada uno de los lotes innovador.

Tabla XXIV

Promedio de los valores de f2 obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes innovador de los medicamentos de ácido acetilsalicílico y naproxeno evaluados y el grado de similitud que tienen.					
Ácido acetilsalicílico					
Lote Prueba	Promedio	Grado de Similitud	Lote innovador	Promedio	Grado de Similitud
AB3	73.89	X	AA2	72.38	X
AB2	79.12	X	AA3	79.39	X
AB1	80.21	X	AA1	81.44	X
Naproxeno					
Lote Prueba	Promedio	Grado de Similitud	Lote innovador	Promedio	Grado de Similitud
NC1	24.67	X	ND1	45.45	X
NC3	30.60	X	ND2	49.93	X
NE3	43.57	X	ND3	50.52	X
NE1	53.87	X			
NC2	63.37	X			
NE2	75.73	X			

En la tabla XXIV, se observa que en el caso del ácido acetilsalicílico, los lotes de prueba son similares y que no hay diferencia entre los lotes del innovador, es decir que no importa que lote del innovador o lote de prueba se seleccione para realizar la prueba de intercambiabilidad mediante f2, porque todos sus promedios cumplen, aunque se tiene un mayor promedio de f2 al comparar el lote de prueba AB1 con cada lote del innovador y un promedio mayor cuando se compara el lote innovador AA1 con cada lote de prueba.

En el caso de naproxeno hay diferencias en todos los promedios de f2 de los lotes de prueba, lo cual indica que hay diferencia entre los lotes de prueba, ya que solo los promedios de f2 de los lotes NE1, NE2 y NC2 cumplen con f2 y también hay diferencia entre los lotes del innovador, ya que solo el promedio de los lotes

ND2 y ND3 cumplen con  $f_2$ , mientras que el promedio del lote ND1 es de 45.45, lo que indica que con este lote se tiene un valor de similitud menor cuando se compara con cada lote de prueba, debido a que este lote innovador tiene los mayores porcentajes de disolución de los tres lotes del innovador.

### 5.5 Distribución de los valores de $F_2$

#### 5.5.1 Ácido acetilsalicílico.

En la tabla XXV se muestra el análisis de distribución, aplicado a los 9 valores de  $f_2$ , se observa que se comportan como una distribución normal, debido a que sus valores de promedio (77.73) y mediana (74.37) son similares, en la figura 5 del apéndice se muestra la distribución de los valores. Se observa que con 9 valores de  $f_2$  se tiene una probabilidad en el área de rechazo de 0.002300 de encontrar un valor de  $f_2$  de 50.0, es decir se tiene una alta posibilidad de encontrar lotes de prueba que cumplan con la especificación de  $f_2$ .

Tabla XXV

Distribución de los valores de $F_2$ de los medicamentos de ácido acetilsalicílico	
Promedio	77.73
Mediana	74.37
D.E.	9.78
Área de rechazo con un valor de $f_2$ de 50.0	Valor de probabilidad de 0.0023

5.5.2. Naproxeno.

Se realizó un análisis estadístico a los 18 valores de  $f_2$ , el cual se muestra en la tabla XXVI, se observa que tienen un comportamiento cercano a una distribución normal ya que los valores del promedio (48.63) y la mediana (47.9) son similares, en la figura 6 del apéndice se observa la gráfica de los valores de  $f_2$ . Este análisis indica que el valor de probabilidad para tener un valor de  $f_2$  de 50.0 en la zona de rechazo es de 0.52933. Este valor de probabilidad indica que se tiene la mitad de posibilidades de encontrar un lote de naproxeno que no cumpla con  $f_2$ .

Tabla XXVI

Distribución de los 18 valores de $F_2$ obtenidos de los medicamentos evaluados de tabletas de 250 mg de naproxeno	
Promedio	48.63
Mediana	47.90
D.E.	18.57
Área de rechazo con un valor de $f_2$ de 50.00	Valor de probabilidad de 0.53

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES.

VI CONCLUSIONES.

Bajo las condiciones experimentales con las que se evaluaron los diferentes lotes del medicamento de prueba, se observa que en el caso de naproxeno hay diferencia en la decisión de intercambiabilidad, debido a que solo los lotes NC2, NE1 y NE2 cumplen con el criterio de intr intercambiabilidad y en el caso del ácido acetilsalicílico no hay diferencia en la decisión de intercambiabilidad, pues no importa que lote de prueba o lote del innovador se seleccione para evaluar la intercambiabilidad mediante  $f_2$ , ya que todos los lotes de prueba cumplen con la especificación.

CAPÍTULO VII

BIBLIOGRAFÍA.

## VII BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Norma Oficial Mexicana NOM -177-SSA1-1998. 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.
- 2.- F.D.A. Guidance for Industry . Disolution testing of Inmediate Release Solid Oral Dosage Forms. Agosto 1997.
- 3.- F.D.A. Guidance for Industry. Waiver of in vivo Bioavallability and Bioeuivalence Studies for Inmediate-Release Solid Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Agosto 2000
- 4.- Iranloye, A., Parrott, E.L. Effects of Compression Force, Particle Size, and Lubricants on Dissolution Rate. J.Pharm. Sci., 67 (Apr), 535-539, (1978).
- 5.- Lim, K.K. Effect of Selected Surfactants, above and below the CMC, on Aspirin Solubility. J. Pharm. Sci. 63 (Apr), 559-562, (1974).
- 6.-Lovorka N. Influence of in vitro test conditions on Release of Aspirin from commercial tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences. 81(Apr), 386-391, (1992).
- 7.- Montojo G. C. Sustitución Genérica. Farmacia Hospitalaria. 23(3), 198-200,(1999).
- 8.- López, J. Medicamentos Genéricos. Gaceta Médica Mexicana. Vol.134, No.2, 170-206, (1998).
- 9.-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ed. (2000)
- 10.-Cárdenas R H. L. Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos, pp.45-84, (1996),
- 11.- Abdou. Dissolution, bioavallability & bioequivalence
- 12.-Umesh, V. Banakar, Pharmaceutical Dissolution Testing. Vol 49. Ed. Drugs and the Pharmaceutical Sciences.
- 13.-Remington. Farmacia, Tomo I , 19ª Ed., pp. 895-900; Tomo II pp 1834 -1835, 1846,(1998 .)
- 14.- Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica., Cap. 27, 9ª Edición. Vol. I, pp 672-686
- 15.- The Merck Index. Twelfth edition, Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc., pp 886, 6504, (1996).
- 16.- Skelly J. P., Ph. D. Bioavallability and Bioequivalence. The Journal of Clinical Pharmacology. October, 539-545, (1976).
- 17.-Sanford Bolton, Pharmaceutical Statistics, Ed. Marcel Dekker, Inc., New York, (1997).
- 18.-Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación, 4 de Febrero de1998, pp 55 - 87.
- 19.- Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles, publicado en el Diario Oficial de la Federación, 19 de Marzo de1998, pp 46 - 53.
- 20.- Rodríguez J. M., Medicamentos Genéricos Intercambiables: Una nueva perspectiva biofarmacéutica., Informacéutico, Vol. 7, No. 3, pp 39-40.
- 21.-Gordon L. Amidon, A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavallability, Pharmaceutical Research, Vol. 12, No.3,1995, 413-420.
- 22.- Helman J., Farmacotecnia Teoría y Práctica, Tomo VIII , pp 2512-2519.



- 23.-E. Papadimitriou, M. Efentakis and N. H. Choulis, Evaluation of maltodextrins as excipients for direct compression tablets and their influence on the rate of dissolution, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 86, 131-136, 1992.
- 24.-M. S. Gordon, V. S. Rudraraju, K. Dani and Z. T. Chowhan, Effect of the mode of super desintegrant incorporation on dissolution in wet granulated tablets, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 82, No. 2, 220- 226, February 1993
- 25.- B. G. Charles and G. A. G. Mogg, Comparative *in vitro* and *in vivo* bioavailability of Naproxen from tablet and caplet formulations, *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, Vol. 15,121-128, 1994.
- 26.- B. K. Razdan and N.V. Nagaraja, Evaluation of Dosage Forms: Studies on Commercial Tablet Dosage Forms of Naproxen, *Pharmacy and Pharmacology Communications*, 4 May, 253-256 1998.
- 27.- M. S. Gordon, David J. Ellis, Basil Molony, Jaymin Shah and Philip Teitelbaum, *In vitro* dissolution versus *in vivo* evaluation of four different aspirin products, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20 (10), 1711-1723 (1994).
- 28.-L. Nikolic, Z. Djuric, M. Jovanovic, Lj. Zivanovic, M. Nikolic and D. Petrovic, *In vitro* Evaluation of commercial Aspirin tablets marketed in Yugoslavia, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20(1),75-83 (1994).

APENDICES.

Apéndice I

Linealidad de cada curva del sistema de ácido acetilsalicílico y de naproxeno.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO			NAPROXENO		
Concentración µg /mL	Concentración		Concentración µg /mL	Concentración	
	Curva 1 A	Curva 2 A		Curva 1 A	Curva 2 A
119.84	0.037	0.038	32.80	0.0217	0.0226
239.68	0.077	0.080	65.61	0.0451	0.0456
479.36	0.155	0.156	131.22	0.0889	0.0897
719.04	0.232	0.233	196.83	0.1328	0.1340
958.72	0.307	0.309	262.44	0.1746	0.1763
1198.40	0.389	0.390	328.04	0.2196	0.2183
r <sup>2</sup>	0.9999	0.9999	r	0.9999	0.9999
m	3.24E-4	3.24E-4	m	0.66624	0.66293
b	-1.32E-3	4.76E-4	b	8.62E-4	2.06E-3

Apéndice II

Precisión del sistema para ácido acetilsalicílico y naproxeno.

Acido acetilsalicílico					Naproxeno				
Conc. µg /mL	A1	A/Conc	A2	A/Conc	Conc. µg /mL	A1	A/Conc	A2	A/Conc
		E-04		E-04			E-04		E-04
119.84	0.037	3.08	0.038	3.17	32.80	0.0217	6.62	0.0226	6.89
239.68	0.077	3.21	0.080	3.33	65.61	0.0451	6.87	0.0456	6.95
479.36	0.155	3.23	0.156	3.25	131.22	0.0889	6.77	0.0897	6.83
719.04	0.232	3.22	0.233	3.24	196.83	0.1328	6.75	0.1340	6.85
958.72	0.307	3.20	0.309	3.22	262.44	0.1746	6.65	0.1763	6.72
1198.4	0.389	3.24	0.390	3.25	328.05	0.2196	6.69	0.2183	6.65
0									
prom		3.20		3.25	prom		6.72		6.81
D.E.		5.7E-06		5.4E-06	D.E.		9.3E-6		1.1E-05
C.V.%		1.79		1.66	C.V.%		1.38		1.60

En la clave A1 =La primera letra es la absorbancia de cada muestra y el número corresponde al número de la curva.

(A/Conc) = Factor de respuesta, absorbancia de la muestra / concentración de la muestra.

C.V. % = Coeficiente de variación del factor de respuesta.

**Apéndice III**

Linealidad de cada curva del método analítico de ácido acetilsalicílico y de naproxeno

<b>NAPROXENO</b>									
LOTE ND1 Día 1					LOTE ND1 Día 2				
Curva tableta sin estándar		Absorbancia de curva de tableta + estándar			Curva tableta sin estándar		Absorbancia de curva de tableta + estándar		
µg/mL	A	A1	A2	A3	µg/mL	A	A1	A2	A3
32.80	0.0202	0.0417	0.0412	0.0418	32.95	0.0203	0.0429	0.0434	0.0431
65.61	0.0407	0.0622	0.0619	0.0625	65.91	0.0399	0.0627	0.0632	0.0628
131.22	0.0789	0.1002	0.0999	0.1005	131.81	0.0785	0.1010	0.1023	0.1021
196.83	0.1179	0.1394	0.1389	0.1409	197.72	0.1167	0.1381	0.1403	0.1398
262.44	0.1574	0.1781	0.1777	0.1778	263.63	0.1548	0.1769	0.1777	0.1791
328.05	0.1987	0.2192	0.2191	0.2196	329.53	0.1956	0.2188	0.2198	0.2195
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9998	r	0.9999	0.9998	0.9998	0.9999
m	0.6010	0.5975	0.5982	0.5980	m	0.5880	0.5880	0.5900	0.5924
b	4.40E-4	0.022	2.17E-2	2.25E-2	b	8.36E-3	2.33E-2	2.40E-2	2.36E-2
LOTE NC1 DÍA 1					LOTE NC1 DÍA 2				
Curva de tableta sin estándar		Absorbancia de curva de tableta + estándar			Curva tableta sin estándar		Absorbancia de curva de tableta + estándar		
µg/mL	A	A1	A2	A3	µg/mL	A	A1	A2	A3
32.08	0.0165	0.0382	0.0384	0.0392	32.84	0.0163	0.0394	0.0384	0.0391
64.16	0.0324	0.0543	0.0554	0.0553	65.68	0.0325	0.0547	0.0554	0.0553
128.33	0.0634	0.0845	0.0876	0.0863	131.36	0.0628	0.0854	0.0860	0.0860
192.49	0.0947	0.1159	0.1180	0.1176	197.04	0.0950	0.1176	0.1185	0.1185
256.65	0.1259	0.1468	0.1475	0.1482	262.72	0.1254	0.1479	0.1495	0.1494
320.82	0.1580	0.1790	0.1802	0.1808	328.40	0.1582	0.1813	0.1813	0.1817
r	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999	r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999
m	0.4887	0.4859	0.4866	0.4879	m	0.4779	0.4779	0.4819	0.4814
b	8.01E-4	2.26E-2	2.38E-2	0.0236	b	5.98E-4	2.32E-2	2.31E-2	2.33E-2
LOTE NE2 DÍA 1					LOTE NE2 DÍA 2				
µg/mL	A	A1	A2	A3	µg/mL	A	A1	A2	A3
32.28	0.0193	0.0422	0.0427	0.0428	32.30	0.0191	0.0425	0.0419	0.0422
64.55	0.0385	0.0615	0.0618	0.0627	64.60	0.0394	0.0614	0.0614	0.0610
129.11	0.0763	0.0996	0.1000	0.1002	129.19	0.0772	0.0998	0.0984	0.1005
193.66	0.1127	0.1367	0.1374	0.1388	193.79	0.1152	0.1385	0.1382	0.1389
258.22	0.1501	0.1741	0.1749	0.1775	258.38	0.1519	0.1753	0.1744	0.1746
322.77	0.19008	0.21392	0.21448	0.2160	322.98	0.1923	0.2152	0.2153	0.2150
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	r	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999
m	0.58399	0.58787	0.5889	0.5952	m	0.59116	0.5926	0.5934	0.59203
b	4.26E-4	0.02331	0.0236	0.0237	b	5.26E-4	2.32E-2	2.26E-2	2.32E-2

**Apéndice III Continuación.**

<b>ACIDO ACETILSALICILICO</b>									
LOTE AB2 Día 1					LOTE AB2 Día 2				
Curva tableta sin estándar		Curva de tableta + estándar			Curva tableta sin estándar		Curva de tableta + estándar		
µg/mL	A	A1	A2	A3	µg/mL	A	A1	A2	A3
120.01	0.034	0.073	0.070	0.069	120.03	0.035	0.073	0.075	0.082
240.02	0.071	0.110	0.106	0.108	240.05	0.070	0.108	0.112	0.118
480.03	0.141	0.181	0.177	0.177	480.11	0.140	0.179	0.182	0.179
720.05	0.211	0.249	0.247	0.246	720.16	0.207	0.245	0.240	0.250
960.06	0.283	0.320	0.321	0.320	960.22	0.274	0.312	0.306	0.313
1200.08	0.352	0.392	0.389	0.391	1200.28	0.345	0.390	0.378	0.396
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	r	0.9999	0.9997	0.9995	0.9990
m	0.00029	0.00029	0.00029	0.00030	m	0.00028	0.00029	0.00028	0.00028
b	-0.00043	0.0386	0.0347	0.0346	b	0.0014	0.0379	0.0444	0.0459
LOTE AA1 Día 1					LOTE AA1 Día 2				
Curva tableta sin estándar		Curva de tableta + estándar			Curva tableta sin estándar		Curva de tableta + estándar		
µg/mL	A	A1	A2	A3	µg/mL	A	A1	A2	A3
119.97	0.0337	0.070	0.069	0.073	120.04	0.033	0.074	0.074	0.076
239.95	0.0683	0.106	0.105	0.107	240.07	0.067	0.108	0.106	0.108
479.90	0.1337	0.173	0.171	0.174	480.14	0.135	0.174	0.173	0.175
719.85	0.2027	0.242	0.240	0.243	720.21	0.2	0.24	0.238	0.233
959.80	0.2677	0.306	0.307	0.309	960.28	0.268	0.31	0.304	0.297
1199.75	0.3383	0.379	0.378	0.382	1200.35	0.334	0.377	0.376	0.367
r	0.9999	0.9996	0.9999	0.9999	r	0.9999	0.9999	0.9998	0.9997
m	0.00028	0.00028	0.00028	0.00029	m	0.000278	0.00028	0.000278	0.00027
b	-0.00003	0.03675	0.03524	0.03815	b	0.000153	0.039964	0.03932	0.044

Apéndice IV

Porcentaje de disolución de cada tableta de los lotes evaluados

ACIDO ACETILSALICILICO.										
Lote AA1						Lote AA2				
Tiempo de muestreo (min)						Tiempo de muestreo (min)				
Tableta	5	10	20	30	45	5	10	20	30	45
Porcentaje de Disolución						Porcentaje de Disolución				
1	24.60	48.24	80.39	96.42	100.87	16.17	41.66	74.44	93.87	103.89
2	20.32	43.27	72.87	89.79	98.85	24.66	47.57	79.40	94.88	99.34
3	28.46	53.09	80.99	94.93	102.95	18.49	49.55	75.05	92.35	106.01
4	23.04	43.88	69.55	87.07	98.85	22.87	44.29	82.68	96.66	100.83
5	26.09	53.98	86.03	97.01	100.28	15.26	48.64	83.55	102.67	108.14
6	18.81	43.27	76.80	93.41	99.15	24.66	49.06	92.5	99.64	100.83
7	26.09	51.91	78.8	94.04	100.57	18.29	49.86	83.25	100.55	105.71
8	19.41	44.48	76.80	91.30	97.94	23.47	47.87	87.14	97.55	99.64
9	26.68	54.87	86.06	96.71	100.57	15.56	48.95	83.25	99.94	106.92
10	19.41	43.27	83.14	96.13	98.55	21.98	39.83	86.55	98.15	101.12
Prom	23.29	48.03	79.14	93.68	99.86	20.15	46.73	82.78	97.63	103.24
D.E.	3.57	4.95	5.36	3.33	1.48	3.79	3.54	5.47	3.23	3.27
C.V.	15.32	10.31	6.77	3.56	1.48	18.80	7.58	6.61	3.31	3.16
Mín	18.81	43.27	69.55	87.07	97.94	15.26	39.83	74.44	92.35	99.34
Máx	28.46	54.87	86.06	97.01	102.95	24.66	49.86	92.50	102.67	108.14
Lote AA3						Lote ABI				
Tiempo de muestreo (min)						Tiempo de muestreo (min)				
Tableta	5	10	20	30	45	5	10	20	30	45
Porcentaje de Disolución						Porcentaje de Disolución				
1	22.19	47.48	77.33	94.09	99.87	25.41	51.35	88.09	98.89	101.05
2	28.52	57.56	91.44	101.43	101.73	25.20	49.42	84.20	96.32	98.80
3	21.28	47.48	81.29	94.09	97.74	25.72	50.73	84.69	97.04	100.74
4	27.31	54.54	91.14	101.12	102.33	24.26	46.63	77.99	93.21	100.98
5	20.06	46.56	87.08	97.13	98.05	26.96	55.67	89.32	98.58	100.44
6	26.41	53.63	92.35	101.43	102.94	23.64	47.87	83.27	96.94	100.35
7	17.32	41.99	81.9	96.22	97.13	23.25	47.95	86.54	98.89	101.67
8	26.71	53.03	93.86	103.24	103.85	25.82	52.22	91.04	99.42	100.98
9	22.50	49.31	79.77	93.78	98.05	24.80	51.66	89.63	99.82	101.05
10	26.41	53.33	89.33	100.52	102.03	23.95	48.80	80.17	94.76	101.60
Prom	23.87	50.49	86.55	98.30	100.37	24.90	50.23	85.50	97.39	100.77
D.E.	3.70	4.69	5.97	3.63	2.48	1.14	2.66	4.25	2.16	0.81
C.V.	15.50	9.29	6.89	3.69	2.48	4.58	5.29	4.97	2.21	0.80
Mín	17.32	41.99	77.33	93.78	97.13	23.25	46.63	77.99	93.21	98.80
Máx	28.52	57.56	93.86	103.24	103.85	26.96	55.67	91.04	99.82	101.67

**Apéndice IV Continuación.**

Lote AB2						Lote AB3				
Tiempo de muestreo (min)						Tiempo de muestreo (min)				
Tableta	5	10	20	30	45	5	10	20	30	45
	Porcentaje de Disolución					Porcentaje de Disolución				
1	21.85	44.79	85.25	95.21	97.02	20.59	44.19	79.30	92.62	97.76
2	25.15	52.40	86.70	98.95	101.40	26.31	51.95	85.72	97.48	101.10
3	24.56	50.23	86.15	95.81	98.23	23.31	49.04	79.00	90.50	95.94
4	25.15	49.04	76.29	93.14	100.49	25.11	50.14	81.80	92.96	98.39
5	22.45	46.60	79.21	93.70	98.83	22.71	48.13	81.72	93.83	97.76
6	25.45	55.47	86.09	98.34	100.79	23.3	43.20	73.05	89.04	98.08
7	21.85	46.00	77.09	91.59	97.32	20.59	43.59	72.64	88.38	96.25
8	27.29	55.47	83.03	97.73	100.49	24.2	50.14	85.72	96.88	99.59
9	23.66	46.90	77.40	91.28	98.23	18.47	40.56	72.34	87.77	96.25
10	26.99	52.71	83.95	98.65	102.32	23.9	45.91	73.66	89.34	98.99
Prom	24.44	49.96	82.12	95.44	99.51	22.85	46.68	78.49	91.88	98.01
D.E.	1.96	3.92	4.18	2.92	1.82	2.35	3.73	5.29	3.45	1.62
C.V.	8.03	7.84	5.09	3.06	1.83	10.30	7.99	6.74	3.76	1.66
Min	21.85	44.79	76.29	91.28	97.02	18.47	40.56	72.34	87.77	95.94
Máx	27.29	55.47	86.70	98.95	102.32	26.31	51.95	85.72	97.48	101.10
<b>N A P R O X E N O</b>										
Lote NC1						Lote NC2				
Tiempo de muestreo (min)						Tiempo de muestreo (min)				
Tab	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60
	Porcentaje de Disolución					Porcentaje de Disolución				
1	31.88	90.81	100.67	102.99	103.71	92.88	98.02	98.23	98.44	98.11
2	34.14	83.79	89.98	97.73	97.94	95.95	103.13	103.85	104.03	103.68
3	20.03	61.83	89.43	100.33	101.05	91.79	98.56	99.32	99.52	99.19
4	43.91	87.03	98.60	99.88	100.08	95.41	100.45	101.71	101.90	101.56
5	29.19	80.08	89.97	98.20	98.93	85.78	89.85	90.63	90.87	90.56
6	24.91	76.22	91.05	99.34	102.22	93.26	97.77	99.04	99.24	98.91
7	28.65	89.74	97.46	100.33	101.05	99.99	104.55	105.29	105.47	105.12
8	44.45	92.44	99.68	100.96	101.15	91.65	100.98	102.78	103.50	103.15
9	19.49	53.78	88.90	96.60	99.99	88.51	91.48	92.80	92.49	92.72
10	47.71	94.06	99.14	100.42	101.15	92.72	96.16	97.44	97.65	97.32
11	24.34	80.61	94.78	102.46	103.18	85.78	91.48	92.26	91.95	91.64
12	40.65	85.41	95.37	98.81	99.54	93.80	96.70	97.44	97.65	97.32
Prom	32.44	81.32	94.59	99.84	100.83	92.29	97.43	98.40	98.56	98.27
D.E.	9.76	12.32	4.50	1.85	1.68	4.11	4.64	4.67	4.82	4.75
C.V.	30.09	15.15	4.76	1.86	1.66	4.45	4.76	4.74	4.90	4.83
Min	19.49	53.8	88.90	96.60	97.94	85.78	89.85	90.63	90.87	90.56
Máx	47.71	94.1	100.67	102.46	103.71	99.99	104.55	105.29	105.47	105.12

**Apéndice IV Continuación**

Lote NC3						Lote ND1				
Tiempo de muestreo (min)						Tiempo de muestreo (min)				
Tab	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60
Porcentaje de Disolución						Porcentaje de Disolución				
1	49.74	88.28	93.88	97.30	98.57	102.51	104.88	104.54	104.18	103.83
2	60.76	88.35	95.66	100.21	100.41	101.94	104.31	103.96	103.61	103.26
3	41.11	82.37	91.74	95.70	98.04	104.69	106.52	106.16	105.27	105.45
4	35.05	82.90	97.29	99.67	100.95	103.02	105.94	106.13	105.77	105.41
5	79.41	92.59	97.10	98.91	99.10	99.23	101.62	101.28	100.94	100.60
6	10.44	32.76	63.61	88.84	96.63	100.84	103.77	103.42	103.07	102.72
7	85.34	91.51	93.35	94.64	94.85	103.05	105.43	105.10	104.72	104.37
8	50.37	89.44	99.56	100.75	100.95	102.48	105.94	105.58	105.23	104.87
9	29.78	81.83	96.56	100.51	100.70	103.05	104.34	103.99	103.64	103.29
10	68.96	92.71	97.29	99.67	100.41	99.75	103.77	103.96	103.61	103.26
11	20.61	79.68	92.28	96.24	98.04	99.77	102.71	102.36	102.56	101.68
12	80.44	91.08	95.66	97.50	98.25	103.02	104.85	104.50	104.15	103.80
Prom	51.01	82.79	92.82	97.50	98.91	101.95	104.51	104.25	103.90	103.54
D.E.	24.58	16.40	9.48	3.39	1.90	1.68	1.42	1.45	1.33	1.44
C.V.	48.19	19.81	10.21	3.48	1.92	1.65	1.35	1.39	1.28	1.39
Mín	10.44	32.76	63.61	88.84	94.85	99.23	101.62	101.28	100.94	100.60
Máx	85.34	92.71	99.56	100.75	100.95	104.69	106.52	106.16	105.77	105.45
Lote ND2						Lote ND3				
Tab	10 min	20 min	30min	45 min	60 min	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Porcentaje de Disolución						Porcentaje de Disolución				
1	100.15	101.94	101.60	101.26	100.92	100.29	102.12	101.76	101.97	101.62
2	96.95	99.82	99.48	99.14	98.81	99.75	101.56	101.22	100.88	100.54
3	101.22	101.94	102.13	101.79	101.44	98.67	102.12	101.76	101.43	101.09
4	99.62	102.48	102.13	101.79	101.44	95.44	102.64	102.83	102.48	102.14
5	100.68	102.48	102.13	101.79	101.44	99.75	104.28	104.46	104.11	103.76
6	101.22	103.01	102.66	102.32	101.97	99.75	103.18	102.83	102.48	102.14
7	100.68	100.88	100.54	100.20	99.86	99.75	103.74	103.39	103.04	103.23
8	100.68	102.48	102.13	101.79	101.44	99.21	101.03	101.22	100.88	100.54
9	100.68	101.94	101.60	101.26	100.92	99.21	102.66	102.31	101.97	101.62
10	99.08	102.48	102.13	101.79	101.44	98.67	101.56	101.22	100.88	100.54
11	98.55	101.94	102.13	101.79	101.44	99.75	101.58	101.24	101.43	101.09
12	100.68	104.07	104.25	103.90	103.55	100.29	102.10	101.76	101.42	101.07
Prom	100.02	102.12	101.91	101.57	101.22	99.21	102.38	102.17	101.92	101.62
D.E.	1.27	1.05	1.14	1.14	1.13	1.30	0.96	1.03	0.98	1.05
C.V.	1.27	1.03	1.12	1.12	1.12	1.31	0.94	1.01	0.97	1.03
Mín	96.95	99.82	99.48	99.14	98.81	95.4	101.03	101.22	100.88	100.54
Máx	101.22	104.07	104.25	103.90	103.55	100.3	104.28	104.46	104.11	103.76



Apéndice IV Continuación

Lote NE1						Lote NE2				
Tiempo de muestreo (min)						Tiempo de muestreo (min)				
Tab	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60
Porcentaje de Disolución						Porcentaje de Disolución				
1	89.51	97.80	99.61	99.28	98.94	96.73	100.15	99.81	99.48	99.14
2	91.36	98.54	98.21	97.88	97.55	88.89	100.39	101.65	101.84	101.50
3	80.36	98.34	101.22	101.41	101.07	92.97	101.75	101.94	101.60	101.26
4	79.56	96.40	100.34	100.54	100.20	93.73	100.39	100.58	100.25	99.91
5	88.97	99.41	99.61	99.28	98.94	95.66	101.75	101.94	101.60	101.26
6	79.56	98.54	100.88	101.07	100.73	94.81	101.46	101.65	100.31	101.50
7	82.51	96.73	100.68	101.41	101.07	96.19	101.75	101.41	101.07	100.73
8	77.42	99.61	100.34	100.01	99.67	97.50	100.39	100.05	99.71	99.38
9	83.59	98.87	100.68	100.88	100.54	97.80	101.75	101.41	101.07	100.73
10	81.71	98.54	100.88	101.07	100.73	94.81	99.85	100.58	100.25	99.91
11	82.51	99.41	100.15	100.34	100.00	95.12	101.22	101.41	101.07	100.73
12	76.88	98.01	100.88	101.07	100.73	93.73	100.39	100.59	100.78	100.44
Prom	82.83	98.35	100.29	100.35	100.01	94.83	100.94	101.09	100.83	100.54
D.E.	4.76	1.00	0.82	1.07	1.07	2.40	0.74	0.73	0.76	0.80
C.V.	5.75	1.02	0.82	1.07	1.07	2.53	0.72	0.73	0.76	0.80
Min	76.88	96.40	98.21	97.88	97.55	88.89	99.85	99.81	99.48	99.14
Máx	91.36	99.61	101.22	101.41	101.07	97.80	101.75	101.94	101.84	101.50
Lote NE3										
Tab	10 min	20 min	30 min	45 min	60min					
Porcentaje de Disolución										
1	74.37	91.28	97.91	99.71	99.38					
2	72.78	91.82	97.40	99.19	99.38					
3	75.99	93.96	98.45	99.18	98.85					
4	71.71	91.29	97.39	98.13	98.32					
5	76.52	92.35	98.45	101.32	100.44					
6	72.24	92.90	99.52	100.44	101.51					
7	73.30	93.42	98.98	99.71	99.91					
8	67.94	89.15	98.46	101.85	102.04					
9	73.30	90.74	98.98	101.84	101.50					
10	74.93	91.29	97.39	98.13	97.79					
11	73.30	92.88	100.59	101.84	101.50					
12	69.02	90.22	98.5	101.85	101.51					
Prom	72.95	91.77	98.50	100.30	100.18					
D.E.	2.54	1.40	0.95	1.46	1.44					
C.V.	3.48	1.52	0.96	1.46	1.44					
Min	67.94	89.15	97.39	98.13	97.79					
Máx	76.52	93.96	100.59	101.85	102.04					

FIGURAS

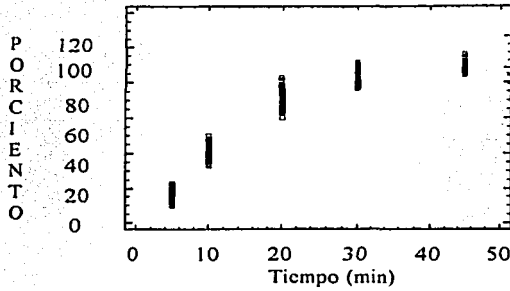


Fig. 1 Por ciento disuelto vs tiempo (min) de los lotes evaluados de ácido acetilsalicílico.

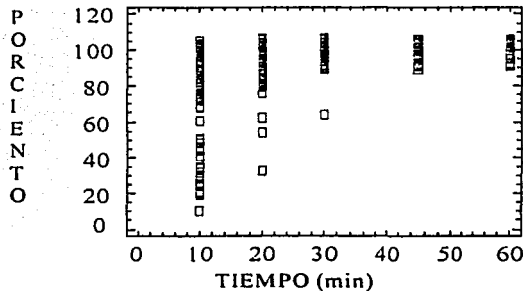


Fig. 2 . Por ciento disuelto vs tiempo (min) de los lotes evaluados de naproxeno.

Figura 3. Variación del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de cada proveedor de ácido acetilsalicílico en cada tiempo de muestreo .

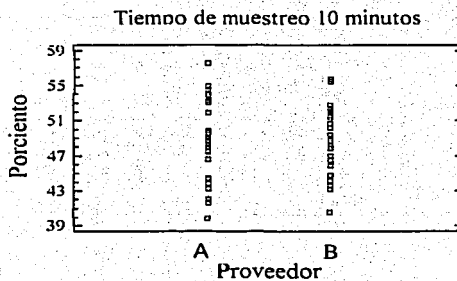
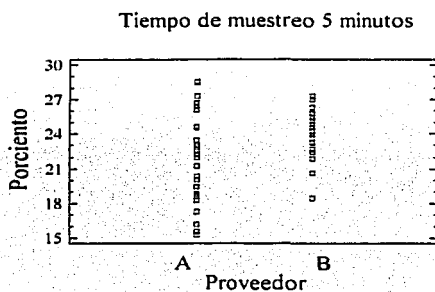


Figura 3 Continuación.

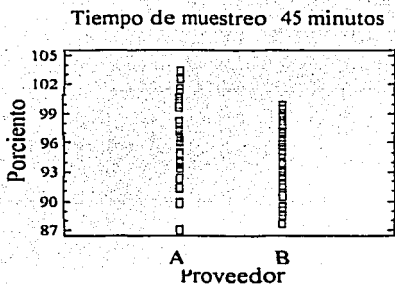
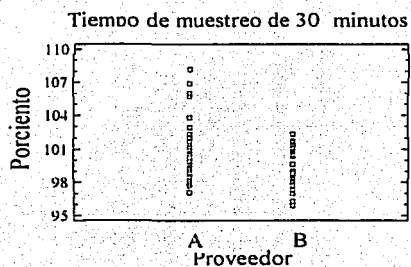
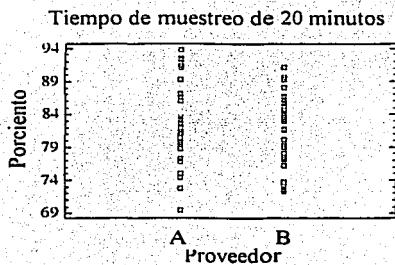


Figura 4. Variación del porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo para cada proveedor de los medicamentos evaluados de naproxeno.

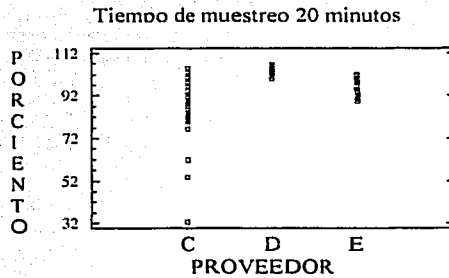
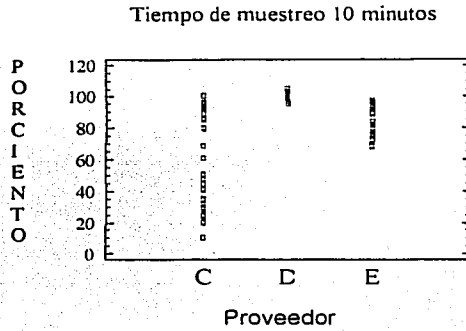
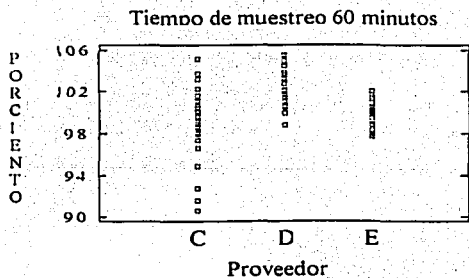
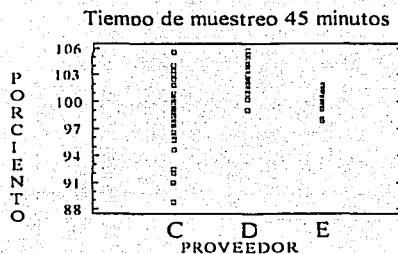
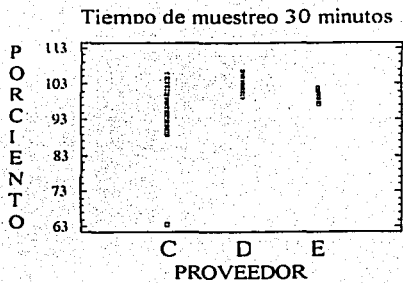


Figura 4 Continuación



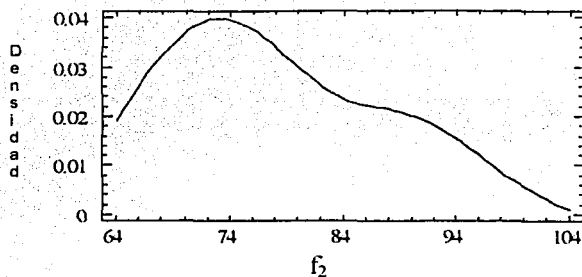


Figura 5 Gráfica de distribución de los 9 valores de  $f_2$  obtenidos de los 6 lotes evaluados de tabletas de 500 mg de ácido acetilsalicílico.

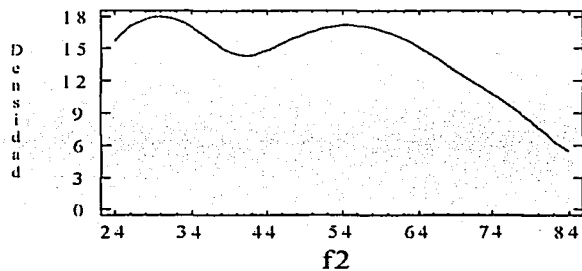


Figura 6 Distribución de los 18 valores de  $f_2$  obtenidos de los 9 lotes evaluados de tabletas de 250 mg de naproxeno.