



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

EVALUACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL  
KETOROLACO DE ACUERDO AL SISTEMA DE  
CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGA  
P R E S E N T A:  
PAULINA IVONNE QUIROZ SÁNCHEZ



MÉXICO, D.F.

2008





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: Inés Fuentes Noriega

Vocal: Helgi Helen Jung Cook

Secretario: Sofía Margarita Rodríguez Alvarado

1er. Suplente: María de Lourdes Mayet Cruz

2do. Suplente: Luis García Aguirre

**Sitio donde se desarrolló el tema:**

Laboratorio 112 y 113, Departamento de Farmacia, Conjunto E,  
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Asesor del tema:

\_\_\_\_\_  
**Dra. Helgi Jung Cook**

Supervisor técnico:

\_\_\_\_\_  
**M. en C. María de Lourdes Mayet Cruz**

Sustentante:

\_\_\_\_\_  
**Paulina Ivonne Quiroz Sánchez**

---

---

## AGRADECIMIENTOS

A Dios porque es mi guía, por las bendiciones que me da, porque sin él no hubiera podido salir adelante.

A mi mamá, María del Carmen Quiroz Sánchez, por el apoyo que me ha brindado siempre, por cuidarme y creer en mí, también porque es la parte más importante de mi familia.

A mi hermanito Erick que me da mucha alegría todos los días con sus juegos y travesuras. Él es mi mejor amigo, el más esperado.

A mis abuelitos Juanita y Rafael porque siempre me han acompañado en los momentos más importantes de mi vida.

A Daniel por compartir conmigo este momento de mi vida, por su cariño y por su apoyo sincero.

A mis tíos y primos, con los cuales he compartido momentos de gran felicidad.

Gracias a la Dra. Helgi Jung Cook por ser una excelente Maestra y persona, además, claro, por permitirme realizar este proyecto bajo su asesoría.

A mis amigos: Edith, Carmina, Mario, Alfredo, Carlos, Montse y LLuvia porque han compartido conmigo momentos muy agradables en el transcurso de la carrera. En especial a Mario porque me ayudo cuando creí estar sola.

A la Maestra Lourdes Mayet Cruz porque me ayudo muchísimo en el trabajo experimental y me tuvo mucha paciencia.

A la Universidad Nacional Autónoma de México que me ha dado la educación que poseo, la cual representa el medio para tener un mejor porvenir.

---

---

## Índice por temas

1. Introducción .....	1
2. Generalidades .....	3
2.1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.....	3
2.1.1. Correlación in vitro/in vivo para medicamentos de liberación inmediata de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico .....	3
2.2. Bioexención.....	5
2.2.1. Criterios de la FDA para el procedimiento de bioexención de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico .....	6
2.2.1.1. Medicamentos susceptibles al proceso de bioexención.....	7
2.2.2. Criterios de la OMS para la bioexención de acuerdo al SCB .....	8
2.2.2.1. Potencial de extender el campo de aplicación de la bioexención .....	8
2.2.2.2. Criterios para el procedimiento de bioexención .....	9
2.3. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico y de Disposición de Fármacos .....	11
2.4. Disolución.....	13
2.4.1. Factores críticos en el proceso de disolución .....	13
2.4.2. Perfil de disolución .....	14
2.4.3. Comparación de los perfiles de disolución .....	14
2.5. Monografía del ketorolaco trometamina .....	17
2.6. Validación de métodos analíticos .....	20
3. Objetivos.....	22
4. Desarrollo experimental.....	23
4.1. Productos empleados.....	23
4.2. Reactivos .....	23
4.3. Material y equipo .....	24
4.4. Control de calidad. Valoración .....	25
ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN A DIFERENTES pHs	
4.5. Preparación de medios de disolución.....	28
4.6. Validación del método analítico para cuantificar ketorolaco .....	28
4.6.1. Validación del sistema.....	28
4.6.1.1. Linealidad .....	28
4.6.1.2. Precisión .....	30
4.6.2. Validación del método .....	31
4.6.2.1. Linealidad .....	31
4.6.2.2. Exactitud .....	32
4.6.2.3. Precisión .....	33
4.6.2.3.1. Repetibilidad .....	33
4.6.2.3.2. Reproducibilidad .....	33
4.6.2.4. Estabilidad .....	34
4.6.2.5. Selectividad.....	35
4.6.2.6. Evaluación del efecto del filtro .....	36

4.7. Estudio de perfil de Disolución .....	37
5. Resultados y análisis de resultados .....	42
5.1. Control de calidad. Valoración .....	42
5.2. Validación del sistema. Linealidad y precisión .....	43
5.3. Validación del método .....	45
5.3.1. Linealidad, precisión y exactitud.....	45
5.3.2. Estabilidad.....	49
5.3.3. Selectividad.....	49
5.3.4. Evaluación de la influencia del filtro .....	53
5.4. Disolución.....	54
5.4.1. Perfiles de disolución en medio HCl 0.1 N pH 1.2.....	54
5.4.2. Perfiles de disolución en medio acetatos 0.05 M pH 4.5.....	55
5.4.3. Perfiles de disolución en medio fosfatos 0.05 M pH 6.8.....	57
5.4.4. Modelo dependiente. Ajuste al mejor modelo .....	60
6. Conclusiones .....	64
7. Bibliografía.....	65
8. Apéndice.....	68

## Índice de tablas

Tabla 1. Expectativa de correlación in vitro/in vivo para productos de liberación inmediata de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.....	5
Tabla 2. Ingredientes activos elegibles para la bioexención de acuerdo a la FDA .....	7
Tabla 3. Ingredientes activos elegibles para la bioexención de acuerdo a la OMS .....	10
Tabla 4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico y de Disposición de Fármacos .....	12
Tabla 5. Modelos cinéticos de disolución .....	16
Tabla 6. Solubilidad del ketorolaco en diferentes pHs.....	17
Tabla 7. Curva de calibración.....	29
Tabla 8. Valoración de los productos de estudio.....	42
Tabla 9. Resultados de la validación del sistema a pH 1.2 .....	43
Tabla 10. Resultados de la validación del sistema a pH 4.5 .....	43
Tabla 11. Resultados de la validación del sistema a pH 6.8 .....	44
Tabla 12. Validación del método Ketorolaco BEST GI a pH 1.2.....	45
Tabla 13. Validación del método Torkol a pH 1.2.....	46
Tabla 14. Validación del método Ketorolaco BEST GI a pH 4.5.....	46
Tabla 15. Validación del método Torkol a pH 4.5.....	47
Tabla 16. Validación del método Ketorolaco BEST GI a pH 6.8.....	47
Tabla 17. Validación del método Torkol a pH 6.8.....	48
Tabla 18. Estabilidad del Ketorolaco .....	49
Tabla 19. Longitud de onda de máxima absorbancia del Dolac® y Mavidol a pH: 1.2, 4.5 y 6.8 en comparación con el estándar de ketorolaco .....	50
Tabla 20. Evaluación de la influencia del filtro.....	53

Tabla 21. Perfiles de disolución de los productos en estudio a pH 1.2 .....	54
Tabla 22. Perfiles de disolución de los productos en estudio a pH 4.5 .....	56
Tabla 23. Perfiles de disolución de los productos en estudio a pH 6.8 .....	57
Tabla 24. Ajuste a los modelos cinéticos de 1er orden y Weibull.....	60
Tabla 25. Mejor estimación .....	61
Tabla 26. Validación del método, reproducibilidad, Ketorolaco BEST GI.....	68
Tabla 27. Validación del método, reproducibilidad, Torkol .....	68
Tabla 28. Ketorolaco BEST GI en medio HCl 0.1 N, pH 1.2.....	69
Tabla 29. Dolac ® en medio HCl 0.1 N, pH 1.2.....	69
Tabla 30. Mavidol en medio HCl 0.1 N, pH 1.2 .....	70
Tabla 31. Torkol en medio HCl 0.1 N, pH 1.2.....	70
Tabla 32. Rolodiquim en medio HCl 0.1 N, pH 1.2.....	70
Tabla33. Ketorolaco BEST GI a pH 4.5.....	71
Tabla 34. Dolac ® a pH 4.5.....	71
Tabla 35. Mavidol a pH 4.5.....	71
Tabla 36. Rolodiquim a pH 4.5.....	72
Tabla 37. Torkol a pH 4.5.....	72
Tabla 38. Ketorolaco BEST GI a pH 6.8.....	72
Tabla 39. Dolac ® a pH 6.8.....	73
Tabla 40. Mavidol a pH 6.8.....	73
Tabla 41. Torkol a pH 6.8.....	73
Tabla 42. Rolodiquim a pH 6.8.....	74

## Índice de figuras y gráficas

Figura 1. Espectros de absorción en medio HCl 0.1 N, 2 µg/mL.....	50
Figura 2. Espectros de absorción en medio HCl 0.1 N, 14 µg/mL.....	50
Figura 3. Espectros de absorción en medio de acetatos, 2 µg/mL.....	51
Figura 4. Espectros de absorción en medio de acetatos, 14 µg/mL.....	51
Figura 5. Espectros en medio de fosfatos, 2 µg/mL .....	51
Figura 6. Espectros en medio de fosfatos, 14 µg/mL .....	52
Gráfica 1. Perfiles de disolución de los productos de estudio a pH 1.2.....	55
Gráfica 2. Perfiles de disolución de los productos de estudio a pH 4.5.....	56
Gráfica 3. Perfiles de disolución de los productos de estudio a pH 6.8.....	58
Gráfica 4. Ajuste del perfil de disolución del Ketorolaco BEST a pH 1.2 a la cinética de 1er orden.....	61
Gráfica 5. Ajuste del perfil de disolución del Ketorolaco BEST a pH 4.5 al modelo de Weibull.....	62
Gráfica 6. Ajuste del perfil de disolución del Ketorolaco BEST a pH 6.8 al modelo de Weibull.....	62
Gráfica 7. Ajuste del perfil de disolución del DOLAC ® a pH 1.2 al modelo de Weibull .....	62
Gráfica 8. Ajuste del perfil de disolución del Mavidol a pH 1.2 al modelo de Weibull .....	63

**Siglas, abreviaturas y símbolos.**

ABS	Absorbancia
b	Ordenada al origen de la recta
CV	Coefficiente de variación
DE	Desviación estándar
ERDR	Error relativo debido a la regresión
FDA	Food & Drug Administration. Administración de alimentos y fármacos de Estados Unidos de América
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
g	Gramos
GI	Genérico intercambiable
HCl	Ácido clorhídrico
HHS	Health Department & Human Services. Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos de América
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
IV/IV	In vitro/ in vivo
$\lambda$	Longitud de onda
$\lambda_{\text{máx}}$	Longitud de onda de máxima absorbancia
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
$\mu\text{m}$	Micrometros
M	Molar
m	Pendiente de la recta
NaOH	Hidróxido de sodio
N	Normal
OMS	Organización Mundial de la Salud
pka	Logaritmo negativo de la constante de disociación ácida.
$r^2$	Coefficiente de correlación
rpm	Revoluciones por minuto
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico
S y/x	Desviación estándar de la regresión
USP	Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica

## INTRODUCCIÓN

Las pruebas de bioequivalencia son aceptadas hoy, como un estándar para establecer la aprobación de cambios mayores en el proceso de manufactura y, particularmente para aprobar los productos genéricos. Durante los pasados 25 años, esta prueba ha sido basada en la medición de los niveles en plasma y la equivalencia de estos niveles respecto a aquellos del producto de referencia. Mientras que el estudio in vivo de bioequivalencia ha sido el estándar aceptado, un nuevo estándar, aplicable a un número significativo de medicamentos, ha sido aprobado por la FDA. Este estándar se basa en asegurar que la absorción de los medicamentos comparados es similar, y esta fundamentado en el proceso que controla la absorción.

Para cualquier medicamento administrado oralmente, los parámetros fundamentales que controlan la velocidad y el grado de absorción de los fármacos son: la solubilidad acuosa y la permeabilidad en el tracto gastrointestinal, por ello el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) clasifica los fármacos dentro de cuatro clases dependiendo de su solubilidad y permeabilidad. El SCB ha sido una guía útil para reconocer cuando y como las pruebas de disolución pueden ayudar en el diseño y la evaluación de formas farmacéuticas orales, y para definir cuales pruebas son las más adecuadas para asegurar la bioequivalencia in vivo. La FDA ha implementado recientemente el SCB para permitir la exención de las pruebas in vivo de biodisponibilidad y bioequivalencia para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata que contengan fármacos clase 1 (alta solubilidad, alta permeabilidad). Se ha propuesto también la exención de los fármacos clase 3. Dichas excenciones tienen el potencial para disminuir el costo y mejorar la calidad de los medicamentos. <sup>(14)</sup>

---

---

El ketorolaco es un analgésico, antiinflamatorio no esterooidal muy empleado en México, su actividad analgésica es mayor que la antiinflamatoria, no genera tolerancia ni dependencia sin embargo su dosificación en Estados Unidos se ha limitado por los efectos adversos que produce.

En este trabajo se evaluó el perfil de disolución de medicamentos conteniendo ketorolaco en tres medios de disolución, de pHs 1.2, 4.5 y 6.8, para determinar si son de rápida disolución, más del 85% disuelto en 30 minutos.

## 2. GENERALIDADES

### 2.1. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico es un sistema científico para clasificar una sustancia farmacológica de acuerdo a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Cuando se combinan con las características de disolución in vitro del producto farmacéutico, el SCB toma en cuenta tres factores: la solubilidad, la permeabilidad intestinal, y la velocidad de disolución, los cuales gobiernan la velocidad y el grado de la absorción a partir de la forma farmacéutica oral. De acuerdo con el SCB, los fármacos se clasifican como sigue:

- Clase 1: Alta solubilidad-Alta permeabilidad
- Clase 2: Baja solubilidad-Alta permeabilidad
- Clase 3: Alta solubilidad-Baja permeabilidad
- Clase 4: Baja solubilidad-Baja permeabilidad <sup>(1, 10)</sup>

#### 2.1.1. Correlación in vitro/in vivo para medicamentos de liberación inmediata de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

**Clase 1.** Fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad. Los fármacos de este grupo se absorben bien (su biodisponibilidad sistémica será menor debido al efecto de la extracción de primer paso/ metabolismo) y el paso limitante de la velocidad de absorción del fármaco será la disolución del fármaco o el vaciado gástrico si la disolución es muy rápida. En este caso el perfil de disolución debe estar bien definido y ser reproducible para asegurar la biodisponibilidad. Para formas farmacéuticas de liberación rápida que se disuelven muy rápidamente la absorción estará controlada por la velocidad de vaciado gástrico y no se espera correlación con la velocidad de disolución. En el estado de ayuno la velocidad de vaciado gástrico es dependiente del volumen y de la fase de motilidad con un tiempo de vaciado gástrico medio de entre 5 y 22 minutos, y un promedio total de

---

---

12 y 22 minutos, para volúmenes administrados de 50 y 200 mL respectivamente. Esto sugiere que la especificación de la disolución para formas farmacéuticas de rápida liberación de 85% disuelto en menos de 30 minutos puede asegurar bioequivalencia. <sup>(1)</sup>

**Clase 2.** Fármacos de baja solubilidad-alta permeabilidad. La disolución del fármaco in vivo es el paso que controla la velocidad de absorción, la absorción, generalmente es más lenta que para los fármacos de clase 1. Mientras que el contenido luminal intestinal y la membrana intestinal cambian a lo largo del intestino, y mucho más del intestino está expuesto al fármaco, el perfil de disolución determinará el perfil de concentración a lo largo del intestino por un período mucho mayor y la absorción ocurrirá durante un período más extenso de tiempo. Consecuentemente, el perfil de disolución deberá estar determinado por al menos 4-6 puntos en el tiempo y por al menos 85% de la disolución en varios pHs fisiológicos. Adicionalmente, las condiciones del medio deben reflejar la situación in vivo, la adición de tensoactivos debe ser considerada. Los fármacos de esta clase tendrán una absorción variable debido a las diferentes formulaciones y las variables in vivo que puedan influir el perfil de disolución. Los medios de disolución y los métodos que reflejan el proceso in vivo de control son particularmente importantes en este caso si se esperan buenas correlaciones in vitro/in vivo. <sup>(1)</sup>

**Clase 3.** Fármacos de alta solubilidad-baja permeabilidad. Para este grupo de fármacos, la permeabilidad es el paso que controla la velocidad de la absorción. La velocidad y el grado de absorción del fármaco puede ser altamente variable, pero si la disolución es muy rápida (85 % disuelto en menos de 15 minutos), esta variación será debida a las variables de: tránsito gastrointestinal, el contenido luminal, y permeabilidad de la membrana y no por los factores de la forma farmacéutica. <sup>(1)</sup>

**Clase 4.** Fármacos de baja solubilidad-baja permeabilidad. Esta clase de fármacos presentan problemas significativos para la efectiva liberación oral. <sup>(1)</sup>

---

---

En la tabla 1 se presenta la relación entre el SCB y la posibilidad de encontrar una correlación in vitro/ in vivo.

Tabla 1. Expectativa de correlación in vitro/in vivo para productos de liberación inmediata de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica <sup>(1)</sup>

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Expectativa de presentar correlación IV/IV (in vitro/ in vivo)
I	Alta	Alta	Sí la disolución es más lenta que el vaciado gástrico existirá correlación IV/IV, de otro modo la correlación será limitada o no habrá.
II	Baja	Alta	Correlación IVIV esperada sí la velocidad de disolución es similar a la velocidad de disolución in vivo, a menos que la dosis sea muy alta.
III	Alta	Baja	La absorción (permeabilidad) es la determinante de la velocidad, la correlación será limitada o no existirá.
IV	Baja	Baja	Limitada o no correlación IV/IV

## 2.2. BIOEXENCIÓN

La bioexención significa que se puede eximir al medicamento de los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia. En lugar de realizar un estudio in vivo costoso y que consume tiempo, se puede adoptar una prueba de disolución para tomar la decisión de sí dos medicamentos son equivalentes. <sup>(3)</sup>

La FDA publicó una guía para la industria sobre exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata basada en el SCB en Agosto del 2000. Esta guía indica que los promotores pueden pedir bioexenciones para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata que contengan fármacos clase 1 y que además muestren una rápida disolución in vitro. <sup>(30)</sup>

En el 2006 la OMS publicó guías (Anexo 7 y 8) <sup>(2,3)</sup> en las cuales se establecen los lineamientos así como las pruebas a realizar (disolución o bioequivalencia) para

los medicamentos incluidos en Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS. En el anexo 8 también se establecen los criterios para la otorgación de la bioexención

En las siguientes secciones se presentará de forma resumida los criterios utilizados por la FDA y por la OMS para la bioexención.

### **2.2.1. CRITERIOS DE LA FDA PARA EL PROCEDIMIENTO DE BIOEXENCIÓN DE ACUERDO AL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO**

La FDA considera los siguientes criterios para definir alta solubilidad, alta permeabilidad y rápida disolución:

- **Solubilidad**

Un fármaco se considera altamente soluble cuando la dosis más alta es soluble en 250 mL o menos del medio acuoso dentro del intervalo de pH de 1-7.5. El volumen estimado de 250 mL es derivado de los protocolos de los estudios de bioequivalencia que establecen la administración de un medicamento en voluntarios en estado de ayuno con un vaso de agua.

- **Permeabilidad**

Un fármaco es altamente permeable cuando el grado de absorción en humanos es de 90% o mayor, basado en la determinación del balance de masa en comparación con una dosis intravenosa de referencia.

- **Disolución**

Un medicamento de liberación inmediata se considera de rápida disolución cuando no menos del 85 % de la cantidad indicada en la etiqueta del medicamento se disuelve en 30 minutos, usando el aparato de la USP 1 a 100 rpm (ó el aparato 2 a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: 1) HCl 0.1 N ó en fluido gástrico simulado de la USP sin enzimas, 2) en buffer de

pH 4.5; y 3) en buffer de pH 6.8 ó en fluido intestinal simulado USP sin enzimas.  
(10)

**2.2.1.1. Medicamentos susceptibles al proceso de bioexención**

En la tabla 2 se presenta de forma condensada los fármacos que son elegibles para el procedimiento de bioexención de acuerdo al criterio de la FDA:

Tabla 2. Ingredientes activos elegibles para la bioexención de acuerdo a la FDA <sup>(3)</sup>

<b>CLASE I</b> Alta permeabilidad Alta solubilidad  Elegibles	<b>CLASE II</b> Alta permeabilidad Baja solubilidad  No elegibles
<b>CLASE III</b> Baja permeabilidad Alta solubilidad  No elegibles	<b>CLASE IV</b> Baja permeabilidad Baja solubilidad  No elegibles

Para ser considerado bioequivalente de acuerdo al procedimiento de bioexención de la FDA, un producto farmacéutico:

- ✓ Debe contener un ingrediente activo farmacéutico clase 1.
- ✓ Debe ser de rápida disolución, debe liberar al menos 85% de su contenido en 30 minutos en tres medios diferentes a 37° C <sup>(3,10)</sup>

Casos en los que no es aplicable la bioexención:

- ✓ Cuando el medicamento contiene excipientes que pueden influenciar la absorción del ingrediente activo farmacéutico. Algunos excipientes, que se sabe pueden causar bioinequivalencia, la cual no puede ser determinada mediante la prueba de disolución son: surfactantes, manitol, sorbitol. <sup>(2)</sup>
- ✓ Sí el medicamento contiene un ingrediente activo farmacéutico con un estrecho intervalo terapéutico. Por ejemplo: digoxina, litio, fenitoína, warfarina.

- ✓ Sí está designado para absorberse en la cavidad oral, tal es el caso de las tabletas bucales o sublinguales. <sup>(3, 10)</sup>

## **2.2.2. CRITERIOS DE LA OMS PARA LA BIOEXENCIÓN DE ACUERDO AL SCB**

El criterio para el procedimiento de bioexención de la FDA ha sido considerado conservador. La OMS realizó una revisión de la evidencia científica que sugiere la bioexención a otras clases del SCB. En la sección 2.2.2.1 se presenta el fundamento para modificar los límites de solubilidad y permeabilidad que ha impuesto la FDA.

### **2.2.2.1. Potencial de extender el campo de aplicación de la bioexención**

#### **Redefinición de los límites de solubilidad**

El rango de pH de 1.0-7.5 para los estudios de solubilidad es un requerimiento riguroso. En condiciones de ayuno, el rango de pH en el tracto gastrointestinal varía desde 1.4 a 2.1 en el estómago, 4.9 a 6.4 en el duodeno, 4.4 a 6.6 en el yeyuno, y 6.5 a 7.4 en el ileon. En general tarda aproximadamente 85 minutos para que el fármaco llegue al ileon. Al tiempo que el fármaco alcanza el ileon, la disolución del medicamento es casi completa si cumple con el criterio de rápida disolución, no menos de 85% disuelto en 30 minutos. Por lo cual parece razonable redefinir el límite del rango de pH de la clasificación de solubilidad del SCB desde 1.0-7.5 a 1.0-6.8, en concordancia con los valores de pH de las soluciones amortiguadoras empleadas en disolución, que son de pH 1.0, 4.5 y 6.8. También se han considerado factores como el volumen de dosis de 250 mL empleado en la clasificación de solubilidad y la composición del medio de disolución. Sin embargo, debido a la gran variabilidad del volumen del intestino delgado, una apropiada, definición del límite del volumen de solubilidad es difícil de establecer. La clasificación de solubilidad se basa en la propiedad de los fármacos para disolverse en soluciones amortiguadoras acuosas ordinarias. Un

---

---

factor que influencia la solubilidad in vivo son las sales biliares, las cuales están presentes en el intestino delgado, incluso en condiciones de ayuno.

La solubilidad intestinal es quizás la solubilidad más importante porque esta es la región donde se absorben la mayoría de los fármacos. Muchos fármacos ácidos cuya solubilidad es baja a pH bajo se absorben bien. <sup>(30)</sup>

### **Redefinición de los límites de la permeabilidad**

Bajo la clasificación actual de la SCB, un fármaco se considera de alta permeabilidad cuando la fracción de dosis absorbida es igual o mayor que el 90%. El criterio de 90% para la fracción de dosis absorbida puede ser considerado conservador porque la fracción de dosis determinada experimentalmente parece ser menor al 90% para muchos fármacos que son considerados, generalmente, como bien absorbidos o completamente absorbidos. <sup>(30)</sup>

### **2.2.2.2. Criterios para el procedimiento de bioexención**

Con base en lo anteriormente mencionado, los criterios de alta solubilidad y permeabilidad son:

- Alta solubilidad

Cuando un ingrediente activo farmacéutico muestre una relación dosis/solubilidad de 250 mL o menos a 37° C dentro del intervalo de pH de 1.2-6.8, se puede clasificar como altamente soluble. La dosis que debe ser usada para el cálculo es la dosis más alta indicada en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS.

La disminución del pH de 7.5 establecido en las guías de la FDA a 6.8 refleja la necesidad de disolver el fármaco antes de que llegue al yeyuno-medio para asegurar la absorción en el tracto gastrointestinal. <sup>(3)</sup>

- Alta permeabilidad

Cuando un ingrediente activo farmacéutico se absorbe en un 85% o más, es considerado altamente permeable. El criterio de permeabilidad fue disminuido de 90% establecido en la guía de la FDA a 85%. <sup>(3)</sup>

La OMS especifica que:

Estos nuevos requerimientos permiten que los medicamentos conteniendo ingredientes activos farmacéuticos de clase III puedan ser considerados candidatos para bioexención, bajo la aplicación de un criterio de disolución más estricto.

Así mismo los medicamentos que contienen ingredientes activos farmacéuticos de la clase II que son ácidos débiles y que tienen una relación dosis: solubilidad de 250 mL o menos a pH 6.8 pueden ser elegibles para la bioexención, demostrando que se disuelven rápidamente a pH 6.8 y similarmente al producto de referencia a pH 1.2 y 4.5. <sup>(3)</sup>

En la tabla 3 se muestran los criterios establecidos por la OMS para la bioexención:

Tabla 3. Ingredientes activos elegibles para la bioexención de acuerdo a la OMS

85% abs →	<p><b>CLASE I</b> Alta permeabilidad Alta solubilidad</p> <p><b>Elegibles</b></p>	<p><b>CLASE II</b> Alta permeabilidad Baja solubilidad</p> <p><b>Elegibles</b> Únicamente sí la relación D:S en 250 mL o menor a pH 6.8</p>
	<p><b>CLASE III</b> Baja permeabilidad Alta solubilidad</p> <p><b>Elegibles</b> si son de muy rápida disolución</p>	<p><b>CLASE IV</b> Baja permeabilidad Baja solubilidad</p> <p><b>No elegibles</b></p>

- Requerimientos de disolución para el medicamento:

Disolución muy rápida (liberación de > 85% de la cantidad indicada en el marbete del fármaco en 15 minutos) en medios acuosos a pH 1.2, 4.5 y 6.8, a una velocidad de agitación de 75 rpm con el aparato de paletas o 100 rpm en el aparato de canastillas (aplica a los productos farmacéuticos que contienen ingredientes activos farmacéuticos clase III) <sup>(3)</sup>

Rápida disolución (liberación de > 85% de la cantidad de fármaco indicada en el marbete en 30 minutos) en medios acuosos a pH 1.2, 4.5 y 6.8, a una velocidad de agitación de 75 rpm en el aparato de paletas o 100 rpm en el aparato de canastillas (aplica a los medicamentos que contengan ingredientes activos clase I y/o clase II que son ácidos débiles y cumplen con el requerimiento dosis: solubilidad de 250 mL a pH 6.8). <sup>(3)</sup>

Casos en los que no es aplicable la bioexención:

Para medicamentos orales de liberación inmediata con acción sistémica es necesario realizar la prueba de bioequivalencia de acuerdo al siguiente criterio:

- ✓ sí el medicamento es de estrecho intervalo terapéutico;
- ✓ existe evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad o bioinequivalencia relacionada con el ingrediente activo o la formulación (que no se relacionan con problemas de disolución);
- ✓ existe evidencia científica que sugiere que los polimorfos del principio activo, los excipientes y/o el proceso de manufactura pueden afectar la bioequivalencia. <sup>(2)</sup>

### **2.3. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO Y DE DISPOSICIÓN DE FÁRMACOS**

El sistema de clasificación BDDCS, por sus siglas en inglés, Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System, se fundamenta en la solubilidad y el grado

---

---

de metabolismo de un fármaco. Los autores sugieren que sería más útil reemplazar el criterio de permeabilidad con la principal ruta de eliminación del fármaco como una parte ó en lugar del criterio de permeabilidad, actualmente usado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, lo cual aumentaría el número de fármacos clase 1 que serían elegibles para la bioexención.

Como se observa en la tabla 4, los compuestos clase 1 serían designados como de alta solubilidad y extenso metabolismo. La exención de los estudios de bioequivalencia de los fármacos clase 1, requerirían rápida disolución. Los compuestos clase 2 serían designados como de baja solubilidad y extenso metabolismo; los fármacos clase 3 serían designados como de alta solubilidad y pobre metabolismo; los fármacos clase 4 se designarían como de baja solubilidad y pobre metabolismo.

Tabla 4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y de Disposición de Fármacos

	Alta solubilidad	Baja solubilidad
Metabolismo extenso	<b>Clase 1</b> Alta solubilidad Metabolismo extenso  Rápida disolución y >70% Metabolismo para bioexención	<b>Clase 2</b> Baja solubilidad Metabolismo extenso
Metabolismo pobre	<b>Clase 3</b> Alta solubilidad Metabolismo pobre	<b>Clase 4</b> Baja solubilidad Pobre metabolismo

Se propone que el criterio inicial para la bioexención sea para fármacos de alta solubilidad, rápida disolución (como para el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, conservando el requerimiento de pH 1-7.5) y más del 70% de metabolismo del principio activo.

Los autores de este sistema sugieren que sería más sencillo y menos ambiguo determinar la clase de los fármacos tomando en cuenta el grado de metabolismo

en lugar de la permeabilidad (grado de absorción) usada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.

De acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico y de Disposición de Fármacos el ketorolaco entra en la clase 1. <sup>(23,27)</sup>

## **2.4. DISOLUCIÓN**

La disolución se define como el proceso por el cual una sustancia sólida entra en el seno de un disolvente para producir una solución homogénea <sup>(5)</sup>

### **2.4.1. Factores críticos en el proceso de disolución**

En la realización de una prueba de disolución existen factores que deben controlarse para tener resultados confiables, estos factores actúan incrementando ó disminuyendo la cantidad disuelta en el medio de disolución:

- ✓ Temperatura. La solubilidad es un fenómeno dependiente de la temperatura, su control cuidadoso durante el proceso de disolución es muy importante y debe mantenerse dentro de un intervalo de  $\pm 0.5^{\circ}$  C. Durante la disolución es importante que el nivel del baño este al mismo nivel que el medio de disolución contenido en los vasos, y los vasos deben taparse para evitar la evaporación. <sup>(5)</sup>
- ✓ Medio de disolución. La elección del medio apropiado para las pruebas de disolución depende ampliamente de la solubilidad del fármaco, así como de motivos económicos y prácticos. <sup>(5)</sup>
- ✓ Gases disueltos. Todos los líquidos están en equilibrio con el gas del medio ambiente que los rodea. A ciertas condiciones de presión y temperatura una porción del gas puede disolverse en el medio de disolución. Con la

agitación, este gas puede liberarse como burbujas de aire que alteran el patrón de flujo y las burbujas pueden interferir en la interfase sólido-líquido. En algunos medios, como el agua destilada, el contenido de gas disuelto puede también modificar el pH. <sup>(5)</sup>

- ✓ Composición del medio de disolución y pH. La velocidad de disolución puede verse influida por la composición del medio y el pH del mismo. Se ha encontrado que a pHs bajos la desintegración aumenta y por ende la velocidad de disolución. <sup>(5)</sup>
- ✓ Almacenamiento. En ocasiones se preparan cantidades grandes de medio de disolución para utilizarse posteriormente, se debe tener mucho cuidado de guardarlo en recipientes libres de iones pues estos pueden causar variaciones. Además es importante evitar cualquier evaporación que puede ser acompañada por cambios en el pH. <sup>(5)</sup>

### 2.4.2. Perfil de disolución

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. <sup>(18)</sup>

### 2.4.3. Comparación de los perfiles de disolución <sup>(9)</sup>

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo usando el método de modelo independiente o modelo dependiente.

#### **A)** Modelo independiente usando el enfoque del factor de similitud

Un enfoque simple es el que usa el factor de similitud ( $f_2$ ) para comparar los perfiles de disolución. Éste es una medición de la similitud del porcentaje (%) disuelto entre dos curvas. <sup>(9,18)</sup>

Procedimiento para determinar el factor de similitud:

---

---

- 1) Determinar el perfil de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno) el de prueba y el de referencia.
- 2) Usar los valores medios de disolución a cada intervalo de tiempo, calcular el factor de similitud de acuerdo a la siguiente ecuación:

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

Donde:

n= es el número de tiempos de muestreo

R<sub>t</sub>= es el porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia y

T<sub>t</sub>= es el porcentaje disuelto en el tiempo t del medicamento de prueba

- 3) Para considerar similares a dos curvas, el valor de f<sub>2</sub> debe ser cercano a 100. Generalmente, un valor superior a 50 (50-100) para f<sub>2</sub>, asegura la igualdad o equivalencia de dos curvas.

Únicamente se debe considerar una medición después del 85% disuelto para ambos productos.

El método de modelo independiente es el más adecuado para la comparación de perfiles de disolución cuando de 3 a 4 ó más puntos están disponibles. <sup>(9)</sup>

#### **B) Modelo independiente. Procedimiento del análisis multivariado**

Cuando el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en los diferentes tiempos de muestreo es mayor al 15%, el método de modelo independiente de múltiples varianzas es más adecuado para la comparación de perfiles de disolución. <sup>(9)</sup>

#### **C) Enfoque modelo dependiente**

Se han descrito muchos modelos matemáticos para ajustar los perfiles de disolución. Se debe seleccionar el modelo más apropiado para los perfiles de

---

---

disolución, un modelo con no más de tres parámetros (lineal, cuadrático, y Weibull).<sup>(9)</sup>

En la siguiente tabla se presentan las ecuaciones de los modelos cinéticos a los cuales se pueden ajustar los perfiles de disolución:<sup>(11)</sup>

Tabla 5. Modelos cinéticos de disolución

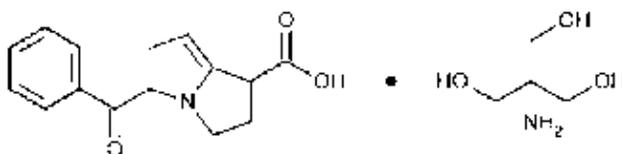
Modelo	Ecuación	Aplicación
Orden cero	$\% Q = k_0 \cdot t$ %Q= porcentaje de fármaco disuelto	Se puede utilizar para formas de dosificación que no se desintegren y bajo la hipótesis que la superficie permanece constante durante la liberación del fármaco.
Primer orden	$\% Q = 100(1 - e^{-kt})$	La liberación del fármaco es proporcional a la cantidad de fármaco que permanece en la forma de dosificación. La velocidad de liberación disminuye con el tiempo.
Raíz cuadrada	$\% Q = k_H \cdot t^{0.5}$	Es un modelo de liberación controlada por difusión desde matrices homogéneas y matrices granulares. En este modelo el parámetro más importante es el tiempo.
Raíz cúbica	$1 - (1 - F)^{1/3} = k_{hc} \cdot t$ F= fracción de fármaco liberado	La ley de la raíz cúbica describe la liberación del fármaco de un sistema donde existe un cambio en el área superficial y el diámetro de las partículas de la tableta.
Weibull	$\% Q = 100[1 - e^{-(t-t_0/\beta)^\alpha}]$	Este modelo describe curvas de disolución de tipo exponencial y de formas sigmoidales. Sus dos parámetros son: = que es el factor de escala del proceso y = caracteriza la forma de la curva: =1 exponencial, >1 sigmoidea con curvatura superior, <1 parabólica con una pendiente exponencial mayor y posteriormente consistente con la exponencial.

## 2.5. MONOGRAFÍA DEL KETOROLACO TROMETAMINA

**Nombre químico:** Ácido (±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizino-1-carboxílico compuesto con 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (1:1) <sup>(17,22)</sup>

**Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>) <sup>(17,24)</sup>

**Estructura molecular:** <sup>(13)</sup>



**Peso molecular:** 376.40 <sup>(17,22)</sup>

**pKa=** 3.5 <sup>(28)</sup>

**Propiedades fisicoquímicas:** El ketorolaco trometamina es un polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua y en metanol; poco soluble en etanol. El pH de una solución acuosa al 1% oscila entre 5.7 y 6.7. <sup>(17)</sup>

Aunque de acuerdo al SCB se considera al ketorolaco altamente soluble en el intervalo de pH de 1.2 a 7.5, se ha reportado que al ser un ácido débil su solubilidad aumenta al aumentar el pH, como se muestra en la tabla 6: <sup>(28)</sup>

Tabla 6. Solubilidad del ketorolaco en diferentes pHs

Dosis mayor (mg)	Dosis relativa Solubilidad en:		Equilibrio de solubilidad (mg/mL)				Clasificación de solubilidad en 250 mL			
	250 mL	500 mL	pH 1.2	pH 5.0	FeSSIF (pH 5)	pH 7.4	pH 1.2	pH 5.0	FeSSIF (pH 5)	pH 7.4
20	0.08	0.04	0.11	5.74	15.6	>1.3	Alta	Alta	Alta	Alta

FeSSIF. Fluido intestinal simulado en condiciones de alimentación

**Clasificación Biofarmacéutica.** Clase 1. Alta solubilidad y alta permeabilidad <sup>(23)</sup>

### Propiedades farmacológicas

El ketorolaco inhibe la biosíntesis de prostaglandinas; posee actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica, su actividad analgésica sistémica es mucho mayor que la antiinflamatoria. A diferencia de los agonistas opioides, el ketorolaco no genera tolerancia, efectos de abstinencia ni depresión respiratoria. Posee también actividad antiinflamatoria si se aplica directamente en el ojo. Inhibe la agregación plaquetaria y puede incitar la formación de úlceras gástricas. <sup>(7,17)</sup>

### Mecanismo de acción

El ketorolaco inhibe la vía de la ciclooxigenasa, con inhibición de la síntesis de prostaglandinas, reduciendo el dolor y la inflamación. La inhibición que se presenta es de tipo reversible sobre la actividad de la ciclooxigenasa, la inhibición es de manera no selectiva a las isoformas de COX-1 y COX-2.

Las prostaglandinas causan vasodilatación y sensibilizan a los receptores de dolor a otros mediadores de la inflamación. Las prostaglandinas también están implicadas en el control central de la regulación de la temperatura y la sensación del dolor. <sup>(21)</sup>

### Farmacocinética y metabolismo

Existe poca información de la farmacocinética de este fármaco. Se ha reportado que la concentración plasmática máxima de ketorolaco se alcanza aproximadamente en 30 a 60 minutos. La absorción tras la administración intramuscular puede ser más lenta que tras la administración oral. La biodisponibilidad en promedio es de aproximadamente 100%. El ketorolaco se une en un 99% a las proteínas plasmáticas. No atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, pero sí la placenta; pequeñas cantidades del fármaco se distribuyen en la leche materna. La vida media de eliminación es de 4 a 6 h, si bien en ancianos es de 6 a 7 h y de 9 a 10 h en pacientes con daño renal. La principal vía metabólica es la glucuronidación; existe también cierta *p*-hidroxilación. Aproximadamente el 90% de la dosis se elimina por la orina como

---

---

fármaco inalterado y sus metabolitos conjugados e hidroxilados; el resto se excreta por las heces. (7, 17, 28)

### Aplicaciones terapéuticas

El ketorolaco administrado en la forma de sal trometamina se utiliza en el dolor posoperatorio en vez de los opioides y se administra por vía intramuscular u oral. Las dosis intramusculares son de 30 a 60 mg, las dosis intravenosas son 15 a 30 mg y las orales de 5 a 30 mg. El ketorolaco por vía oral se ha usado para combatir estados de dolor crónico, y en ellos al parecer es superior a la aspirina. La aplicación tópica (oftálmica) del ketorolaco está aprobada por la FDA para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional y la inflamación ocular postoperatoria después de la operación de cataratas. (7,17)

### Precauciones

El ketorolaco está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ácido acetil salicílico u otros AINES, antecedentes de asma, pólipos nasales, broncoespasmo o angioedema, antecedentes de úlcera péptica o hemorragia digestiva, en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y en los que presentan hipovolemia o deshidratación. No debe administrarse a pacientes con trastornos hemorrágicos o de coagulación, o en caso de hemorragia cerebrovascular o sospecha de ella. Está contraindicado como analgésico profiláctico antes de una intervención y para uso intraoperatorio debido a sus efectos inhibidores sobre las plaquetas; tampoco debe administrarse en el postoperatorio de intervenciones con elevado riesgo de hemorragia. (7,17)

## 2.6. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Validación de un método analítico es el proceso que permite demostrar que los resultados producidos son fiables y reproducibles, y que el método es adecuado para la aplicación sobre la que se emplea. Se trata de documentar la calidad del procedimiento analítico determinando sus características sobre la base de criterios tales como exactitud y precisión <sup>(12)</sup>

De acuerdo a la NOM-177-SSA-1998 el método analítico empleado para realizar el perfil de disolución debe cumplir con los siguientes parámetros: <sup>(18)</sup>

En la validación del **sistema**:

- ✓ Linealidad
- ✓ Precisión

En la validación del **método**:

- ✓ Linealidad.
- ✓ Exactitud.
- ✓ Precisión.
  - Repetibilidad.
  - Reproducibilidad.
- ✓ Estabilidad de la muestra.
- ✓ Selectividad.

Definiciones: <sup>(18)</sup>

Linealidad. Capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra.

**Exactitud.** Concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.

**Precisión.** Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto.

**Repetibilidad.** Precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.

**Reproducibilidad.** Precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo, columnas o analistas.

**Estabilidad.** Propiedad del compuesto por analizar, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta su análisis.

**Selectividad.** Capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra.

### 3. OBJETIVOS

- ✓ Evaluar el perfil de disolución de medicamentos cuyo principio activo es el ketorolaco trometamina en tres pHs.
- ✓ Determinar si es posible exentar de los estudios de bioequivalencia a medicamentos sólidos orales de liberación inmediata que tengan como principio activo el ketorolaco

## 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 4.1. Productos empleados

- ✓ Dolac ®. SYNTEX. Tabletas. Ketorolaco trometamina 10 mg. Producto innovador. Lote X46872. Caducidad: 1 de Noviembre del 2009.
- ✓ Ketorolaco GI. Laboratorios BEST. Tabletas. Ketorolaco trometamina 10 mg. Lote 070850. Caducidad: Agosto del 2009
- ✓ Mavidol. Productos MAVI, S.A. de C.V. Tabletas. Ketorolaco trometamina 10 mg. Lote 7H548. Caducidad: 24 de Agosto del 2010.
- ✓ Rolodiquim. Hecho por Química y Farmacia. Tabletas. Ketorolaco trometamina 10 mg. Lote IPP-058-06. Caducidad: Abril del 2008
- ✓ Torkol ® SANDOZ. Novartis Farmacéutica. Tabletas. Ketorolaco trometamina 10 mg. Lote N0009. Caducidad: Abril del 2009.

### 4.2. Reactivos

- Naproxeno sustancia de referencia. Vetrana. Sigma Aldrich. Lote 4314 x.
- Ketorolaco trometamina, estándar secundario. Productos MAVI.
- Acetato de sodio trihidratado, cristal. JT Baker. Lote C17C06
- Ácido acético glacial. JT Baker. Lote Y45C60
- Ácido clorhídrico concentrado. JT Baker. Lote E37C30
- Hidróxido de sodio perlas. JT Baker. Lote A38C62
- Fosfato monobásico de potasio, cristal. JT Baker. Lote E35C09
- Metanol HPLC. JT Baker. Lote E12C13

### 4.3. Material y equipo

- Matraces volumétricos de: 10, 50, 100, 250 y 1000 mL
- Probeta de vidrio de 250 mL
- Tubos de ensayo de 13X100 mm
- Vaso de precipitados de 50 mL
- Probeta de plástico de 1000 mL
- Espátula
- Filtros de teflón de 35  $\mu\text{m}$ . Lote de producción 10511B. Lote de material 133168
- Balanza analítica Sartorius A210P
- Centrífuga Eppendorf 5416
- Cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AT
- Columna Nova-Pak  $\text{\textcircled{R}}$  C18 4 $\mu\text{m}$ . Dimensiones: 3.9x150 mm
- Cronómetro
- Termómetro de líquido en vidrio
- Disolutor Vankel 7000
- Espectrofotómetro UV- 1601 Shimadzu
- Pipetas automáticas de 1000 y 5000  $\mu\text{L}$
- Potenciómetro thermoorion 410 A Plus
- Sonicator Transsonic 700/H
- Vortex Genie 2 Scientific Industries

#### 4.4. Control de calidad. Valoración <sup>(24)</sup>

##### Condiciones cromatográficas

- Columna: Nova-pak ® C 18, 4  $\mu$ m, 3.9x150 mm
- Fase móvil: Metanol, agua, ácido acético glacial (55:44:1)
- Velocidad de flujo: 1.2 mL/min
- Detección: UV,  $\lambda$ = 254 nm
- Estándar interno: Naproxeno

##### Preparación de la muestra:

- 1) Transferir 5 tabletas del producto a un matraz de 250 mL para obtener una solución de concentración de 0.2 mg/mL
- 2) Añadir 25 mL de agua y sonicar hasta que las tabletas se desintegren
- 3) Añadir 100 mL de metanol y sonicar durante 10 min.
- 4) Enfriar a temperatura ambiente y llevar a volumen con metanol, mezclar
- 5) Centrifugar
- 6) Transferir 5 mL del sobrenadante y 5 mL de la solución de estándar interno (concentración 0.3 mg/mL) a un matraz de 50 mL
- 7) Llevar a volumen con metanol-agua (1:1)
- 8) Mezclar y proteger de la luz

##### Estándar interno. Solución de naproxeno en metanol

Método de preparación:

Pesar 15 mg de Naproxeno estándar, transferirlos a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con metanol para obtener una solución de concentración de 0.3 mg/mL

### Solución de estándar de Ketorolaco trometamina en metanol

Método de preparación:

Pesar 12 mg de estándar de ketorolaco trometamina, transferirlos a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con metanol. Proteger la solución de la luz. Solución de concentración 0.24 mg/mL.

### Estándar

Método de preparación:

Transferir 5 mL de la solución de estándar interno (0.3 mg/mL) y 5 mL de la solución de estándar de Ketorolaco trometamina (0.24 mg/mL) a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar a volumen con metanol-agua (1:1). Mezclar y proteger de la luz.

### Cálculo del contenido de ketorolaco

- Cantidad de ketorolaco en mg por tableta:

$$\frac{0.24 \text{ mg}_{\text{Ketorolaco estándar}}}{\text{mL}} * \frac{250 \text{ mL}}{5 \text{ tabletas}} * \frac{(\text{Área}_{\text{Ketorolaco producto}}/\text{Área}_{\text{Estándar int.}})}{(\text{Área}_{\text{Ketorolaco estándar}}/\text{Área}_{\text{Estándar int.}})}$$

- Porcentaje de ketorolaco:

$$\frac{\text{Cantidad}_{\text{Ketorolaco producto}} (\text{mg})}{\text{Cantidad}_{\text{ketorolaco}} \text{ indicada en el marbete} (\text{mg})} * 100$$

Cantidad de ketorolaco trometamina indicada en el marbete= 10 mg

### Criterio de aceptación

El porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites Farmacopéicos .<sup>(18)</sup>

---

---

Límite Farmacopéico: las tabletas de ketorolaco trometamina contienen no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad de ketorolaco trometamina indicada en el marbete. <sup>(24)</sup>

## ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN A DIFERENTES pHs

### 4.5. Preparación de medios de disolución

- ✓ Solución amortiguadora de ácido clorhídrico 0.1 N, pH 1.2

Depositar 8.5 mL de ácido clorhídrico concentrado en un matraz volumétrico de 1000 mL, llevar al aforo con agua destilada.

- ✓ Solución amortiguadora de acetatos 0.05 M, pH 4.5

Mezclar 2.99 g de acetato de sodio trihidratado y 1.66 mL de ácido acético glacial con 1000 mL de agua destilada para obtener una solución de pH  $4.5 \pm 0.05$ .

- ✓ Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M, pH 6.8

Colocar 6.8045 g de fosfato monobásico de potasio en un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver con 300 mL de agua destilada. Agregar 50 mL de solución de NaOH 0.5 M, mezclar y diluir con agua destilada. Verificar el pH y en caso necesario ajustar a pH 6.8.

### 4.6. Validación del método analítico para la cuantificar ketorolaco

#### 4.6.1. Validación del sistema

##### 4.6.1.1. Linealidad

Para comprobar la tendencia lineal del sistema se prepararon 3 curvas en cada medio de disolución (HCl 0.1N pH 1.2, acetatos 0.05 M pH 4.5, fosfatos 0.05 M, pH 6.8).

---

---

**Preparación de la curva de calibración**

- 1) Solución stock de ketorolaco trometamina de 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Pesar 10 mg del estándar de ketorolaco trometamina, transferir a un matraz aforado de 50 mL, aforar con el medio de disolución en estudio, agitar.

Nota. Para la preparación de la solución stock de ketorolaco en medio de disolución de pH 1.2 es necesario disolver el estándar en 5 mL de agua destilada antes de adicionar la solución de HCl 0.1 N para aforar.

- 2) A partir de la solución stock de ketorolaco trometamina de 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  preparar por triplicado las soluciones de concentración: 1, 2, 4, 6, 8 y 14  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla 7. Curva de calibración

Volumen de solución stock de 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( $\mu\text{L}$ )	A partir de otra solución de la curva, volumen ( $\mu\text{L}$ )	Aforo (mL)	Conc. ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
700	-	10	14
400	-	10	8
750	-	25	6
-	5000 (sol. de 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	10	4
1000	-	100	2
-	5000 (sol. de 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	10	1

Determinar la absorbancia de las soluciones preparadas a  $\lambda = 322 \text{ nm}$ , utilizando como blanco el medio de disolución con el que se prepararon las soluciones

Detalle del cálculo:

A partir de las absorbancias obtenidas se calcularon para cada curva los parámetros de: pendiente (m), ordenada al origen (b) y el coeficiente de correlación por mínimos cuadrados ; también se determinó la desviación estándar de la regresión (S y/x) y el error relativo debido a la regresión (ERDR).

- $S_{y/x}: \left( \frac{y^2 - (m^*_{yx}) - (b^*_{y})}{N-2} \right)^{1/2}$

Donde:

m= Pendiente

b= Ordenada al origen

x= Concentración

y= Absorbancia

N= Número de muestras

- ERDR (%):  $\frac{S_{y/x}}{\bar{y}} * 100$

En donde:

$\bar{y}$  = Promedio de la respuesta

### Criterio de aceptación

El coeficiente de la regresión debe ser mayor o igual que 0.99 y el error relativo debido a la regresión no debe ser mayor que el 2%.<sup>(18)</sup>

#### 4.6.1.2. Precisión

A partir de los datos de absorbancia de las curvas preparadas para determinar la linealidad del sistema se calculó el factor de respuesta. Con ello se determinó el coeficiente de variación para cada concentración.

Detalle del cálculo:

Factor de respuesta=  $\frac{ABS}{Concentración}$ .

Coeficiente de variación=  $\frac{DE}{\bar{X}} * 100$

Donde:

$\bar{X}$  = promedio

DE= desviación estándar

### **Criterio de aceptación**

El coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.<sup>(18)</sup>

## **4.6.2. Validación del método**

### **4.6.2.1. Linealidad**

Para comprobar la tendencia lineal del método se prepararon 3 curvas en cada medio de disolución (HCl 0.1N pH 1.2, Acetatos 0.05 M pH 4.5, Fosfatos 0.05 M, pH 6.8).

Preparación de la curva de calibración

- 1) Triturar 10 tabletas en un mortero, homogeneizar el polvo obtenido, pesar el equivalente a 10 mg de ketorolaco trometamina.
- 2) Transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con medio de disolución: HCl 0.1 N, acetatos o fosfatos; mezclar. Solución de concentración de 200 µg/mL
- 3) Filtrar la solución de 200 µg/mL a través de un filtro de membrana de 45 µm desechando la primera porción del filtrado
- 4) Preparar las soluciones de: 1, 2, 4, 6, 8 y 14 µg/mL empleando como solución stock el filtrado de la solución de 200 µg/mL, de acuerdo a la tabla 7.

- 5) Determinar la absorbancia de las soluciones preparadas a  $\lambda = 322 \text{ nm}$ , utilizando como blanco el medio de disolución con el que se prepararon las soluciones

Detalle del cálculo:

El error relativo debido a la regresión se calculó de igual forma que la descrita en la sección 4.6.1.1.

### **Criterio de aceptación**

El coeficiente de regresión de cada curva debe ser mayor o igual que 0.99 y el error relativo debido a la regresión no debe ser mayor que el 3%.<sup>(18)</sup>

### **4.6.2.2. Exactitud**

Para cada una de las concentraciones de las tres curvas empleadas para la validación del método, se determinó el valor promedio de la desviación estándar absoluta (DEA).

Detalle del cálculo:

- Concentración calculada:

De cada curva obtener la ecuación de la recta:

$$y = mx + b$$

Al despejar  $x$  y sustituir los valores de  $y$  (absorbancia),  $b$  (ordenada al origen) y  $m$  (pendiente); se obtiene:

---

---

$$x = \frac{y-b}{m} = \text{Concentración calculada } (\mu\text{g/mL})$$

- DEA:

$$\text{DEA (\%)}: \left| \frac{\text{Concentración nominal} - \text{Concentración calculada}}{\text{Concentración nominal}} \right| * 100$$

### **Criterio de aceptación**

El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más del 3% en cada concentración.  
(18)

### **4.6.2.3. Precisión**

#### **4.6.2.3.1. Repetibilidad**

Para cada una de las concentraciones calculadas de las curvas preparadas para la linealidad del método, se determinó el coeficiente de variación.

### **Criterio de aceptación**

El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.<sup>(18)</sup>

#### **4.6.2.3.2. Reproducibilidad**

Se evaluó el efecto de los eventos aleatorios de dos días distintos para lo cual se prepararon por triplicado las curvas de calibración en el rango de 1 a 14  $\mu\text{g/mL}$ .

---

---

Se determinó la concentración calculada al interpolar la absorbancia medida de las muestras en su respectiva curva y se calculó el coeficiente de variación de los datos obtenidos.

### Criterio de aceptación

El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%. <sup>(18)</sup>

#### 4.6.2.4. Estabilidad

Para determinar la estabilidad del ketorolaco en cada medio de disolución, empleando el estándar, se preparó una curva de calibración con soluciones de concentración de: 1, 2, 4, 6, 8 y 14 µg/mL. Las soluciones de 2 y 14 µg/mL se usaron como control bajo y alto, se midió su absorbancia a las: 0, 1, 2, 3 y 4 horas. Para calcular la concentración de las soluciones se interpoló la absorbancia en la curva y se determinó el promedio y la DEA %.

La preparación de la curva se realizó como se indica en la sección 4.6.1.1.

Detalle de cálculo:

$$\text{DEA (\%)}: \left| \frac{\text{Concentración}_{t=0} - \text{Concentración}_{\text{a cada tiempo de análisis}}}{\text{Concentración}_{t=0}} \right| * 100$$

### Criterio de aceptación

La muestra es estable sí la desviación estándar absoluta es menor o igual al 3%.

#### 4.6.2.5. Selectividad

Para evaluar la selectividad del método se prepararon soluciones de 2 y 14  $\mu\text{g/mL}$  del estándar de ketorolaco y de los productos Dolac  $\text{\textcircled{R}}$  y Mavidol. Se realizó un barrido en el espectrofotómetro en la región del UV de 200-400 nm.

La determinación de la selectividad se realizó en los 3 medios de disolución en estudio.

Preparación de las soluciones de 2  $\mu\text{g/mL}$  y 14  $\mu\text{g/mL}$  de estándar de ketorolaco de igual forma que la descrita en la sección 4.6.1.1.

Preparación de las soluciones de 2  $\mu\text{g/mL}$  y 14  $\mu\text{g/mL}$  del producto:

- 1) Triturar 10 tabletas en un mortero, pesar el equivalente a 10 mg de ketorolaco trometamina.
- 2) Transferir el polvo de la tableta a un matraz de 50 mL, aforar con medio de disolución: HCl 0.1N, acetatos o fosfatos; mezclar. Solución de 200  $\mu\text{g/mL}$
- 3) Filtrar la solución de 200  $\mu\text{g/mL}$  a través de un filtro de membrana de 45  $\mu\text{m}$  desechando la primera porción del filtrado
- 4) Preparar las soluciones de 2 y 14  $\mu\text{g/mL}$  siguiendo la metodología de la tabla 7 (sección 4.6.1.1.) empleando como solución stock el filtrado de la solución de 200  $\mu\text{g/mL}$ .

Realizar un barrido espectrofotométrico en el intervalo de 200-400 nm.

#### 4.6.2.6. Evaluación del efecto del filtro

Para evaluar el efecto del filtro de teflón que sería empleado en la disolución se prepararon soluciones de 2 y 14 µg/mL del estándar de ketorolaco trometamina en cada medio de disolución. Se midió la absorbancia de las soluciones sin filtrar.

El mismo filtro de teflón se empleó en siete ocasiones para filtrar la solución de 2 y 14 µg/mL. Después de cada ocasión se determinó la absorbancia de la solución.

La preparación de las soluciones de 2 y 14 µg/mL se realizó de acuerdo a la tabla 7, sección 4.6.1.1.

Detalle de cálculo:

$$\% \text{ Retenido} = 100\% - \left( \frac{100\%}{\text{ABS}_{\text{muestra sin filtrar}}} * \text{ABS}_{\text{promedio muestras filtradas}} \right)$$

#### Criterio de aceptación

La diferencia en la respuesta de las muestras no filtradas y filtradas no debe ser mayor al 2%.

#### 4.7. Estudio de perfil de disolución

##### Condiciones de la disolución

- ✓ Medios de disolución: solución de HCl 0.1 N de pH 1.2, solución amortiguadora de acetatos 0.05 M de pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M de pH 6.8.
- ✓ Aparato: 2
- ✓ Volumen del medio de disolución: 900 mL
- ✓ Temperatura del medio de disolución:  $37 \pm 0.5$  ° C
- ✓ Tiempos de muestreo: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos
- ✓ Velocidad de agitación: 50 rpm
- ✓ Método de análisis: espectrofotométrico a una longitud de onda de 322 nm.
- ✓ Volumen de muestra: 10 mL, sin reposición del medio de disolución

##### Procedimiento:

- 1) Preparar el medio de disolución y desgasificarlo.
- 2) Encender el disolutor y el termocirculador. Ajustar la velocidad de agitación de los vástagos a 50 rpm y la temperatura a 37° C.
- 3) Colocar los vasos del disolutor vacíos en su respectiva posición y sujetarlos con los seguros de retención.
- 4) Colocar las paletas, bajar el cabezal del disolutor y bajar las paletas hasta que toquen el fondo de los vasos, subir el cabezal y colocar el medidor de altura para paletas.
- 5) Llenar cada vaso con 900 mL de medio de disolución, colocar el seguro de retención y tapar los vasos.

- 6) Cuando la temperatura del medio de disolución colocado en cada vaso alcance los  $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$  bajar las paletas, colocar a cada vaso su respectiva tapa.
- 7) Accionar el controlador de velocidad de agitación de los vástagos, encender el cronómetro y al mismo tiempo colocar una tableta dentro del vaso número 1, después de 30 segundos colocar una tableta dentro del vaso número 2 y así subsecuentemente para los otros 4 vasos.
- 8) Retirar una muestra de 10 mL de cada vaso empleando una jeringa provista con una manguera con filtro de teflón a los: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos
- 9) Medir las absorbancias de las muestras tomadas a una longitud de onda de 322 nm.

Cálculos:

- Cálculo de la cantidad de ketorolaco en la muestra obtenida a cada tiempo de muestreo (mg):

Interpolar la absorbancia de la muestra en la curva de calibración para obtener la concentración, la cual debe multiplicarse por el volumen de muestra obtenido a cada tiempo de muestreo, el cual fue de 10 mL.

$$\frac{\mu\text{g ketorolaco}}{\text{mL}} * 10 \text{ mL} * \frac{1 \text{ mg de ketorolaco}}{1000 \mu\text{g de ketorolaco}} = \text{mg de ketorolaco}$$

- Cálculo de la cantidad de ketorolaco disuelto en mg a cada tiempo de muestreo. Para ello se utiliza la siguiente ecuación:

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

Donde:

$$V_i = V_0 - [(N-1)v]$$

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

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

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

---

---

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

$V_0$ = Volumen inicial del medio de disolución.

$N$ = Número de extracciones.

$V$ = Volumen de muestra tomada.

- Cálculo del porcentaje de ketorolaco disuelto en cada tiempo de muestreo

A partir del cálculo de la cantidad de ketorolaco disuelto en mg y de la cantidad de ketorolaco declarada en el marbete del producto:

$$\frac{\text{mg de ketorolaco disuelto}}{10 \text{ mg de ketorolaco}} * 100 = \text{Porcentaje de ketorolaco disuelto}$$

- Tratamiento de los datos de disolución:
  - 1) Determinar el porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo de cada tableta así como el porcentaje disuelto promedio, coeficiente de variación y desviación estándar.
  - 2) Graficar el porcentaje disuelto promedio de cada producto para comparar los perfiles de disolución de los medicamentos analizados en los tres pHs.
  - 3) Comparar los perfiles de disolución usando el factor de similitud. Para ello, el coeficiente de variación del porcentaje disuelto deberá ser menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes. En la sección 2.4.3 se describe el procedimiento y la ecuación para calcular el factor de similitud.
  - 4) Sí el porcentaje disuelto promedio es mayor o igual al 85% en 15 minutos no es necesario comparar los perfiles de disolución empleando el factor de similitud.

- 5) Sí la cinética de disolución lo permite (cuando existen por lo menos tres puntos antes de llegar a la fase estacionaria de la disolución) ajustar los perfiles de disolución a un modelo (descritos en la sección 2.4.3).
  
- 6) Procedimiento para determinar el mejor modelo de ajuste de los perfiles de disolución:
  - a) Aquel modelo que produce una menor suma de cuadrados se ajusta mejor a los datos experimentales. Si los modelos en comparación tienen el mismo número de parámetros y por tanto los mismos grados de libertad, las sumas de cuadrados pueden compararse directamente.
  
  - b) Cuando los modelos en comparación difieren en el número de parámetros debe tenerse en cuenta que los modelos más complejos permiten obtener sumas de cuadrados menores, se debe contrastar si la reducción tiene significación estadística. Para ello se dispone de dos pruebas:
    - o Criterio de información de Akaike. El denominado AIC es un parámetro que se calcula a partir de la suma de cuadrados, se considera mejor aquel modelo que proporciona un valor de AIC más pequeño.
  
    - o F de Snedecor. La prueba F de Snedecor se utiliza para comparar varianzas. Sí la F calculada es menor que la F tabulada se considera que la mejora en la suma de cuadrados no presenta significación estadística. Sí la F calculada es mayor que la F tabulada se concluye que la mejora es estadísticamente significativa.

### **Criterio de aceptación**

La FDA indica que un medicamento conteniendo un fármaco clase 1 (del SCB) debe cumplir con el criterio de rápida disolución esto es del 85% disuelto en 30 minutos en los tres medios de disolución a 50 rpm, usando el aparato 2.

Por otro lado el criterio de la OMS es que un medicamento conteniendo un principio activo clase 1, debe cumplir con el criterio de rápida disolución esto es > del 85% disuelto en 30 minutos en tres medios de disolución a 75 rpm usando el aparato 2 (paletas).<sup>(3,10)</sup>

En el presente trabajo, se emplearon los criterios de la FDA ya que la velocidad de agitación con la que se trabajo fue 50 rpm.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 5.1. Control de calidad. Valoración

En la tabla 8 se muestran los resultados de la valoración de los productos: Ketorolaco GI (BEST), Mavidol y Torkol en contenido de ketorolaco trometamina promedio en mg y en porcentaje de ketorolaco trometamina respecto a la cantidad declarada en el marbete.

Los productos DOLAC ® y Rolodiquim no fueron valorados debido a que ya se habían sometido a la prueba de bioequivalencia y al ser el Rolodiquim declarado equivalente al DOLAC ® se infiere que su contenido químico era aceptable.

Tabla 8. Valoración de los productos de estudio

Producto	Contenido de Ketorolaco (mg)	% de Ketorolaco
Ketorolaco GI (BEST)	10.00	100.04
Mavidol	10.61	106.13
Torkol	10.25	102.50

De acuerdo a lo establecido por la USP 30, el porcentaje de ketorolaco trometamina de los productos valorados se encuentra dentro del intervalo de aceptación (9-11 mg de ketorolaco trometamina)

**ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN A DIFERENTES pHs**

**5.2. Validación del sistema. Linealidad y Precisión**

En las tablas 9, 10 y 11 se muestran los datos de: ordenada al origen (b), pendiente (m) y coeficiente de correlación (r) de las 3 curvas preparadas para determinar la linealidad del sistema en los pHs: 1.2, 4.5 y 6.8, así como el valor del error relativo debido a la regresión. También se muestra el valor del coeficiente de variación obtenido de los tres datos de factor de respuesta de cada concentración de las curvas de linealidad para demostrar la precisión del sistema.

Tabla 9. Resultados de la validación del sistema a pH 1.2

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABS $\lambda=322$ nm			Factor de respuesta			CV (%)
	C1	C2	C3	C1	C2	C3	
1	0.049	0.049	0.048	0.0490	0.0490	0.0480	<b>1.19</b>
2	0.096	0.094	0.094	0.0480	0.0470	0.0470	<b>1.22</b>
4	0.197	0.196	0.197	0.0493	0.0490	0.0493	<b>0.29</b>
6	0.296	0.294	0.297	0.0493	0.0490	0.0495	<b>0.52</b>
8	0.401	0.399	0.402	0.0501	0.0499	0.0503	<b>0.38</b>
14	0.699	0.704	0.703	0.0499	0.0503	0.0503	<b>0.38</b>
(b)	-0.0030	-0.0057	-0.0049				
(m)	0.0502	0.0506	0.0506				
<b>(r)</b>	<b>0.9999</b>	<b>0.9999</b>	<b>0.9999</b>				
<b>ERDR (%)</b>	<b>1.60</b>						

Tabla 10. Resultados de la validación del sistema a pH 4.5

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABS $\lambda=322$ nm			Factor de respuesta			CV (%)
	C1	C2	C3	C1	C2	C3	
1	0.058	0.058	0.057	0.0580	0.0580	0.0570	<b>1.00</b>
2	0.113	0.116	0.114	0.0565	0.0580	0.0570	<b>1.34</b>
4	0.224	0.220	0.224	0.0560	0.0550	0.0560	<b>1.04</b>
6	0.328	0.335	0.332	0.0547	0.0558	0.0553	<b>1.06</b>
8	0.442	0.434	0.438	0.0553	0.0543	0.0548	<b>0.91</b>
14	0.755	0.761	0.758	0.0539	0.0544	0.0541	<b>0.40</b>
(b)	0.007	0.0062	0.0066				
(m)	0.0537	0.0539	0.0538				
<b>(r)</b>	<b>0.9998</b>	<b>0.9998</b>	<b>0.9999</b>				
<b>ERDR (%)</b>	<b>0.93</b>						

Tabla 11. Resultados de la validación del sistema a pH 6.8

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABS $\lambda=322$ nm			Factor de respuesta			CV (%)
	C1	C2	C3	C1	C2	C3	
1	0.055	0.054	0.053	0.0550	0.0540	0.0530	<b>1.85</b>
2	0.106	0.107	0.106	0.0530	0.0535	0.0530	<b>0.54</b>
4	0.214	0.214	0.213	0.0535	0.0535	0.0533	<b>0.27</b>
6	0.319	0.325	0.323	0.0532	0.0542	0.0538	<b>0.95</b>
8	0.427	0.423	0.425	0.0534	0.0529	0.0531	<b>0.47</b>
14	0.739	0.740	0.738	0.0528	0.0529	0.0527	<b>0.14</b>
(b)	0.0024	0.0029	0.0021				
(m)	0.0527	0.0527	0.0527				
(r)	<b>1</b>	<b>0.9999</b>	<b>0.9999</b>				
<b>ERDR (%)</b>	<b>1.53</b>						

Dado que el valor del coeficiente de correlación de las tres curvas de validación del sistema en los tres pHs estudiados es mayor a 0.99 el sistema es lineal. El error relativo debido a la regresión es de: 1.60, 0.93 y 1.53% para pH 1.2, 4.5 y 6.8, respectivamente, dichos valores se encuentran dentro del criterio de aceptación.

El coeficiente de variación del factor de respuesta es, en cada punto de la curva de calibración y en cada pH, menor al 2%. Por lo cual se cumple con los parámetros establecidos en la NOM-177-SSA-1998. El sistema es lineal y preciso en el intervalo de concentraciones de 1 a 14  $\mu\text{g/mL}$

### 5.3. Validación del método

#### 5.3.1. Linealidad, Precisión y Exactitud.

En las tablas 12, 13, 14, 15, 16 y 17 se muestran los datos de absorbancia y los valores de: pendiente (m), ordenada al origen (b) y coeficiente de correlación (r) de las curvas empleadas para determinar la linealidad del método, empleando los productos Ketorolaco BEST GI y Torkol® en los tres pHs en estudio.

También se muestran los datos del coeficiente de variación de la concentración calculada de los datos de linealidad (repetibilidad); el coeficiente de variación de los datos de la concentración calculada de las curvas de linealidad preparadas en dos días distintos (reproducibilidad) y la desviación estándar absoluta promedio (Exactitud).

Nota: En el anexo se muestran las curvas correspondientes al día 2 para la determinación de reproducibilidad

Tabla 12. Validación del método Ketorolaco BEST a pH 1.2

Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABS $\lambda=322$ nm			Repetibilidad CV (%) <sub>DÍA1</sub>	Reproducibilidad CV (%) <sub>DÍA1-2</sub>	Exactitud DEA(%) <sub>prom.</sub>
	C1	C2	C3			
1	0.048	0.046	0.047	<b>2.13</b>	<b>2.67</b>	<b>1.91</b>
2	0.093	0.088	0.090	<b>2.79</b>	<b>2.18</b>	<b>2.89</b>
4	0.181	0.186	0.188	<b>1.95</b>	<b>1.06</b>	<b>1.37</b>
6	0.274	0.273	0.276	<b>0.56</b>	<b>0.76</b>	<b>0.38</b>
8	0.360	0.370	0.374	<b>1.96</b>	<b>1.06</b>	<b>1.22</b>
14	0.633	0.640	0.636	<b>0.55</b>	<b>0.34</b>	<b>0.29</b>
b	0.0025	-0.0003	0.0031			
m	0.045	0.0458	0.0455			
r	<b>1</b>	<b>0.9998</b>	<b>0.9996</b>			
<b>ERDR (%)</b>	<b>1.41</b>					

Tabla 13. Validación del método Ketorolaco TORKOL® a pH 1.2

Conc. (µg/mL)	ABS λ=322 nm			Repetibilidad CV (%) <sub>DíA1</sub>	Reproducibilidad CV (%) <sub>DíA1-2</sub>	Exactitud DEA(%) <sub>prom.</sub>
	C1	C2	C3			
1	0.050	0.050	0.052	<b>1.33</b>	<b>2.71</b>	<b>1.14</b>
2	0.100	0.102	0.101	<b>1.90</b>	<b>2.02</b>	<b>1.85</b>
4	0.210	0.208	0.214	<b>0.83</b>	<b>1.10</b>	<b>1.34</b>
6	0.312	0.312	0.315	<b>0.20</b>	<b>0.66</b>	<b>0.13</b>
8	0.416	0.413	0.418	<b>0.41</b>	<b>1.04</b>	<b>0.49</b>
14	0.734	0.733	0.731	<b>0.19</b>	<b>0.32</b>	<b>0.15</b>
b	-0.0033	-0.0030	0.0003			
m	0.0526	0.0525	0.0523			
r	<b>1</b>	<b>0.9999</b>	<b>0.9999</b>			
<b>ERDR (%)</b>	<b>0.80</b>					

Tabla 14. Validación del método Ketorolaco BEST a pH 4.5

Conc. (µg/mL)	ABS λ=322 nm			Repetibilidad CV (%) <sub>DíA1</sub>	Reproducibilidad CV (%) <sub>DíA1-2</sub>	Exactitud DEA(%) <sub>prom.</sub>
	C1	C2	C3			
1	0.048	0.049	0.049	<b>2.18</b>	<b>2.77</b>	<b>1.64</b>
2	0.095	0.093	0.093	<b>0.89</b>	<b>1.70</b>	<b>2.71</b>
4	0.195	0.195	0.192	<b>0.90</b>	<b>1.12</b>	<b>2.28</b>
6	0.287	0.284	0.288	<b>0.62</b>	<b>0.69</b>	<b>1.09</b>
8	0.372	0.373	0.374	<b>0.24</b>	<b>1.46</b>	<b>1.02</b>
14	0.658	0.657	0.659	<b>0.06</b>	<b>0.40</b>	<b>0.09</b>
b	0.0032	0.0027	0.0021			
m	0.0467	0.0467	0.0469			
r	<b>0.9997</b>	<b>0.9998</b>	<b>0.9998</b>			
<b>ERDR (%)</b>	<b>1.18</b>					

Tabla 15. Validación del método Ketorolaco TORKOL® a pH 4.5

Conc. (µg/mL)	ABS λ= 322nm			Repetibilidad	Reproducibilidad	Exactitud
	C1	C2	C3	CV (%) <sub>DÍA1</sub>	CV (%) <sub>DÍA1-2</sub>	DEA(%) <sub>prom.</sub>
1	0.056	0.058	0.056	<b>2.93</b>	<b>2.44</b>	<b>2.65</b>
2	0.112	0.111	0.111	<b>0.88</b>	<b>1.19</b>	<b>1.04</b>
4	0.223	0.224	0.221	<b>0.36</b>	<b>1.17</b>	<b>0.68</b>
6	0.330	0.333	0.329	<b>0.35</b>	<b>1.32</b>	<b>0.35</b>
8	0.440	0.440	0.441	<b>0.49</b>	<b>0.80</b>	<b>0.49</b>
14	0.757	0.767	0.766	<b>0.17</b>	<b>0.17</b>	<b>0.20</b>
b	0.0053	0.0039	0.0020			
m	0.0539	0.0546	0.0546			
r	<b>0.9999</b>	<b>1</b>	<b>1</b>			
<b>ERDR(%)</b>	<b>0.82</b>					

Tabla 16. Validación del método Ketorolaco BEST a pH 6.8

Conc. (µg/mL)	ABS λ=322 nm			Repetibilidad	Reproducibilidad	Exactitud
	C1	C2	C3	CV (%) <sub>DÍA 1</sub>	CV (%) <sub>DÍA 1-2</sub>	DEA(%) <sub>prom</sub>
1	0.048	0.049	0.049	<b>0.45</b>	<b>1.94</b>	<b>0.45</b>
2	0.093	0.089	0.093	<b>2.85</b>	<b>2.08</b>	<b>2.38</b>
4	0.183	0.185	0.186	<b>0.62</b>	<b>0.49</b>	<b>0.67</b>
6	0.270	0.272	0.273	<b>0.54</b>	<b>1.09</b>	<b>0.69</b>
8	0.369	0.371	0.367	<b>0.87</b>	<b>1.16</b>	<b>1.56</b>
14	0.633	0.626	0.633	<b>0.27</b>	<b>0.23</b>	<b>0.37</b>
b	0.0029	0.0045	0.0044			
m	0.0451	0.0447	0.0450			
r	<b>0.9998</b>	<b>0.9994</b>	<b>0.9999</b>			
<b>ERDR(%)</b>	<b>1.33</b>					

Tabla 17. Validación del método Ketorolaco TORKOL® a pH 6.8

Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABS $\lambda=322$ nm			Repetibilidad CV (%) <sub>DÍA1</sub>	Reproducibilidad CV (%) <sub>DÍA1-2</sub>	Exactitud DEA(%) <sub>prom.</sub>
	C1	C2	C3			
1	0.056	0.057	0.055	<b>1.79</b>	<b>1.92</b>	<b>1.36</b>
2	0.110	0.110	0.107	<b>1.59</b>	<b>0.88</b>	<b>1.63</b>
4	0.221	0.221	0.219	<b>0.52</b>	<b>0.30</b>	<b>0.69</b>
6	0.323	0.330	0.324	<b>1.16</b>	<b>0.58</b>	<b>0.71</b>
8	0.438	0.440	0.438	<b>0.26</b>	<b>0.68</b>	<b>0.86</b>
14	0.757	0.757	0.757	<b>0.00</b>	<b>0.25</b>	<b>0.29</b>
b	0.0028	0.0044	0.0009			
m	0.0540	0.0540	0.0541			
r	<b>0.9999</b>	<b>0.9999</b>	<b>0.9999</b>			
ERDR(%)	<b>0.86</b>					

Los resultados de las tablas 12 a la 17 muestran que el coeficiente de correlación de las tres curvas preparadas en cada medio de disolución y con los dos productos en estudio es mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión es menor al 3%. El método es lineal en el intervalo de concentraciones estudiado.

Así mismo el coeficiente de variación calculado de los datos de linealidad para determinar la repetibilidad del método con los dos productos fue menor al 3%, en cada pH estudiado. El valor de coeficiente de variación, probando como factor aleatorio dos días distintos para la determinación de reproducibilidad, fue menor al 3% en todos los casos. Por lo cual el método es preciso.

También el valor de la desviación estándar absoluta en el rango de concentraciones estudiado es menor al 3% con los dos productos y en los tres pHs. Se establece que el método es lineal, preciso y exacto.

**5.3.2. Estabilidad**

En la tabla 18 se muestran los datos de desviación estándar absoluta de las concentraciones de 2 y 14  $\mu\text{g/mL}$  (control bajo y alto), en los tres pHs estudiados.

Tabla 18. Estabilidad del ketorolaco

pH	DEA (%)					
	1.2		4.5		6.8	
Tiempo (h)	2 $\mu\text{g/mL}$	14 $\mu\text{g/mL}$	2 $\mu\text{g/mL}$	14 $\mu\text{g/mL}$	2 $\mu\text{g/mL}$	14 $\mu\text{g/mL}$
1	1.125	0.580	0.593	0.346	0	0
2	0.281	0.621	0	0.259	1.173	0.085
3	1.125	1.077	2.667	1.468	0	0.424
4	0.281	1.036	0.593	0.432	0.880	0.551

La desviación estándar absoluta calculada para las concentraciones de 2 y 14  $\mu\text{g/mL}$  para los tiempos de: 1, 2, 3 y 4 horas con respecto al tiempo 0 en pH 1.2, 4.5 y 6.8 fue menor al 3%, lo que indica que el ketorolaco es estable durante 4 horas a temperatura ambiente, en presencia de luz en los medios de: HCl 0.1 N de pH 1.2, acetatos 0.05 M de pH 4.5 y fosfatos 0.05 M de pH 6.8.

**5.3.3. Selectividad**

En la tabla 19 se muestran los datos de longitud de onda máxima y la absorbancia de las soluciones de 2 y 14  $\mu\text{g/mL}$  del estándar de ketorolaco y del producto DOLAC® y Mavidol en los pHs en estudio.

En las figuras 1 a 6 se muestran los espectros del estándar de ketorolaco (en color azul) analizado junto con el producto DOLAC®, y de los productos DOLAC® (en color rojo) y Mavidol (en color negro).

El espectro del estándar de ketorolaco analizado al mismo tiempo que el del producto Mavidol no se muestra porque es muy parecido al analizado con el producto DOLAC®.

Tabla 19. Longitud de onda de máxima absorbancia del Dolac® y Mavidol a pH: 1.2, 4.5 y 6.8 en comparación con el estándar de ketorolaco

pH	Concentración (µg/mL)	Longitud de onda de máxima absorbancia							
		DOLAC®		ESTÁNDAR		MAVIDOL		ESTÁNDAR	
		λ <sub>máx</sub>	ABS	λ <sub>máx</sub>	ABS	λ <sub>máx</sub>	ABS	λ <sub>máx</sub>	ABS
1.2	2	317.5	0.104	317.5	0.105	317.5	0.102	317.0	0.108
	14	317.5	0.711	317.0	0.712	316.5	0.692	317.0	0.731
4.5	2	322.5	0.103	323.0	0.111	323.0	0.105	323.0	0.125
	14	322.5	0.696	322.5	0.747	323.0	0.724	323.0	0.769
6.8	2	322.5	0.104	322.5	0.109	324.0	0.111	323.0	0.107
	14	322.5	0.690	322.5	0.742	323.0	0.759	323.0	0.754

Figura 1. Espectros de absorción en medio de HCl 0.1 N, 2 µg/mL

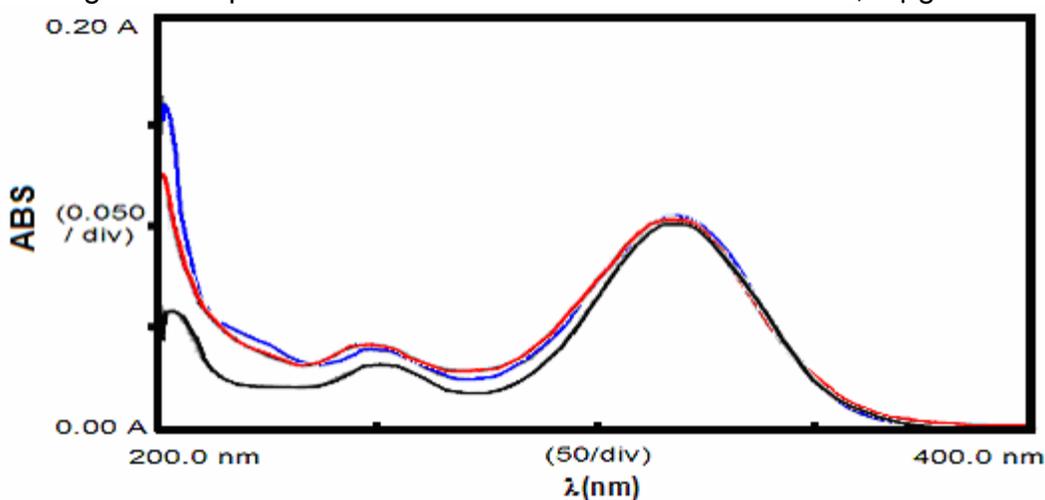


Figura 2. Espectros de absorción en medio de HCl 0.1 N, 14 µg/mL

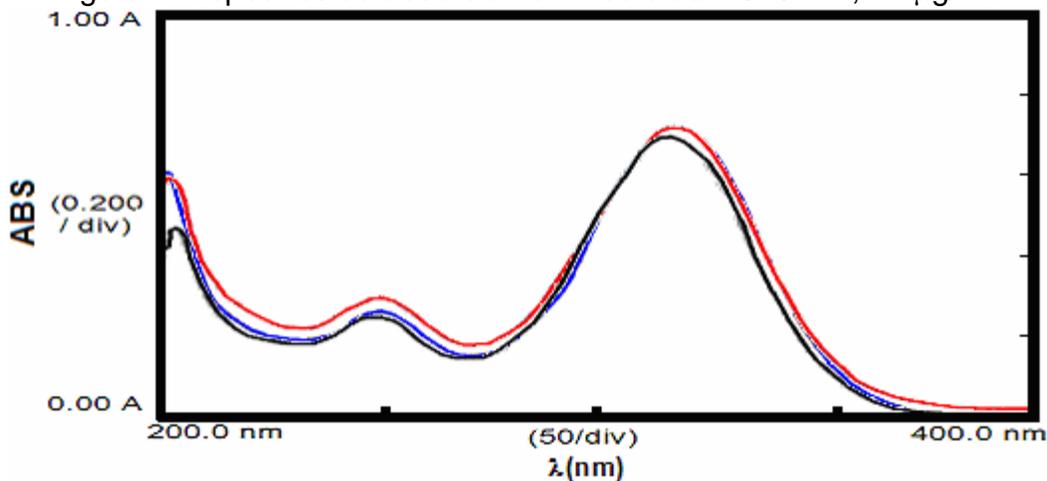


Figura 3. Espectros de absorción en medio de acetatos, 2  $\mu\text{g/mL}$

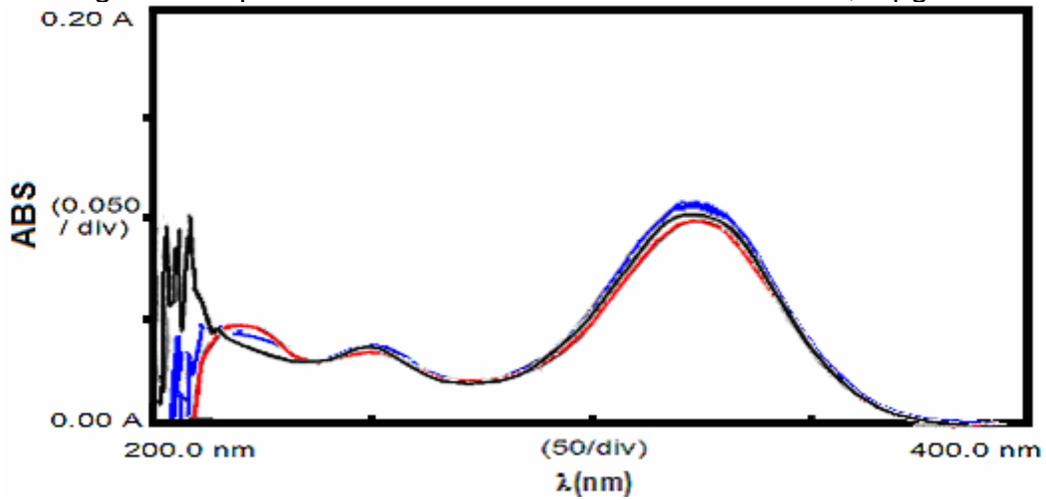


Figura 4. Espectros de absorción en medio de acetatos, 14  $\mu\text{g/mL}$

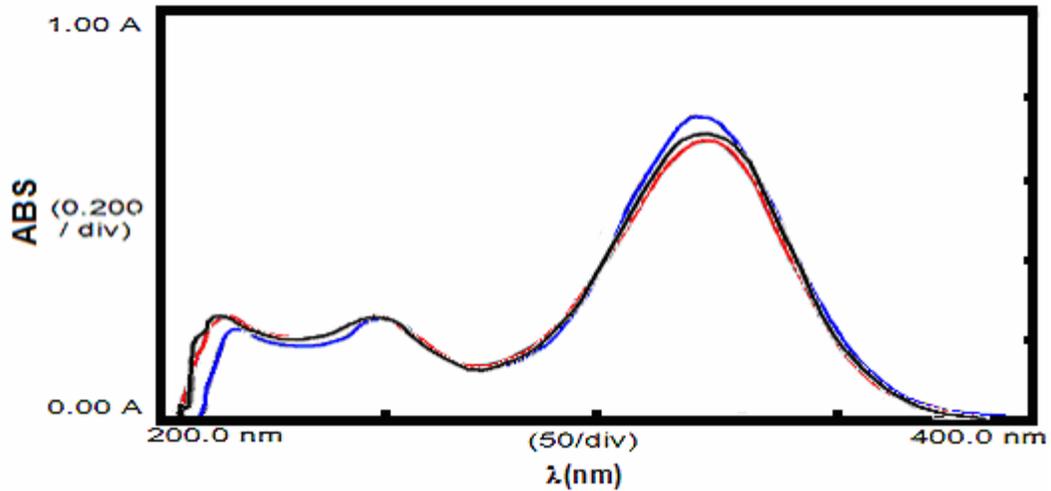


Figura 5. Espectros en medio de fosfatos, 2  $\mu\text{g/mL}$

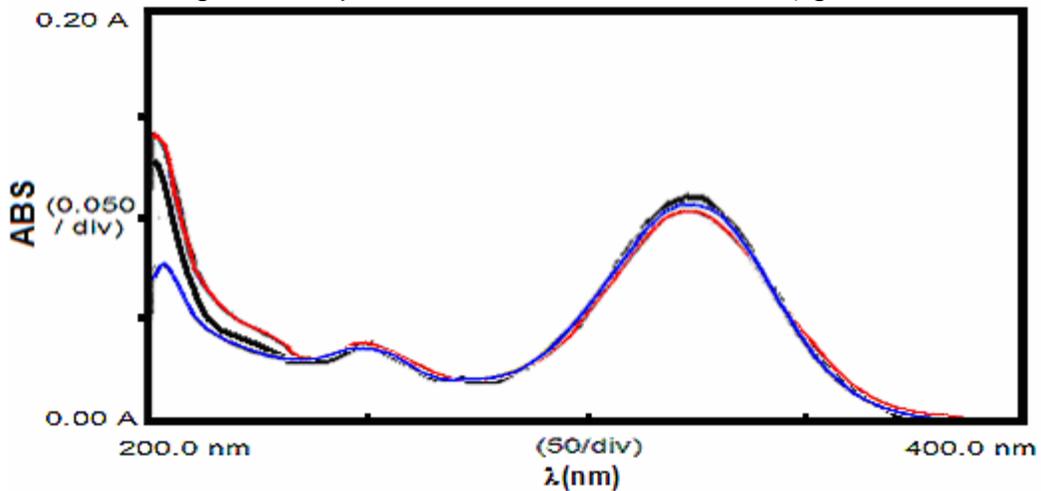
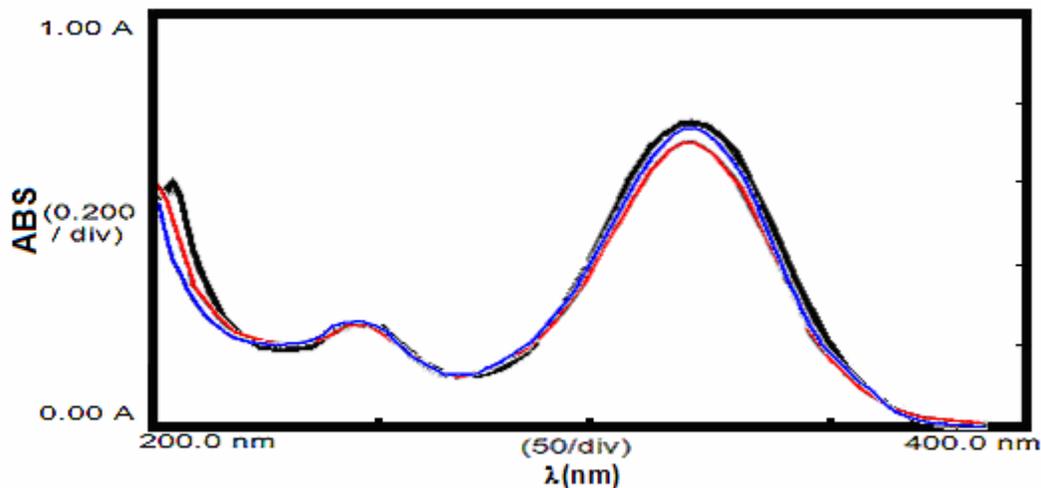


Figura 6. Espectros en medio de fosfatos, 14  $\mu\text{g/mL}$ 

La longitud de máxima absorción del DOLAC® y el Mavidol en comparación con el estándar de ketorolaco es muy similar en la concentración de 2 y 14  $\mu\text{g/mL}$ , se observa una diferencia de entre 0.5 y 1 nm como máximo en los 3 pHs. Los espectros superpuestos del estándar de ketorolaco, del DOLAC® y el Mavidol muestran que no existe interferencia de los excipientes empleados en la formulación de los productos.

El medio de disolución de HCl 0.1 N genera una ligera reducción en la longitud de onda de máxima absorción en comparación con los medios de acetatos y fosfatos. Se estableció como longitud de onda de lectura de absorción los 322 nm al no encontrarse diferencia significativa con la determinada al realizar los barridos en el espectrofotómetro, por lo cual el método es selectivo.

5.3.4. Evaluación de la influencia del filtro

En la tabla 20 se muestran los datos de absorbancia, desviación estándar y coeficiente de variación de la evaluación de la influencia del filtro de teflón de 35  $\mu\text{m}$  para soluciones de 2 y 14  $\mu\text{g}$ , que representan el control bajo y alto, en los medios de disolución analizados.

Tabla 20. Evaluación de la influencia del filtro de teflón de 35  $\mu\text{m}$

	HCl 0.1 N		Acetatos 0.05M		Fosfatos 0.05 M	
	2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	14 $\mu\text{g}/\text{mL}$	2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	14 $\mu\text{g}/\text{mL}$	2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	14 $\mu\text{g}/\text{mL}$
Solución	ABS		ABS		ABS	
Sin filtrar	0.104	0.716	0.107	0.743	0.110	0.756
1	0.100	0.689	0.103	0.737	0.111	0.748
2	0.100	0.710	0.106	0.738	0.115	0.756
3	0.100	0.710	0.106	0.739	0.113	0.756
4	0.099	0.707	0.106	0.739	0.111	0.754
5	0.099	0.707	0.106	0.739	0.111	0.755
6	0.099	0.702	0.107	0.738	0.111	0.754
Media	0.100	0.704	0.106	0.738	0.112	0.754
% Retenido	4.33	1.65	1.25	0.63	-1.82	0.29

Los resultados muestran que al emplear el filtro de teflón de 35  $\mu\text{m}$  el porcentaje retenido en la concentración de 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en medio HCl 0.1 N se encuentra fuera del criterio de especificación, el mismo efecto se observa en el medio fosfatos 0.05 M a la misma concentración ya que se obtiene un valor negativo, esto pudo deberse a la variación propia del espectrofotómetro y a que sólo se leyó una vez la solución no filtrada.

La concentración de 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  corresponde a aproximadamente 18% disuelto, el cual es un valor cercano al obtenido en la disolución del producto Ketorolaco BEST GI en pH 1.2, sin embargo no se puede suponer que la baja disolución que presenta el producto en pH 1.2 es un resultado del filtro empleado.

En la concentración de 14  $\text{mg}/\text{mL}$  el filtro de 35  $\mu\text{m}$  cumple con el criterio de aceptación.

## 5.4. Disolución

### 5.4.1. Perfiles de disolución en medio HCl 0.1 N pH 1.2

La tabla 21 muestra el valor promedio del porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo y su desviación estándar en medio HCl 0.1 N. La gráfica 1 muestra los perfiles de disolución de los productos: DOLAC®, Ketorolaco GI (BEST), Mavidol, Torkol® y Rolodiquim en medio de HCl 0.1.

Tabla 21. Perfiles de disolución de los productos en estudio a pH 1.2

Tiempo (min)	% Disuelto promedio $\pm$ DE				
	DOLAC	BEST	MAVIDOL	TORKOL	ROLODIQUIM
10	59.4 $\pm$ 15.2	-	49.4 $\pm$ 17.6	80.2 $\pm$ 5.7	82.8 $\pm$ 4.2
15	63.5 $\pm$ 16.1	5.7 $\pm$ 5.1	53.6 $\pm$ 18.0	82.1 $\pm$ 6.1	85.2 $\pm$ 4.1
20	65.5 $\pm$ 16.2	13.1 $\pm$ 2.1	55.4 $\pm$ 17.8	83.9 $\pm$ 6.1	86.3 $\pm$ 4.1
<b>30</b>	<b>68.0<math>\pm</math>15.8</b>	<b>13.7<math>\pm</math>2.6</b>	<b>57.4<math>\pm</math>17.8</b>	<b>85.7<math>\pm</math>6.6</b>	<b>87.3<math>\pm</math>4.2</b>
45	71.4 $\pm$ 14.7	15.6 $\pm$ 2.6	59.8 $\pm$ 17.9	87.9 $\pm$ 6.8	88.5 $\pm$ 4.5
60	74.4 $\pm$ 13.3	16.9 $\pm$ 2.6	62.0 $\pm$ 18.8	89.6 $\pm$ 7.0	89.7 $\pm$ 4.9

La gráfica 1 permite visualizar que el producto Ketorolaco GI (BEST) presenta un perfil de disolución marcadamente diferente al resto de los productos estudiados; el porcentaje disuelto en este pH a los 10 minutos no pudo ser cuantificado debido a que la absorbancia no estaba dentro del intervalo de la curva de calibración. Hasta los 60 minutos se alcanzó el porcentaje disuelto de 16.9 %. No cumplió con el criterio de rápida disolución indicado en la FDA.

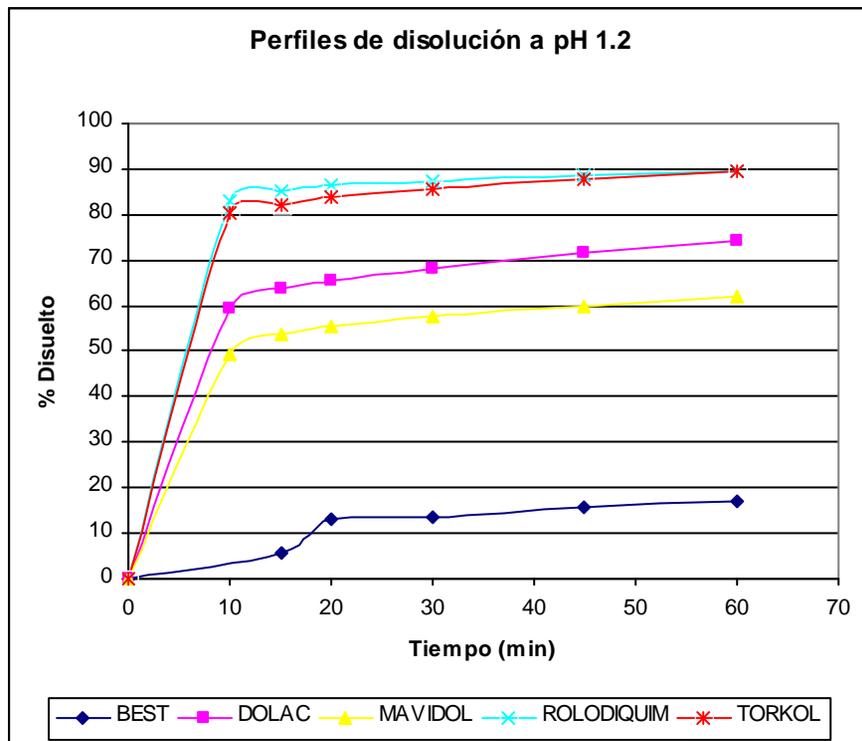
El producto innovador DOLAC® a los 60 minutos se disolvió un 74.4%.

El producto Mavidol al igual que el producto DOLAC se disuelve más lentamente en pH 1.2 y se alcanza un porcentaje disuelto a los 60 minutos de 62.0%.

El producto TORKOL® se disuelve más en comparación a los tres productos anteriormente analizados, a los 10 minutos el porcentaje disuelto es de 80.2 y a los 60 minutos es de 89.6. Cumplió con el criterio de rápida disolución.

El medicamento Rolodiquim es el producto que mejor se disolvió, a los 60 minutos se disolvió el  $89.7 \pm 4.9$ . Es el único producto que a los 15 minutos presenta el 85% disuelto y por lo tanto es de muy rápida disolución en este pH.

Gráfica 1. Perfiles de disolución de los productos en estudio en pH 1.2



El perfil de disolución de los productos: Ketorolaco Best, Dolac ® y Mavidol fue ajustada a un modelo cinético. Lo cual se presenta posteriormente.

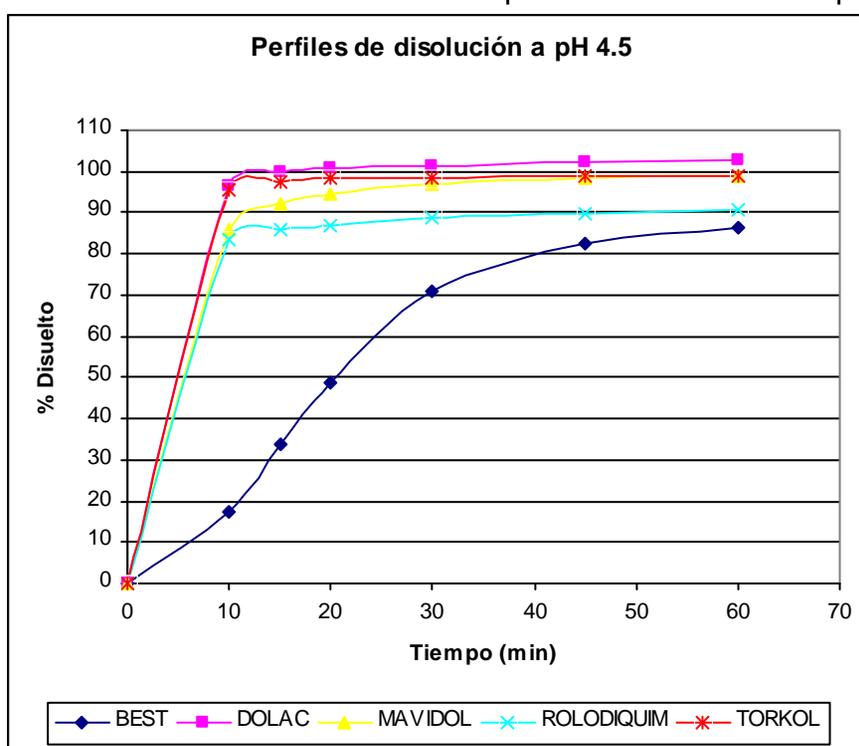
### 5.4.2. Perfiles de disolución en medio de disolución acetatos 0.05 M pH 4.5

En la tabla 22 se observan los datos de porcentaje disuelto promedio y desviación estándar de los perfiles de disolución de los productos en estudio en pH 4.5. En la gráfica 2 se realizó la comparación de los perfiles de disolución.

Tabla 22. Perfiles de disolución de los productos en estudio a pH 4.5

Tiempo (min)	% Disuelto promedio $\pm$ DE				
	DOLAC	BEST	MAVIDOL	TORKOL	ROLODIQUIM
10	96.5 $\pm$ 6.4	17.2 $\pm$ 12.1	86.1 $\pm$ 12.1	95.7 $\pm$ 7.8	85.6 $\pm$ 8.1
15	100.0 $\pm$ 5.0	33.8 $\pm$ 19.0	92.2 $\pm$ 10.1	97.4 $\pm$ 7.5	89.2 $\pm$ 6.7
20	100.6 $\pm$ 4.2	48.8 $\pm$ 22.8	94.7 $\pm$ 8.1	98.2 $\pm$ 7.4	90.8 $\pm$ 5.1
<b>30</b>	<b>101.3<math>\pm</math>3.6</b>	<b>71.1<math>\pm</math>12.4</b>	<b>97.2<math>\pm</math>4.9</b>	<b>98.6<math>\pm</math>7.2</b>	<b>92.5<math>\pm</math>3.4</b>
45	102.4 $\pm$ 2.5	82.7 $\pm$ 5.5	98.4 $\pm$ 3.2	98.8 $\pm$ 7.1	93.7 $\pm$ 2.5
60	103.0 $\pm$ 1.6	86.6 $\pm$ 2.8	98.9 $\pm$ 2.3	99.0 $\pm$ 7.4	94.1 $\pm$ 2.7

Gráfica 2. Perfiles de disolución de los productos en estudio a pH 4.5



En medio de disolución acetatos el perfil de disolución del producto Ketorolaco BEST es diferente al resto, como se puede apreciar en la tabla 22 a los 30 minutos el porcentaje disuelto es de 71.1 % y a los 60 minutos es de 86.6, este porcentaje es el menor sí se comparan todos los productos estudiados. No se puede comparar con el producto innovador Dolac ® porque éste desde el primer tiempo se disolvió completamente. El perfil que presenta este producto permite realizar el

ajuste de los datos a un modelo cinético, lo cual no se puede realizar con los otros productos analizados a pH 4.5 porque llegan rápidamente a la fase estacionaria.

El producto DOLAC es el único que se disuelve hasta el 103% a los 60 minutos y a los 15 minutos el porcentaje disuelto es de 100%. Los productos Mavidol, Torkol y Rolodiquim también se disuelven más del 85% a los 15 minutos. A excepción del producto BEST el resto de los productos analizados son de muy rápida disolución en pH 4.5. No es necesario compararlos mediante la prueba  $f_2$ .

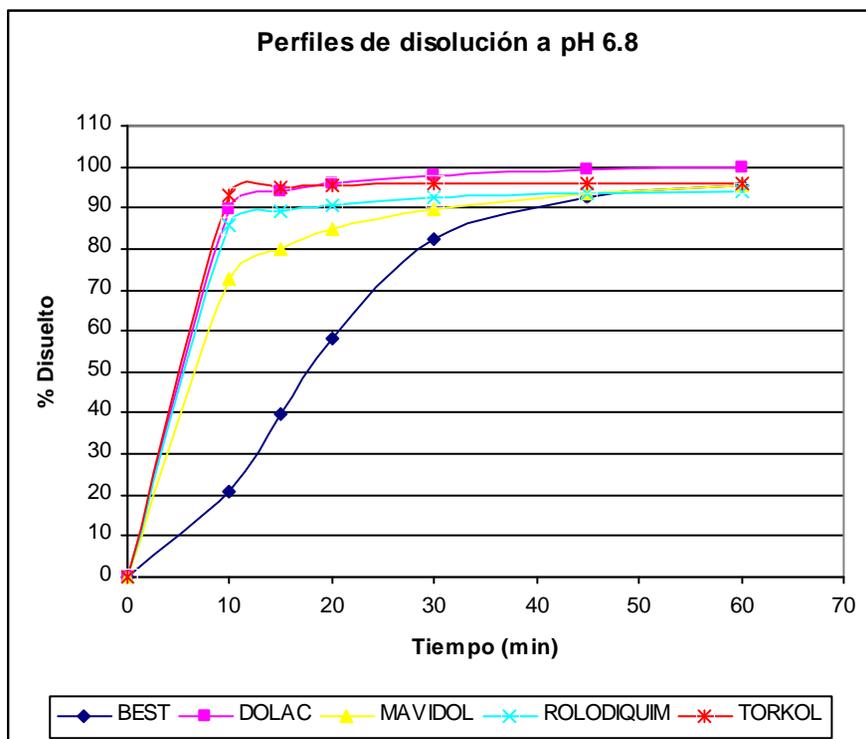
### 5.4.3. Perfiles de disolución en medio de disolución fosfatos 0.05 M pH 6.8

En la tabla 23 se presentan los datos de porcentaje disuelto promedio y desviación estándar de los perfiles de disolución de los productos estudiados. La gráfica 3 es comparativa de los perfiles de disolución.

Tabla 23. Perfiles de disolución de los productos en estudio a pH 6.8

Tiempo (min)	% Disuelto promedio $\pm$ DE				
	DOLAC	BEST	MAVIDOL	TORKOL	ROLODIQUIM
10	89.6 $\pm$ 7.5	20.8 $\pm$ 16.4	72.7 $\pm$ 15.9	93.2 $\pm$ 3.8	85.6 $\pm$ 8.1
15	93.9 $\pm$ 5.3	39.9 $\pm$ 23.1	80.1 $\pm$ 12.6	94.8 $\pm$ 3.7	89.2 $\pm$ 6.7
20	96.1 $\pm$ 4.3	58.1 $\pm$ 23.5	84.7 $\pm$ 9.1	95.5 $\pm$ 3.8	90.8 $\pm$ 5.1
<b>30</b>	<b>98.1<math>\pm</math>3.3</b>	<b>82.6<math>\pm</math>10.4</b>	<b>89.7<math>\pm</math>5.0</b>	<b>96.0<math>\pm</math>4.0</b>	<b>92.5<math>\pm</math>3.4</b>
45	99.4 $\pm$ 2.6	92.4 $\pm$ 3.9	93.7 $\pm$ 2.3	96.2 $\pm$ 4.2	93.7 $\pm$ 2.5
60	100.0 $\pm$ 1.9	95.3 $\pm$ 1.8	95.3 $\pm$ 1.9	96.2 $\pm$ 4.2	94.1 $\pm$ 2.7

Gráfica 3. Perfiles de disolución de los productos en estudio a pH 6.8



Dado que en medio fosfatos el producto innovador Dolac ® y los productos Torkol y Rolodiquim, presentaron muy rápida disolución (más del 85% disuelto en 15 minutos), no fue necesario realizar la comparación mediante la prueba  $f_2$ . Así mismo, el coeficiente de variación para estos productos en los 6 tiempos de muestreo fue menor al 10%.

El producto Mavidol presentó un coeficiente mayor al 20% en el primer tiempo, en el tiempo 15 y 20 minutos, lo cual rebasa el valor permitido para aplicar la prueba  $f_2$ .

El producto Ketorolaco GI BEST se disolvió más lentamente que los demás productos, ya que a los 30 minutos se disolvió el 82.6%. Dado que el coeficiente de variación fue muy grande en los tres primeros tiempos no pudo ser comparado con el producto innovador mediante la prueba  $f_2$ ; además de que el innovador a los 10 minutos estaba casi totalmente disuelto.

Respecto al criterio de bioexención:

La disolución del producto innovador Dolac® fue baja en pH 1.2; mientras que en pH 4.5 y 6.8 se disolvió muy rápidamente.

El producto Ketorolaco BEST GI se disolvió lentamente en los 3 medios de disolución estudiados. Sería recomendable realizar la prueba de bioequivalencia para determinar si realmente este producto cumple con las especificaciones porque la disolución fue diferente en los tres medios de disolución respecto al producto innovador y también respecto a los otros productos analizados.

El producto Mavidol en pH 1.2 no se disolvió lo suficiente para ser de rápida disolución; en pH 4.5 se disolvió muy rápidamente y en pH 6.8 se disolvió rápidamente.

El producto Torkol fue de rápida disolución en pH 1.2 y muy rápida en los otros dos pHs.

El producto Rolodiquim cumplió con el criterio de muy rápida disolución en los tres pHs.

En pH 1.2 ningún producto analizado se disolvió el 100%. El ketorolaco es un ácido débil con un pKa de 3.5 si se hace el cálculo del porcentaje existente de la molécula ionizada a pH 1.2, 4.5 y 6.8, empleando la forma de Henderson-Hasselbalch para ácidos débiles:

$$\log \left( \frac{A^-}{HA} \right) = \text{pH} - \text{pKa}$$

donde pKa es el logaritmo negativo de la constante de disociación ácida del fármaco y [HA] y [A<sup>-</sup>] son las concentraciones respectivas de las formas ionizada y no ionizada del fármaco y pH es el pH del medio donde se hallan las moléculas ionizadas y no ionizadas. En pH 1.2 el porcentaje de la molécula ionizada es de 0.46%, en pH 4.5 es de 90.12% y en pH 6.8 es de 99.95%; por lo cual se puede explicar que en pH 1.2 exista un problema de disolución, ya que la solubilidad la proporciona la cantidad de moléculas ionizadas presentes en el medio. En la tabla 5 se observa, también, que a medida que aumenta el pH también incrementa la solubilidad del ketorolaco. Podría ser que con demostrar muy rápida disolución en

---

---

pH 4.5 y 6.8 sea suficiente para asegurar que la formulación no interfiere con la absorción del fármaco.

**5.4.4. Modelo dependiente. Ajuste al mejor modelo**

Los perfiles de disolución de los productos Ketorolaco BEST GI a pH 1.2, 4.5 y 6.8; y DOLAC y Mavidol en pH 1.2 se ajustaron a los modelos cinéticos de orden cero, primer orden, cuadrático, cúbico y Weibull empleando el programa Stat Graphics ®. En la tabla 24 se observa la comparación de la suma de cuadrados residual, coeficiente de correlación y los parámetros de los modelos de ajuste de disolución: 1er orden y Weibull, los cuales describen mejor los perfiles. Los modelos de: orden cero, cuadrático y cúbico se descartaron porque proporcionaban una mayor suma de cuadrados residual y un coeficiente de correlación menor respecto a los obtenidos con el modelo de primer orden.

En la tabla 25 se observan los valores del criterio de Akaike (AIC) calculado para los modelos en comparación, así como el valor de F calculada y de tablas. El valor de probabilidad escogido para la  $F_{tab}$  fue 0.05.

Las gráficas 4-6 muestran: el ajuste del perfil de disolución del producto BEST a pH 1.2 a la cinética de primer orden y el ajuste de los perfiles a pH 4.5 y 6.8 al modelo de Weibull. Las gráficas 7 y 8 muestran el ajuste de los perfiles de disolución del Dolac ® y Mavidol a pH 1.2 al modelo de Weibull.

Tabla 24. Ajuste a los modelos cinéticos de 1er orden y Weibull

pH	PRODUCTO	1er orden			Weibull			
		SSR	r <sup>2</sup> (%)	k	SSR	r <sup>2</sup> (%)	α	β
1.2	BEST	15.7305	92.764	0.0313343	-	-	-	-
	DOLAC	32.7479	99.1815	0.165827	1.20161	99.97	0.600907	0.256802
	MAVIDOL	15.4056	99.4531	0.164942	1.10812	99.9607	0.610867	0.35374
4.5	BEST	203.574	96.9489	0.0267048	2.54343	99.9619	0.003461	1.83078
6.8		292.133	96.4442	0.0313343	1.89161	99.977	0.003083	1.91275

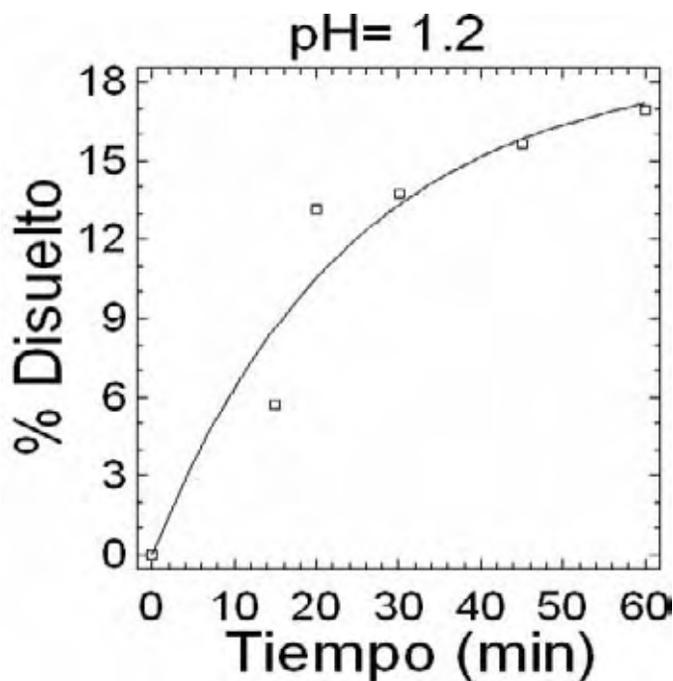
Tabla 25. Mejor estimación

pH	PRODUCTO	Akaike		F <sub>calc</sub>	F <sub>tab</sub>
		AIC <sub>1er orden</sub>	AIC <sub>Weibull</sub>		
1.2	DOLAC	22.93	5.10	105.01	6.61
	MAVIDOL	18.41	4.62	51.61	
4.5	BEST	33.90	9.60	316.16	
6.8		36.06	7.82	613.74	

El mejor modelo de ajuste para el perfil de disolución del Ketorolaco BEST en pH 1.2 fue el de primer orden, aunque se observa en la gráfica 4 que no es lo suficientemente adecuado. Para los perfiles de disolución en pH 4.5 y 6.8 se determinó que modelo de Weibull proporciona un mejor ajuste.

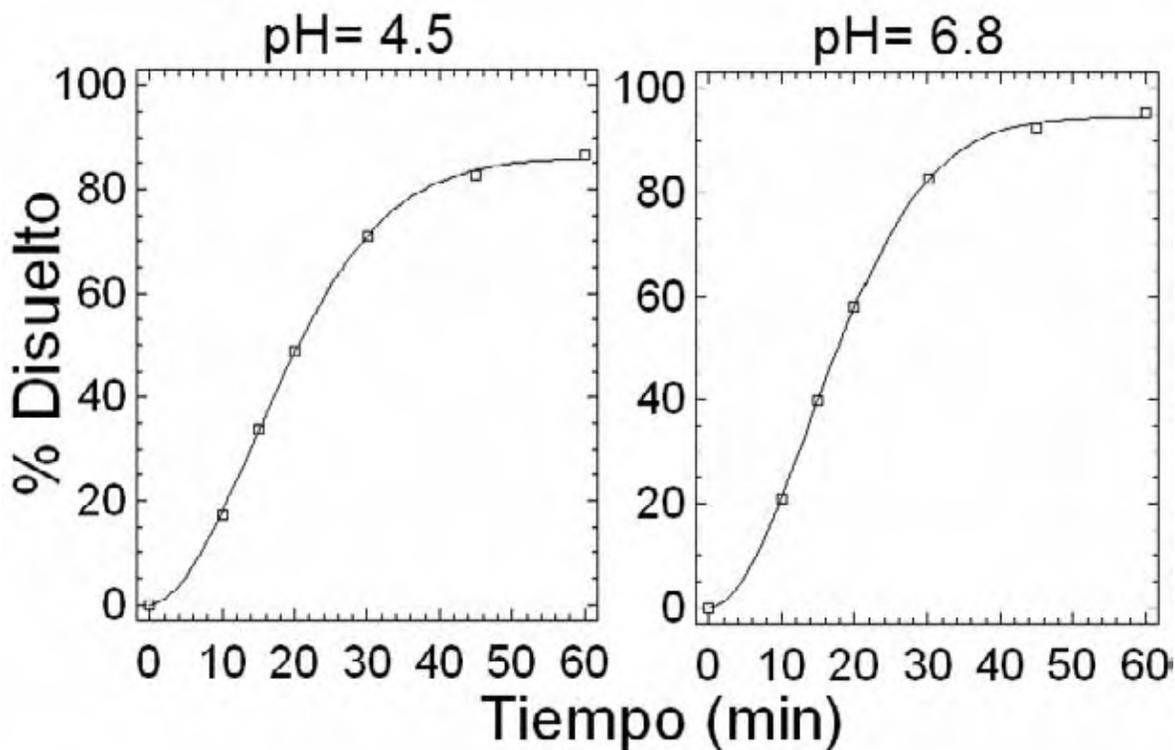
El mejor modelo de ajuste de los perfiles de disolución del Dolac® y Mavidol en pH 1.2 fue el de Weibull.

**Producto BEST GI**

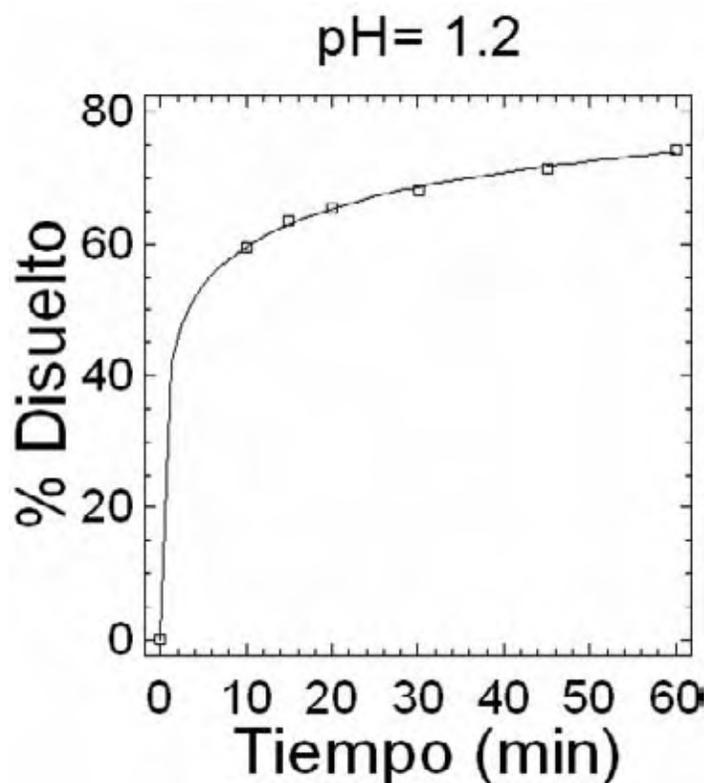


Gráfica 4. Ajuste del perfil de disolución del Ketorolaco BEST a pH 1.2 a la cinética de 1er orden.

Gráficas 5 y 6. Ajuste del perfil de disolución del Ketorolaco BEST a pH 4.5 y 6.8 al modelo de Weibull.

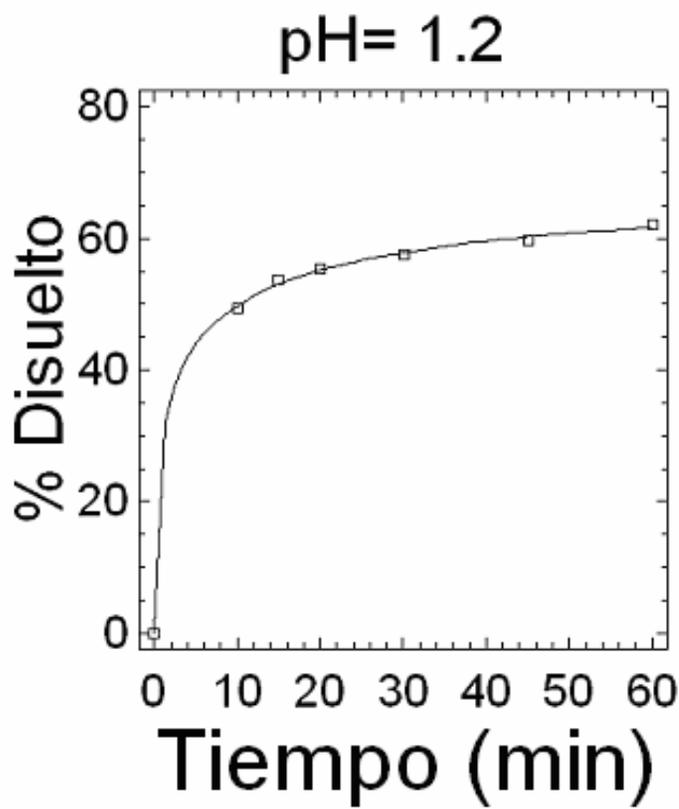


Producto DOLAC ®



Gráfica 7. Ajuste del perfil de disolución del DOLAC ® a pH 1.2 al modelo de Weibull.

Producto MAVIDOL



Gráfica 8. Ajuste del perfil de disolución del producto MAVIDOL a pH 1.2 al modelo de Weibull.

## 6. CONCLUSIONES

Los productos bajo estudio, cumplieron la prueba de contenido químico.

El método analítico validado, permite cuantificar el ketorolaco en los medios de disolución de pHs: 1.2, 4.5 y 6.8. El método es lineal, preciso y exacto en el intervalo de 1 a 14  $\mu\text{g/mL}$ , también es selectivo. El fármaco es estable en presencia de luz durante cuatro horas.

Los productos: Torkol y Rolodiquim cumplieron con el criterio de rápida disolución en los tres pHs: 1.2, 4.5 y 6.8. Los productos Dolac® y Mavidol se disolvieron lentamente en pH 1.2 pero muy rápidamente a pH 4.5, el producto Dolac se disolvió muy rápidamente a pH 6.8 y el Mavidol rápidamente. El producto BEST GI se disolvió lentamente en los tres medios de disolución.

La baja disolución en pH 1.2 se explica porque el ketorolaco al ser un ácido débil de pKa 3.4 a pH 1.2 se encuentra mayormente en su forma no ionizada, la cual es insoluble.

Los resultados obtenidos muestran que no es posible establecer si el perfil de disolución en tres pHs sea representativo de lo que sucede in vivo.

### PROPUESTA

Se propone realizar un nuevo estudio de disolución a tres pHs, modificando la velocidad de agitación de 50 rpm a 75 rpm, cómo lo sugiere la OMS, lo cual posiblemente aumentaría el porcentaje disuelto en HCl 0.1 N de pH 1.2.

---

---

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Amidon, G. L.; Lennernäs H.; Shah V. P.; Crison J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, Vol. 12, No. 3, pp. 413-420, 1995.
2. Anexo 7. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006.
3. Anexo 8. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Organización Mundial de la Salud. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006.
4. Blume, H. H.; Schug, B. S.. The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs better candidates for BA/BE waiver?. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 9, 117-121, 1999.
5. Ciprián, H. M. El proceso de disolución y los factores que lo influyen como herramientas en el desarrollo de los medicamentos genéricos en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata. Tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2005.
6. Flores, M. F.; Granados, S. V.; Castañeda, H. G.; Herrera, J. E.; Hong, E. Comparative bioavailability of two formulations of ketorolac tromethamine: Dolac ® and Exodol ®. *Biopharmaceutics & Drug disposition*, Vol. 15, 129-136, 1994.
7. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed./ editor, Laurence L. Brunton; 2006, Mc Graw-Hill, pp. 697-698.
8. Gordon, M. S.; Chowhan, Z.. In vivo/ in vitro correlations for four differently dissolving ketorolac tablets. *Biopharmaceutics & Drug disposition*, Vol. 17, 481-492, 1996.
9. Guidance for industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. FDA, CDER, Agosto 1997.
10. Guidance for industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. FDA, CDER, Agosto 2000.
11. <http://www.ffyb.uba.ar/farmacotecnia%20I/Modelos.htm>  
Fecha de consulta: 29/07/08
12. [http://www.geocities.com/quimio2004/recursos/quimio\\_L6\\_2007.pdf](http://www.geocities.com/quimio2004/recursos/quimio_L6_2007.pdf)  
Fecha de consulta: 21/07/08
13. [http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/usp28nf23s0\\_m44006.htm](http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/usp28nf23s0_m44006.htm).  
Fecha de consulta: 02/06/08
14. Kasim, N. A.; Whitehouse, M.; Ramachandran, Ch.; Bermejo, M.; Lennernäs, H.; Hussain, A. S.; Junginger, H. E.; Stavchansky, S. A.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Amidon, G. L. Molecular properties of WHO

- Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Molecular Pharmaceutics*, Vol. 1, No. 1, 85-96, 2004.
15. Lindenberg, M.; Kopp, S.; Dressman, J. B.; Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, 265-278, 2004.
  16. Löbenberg, R.; Amidon, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 3-12, 2000.
  17. Martindale: Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2006, Pharma Editores, Barcelona, pp. 65-66.
  18. NOM-177-SSA-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.
  19. Diccionario de especialidades farmacéuticas. PLM de bolsillo. Edición 53. 2007. Disponible en la página:  
[http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib\\_vv=6](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6). Fecha de consulta: 28/05/08
  20. Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos. Disponible en la página:  
[http://www.cofepris.gob.mx/pyp/qi/qi\\_sus/susceptibles.pdf](http://www.cofepris.gob.mx/pyp/qi/qi_sus/susceptibles.pdf). Fecha de consulta: 28/05/08.
  21. Stites, Daniel P. Inmunología básica y clínica, 9ª edición. El Manual Moderno, México, 1998. pp. 1041-1043.
  22. The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13<sup>th</sup> edition. Merck & Co., Inc. Rahway, N. J., USA, 2001, pp. 950.
  23. Tagaki, T.; Ramachandran, Ch.; Bermejo, M.; Yamashita, S.; Yu, L. X.; Amidon, G. L. A provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain and Japan. *Molecular Pharmaceutics*. Vol. 3, No. 6, 631-643, 2006.
  24. USP 30, NF 2007. Vol. 3, pp. 2717-2718.
  25. Lee, H. L. V. Membrane transporters. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 11, suplemento 2, S41-S50, 2000.
  26. Wachter, V. J.; Salphati, L.; y Benet, L. Z. Active secretion and enterocytic drug metabolism barriers to drug absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 46, 89-102, 2001.
  27. Wu, C. H.; Benet, L. Z. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/ Absorption/ Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharmaceutical Research*. Vol. 22, No. 1, 11-23, 2005.
  28. Yazdanian, M.; Briggs, K.; Jankovsky, C.; Hawi, A.. The "High Solubility" Definiton of Current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System May Be Too Strict for Acidic Drugs. *Pharmaceutical Research*. Vol. 21, No. 2, 293-299, 2004.

29. Yee, S. In Vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man-fact or myth. *Pharmaceutical Research* , Vol. 14, No. 6, 763-766, 1997.
30. Yu, L. X.; Amidon, G. L.; Polli, J. E.; Zhao, H.; Mehta, M. U.; Conner, D. P.; Shah, V. P.; Lesko, L. J.; Chen, M-L.; Lee, V. H. L.; y Hussain, A. S.. Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions. *Pharmaceutical Research*. Vol. 19, No. 7, 921-925, 2002.

## 8. APÉNDICE

En las tablas 26 y 27 se presentan las curvas preparadas el día dos para la determinación de reproducibilidad de los productos Ketorolaco BEST GI y TORKOL.

En las tablas 28 a la 42 se muestra el porcentaje disuelto por unidad de dosis de los medicamentos estudiados en pH 1.2, 4.5 y 6.8

Tabla 26. Validación del método, reproducibilidad, Ketorolaco BEST GI

Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABS $\lambda=322$ nm								
	pH 1.2			pH 4.5			pH 6.8		
	C1	C2	C3	C1	C2	C3	C1	C2	C3
1	0.048	0.047	0.046	0.049	0.049	0.047	0.049	0.049	0.048
2	0.092	0.091	0.089	0.092	0.095	0.096	0.096	0.096	0.093
4	0.180	0.185	0.182	0.189	0.189	0.187	0.189	0.188	0.186
6	0.267	0.270	0.263	0.278	0.279	0.278	0.282	0.283	0.281
8	0.353	0.362	0.360	0.375	0.375	0.375	0.371	0.370	0.368
14	0.621	0.621	0.619	0.635	0.642	0.638	0.641	0.650	0.641
b	0.0034	0.0049	0.0023	0.0056	0.0050	0.0049	0.0059	0.0034	0.0033
m	0.0440	0.0442	0.0442	0.0453	0.0457	0.0455	0.0455	0.0462	0.0456
r	1	0.9998	0.9998	0.9996	0.9999	0.9997	0.9999	0.9999	0.9999

Tabla 27. Validación del método, reproducibilidad, TORKOL

Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABS $\lambda=322$ nm								
	pH 1.2			pH 4.5			pH 6.8		
	C1	C2	C3	C1	C2	C3	C1	C2	C3
1	0.054	0.053	0.055	0.054	0.054	0.054	0.055	0.056	0.058
2	0.108	0.104	0.108	0.111	0.112	0.112	0.109	0.107	0.110
4	0.213	0.219	0.219	0.215	0.216	0.219	0.220	0.220	0.222
6	0.326	0.328	0.324	0.335	0.338	0.336	0.327	0.329	0.330
8	0.429	0.435	0.438	0.431	0.436	0.433	0.432	0.438	0.440
14	0.753	0.747	0.746	0.760	0.758	0.766	0.764	0.767	0.767
b	0.0001	0.002	0.0041	0.0015	0.0034	0.0016	0.0003	-0.0002	0.0025
m	0.0538	0.0535	0.0533	0.0542	0.0541	0.0546	0.0544	0.0548	0.0546
r	0.9999	0.9997	0.9997	0.9997	0.9996	0.9998	0.9999	1	1

Tabla 28. Ketorolaco BEST GI en medio HCl 0.1 N pH 1.2

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	-	8.5	12.6	15.3	16.8	18.4
2	-	-	-	10.3	11.8	13.4
3	-	0.1	17.5	18.9	20.6	22.0
4	-	-	10.6	14.4	16.7	17.9
5	-	-	-	10.5	12.0	13.0
6	-	0.1	12.1	14.5	16.5	18.0
7	-	-	-	12.1	14.2	15.6
8	-	9.7	13.3	15.6	17.3	18.7
9	-	-	-	11.1	13.5	14.7
10	-	-	12.6	14.8	16.5	17.6
11	-	10.1	13.3	15.6	17.5	18.7
12	-	-	-	11.8	13.9	15.1

Tabla 29. Dolac ® en medio HCl 0.1 N pH 1.2

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	63.2	66.0	67.6	69.0	71.1	72.3
2	57.2	60.1	61.9	63.8	66.1	67.5
3	80.4	84.8	86.2	88.0	90.1	91.1
4	77.3	83.7	86.3	89.0	91.4	93.5
5	76.6	83.5	85.6	87.9	90.9	93.1
6	46.4	49.7	51.5	53.6	55.5	57.6
7	55.8	58.6	60.0	61.8	63.4	65.7
8	37.8	40.4	42.6	45.5	52.3	60.6
9	46.5	51.8	54.2	56.4	61.0	65.7
10	73.3	76.8	78.4	80.8	83.5	85.2
11	37.9	40.9	42.5	47.6	55.7	62.1
12	60.4	66.6	69.2	72.4	76.4	78.7

Tabla 30. Mavidol en medio HCl 0.1 N, pH 1.2

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	75.3	79.6	80.8	82.2	84.5	86.4
2	69.7	74.0	75.0	76.6	78.7	80.4
3	39.5	44.4	46.7	49.2	52.1	54.2
4	31.7	37.3	39.6	42.2	45.0	47.4
5	54.4	59.8	61.8	64.6	67.5	70.1
6	70.0	75.4	77.2	79.4	81.8	87.3
7	60.3	64.4	66.2	68.2	70.3	72.4
8	22.6	25.6	27.3	28.8	30.3	31.7
9	26.2	29.6	31.6	33.2	35.0	36.6
10	43.6	47.1	49.3	51.6	54.3	56.0
11	43.8	46.5	47.6	49.5	51.4	53.0
12	55.9	59.8	61.6	63.8	66.5	68.8

Tabla 31. Torkol en medio HCl 0.1N, pH 1.2

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	81.5	83.2	84.9	86.1	88.5	90.1
2	75.5	76.9	78.6	80.0	81.7	83.3
3	79.6	80.9	81.8	82.7	84.3	84.5
4	88.7	91.4	93.2	96.5	99.7	101.2
5	78.5	79.7	81.6	83.0	85.1	87.1
6	76.4	81.8	85.8	89.2	91.0	92.9
7	83.6	85.4	87.1	89.0	91.4	93.2
8	76.5	77.6	79.5	81.9	84.8	86.6
9	73.7	75.1	76.7	78.2	80.2	81.7
10	93.0	95.5	96.9	98.9	101.1	103.7
11	78.5	80.4	81.8	83.2	85.4	87.4
12	76.9	77.6	79.0	80.2	82.0	83.9

Tabla 32. Rolodiquim en medio HCl 0.1N, pH 1.2

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	84.4	86.0	87.5	89.1	90.3	91.0
2	78.3	81.1	82.2	82.8	83.3	83.9
3	77.3	79.4	80.4	81.3	82.4	83.5
4	87.0	89.2	90.0	90.8	91.6	92.2
5	86.9	89.3	90.5	91.6	93.0	95.5
6	83.1	86.0	87.1	88.4	90.2	91.9

Tabla 33. Ketorolaco BEST GI a pH 4.5

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	-	43.5	65.6	79.2	85.3	86.8
2	9.4	11.7	15.7	49.2	71.0	80.3
3	17.7	46.8	63.7	78.4	84.9	86.8
4	34.0	59.1	72.6	83.2	87.3	88.8
5	-	11.0	28.6	63.5	80.3	86.0
6	-	11.3	14.2	49.9	73.9	82.5
7	-	29.1	54.8	75.8	84.7	87.5
8	9.6	54.7	69.7	82.3	87.7	89.2
9	10.0	47.1	66.1	78.9	85.8	87.8
10	9.1	26.1	50.6	78.7	87.5	90.3
11	38.5	53.5	65.0	75.6	84.5	87.5
12	9.6	12.2	18.6	58.3	79.1	85.1

Tabla 34. Dolac® a pH 4.5

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	90.9	99.5	100.5	101.5	102.6	103.4
2	88.7	92.9	94.9	96.6	99.6	101.9
3	100.1	103.1	103.1	103.5	103.5	103.3
4	93.1	95.3	96.2	97.5	99.1	100.5
5	102.7	103.5	103.8	103.7	104.1	103.7
6	103.7	105.3	105.2	105.3	105.3	105.0

Tabla 35. Mavidol a pH 4.5

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	99.7	100.1	100.2	99.9	99.7	99.9
2	71.6	76.2	79.2	83.8	88.9	92.2
3	79.5	89.2	93.3	97.2	99.0	99.6
4	96.6	101.0	101.5	101.5	101.7	101.7
5	69.5	79.2	85.2	93.5	98.1	98.4
6	78.8	98.0	100.0	100.5	100.6	100.5
7	67.9	74.6	81.1	93.0	96.9	98.5
8	92.6	99.1	99.3	99.5	99.2	99.2
9	98.2	100.2	100.4	100.1	100.2	100.4
10	98.4	99.4	99.2	99.2	99.1	99.2
11	94.7	98.3	99.0	99.3	99.3	99.2
12	85.2	90.9	98.0	98.3	98.5	98.5

Tabla 36. Rolodiquim a pH 4.5

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	82.1	86.0	87.4	89.9	91.5	93.2
2	93.9	95.4	95.7	96.0	96.4	97.3
3	83.0	85.1	86.6	88.1	88.8	89.4
4	78.2	80.7	82.2	84.4	87.2	88.2
5	79.5	83.2	83.6	85.7	87.6	88.3
6	83.6	85.3	86.3	87.2	87.8	88.1

Tabla 37. Torkol a pH 4.5

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	116.7	116.9	117.2	116.9	116.4	117.8
2	97.3	97.5	98.4	99.4	99.9	100.2
3	87.0	88.1	88.6	88.8	88.8	88.8
4	93.4	96.1	96.1	96.4	96.6	96.6
5	89.1	89.8	90.3	90.6	90.6	90.6
6	99.3	102.3	103.3	103.6	104.2	103.9
7	95.2	96.9	97.5	97.7	97.8	98.3
8	88.6	91.4	93.2	94.1	94.6	94.9
9	91.4	93.4	94.7	95.3	95.8	95.8
10	96.5	99.5	100.8	101.2	101.4	101.6
11	93.2	95.7	96.7	97.1	97.6	97.3
12	100.0	101.0	101.5	101.5	101.6	101.9

Tabla 38. Ketorolaco BEST GI a pH 6.8

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	44.0	68.0	80.9	92.7	96.0	96.3
2	11.6	14.7	27.2	74.3	89.9	95.2
3	13.3	32.1	52.1	75.9	89.4	94.1
4	10.8	51.6	74.5	92.7	97.8	98.6
5	17.3	55.1	73.4	89.6	95.2	97.0
6	11.5	14.7	26.4	65.0	88.5	94.6
7	10.7	13.3	24.6	71.0	87.4	92.6
8	22.7	53.9	74.7	89.5	95.3	96.6
9	63.3	82.0	90.1	95.4	97.2	97.1
10	11.5	43.7	75.4	91.5	94.6	95.0
11	10.9	13.5	39.8	74.5	87.9	93.2
12	22.4	36.3	57.7	79.1	89.8	93.8

Tabla 39. Dolac ® a pH 6.8

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	91.4	94.8	96.2	98.0	99.7	100.3
2	81.0	85.4	88.9	91.8	94.3	96.3
3	97.4	99.9	100.5	101.0	101.8	101.9
4	97.3	99.0	100.0	100.5	100.6	100.9
5	80.2	91.2	94.0	98.1	99.5	99.8
6	90.0	93.0	97.0	99.4	100.4	100.4

Tabla 40. Mavidol a pH 6.8

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	95.2	95.5	95.2	95.3	95.3	95.5
2	81.3	92.0	93.9	94.0	94.2	94.2
3	58.6	66.7	72.9	82.5	90.0	93.3
4	65.8	75.0	81.2	89.1	95.5	98.0
5	63.5	76.4	80.7	88.1	94.2	96.5
6	91.7	93.0	93.5	94.5	94.3	94.3
7	59.8	68.4	78.9	88.4	97.1	98.8
8	58.3	67.7	76.0	84.4	92.1	96.4
9	88.7	94.8	95.5	95.9	95.7	95.7
10	61.4	70.3	79.4	86.2	90.7	91.8
11	54.5	67.0	74.1	83.0	90.6	95.0
12	93.1	94.6	94.6	94.8	94.6	94.6

Tabla 41. Torkol a pH 6.8

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	94.0	95.4	95.6	95.7	95.6	95.6
2	86.1	87.6	87.7	88.2	88.2	88.2
3	97.2	98.2	98.9	98.7	98.5	98.5
4	95.3	95.4	95.8	95.8	95.8	95.9
5	97.4	98.5	98.7	98.9	98.7	98.7
6	91.5	95.2	98.9	100.5	101.3	101.4
7	93.9	96.0	96.6	96.8	96.9	96.9
8	92.1	95.7	97.2	99.6	101.3	101.4
9	91.3	91.8	92.1	92.1	92.0	91.8
10	99.4	100.2	100.4	100.7	100.5	100.4
11	91.2	93.1	93.6	93.9	94.3	94.5
12	88.6	89.9	90.8	91.1	91.1	91.1

Tabla 42. Rolodiquim a pH 6.8

Tableta	% Disuelto					
	Tiempo (min)					
	10	15	20	30	45	60
1	89.9	94.1	94.8	95.3	95.4	95.9
2	92.0	94.7	95.5	96.6	97.4	98.1
3	88.8	91.2	91.4	91.7	91.7	91.4
4	70.3	77.1	82.0	87.7	91.6	92.5
5	89.7	92.0	93.0	94.2	94.8	95.1
6	82.9	86.1	87.8	89.8	91.2	91.5