



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN
DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS CONTENIENDO
METAMIZOL SÓDICO Ó KETOPROFENO**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:
JANNET FRAGOSO CERVANTES**



MÉXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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	Prof. Inés Fuentes Noriega
Vocal	Prof. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado
Secretario	Prof. Juan Manuel Rodríguez
1er. Suplente	Prof. Lauro Misael del Rivero Ramírez
2º. Suplente	Prof. Kenneth Rubio Carrasco

Laboratorio de Biofarmacia
Departamento de Farmacia
Facultad de Química, Conjunto E, Lab. 113
UNAM

Asesor del tema: _____
M. en C. Juan Manuel Rodríguez

Supervisor técnico: _____
M. en C. Kenneth Rubio Carrasco

Sustentantes: _____
Jannet Fragoso Cervantes

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Esperanza y Francisco por la vida, amor, esfuerzo, dedicación incondicional y por enseñarme que para alcanzar una meta es importante la responsabilidad, el trabajo y la perseverancia.

A mi respetable Universidad Nacional Autónoma de México, por haberme permitido ser un miembro de esta orgullosa institución, espero retribuirle un poco de lo que me dio dirigiendo mi profesión conforme a los valores y principios que le caracterizan.

A la Facultad de Química que por varios años fue mi segundo hogar y por la importancia de cerrar un ciclo.

Al los Profesores Juan Manuel y Kenneth por la oportunidad de llevar a cabo este proyecto, por guiarme, ser pacientes y dedicarme parte de su tiempo para elaborar esta tesis.

Gracias.

DEDICATORIA

A mis Padres, por el infinito apoyo y cariño que me han brindado durante toda mi vida, una tesis completa no es suficiente para agradecerles todo lo que me han dado.

A mis hermanas Karina y Mirna por que junto a ustedes he crecido y he descubierto que los momentos alegres y difíciles afianzan el respeto, amor y confianza. A mis chiquitos (Adrián y Katty) que iluminan a la familia.

A los Profesores que contribuyeron en mi desarrollo académico, pero sobretodo a los que aportaron en mi formación personal en especial a mis amigos del grupo 15 y a compañeros.

A *todos* les dedico este trabajo que representa una satisfacción de mis padres, un esfuerzo personal y una obligación con mi país.



INDICE GENERAL

	Pág
CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	1
1.1 Introducción.....	2
1.2 Planteamiento del problema y objetivo.....	4
CAPÍTULO II ANTECEDENTES	5
2.1 Opciones terapéuticas.....	6
2.2 Uso de medicamentos Genéricos.....	8
2.2.1 Aspecto regulatorio de los medicamentos Genéricos.....	9
2.2.1.1 Pruebas de intercambiabilidad.....	10
2.2.1.1.1 Bioequivalencia.....	10
2.2.1.1.2 Perfil de disolución.....	10
2.2.1.1.2.1 Fundamento de la prueba de intercambiabilidad.....	13
2.2.1.1.2.2 Procesos involucrados en la disolución de fármacos.....	14
2.2.1.1.2.3 Factores que afectan la velocidad de disolución	15
2.2.1.1.2.4 Aplicaciones de la prueba de disolución de fármacos.....	16
2.2.1.1.2.5 Criterios para realizar el perfil de disolución.....	17
2.2.1.2 Validación del método analítico.....	18
2.2.1.2.1 Parámetros de validación del sistema.....	18
2.2.1.2.1.1 Linealidad.....	18
2.2.1.2.1.2 Precisión.....	18
2.2.1.2.2 Parámetros de validación del método.....	18
2.2.1.2.2.1 Linealidad.....	18
2.2.1.2.2.2 Exactitud.....	18
2.2.1.2.2.3 Precisión.....	18
2.2.1.2.2.3.1 Repetibilidad.....	19
2.2.1.2.2.3.2 Reproducibilidad.....	19
2.2.1.2.2.4 Selectividad.....	19
2.2.1.2.2.5 Estabilidad.....	19
2.2.1.3 Sistema de clasificación Biofarmacéutica.....	19
2.2.1.4 Evaluación de perfiles de disolución.....	20
2.2.1.4.1 Método del modelo independiente	20
2.2.1.5 Características generales de los equipos de disolución.....	21
2.3 Monografía del fármaco en estudio.....	22
2.3.1 Metamizol sódico	22
2.3.2 Ketoprofeno.....	23
CAPÍTULO III PARTE EXPERIMENTAL	24
3.1 Diagrama de flujo.....	25
3.2 Recursos materiales.....	30
3.2.1 Equipos.....	30
3.2.1.1 Material.....	30
3.2.2 Reactivos.....	30
3.2.2.1 Sustancias de referencia.....	30



3.3	Productos farmacéuticos en estudio.....	31
3.4	Pruebas de control de calidad.....	32
3.4.1	Peso promedio.....	32
3.4.2	Valoración.....	32
3.4.2.1	Metamizol sódico.....	32
3.4.2.2	Ketoprofeno.....	33
3.4.3	Uniformidad de dosis.....	34
3.4.3.1	Metamizol sódico	35
3.4.3.2	Ketoprofeno.....	35
3.5	Validación del método analítico.....	35
3.5.1	Parámetros de validación del sistema.....	36
3.5.1.1	Linealidad	36
3.5.1.1.1	Metamizol sódico.....	36
3.5.1.1.2	Ketoprofeno.....	37
3.5.1.2	Precisión.....	38
3.5.1.2.1	Metamizol sódico.....	38
3.5.1.2.2	Ketoprofeno.....	38
3.5.2	Parámetros de validación del método.....	38
3.5.2.1	Linealidad.....	38
3.5.2.1.1	Metamizol sódico.....	38
3.5.2.1.2	Ketoprofeno.....	39
3.5.2.2	Exactitud.....	39
3.5.2.3	Precisión.....	40
3.5.2.3.1	Repetibilidad.....	40
3.5.2.3.2	Reproducibilidad.....	40
3.5.2.4	Selectividad.....	40
3.5.2.5	Estabilidad.....	40
3.5.3	Evaluación de la influencia del filtro.....	41
3.6	Estudio de perfil de disolución.....	41
3.6.1	Consideraciones experimentales del perfil de disolución.....	41
3.6.1.1	Metamizol sódico.....	41
3.6.1.2	Ketoprofeno.....	41
3.7	Diseño experimental.....	42
CAPÍTULO IV RESULTADOS.....		43
4.1	Control de calidad.....	44
4.1.1	Descripción de la muestra.....	44
4.1.1.1	Metamizol sódico.....	44
4.1.1.2	Ketoprofeno.....	44
4.1.2	Parámetros de calidad.....	45
4.2	Validación del método analítico.....	46
4.2.1	Validación del sistema.....	46
4.2.1.1	Linealidad y precisión.....	46
4.2.1.1.1	Metamizol sódico.....	46
4.2.1.1.2	Ketoprofeno.....	47



4.2.2	Validación del método.....	48
4.2.2.1	Linealidad.....	48
4.2.2.1.1	Metamizol sódico.....	48
4.2.2.1.2	Ketoprofeno.....	50
4.2.2.2	Exactitud.....	52
4.2.2.2.1	Metamizol sódico.....	52
4.2.2.2.2	Ketoprofeno.....	52
4.2.2.3	Precisión.....	53
4.2.2.3.1	Metamizol sódico.....	53
4.2.2.3.1	Ketoprofeno.....	53
4.2.2.4	Selectividad.....	54
4.2.2.4.1	Metamizol sódico.....	54
4.2.2.4.2	Ketoprofeno.....	54
4.2.2.5	Estabilidad.....	55
4.2.2.5.1	Metamizol sódico.....	55
4.2.2.5.2	Ketoprofeno.....	55
4.2.3	Evaluación del filtro.....	55
4.3	Estudio de perfil de disolución.....	56
4.3.1	Metamizol sódico.....	56
4.3.2	Ketoprofeno.....	59
 CAPÍTULO V ANÁLISIS DE RESULTADOS.....		30
5.1	Control de calidad.....	61
5.1.1	Metamizol sódico.....	61
5.1.2	Ketoprofeno.....	61
5.2	Validación de método analítico.....	62
5.2.1	Validación del sistema.....	62
5.2.1.1	Linealidad y precisión.....	62
5.2.1.1.1	Metamizol sódico.....	62
5.2.1.1.2	Ketoprofeno.....	62
5.2.2	Validación del método.....	63
5.2.2.1	Linealidad.....	63
5.2.2.1.1	Metamizol sódico.....	63
5.2.2.1.2	Ketoprofeno.....	63
5.2.2.2	Exactitud.....	63
5.2.2.2.1	Metamizol sódico.....	64
5.2.2.2.2	Ketoprofeno.....	64
5.2.2.3	Precisión.....	64
5.2.2.3.1	Repetibilidad y reproducibilidad.....	64
5.2.2.4	Selectividad.....	66
5.2.2.5	Estabilidad.....	66
5.2.3	Evaluación de la influencia del filtro.....	66
5.3	Estudio de perfil de disolución.....	67
5.3.1	Metamizol sódico.....	67
5.3.2	Ketoprofeno.....	76



CAPÍTULO VI	CONCLUSIONES	81
6.1	Conclusiones.....	82
CAPÍTULO VII	BIBLIOGRAFÍA	83
7.1	Bibliografía.....	84

APÉNDICES

I	Linealidad y precisión del sistema. Metamizol sódico.....	88
II	Linealidad y precisión del sistema. Ketoprofeno.....	88
III	Linealidad del método. Metamizol sódico.....	89
IV	Linealidad del método. Ketoprofeno.....	90
V	Exactitud y precisión del método. Metamizol sódico.....	91
VI	Exactitud y precisión del método. Ketoprofeno.....	92
VII	Perfil de disolución. Metamizol sódico.....	93
VIII	Perfil de disolución. Ketoprofeno.....	96

Símbolos y abreviaturas

Abs.	Absorbancia
ANOVA	Análisis de varianza
AMIIF	Asociación Mexicana de Industrias para Investigación Farmacéutica
AMEGI	Asociación Mexicana de Genéricos Intercambiables
BP	British Pharmacopeia
CDER	Centro de Evaluación e Investigación de Drogas
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Conc.	Concentración
C.V	Coefficiente de variación
DE	Desviación estándar
DER	Desviación estándar relativa
ERR	Error relativo debido a la regresión
fact.resp.	Factor de respuesta
FDA	Food and Drug Administration
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
f_2	Factor de similitud
g	Gramos
gl	Grados de libertad
GI	Genéricos Intercambiables
KA-1	K=Ketoprofeno; A,B,C=proveedor; 1,2,3=lote
MA-1	M=Metamizol sódico; A,B,C= proveedor; 1,2,3=lote
NOM	Norma Oficial Mexicana
r	Coefficiente de regresión
Rec.	Recobro
USP	United States Pharmacopeia



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO



1.1 INTRODUCCIÓN

La *Salud* es un derecho humano fundamental, por esta razón, tener acceso a sistemas y servicios de sanidad es una prioridad para asegurar su preservación, mejoramiento y restauración con el fin de obtener una calidad de vida adecuada, dentro de los servicios se proporcionan los *medicamentos*, estos productos van cambiando y optimizando conforme a los avances científicos, tecnológicos y por las tendencias epidemiológicas y demográficas de una población; no obstante, su principal objetivo es ser una medida terapéutica, preventiva o rehabilitatoria. Los avances científicos se enfocan por un lado, al desarrollo de nuevos fármacos y por otro a garantizar la *eficacia* (acción de un principio activo sobre un estado patológico), *seguridad* (ausencia de efectos adversos) y *calidad* (atributos fisicoquímicos homogéneos y cumplimiento constante de sus especificaciones) de los medicamentos ya existentes.^{1,2}

El medicamento al ser un elemento esencial debe estar disponible para las personas que lo requieran, desafortunadamente esto no sucede para todos los sectores sociales debido a los altos precios que los caracterizan; derivado de los procesos de investigación, desarrollo y comercialización que lleva a cabo el Laboratorio descubridor de la molécula, otorgándole así derechos exclusivos de propiedad intelectual (patente) y como consecuencia su costo elevado.³

Para cubrir estas necesidades de salud, México cuenta con diversas opciones terapéuticas, clasificadas en tres grupos según la Asociación Mexicana de Industrias para la Investigación Farmacéutica (AMIIF) en función del origen y desarrollo del medicamento, los cuales son: medicamentos Innovadores u originales, medicamentos Genéricos de “marca” y medicamentos Genéricos Intercambiables.⁴ Una de las expectativas que impulsaron el desarrollo de los medicamentos Genéricos Intercambiables, es lograr que la mayoría de la población tenga acceso a una terapia de calidad a un menor precio, toda vez que hayan demostrado -mediante pruebas específicas- ser intercambiables con el medicamento original cuando a éste se le haya vencido su patente.⁵



Para lograr este propósito, en 1997 se implementó el Programa Nacional de Medicamentos Genéricos Intercambiables; siendo el resultado de acciones realizadas entre el Consejo de Salubridad General, la Secretaría de Salud y la Industria Farmacéutica, a partir de la modificación a la Ley General de Salud⁶, donde se asentaron las bases para que al siguiente año, en el Reglamento de Insumos para la Salud se incluyeran los requisitos de incorporación de medicamentos al Catálogo de Genéricos Intercambiables⁷, documento que se actualiza y publica en el Diario Oficial de la Federación indicando una lista de medicamentos susceptibles de ser Genéricos Intercambiables y el tipo de prueba a realizar según su naturaleza, forma farmacéutica, margen y grupo terapéutico.^{8,9} Las pruebas y procedimientos que deben seguir los Laboratorios “terceros autorizados” para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos se describen en la Norma Oficial Mexicana (NOM-177.SSA1-1998), estudios que pueden ser realizados *in vivo* determinando su bioequivalencia o *in vitro* con la comparación de perfiles de disolución entre innovadores y genéricos.¹⁰

Por la importancia de sustituir un medicamento Innovador por un Genérico fue fundamental establecer su regulación y control, es por eso que hoy en día se deben realizar las pruebas de intercambiabilidad a todos los medicamentos “nuevos” y a los que ya se comercializan para solicitar o en su caso renovar el registro sanitario de acuerdo a la última reforma del artículo 376 autorizada en el 2005. La Industria farmacéutica tiene como plazo Febrero de 2010 para cumplir con este decreto, a partir de esa fecha, los medicamentos cuya patente concluya y cumplan con lo estipulado se denominarán *Genéricos*.¹¹

En base a la repercusión del tema sobre la salud, es necesario que todos los involucrados (autoridades sanitarias, Industria Farmacéutica, profesionistas en salud y consumidores) conozcan el significado de la evaluación de los medicamentos a nivel de seguridad, eficacia y calidad, para adquirir una cultura de acceso y uso racional de los medicamentos.



1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO

En la Industria Farmacéutica es de vital importancia poder demostrar que dos productos que contienen el mismo principio activo son terapéuticamente equivalentes y, por lo tanto, intercambiables; es la base para autorizar la comercialización de los medicamentos Genéricos.¹²

Una de las pruebas indicadas para éste propósito es el perfil de disolución, referida en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, en donde establece los procedimientos y el método para su evaluación.¹⁰

Los perfiles de disolución se llevan a cabo con un lote de producción tanto para el medicamento de referencia como para el medicamento de prueba. Por lo que la decisión de similitud para los lotes en evaluación, dependerá solamente de la comparación de los lotes seleccionados a los que se les realice el estudio. Sin embargo, se han presentado trabajos donde señalan diferencias en los perfiles de disolución entre lotes de evaluación, o bien, entre proveedores.^{2, 10, 29}

Con base a lo anterior y por la trascendencia que tiene la realización de esta prueba se llevó a cabo el siguiente trabajo de tesis cuyo objetivo fue:

Determinar si existe variación en la decisión de similitud al comparar lotes de medicamentos de prueba elaborados por distintos proveedores, con diferentes lotes del medicamento de referencia, que contienen como único principio activo Metamizol sódico ó Ketoprofeno.



CAPÍTULO II

ANTECEDENTES



2.1 OPCIONES TERAPÉUTICAS

Actualmente, nuestro país muestra transformaciones poblacionales importantes respecto al pasado, esto se refleja en el aumento del número de habitantes, en la esperanza de vida cada vez más prolongada y en la presencia de enfermedades de tipo crónico-degenerativo asociado a la variabilidad en los estilos de vida de las personas. Esta información, confirma que las necesidades de atención médica han cambiado radicalmente, por lo que la disposición oportuna de medicamentos eficaces y seguros es indispensable.^{12, 14}

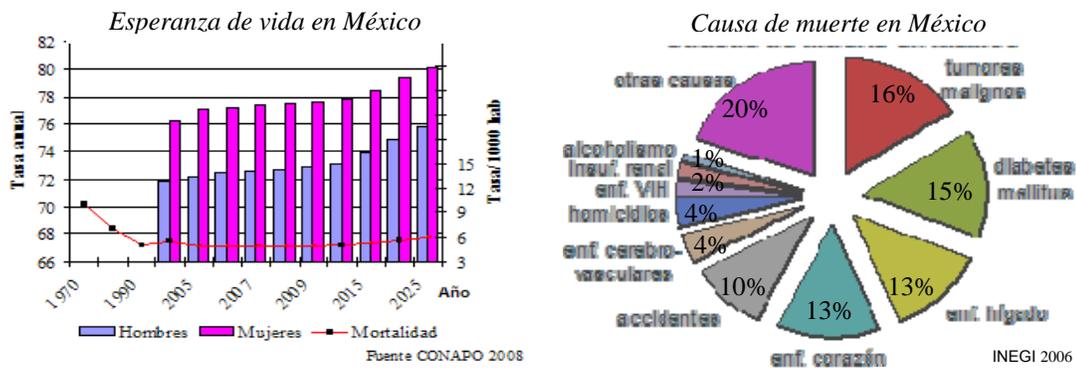


Figura 1.- Factores poblacionales que influyen en la disposición oportuna de medicamentos

Los medicamentos que se comercializan en el mercado nacional se encuentran agrupados en función del origen y su desarrollo en: Innovadores, Genéricos “de marca” y Genéricos Intercambiables.^{3, 4, 5}

Los medicamentos Innovadores: son aquellos que surgen de un largo proceso de investigación y desarrollo, que han demostrado su seguridad y eficacia mediante la realización de estudios clínicos fase I, II y III para obtener el registro por parte de la Secretaría de Salud y se mantienen en fase IV o programas de farmacovigilancia. Estos medicamentos que son el resultado de una constante investigación y de avances tecnológicos están protegidos por la Ley de la Propiedad Industrial, por lo que se otorga al Laboratorio descubridor de la molécula (mayoría transnacionales) la patente a nivel mundial y el derecho de explotarla de manera exclusiva por un período de 20 años.^{5, 12}



Después del vencimiento de la patente, otros Laboratorios pueden elaborar medicamentos con ese mismo principio activo, designándoles el término Genéricos, que pueden ser “de marca” (incluidos los similares) o Intercambiables.

Entre las diferencias que presentan ambos tipos de genéricos a nivel legislativo es que para obtener el registro, los “de marca” deben cumplir con las pruebas de control de calidad (identidad y pureza) que la Secretaría de Salud solicita, de acuerdo con la última farmacopea nacional, así como para su elaboración, el cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación¹³. Estos productos se identifican con una denominación distintiva (marca comercial). Sin embargo, los Genéricos Intercambiables, adjunto a estas pruebas deben demostrar su intercambiabilidad, es decir, comprobar que son equivalentes con el innovador mediante pruebas específicas indicadas en normas oficiales.

Tabla 1.- Fases del desarrollo de un medicamento²

<i>Fase de un medicamento</i>	<i>Año</i>	<i>Proceso farmacéutico</i>
Investigación	1	Solicitud de patente
	2	Farmacología
	3	
	4	Toxicidad aguda
	5	Toxicidad crónica
	6	
	7	Estudios clínicos Fase I
	8	
	9	Estudios clínicos Fase II
	10	Estudios clínicos Fase III
Procesos administrativos	11	Registro/autorización de comercialización
	12	Precios
	13	Inicio de la recuperación de la inversión
Explotación de la patente	14	
	15	
	16	
	17	
	18	
	19	Estudios clínicos Fase IV
	20	Farmacovigilancia
	21	
Competencia comercial (Genéricos)	22	Pruebas de intercambiabilidad/Registro como GI
	23	
	24	
	25	Pruebas de intercambiabilidad/Renovación del registro

2.2 USO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS.

Como se mencionó anteriormente, el alto costo de los medicamentos innovadores (por la inversión científica y tecnológica) provoca que exista una limitada accesibilidad para todos los sectores sociales, por tal razón surgieron como alternativa los medicamentos Genéricos. Estos al no provenir de un proceso largo y costoso, su precio se reduce significativamente desde el 40 hasta 70 por ciento en comparación con su correspondiente innovador. A pesar de esta ventaja desde el punto de vista económico, su distribución es distinta a nivel mundial con un crecimiento aproximado del 11 por ciento anual. En naciones desarrolladas como Canadá, Reino Unido, Japón, Estados Unidos y Alemania, la tasa de sustitución de medicamentos Genéricos alcanza el 40 y 60 por ciento. Los tres últimos tienen por sí solos más del 70 por ciento del mercado total, cabe señalar que en estos países todos los medicamentos Genéricos son intercambiables.^{1, 14}

En países subdesarrollados aún con su economía reducida, el mercado de Genéricos es inferior; en América Latina varios países ya tienen alguna legislación pertinente, pero la mayoría de los casos se extiende solo al sector público, destacando Chile, Colombia, Venezuela y Rep. Dominicana. El mercado farmacéutico mexicano siendo el noveno lugar a nivel mundial y primero de América Latina, solo alrededor del 6 por ciento lo representan los Genéricos.¹⁵ La Asociación Mexicana de Fabricantes de Genéricos Intercambiables (AMEGI), indica que los medicamentos GI se encuentran alrededor de un 2 por ciento.^{14,15}

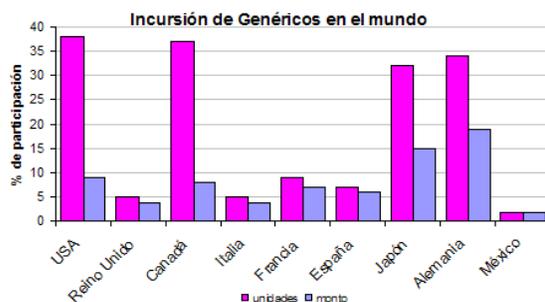
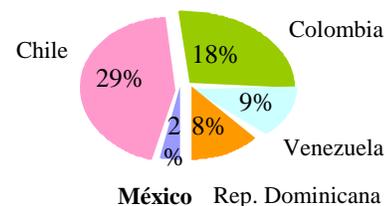


Figura 2.-Incurción de los Genéricos en el mundo

Genéricos Intercambiables en América Latina



Fuente:IMSH. 2006

Figura 3.-GI en América Latina



La desigualdad del desarrollo y consumo de Genéricos en los distintos países, entre otras causas depende de aspectos relativos a la demanda o a la política sanitaria que los rige.

2.2.1 Aspectos regulatorios de los medicamentos genéricos.

En la década de los sesentas se publicaron los primeros reportes indicando una variabilidad de la respuesta clínica en pacientes cuando se les administraban medicamentos con el mismo principio activo e igual dosis, pero producidos por diferentes Laboratorios, o bien, pertenecientes a distintos lotes. Por estas experiencias clínicas fue fundamental la regulación de los medicamentos Genéricos.¹⁷

En el ámbito internacional, específicamente Estados Unidos de Norteamérica, su principal órgano regulatorio es la FDA (Food and Drug Administration), en donde por medio de su Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER) da a conocer guías para la Industria, con la finalidad de garantizar la seguridad y calidad de sus medicamentos.¹⁸ Como mención especial y porque todos los genéricos que se comercializan en ese territorio tienen demostrada su intercambiabilidad; se hace referencia la guía SUPAC-IR relacionada a “las formas de dosificación sólida de liberación inmediata. Cambios de aumento en escala y posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles, pruebas de disolución in vitro y documentación de bioequivalencia in vivo”¹⁷, regulación que se proyecta como ejemplo para nuestro país.^{16, 18}

La legislación sanitaria de los medicamentos Genéricos Intercambiables en México comenzó en 1997, con la modificación al artículo 376 bis fracción I de la Ley General de Salud⁶ en donde se establecieron las bases para que en 1998 se incluyera en el Reglamento de Insumos para la Salud (art.72-80) los requisitos de incorporación de medicamentos al Catálogo de Genéricos Intercambiables⁷, definiéndolos como:



“la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables que después de haber cumplido con las pruebas reglamentarias requeridas ha comprobado que sus perfiles de disolución o biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso al medicamento Innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, se identifica con su denominación común internacional” y lleva en su envase el símbolo.” ⁷

Para mantener la regulación y control de genéricos como en los países desarrollados, en el 2005 se volvió a reformar el artículo 376 de la Ley, en donde se estableció la solicitud o renovación del registro sanitario para “*todos*” los medicamentos, demostrando ante la Secretaría de Salud su seguridad y eficacia terapéutica cuya vigencia será de 5 años.¹¹ Para llevar en práctica dicha modificación, el Reglamento de Insumos para la Salud publicó los lineamientos tres años después, indicando que los medicamentos destinados para poder sustituir al innovador se les debe realizar las pruebas de intercambiabilidad propuestas por el Consejo de Salubridad General. La Industria farmacéutica tiene como plazo Febrero de 2010 para cumplir con este decreto, a partir de esa fecha, se comercializarán solo dos tipos de medicamentos: los innovadores y los que tengan su patente vencida denominados solo como *Genéricos*.¹²

2.2.1.1 Pruebas de intercambiabilidad para los medicamentos genéricos

Para que un Genérico demuestre ser intercambiable con el innovador, es importante conocer su biodisponibilidad, con el fin de que un cambio de proveedor o lote no provoque en su empleo clínico alteraciones en la respuesta terapéutica; se logra por medio de estudios comparativos.^{18, 19, 22}

2.2.1.1.1 Bioequivalencia (estudio in vivo)

2.2.1.1.2 Perfiles de disolución (estudio in Vitro)



El Consejo de Salubridad General tiene la responsabilidad de determinar el tipo de prueba que deberán ser sometidos los medicamentos considerando:

1. Forma farmacéutica
2. Margen terapéutico estrecho
3. Grupo terapéutico
4. Características farmacocinéticas y fisicoquímicas ^{2, 8, 19}

En base a los criterios mencionados, los medicamentos se agrupan según la prueba a realizar en:

Prueba A: Medicamentos que no requieren pruebas de disolución o bioequivalencia

- a. Soluciones acuosas de uso parenteral, que mantengan las condiciones del innovador.
- b. Soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos.
- c. Los gases.
- d. Medicamentos tópicos de uso no sistémicos, cuya absorción no sea un riesgo.
- e. Medicamentos para inhalación en solución acuosa, y
- f. Suspensiones por inhalación, con tamaño de partícula equivalente al innovador.⁸

Prueba B: Medicamentos sólidos orales, que deberán someterse a pruebas de disolución.⁸

Prueba C: Medicamentos que deberán someterse a pruebas de bioequivalencia:

- a. Medicamentos sólidos orales, con fármacos que requieran para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho.
- b. Los medicamentos empleados para enfermedades graves.
- c. Los medicamentos con conocimiento, por reportes previos, que tienen problemas de biodisponibilidad, ejemplos: cuando se presentan una pobre absorción; efecto de primer paso acentuado, metabolismo hepático mayor del 70%; eliminación pre-sistémica; ventana de absorción y cinética no lineal.



- d. Los medicamentos que presenten propiedades fisicoquímicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otras similares.
- e. Medicamentos que tengan una forma farmacéutica de liberación modificada.
- f. Medicamentos con proporción elevada de excipientes respecto al principio activo.
- g. Medicamentos de administración tópica para efecto sistémico: supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosas y otros similares.
- h. Las combinaciones fijas de principios activos para acción sistémica.⁸

Pruebas de intercambiabilidad realizadas a los medicamentos Genéricos Intercambiables

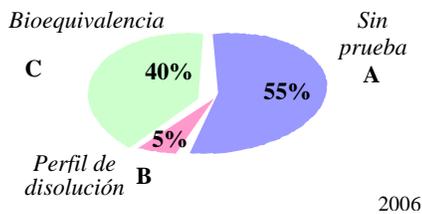


Figura 4.-Porcentaje de las pruebas de intercambiabilidad

Tabla 2.- Programa de medicamentos GI²⁰

Denominaciones Genéricas	485
Medicamentos Genéricos Intercambiables	4988
Laboratorios participantes	134
Especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo GI	770
Registros sanitarios incluidos	2471
Terceros autorizados	29
Niveles de precio en comparación al líder	57%

Fuente¹⁹: COFEPRIS Feb. 2007

Una vez designado el tipo de prueba al que deberá someterse un Genérico, ingresa en el “Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables”⁸ que se publica en el Diario Oficial de la Federación, para su mejor uso el Catálogo se ha agrupado según la acción terapéutica.

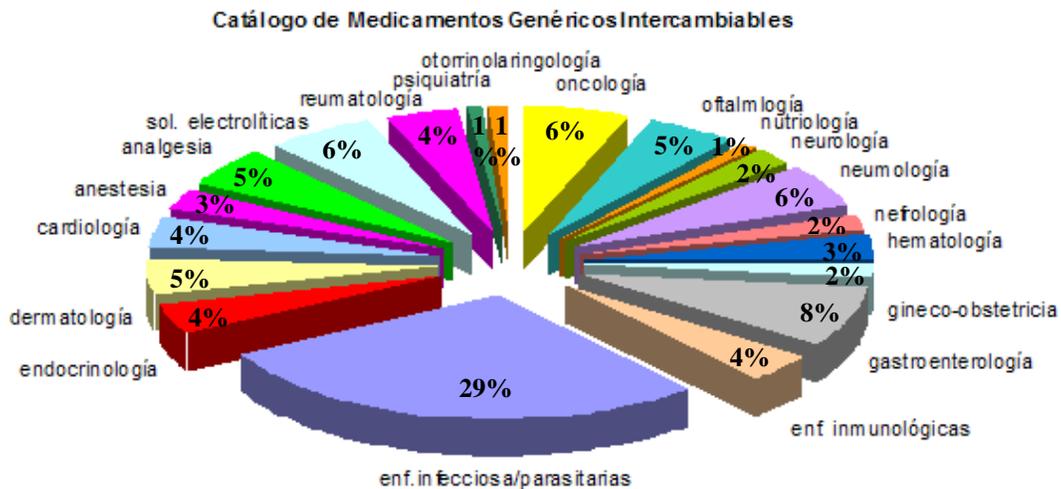


Figura 5.- Catálogo de medicamentos Genéricos Intercambiables²⁰



La Industria Farmacéutica se basa en esta información para llevar a cabo las pruebas correspondientes para que sus productos sean autorizados como GI. Estas pruebas son realizadas por Laboratorios designados y calificados por la Secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) nombrados como Terceros autorizados que se encuentran instalados dentro del territorio nacional.^{8, 19, 20}

2.2.1.1.2.1 Fundamento de las pruebas de intercambiabilidad

Debido a que el objetivo de un medicamento es originar un efecto terapéutico en el organismo, éste se logra a través de una serie de etapas consecutivas, las cuales están en función tanto del fármaco por sí mismo, como del individuo al que se le administra; es por eso, que el medicamento debe conservar durante su periodo útil su seguridad, eficacia y tener una *biodisponibilidad* adecuada. Ésta propiedad se determina por la velocidad y cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica y es la más importante de una forma farmacéutica para liberar el ingrediente activo al sitio de acción, en una cantidad suficiente para que pueda ejercer el efecto farmacológico deseado.^{2, 18}

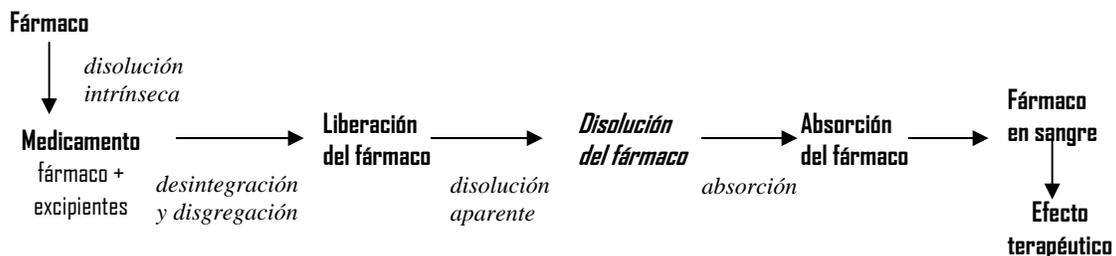


Figura 6.-Etapas de la fase Biofarmacéutica relacionadas con el efecto terapéutico

Dado que la respuesta farmacológica está relacionada con la concentración en el sitio de acción, el proceso de disolución de una forma farmacéutica es un elemento crítico en la eficacia clínica de un medicamento.



2.2.1.1.2.2 Procesos involucrados en la disolución

Al administrar un medicamento en forma sólida por vía oral, se debe de absorber para que ejerza su efecto; su proceso de absorción depende entre otros aspectos, de la liberación del principio activo, de su disolución o solubilización bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal.

“Disolución: proceso mediante el cual una sustancia se dispersa en otra a nivel molecular, está determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares. En el caso de la disolución sólido en líquido, el producto a disolver (soluto) pasa al disolvente para dar origen a una solución (dispersión molecular homogénea)”^{2, 29, 32}

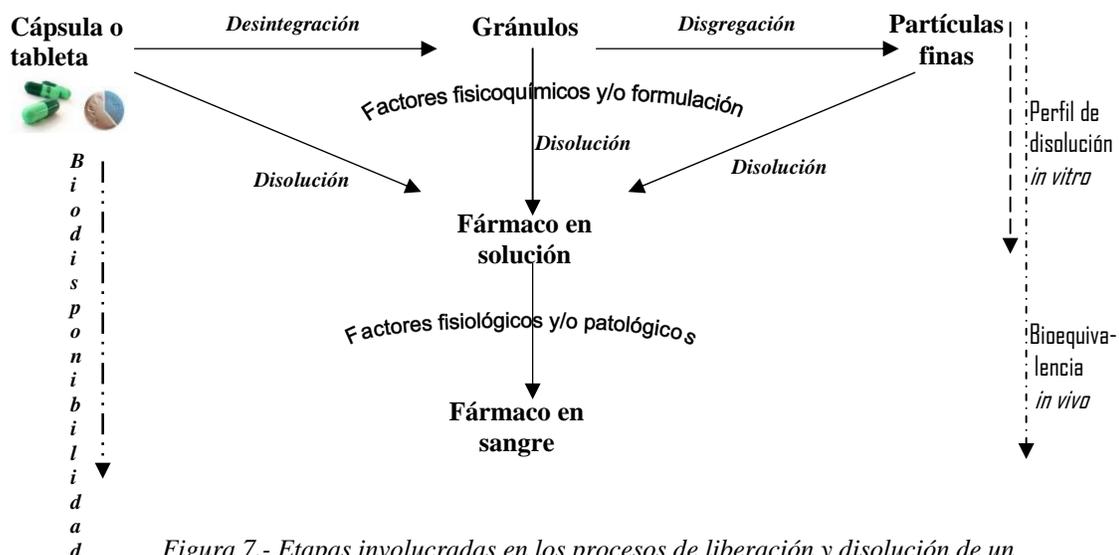


Figura 7.- Etapas involucradas en los procesos de liberación y disolución de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida. Wagner y Carstensen²

En la disolución de un fármaco existen dos términos: disolución *intrínseca* que se refiere a las características de disolución en condiciones de superficie constante, o bien, del fármaco ya integrado en una forma farmacéutica que es la disolución *aparente*. Con frecuencia, la disolución del fármaco es la propiedad de la forma farmacéutica que controla la velocidad de absorción y la cantidad de fármaco disponible en el cuerpo.



Al cuantificar los cambios de concentración del fármaco en solución respecto al tiempo se presenta un proceso cinético denominado “velocidad de disolución”. Si es lenta o incompleta, el nivel sanguíneo alcanzado por el fármaco resultará bajo e insuficiente para lograr el efecto terapéutico adecuado. Por la relación que existe entre la velocidad de disolución *in vitro* y la absorción *in vivo*, se puede considerar el estudio de disolución como una herramienta de predicción del comportamiento *in vivo* del fármaco, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.^{2, 18, 32}

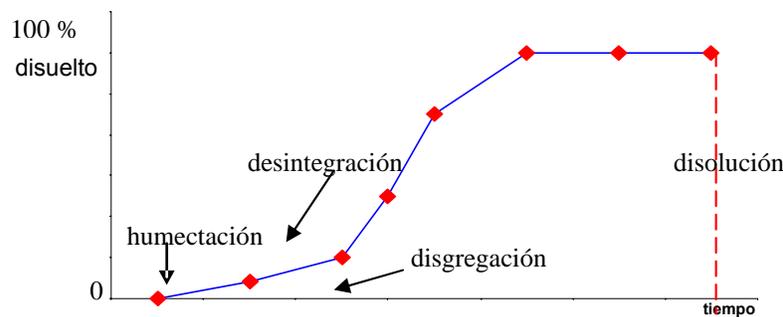


Figura 8.-Perfil de disolución

El *perfil de disolución* proporciona mayor seguridad e información acerca de un proceso global de disolución, así como datos útiles para correlacionarlos con resultados de bioequivalencia.

Estudios reportados en la literatura, indican que si una prueba comparativa de perfil de disolución entre un medicamento de referencia y de prueba, se lleva a cabo de acuerdo a un procedimiento establecido, aquellos equivalentes farmacéuticos que muestren comportamiento semejante en la velocidad de disolución, probablemente tendrán una biodisponibilidad comparable.^{2, 19, 30}

2.2.1.1.2.3 Factores que pueden modificar el proceso de disolución de fármacos

Todos los factores que influyen en la velocidad de disolución afectan el mecanismo de absorción del fármaco y, por ende, su biodisponibilidad. Estas causas pueden provenir de orígenes de tipo fisiológico, químico o tecnológico.



Tabla 3.-Factores que pueden modificar el proceso de disolución de fármacos

Factores relacionados con:			
Propiedades fisicoquímicas del fármaco	Forma farmacéutica	Sistema de disolución	Método analítico
<ul style="list-style-type: none"> ❖ <i>Estado físico</i> ▪ Amorfo o cristalino ▪ Polimorfismo ▪ Grado de hidratación ▪ Tamaño de partícula ▪ Porosidad 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <i>Procedimientos de formulación</i> • Diluyentes • Aglutinantes • Desintegrantes • Lubricantes 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <i>Equipo de disolución</i> ○ Geometría del recipiente para disolución ○ Geometría del agitador ○ Velocidad de agitación ○ Calibración del disolutor ○ Vibración 	<ul style="list-style-type: none"> *Linealidad *Precisión *Exactitud
<ul style="list-style-type: none"> ❖ <i>Estado químico</i> ▪ Ácido ▪ Base ▪ Sal 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <i>Proceso de manufactura</i> • Fuerza y velocidad de compresión • Humedad y almacenamiento • Caducidad del medicamento 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <i>El medio de disolución</i> ○ pH ○ Temperatura ○ Volumen ○ Adición de tensoactivos ○ Viscosidad ○ Gases disueltos 	
		<ul style="list-style-type: none"> ❖ <i>La técnica de disolución</i> ○ Toma de muestras ○ Tiempo de muestreo 	

Los factores relacionados con la técnica de disolución y con el método analítico, no influyen de manera directa sobre la velocidad de disolución; sin embargo, es importante considerarlos ya que pueden interferir en la cuantificación del principio activo disuelto, conduciéndose a resultados erróneos. El preciso conocimiento y control de cada uno de los factores, determinan la veracidad y reproducibilidad de los resultados en el estudio de disolución.^{2, 19, 30}

2.2.1.1.2.4 Aplicaciones de los estudios de disolución

Las pruebas de disolución *in vitro* pueden ser útiles:

- Como prueba fisicoquímica rutinaria de control de calidad.
- Como guía para el desarrollo de nuevos procesos y/o formulaciones.
- Para monitorear el desempeño del proceso de manufactura
- Para evaluar la variabilidad de lote a lote.
- Para la aprobación regulatoria de las formas sólidas de administración oral.
- Algunos casos, predecir biodisponibilidad y bioequivalencia de genéricos.^{2,19, 32}



Los estudios de disolución y bioequivalencia se realizan conforme a lo indicado en la Norma Oficial Mexicana (NOM-177-SSA1-1998),¹⁰ 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. Estas son:

2.2.1.1.2.5 Criterios para realizar la prueba de perfil de disolución^{8, 10}

Referente a la prueba de perfil de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, los criterios son los siguientes:

- Utilizar como medicamento de referencia el indicado por la Secretaría de Salud, el cual debe estar comercialmente disponible y vigente.
- Los medicamentos de prueba y referencia deben tener al menos un año de vigencia antes de su fecha de caducidad al momento de realizar el estudio.
- El perfil de disolución del medicamento de prueba se debe realizar con un lote estándar de producción o escalado, que asegure que no se modifica significativamente la reproducibilidad de los perfiles, cuando lotes subsecuentes sean fabricados nuevamente.
- Las pruebas deben realizarse con los mismos lotes de prueba y de referencia.
- Utilizar sustancias de referencia trazables e instrumentos calibrados.
- Medicamentos de prueba y referencia deben cumplir con las pruebas de valoración y uniformidad de contenido descritos en la FEUM,²³ en farmacopeas reconocidas internacionalmente o métodos validados.
- Valoración del medicamento de prueba no debe diferir en más del 5.0% comparado con el de referencia.
- Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como de referencia, en las mismas condiciones experimentales.
- Seleccionar al menos 5 tiempos de muestreo y utilizar una curva de calibración para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.
- Si se dispone de los placebos realizar la validación mediante el porcentaje de recuperación; si no realizarla mediante el método de estándar adicionado.
- Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia.



2.2.1.2 Validación del método analítico en un estudio de disolución.^{10, 24}

La validación del método analítico es el proceso por el cual se establece mediante estudios de laboratorio que su capacidad satisface los requisitos para las aplicaciones deseadas, la NOM-177-SSA1-1998¹⁰ establece lo siguiente:

2.2.1.2.1 Parámetros de validación del sistema:

2.2.1.2.1.1 Linealidad: capacidad del sistema analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración de la sustancia de referencia. Se demuestra con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99% y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

2.2.1.2.1.2 Precisión: grado de concordancia entre resultados analíticos de la sustancia de referencia. De los datos de linealidad, demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

2.2.1.2.2 Parámetros de validación del método:

Validar el método analítico para los medicamentos de referencia y prueba.

2.2.1.2.2.1 Linealidad: capacidad del método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra. Se debe demostrar una linealidad del método con al menos cinco puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99% y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.

2.2.1.2.2.2 Exactitud: concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. El promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto. En métodos espectrofotométricos el por ciento de recobro debe ser de 97 a 103%.

2.2.1.2.2.3 Precisión: grado de concordancia entre resultados analíticos de una muestra homogénea del producto. Se evalúa como:



2.2.1.2.2.3.1 Repetibilidad: precisión que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones. El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

2.2.1.2.2.3.2 Reproducibilidad: expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo o analistas. Analizar una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.

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

2.2.1.2.2.5 Estabilidad: propiedad del compuesto de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta el análisis. Determinar condiciones de temperatura y tiempo, donde el compuesto es estable.

2.2.1.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Debido a que la solubilidad y permeabilidad gastrointestinal son parámetros fundamentales en el control de la velocidad y absorción de un fármaco, existe una clasificación de los medicamentos dependiendo su comportamiento.^{17, 31, 33} Este sistema (SCB), nos ayuda a correlacionar la disolución del producto *in vitro* y su biodisponibilidad *in vivo*. Amidon (1995).^{31, 33}

Tabla 4.-Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Correlación <i>in vivo-in vitro</i> ...
I	Alta	Alta	Si la velocidad de disolución es más lenta que la del vaciamiento gástrico. Se sustituye bioequivalencia por el estudio de disolución <i>in vitro</i> .
II	Baja	Alta	Si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i> , a menos que la dosis sea muy alta.
III	Alta	Baja	La permeabilidad (absorción) es el paso determinante, por lo que es necesario, al igual que en la clase II, realizar perfil de disolución y bioequivalencia.
IV	Baja	Baja	Hay problemas de absorción por lo que no se sustituye la prueba <i>in vivo</i> . ^{10, 18}



2.2.1.4 Evaluación de perfiles de disolución

2.2.1.4.1 Método del modelo independiente

Este método se basa en la utilización de los factores de ajuste propuestos por Jeffrey W. Moore y colaboradores en 1996, los cuales al comparar los perfiles de disolución de una formulación de referencia y una formulación de prueba se puede establecer su semejanza. Este factor de ajuste es denominado f_2 (factor de similitud) y se define por:

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

n = número de tiempos de muestreo.

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

P_T = porcentaje disuelto promedio en el tiempo T del medicamento de prueba.

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas.^{23, 25, 26}

Se presenta un procedimiento para determinar el factor de similitud (f_2)²⁸:

- a) Determinar el perfil con 12 unidades de productos de prueba y de referencia.
- b) Usando los valores promedio de disolución de ambas curvas de cada uno de los tiempos de muestreo, calcular el factor de similitud (f_2).
- c) Para que las curvas se consideren similares, f_2 deberá estar cerca de 100. Por lo general los valores mayores de 50 aseguran la similitud de las dos curvas.

Este modelo es aplicable siempre que se cumpla lo siguiente:^{10, 17, 28}

- Los ensayos de disolución se deben haber realizado bajo idénticas condiciones, usando los mismos tiempos de muestreo para ambos productos.

- Se deben contar con 5 o más puntos de muestreo del perfil de disolución.

- El coeficiente de variación de los valores medios de disolución en el primer tiempo no debe ser mayor o igual al 20% y para el resto de los tiempos no debe exceder el 10%.⁸

2.2.1.5 Características generales de los equipos de disolución

Para lograr el control en el aspecto técnico es necesario conocer las características principales de los equipos de disolución más utilizados.

En la farmacopea (FEUM para nuestro país),²³ contienen una descripción de las características de los equipos, metodologías a seguir y límites de aceptación para los productos farmacéuticos que deben ser sometidos a esta prueba. Los equipos de disolución más utilizados son: canastillas (aparato 1) y paletas (aparato 2), son sencillos, normalizados y lo suficientemente flexibles para utilizarlos con una variedad de productos. Existen también los equipos como cilindro recíproco (3), celda de flujo continuo (4), paletas sobre disco (5), cilindro (6) y soporte recíproco (7), equipos para medicamentos en particular^{23,35}

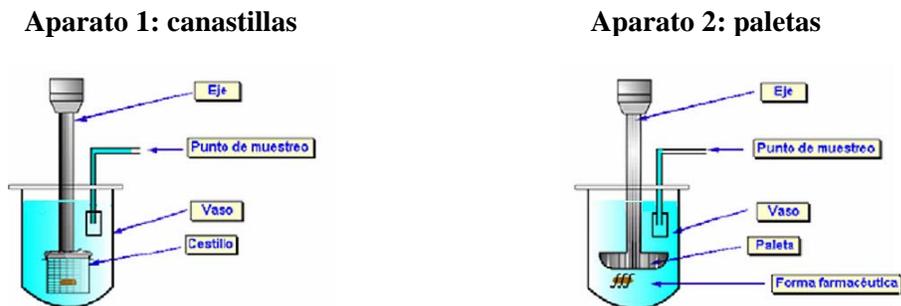


Figura 9.- Equipos de disolución más utilizados

Todos cuentan con un baño María para regular una temperatura fija durante la prueba, tienen un módulo de control de velocidad y de flujo, consta de 6 a 8 plazas, donde se colocan los vasos y se lleva a cabo la disolución de cada unidad.^{23, 35, 40}

La automatización en los sistemas de disolución se ha incrementado paralelamente al crecimiento y demanda de estas pruebas en la Industria Farmacéutica. La optimización en los equipos tiene como objetivo disminuir o regular las posibles fuentes de error que se pueden ocasionar en los análisis de Laboratorio sin interferir con el propósito del estudio.



Figura 10.- Disolutor



2.3 MONOGRAFÍA DEL FÁRMACO EN ESTUDIO

2.2.2 *Metamizol sódico*

- **Nombre químico:** [(1,5-dimetil-2-fenil-2,3-dihidro-3-oxo-1H-pirazol-4-il)metilamino] metanosulfonato de sodio
- **Nombre genérico:** Metamizol sódico
- **Fórmula condensada:** C₁₃H₁₆N₃NaO₄S
- **Peso molecular:** 333.34 g/mol

Fórmula desarrollada:

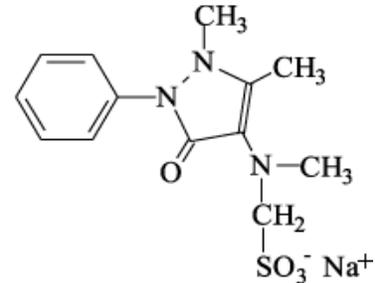


Figura 11.- Estructura del Metamizol sódico

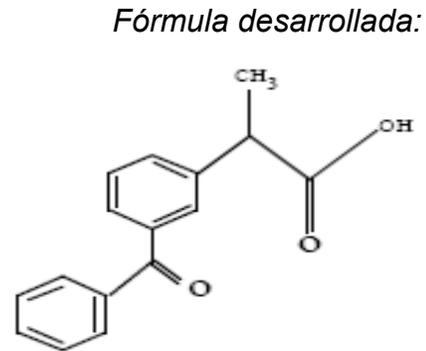
- **Descripción y características:** Polvo blanco cristalino o ligeramente amarillo, inodoro y amargo. Punto de fusión >172°C. Fácilmente soluble en agua, soluble en etanol, ligeramente soluble en cloroformo, casi insoluble en éter dietílico, acetona y benceno. En solución acuosa tiene un pH neutro que adquiere una coloración amarilla con el tiempo sin pérdida aparente de potencia. Posee efectos analgésicos, antipiréticos, antiespasmódicos y antiinflamatorios. Indicado para: cefaleas, neuralgias, dolores reumáticos y del periodo postoperatorio, en pacientes con contraindicación al AAS.
- **Propiedades farmacocinéticas:** La absorción gastrointestinal es rápida y completa por vía oral. Se metaboliza en el intestino a 4-N-metilaminoantipirina (MAA) y este a su vez en el hígado en 4-aminoantipirina (AA), el primero es su principal metabolito activo detectable en sangre, su biodisponibilidad absoluta 90%. Su concentración máx. se alcanza entre 30 y 120 min después de administrar una dosis oral. Su distribución es uniforme, con mínima unión a proteínas, tiempo de vida media de absorción es de 14 min. (admón. IV) 2.7 hrs. (admón. oral) y de eliminación de 7 -9 hrs. por vía renal en un 96%.
- **Generalidades farmacopéicas:** Las tabletas aparecen en el Catálogo de medicamentos GI (DOF 17-Agos.-1998) en el grupo de "Analgésicos"³⁹. Es clase I de acuerdo al SCB y B como prueba de intercambiabilidad. En la FEUM 8^a.ed., existe la monografía para Metamizol sódico (pp. 959) y para Metamizol sódico Tabletas (pp. 1643-1644), pero no está indicada la prueba de disolución. En la USP 25 no existe monografía reportada, ni en la BP 2003.^{20, 23, 35, 36, 37, 38, 40}



2.2.3 Ketoprofeno

- *Nombre químico:* ácido 3-benzoil-alfa metil benceno acético
- *Nombre genérico:* Ketoprofeno
- *Fórmula condensada:* C₁₆H₁₄O₃
- *Peso molecular:* 254.29 g/mol

Figura 12.-Estructura del Ketoprofeno



- *Descripción:* Polvo microcristalino blanco, inodoro. Punto de fusión 94-97°C. Prácticamente insoluble en agua, soluble en metanol, muy soluble en etanol, éter dietílico, acetona, benceno y cloroformo. En solución acuosa (1%) tiene un pH aprox. 4. Posee efectos analgésico, antirreumático y antiinflamatorio no esteroideal. Está indicado para: artritis reumatoide, dolor e inflamación de las articulaciones, tendones, ligamentos y músculos, dolor tras cirugía dental, espondilitis anquilosante, gota, dismenorrea y dolores postoperatorios.
- *Propiedades farmacocinéticas:* Absorción rápida en el tracto gastrointestinal. Se metaboliza en el hígado dando lugar a productos inactivos. Su concentración máxima en plasma ocurre dentro de 0.5 -2 hrs. y las formas retardadas 6-7 hrs. La biodisponibilidad es del 90%. Su distribución es uniforme, también a través de la barrera hematoencefálica, su unión a proteínas es del 99% principalmente con albúmina. Los alimentos retrasan su proceso de absorción casi a la mitad. El volumen de distribución aparente de 0.1 L / Kg. Su tiempo de vida media de absorción es de 1.2 hrs. (admón. oral) y de eliminación de 2 hrs. Su eliminación es del 60-70% por vía renal en forma de metabolitos.^{17, 21, 22}
- *Generalidades farmacopéicas:* Las cápsulas de Ketoprofeno aparecen en el Catálogo de medicamentos Genéricos Intercambiables (D.O.F. 17-Ags.-1998) en el grupo terapéutico "Reumatología" es clase II en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y B como prueba de intercambiabilidad. En la FEUM 7^aed. no existe monografía para Ketoprofeno. La USP 25 (suplemento) en la sección de Biofarmacia (1090) indica para Ketoprofeno cápsulas la prueba de bioequivalencia "in vivo" y disolución "in vitro".^{20, 23, 35, 36, 37, 38, 40}

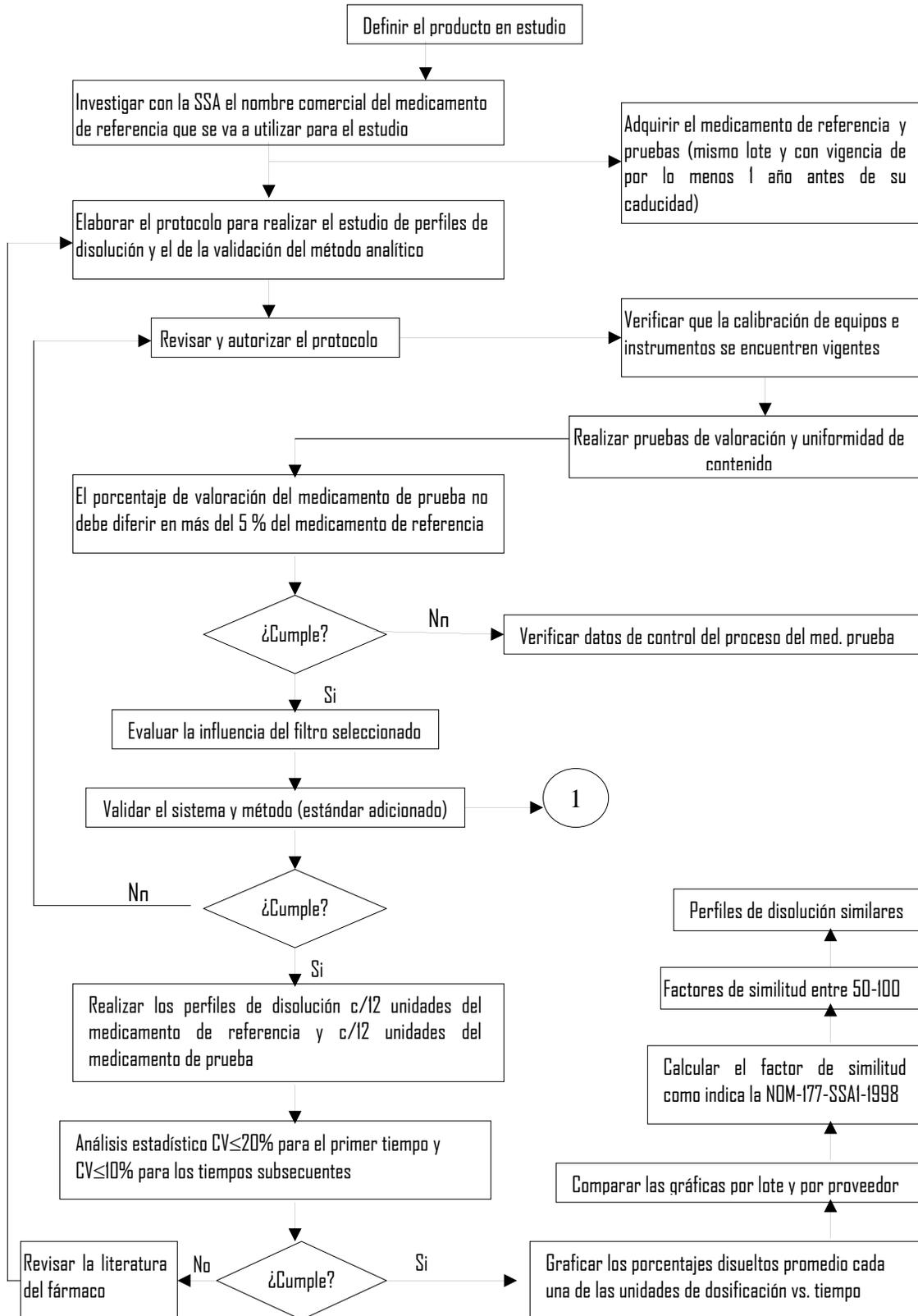


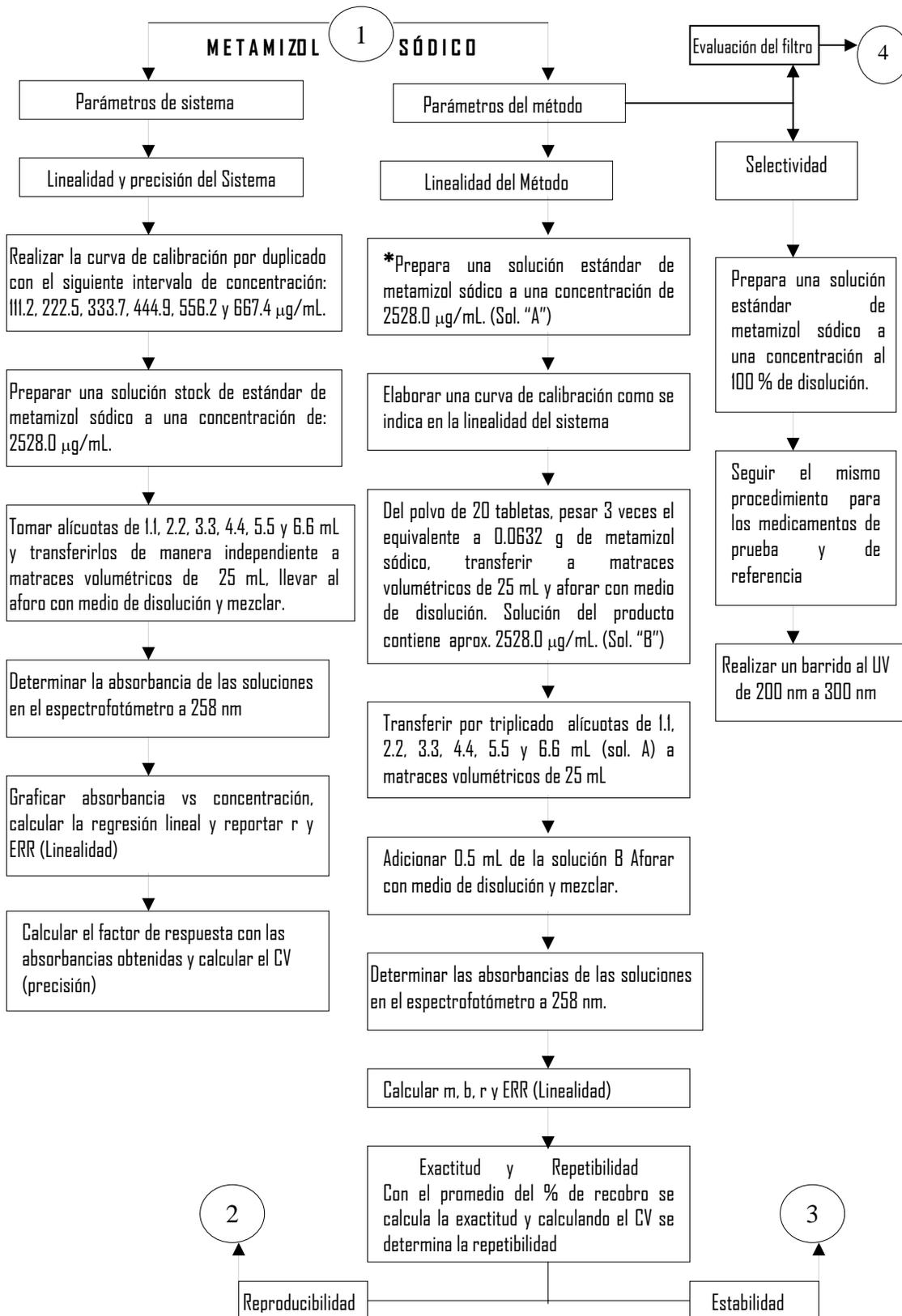
CAPÍTULO III

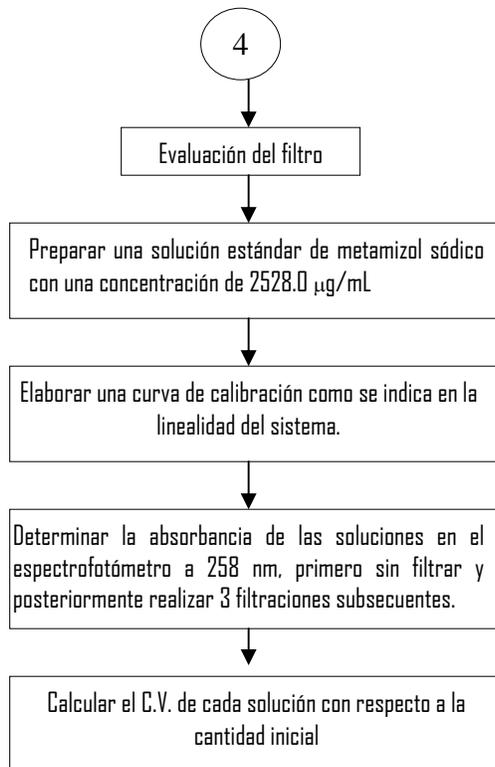
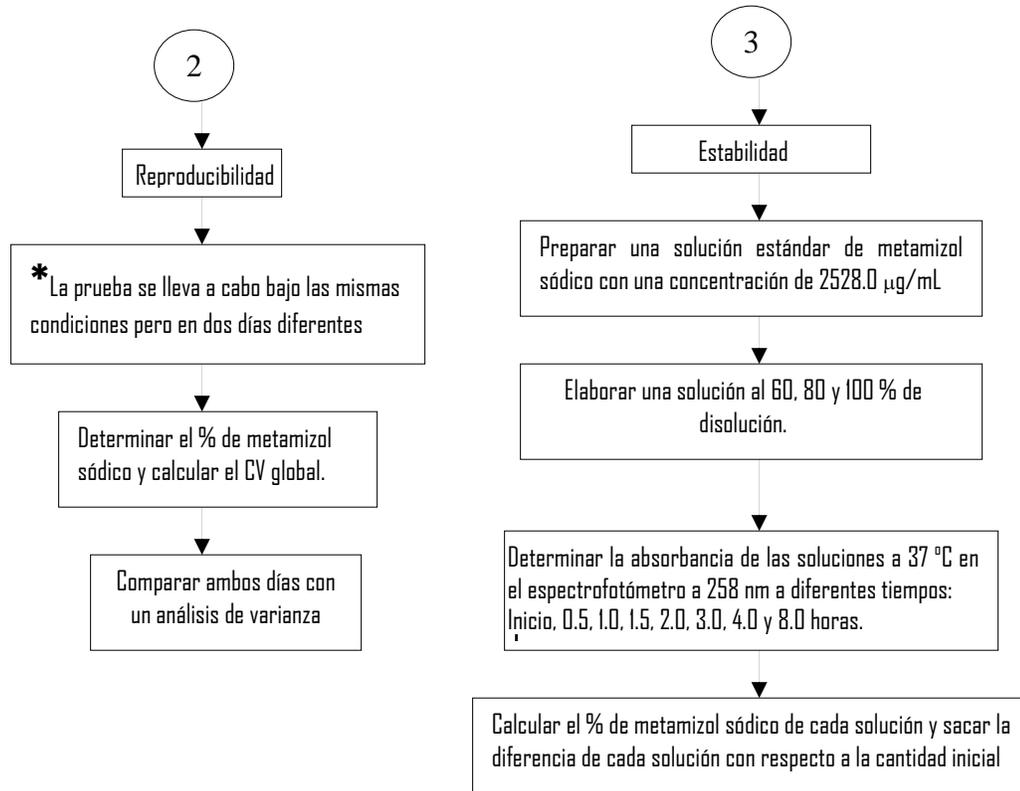
PARTE EXPERIMENTAL



3. 1 DIAGRAMA DE FLUJO



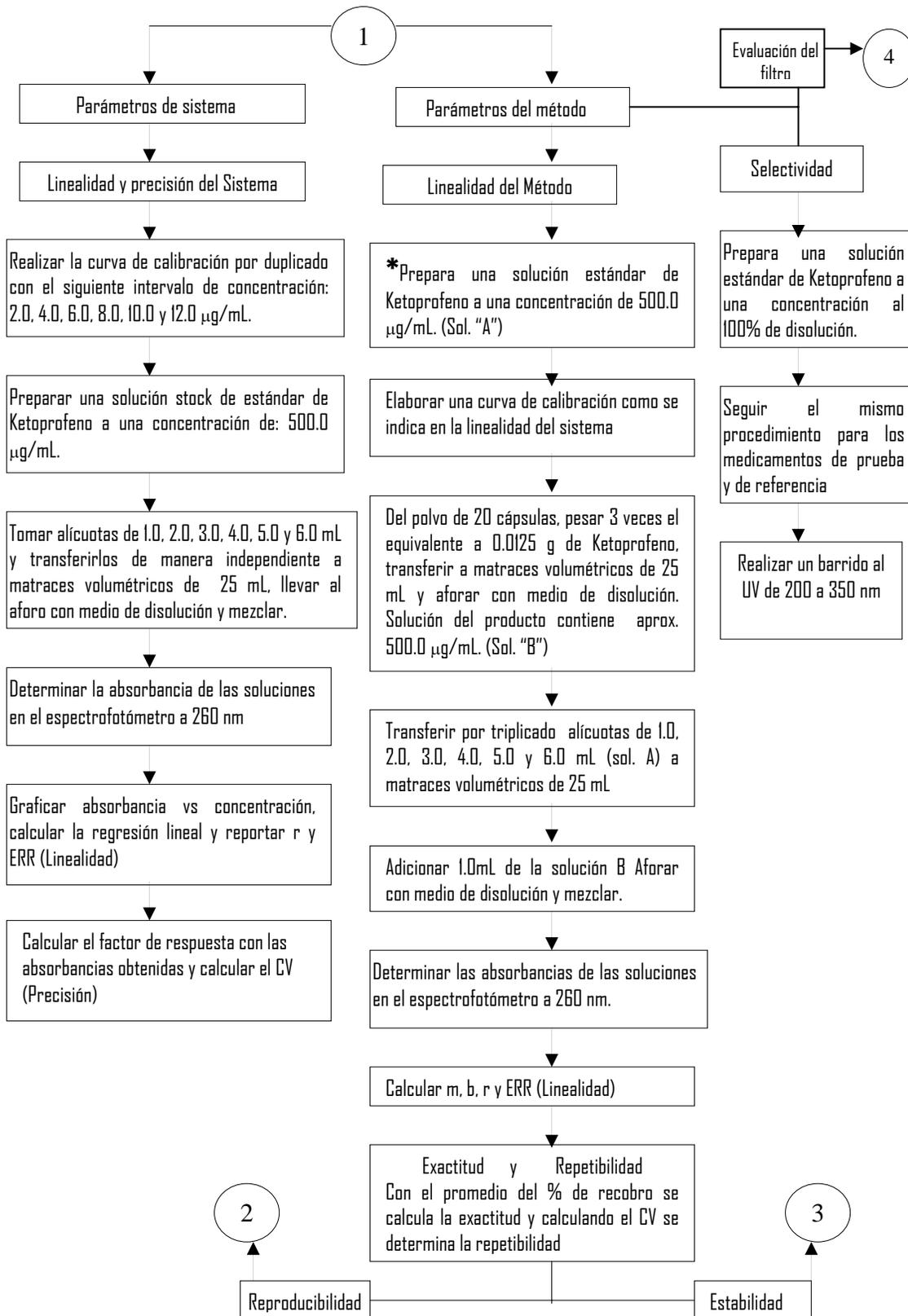


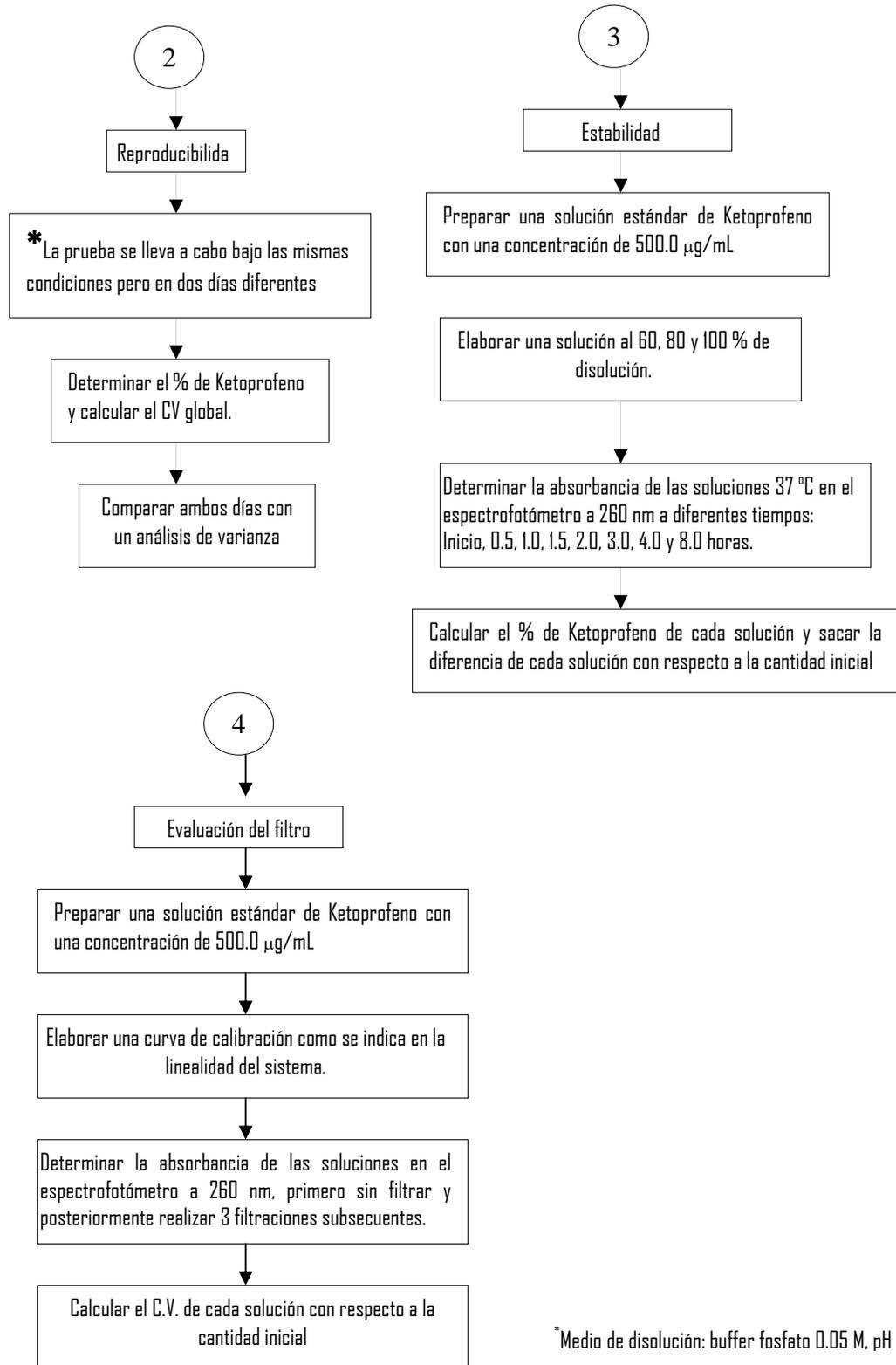


* Medio de disolución: HCl 0.1 N



KETOPROFENO





* Medio de disolución: buffer fosfato 0.05 M, pH 7.4

Nota: el diagrama de flujo describe los pasos generales del proyecto, a continuación en la parte experimental se detallan los procedimientos experimentales.



3.2 RECURSOS MATERIALES

3.2.1 Equipos:

- Espectrofotómetro Shimadzu UV-Visible UV 1601
- Balanza analítica Sartorius A210
- Disolutor automatizado Hanson
- Espectrofotómetro Beckman DU-50
- Dissoscan Hanson Research
- Agitador vórtex Thermolyne
- Parrilla con agitación magnética Thermolyne
- Potenciómetro Termo Orion modelo 410
- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Agilent modelo 1100
- Baño de ultrasonido
- Cronómetro

3.2.1.1 Material

- Matraz volumétrico de 1000, 100 y 25 mL
- Pipeta eppendorf (repeater plus)
- Pipeta volumétrica de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 10 mL
- Pipeta graduada de 10 mL
- Probeta de 1000 mL
- Vaso de precipitado de 50, 400 y 1000 mL
- Celdas de cuarzo de 0.1 y 1 cm
- Filtros de membrana de 0.45 μm de celulosa, HR100-45
- Mortero con pistilo de porcelana
- Termómetro
- Columna Nova Pak C₁₈, 30 cmx4.0 mm, 10 μm

3.2.2 Reactivos:

- Acido clorhídrico J.T. Baker Lote 983302
- Metanol grado HPLC Tecnolab Lote 43308345
- Fosfato de potasio monobásico cristal J.T. Baker
- Hidróxido de sodio J.T. Baker Lote X29054
- Ácido o-fosfórico J.T. Baker Lote 0260-59
- Agua desionizada

3.2.2.1 Estándares

- Metamizol sódico, estándar primario, Lote: 73B1
- Ketoprofeno, estándar secundario, Lote: 010905

3.3 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN ESTUDIO

Tabla 5.- Medicamentos de referencia y prueba utilizados en el estudio.

<i>Principio activo</i>	<i>Proveedor</i>	<i>Lote</i>	<i>*Clave</i>	<i>Fuente</i>	
<p>Metamizol sódico</p> <p>Tabletas 500mg</p>		451510	MA-1	Donación del Laboratorio productor	
		451511	MA-2		
		452525	MA-3		
			3H092	MB-1	Compra directa en las Farmacias del D.F. y área metropolitana
		3F072R	MB-2		
		3F075R	MB-3		
		0304170	MC-1		
		0104039	MC-2		
		0304180	MC-3		
<p>Ketoprofeno</p> <p>Cápsulas 100mg</p>		01D028	KA-1	Donación del Laboratorio productor	
		01D029	KA-2		
		M33664	KB-1		
			M021110	KB-2	Donación del Laboratorio productor
		M031248	KB-3		
		3IS577	KC-1		
			4AS037	KC-2	Donación del Laboratorio productor
		42E102	KC-3		

*Clave: notación que facilita la identificación de los lotes
 MA-1: M (fármaco), A (proveedor), 1 (lote)

Los medicamentos de prueba y referencia empleados tienen al menos un año de vigencia antes de su fecha de caducidad al realizar la prueba.



3.4 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Se verificó la calidad farmacopéica de cada uno de los lotes efectuando las siguientes pruebas de control para los tres proveedores de Metamizol sódico (FEUM 7ª ed.)²³ y de Ketoprofeno (USP 25).³⁵

3.4.1 *Peso promedio*

Se pesó con precisión y de manera individual 20 unidades -tabletas o cápsulas- según sea el caso y se calculó su peso promedio.

3.4.2 *Valoración*

3.4.2.1 Metamizol sódico

- Especificaciones: Contiene no menos del 95.0% y no más del 105.0% de la cantidad de Metamizol sódico indicado en el marbete.²³

- Preparación de soluciones:

-Fase móvil: Metanol- Agua (50:50). Por cada litro se midió con exactitud, 500 mL de metanol y 500 mL de agua grado HPLC, pasando esta solución a través de filtros de 0.45 μm desgasificando con vacío y agitación durante 5 min.

-Solución de referencia de Metamizol sódico: Se pesó alrededor de 10 mg de Metamizol sódico, sustancia de referencia, transfiriéndolos a un matraz volumétrico de 100 mL, agregando aproximadamente 50 mL de metanol, se agitó en baño de ultrasonido y se llevo al volumen con metanol. Finalmente se pasó la solución a través de un filtro de 0.45 μm . La solución contenía aproximadamente 100 $\mu\text{g/mL}$ de Metamizol sódico.

-Preparación de la muestra: Se pesaron 20 tabletas de cada producto calculando así el peso promedio, se trituraron hasta obtener un polvo fino y homogéneo. Se pesó en cada caso el equivalente a 250 mg de Metamizol sódico transfiriendo cada pesada a matraces volumétricos de 100 mL, se agregó 50 mL de metanol y agitó en baño de ultrasonido, finalmente se aforo. De cada solución se transfirió una alícuota de 2 mL a matraces volumétricos de 50 mL y llevó al volumen con metanol. Estas soluciones también se filtraron. Concentración aproximada fue de 100 $\mu\text{g/mL}$ de Metamizol sódico.²³



- Procedimiento

Se “inyectaron” las soluciones de referencia y muestras bajo las siguientes condiciones cromatográficas:

- Detector: UV
- Longitud de onda (λ): 254 nm
- Columna: C₁₈, 30 cm x 4.0 mm, 10 μ m
- Fase móvil: metanol: agua (50:50)
- Velocidad de flujo: 0.8 mL/min.
- Volumen de inyección: 10 μ L

- Cálculos

Se determinó el porcentaje de Metamizol sódico presente en cada muestra con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Metamizol sódico} = \frac{A \text{ mtra.}}{A \text{ Sref.}} * \frac{W \text{ Sref.}}{FD \text{ Sref.}} * \% \text{ Pureza std.} * \frac{FD \text{ mtra.}}{W \text{ mtra.}} * \frac{W \text{ prom.}}{\text{Dosis}}$$

A_{mtra.}: Área del pico correspondiente a Metamizol sódico en la sol. de prueba.
 A_{Sref.}: Área del pico correspondiente a Metamizol sódico en la sol. de referencia
 W_{Sref.}: Peso de la sustancia de referencia en mg.
 FD: Factor de dilución de la sustancia de referencia o de la muestra.
 W_{mtra.}: Peso de la muestra en mg.
 W_{prom.}: Peso promedio de las tabletas en mg.
 Dosis: Cantidad de Metamizol sódico indicada en el marbete.

3.4.2.2 Ketoprofeno

- Especificaciones: Contiene no menos del 92.5% y no más del 107.5% de la cantidad de Ketoprofeno indicado en el marbete.³⁵
- Preparación de soluciones:

-Solución de referencia de Ketoprofeno: Se pesó alrededor de 10 mg, sustancia de referencia, se transfirió a un matraz vol. de 100 mL y se llevó al volumen con metanol, se tomó una alícuota de 5 mL en un matraz de 100 mL y aforo con el mismo disolvente. Concentración aproximada de 5 μ g/mL de Ketoprofeno.

-Preparación de la muestra: Se pesaron 20 cápsulas de cada producto y se calculó su peso promedio, posteriormente se trituraron hasta obtener un polvo fino y homogéneo. Se pesó en cada caso el equivalente a 10 mg de y se llevo a cabo el mismo procedimiento que la solución de referencia. Concentración aproximada de 5 μ g/mL de Ketoprofeno.³⁵



•Procedimiento

Se determinaron las absorbancias de las soluciones de referencia y de las muestras bajo las condiciones mencionadas.

- Detector: UV-Vis
- Medio de disolución: Metanol
- Longitud de onda (λ): 258nm
- Celdas de cuarzo: 1 cm

•Cálculos

Determinar el porcentaje de Ketoprofeno presente en cada muestra:

La molécula de Ketoprofeno en metanol leído a una longitud de onda ($\lambda=258\text{nm}$) tiene un coeficiente de extinción molar de $E^{1\%}_{1\text{cm}}=662$

$$\% \text{ Ketoprofeno} = \frac{\text{Abs.mtra.} * \text{W Sref.} * \% \text{Pureza std.} * \text{FD mtra.}}{\text{Abs.Sref.} * \text{FD Sref.} * \text{W mtra.}} * \frac{\text{W prom.}}{\text{Dosis}}$$

Abs. mtra.: Absorbancia de Ketoprofeno en la solución de prueba.

Abs. Sref.: Absorbancia de Ketoprofeno en la solución de referencia.

W Sref.: Peso de la sustancia de referencia en mg.

FD: Factor de dilución de la sustancia de referencia o de la muestra.

W mtra.: Peso de la muestra en mg.

W prom.: Peso promedio de las cápsulas en mg.

Dosis: Cantidad de Ketoprofeno indicada en el marbete.

3.4.3 Uniformidad de dosis

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o de uniformidad de contenido. La elección del método depende de la cantidad del principio activo y el porcentaje que equivale en relación con la forma farmacéutica indicada en el marbete.^{23, 35}

- Variación de masa {
 - El producto contiene 50 mg o más del principio activo
 - Constituye 50% o más de la masa total.
- Uniformidad de contenido {
 - El producto contiene 50 mg o menos del principio activo.
 - Constituye menos del 50 % de la masa total.



De acuerdo a lo anterior:

Tabla 6.- Uniformidad de dosis. Criterio de elección y especificaciones.

Uniformidad de dosis		
Medicamento	Método	Especificaciones
Metamizol sódico ²³	Variación de masa	La cantidad de Metamizol sódico de cada una de las veinte unidades de dosificación debe estar 95.0-105.0% de la cantidad indicada en el marbete. Desviación estándar relativa (DER) menor o igual al 6%
Ketoprofeno ³⁵		La cantidad de Ketoprofeno de cada una de las veinte unidades de dosificación debe estar entre 92.5-107.5% de la cantidad indicada en el marbete. DER menor o igual al 6%

3.4.3.1 Metamizol sódico

- Procedimiento

Se pesaron con precisión y de manera individual 20 tabletas de Metamizol sódico 500 mg calculando la masa promedio. Con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía “Metamizol sódico, tabletas”²³ se determinó el contenido de principio activo para cada una de las veinte tabletas, suponiendo que el principio activo está distribuido homogéneamente.

3.4.3.2 Ketoprofeno

- Procedimiento

Se pesaron con precisión y de manera individual 20 cápsulas de Ketoprofeno de 100 mg calculando la masa promedio. Con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía “Ketoprofeno, cápsulas”³⁵ se calculó el contenido de principio activo para cada una de las veinte cápsulas.

3.5 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO²⁴

A continuación se describe la validación del método analítico para la cuantificación de Metamizol sódico o Ketoprofeno utilizando los medicamentos de referencia y prueba correspondientes para cada principio activo.



3.5.1 *Parámetros de validación del Sistema*²⁴

3.5.1.1 *Linealidad del sistema*

3.5.1.1.1 Metamizol sódico

- Preparación de soluciones:

-Medio de disolución HCl 0.1 N: Se midió con exactitud 8.3 mL de ácido clorhídrico, por cada litro de medio de disolución.

-Solución stock de Metamizol sódico [2528.0 µg/mL]: se pesaron 0.0632 g de Metamizol sódico (sustancia de referencia) colocándolos en un matraz volumétrico de 25 mL, se disolvieron con medio de disolución agitándose en baño de ultrasonido durante 5 minutos. Se mezcló y aforo.

- Procedimiento:

Se prepararon dos curvas de linealidad como se indican a continuación:

Tabla 7.- Curva de linealidad del Sistema para Metamizol sódico

<i>N. sol.</i>	<i>Sol. Stock 2528µg/mL alícuota (mL)</i>	<i>Aforo (mL)</i>	<i>Conc. [µg/mL]</i>	<i>Nivel (%)*</i>
1	1.1	25	111.2	20
2	2.2	25	222.5	40
3	3.3	25	333.7	60
4	4.4	25	444.9	80
5	5.5	25	555.2	100
6	6.6	25	667.4	120

. *Porcentaje en relación a la cantidad descrita en el marbete y disuelta en 900 mL de medio de disolución

Después se determinó la absorbancia de cada solución en las condiciones espectrofotométricas indicadas y se graficaron contra la concentración, calculando el coeficiente de regresión así como el error relativo debido a la regresión.

-Detector: UV-Vis
-Longitud de onda (λ): 258 nm

-Medio de disolución: HCl 0.1N
-Celdas de cuarzo: 1 cm



3.5.1.1.2 Ketoprofeno

- Preparación de soluciones:

-Medio de disolución, sol amortiguadora de fosfato 0.05 M, pH 7.4:

° Sol. Fosfato de potasio monobásico 0.05 M: se pesa 6.805 g de fosfato de potasio monobásico. En un matraz volumétrico de 1L, se disuelven y aforan con agua destilada.

° Sol. Hidróxido de sodio 0.05 M: En un matraz volumétrico de 500 mL se agrega 1 g del reactivo, se disuelve y lleva al volumen con agua destilada. Por cada 2 L de medio de disolución, se transfirió 500 mL de la solución de fosfato de potasio monobásico y 391 mL de la solución de hidróxido de sodio, se mezclaron y aforó al volumen indicado, por último se verificó el pH de 7.4 ± 0.05

-Solución stock de Ketoprofeno 500.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$: se peso 0.0125 g de Ketoprofeno sustancia de referencia, transfiriéndose a un matraz volumétrico de 25 mL, se disolvieron con medio de disolución agitándose en baño de ultrasonido durante 5 minutos. Se mezcló y aforo con el mismo medio.

- Procedimiento:

Se prepararon dos curvas de linealidad como se indican a continuación:

Tabla 8.- Curva de linealidad del Sistema para Ketoprofeno

<i>N. sol.</i>	<i>Sol. Stock 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ alícuota (mL)</i>	<i>Aforo (mL)</i>	<i>Conc. [$\mu\text{g}/\text{mL}$]</i>	<i>Nivel (%)*</i>
1	1.0	25	2.0	20
2	2.0	25	4.0	40
3	3.0	25	6.0	60
4	4.0	25	8.0	80
5	5.0	25	10.0	100
6	6.0	25	12.0	120

**Porcentaje en relación a la cantidad descrita en el marbete y disuelta en 1000 mL de medio de disolución*

A continuación se determinó la absorbancia de cada solución, bajo las condiciones descritas. Se graficó absorbancia vs. concentración y se calculo el coeficiente de regresión así como el error relativo debido a la regresión.

-Detector: UV-Vis

-Medio:sol.amortiguadora de fosfato 0.05 M, pH 7.4

-Longitud de onda (λ): 260 nm

-Celdas de cuarzo: 0.1 cm



3.5.1.2 *Precisión del sistema*

3.5.1.2.1 Metamizol sódico y Ketoprofeno

Se utilizaron los datos obtenidos en la linealidad del sistema calculando el coeficiente de variación del factor de respuesta.

3.5.2 **Parámetros de validación del método**²⁵

3.5.2.1 *Linealidad del método*

3.5.2.1.1 Metamizol sódico

- Preparación de soluciones:

-Solución stock de Metamizol sódico (estándar): se preparo de la misma manera como esta indicado en el apartado de linealidad del sistema (3.5.1.1.1).

-Solución stock de Metamizol sódico (producto): se pesó una cantidad equivalente a 0.0632 g de Metamizol sódico de la mezcla homogénea compuesta de veinte tabletas y una vez transferido a un matraz de 25 mL, se disolvió y aforo con medio de disolución.

- Procedimiento:

Se evaluó la linealidad del método con la técnica del estándar adicionado, preparándose por triplicado curvas de linealidad como se indica a continuación:

Tabla 9.- Curva de linealidad del método para Metamizol sódico.

<i>N. sol.</i>	<i>Sol. Stock Metamizol sódico (estándar) Alícuota (mL)</i>	<i>Sol. Stock Metamizol sódico (producto) Alícuota (mL)</i>	<i>Aforo (mL)</i>	<i>Conc. [$\mu\text{g/mL}$]</i>
1	1.1	0.5	25	161.8
2	2.2	0.5	25	273.0
3	3.3	0.5	25	384.3
4	4.4	0.5	25	495.5
5	5.5	0.5	25	606.7
6	6.6	0.5	25	718.0

Nota: Se eligió un lote de cada proveedor: MA-1, MB-1 y MC-1

Se determinó la absorbancia de cada solución, bajo las condiciones indicadas en el apartado de linealidad del sistema (3.5.1.1.1). Se graficó absorbancia vs. concentración y se calculo el coeficiente de regresión así como el error relativo debido a la regresión



3.5.2.1.2 Ketoprofeno

- Preparación de soluciones:

-Solución stock de Ketoprofeno (estándar): se preparo de la misma manera como esta indicado en el apartado de linealidad del sistema (3.5.1.1.2).

-Solución stock de Ketoprofeno (producto): se pesó el equivalente a 0.0125 g de Ketoprofeno de la mezcla homogénea compuesta de veinte cápsulas y una vez transferido a un matraz volumétrico de 25 mL, se disolvió y aforo con medio de disolución.

- Procedimiento:

Se prepararon dos curvas de linealidad como se indican en la tabla 10 y se determinó la absorbancia de cada solución, bajo las condiciones indicadas en el apartado de linealidad del sistema (3.5.1.1.2). Se graficó absorbancia vs. concentración y se realizaron los cálculos pertinentes.

Tabla 10.- Curva de linealidad del Sistema para Ketoprofeno.

N. sol.	Sol. Stock Ketoprofeno (estándar) Alícuota (mL)	Sol. Stock Ketoprofeno (producto) Alícuota (mL)	Aforo (mL)	Conc. [$\mu\text{g/mL}$]
1	1.0	1.0	25	4.0
2	2.0	1.0	25	6.0
3	3.0	1.0	25	8.0
4	4.0	1.0	25	10.0
5	5.0	1.0	25	12.0
6	6.0	1.0	25	14.0

Nota: Se eligió un lote de cada proveedor: KA-1, KB-1 y KC-1

3.5.2.2 Exactitud del método

3.5.2.2.1 Metamizol sódico y Ketoprofeno

Para cada principio activo se utilizaron los datos obtenidos en la linealidad del método calculando el por ciento de recobro en cada una las soluciones de las tres curvas preparadas.



3.5.2.3 *Precisión del método*

Se evaluó con los siguientes parámetros:

3.5.2.3.1 Repetibilidad (intradía)

3.5.2.3.1.1 Metamizol sódico y Ketoprofeno

Se utilizaron los resultados obtenidos en la exactitud del método calculando el coeficiente de variación del por ciento de recobro.

3.5.2.3.2 Reproducibilidad (interdía)

3.5.2.3.2.1 Metamizol sódico y Ketoprofeno

Se utilizaron los datos obtenidos en la linealidad del método calculando el coeficiente de variación global del por ciento de recobro de dos días de análisis.

3.5.2.4 *Selectividad*

3.5.2.4.1 Metamizol sódico y Ketoprofeno

Debido a que los medicamentos en estudio sólo contenían como único principio activo Metamizol sódico o Ketoprofeno se hizo lo siguiente:

Se preparó para cada caso una solución de estándar y una solución del preparado farmacéutico proporcional al 100% de disolución. Se les realizó un barrido espectrofotométrico en un rango de 200 a 390 nm de absorción.

3.5.2.5 *Estabilidad*

3.5.2.5.1 Metamizol sódico y Ketoprofeno

Se evaluó a tres niveles de concentración de la curva de calibración del sistema para cada principio activo indicado en el apartado 3.5.1.1.1 y 3.5.1.1.2, las soluciones se mantuvieron a temperatura de 37°C, en presencia de luz y fueron leídas a una longitud de onda de 258 nm para el Metamizol sódico y a 260 nm para el Ketoprofeno, utilizando como blanco de ajuste el medio de disolución correspondiente para cada principio activo. Se realizaron las lecturas de absorbancia durante 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0 y 8.0 horas.



3.5.3 Evaluación del filtro

3.5.3.1 Metamizol sódico y Ketoprofeno

Se evaluó la interferencia del filtro que se utiliza como accesorio del equipo disolutor Beckman DU-50, (teflón, 45 μ m, tipo Hanson para cánula HR10)

Se preparó una curva de calibración como se indica en el apartado de Linealidad del sistema y se midió la absorbancia; en seguida, se tomaron tres alícuotas sucesivamente con el mismo filtro y se determinaron las absorbancias correspondientes. Por último se comparó el valor de las absorbancias con las de la solución sin filtrar.

3.6 ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN

- Procedimiento:

Los perfiles de disolución se realizaron en las mismas condiciones para el medicamento de referencia como para los medicamentos de prueba:

Tabla 11.- Condiciones experimentales para el perfil de disolución

	Metamizol sódico ⁴²	Ketoprofeno ⁴⁰
<i>Medio de disolución:</i>	HCl 0.1N	Sol. amort. fosfato 0.05M pH 7.4
<i>Volumen del medio (mL):</i>	900	1000
<i>Temperatura (°C):</i>	37 \pm 0.5	37 \pm 0.5
<i>Longitud de onda (λ=nm):</i>	258	260
<i>Aparato USP:</i>	I canastillas	II paletas
<i>Velocidad (rpm):</i>	50	50
<i>Tiempo de muestreo min.</i>	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60
<i>Unidades:</i>	12 tabletas	12 cápsulas

A los tiempos establecidos, el equipo realizó la toma de muestras de manera automatizada con la devolución de la alícuota al medio.

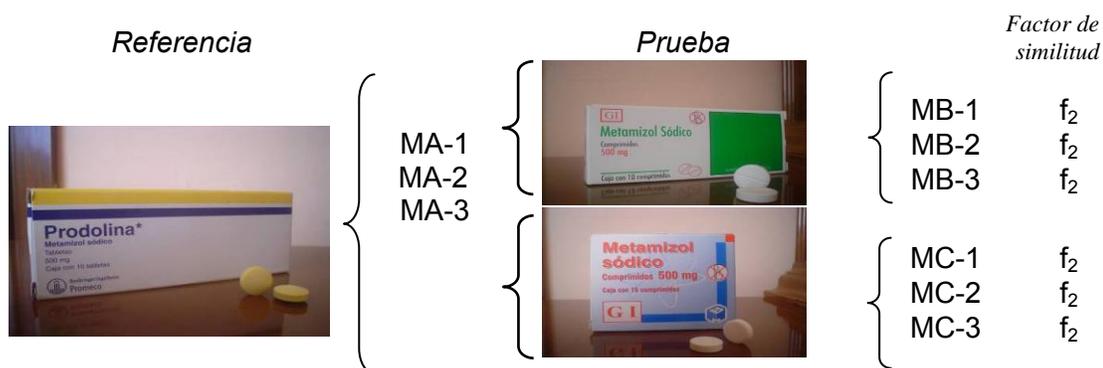
- Cálculos:

Para determinar el porcentaje a los diferentes tiempos de muestreo se siguió la metodología descrita en la FEUM 7^a ed. Se obtiene una grafica % disuelto promedio vs. tiempo. Se compara el perfil de disolución de cada lote del medicamento de referencia con cada lote del medicamento de prueba, para determinar así el valor del factor de similitud (f_2).



Posteriormente, para conocer el comportamiento de cada uno de los lotes se realizó un análisis estadístico utilizando la respuesta obtenida (f_2) en cada comparación.

METAMIZOL SÓDICO



KETOPROFENO

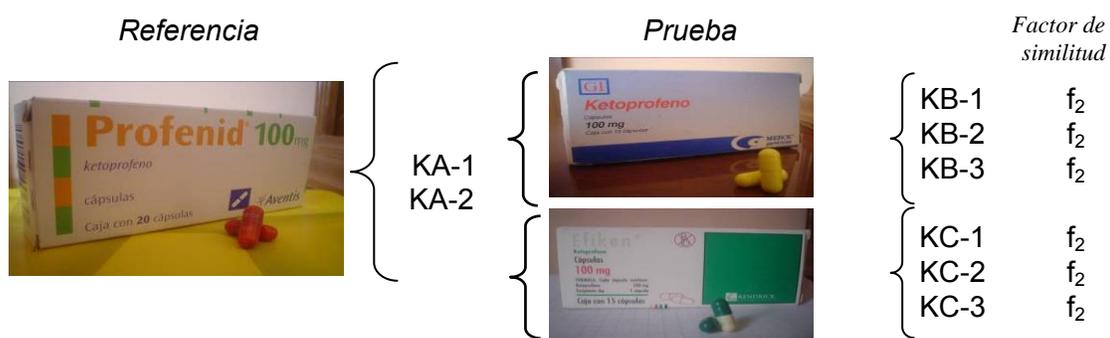


Figura 13.- Diseño experimental de los medicamentos evaluados

Factor de similitud

METAMIZOL SÓDICO

Medicamento	REFERENCIA		
	MA-1	MA-2	MA-3
PRUEBA			
MB-1	f_2	f_2	f_2
MB-2	f_2	f_2	f_2
MB-3	f_2	f_2	f_2
MC-1	f_2	f_2	f_2
MC-2	f_2	f_2	f_2
MC-3	f_2	f_2	f_2

KETOPROFENO

Medicamento	REFERENCIA	
	KA-1	KA-2
PRUEBA		
KB-1	f_2	f_2
KB-2	f_2	f_2
KB-3	f_2	f_2
KC-1	f_2	f_2
KC-2	f_2	f_2
KC-3	f_2	f_2



CAPÍTULO IV

RESULTADOS



A continuación se presentan los resultados obtenidos para el medicamento de prueba y de referencia de los diferentes lotes analizados de acuerdo a lo estipulado en la NOM-177-SSA1-1998.¹⁰

4.1 CONTROL DE CALIDAD

4.1.1 *Aspecto físico de las muestras*

4.1.1.1 Metamizol sódico

- *MA*: Tableta redonda, lisa, inodora de forma biconvexa en color amarillo homogéneo y ranurada en una de sus caras. Caja con 10 tabletas. Medicamento proporcionado por el Laboratorio productor.
- *MB*: Comprimido redondo, liso, inodoro, de forma biconvexo en color blanco homogéneo y ranurado en ambas caras. Caja con 10 comprimidos.
- *MC*: Comprimido redondo, liso, inodoro, de forma plana no biselado en color blanco ligeramente amarillo y con una ranura en una de sus caras. Caja con 10 comprimidos. Medicamentos adquiridos directamente de las farmacias ubicadas en el D.F. y área metropolitana.

4.1.1.2 Ketoprofeno

- KA*: Cápsula de gelatina dura del No. 2 de color rojo, en la parte de la “tapa” tiene impreso el número 100 de color blanco. Caja con 20 cápsulas.
- KB*: Cápsula de gelatina dura del No. 2 de color amarillo. Caja con 15 cápsulas. Medicamentos adquiridos directamente de las farmacias ubicadas en el D.F. y área metropolitana.
- KC*: Cápsula de gelatina dura del No. 2 con la “tapa” de color verde y el “cuerpo” de color blanco. Caja con 15 cápsulas. Medicamento proporcionado por el Laboratorio productor.

4.1.2 Parámetros para el control de calidad

4.1.2.1 Metamizol sódico

Los resultados de la valoración, uniformidad de dosis y peso promedio para las tabletas de Metamizol sódico 500 mg se muestran en la tabla 12.

Tabla 12.- Valoración, uniformidad de dosis y peso promedio. Metamizol sódico tabs. 500 mg.

CONTROL DE CALIDAD							
Lote	Peso prom. (g)	Valoración (%)	Diferencia (%)	U. de Dosis		Especificaciones ²³	
				DER	mín.-máx.(%)		
MA-1	0.6024	99.1	←	1.1	(97.6-101.2)	95.0-105.0% DER. ≤ 6.0%	
MA-2	0.5997	98.7		0.9	(97.8-101.7)		
MA-3	0.6027	98.2		0.7	(97.1-100.1)		
MB-1	0.6125	100.7	} 3.0	1.9	(97.6-103.8)	Diferencia con el med. Ref. < 5.0%	
MB-2	0.6108	102.0		} 2.5	1.1		(100.2-103.7)
MB-3	0.6159	102.3			1.4		(99.9-104.0)
MC-1	0.6570	102.0	←	1.0	(100.6-103.8)		
MC-2	0.6519	102.5		1.3	(99.5-103.7)		
MC-3	0.6525	99.1		0.6	(98.4-100.4)		

4.1.2.2 Ketoprofeno

Los resultados de la valoración, uniformidad de dosis y peso promedio para las cápsulas de Ketoprofeno 100 mg se muestran en la tabla 13.

Tabla 13.- Valoración, uniformidad de contenido y peso promedio. Ketoprofeno cáps. 100 mg

CONTROL DE CALIDAD							
Lote	Peso prom. (g)	Valoración (%)	Diferencia (%)	U. de Dosis		Especificaciones ³⁵	
				DER	mín.-máx.(%)		
KA-1	0.1515	100.0	←	2.4	(95.8-103.7)	92.5-107.5 DER. ≤ 6.0%	
KA-2	0.1536	100.9		2.1	(96.9-104.0)		
KB-1	0.2029	99.6	} 0.6	2.4	(92.9-103.1)		Diferencia con el med. Ref.<5.0%
KB-2	0.2059	99.2		} 1.2	1.8	(96.0-102.6)	
KB-3	0.2036	100.8			1.7	(97.7-102.8)	
KC-1	0.1537	101.9	←	1.7	(98.1-103.7)		
KC-2	0.1509	101.2		1.2	(98.3-102.8)		
KC-3	0.1559	102.0		2.0	(99.1-104.8)		

4.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

4.2.1 Validación del sistema

4.2.1.1 Linealidad y precisión

4.2.1.1.1 Metamizol sódico

Tabla 14.- Linealidad y precisión del sistema. Metamizol sódico

VALIDACIÓN DEL SISTEMA				
Prueba	Linealidad			Precisión
Curva	Ecuación	$r \geq 0.99$	ERR < 2%	$C.V_{fac.resp} < 2\%$
A	Abs.=0.00255Conc.-0.00133	0.99	0.83	1.05
B	Abs.=0.00257Conc.+0.00287	0.99	0.96	1.13

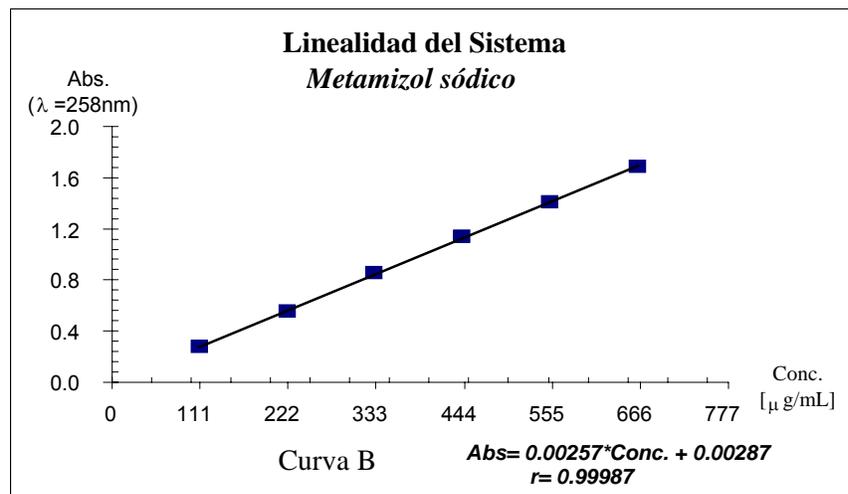
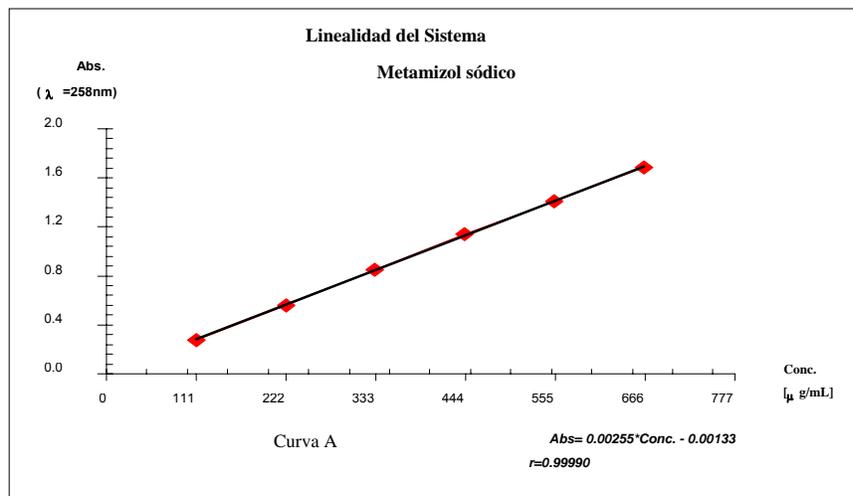


Figura 14.- Gráficas de Linealidad del sistema. Metamizol sódico

4.2.1.1.2 Ketoprofeno

Tabla 15.- Linealidad y precisión del sistema. Ketoprofeno

VALIDACIÓN DEL SISTEMA				
Prueba	Linealidad			Precisión
Curva	Ecuación	$r \geq 0.99$	ERR < 2%	$C.V_{fac.resp} < 2\%$
A	Abs.=0.06763Conc.-0.00307	0.99	0.52	1.32
B	Abs.=0.06698Conc.+0.00067	0.99	0.42	0.74

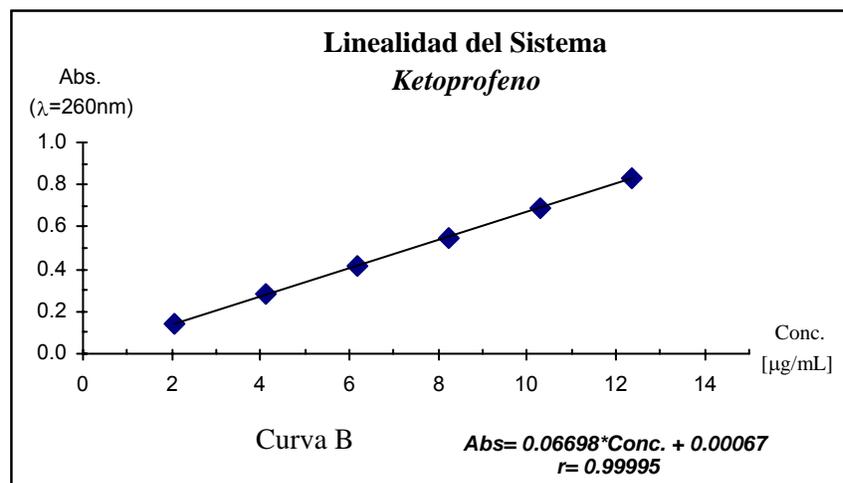
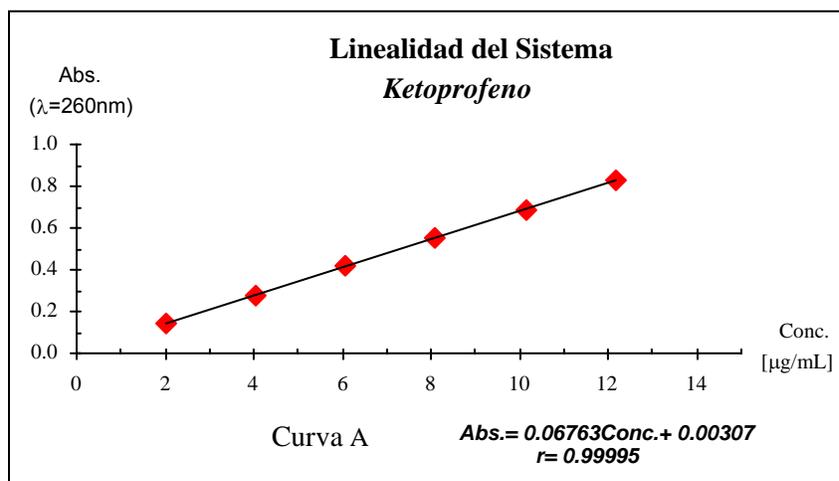


Figura 15.- Gráficas de Linealidad del sistema. Ketoprofeno

En los Apéndices I y II se muestran los resultados de las absorbancias de cada curva, así como los valores del coeficiente de variación del factor de respuesta.

4.2.2 Validación del método

4.2.2.1 Linealidad del método

4.2.2.1.1 Metamizol sódico

En el Apéndice III se muestran los resultados de las absorbancias de cada curva.

Tabla 16.- Linealidad del método. Metamizol sódico tab. 500 mg.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO				
Prueba	Linealidad			
	Día	Ecuación	$r \geq 0.99$	ERR < 3%
MA-1	1	Abs. = 0.00248*Conc- 0.00283	0.99	1.8
	2	Abs. = 0.00249*Conc- 0.00542	0.99	1.2
MB-1	1	Abs. = 0.00248*Conc-0.00159	1.00	1.7
	2	Abs. = 0.00247*Conc+0.00388	1.00	1.8
MC-1	1	Abs. = 0.00248*Conc-0.00241	1.00	1.3
	2	Abs. = 0.00242*Conc+0.00411	1.00	2.1

La tabla 17 muestra los valores de absorbancia promedio de las tres curvas de calibración del método (día 1) para las tabletas de metamizol sódico 500 mg.

Tabla 17.- Absorbancias promedio para la linealidad del método. Metamizol sódico tabletas 500 mg.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO											
Prueba	Linealidad										
	Día 1										
	MA-1				MB-1				MC-1		
Curva Sistema		Curva Método		Curva Sistema		Curva Método		Curva Sistema		Curva Método	
Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=258\text{nm}$	Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=258\text{nm}$	Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=258\text{nm}$	Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=258\text{nm}$	Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=258\text{nm}$	Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=258\text{nm}$
110.7	0.260	171.7	0.408	110.3	0.273	172.3	0.407	110.9	0.284	177.4	0.425
221.4	0.559	282.4	0.696	220.7	0.570	282.6	0.697	221.7	0.573	288.3	0.709
332.0	0.850	393.0	0.991	331.0	0.864	393.0	0.994	332.6	0.864	399.1	1.004
442.7	1.132	503.7	1.265	441.3	1.142	503.3	1.267	443.4	1.144	510.0	1.277
553.4	1.391	614.4	1.516	551.6	1.397	613.6	1.510	554.3	1.399	620.8	1.537
664.1	1.657	725.1	1.784	662.0	1.670	724.0	1.779	665.1	1.661	731.7	1.798

En las figuras 16 se muestran las gráficas de cada curva de linealidad del método.

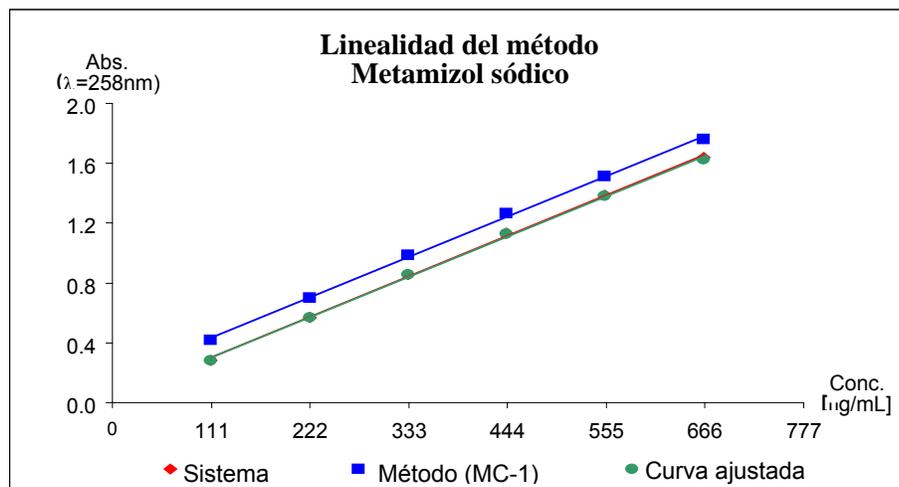
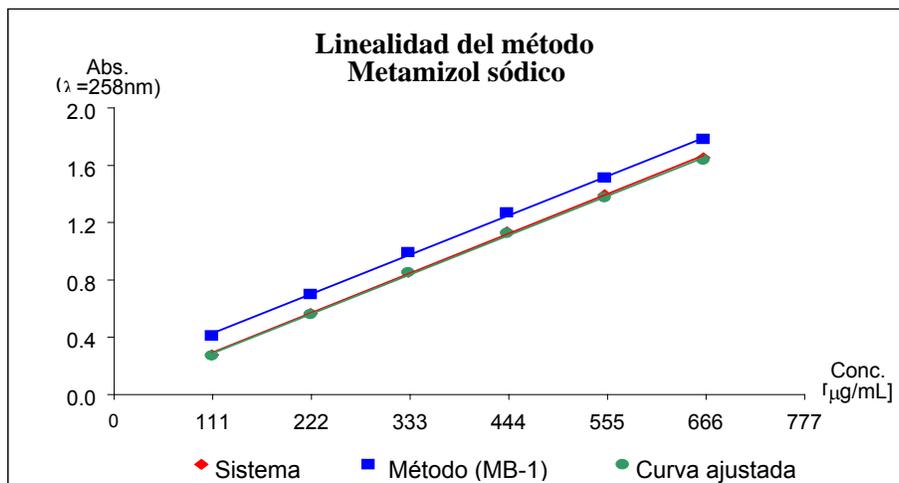
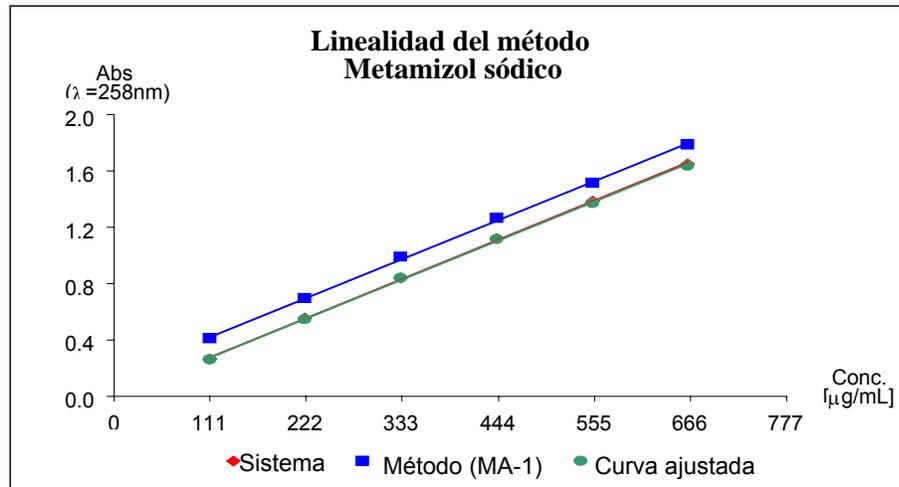


Figura 16.- Gráficas de linealidad del método. Metamizol sódico tabs. 500 mg

4.2.2.1.2 Ketoprofeno

En el Apéndice IV se muestran los resultados de las absorbancias de cada curva.

Tabla 18.- Linealidad del método. Ketoprofeno cáps. 100 mg.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO				
Prueba	Linealidad			
	Día	Ecuación	$r \geq 0.99$	ERR < 3%
KA-1	1	Abs. = 0.06812*Conc- 0.06960	0.99	0.8
	2	Abs. = 0.06664*Conc- 0.06801	0.99	0.6
KB-1	1	Abs. = 0.06555*Conc-0.13079	0.99	0.9
	2	Abs. = 0.06624*Conc-0.13789	0.99	0.3
KC-1	1	Abs. = 0.06749*Conc-0.07238	0.99	0.9
	2	Abs. = 0.06610*Conc-0.05886	0.99	0.5

La tabla 19 muestra los valores de absorbancia promedio de las tres curvas del método (día 1) para las cápsulas de Ketoprofeno 100 mg.

Tabla 19.- Absorbancias promedio para la linealidad del método. Ketoprofeno cápsulas 100 mg

VALIDACIÓN DEL MÉTODO											
Prueba	Linealidad										
	Día 1										
KA-1				KB-1				KC-1			
Curva Sistema		Curva Método		Curva Sistema		Curva Método		Curva Sistema		Curva Método	
Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=260\text{nm}$	Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=260\text{nm}$	Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=260\text{nm}$	Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=260\text{nm}$	Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=260\text{nm}$	Conc. [µg/mL]	Abs. $\lambda=260\text{nm}$
2.0	0.135	5.0	0.270	2.0	0.131	6.1	0.266	2.0	0.130	5.1	0.276
4.0	0.274	7.0	0.403	4.0	0.261	8.1	0.397	4.0	0.267	7.1	0.409
6.0	0.408	9.0	0.538	6.0	0.386	10.0	0.529	6.0	0.406	9.1	0.546
8.0	0.547	11.0	0.671	8.0	0.519	12.0	0.662	8.0	0.537	11.1	0.674
10.0	0.681	13.0	0.809	10.0	0.652	14.0	0.794	10.0	0.676	13.1	0.813
12.0	0.821	15.0	0.944	12.0	0.781	16.0	0.925	12.0	0.810	15.1	0.945

En las figuras 17 se muestran las gráficas de las curvas de linealidad del método.

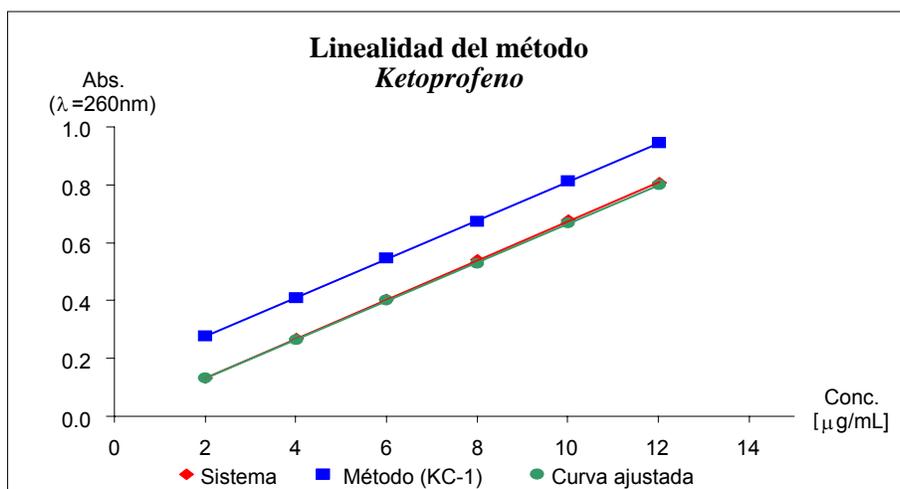
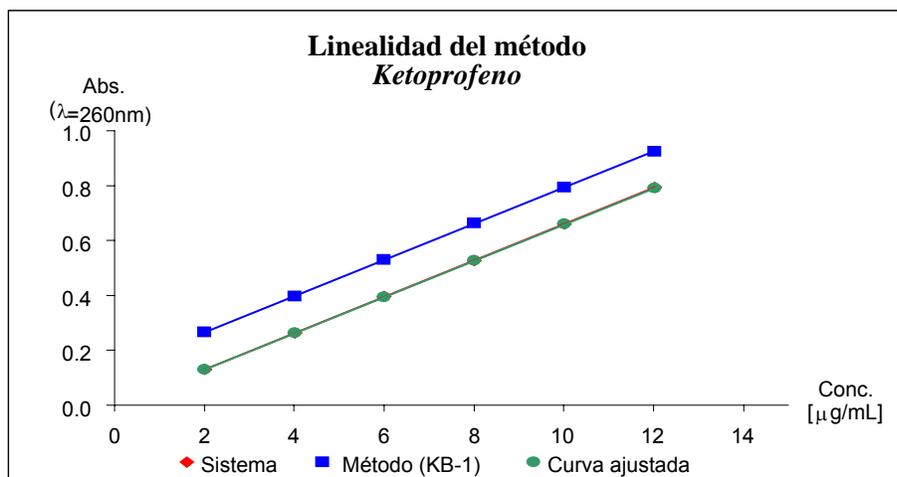
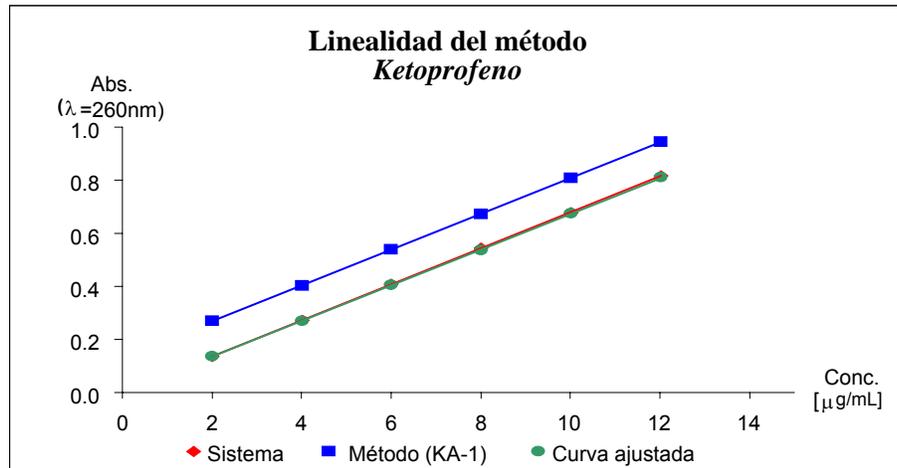


Figura 17.- Gráficas de linealidad del método. Ketoprofeno cáps. 100mg

4.2.2.2 Exactitud del método

4.2.2.2.1 Metamizol sódico

En la tabla 20 se muestran los promedios de los resultados del por ciento de recobro en cada nivel, obtenidos en la linealidad del método.

Tabla 20.- Exactitud del método. Metamizol sódico tabs.500 mg.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO									
Prueba Día 1	Exactitud								
	MA-1			MB-1			MC-1		
Nivel (%)	Conc. [µg/mL]	% Recobro	DER <3%	Conc. [µg/mL]	% Recobro	DER <3%	Conc. [µg/mL]	% Recobro	DER <3%
20	109.8	99	0.9	107.9	98	0.8	111.5	101	1.9
40	216.3	98	1.5	215.5	98	1.0	220.2	99	1.0
60	328.4	99	1.9	326.9	99	0.7	332.6	100	0.8
80	436.0	98	1.3	435.4	99	1.1	440.8	99	1.0
100	543.5	98	1.1	541.0	98	1.2	553.7	100	0.5
120	654.8	99	1.5	649.4	98	0.7	664.0	100	1.4

4.2.2.2.2 Ketoprofeno

En la tabla 21 se muestran los promedios de los resultados del por ciento de recobro en cada nivel de los datos obtenidos en la linealidad del método.

Tabla 21.- Exactitud del método. Ketoprofeno cáps. 100 mg.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO									
Prueba Día 1	Exactitud								
	KA-1			KB-1			KC-1		
Nivel (%)	Conc. [µg/mL]	% Recobro	DER <3%	Conc. [µg/mL]	% Recobro	DER <3%	Conc. [µg/mL]	% Recobro	DER <3%
20	2.0	100	1.8	2.0	100	0.6	2.0	100	1.8
40	4.0	100	0.5	4.0	99	1.1	4.0	99	2.0
60	6.0	99	0.8	6.0	101	0.6	5.9	99	0.3
80	7.9	98	1.0	8.1	101	1.0	7.9	99	1.2
100	10.0	100	0.4	10.0	100	0.7	9.9	99	1.5
120	12.0	99	1.1	12.0	100	0.2	11.9	99	1.3

4.2.2.3 Precisión del método

4.2.2.3.1 Repetibilidad y Reproducibilidad

4.2.2.3.1.1 Metamizol sódico

En la tabla 22 se muestra coeficientes de variación del porcentaje de recobro de los datos obtenidos en la linealidad del método para cada lote.

Tabla 22.- Precisión del método. Metamizol sódico tabs. 500 mg.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO									
Prueba	Precisión								
	Repetibilidad			Reproducibilidad					
Lote	MA-1	MB-1	MC-1	MA-1		MB-1		MC-1	
				1	2	1	2	1	2
% Recobro <i>prom.</i>	99	98	100	99	100	98	100	99	100
<i>mín.-máx. (%)</i>	97-101	97-100	98-102	97-101		97-103		97-103	
C.V. < 3%	1.3	0.9	1.1	1.3		1.5		1.3	

4.2.2.3.1.2 Ketoprofeno

En la tabla 23 se muestra coeficientes de variación del porcentaje de recobro de los datos obtenidos en la linealidad del método para cada lote.

Tabla 23.- Precisión del método. Ketoprofeno cáps. 100 mg.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO									
Prueba	Precisión								
	Repetibilidad			Reproducibilidad					
Lote	KA-1	KB-1	KC-1	KA-1		KB-1		KC-1	
				1	2	1	2	1	2
% Recobro <i>prom.</i>	99	100	99	99	99	100	99	99	99
<i>mín.-máx. (%)</i>	98-103	98-102	97-102	97-103		97-102		97-102	
C.V. < 3%	1.3	1.0	1.3	1.2		1.3		1.4	

4.2.2.4 Selectividad del método

Para cada uno de los productos evaluados, así como para sus respectivos estándares se realizó un barrido de absorción. La tabla 24 indica los resultados de máxima absorbancia; las figura 18 y 19 ilustran la sobreposición del espectro de absorción para el proveedor MA-1 con el estándar de Metamizol sódico y KA-1 con el estándar de Ketoprofeno, para verificar la selectividad.²⁴

Tabla 24.- Absorbancia máxima para cada uno de los productos evaluados

METAMIZOL SÓDICO				KETOPROFENO			
	λ (nm)	Abs.	[$\mu\text{g/mL}$]		λ (nm)	Abs.	[$\mu\text{g/mL}$]
Estándar	257.6	1.381	549.0	Estándar	260.0	0.680	10.1
MA-1	258.2	1.427	565.6	KA-1	260.2	0.682	10.0
MB-1	258.2	1.413	557.3	KB-1	260.4	0.658	9.9
MC-1	258.0	1.400	552.3	KC-1	260.2	0.696	10.1

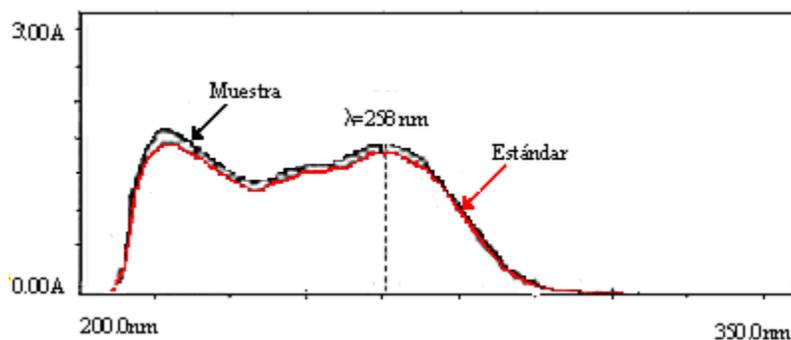


Figura 18.- Espectro de absorción UV para MA-1 y el estándar de Metamizol sódico

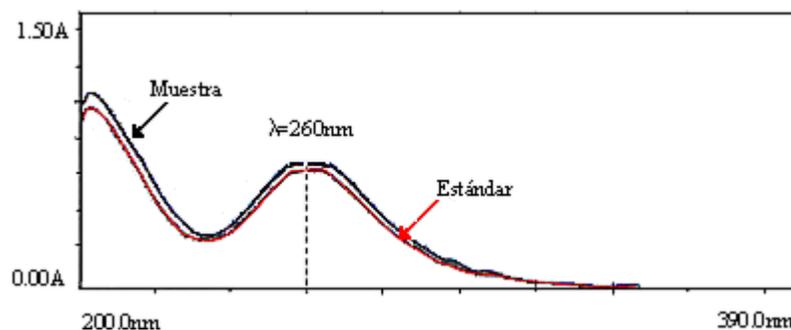


Figura 19.- Espectro de absorción UV para KA-1 y el estándar de Ketoprofeno

4.2.2.5 Estabilidad

En la tabla 25 se muestran los resultados de las absorbancias para estabilidad durante 8 horas de Metamizol sódico en solución de ácido clorhídrico 0.1 N y Ketoprofeno en solución de buffer de fosfato 0.05 M, pH 7.4.

Tabla 25.- Estabilidad de Metamizol sódico y Ketoprofeno

Nivel hrs.	METAMIZOL SÓDICO			KETOPROFENO		
	Absorbancia ($\lambda = 258$ nm)			Absorbancia ($\lambda = 260$ nm)		
	60%	80%	100%	80%	100%	120%
0.0	0.941	1.177	1.465	0.520	0.652	0.780
0.5	0.934	1.161	1.432	0.519	0.648	0.784
1.0	0.934	1.161	1.429	0.523	0.651	0.785
1.5	0.933	1.160	1.439	0.516	0.645	0.779
2.0	0.935	1.163	1.431	0.519	0.651	0.777
3.0	0.935	1.159	1.430	0.520	0.647	0.782
4.0	0.935	1.158	1.430	0.511	0.635	0.767
8.0	0.933	1.166	1.441	0.509	0.637	0.773
Promedio	0.935	1.163	1.437	0.517	0.646	0.778
DE.	0.003	0.006	0.012	0.005	0.006	0.006
C.V. <2%	0.3	0.5	0.8	0.9	1.0	0.8

4.2.3 Evaluación del filtro

En la tabla 26 se presentan los resultados de las absorbancias para la evaluación de la influencia del filtro en la toma de muestra.

Tabla 26.- Influencia del filtro. Metamizol sódico y Ketoprofeno

Filtración	METAMIZOL SÓDICO	KETOPROFENO
	100% Absorbancia ($\lambda = 258$ nm)	100% Absorbancia ($\lambda = 260$ nm)
Sin filtrar	1.437	0.642
1 ^a	1.425	0.635
2 ^a	1.417	0.632
3 ^a	1.423	0.637
4 ^a	1.438	0.642
5 ^a	1.438	0.645
6 ^a	1.443	0.646
Prom.	1.432	0.640
D.E.	0.010	0.005
C.V. <2%	0.7	0.8

4.3 ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN

En las tablas 27 y 28 se muestran los valores del por ciento disuelto promedio de los perfiles de disolución a los diferentes tiempos de muestreo para cada uno de los lotes evaluados.

4.3.1 Metamizol sódico

Tabla 27.- Valores promedio del por ciento disuelto de. Metamizol sódico tabs. 500 mg

Proveedor	MA											
Lote	1				2				3			
	% Disuelto				% Disuelto				% Disuelto			
t(min.)	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V
5	39.7	32.7	46.4	11.4	43.0	35.7	43.8	6.5	26.7	22.4	32.0	10.1
10	71.0	65.4	74.5	4.3	70.8	63.2	77.3	4.9	54.3	48.0	61.1	7.7
15	91.8	87.1	95.3	2.7	89.7	81.3	96.2	3.9	74.7	67.2	81.6	5.9
20	98.7	95.6	102.2	2.0	98.0	91.9	100.4	2.3	88.1	80.2	94.1	4.9
30	99.2	96.9	102.7	1.9	99.4	96.1	101.3	1.8	99.0	96.0	101.2	1.9
45	99.5	96.9	102.9	1.9	99.9	97.8	101.6	1.6	99.8	97.9	102.1	1.4
60	99.6	97.1	103.3	1.9	100.1	98.0	102.1	1.6	100.0	98.2	102.3	1.4

Proveedor	MB											
Lote	1				2				3			
	% Disuelto				% Disuelto				% Disuelto			
t(min.)	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V
5	18.3	16.2	22.3	8.9	13.5	11.4	14.8	8.4	14.6	13.2	16.0	5.9
10	37.2	31.9	48.7	10.2	23.7	21.5	25.7	6.1	24.7	22.1	27.0	5.0
15	54.3	44.1	67.3	10.4	32.2	29.3	34.9	5.9	33.7	29.4	35.5	4.7
20	70.2	58.2	84.3	10.4	41.7	36.7	44.2	5.4	41.4	36.4	43.0	4.4
30	94.0	80.1	106.5	8.5	55.6	49.0	66.9	9.3	56.8	51.2	65.5	7.8
45	105.9	100.8	109.7	2.8	84.5	67.1	100.4	10.1	79.7	69.3	94.1	9.6
60	106.1	100.7	110.0	2.8	102.8	95.2	106.3	3.2	95.9	86.9	100.8	4.7

Proveedor	MC											
Lote	1				2				3			
	% Disuelto				% Disuelto				% Disuelto			
t(min.)	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V
5	18.6	15.2	23.5	13.4	17.9	15.2	21.0	9.8	20.6	17.9	25.4	9.5
10	33.3	28.5	36.6	8.0	31.6	28.4	34.4	6.3	34.8	30.9	41.6	7.7
15	44.7	38.4	48.6	6.9	41.7	38.4	45.4	5.2	43.6	39.2	50.4	6.4
20	54.4	47.0	58.1	6.3	50.1	46.6	53.1	4.2	51.7	46.9	58.4	5.8
30	72.5	62.7	83.6	7.9	64.2	59.9	68.0	4.0	64.8	59.6	71.8	5.3
45	98.0	80.6	103.8	6.5	81.7	76.1	89.7	4.0	80.8	74.9	86.1	4.6
60	105.9	99.0	107.9	2.6	97.7	89.4	103.9	4.1	93.6	88.2	99.3	4.3

En las figuras 20 se muestran los perfiles de disolución de cada uno de los lotes evaluados para las tabletas de Metamizol sódico 500 mg.

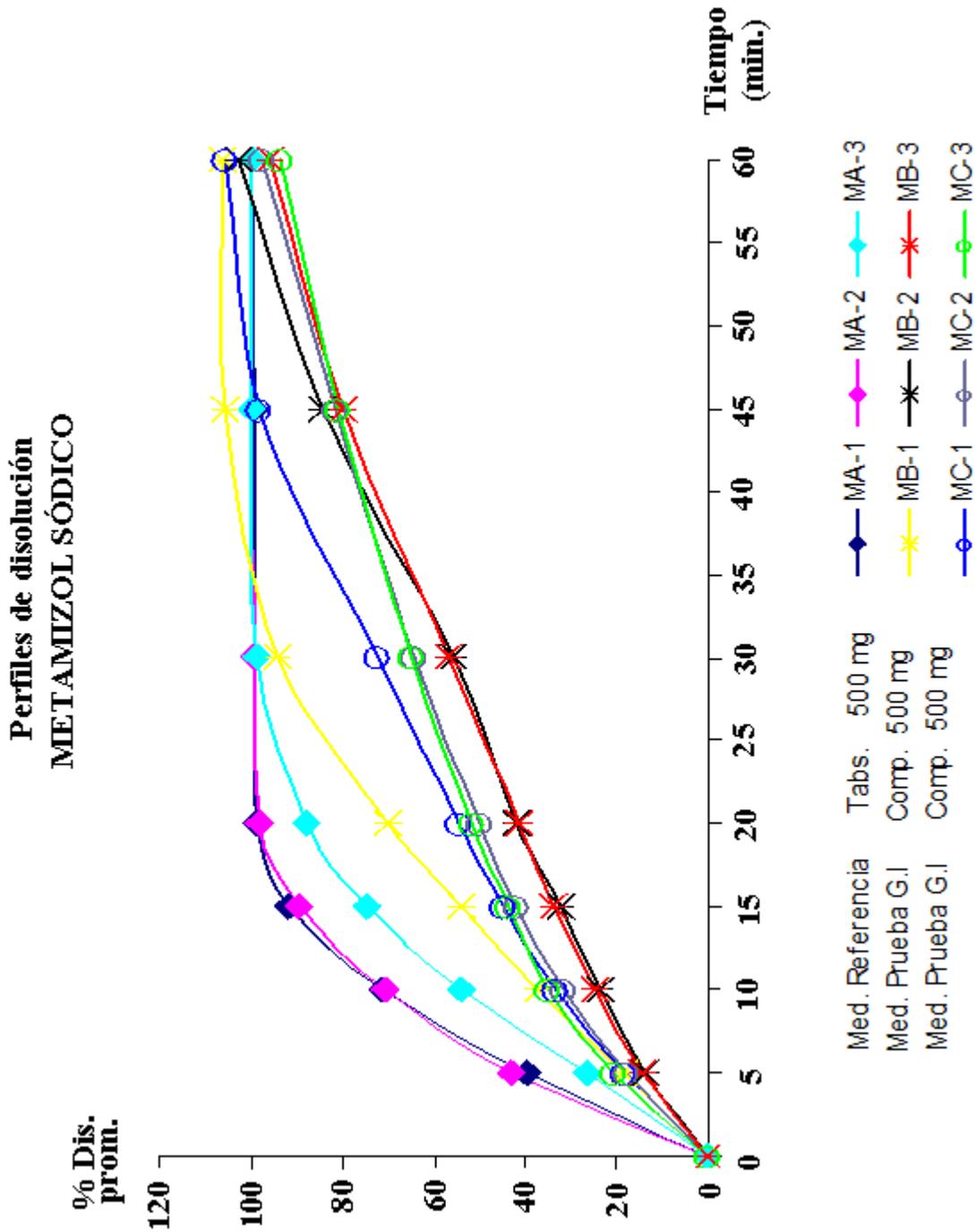


Figura 20.- Perfiles de disolución de los lotes evaluados para Metamizol sódico tabs.500 mg.

4.2.4 Ketoprofeno

Tabla 28.- Valores promedio del por ciento disuelto de cada uno de los lotes evaluados.
Ketoprofeno cáps. 100 mg

Proveedor	KA							
	1				2			
	% Disuelto				% Disuelto			
t(min.)	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V	Prom	Mín.	Máx.	% C.V
5	29.5	21.6	38.9	20.1	34.6	26.0	46.2	18.2
10	71.2	57.4	84.1	10.4	78.7	60.6	92.8	10.4
15	85.7	75.5	100.1	9.0	90.5	79.0	100.5	6.3
20	93.0	81.2	101.9	10.4	94.8	87.4	101.6	4.4
30	99.9	95.1	104.3	2.8	98.2	92.3	103.4	3.2
45	101.0	95.3	104.9	2.9	98.9	92.9	104.2	3.1
60	101.1	95.5	104.9	2.9	99.0	92.9	104.4	3.1

Proveedor	KB											
	1				2				3			
	% Disuelto				% Disuelto				% Disuelto			
t(min.)	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V	Prom	Mín.	Máx.	% C.V	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V
5	33.4	21.9	44.4	20.4	62.1	56.5	73.7	8.2	35.8	25.8	48.5	20.2
10	84.9	72.8	97.2	9.2	87.5	79.2	90.8	3.9	84.0	64.5	95.5	10.4
15	91.9	76.2	102.7	8.6	89.3	80.9	92.3	3.8	91.5	77.9	102.0	7.5
20	94.6	81.2	104.4	7.7	90.8	82.8	94.1	3.5	94.1	84.7	103.8	5.4
30	98.0	85.5	107.9	6.6	93.0	85.8	95.9	3.0	97.5	90.9	106.7	4.0
45	100.2	86.8	110.3	6.5	94.4	88.3	96.9	2.5	100.2	91.6	109.6	4.5
60	100.6	86.9	110.3	6.4	94.7	88.7	97.4	2.5	99.7	91.7	110.0	4.7

Proveedor	KC											
	1				2				3			
	% Disuelto				% Disuelto				% Disuelto			
t(min.)	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V	Prom	Mín.	Máx.	% C.V	Prom.	Mín.	Máx.	%C.V
5	43.0	30.2	55.6	16.0	34.6	16.7	45.1	20.2	31.0	20.8	43.5	20.0
10	87.7	78.2	97.3	6.4	85.3	77.1	98.5	7.1	84.0	75.3	90.6	6.3
15	91.8	83.6	99.6	4.7	90.6	82.2	101.3	5.9	89.8	82.5	93.8	4.6
20	93.4	86.5	99.8	3.6	92.5	86.3	101.8	5.2	91.3	84.1	95.4	4.2
30	95.3	90.4	100.5	2.6	94.2	87.9	101.8	4.5	93.1	87.5	96.9	3.1
45	96.7	93.5	100.5	2.0	95.5	88.5	102.0	4.3	95.2	91.3	98.3	2.3
60	97.2	95.1	101.0	2.0	96.3	89.1	102.3	4.2	95.8	92.3	99.1	2.3

En las figuras 21 se muestran los perfiles de disolución de cada uno de los lotes evaluados para las cápsulas de Ketoprofeno 100 mg.

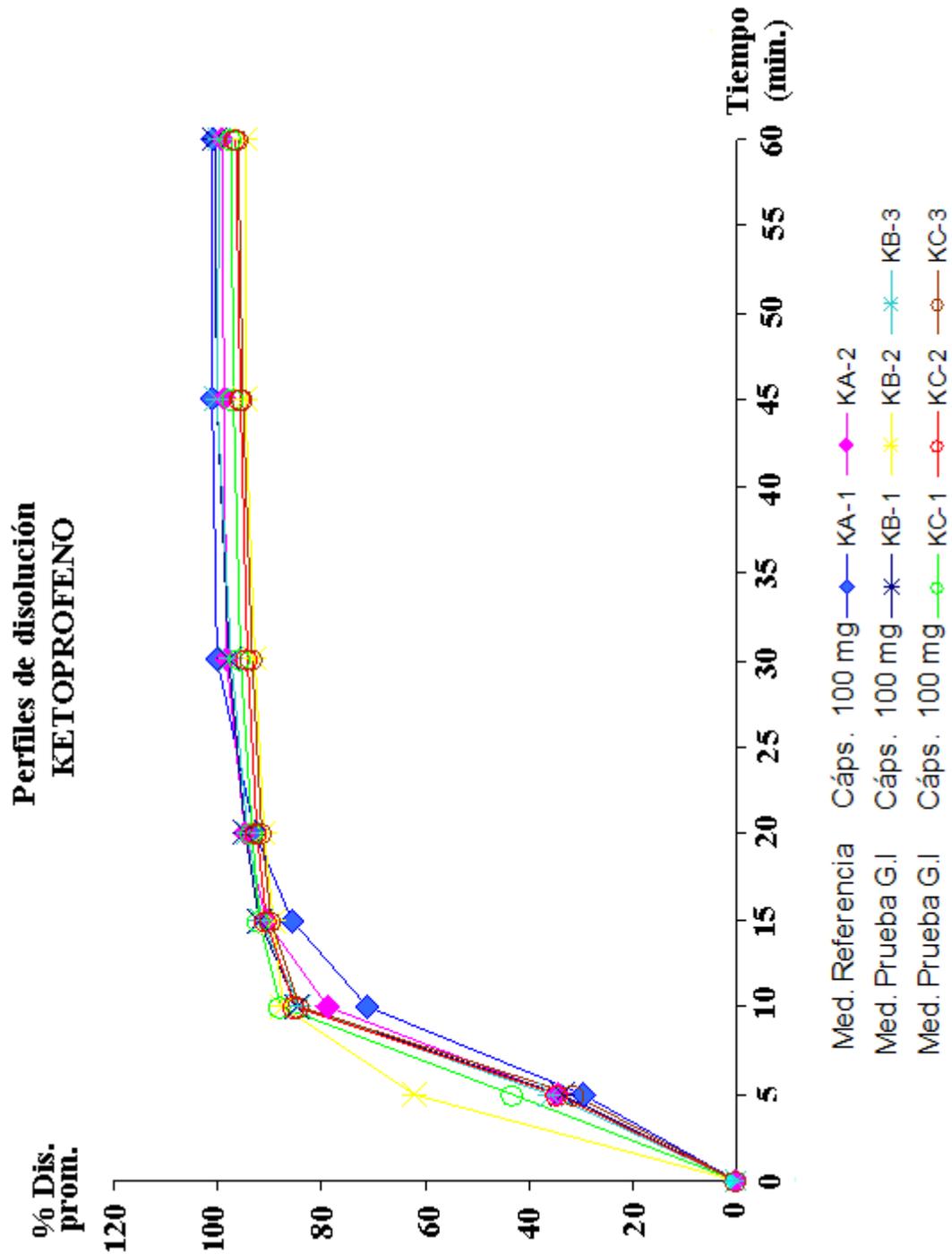


Figura 21.- Perfiles de disolución de los lotes evaluados para Ketoprofeno cáps.100 mg.



CAPÍTULO V

ANÁLISIS DE RESULTADOS



5.1 CONTROL DE CALIDAD

La realización de las pruebas de control de calidad tuvo como objetivo verificar la cantidad y distribución homogénea de los principios activos entre los lotes de cada proveedor y entre proveedores, requisitos fundamentales para llevar a cabo los perfiles de disolución y la comparación entre el medicamento de referencia y los de prueba. Analizando los resultados se indica lo siguiente:

5.1.1 Metamizol sódico

En la tabla 12 se observa que los lotes de los medicamento MA, MB y MC contienen entre 98.2 a 102.5% de Metamizol sódico –porcentaje en relación a la cantidad descrita en el marbete- cumpliendo así, con lo especificado por su monografía (95.0-105.0%).²⁴ Comparando dichos valores entre el medicamento de referencia (MA) con cada uno de los medicamentos de prueba (MB y MC), el resultado fue de una diferencia porcentual menor a 5. Referente a la prueba de uniformidad de dosis por variación de masa, el Metamizol sódico se encuentra distribuido entre un 97.1 a 104.0% en los 9 lotes evaluadas con coeficientes de variación menor a 6.0%.^{13, 24}

5.1.2 Ketoprofeno

Para los lotes de los medicamentos KA, KB y KC el porcentaje de valoración está dentro de los límites farmacopéicos entre 99.2 a 102.5% de Ketoprofeno en relación con la cantidad indicada en el marbete. Al comparar dichos valores entre el medicamento de referencia y los medicamentos de prueba (KB y KC) se obtuvo una diferencia de 2.5% y 3.0% respectivamente; siendo estos aceptables. La prueba de uniformidad de dosis indica que la cantidad del principio activo para cada una de las cápsulas, esta entre 95.8 a 104.8% con un coeficiente de variación menor al límite especificado.^{13, 35}



5.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Se analizaron los parámetros de validación para asegurar que el método analítico genera resultados veraces y confiables que lleven al cumplimiento del objetivo que se planteo.

5.2.1 *Validación del sistema*

5.2.1.1 *Linealidad y precisión*

La necesidad de comprobar la relación entre la respuesta (absorbancia) que el sistema proporcionaba y la concentración de los estándares, determinó la evaluación de la linealidad y precisión del sistema.

5.2.1.1.1 Metamizol sódico

En la figura 14 se observa que las curvas A y B se ajustaron a un modelo lineal simple, es decir que la relación entre las absorbancias y la concentración sigue la ecuación de la línea recta dentro del intervalo de 111.1 a 777.7 $\mu\text{g/mL}$. Los resultados de la tabla 14 muestran los coeficientes de regresión y el error relativo debido a la regresión, indicando que existe una correlación. El sistema se considera preciso debido a que el factor de respuesta es menor a 2%, (ver apéndice I).

5.2.1.1.2 Ketoprofeno

Los resultados de la tabla 15 demuestran que el sistema para la cuantificación de Ketoprofeno es lineal dentro del intervalo de concentración de 2 a 12 $\mu\text{g/mL}$, de acuerdo al coeficiente de regresión mayor que 0.99 para cada una de las curvas y un error relativo debido a la regresión menor que 2%^{13, 24} por lo que se determina una relación directamente proporcional entre la absorbancia y la concentración. Se considera preciso al tener un coeficiente de variación del factor de respuesta menor a 2%, (ver apéndice II).



5.2.2 Validación del método

Para verificar que dicha relación entre la concentración y absorbancia se conservó al procesar los lotes evaluados, se analizan los siguientes parámetros:

5.2.2.1 Linealidad

5.2.2.1.1 Metamizol sódico

Los resultados de las tablas 16 y 17 muestra que el método es lineal, en el rango de trabajo establecido; ya que presentaron un coeficiente de regresión mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión menor a 3% para las curvas de los diferentes proveedores analizados.^{13, 24}

5.2.2.1.2 Ketoprofeno

Las tablas 18 y 19 reportan un coeficiente de regresión de 0.99% y un error relativo debido a la regresión entre 0.3 y 0.9% para las curvas de los diferentes proveedores, especificaciones mencionadas en los apartados.^{13, 24}

Estos resultados demuestran que el método tiene la habilidad de generar resultados analíticos proporcionales a la concentración del principio activo en el rango de trabajo establecido sin que se presente alguna interferencia de los componentes de la formulación en la cuantificación del principio activo como se observa en las figuras 16 y 17. Es importante mencionar que para evaluar la linealidad del método se utilizó la técnica del estándar adicionado debido a que este método ha demostrado ser confiable para la cuantificación del analito al desconocer los componentes de la matriz del producto (excipientes).

5.2.2.2 Exactitud

Se evaluó este parámetro para demostrar que al analizar las muestras provenientes de diferentes lotes y de varios proveedores, las absorbancias obtenidas se debían únicamente a la concentración del principio activo de interés y no de la influencia de los excipientes u otros factores que conforman el medicamento. Se analizan las respuestas obtenidas con la técnica arriba mencionada, con relación al valor indicado por el estándar (nominal).



5.2.2.2.1 Metamizol sódico

La concordancia entre el porcentaje de recobro obtenido y el valor de referencia se presentan en la tabla 20 en donde se demuestra que el método para los tres proveedores es exacto, ya que el promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad del método están dentro de especificación (98% a 101%) y no variaron con respecto a la cantidad nominal en más del 3% en cada nivel de concentración.

5.2.2.2.2 Ketoprofeno

El método analítico también fue exacto al cuantificar Ketoprofeno en los lotes de los tres proveedores al obtener un porcentaje de recuperación entre 98 a 101% en todos los niveles de concentración y variando con respecto a la cantidad nominal en un 0.2 a 2.0%.

5.2.2.3 *Precisión*

El método analítico se aplicó varias veces bajo las mismas condiciones experimentales ya que el análisis involucra varios lotes de medicamentos provenientes de diferentes Laboratorios, por tal motivo es importante comprobar que los resultados obtenidos no presentaron una variabilidad significativa, es por eso que se analizó:

5.2.2.3.1 Repetibilidad y reproducibilidad

5.2.2.3.1.1 Metamizol sódico y Ketoprofeno

En la repetibilidad se evaluó la concordancia del por ciento de recobro obtenidos bajo las mismas condiciones de análisis efectuado por un mismo analista, reportando un coeficiente de variación de 0.9 a 1.3% entre los lotes de Metamizol sódico y de 1.0 a 1.3% entre los lotes de Ketoprofeno. Así mismo, la reproducibilidad se determinó por medio de la variabilidad relativa del porcentaje de recobro a través de determinaciones analíticas independientes en días diferentes mostrando en la tabla 22 y 23 que el factor aleatorio no afecta la precisión del método ya que el coeficiente de variación fue de 1.3 a 1.5% para Metamizol sódico y para Ketoprofeno entre 1.2 a 1.4% de variabilidad con



relación a la media. Para verificar que el factor “día” no influyo de manera significativa se realizó un análisis de varianza demostrando que el método analítico es reproducible en la cuantificación de los principios activos de interés. En las tablas 29 y 30 se muestran los análisis de varianza (ANOVA) para cada lote.

Tabla 29.- ANOVA de la precisión del método. Metamizol sódico tabs. 500 mg

Factor	g.l	Suma de cuadrados			Cuadrados medios			Fcal.		P-valor
		MA-1	MB-1	MC-1	MA-1	MB-1	MC-1	MA-1	2.20	
Día	1	2.426	5.089	3.246	2.426	5.089	3.246	MB1-1	7.37	0.053
Error	4	4.410	2.762	6.270	1.102	0.691	1.567	MC1-1	2.07	0.224
Total	5	6.835	7.850	9.516						

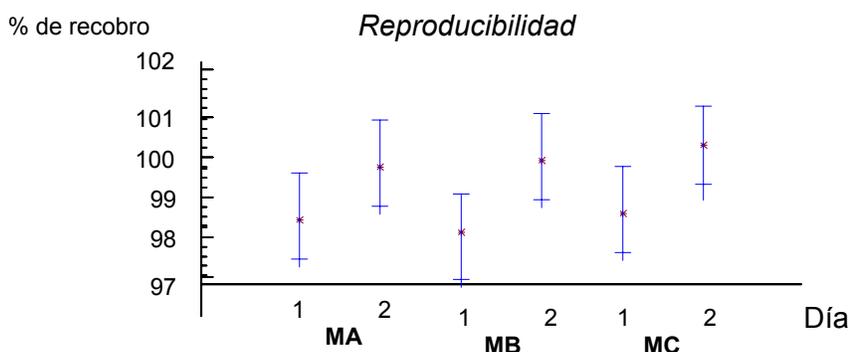


Figura 22.- Intervalos del 95% para el porcentaje de recobro. Metamizol sódico tabs. 500 mg.

Tabla 30.- ANOVA de la precisión del método. Ketoprofeno cáps. 100mg

Factor	g.l	Suma de cuadrados			Cuadrados medios			Fcal.		P-valor
		KA-1	KB-1	KC-1	KA-1	KB-1	KC-1	KA-1	0.14	
Día	1	0.167	0.667	0.167	0.167	0.667	0.167	KB1-1	4.00	0.116
Error	4	1.333	0.667	2.667	1.167	0.167	0.667	KC1-1	0.25	0.643
Total	5	4.833	1.333	2.833						

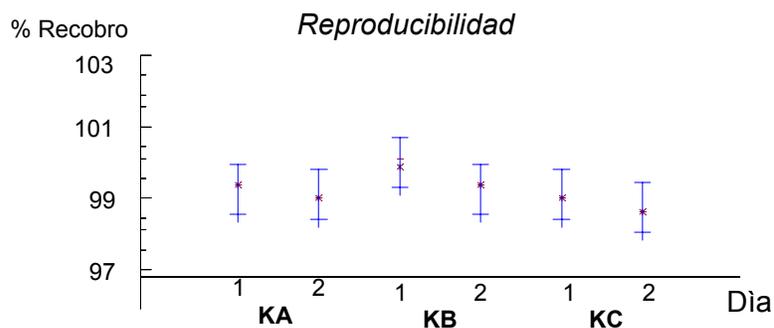


Figura 23.- Intervalos del 95% para el porcentaje de recobro. Ketoprofeno cáps. 100 mg



5.2.2.4 *Selectividad*

En las figuras 18 y 19 se observa que el espectro de absorción UV para los medicamentos que contienen como principio activo Metamizol sódico o Ketoprofeno absorben a la misma longitud de onda que sus soluciones de estándar correspondientes y que no se aprecia la interferencia de otras moléculas en la región de trabajo; esto es, a 258 nm y 260 nm respectivamente. Lo que nos indica que el método analítico tiene la capacidad de evaluar el principio activo de forma específica, en presencia de los componentes que conforman la formulación de cada medicamento.

5.2.2.5 *Estabilidad*

El coeficiente de variación obtenido en el ensayo de estabilidad es menor al 2% (ver tabla 25), lo que señala que los principios activos en solución son estables a diferentes concentraciones hasta por 8 horas. Estos datos se registran a pesar de que los perfiles de disolución se efectuaron en un equipo automatizado, es decir, que las muestras obtenidas en cada tiempo se leyeron en el mismo instante que fueron tomadas. Este parámetro es de gran importancia porque señala que las muestras conservan su integridad fisicoquímica y la concentración del analito en el medio de disolución después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.

5.2.3 *Evaluación del filtro*

Antes de realizar los perfiles de disolución se evaluó la técnica de filtración, obteniendo un CV. menor a 2% (tabla 26) para las muestras filtradas de ambos principios activos, por lo que se consideran adecuados. Este paso nos sirve para retener todas aquellas partículas de los excipientes de las tabletas o cápsulas que se encuentran no disueltas y que pueden en un momento dado contribuir a errores analíticos.



En base al análisis de todos los resultados obtenidos en la validación anterior, podemos indicar que el método analítico es confiable y puede ser utilizado para la cuantificación de Metamizol sódico o Ketoprofeno en el medio de disolución correspondiente al efectuar los perfiles de disolución; ya que los parámetros cumplieron eficazmente con los criterios de aceptación establecidos en la NOM-177-SSA1-1998.

5.3 ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN

Se analizan los perfiles de disolución para establecer si existe una similitud en el proceso de disolución entre los medicamentos de prueba (G.I) con respecto al medicamento de referencia.

5.3.1 Metamizol sódico

Observando la figura 20 se muestra gráficamente una diferencia en el proceso de disolución de las tabletas del proveedor MA con respecto a los comprimidos de los proveedores MB y MC.

Los lotes del medicamento de referencia (MA) presentan en su curva de disolución una parte ascendente en los primeros 20 minutos, tiempo en donde ocurrió la desintegración, desagregación y alrededor del 95% de la disolución del principio activo. Sin embargo, para los lotes de los proveedores MB y MC que corresponden a los medicamentos de prueba – su comportamiento es lento y de manera “lineal” en todo el perfil de disolución ya que se logra alcanzar ese mismo porcentaje de disolución hasta los 60 minutos.

Este análisis se confirma numéricamente con el porcentaje promedio disuelto a los diferentes tiempos de muestreo reportado en la tabla 28, cabe señalar que a pesar de que entre lotes de un mismo proveedor comparten la forma del perfil, el coeficiente de variación entre las unidades es alto en el primer tiempo, posteriormente va decreciendo conforme avanza la disolución a excepción del proveedor MB; por lo que inferimos que no existe una adecuada reproducibilidad en los lotes evaluados.



La siguiente tabla “monitorea” el comportamiento de disolución a cada tiempo de muestreo, para establecer las semejanzas o diferencias entre proveedores:

Tabla 31.- Estadística descriptiva de los porcentajes de disolución de los diferentes lotes evaluados de cada proveedor. Metamizol sódico tabs. 500 mg.

Proveedor	MA	MB	MC	MA	MB	MC	MA	MB	MC	MA	MB	MC
Tiempo	5			10			15			20		
Prom.	35.5	15.3	19.1	65.3	28.7	33.2	85.4	40.1	43.3	94.9	50.6	52.1
Mín.	22.4	11.4	15.2	48.0	21.5	28.4	67.2	29.3	38.4	80.2	36.4	46.6
Máx.	46.4	22.3	25.4	77.3	48.7	41.6	96.2	67.3	50.4	102.2	84.3	58.4
Mediana	36.9	14.8	18.8	69.0	25.5	33.5	89.0	34.2	43.2	97.7	42.4	51.9
Moda	27.5	14.0	-	63.2	25.3	63.2	92.0	53.7	42.8	99.5	41.6	-
Varianza	50.9	6.7	5.5	75.2	44.7	7.5	71.6	118.0	8.5	32.9	217.8	11.0
D.E	7.1	2.6	2.3	8.7	6.7	2.7	8.5	10.9	2.9	5.7	14.8	3.3
C.V. _{prom.} (%)	20.1	16.9	12.3	13.3	23.3	8.2	9.9	27.1	6.7	6.0	29.2	6.4

Proveedor	MA	MB	MC	MA	MB	MC	MA	MB	MC
Tiempo	30			45			60		
Prom.	99.2	68.8	67.2	99.7	90.1	86.8	99.9	101.6	99.1
Mín.	96.0	49.0	59.6	96.9	67.1	74.9	97.1	86.9	88.2
Máx.	102.7	106.5	83.6	102.9	109.7	103.8	103.3	110.0	107.9
Mediana	99.3	57.8	66.1	99.6	89.5	83.0	99.8	102.1	98.5
Moda	96.9	57.0	74.9	98.8	106.0	82.8	98.8	97.0	107.9
Varianza	3.2	361.1	31.0	2.5	190.5	84.1	2.5	30.9	39.5
D.E	1.8	19.0	5.6	1.6	13.8	9.2	1.6	5.6	6.3
C.V.(%)	1.8	27.6	8.3	1.6	15.3	10.6	1.6	5.5	6.3

En ésta tabla se presenta un resumen estadístico, particularmente destacan las medidas de tendencia central (promedio, mediana y moda) del proveedor MA quién tiene los valores superiores por haber desarrollado una disolución rápida. Para saber como se encuentran distribuidos los porcentajes de disolución a lo largo del perfil, se comparan los valores de la mediana y el promedio; si éste último valor es mayor que la mediana se señala que la distribución tiene simetría positiva lo que sucede con los lotes MC por lo tanto hay menor diferencia en la distribución de sus lotes durante todo el proceso de disolución, lo que no sucede con MB quien en su último punto tiene una mayor diferencia entre sus lotes; ahora bien, si el valor del promedio es menor que la mediana se indica que la distribución tiene una simetría negativa, esto ocurre en los primeros cuatro tiempos de muestreo de los lotes MA (en su parte ascendente) en donde se presenta la mayor variabilidad entre sus lotes.



Para saber que factor (proveedor, lote ó vaso) influye de manera significativa en dichas similitudes y/o diferencias se realizó un análisis de varianza (ANOVA) en cada tiempo de muestreo. Los resultados se presentan a continuación.

Tabla 32.- ANOVA del porcentaje disuelto de los diferentes lotes evaluados.
Metamizol sódico tabs. 500 mg.

Tiempo (min.)	Fuente de variación	Suma de cuadrados	gl	Cuadrados medio	F	P
5	Proveedor	8317.2	2	4158.6	244.3	0.00
	Lote	436.5	2	218.3	12.8	0.00
	Vaso	100.2	5	20.0	1.2	0.33
	Residual	1668.4	98	17.0		
	TOTAL	10522.3	107			
10	Proveedor	28686.2	2	14343.1	518.1	0.00
	Lote	1479.2	2	739.6	26.7	0.00
	Vaso	262.6	5	52.5	1.9	0.10
	Residual	2712.9	98	27.7		
	TOTAL	33140.9	107			
15	Proveedor	46062.2	2	23031.1	658.1	0.00
	Lote	3158.9	2	1579.5	45.1	0.00
	Vaso	344.5	5	68.9	2.0	0.09
	Residual	3429.4	98	35.0		
	TOTAL	52995.1	107			
20	Proveedor	45649.3	2	22824.6	467.8	0.00
	Lote	4052.1	2	2026.0	41.5	0.00
	Vaso	325.8	5	65.2	1.3	0.26
	Residual	4781.4	98	48.8		
	TOTAL	54808.5	107			
30	Proveedor	23464.4	2	11732.2	146.1	0.00
	Lote	5599.0	2	2799.5	34.9	0.00
	Vaso	373.5	5	74.7	0.9	0.46
	Residual	7870.7	98	80.3		
	TOTAL	37307.7	107			
45	Proveedor	3248.7	2	1624.3	32.3	0.00
	Lote	4351.4	2	2175.7	43.2	0.00
	Vaso	405.1	5	81.0	1.6	0.16
	Residual	4931.1	98	50.3		
	TOTAL	12936.3	107			
60	Proveedor	123.1	2	61.5	4.6	0.02
	Lote	976.8	2	488.4	36.4	0.00
	Vaso	259.3	5	51.9	3.9	0.05
	Residual	1315.2	98	13.4		
	TOTAL	2674.4	107			



Para indicar cual de los factores influye de manera significativa, el valor de P (ANOVA) debe ser menor a 0.05, por lo tanto analizando la tabla 32 se predice que el factor vaso no contribuye en la variabilidad del por ciento disuelto durante el perfil de disolución de los lotes evaluados; sin embargo, los factores *proveedor* y *lote* son inferiores en todo el proceso de disolución, lo que se deduce que éstos factores si aportan en la variabilidad de los perfiles.

Para establecer con certeza la similitud o diferencia entre los perfiles de disolución de los medicamentos de prueba (MB y MC) con el medicamento de referencia (MA) se debe proseguir con lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998 calculando el factor de similitud (f_2). Para este fin, se seleccionaron los siguientes tiempos de muestreo: 5, 10, 20, 45 y 60; que conforman dos puntos en la parte ascendente, dos puntos de inflexión y uno después de haber alcanzado el 85% de su disolución. La tabla 33 y la figura 24 muestran los valores de f_2 para cada lote de prueba comparado con los diferentes lotes del medicamento de referencia.

Tabla 33.- Factor de similitud (f_2) tabletas de Metamizol sódico 500mg

50 ≤ f_2 ≤ 100			
Prueba	Referencia		
Lote	MA-1	MA-2	MA-3
MB-1	33	32	45
MB-2	22	22	29
MB-3	22	22	29
MC-1	28	28	37
MC-2	26	25	33
MC-3	27	26	34

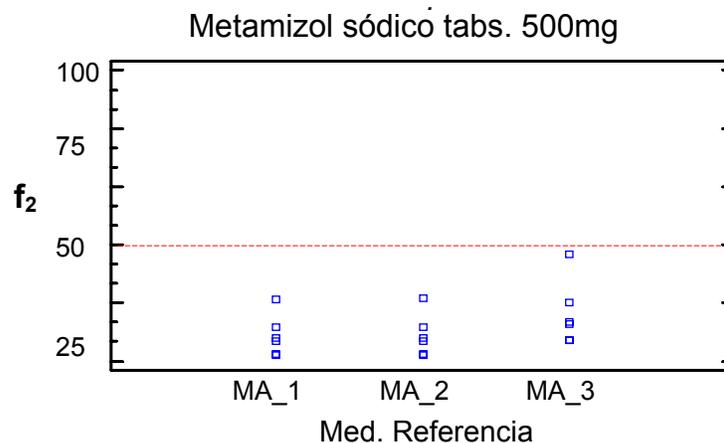


Figura 24.- Valores de f_2 , Metamizol sódico tabs. 500mg.



Por las diferencias descritas en los perfiles de disolución de las tabletas y comprimidos de Metamizol sódico 500 mg traen como resultado un factor de similitud menor a 50, (valor límite inferior que puede indicar la semejanza entre los perfiles de disolución) y que al observar la tabla 33 y figura 24 ningún lote cumple con esta especificación. El siguiente análisis de varianza señala quién contribuye en el valor de f_2 .

Tabla 34.- ANOVA de los valores de f_2 . Metamizol sódico tabs 500mg.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l	Cuadrados medio	F	P
Referencia (MA)	151.35	2	75.68	15.65	0.0128
Prueba (MB)	304.93	2	152.46	31.53	0.0036
Residual	19.34	4	4.84		
TOTAL	475.62	8			

Referencia (MA)	131.06	2	65.53	236.98	0.0001
Prueba (MC)	10.66	2	5.33	19.28	0.0088
Residual	1.11	4	0.28		
TOTAL	142.83	8			

En la tabla 34 señala que los lotes de los comprimidos de Metamizol sódico 500 mg (prueba) son estadísticamente significativos ($p < 0.05$), es decir ambos influyen en el factor de similitud f_2 y por lo tanto en su decisión de intercambiabilidad. Para representar la diferencia que existe entre ellos, se grafican los promedios de los valores de f_2 de cada lote de prueba con los distintos lotes del medicamento de referencia.

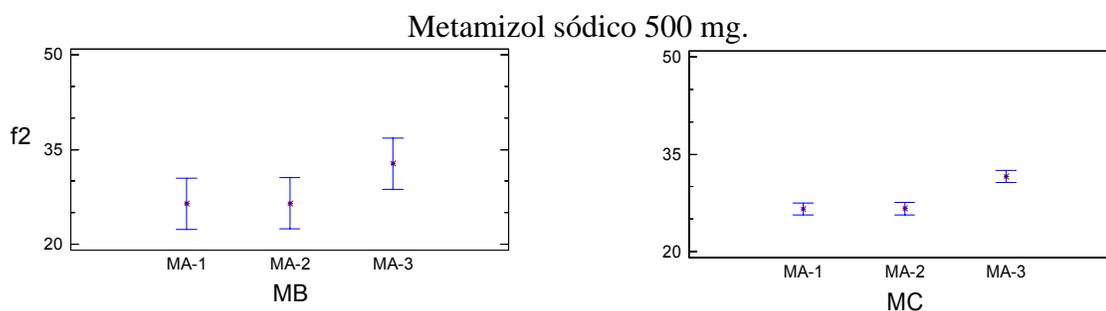


Figura 25.- Comparación de los valores de f_2

A continuación se presenta una tabla de comparación múltiple del factor de similitud, la cual demuestra el grado de homogeneidad entre lotes.



Tabla 35.- Grado de similitud de los promedios de los valores de f_2 obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes de referencia para tabletas de Metamizol sódico 500 mg.

Medicamento		Lote	f_2 prom.	Grado de similitud
Referencia	MA	1	26.20	X
		2	25.98	X
		3	34.48	X
Prueba G.I	MB	1	36.69	X
		2	24.44	X
		3	24.26	X
	MC	1	30.72	X
		2	28.08	X
		3	29.12	X

En la tabla anterior se confirma que existe una variabilidad entre lotes de un mismo proveedor destacando MB entre los medicamentos de prueba y reiterando la uniformidad entre los lotes de MC. Como se ha demostrado en las tablas y gráficas anteriores, ningún lote cumple con el criterio de aceptación aplicando el factor de similitud f_2 , por lo que inferimos una posible influencia de factores relacionados con el método de manufactura que pueden modificar el proceso de disolución del fármaco recordando que el marbete del medicamento de referencia indica “Tabletas” y para los medicamentos de prueba “Comprimidos”. *FEUM 8ªed. 2008, vol. I pp 10, definición de “**Tableta**”²³

A pesar de que la FEUM 8ª ed. menciona en su definición de “tabletas” que ésta forma farmacéutica sólida es conocida también como comprimidos hay diferencias en su técnica de elaboración. Por este motivo se realizará un análisis en donde se comparan los comprimidos entre si para determinar el grado de influencia del factor “manufactura”.

La tabla 36 y la figura 27 muestran los valores de f_2 para cada lote de prueba 2 (MC) comparados con los diferentes lotes del medicamento de prueba 1 (MB) considerando a éstos últimos como medicamento de referencia.

Tabla 36.- Factor de similitud (f_2) comprimidos de Metamizol sódico 500mg

$50 \leq f_2 \leq 100$			
Prueba	Referencia		
Lote	MB-1	MB-2	MB-3
MC-1	54	50	46
MC-2	41	60	63
MC-3	41	53	57

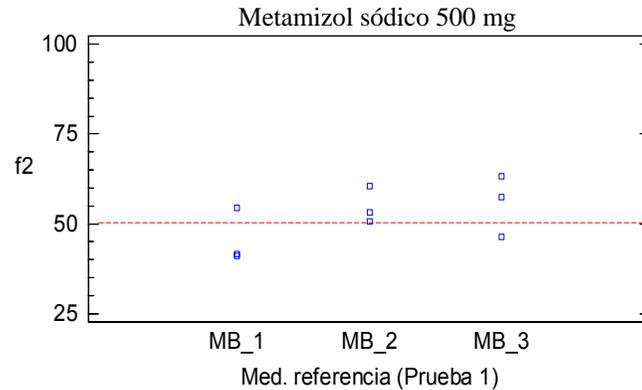


Figura 24.- Valores de f_2 . Metamizol sódico comp. 500 mg.

La comparación de los perfiles de disolución entre los comprimidos de Metamizol sódico 500 mg traen como resultado algunos factores de similitud mayor a 50, (lo que indica la semejanza en el proceso de disolución entre los lotes de ambos proveedores). El siguiente análisis de varianza señala quién contribuye en el valor de f_2 .

Tabla 37.- ANOVA de los valores de f_2 . Metamizol sódico comp. 500mg.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	gl	Cuadrados medio	F	P
Referencia (MB)	183.51	2	91.76	1.35	0.3573
Prueba (MC)	42.26	2	21.13	0.31	0.7496
Residual	272.65	4	68.16		
TOTAL	498.42	8			

En la tabla 37 se muestra que los lotes de los comprimidos de Metamizol sódico 500 mg de ambos proveedores contribuyen en el cálculo del factor de similitud f_2 y por lo tanto en su decisión de similitud. Para representar la semejanza que existe entre ellos, se grafican los promedios de los valores de f_2 de cada lote de prueba 1 con los distintos lotes del medicamento de prueba 2.

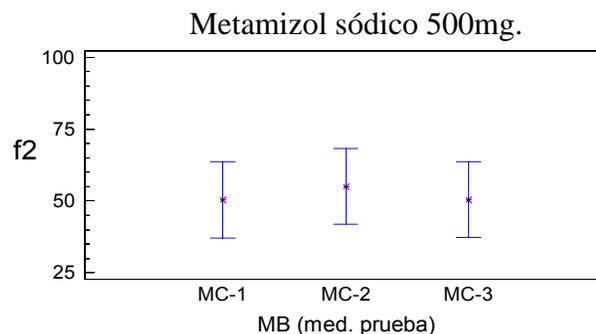


Figura 25.- Comparación de los valores de f_2



A continuación se presenta una tabla de comparación múltiple del factor de similitud, la cual demuestra el grado de homogeneidad entre lotes de comprimidos.

Tabla 38.- Grado de similitud de los promedios de los valores de f_2 obtenidos de los lotes de prueba 1 y de los lotes de prueba 2 para comprimidos de Metamizol sódico 500 mg.

Medicamento	Lote	f_2 prom.	Grado de similitud
Prueba G.I	MB	1	45.64
		2	54.67
		3	55.69
	MC	1	50.46
		2	50.47
		3	50.06

En la tabla anterior se confirma que existe una uniformidad entre los lotes del proveedor MC.

Como se ha demostrado en las tablas y gráficas anteriores, ningún lote cumple con el criterio de aceptación aplicando el factor de similitud f_2 , al comparar las tabletas del medicamento de referencia (MA) con los comprimidos de (MB y MC); sin embargo al realizar el análisis entre comprimidos, existen lotes que si cumplen con el valor de aceptación. Con estos resultados inferimos que el método de manufactura posiblemente influye en la modificación del valor de f_2 y por lo tanto en la similitud entre lotes y proveedores.

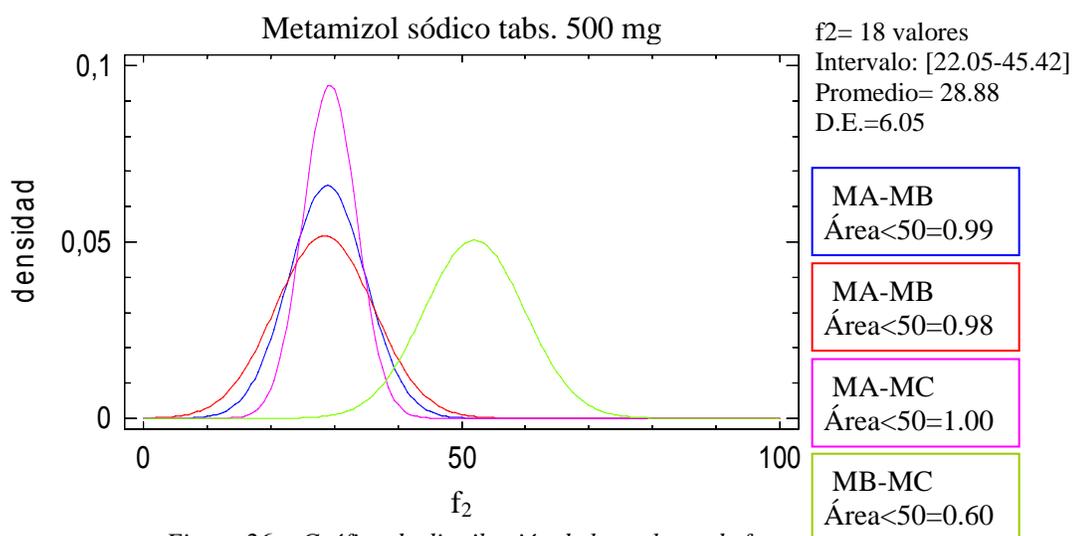


Figura 26.- Gráfica de distribución de los valores de f_2 obtenidos de los lotes evaluados de Metamizol sódico 500 mg.



En los análisis anteriores se demostró la diferencia de los perfiles de disolución entre proveedores (Referencia vs. Prueba). Ahora bien, en la NOM-177-SSA1-1998, señala que la comparación de los perfiles de disolución se llevan a cabo con un lote de producción para ambos medicamentos; a continuación se realiza un análisis estadístico en donde se calcula f_2 comparando los lotes de un mismo proveedor para determinar si existe diferencia en la decisión de similitud. La tabla 39 y la figura 26 indican los valores de f_2 realizando todas las comparaciones posibles entre lotes de un mismo proveedor.

Tabla 39.- Factor de similitud (f_2) tabletas de Metamizol sódico 500 mg

Medicamento	f_2
Ref. - Pba.	
MA1-MA2	87
MA1-MA3	49
MA2-MA3	47
MB1-MB2	38
MB1-MB3	36
MB2-MB3	70
MC1-MC2	54
MC1-MC3	51
MC2-MC3	77

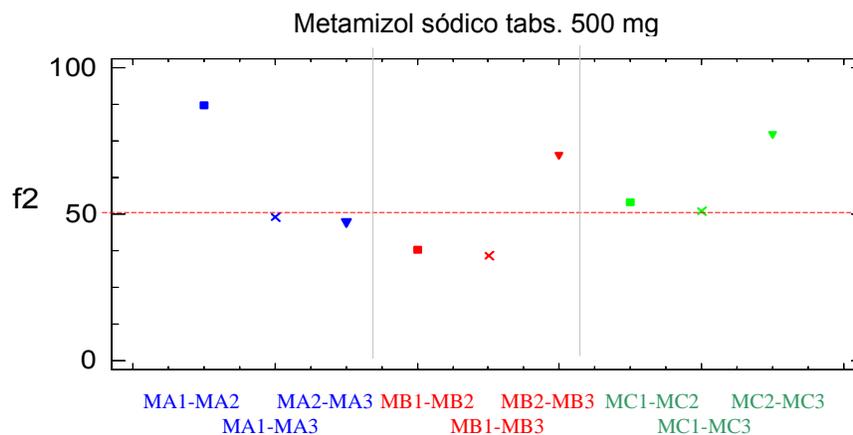


Figura 27.- Factor de similitud comparando lotes de un mismo proveedor. Metamizol sódico 500 mg

Observando el análisis podemos indicar que existen valores de f_2 dentro y fuera de los límites de aceptación; al carecer de reproducibilidad en la elaboración de sus lotes de los tres proveedores; entonces, la decisión de similitud de los productos evaluados dependería de la selección del lote para realizar la comparación.



5.3.2 Ketoprofeno

Al cuantificar los cambios de concentración de Ketoprofeno en solución respecto al tiempo, se presenta un perfil “característico” de una disolución aparente (figura 21). La desintegración de las cápsulas, la desagregación de su contenido y la disolución de más del 85% del principio activo se llevó a cabo en los primeros quince minutos, posteriormente alcanzó su máximo disuelto al término de la prueba, lo que gráficamente se conoce como meseta. Este comportamiento se presentó en todos los lotes evaluados por lo tanto se infiere una semejanza en el proceso de disolución entre los proveedores KA, KB y KC. El análisis se confirma numéricamente con el porcentaje promedio disuelto a los diferentes tiempos de muestreo reportado en la tabla 28; cabe señalar que el coeficiente de variación entre las unidades es alto en el primer tiempo, después va decreciendo conforme avanza la disolución.

Para establecer semejanzas o diferencias entre proveedores y lotes es importante el análisis del porcentaje de disolución en cada tiempo, a continuación se presenta un resumen estadístico.

Tabla 36.- Estadística descriptiva de los porcentajes de disolución de los diferentes lotes evaluados de cada proveedor. Ketoprofeno cáps. 100 mg

Tiempo	5			10			15			20		
	KA	KB	KC	KA	KB	KC	KA	KB	KC	KA	KB	KC
Promedio	32.1	48.9	32.8	75.0	85.8	84.6	88.1	90.4	90.2	93.9	92.5	91.9
Mínimo	21.6	25.8	16.7	57.4	64.5	75.3	75.5	77.9	82.2	81.2	82.8	84.1
Máximo	46.2	73.7	45.1	92.8	95.5	98.5	100.5	102.0	101.3	101.9	103.8	101.8
Mediana	30.6	52.5	33.2	75.0	88.4	85.1	88.0	90.9	91.6	94.8	92.5	93.7
Moda	30.6	-	-	63.3	89.3	85.1	88.0	91.0	92.9	95.1	92.0	93.8
Varianza	42.4	218.1	50.6	83.5	54.9	31.5	49.8	29.0	22.2	30.1	19.9	18.2
D.E.	6.5	14.8	7.1	9.1	7.4	5.6	7.1	5.4	4.7	5.5	4.5	4.3
% C.V. _{prom}	20.3	30.2	21.7	12.2	8.6	6.6	8.0	6.0	5.2	5.8	4.8	4.6

Tiempo	30			45			60		
	KA	KB	KC	KA	KB	KC	KA	KB	KC
Promedio	99.1	95.2	93.7	100.0	97.3	95.3	100.1	97.2	96.1
Mínimo	92.3	85.8	87.5	92.9	88.3	88.5	92.9	88.7	89.1
Máximo	104.3	106.7	101.8	104.9	109.6	102.0	104.9	110.0	102.3
Mediana	98.7	94.9	94.5	100.1	96.6	95.8	100.2	96.6	96.2
Moda	-	94.1	91.8	98.6	-	98.5	104.9	94.8	96.0
Varianza	9.4	16.5	12.9	9.6	21.2	10.5	9.8	19.7	10.2
D.E.	3.1	4.1	3.6	3.1	4.6	3.2	3.1	4.4	3.2
% C.V. _{prom}	3.1	4.3	3.8	3.1	4.7	3.4	3.1	4.6	3.3



Particularmente destacan las medidas de dispersión (varianza, desviación estándar y coeficiente de variación) de los primeros cinco minutos, en donde se presenta la mayor “dispersión” de los porcentajes de disolución entre los lotes de cada proveedor; esto posiblemente se atribuye a la fase de desintegración de la cápsula y disgregación del contenido que se visualizó durante la realización de los perfiles; sin embargo, esta variabilidad va disminuyendo de manera considerable. Si se analiza la simetría de los porcentajes de disolución como se realizó en el apartado 5.3.1., quien indica una simetría negativa es el proveedor KB debido al lote identificado con el No. 2. Un análisis de varianza identificará que factor influye de manera significativa.

Tabal 37.- ANOVA del porcentaje disuelto de los diferentes lotes evaluados. Ketoprofeno cáps.100 mg.

Tiempo (min.)	Fuente de variación	Suma de cuadrados	gl	Cuadrados medios	F	P
5	Proveedor	3155.930	2	1577.970	16.08	0.0000
	Lote	3176.490	2	1588.250	16.18	0.0000
	Vaso	894.352	5	178.870	1.82	0.1168
	Residual	8439.670	86	98.136		
	TOTAL	14701.500	95			
10	Proveedor	2725.430	2	1362.710	19.69	0.0000
	Lote	327.505	2	163.752	2.37	0.1000
	Vaso	365.916	5	73.183	1.06	0.3898
	Residual	5953.040	86	69.221		
	TOTAL	9360.440	95			
15	Proveedor	282.477	2	141.238	2.50	0.0882
	Lote	31.194	2	15.597	0.28	0.7596
	Vaso	238.062	5	47.612	0.84	0.5236
	Residual	4862.610	86	56.542		
	TOTAL	5434.760	95			
20	Proveedor	13.788	2	6.894	0.21	0.8092
	Lote	5.789	2	2.895	0.09	0.9148
	Vaso	126.694	5	25.339	0.78	0.5667
	Residual	2792.980	86	32.477		
	TOTAL	2940.450	95			
30	Proveedor	274.607	2	137.303	8.01	0.0006
	Lote	102.295	2	51.147	2.98	0.0559
	Vaso	66.551	2	13.310	0.78	0.5694
	Residual	1474.340	86	17.143		
	TOTAL	1935.820	95			
45	Proveedor	315.936	2	157.968	9.90	0.0001
	Lote	203.260	2	101.630	6.37	0.0026
	Vaso	105.477	5	21.096	1.32	0.2622
	Residual	1371.730	86	15.950		
	TOTAL	1982.240	95			
60	Proveedor	254.538	2	127.269	7.75	0.0008
	Lote	208.378	2	104.189	6.34	0.0027
	Vaso	87.736	5	17.547	1.07	0.3838
	Residual	1412.860	86	16.429		
	TOTAL	1965.360	95			



En la tabla 37 se observa que el factor vaso no altera el por ciento disuelto en ningún tiempo de muestreo, ya que su valor es mayor a lo especificado; sin embargo los valores de P de los factores proveedor y lote son inferiores en el primer tiempo lo que indica que influyen de manera significativa lo que corrobora el razonamiento anterior. Observando el análisis del minuto 20, ningún factor influye en el porcentaje de disolución, es decir, que en ese punto todos los lotes alcanzan una disolución muy similar, finalizando el proceso con una variación en su máximo valor disuelto.

Para establecer con certeza la similitud o diferencia entre los perfiles de disolución de los medicamentos de prueba (KB y KC) con el medicamento de referencia (KA) se debe proseguir con lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998 calculando el factor de similitud (f_2) y así colaborar en la decisión de intercambiabilidad (G.I).

Tabla 38.- Factor de similitud (f_2) cápsulas de Ketoprofeno 100 mg

$50 \leq f_2 \leq 100$		
Prueba	Referencia	
Lote	KA-1	KA-2
KB-1	61	83
KB-2	46	53
KB-3	62	86
KC-1	55	70
KC-2	59	78
KC-3	61	75

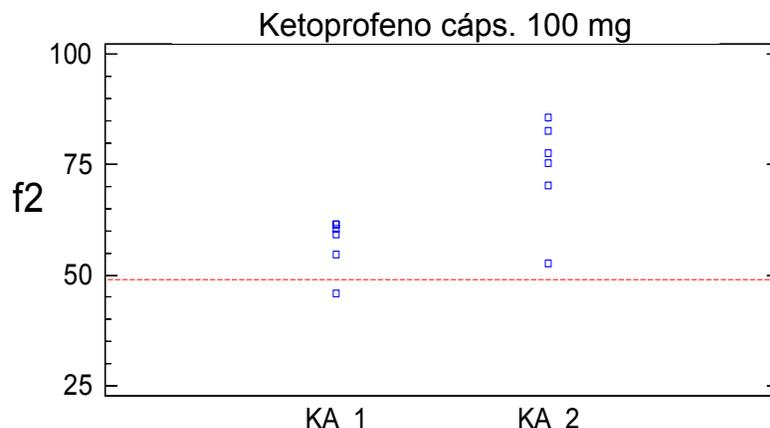


Figura 27.- Valores de f_2 . Ketoprofeno cáps. 100 mg.



Esta analogía en los perfiles de disolución de las cápsulas de Ketoprofeno 100 mg traen como consecuencia la determinación de un factor de similitud mayor a 50, -valor límite que indica la semejanza entre los lotes del medicamento de referencia con los lotes del medicamento de prueba- y que al observar la tabla N.38 y figura 27, podemos indicar que todos los lotes cumplen excepto uno que es el lote 2 del proveedor KB al compararlo con el lote KA-1. Se realizó un análisis de varianza (tabla 39) para conocer si la contribución del lote de prueba o del lote de referencia es estadísticamente significativo a la variación de los valores de f_2 .

Tabla 39.- ANOVA de los valores de f_2 para cápsulas de Ketoprofeno 100mg.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	gl	Cuadrados medio	F	P
Referencia (KA)	267.60	1	267.60	10.14	0.0861
Prueba (KB)	848.05	2	424.02	16.06	0.0586
Residual	52.79	2	26.40		
TOTAL	1168.44	5			

Referencia (KA)	222.53	1	222.53	148.22	0.0067
Prueba (KC)	48.72	2	24.36	16.23	0.0581
Residual	3.00	2	1.50		
TOTAL	274.25	5			

En la tabla 39 señala que los lotes de las cápsulas de Ketoprofeno 100mg (prueba) no son estadísticamente significativos ($p < 0.05$) por lo tanto no afectan en la decisión de intercambiabilidad; a excepción de los lotes del medicamento de referencia que influyen al compararlos con el proveedor KC. Para representar la semejanza que existe entre ellos, se grafican los promedios de los valores de f_2 de cada lote de prueba con los distintos lotes del medicamento de referencia.

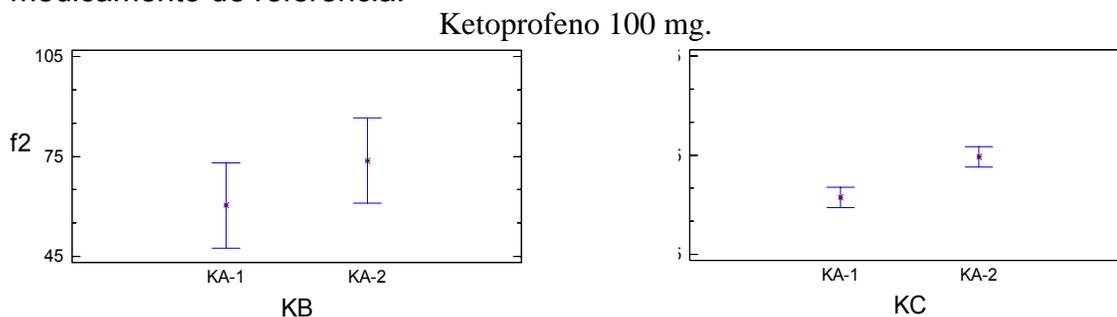


Figura 28.- Comparación de los valores de f_2



A continuación se presenta una tabla de comparación múltiple, la cual demuestra el grado de similitud entre lotes.

Tabla 40.- Grado de similitud de los promedios de los valores de f_2 obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes de referencia para cápsulas de Ketoprofeno 100 mg.

Medicamento		Lote	f_2 prom.	Grado de similitud
Referencia	KA	1	61.28	X
		2	74.05	X
Prueba G.I	KB	1	74.77	X
		2	50.22	X
	3	76.06	X	
Prueba G.I	KC	1	64.30	X
		2	70.55	X X
		3	70.11	X X

La tabla anterior demuestra que existe una variabilidad entre lotes de un mismo proveedor destacando KB entre los medicamentos de prueba y reiterando la reproducibilidad de los valores de f_2 entre los lotes de KC. Este análisis confirma la importancia que tiene la uniformidad en la elaboración de los medicamentos de lote a lote y entre proveedores, pues de la elección de los lotes evaluados depende la contribución en la decisión de intercambiabilidad. En base al factor f_2 , la probabilidad de que por cada diez lotes evaluados para el proveedor KB, el 87% de ellos obtendrán un factor de similitud mayor a 50 y un 99% para los lotes del proveedor KC; lo que puede contribuir en otorgarles la identidad como Genérico.

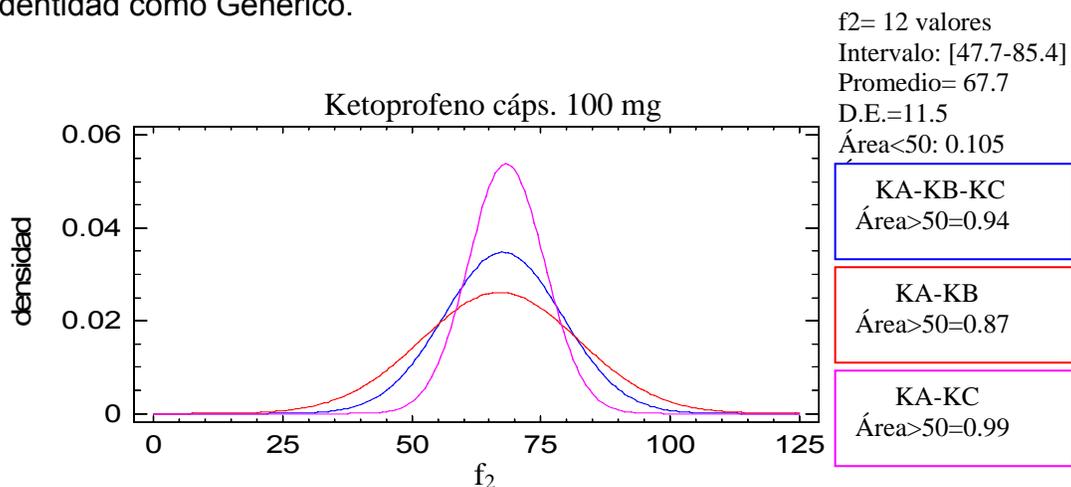


Figura 29.-Gráfica de distribución de los valores de f_2 obtenidos de los lotes evaluados de las tabletas de Ketoprofeno 100 mg.



CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES



En base al trabajo realizado y bajo las condiciones experimentales con las que se evaluaron los diferentes lotes, podemos concluir lo siguiente:

Particulares:

- *Metamizol sódico tabs. 500 mg:*

Los lotes de prueba analizados de los diferentes proveedores identificados como MB y MC no cumplen con el factor de similitud al compararlos con el medicamento de referencia (MA); lo que indica una variación en el proceso de disolución entre estos medicamentos. Esta diferencia probablemente se atribuye a la técnica de manufactura e influir en la decisión de similitud.

- *Ketoprofeno cáps. 100 mg:*

Los lotes de prueba evaluados de los proveedores KB y KC si cumplen con el factor de similitud al compararlos con el medicamento de referencia (KA); lo que indica que no existe una variación en la decisión de similitud, a excepción de un lote identificado como KB-2, lo que indica la importancia que tiene la uniformidad en la elaboración de los medicamentos.

En la actualidad ambos principios activos se encuentran clasificados como prueba C.

Generales:

Los perfiles de disolución se llevan a cabo con un lote de producción tanto para el medicamento de referencia como para el medicamento de prueba, cuando no hay reproducibilidad en la elaboración de los lotes entre un mismo proveedor y entre proveedores, el valor de f_2 dependerá de los lotes seleccionados e influir en la decisión de similitud del producto evaluado.



CAPÍTULO VII

BIBLIOGRAFÍA



1. Dr. Montes de Oca-Rosas D., Mijares-Torres R., Montes de Oca-Fernández E. *“Estudio de los medicamentos genéricos intercambiables como alternativa en la prescripción médica”* Rev.Sanidad Militar de México, 2006;60(3) May-Jun:181-185.
2. Cárdenas R.H.L., *“Aspectos biofarmacéuticos de la evolución de medicamentos, Universidad Autónoma Metropolitana”*, 1996.
3. Mendoza Patiño N., Figueroa Hernández J.L., *“Medicamentos genéricos o nombre genérico de los medicamentos”* Rev. Facultad de medicina UNAM , 2004; 47 (4) Jul- Agos: 164-166.
4. http://www.amiif.org/cms/images/stories/pub_amiif/p_accesososalud.pdf (Marzo 2005).
5. García Vásquez S.L., Hernández Benítez M.A., Nájera M. B. *“Comparación de la calidad de tabletas de patente, genéricas y elaboradas para el Sector Salud para el control de diabetes”* Ciencia UANL 2004; 7 (2) Abr- Jun: 184-189.
6. Decreto por el que se reforma la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación, 7 de mayo de 1997.
7. Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación, 4 de febrero de 1998.
8. Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de ser incorporadas al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles, publicado en el Diario Oficial de la Federación, 19 de marzo de 1998.
9. <http://www.gobernacion.gob.mx/dof/pop.php> (Marzo 2005).
10. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. *“Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas”*. Decreto por el que se reforma la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación, 2 de enero de 2008.
11. Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación, febrero de 2005.
12. Kuri Juaristi J.O., *“El mercado farmacéutico en México, patentes, similares y genéricos”* Rev, Eco. Mex. 2006



13. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la Industria Química Farmacéutico dedicados a la fabricación de medicamentos”.
14. Vacca González C. P., Fitzgerald F. J., Bermúdez Z. J. “Defining generic drugs: an end or a means? Analysis of regulation in 14 countries I the Region of the Americas” Rev. Panamericana de Salud Pública, 2006; 20 (5) Nov.
- 15 <http://www.amegi.com> (Marzo 2005).
- 16 <http://www.fda.gov/ceder/guidance.htm> (Mayo 2006).
- 17 Jung Cook H., Hong Chong E., “ Biodisponibilidad y bioequivalencia” Asociación Farmacéutica Mexicana, Méx. 2004.
- 18 Guidance for Industry: Dissolution Testing of immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Clin/ Pharm August 1997.
- 19 <http://www.cofepris.gob.mx/dof/pop.php> (Marzo 2006).
- 20 Catálogo de medicamentos Genéricos Intercambiables, SSA, 2004.
- 21 Carrión Recio D., González Delgado C., Correa Hernández A., “Bioequivalencia. Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Parte I. Rev. Cubana Farm., 33(2); 137-42, 1999
- 22 Zpater P., Horga J.F., “Bio-equivalence and generics. Studies of Bio-equivalence II. Special situations. Reflections on problems which may arise with drugs habitually used in Neurology” Rev. Neurology 2000; 30(2): 146-154.
- 23 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM 7ª ed. Secretaría de Salud, 2000. pp 249-251, 1643-1645, 959.
- 24 García M.A., Soberón E., Cortés M., Rodríguez R., Alcántara A., “Guía de validación” Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C.,2002.
- 25 Vinod P. Shah, Tsong Y., Sathe P., Pei-Jen L. “ In vitro dissolution profile comparison- Statistics and analysis of the similarity factor, f2”, Pharmaceutical research, 1998; 15 (6).
- 26 Polli E.J., Singh Rekhi S., Larry L., Shah P. V., “ Methods to compare dissolution profile and rationale for wide dissolution specifications for Metoprolol Tartrate Tablets” Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999; 86 (6).



- 27 García P.R., Lara C. M., Jiménez C. R., "Consideraciones sobre algunos métodos matemáticos empleados en la comparación de perfiles de disolución" SINTEFARMA 2002; 8 (1).
- 28 Román F., Garzón A., "Disolución" Rev. Soc. Química mexicana, 1981; 25 (3).
- 29 Aiache J.E., et. al. "Biofarmacia. Manual moderno. 1988
- 30 De Río L.A. " Attenuation of the polymorphism phenomenon in the formulation of indometacin tablets" Ars Pharmaceutica, 2002; 43 (3-4): 113-120.
- 31 Amidon G.L., Welink J., Moller H., Shah V.P., Vogelpoel H, "Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol and Atenolol", Journal of Pharmaceutical Sciences, 2004; 93 (8).
- 32 Abdou, H.M. "Disolución, biodisponibilidad y bioequivalencia" Mack 1989, cap. 35, pp 764-778.
- 33 Wagner, J.P. "Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics" Drug intell, 1971, pp 670.
- 34 Carretero, O.J. "Disolución de medicamentos genéricos intercambiables: Indometacina y Paracetamol"; 2003, Tesis de Licenciatura Facultad de Química. UNAM.
- 35 United States Pharmacopea USP XXIV NF (2000) pp 2191-2193.
- 36 The Merck Index on CD-ROM version 12:1
- 37 Godman y Gilman, "Las bases farmacológicas de la terapéutica", 8ª ed. 1989.
- 38 Diccionario de especialidades farmacéuticas DEF, 47ª ed. 2001.
- 39 Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables, Secretaría de Salud 2004.
- 40 British Pharmacopea 1999.
- 41 Dirección general de medicamentos y tecnologías para la salud, programa de medicamentos genéricos intercambiables, noviembre 2004. Relación de productos innovadores o de referencia, Secretaría de Salud.
- 42 Procedimiento de análisis de perfiles de disolución para Metamizol sódico realizado por Laboratorio tercero autorizado.



APÉNDICE



APÉNDICE I:

Linealidad y precisión del sistema

***Metamizol sódico**

VALIDACIÓN DEL MÉTODO						
Prueba		Linealidad del sistema				
N. sol.	Nivel (%)	Conc. [µg/mL]	Curva A		Curva B	
			Abs. λ=258 nm	Factor de respuesta	Abs. λ=258 nm	Factor de respuesta
1	20	110.7	0.277	0.00250	0.280	0.00253
2	40	221.4	0.558	0.00252	0.573	0.00259
3	60	332.0	0.852	0.00257	0.866	0.00261
4	80	442.7	1.139	0.00257	1.149	0.00260
5	100	553.4	1.409	0.00255	1.413	0.00256
6	120	664.1	1.685	0.00254	1.711	0.00258
			r=	0.99	r=	0.99
			ERR=	0.823	ERR=	0.961
			C.V (%)=	1.05	C.V (%)=	1.13

APÉNDICE II:

Linealidad y precisión del sistema

***Ketoprofeno**

VALIDACIÓN DEL MÉTODO						
Prueba		Linealidad del sistema				
N. sol.	Nivel (%)	Conc. [µg/mL]	Curva A		Curva B	
			Abs. λ=260 nm	Factor de respuesta	Abs. λ=260 nm	Factor de respuesta
1	20	2.0	0.133	0.06670	0.133	0.06670
2	40	4.0	0.259	0.06495	0.262	0.06570
3	60	6.0	0.385	0.06436	0.396	0.06620
4	80	8.0	0.514	0.06445	0.522	0.06545
5	100	10.0	0.646	0.06480	0.653	0.06550
6	120	12.0	0.775	0.06478	0.786	0.06570
			r=	0.99	r=	0.99
			ERR=	0.522	ERR=	0.416
			C.V (%)=	1.32	C.V (%)=	0.74

Factor de respuesta= Absorbancia/Concentración

Absorbancias de las filtraciones realizadas para cada principio activo.

Nivel %	METAMIZOL SÓDICO								CV %
	Sin filtrar	Filtración Abs. (λ =258 nm)						Prom	
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª			
20	0.285	0.284	0.286	0.280	0.283	0.286	0.282	0.283	0.8
40	0.586	0.583	0.583	0.567	0.573	0.570	0.56	0.575	1.8
60	0.875	0.870	0.868	0.854	0.852	0.875	0.856	0.864	1.2
80	1.160	1.151	1.155	1.163	1.165	1.146	1.145	1.155	0.7
100	1.437	1.425	1.417	1.423	1.438	1.438	1.443	1.432	0.7
120	1.720	1.702	1.719	1.680	1.650	1.670	1.676	1.688	1.6

Nivel %	KETOPROFENO								CV %
	Sin filtrar	Filtración Abs. (λ =260 nm)						Prom	
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª			
20	0.130	0.134	0.130	0.132	0.133	0.130	0.133	0.132	1.3
40	0.264	0.255	0.257	0.262	0.265	0.257	0.259	0.260	1.5
60	0.389	0.385	0.387	0.387	0.390	0.385	0.385	0.387	0.5
80	0.512	0.510	0.510	0.510	0.515	0.510	0.514	0.512	0.4
100	0.642	0.635	0.635	0.640	0.648	0.646	0.646	0.640	0.8
120	0.773	0.768	0.764	0.767	0.765	0.770	0.782	0.770	0.8



APÉNDICE III:

*Metamizol sódico

Linealidad del método. Absorbancias para los días 1 y 2 correspondientes a los lotes MA-1, MB-1 y MC-1 de las tabletas de Metamizol sódico 500 mg.

MA-1								
	Curva Sistema		Curva Método					
	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm	A		B		C	
			Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm
Día 1	110.7	0.260	171.6	0.406	171.6	0.405	171.9	0.413
	221.4	0.559	282.2	0.691	282.3	0.690	282.6	0.708
	332.0	0.850	392.9	0.974	393.0	0.989	393.2	1.009
	442.7	1.132	503.6	1.257	503.7	1.254	503.9	1.284
	553.4	1.391	614.3	1.511	614.3	1.502	614.6	1.536
	664.1	1.657	724.9	1.763	725.0	1.775	725.3	1.814
Día 2	110.3	0.271	171.5	0.412	171.5	0.414	171.3	0.405
	220.7	0.549	281.9	0.694	281.9	0.695	281.6	0.689
	331.0	0.835	392.2	0.990	392.2	0.990	391.9	0.978
	441.3	1.110	502.5	1.265	502.5	1.263	502.3	1.253
	551.6	1.375	612.8	1.526	612.8	1.521	612.6	1.507
	662.0	1.644	723.2	1.795	723.2	1.776	722.9	1.780

MB-1								
	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm	A		B		C	
			Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm
Día 1	110.3	0.273	172.3	0.404	172.2	0.411	172.3	0.407
	220.7	0.570	282.7	0.693	282.6	0.705	282.7	0.693
	331.0	0.864	393.0	0.987	392.9	1.004	393.0	0.990
	441.3	1.142	503.3	1.264	503.2	1.281	503.3	1.256
	551.6	1.397	613.6	1.510	613.6	1.527	613.6	1.494
	662.0	1.670	724.0	1.777	723.9	1.791	724.0	1.768
Día 2	110.5	0.278	172.4	0.412	172.8	0.414	172.6	0.413
	221.0	0.563	282.9	0.693	283.3	0.709	283.1	0.703
	331.5	0.846	393.4	0.977	393.8	1.008	393.6	0.999
	442.0	1.130	503.9	1.259	504.3	1.281	504.1	1.268
	552.5	1.392	614.4	1.482	614.8	1.530	614.6	1.525
	663.0	1.632	724.9	1.771	725.3	1.794	725.1	1.779

MC-1								
	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm	A		B		C	
			Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=258 nm
Día 1	110.9	0.284	177.5	0.424	177.3	0.422	177.5	0.429
	221.7	0.573	288.3	0.708	288.1	0.707	288.3	0.711
	332.6	0.864	399.2	1.002	399.0	1.003	399.2	1.006
	443.4	1.144	510.0	1.271	509.8	1.281	510.0	1.278
	554.3	1.399	620.9	1.535	620.7	1.537	620.9	1.539
	665.1	1.661	731.7	1.779	731.5	1.814	731.7	1.800
Día 2	110.5	0.284	177.2	0.416	177.2	0.412	177.0	0.411
	221.0	0.569	287.7	0.707	287.7	0.691	287.5	0.695
	331.5	0.848	398.2	1.002	398.2	0.971	398.0	0.977
	442.0	1.125	508.7	1.269	508.7	1.252	508.5	1.256
	552.5	1.372	619.2	1.523	619.2	1.461	619.0	1.503
	663.0	1.614	729.7	1.767	729.7	1.729	729.5	1.747



APÉNDICE IV:

*Ketoprofeno

Linealidad del método. Absorbancias para los días 1 y 2 correspondientes a los lotes KA-1, KB-1 y KC-1 de las tabletas de ketoprofeno 100 mg.

KA-1								
	Curva Sistema		Curva Método					
	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=260 nm	A		B		C	
			Conc. [µg/mL]	Abs. λ=260 nm	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=260 nm	Conc. [µg/mL]	Abs. λ=260 nm
Día 1	2.0	0.135	5.0	0.273	5.0	0.272	5.0	0.272
	4.0	0.274	7.0	0.407	7.0	0.407	7.0	0.401
	6.0	0.408	9.0	0.538	9.0	0.549	9.0	0.543
	8.0	0.547	11.0	0.675	11.0	0.686	11.0	0.675
	10.0	0.681	13.0	0.811	13.0	0.820	13.0	0.813
	12.0	0.821	15.0	0.943	15.0	0.955	15.0	0.953
Día 2	2.0	0.137	5.0	0.264	5.0	0.273	5.0	0.267
	4.0	0.271	7.0	0.396	7.0	0.404	7.0	0.401
	6.0	0.407	9.0	0.531	9.1	0.537	9.0	0.532
	8.0	0.543	11.0	0.663	11.1	0.663	11.0	0.663
	10.1	0.675	13.0	0.800	13.1	0.806	13.0	0.802
	12.1	0.813	15.1	0.941	15.1	0.943	15.1	0.931

KB-1								
Día 1	2.0	0.131	6.1	0.268	6.1	0.27	6.1	0.263
	4.0	0.261	8.1	0.394	8.1	0.403	8.1	0.391
	6.0	0.386	10.0	0.53	10.1	0.528	10.0	0.522
	8.0	0.519	12.0	0.669	12.1	0.665	12.0	0.653
	10.0	0.652	14.0	0.79	14.0	0.8	14.0	0.782
	12.0	0.781	16.0	0.919	16.0	0.92	16.0	0.915
Día 2	2.0	0.131	6.1	0.265	6.1	0.265	6.1	0.266
	4.0	0.267	8.1	0.399	8.1	0.397	8.1	0.399
	6.0	0.41	10.1	0.531	10.1	0.531	10.1	0.53
	8.0	0.536	12.1	0.665	12.1	0.66	12.1	0.662
	10.1	0.666	14.1	0.798	14.1	0.797	14.1	0.798
	12.1	0.807	16.1	0.931	16.1	0.929	16.1	0.934

KC-1								
Día 1	2.0	0.130	5.1	0.272	5.1	0.268	5.1	0.270
	4.0	0.267	7.1	0.409	7.1	0.405	7.1	0.401
	6.0	0.406	9.1	0.541	9.1	0.540	9.1	0.541
	8.0	0.537	11.1	0.677	11.0	0.671	11.1	0.667
	10.0	0.676	13.1	0.816	13.0	0.813	13.1	0.800
	12.0	0.810	15.1	0.953	15.0	0.941	15.1	0.935
Día 2	2.0	0.132	5.2	0.283	5.2	0.284	5.1	0.281
	4.0	0.27	7.2	0.411	7.2	0.414	7.1	0.415
	6.0	0.403	9.2	0.548	9.2	0.553	9.2	0.551
	8.0	0.544	11.2	0.676	11.2	0.677	11.2	0.676
	10.1	0.68	13.2	0.816	13.2	0.816	13.2	0.816
	12.1	0.803	15.2	0.947	15.2	0.948	15.2	0.943



APÉNDICE V:

***Metamizol sódico**

Por ciento de recobro para cada nivel de concentración de las curvas preparadas para la linealidad del método: tabletas de Metamizol sódico 500 mg.

MA-1								VALIDACIÓN DEL MÉTODO	
Prueba	Exactitud						Precisión		
Nivel (%)	Día 1			Día 2			Reproducibilidad (interdía)		
	% Recobro			% Recobro					
	A	B	C	A	B	C			
20	99	99	100	99	97	98	%Rec= 99 D.E.= 1.3 C.V.%= 1.3 min= 97 máx.= 101		
40	97	97	99	100	99	100			
60	97	99	101	101	100	100			
80	98	98	100	101	100	100			
100	98	97	99	101	100	99			
120	97	98	100	100	99	100			
Precisión	%Recobro prom.=		99	100					
	D.E.=		1.1	1.1					
	C.V.%=		1.1	1.1					
	min-máx=		97-101	97-101					

MB-1								VALIDACIÓN DEL MÉTODO	
Prueba	Exactitud						Precisión		
Nivel (%)	Día 1			Día 2			Reproducibilidad (interdía)		
	% Recobro			% Recobro					
	A	B	C	A	B	C			
20	99	99	100	99	97	98	%Rec= 99 D.E.= 1.3 C.V.%= 1.3 min= 97 máx.= 101		
40	97	97	99	100	99	100			
60	97	99	101	101	100	100			
80	98	98	100	101	100	100			
100	98	97	99	101	100	99			
120	97	98	100	100	99	100			
Precisión	%Recobro prom.=		99	100					
	D.E.=		1.3	1.1					
	C.V.%=		1.3	1.1					
	min-máx=		97-101	97-101					

MC-1								VALIDACIÓN DEL MÉTODO	
Prueba	Exactitud						Precisión		
Nivel (%)	Día 1			Día 2			Reproducibilidad (interdía)		
	% Recobro			% Recobro					
	A	B	C	A	B	C			
20	99	99	100	99	97	98	%Rec= 99 D.E.= 1.3 C.V.%= 1.3 min= 97 max= 101		
40	97	97	99	100	99	100			
60	97	99	101	101	100	100			
80	98	98	100	101	100	100			
100	98	97	99	101	100	99			
120	97	98	100	100	99	100			
Precisión	%Recobro prom.=		99	100					
	D.E.=		1.1	1.1					
	C.V.%=		1.1	1.1					
	min-máx=		97-101	97-101					





APÉNDICE VI:

*Ketoprofeno

Por ciento de recobro para cada nivel de concentración de las curvas preparadas para la linealidad del método: cápsulas de Ketoprofeno 100 mg.

KA-1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO							
Prueba	Exactitud						Precisión
Nivel (%)	Día 1			Día 2			Reproducibilidad (interdía)
	% Recobro			% Recobro			
	A	B	C	A	B	C	
20	99	100	103	102	101	98	%Rec= 99 D.E.= 1.2 C.V.%= 1.2 min= 97 máx.= 103
40	98	99	98	100	99	99	
60	98	101	100	100	99	98	
80	98	100	99	99	97	98	
100	99	100	100	100	99	99	
120	98	100	100	100	99	98	
Precisión	%Recobro prom.= 99			99			
	D.E.= 1.3			1.1			
	C.V.%= 1.3			1.1			
	min-máx= 98-103			97-102			

KB-1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO							
Prueba	Exactitud						Precisión
Nivel (%)	Día 1			Día 2			Reproducibilidad (interdía)
	% Recobro			% Recobro			
	A	B	C	A	B	C	
20	100	99	100	101	101	102	%Rec= 100 D.E.= 1.3 C.V.%= 1.3 min= 97 máx.= 102
40	98	101	99	100	99	100	
60	102	100	101	97	97	97	
80	102	101	100	99	98	99	
100	100	101	100	100	100	100	
120	100	100	100	99	99	99	
Precisión	%Recobro prom.= 100			99			
	D.E.= 1.0			1.4			
	C.V.%= 1.0			1.4			
	min-máx= 98-102			97-102			

KC-1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO							
Prueba	Exactitud						Precisión
Nivel (%)	Día 1			Día 2			Reproducibilidad (interdía)
	% Recobro			% Recobro			
	A	B	C	A	B	C	
20	102	99	98	102	101	99	%Rec= 99 D.E.= 1.4 C.V.%= 1.4 min= 97 máx.= 102
40	101	100	97	97	97	98	
60	99	99	98	99	100	99	
80	100	99	98	97	97	97	
100	100	100	97	98	98	98	
120	100	99	98	100	99	99	
Precisión	%Recobro prom.= 99			99			
	D.E.= 1.2			1.5			
	C.V.%= 1.3			1.5			
	min-máx= 97-102			97-102			



APÉNDICE VII:

Porcentaje de disolución de cada unidad de dosificación de los lotes evaluados.

METAMIZOL SÓDICO

Lote min tab.	MA-1							MA-2						
	5	10	15	20	30	45	60	5	10	15	20	30	45	60
1	41.5	73.7	93.3	98.0	98.3	98.8	98.8	43.8	72.7	89.3	100.4	101.3	101.6	101.6
2	40.6	68.4	88.7	95.6	96.9	97.5	97.7	35.7	68.0	87.1	98.3	100.2	100.4	100.3
3	45.6	74.5	94.2	99.8	100.3	100.3	100.3	40.0	72.5	92.4	99.5	101.3	101.6	101.8
4	46.4	73.0	95.3	101.8	102.7	102.9	103.3	43.2	77.3	96.2	99.8	100.1	100.4	100.4
5	44.2	74.1	94.5	102.2	102.3	102.6	102.6	37.7	68.9	88.6	99.8	100.9	101.2	101.4
6	43.3	72.5	92.0	98.5	99.2	99.6	99.8	42.0	71.8	90.1	97.7	98.3	98.7	98.7
7	37.6	71.4	92.6	99.7	100.0	100.6	100.6	38.9	70.3	89.1	97.7	100.6	101.5	101.7
8	32.7	65.4	87.1	95.9	96.9	96.9	97.1	35.9	63.2	81.3	91.9	96.1	97.8	98.7
9	35.2	70.3	92.0	98.4	98.5	98.7	98.8	40.1	72.4	91.4	97.1	97.5	97.8	98.0
10	37.8	72.0	91.9	98.1	98.5	98.8	99.0	41.0	73.2	91.8	99.5	101.1	101.6	102.1
11	35.2	66.0	89.5	97.9	98.0	98.3	98.3	41.5	69.1	88.9	96.4	97.8	98.0	98.5
12	36.2	70.4	90.5	98.2	98.8	99.0	99.0	41.4	69.8	90.4	98.0	98.2	98.3	98.3
Prom.	39.7	71.0	91.8	98.7	99.2	99.5	99.6	40.1	70.8	89.7	98.0	99.4	99.9	100.1
Mín.	32.7	65.4	87.1	95.6	96.9	96.9	97.1	35.7	63.2	81.3	91.9	96.1	97.8	98.0
Máx.	46.4	74.5	95.3	102.2	102.7	102.9	103.3	43.8	77.3	96.2	100.4	101.3	101.6	102.1
D.E	4.5	3.0	2.5	2.0	1.9	1.9	1.9	2.6	3.5	3.5	2.3	1.8	1.6	1.6
C.V.(%)	11.4	4.3	2.7	2.0	1.9	1.9	1.9	6.5	4.9	3.9	2.3	1.8	1.6	1.6

Lote min tab.	MA-3						
	5	10	15	20	30	45	60
1	32.0	58.8	78.4	91.9	99.4	99.6	99.9
2	24.6	49.1	67.2	80.2	97.2	98.0	98.2
3	28.0	57.1	77.9	91.1	100.5	100.8	101.0
4	30.0	61.1	81.6	94.1	101.0	101.3	101.6
5	25.7	56.7	76.1	89.2	101.2	102.1	102.3
6	22.4	54.9	76.5	90.7	100.1	100.4	100.5
7	27.5	55.5	75.7	89.2	98.2	98.4	98.7
8	23.4	48.0	69.0	83.3	96.1	97.9	98.2
9	26.3	53.1	75.9	88.4	99.7	100.0	100.0
10	27.5	56.2	77.2	91.5	100.8	101.0	101.3
11	25.2	48.5	69.3	84.2	98.4	98.9	99.0
12	27.7	52.2	71.5	83.2	96.0	99.1	99.4
Prom.	26.7	54.3	74.7	88.1	99.0	99.8	100.0
Mín.	22.4	48.0	67.2	80.2	96.0	97.9	98.2
Máx.	32.0	61.1	81.6	94.1	101.2	102.1	102.3
D.E	2.7	4.2	4.4	4.3	1.9	1.4	1.4
C.V.(%)	10.1	7.7	5.9	4.9	1.9	1.4	1.4



Lote	MB-1							MB-2						
	min comp.	5	10	15	20	30	45	60	5	10	15	20	30	45
1	17.5	37.7	57.7	77.5	98.6	107.5	108.0	11.7	21.5	29.3	36.8	49.9	74.2	100.1
2	18.4	37.2	53.7	68.8	93.5	106.0	106.5	13.4	23.7	31.5	38.9	52.4	87.6	104.2
3	16.4	32.5	47.8	61.1	82.0	102.8	103.2	12.3	25.3	34.1	41.5	57.0	94.4	100.6
4	16.2	31.9	44.1	58.2	80.1	100.8	101.1	14.0	24.3	32.8	41.0	54.5	81.5	105.5
5	18.1	35.3	53.7	73.3	98.9	106.7	107.0	13.8	24.5	32.2	39.7	59.4	81.7	106.3
6	18.0	40.7	59.2	74.9	96.8	106.0	106.3	11.8	25.3	34.9	44.2	66.9	100.3	103.3
7	19.4	35.9	54.4	69.8	99.1	107.3	107.4	13.6	23.4	31.3	39.0	53.7	91.3	103.6
8	18.6	34.4	49.4	63.3	86.3	100.8	100.7	11.7	21.5	29.5	36.7	49.0	67.1	95.2
9	18.0	34.6	49.4	64.2	89.5	109.7	110.0	12.7	23.4	33.6	42.3	62.2	100.4	103.1
10	22.3	48.7	67.3	84.3	106.5	107.9	107.9	11.4	21.9	29.8	40.8	53.4	78.3	100.0
11	19.7	40.2	58.3	74.4	99.0	108.6	108.6	14.8	25.7	33.4	40.7	52.5	72.6	105.7
12	17.1	36.9	55.8	72.5	98.1	106.7	106.8	13.5	24.2	33.7	41.3	56.5	85.1	105.9
Prom.	18.3	37.2	54.3	70.2	94.0	105.9	106.1	12.9	23.7	32.2	40.2	55.6	84.5	102.8
Min.	16.2	31.9	44.1	58.2	80.1	100.8	100.7	11.4	21.5	29.3	36.7	49.0	67.1	95.2
Máx.	22.3	48.7	67.3	84.3	106.5	109.7	110.0	14.8	25.7	34.9	44.2	66.9	100.4	106.3
D.E	1.6	4.5	6.2	7.5	8.0	2.9	2.9	1.1	1.5	1.9	2.2	5.2	10.7	3.3
C.V.(%)	8.9	10.2	10.4	10.4	8.5	2.8	2.8	8.4	10.2	10.4	5.4	9.3	10.1	3.2

Lote	MB-3						
	min. comp.	5	10	15	20	30	45
1	13.2	22.1	29.4	36.4	51.2	80.1	97.0
2	14.2	24.4	33.1	41.6	55.0	77.3	96.8
3	16.0	27.0	35.2	42.5	54.9	70.8	93.0
4	14.6	24.7	33.4	41.0	54.0	81.3	100.3
5	15.5	25.5	34.1	41.6	55.6	80.9	100.8
6	14.8	25.4	34.3	42.8	57.0	77.5	99.0
7	15.4	26.4	35.5	42.7	65.5	94.1	100.1
8	14.0	25.6	33.9	43.0	58.6	73.3	88.5
9	15.0	25.1	33.1	39.9	52.7	69.3	86.9
10	15.4	25.3	34.3	41.6	55.7	79.4	97.0
11	14.0	26.6	35.0	42.5	65.2	93.6	94.6
12	13.7	25.1	33.3	40.9	56.7	79.1	97.3
Prom.	14.6	25.3	33.7	41.4	56.8	79.7	95.9
Min.	13.2	22.1	29.4	36.4	51.2	69.3	86.9
Máx.	16.0	27.0	35.5	43.0	65.5	94.1	100.8
D.E	0.9	1.3	1.6	1.8	4.4	7.7	4.5
C.V.(%)	5.9	10.2	10.4	4.4	7.8	10.1	4.7





Lote	MC-1						
	min. comp.	5	10	15	20	30	45
1	15.4	30.9	42.8	53.3	71.3	100.4	107.9
2	15.2	28.5	38.4	47.0	62.7	80.6	99.0
3	17.0	33.9	45.5	55.6	71.1	102.8	107.9
4	17.3	34.5	46.8	56.5	73.1	101.8	107.9
5	18.1	34.8	46.6	55.8	71.7	95.3	107.4
6	18.3	34.9	46.8	57.0	74.9	98.1	106.9
7	21.2	35.8	47.2	57.4	73.7	101.0	107.7
8	18.2	29.6	40.3	49.7	66.3	94.6	102.2
9	18.5	31.8	42.8	52.0	66.9	93.8	105.3
10	21.9	36.2	48.6	58.1	83.6	103.8	105.3
11	23.5	36.6	46.7	56.7	80.2	101.4	107.2
12	18.9	32.4	43.7	53.2	74.9	101.6	106.3
Prom.	18.6	33.3	44.7	54.4	72.5	97.9	105.9
Mín.	15.2	28.5	38.4	47.0	62.7	80.6	99.0
Máx.	23.5	36.6	48.6	58.1	83.6	103.8	107.9
D.E	2.5	2.7	3.1	3.4	5.8	6.4	2.7
C.V.(%)	13.4	10.2	10.4	6.3	7.9	10.1	2.6

MC-2							
5	10	15	20	30	45	60	
21.0	34.2	44.3	52.8	66.8	81.4	96.1	
16.7	29.0	38.4	46.6	59.9	76.1	89.4	
19.2	32.9	42.5	51.0	63.7	79.4	93.6	
18.2	33.1	43.2	52.0	68.0	89.7	103.9	
20.6	34.4	45.4	53.1	67.8	83.2	98.2	
18.8	32.3	42.6	51.2	66.0	82.8	99.5	
16.9	30.9	39.4	47.9	61.8	79.5	95.6	
15.2	28.4	39.0	47.7	61.7	80.2	95.2	
16.1	30.8	41.1	49.4	63.2	82.8	100.0	
17.9	32.7	43.1	51.5	64.3	83.3	98.6	
17.7	31.4	41.9	49.8	63.8	80.5	103.1	
16.5	29.4	39.8	48.6	63.0	81.7	98.4	
17.9	31.6	41.7	50.1	64.2	81.7	97.7	
15.2	28.4	38.4	46.6	59.9	76.1	89.4	
21.0	34.4	45.4	53.1	68.0	89.7	103.9	
1.8	2.0	2.2	2.1	2.5	3.3	4.0	
9.8	10.2	10.4	4.2	4.0	10.1	4.1	

Lote	MC-3						
	min. comp.	5	10	15	20	30	45
1	21.8	36.5	44.2	51.7	64.3	79.9	89.5
2	18.8	32.4	39.2	46.9	59.6	74.9	89.6
3	20.1	33.8	43.3	51.0	65.1	84.0	99.3
4	25.4	41.6	50.4	58.4	71.8	86.1	97.6
5	21.6	36.5	44.0	52.6	66.3	81.8	95.6
6	22.2	36.1	44.5	53.1	67.8	85.7	98.0
7	20.0	34.3	42.8	50.4	62.7	77.8	88.2
8	17.9	30.9	40.0	47.6	60.0	75.9	90.7
9	19.7	33.3	42.4	50.0	62.6	78.6	90.8
10	20.8	34.4	45.6	54.3	67.9	84.3	96.7
11	19.8	34.0	43.0	51.9	64.7	80.2	90.6
12	19.4	34.0	43.6	52.1	64.8	80.7	96.6
Prom.	20.6	34.8	43.6	51.7	64.8	80.8	93.6
Mín.	17.9	30.9	39.2	46.9	59.6	74.9	88.2
Máx.	25.4	41.6	50.4	58.4	71.8	86.1	99.3
D.E	2.0	2.7	2.8	3.0	3.4	3.7	4.0
C.V.(%)	9.5	10.2	10.4	5.8	5.3	10.4	4.3





APÉNDICE VIII:

Porcentaje de disolución de cada unidad de dosificación de los lotes evaluados.

KETOPROFENO

Lote	KA-1						
	min. cáp.	5	10	15	20	30	45
1	21.6	72.5	87.1	97.1	102.0	102.7	102.7
2	38.9	77.3	100.1	101.9	102.8	103.5	103.8
3	26.9	78.1	94.3	96.7	98.0	98.5	98.5
4	37.8	84.1	93.9	96.9	97.7	98.2	98.2
5	27.8	67.8	81.0	99.5	104.3	104.9	104.9
6	38.3	72.7	86.8	91.4	95.1	95.3	95.5
7	30.6	63.3	83.1	92.6	100.1	100.4	100.6
8	22.4	70.1	81.2	86.8	98.2	99.6	99.8
9	26.7	57.4	89.5	99.3	103.2	103.3	103.7
10	26.2	63.3	76.0	85.7	101.2	104.8	104.9
11	30.6	66.1	75.5	81.2	97.5	99.8	100.0
12	26.7	82.1	79.6	86.6	98.7	100.9	100.9
Prom.	29.5	71.2	85.7	93.0	99.9	101.0	101.1
Mín.	21.6	57.4	75.5	81.2	95.1	95.3	95.5
Máx.	38.9	84.1	100.1	101.9	104.3	104.9	104.9
D.E	5.9	8.1	7.7	6.6	2.8	2.9	3.0
C.V.(%)	20.1	10.4	9.0	7.1	2.8	2.9	2.9

Lote	KA-2						
	min. cáp.	5	10	15	20	30	45
1	26.1	80.4	88.3	92.9	100.5	100.5	100.6
2	37.6	73.4	86.7	90.8	95.4	96.9	97.1
3	28.0	91.4	96.6	98.8	100.8	101.6	101.7
4	38.4	73.0	94.5	99.9	103.4	104.2	104.4
5	26.0	60.6	79.0	87.4	95.2	96.5	96.5
6	37.6	75.3	91.8	94.6	97.6	98.6	98.8
7	41.3	87.7	95.7	97.4	98.6	98.6	98.8
8	32.8	74.7	88.0	90.4	92.3	92.9	92.9
9	46.2	77.0	88.0	95.1	96.9	97.2	97.2
10	37.7	79.6	89.2	95.1	99.6	100.6	100.5
11	30.2	78.5	88.1	93.8	96.3	97.4	97.4
12	32.9	92.8	100.5	101.6	101.9	101.9	102.0
Prom.	34.6	78.7	90.5	94.8	98.2	98.9	99.0
Mín.	26.0	60.6	79.0	87.4	92.3	92.9	92.9
Máx.	46.2	92.8	100.5	101.6	103.4	104.2	104.4
D.E	6.3	8.8	5.7	4.2	3.2	3.0	3.1
C.V.(%)	18.2	10.4	6.3	4.4	3.2	3.1	3.1



Lote	KB-1						
	min. cáp.	5	10	15	20	30	45
1	29.0	91.1	97.6	99.6	102.3	104.4	104.9
2	37.4	90.9	99.3	100.9	101.7	101.7	102.0
3	44.4	97.2	102.7	104.4	107.9	110.3	110.3
4	30.6	79.6	83.6	87.1	93.4	96.1	96.8
5	21.9	74.2	87.5	92.3	97.0	99.2	99.3
6	40.0	90.2	98.1	99.5	101.8	102.6	102.7
7	29.9	79.1	86.1	88.8	92.7	95.8	96.4
8	32.6	72.8	76.2	81.2	85.5	86.8	86.9
9	33.2	86.9	89.9	91.1	93.7	95.9	96.2
10	42.0	86.4	98.6	103.1	106.9	109.9	110.2
11	23.7	78.4	87.5	89.7	94.2	99.9	101.8
12	35.5	91.9	95.6	97.5	98.7	99.5	99.8
Prom.	33.4	84.9	91.9	94.6	98.0	100.2	100.6
Mín.	21.9	72.8	76.2	81.2	85.5	86.8	86.9
Máx.	44.4	97.2	102.7	104.4	107.9	110.3	110.3
D.E	6.9	7.8	7.9	7.2	6.5	6.5	6.4
C.V.(%)	20.4	9.2	8.6	7.7	6.6	6.5	6.4

KB-2						
5	10	15	20	30	45	60
57.9	89.3	91.0	92.0	93.6	94.7	94.8
59.5	89.6	91.7	92.9	94.1	94.5	94.8
59.6	89.9	91.1	92.0	93.5	94.2	94.5
62.0	88.3	90.1	92.5	95.9	96.3	96.5
59.3	89.8	92.3	94.1	95.9	96.6	96.9
62.6	90.8	92.2	92.8	93.5	93.6	93.8
63.8	84.9	86.5	88.1	90.7	93.5	94.2
57.4	79.2	80.9	82.8	85.8	88.3	88.7
63.3	89.3	90.8	92.3	94.1	95.4	95.7
69.3	89.6	91.0	92.6	94.8	96.9	97.4
56.5	84.6	86.4	88.0	90.7	92.8	92.8
73.7	85.0	87.7	89.8	93.2	96.2	96.5
62.1	87.5	89.3	90.8	93.0	94.4	94.7
56.5	79.2	80.9	82.8	85.8	88.3	88.7
73.7	90.8	92.3	94.1	95.9	96.9	97.4
5.1	3.4	3.4	3.2	2.8	2.3	2.3
8.2	3.9	3.8	3.5	3.0	2.5	2.5

Lote	KB-3						
	min. cáp.	5	10	15	20	30	45
1	29.3	86.9	93.7	94.7	97.0	100.6	101.4
2	31.9	94.1	97.3	98.6	100.2	102.2	102.8
3	28.8	95.5	97.8	98.8	100.6	102.7	102.5
4	25.8	75.1	90.1	92.8	94.8	103.9	95.0
5	43.4	95.3	102.0	103.8	106.7	109.6	110.0
6	41.5	84.8	88.7	91.2	98.0	101.4	101.3
7	36.8	75.7	89.4	93.6	96.4	96.9	97.2
8	30.2	64.5	77.9	84.7	95.3	97.2	97.5
9	44.8	88.4	95.3	96.6	99.1	101.7	102.2
10	34.7	74.5	81.9	89.1	95.0	98.0	98.4
11	33.5	82.5	88.9	90.0	90.9	91.6	91.7
12	48.5	91.1	94.7	95.3	96.1	96.6	96.7
Prom.	35.8	84.0	91.5	94.1	97.5	100.2	99.7
Mín.	25.8	64.5	77.9	84.7	90.9	91.6	91.7
Máx.	48.5	95.5	102.0	103.8	106.7	109.6	110.0
D.E	7.2	9.8	6.8	5.1	3.9	4.6	4.7
C.V.(%)	20.2	10.4	7.5	5.4	4.0	4.5	4.7



Lote	KC-1						
	min. cap.	5	10	15	20	30	45
1	43.0	90.4	94.3	95.9	96.8	97.4	97.6
2	42.2	91.8	94.6	96.0	97.1	97.9	98.2
3	38.2	85.9	91.0	92.0	94.3	95.9	96.2
4	39.6	78.2	83.6	86.5	90.4	93.5	95.1
5	41.6	86.5	90.9	92.6	94.2	95.4	95.4
6	39.9	82.3	88.5	91.2	94.2	97.6	97.9
7	44.9	90.1	93.7	94.2	95.1	95.4	95.9
8	40.7	81.5	87.3	91.7	96.5	99.0	100.5
9	55.6	97.3	99.6	99.8	100.5	100.5	101.0
10	54.4	86.0	89.5	91.2	93.2	95.4	95.7
11	30.2	86.8	92.3	93.5	94.6	95.4	95.7
12	46.1	95.7	96.5	96.3	97.0	97.0	97.3
Prom.	43.0	87.7	91.8	93.4	95.3	96.7	97.2
Mín.	30.2	78.2	83.6	86.5	90.4	93.5	95.1
Máx.	55.6	97.3	99.6	99.8	100.5	100.5	101.0
D.E	6.9	5.6	4.3	3.4	2.5	1.9	2.0
C.V.(%)	16.0	6.4	4.7	3.6	2.6	2.0	2.0

KC-2							
5	10	15	20	30	45	60	
29.2	80.7	86.9	93.2	96.5	98.5	99.2	
16.7	77.4	85.8	87.6	89.1	90.7	91.3	
41.9	90.5	94.5	95.4	96.6	97.7	98.1	
33.1	77.1	82.2	86.3	91.0	94.5	96.5	
37.5	88.2	93.5	94.8	96.8	98.8	99.8	
31.4	85.1	92.0	93.8	95.2	96.5	97.4	
33.2	85.8	91.2	92.4	93.0	93.5	94.1	
28.1	81.2	85.5	86.6	87.9	88.5	89.1	
45.1	98.5	101.3	101.8	101.8	102.0	102.3	
39.4	85.1	93.0	94.8	95.9	97.0	97.7	
38.4	90.2	95.2	96.6	97.9	98.5	99.3	
41.4	83.3	86.2	87.1	88.7	90.1	91.0	
34.6	85.3	90.6	92.5	94.2	95.5	96.3	
16.7	77.1	82.2	86.3	87.9	88.5	89.1	
45.1	98.5	101.3	101.8	101.8	102.0	102.3	
7.8	6.1	5.4	4.8	4.3	4.1	4.0	
20.2	7.1	5.9	5.2	4.5	4.3	4.2	

Lote	KC-3						
	min. cap.	5	10	15	20	30	45
1	21.4	83.0	91.3	93.8	95.1	96.1	96.9
2	20.8	89.2	93.5	95.4	96.9	98.3	99.1
3	28.7	80.0	87.0	88.4	89.5	91.8	92.3
4	27.6	75.3	84.2	86.9	91.8	96.5	98.0
5	34.1	77.1	84.8	87.6	91.8	98.3	98.8
6	33.8	78.5	82.5	84.1	87.5	93.2	94.3
7	28.5	86.9	92.9	93.8	94.1	94.6	94.7
8	32.5	83.5	88.6	89.6	90.6	91.3	92.6
9	32.7	85.9	92.9	94.4	95.5	95.8	96.0
10	34.6	88.7	92.4	93.7	94.7	95.8	95.8
11	43.5	89.6	93.0	93.8	94.3	94.6	94.9
12	34.4	90.6	93.8	94.6	95.4	95.5	96.0
Prom.	31.0	84.0	89.8	91.3	93.1	95.2	95.8
Mín.	20.8	75.3	82.5	84.1	87.5	91.3	92.3
Máx.	43.5	90.6	93.8	95.4	96.9	98.3	99.1
D.E	6.2	5.3	4.1	3.8	2.8	2.2	2.2
C.V.(%)	20.0	6.3	4.6	4.2	3.1	2.3	2.3

