



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**INFLUENCIA ENTRE LA DOSIS Y EL ÁREA BAJO  
LA CURVA DEL NAPROXENO SÓDICO EN UN  
SIMULADOR DE TRANSFERENCIA CINÉTICA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO**

**P R E S E N T A N:**

**MUÑOZ FLORES BENJAMÍN  
Y  
RAMOS MARTÍNEZ ROSA**



**UNAM  
CUAUTITLÁN**

**ASESOR:  
QFB JOSÉ ANTONIO GARDUÑO ROSAS**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2014**



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES DE CUAUTITLÁN  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

**Influencia entre la dosis y el ABC del naproxeno sódico en un simulador de transferencia cinética**

Que presenta el pasante: Benjamín Muñoz Flores

Con número de cuenta: 303173502 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Junio de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DAR. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	QFB. José Antonio Garduño Rosas	
SECRETARIO	QBP. Martha Elena García Corrales	
1er. SUPLENTE	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
2do. SUPLENTE	M.I. Claudia Mariano Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HMI/iac



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

**Influencia entre la dosis y el ABC del naproxeno sódico en un simulador de transferencia cinética**

Que presenta la pasante: Rosa Ramos Martínez

Con número de cuenta: 407022113 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Junio de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DAR. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	QFB. José Antonio Garduño Rosas	
SECRETARIO	QBP. Martha Elena García Corrales	
1er. SUPLENTE	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
2do. SUPLENTE	M.I. Claudia Mariano Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HMI/iac

## Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, por permitirnos ser parte de ella y por formarnos ética y profesionalmente.

A nuestro asesor: el QFB José Antonio Garduño Rosas, por todo su apoyo, dedicación, paciencia y sobre todo por brindarnos su conocimiento.

Al DAR Juan José Díaz Esquivel y la Dra. Raquel López Arellano, por permitirnos realizar la parte experimental en el LEDEFAR.

A la QBP Martha Elena García Corrales, al DAR Juan José Díaz Esquivel, la Dra. Elizabeth Piñon Segundo y la M.I. Claudia Mariano Hernandez, por brindarnos parte de su tiempo para revisar la presente tesis.

## Dedicatorias

Benjamín:

A mis padres y hermanos, que siempre me apoyaron en este largo camino por adquirir conocimiento.

Rosa:

A mi familia y amigos gracias por apoyarme, alentarme y ayudarme a cumplir una meta importante para mí.

*“Cuando muere, todo el mundo debe dejar algo detrás, decía mi abuelo. Un hijo, un libro, un cuadro, una casa, una pared levantada o un par de zapatos. O un jardín plantado. Algo que tu mano tocará de un modo especial, de modo que tu alma tenga algún sitio adonde ir cuando tú mueras, y cuando la gente mire ese árbol, o esa flor, que tú plantaste, tú estarás allí. No importa lo que hagas –decía – en tanto que cambies algo respecto a como era antes de tocarlo, convirtiéndolo en algo que sea como tú después de que separen de ello tus manos...”*

*Ray Bradbury*

## Índice de contenido

Índice de gráficos .....	9
Índice de ilustraciones.....	9
Índice de tablas .....	10
Glosario .....	13
Abreviaturas.....	15
1. Introducción .....	17
2. Objetivos e hipótesis .....	18
3. Marco teórico.....	20
3.1 Validación de métodos analíticos.....	20
3.2 Tabletas elaboradas por compresión directa.....	21
3.2.1 Comprimidos .....	21
3.2.2 Compresión directa .....	22
3.2.3 Etapas de la formación del comprimido.....	23
3.2.4 Características de los excipientes.....	24
3.2.5 Excipientes para formular.....	25
3.3 Biofarmacia: antecedentes y aspectos generales .....	28
3.3.1 Etapas de la actividad terapéutica.....	29
3.4 Disolución <i>in vitro</i> .....	31
3.4.1 Disgregación .....	31
3.4.2 Disolución sólido-líquido .....	31
3.4.2.1 Mecanismos de disolución .....	32
3.4.2.2 Factores que influyen en la velocidad de disolución.....	33
3.5 Sistema de clasificación biofarmacéutico .....	35
3.5.1 Solubilidad y disolución .....	35
3.5.2 Permeabilidad.....	35
3.5.3 Clasificación biofarmacéutica .....	36

3.6 Modelos farmacocinéticos .....	36
3.6.1 Modelos farmacocinéticos compartimentales.....	36
3.6.2 Modelo monocompartimental con administración por vía oral .....	38
3.6.3 Área bajo la curva .....	40
3.6.4 Transformadas de <i>Laplace</i> .....	42
3.6.5 Método de los residuales .....	46
3.6.6 Método de <i>Wagner y Nelson</i> .....	47
3.7 Monografía del Naproxeno sódico .....	50
4. Parte experimental.....	51
4.1 Material, materia prima, reactivos y equipos .....	51
4.1.1 Material .....	51
4.1.2 Materia prima .....	51
4.1.3 Reactivos.....	52
4.1.4 Equipos .....	52
4.1.5 Software .....	52
4.2 Método .....	52
4.2.1 Validación del método analítico .....	52
4.2.1.1 Validación del sistema .....	52
4.2.1.2 Validación del método.....	53
4.3.2 Elaboración de tabletas .....	54
4.3.3 Ensayo de simulación cinética .....	55
5. Resultados y discusión .....	58
5.1 Validación del sistema y método .....	58
5.2 Materia Prima (Naproxeno sódico) .....	60
5.3 Tabletadas de Naproxeno sódico .....	62
6. Conclusiones.....	68
7. Referencias.....	69
8. Anexos .....	71



8.1 Resultados de los ensayos de simulación cinética .....	71
8.1.1 Resultados de los ensayos de simulación cinética para tabletas con 40% de P.A.....	71
8.1.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética para tabletas con 60% de P.A.....	77
8.1.3 Resultados de los ensayos de simulación cinética para tabletas con 80% de P.A.....	83
8.1.4 Resultados de los ensayos de simulación cinética para tabletas con 100% de P.A.....	89
8.1.5 Resultados de los ensayos de simulación cinética para tabletas con 120% de P.A.....	95
8.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética (Materia prima de Naproxeno sódico) .....	101
8.2.1 Resultados de los ensayos de simulación cinética para MP con 40% de P.A.....	101
8.2.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética para MP con 60% de P.A.....	102
8.2.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética para MP con 80% de P.A.....	103
8.2.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética para MP con 100% de P.A.....	104
8.2.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética para MP con 120% de P.A.....	105

## Índice de gráficos

Gráfico 1. Linealidad del método .....	59
Gráfico 2. Perfiles de disolución de materia prima a diferentes dosis.....	60
Gráfico 3. Relación entre el ABC y la dosis en MP. ....	61
Gráfico 4. Perfiles de disolución de tabletas de 88 mg de Naproxeno sódico.....	64
Gráfico 5. Perfiles de disolución de tabletas de 132 mg de Naproxeno sódico.....	64
Gráfico 6. Perfiles de disolución de tabletas de 186 mg de Naproxeno sódico.....	65
Gráfico 7. Perfiles de disolución de tabletas de 220 mg de Naproxeno sódico.....	65
Gráfico 8. Perfiles de disolución de tabletas de 264 mg de Naproxeno sódico.....	66
Gráfico 9. Relación entre el ABC y la dosis en tabletas de Naproxeno sódico.....	67

## Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Formas más habituales de presentación de comprimidos. ....	21
Ilustración 2 Secuencia de pasos implicados en la formación de los comprimidos.....	24
Ilustración 3. Proceso de liberación de un fármaco desde el comprimido por disgregación. ....	31
Ilustración 4. Esquema del modelo monocompartimental por administración por vía oral. ....	39
Ilustración 5. Cambios en la concentración tras la administración de una dosis por vía oral. .	40
Ilustración 6. Parámetros relacionados con la respuesta terapéutica tras la administración de un fármaco por vía oral. ....	41
Ilustración 7. Biodisponibilidad distinta en tres formulaciones de un fármaco administrado a dosis iguales. ....	42
Ilustración 8. Elaboración de tabletas.....	55
Ilustración 9. Diagrama del Simulador de procesos de transferencia cinética. ....	56
Ilustración 10. Fotografías del simulador de procesos de transferencia cinética.....	57

## Índice de tablas

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los comprimidos.....	22
Tabla 2. Excipientes utilizados en la parte experimental.....	27
Tabla 3. Factores que afectan a la velocidad de disolución.....	34
Tabla 4. Modelos farmacocinéticos compartimentales.....	37
Tabla 5. Preparación de soluciones para determinar la linealidad del sistema.....	53
Tabla 6. Preparación de soluciones placebo recargado.....	53
Tabla 7. Soluciones para validar el método analítico.....	54
Tabla 8. Componentes de la formulación y su cantidad. ....	55
Tabla 9. Resultados de la validación del sistema y método.....	58
Tabla 10. Resultados de los parámetros para materia prima. ....	60
Tabla 11. Materia prima: Resultados del análisis de varianza, para la ecuación de la dosis en función del ABC experimental, considerando un nivel de significancia de $\alpha=0.05$ . ....	62
Tabla 12. Promedio de los parámetros de los ensayos.....	62
Tabla 13. Tabletas de Naproxeno sódico: Resultados del análisis de varianza, para la ecuación de la dosis en función del ABC experimental, considerando un nivel de significancia de $\alpha=0.05$ . ....	67
Tabla 14. Resultados curva de calibración ensayo 1, tableta 40%.....	71
Tabla 15. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, tableta 40%. ....	72
Tabla 16. Resultados curva de calibración ensayo 2, tableta 40%.....	72
Tabla 17. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, tableta 40%. ....	73
Tabla 18. Resultados curva de calibración ensayo 3, tableta 40%.....	73
Tabla 19. Resultados del ensayo 3 de simulación cinética, tableta 40%. ....	74
Tabla 20. Resultados curva de calibración ensayo 4, tableta 40%.....	74
Tabla 21. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, tableta 40%. ....	75
Tabla 22. Resultados curva de calibración ensayo 5, tableta 40%.....	75
Tabla 23. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, tableta 40%. ....	76
Tabla 24. Resultados curva de calibración ensayo 6, tableta 40%.....	76
Tabla 25. Resultados del ensayo 6 de simulación cinética, tableta 40%. ....	77
Tabla 26. Resultados curva de calibración ensayo 1, tableta 60%.....	77
Tabla 27. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, tableta 60%. ....	78
Tabla 28. Resultados curva de calibración ensayo 2, tableta 60%.....	78
Tabla 29. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, tableta 60%. ....	79
Tabla 30. Resultados curva de calibración ensayo 3, tableta 60%.....	79

Tabla 31. Resultados del ensayo 3 de simulación cinética, tableta 60%. .....	80
Tabla 32. Resultados curva de calibración ensayo 4, tableta 60%.....	80
Tabla 33. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, tableta 60%. .....	81
Tabla 34. Resultados curva de calibración ensayo 5, tableta 60%.....	81
Tabla 35. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, tableta 60%. .....	82
Tabla 36. Resultados curva de calibración ensayo 6, tableta 60%.....	82
Tabla 37. Resultados del ensayo 6 de simulación cinética, tableta 60%. .....	83
Tabla 38. Resultados curva de calibración ensayo 1, tableta 80%.....	83
Tabla 39. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, tableta 80%. .....	84
Tabla 40. Resultados curva de calibración ensayo 2, tableta 80%.....	84
Tabla 41. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, tableta 80%. .....	85
Tabla 42. Resultados curva de calibración ensayo 3, tableta 80%.....	85
Tabla 43. Resultados del ensayo 3 de simulación cinética, tableta 80%. .....	86
Tabla 44. Resultados curva de calibración ensayo 4, tableta 80%.....	86
Tabla 45. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, tableta 80%. .....	87
Tabla 46. Resultados curva de calibración ensayo 5, tableta 80%.....	87
Tabla 47. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, tableta 80%. .....	88
Tabla 48. Resultados curva de calibración ensayo 6, tableta 80%.....	88
Tabla 49. Resultados del ensayo 6 de simulación cinética, tableta 80%. .....	89
Tabla 50. Resultados curva de calibración ensayo 1, tableta 100%.....	89
Tabla 51. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, tableta 100%. .....	90
Tabla 52. Resultados curva de calibración ensayo 2, tableta 100%.....	90
Tabla 53. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, tableta 100%. .....	91
Tabla 54. Resultados curva de calibración ensayo 3, tableta 100%.....	91
Tabla 55. Resultados del ensayo 3 de simulación .....	92
Tabla 56. Resultados curva de calibración ensayo 4, tableta 100%.....	92
Tabla 57. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, tableta 100%. .....	93
Tabla 58. curva de calibración ensayo 5, tableta 100%. .....	93
Tabla 59. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, tableta 100%. .....	94
Tabla 60. Resultados curva de calibración ensayo 6, tableta 100%.....	94
Tabla 61. Resultados del ensayo 6 de simulación cinética, tableta 100%. .....	95
Tabla 62. Resultados curva de calibración ensayo 1, tableta 120%.....	95
Tabla 63. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, tableta 120%. .....	96
Tabla 64. Resultados curva de calibración ensayo 2, tableta 120%.....	96
Tabla 65. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, tableta 120%. .....	97

Tabla 66. Resultados curva de calibración ensayo 3, tableta 120%.....	97
Tabla 67. del ensayo 3 de simulación cinética, tableta 120%. .....	98
Tabla 68. Resultados curva de calibración ensayo 4, tableta 120%.....	98
Tabla 69. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, tableta 120%.....	99
Tabla 70. Resultados curva de calibración ensayo 5, tableta 120%.....	99
Tabla 71. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, tableta 120%. .....	100
Tabla 72. Resultados curva de calibración ensayo 6, tableta 120%.....	100
Tabla 73. Resultados del ensayo 6 de simulación cinética, tableta 120%. .....	101
Tabla 74. Resultados curva de calibración ensayo 1, MP 40%.....	101
Tabla 75. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, MP 40%. .....	102
Tabla 76. Resultados curva de calibración ensayo 2, MP 60%.....	102
Tabla 77. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, MP 60%. .....	103
Tabla 78. Resultados curva de calibración ensayo 3, MP 80%.....	103
Tabla 79. Resultados del ensayo 3 de simulación cinética, MP 80%. .....	104
Tabla 80. Resultados curva de calibración ensayo 4, MP 100%.....	104
Tabla 81. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, MP 100%. .....	105
Tabla 82. Resultados curva de calibración ensayo 5, MP 120%.....	105
Tabla 83. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, MP 120%. .....	106
Tabla 84. Resultados de los parametros de los ensayos de disolución en tabletas de Naproxeno sódico por sextuplicado. ....	107

## Glosario

**Analito:** Componente específico de una muestra a medir.

**Calibración:** Conjunto de operaciones que determinan la relación entre los valores indicados por un instrumento de medición y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

**Documentación:** Conjunto de información que sustenta una actividad realizada.

**Especificaciones:** Descripción del material que incluye la definición de sus propiedades y características, con las tolerancias de variación de los parámetros de calidad.

**Especificidad:** Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés.

**Estudio colaborativo:** Reproducibilidad realizada en distintos laboratorios, por diferentes químicos.

**Exactitud:** Concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia.

**Estabilidad analítica de la muestra:** Propiedad de una muestra preparada, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse por un tiempo y condiciones determinadas.

**Intervalo:** Concentraciones incluidas entre la concentración superior e inferior del analito (incluyendo éstas), para las cuales se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

**Límite de cuantificación:** Concentración mínima del analito que se puede determinar con precisión y exactitud aceptables.

**Límite de detección:** Concentración mínima del analito que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada.

**Linealidad:** Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por una transformación matemática, son proporcionales a la concentración del analito.

**Método analítico:** descripción de la secuencia de actividades, materiales y parámetros que se deben cumplir para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra.

**Muestra:** Porción del material a evaluar.

**Muestra analítica:** Porción del material a evaluar de acuerdo al método analítico.

**Muestra adicionada:** Porción representativa del material a evaluar, a la que se le adicionan cantidades conocidas del analito.

**Placebo analítico:** Muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del analito.

**Placebo adicionado:** Muestra de un placebo analítico al cual se le adiciona una cantidad conocida del analito.

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

**Precisión intermedia:** Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia relativa obtenida entre determinaciones independientes realizadas en un mismo laboratorio, por diferentes analistas, en distintos días.

**Protocolo de validación:** Descripción de pruebas específicas para demostrar que un proceso da resultados que cumplen con los criterios preestablecidos de manera consistente.

**Repetibilidad:** Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos instrumentos y métodos.

**Reproducibilidad:** Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios.

**Robustez:** Capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método.

**Sustancia de referencia:** Sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas físicas, químicas o microbiológicas en el transcurso de las cuales se comparan con la sustancia en evaluación.

**Tolerancia:** Reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones normales de operación. La robustez y la tolerancia son conceptos diferentes, ya que el primero se refiere a la influencia de factores internos del método, mientras que la tolerancia se refiere a factores externos del método.

**Validación del método analítico:** Proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada.

## Abreviaturas

- |di|: diferencia absoluta de la media aritmética.
- A: Superficie disponible para la migración molecular o iónica.
- Aa: Cantidad de fármaco en el sitio de entrada.
- Ab: Fracción de fármaco absorbida.
- $Ab_{\infty}$  : Fracción de fármaco absorbida a tiempo infinito.
- ABC: Área bajo la curva.
- Ac: Cantidad del fármaco en el compartimento.
- Al: Cantidad de fármaco en el sitio de liberación.
- ANDEVA: Análisis de varianza.
- $C/V_{Y/X}$ : Coeficiente de variación de regresión.
- C: Concentración.
- C1: Concentración en la superficie del sólido.
- C2: Concentración en la parte principal de la solución.
- Cmáx: Concentración máxima alcanzada a cierto tiempo.
- COX: Ciclooxygenasa.
- Cs: Concentración saturada.
- CV: Coeficiente de variación.
- D: Coeficiente de difusión.
- D: Dosis.
- $dC/dt$ : Velocidad del cambio en la concentración a lo largo del tiempo.
- $dm/dt$ : Capa de difusión estática.
- FD: Fracción de dosis absorbida.
- FDA: *Food and Drug Administration*.
- h: Espesor de la capa límite.
- Ha: Hipótesis alternativa.
- Ho: Hipótesis nula.
- IC( $\mu$ ): Intervalo de confianza para la media poblacional.
- IC( $\beta_0$ ): Intervalo de confianza para la ordenada al origen.
- IC( $\beta_1$ ): Intervalo de confianza para la pendiente.
- K: Constante de velocidad de disolución (s<sup>-1</sup>)
- K1: Constante conocida como coeficiente de difusión D.
- Ka: Constante de absorción.



Kel: Constante de eliminación.  
Kl: Constante de liberación.  
Log P: Coeficiente de partición.  
MCP: Mínimos Cuadrados Parciales.  
P.A.: Principio Activo  
pH: Potencial de Hidrogeno.  
pka: Constante de disociación.  
PM: Peso molecular.  
PRESS: grafico de autovalores.  
R<sup>2</sup>: Coeficiente de determinación.  
s.f.: Sin fecha.  
S: Operador de Laplace.  
SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacética.  
tmáx: Tiempo al que se alcanza la concentración máxima.  
Vd: Volumen de distribución.  
W y N: *Wagner y Nelson*  
XA: Fracción absorbida.  
Xc: Fracción en el compartimento.  
XE: Fracción de dosis eliminada a cierto tiempo.  
ΔC: Diferencia en la concentración de la solución.

## 1. Introducción

El área bajo la curva, obtenida del gráfico de concentración en función del tiempo, es el parámetro farmacocinético que está directamente relacionado con la cantidad de principio activo que llega a la circulación sistémica; a partir de la observación y medición de su magnitud, se puede tener una idea acerca de la cinética que presenta, desde su inicio y duración a través del tiempo, cuando se administra un medicamento. Debido a que evalúa la cantidad de fármaco que llega a circulación general y por lo tanto su biodisponibilidad, el área bajo la curva obtenida, va a ser significativa en la evaluación y selección de nuevas formulaciones para un fármaco determinado, con lo cual se tendrá la mejor efectividad terapéutica.

Una farmacocinética lineal se presenta cuando al aumentar la dosis de un fármaco, la concentración en estado estacionario ( $C_{máx}$ ) incrementa de forma proporcional, es decir, existe una relación directa entre velocidades de transferencia y concentraciones (o diferencias de concentraciones). Si realizamos estudios de disolución con tabletas de Naproxeno sódico a diferente contenido químico (264, 220, 176, 132 y 88mg de P.A.), en un simulador de procesos de transferencia cinética, el área bajo la curva (ABC) de los perfiles de concentración en función del tiempo, con respecto de los diferentes contenidos químicos de Naproxeno sódico, tendrán una relación lineal.

En función del planteamiento anterior, en la parte experimental inicialmente se validó el método analítico, enseguida se elaboraron tabletas por compresión directa de Naproxeno sódico, a diferente cantidad de contenido químico, para finalmente realizar ensayos de disolución en el simulador de procesos de transferencia cinética.

## 2. Objetivos e hipótesis

### Objetivo general

Obtener perfiles de disolución de tabletas de Naproxeno sódico de diferente contenido químico<sup>1</sup>, elaboradas en el LEM de Farmacia de la FES Cuautitlan, utilizando un simulador de procesos de transferencia cinética para determinar la relación entre el ABC y la dosis (contenido químico).

### Objetivos particulares

- Validar el método analítico, según los lineamientos establecidos en guías y normas nacionales <sup>2</sup>, para asegurar que éste satisface los requisitos para la cuantificación de Naproxeno sódico al realizar ensayos utilizando un simulador de procesos de transferencia cinética.
- Elaborar tabletas de Naproxeno sódico (120, 100, 80, 60 y 40% de P.A.)<sup>3</sup> mediante compresión directa, para realizar ensayos de disolución utilizando un simulador de procesos de transferencia cinética.
- Obtener el ABC y otros parámetros cinéticos (Ka, Kel) del Naproxeno sódico, realizando ensayos en un simulador de procesos de transferencia cinética para determinar la relación que existe entre el ABC a diferentes dosis de principio activo.
- Analizar datos obtenidos en la experimentación, mediante el uso de la herramienta *Solver* del programa *Excel de Office*, para determinar la KI (constante de liberación).
- Analizar los datos obtenidos en la validación del método, mediante el uso del Software *Isheja* para MCP para determinar los valores del PRESS, la linealidad de las curvas de calibración y la predicción de las concentraciones experimentales.

---

<sup>1</sup> Que llamaremos dosis a lo largo de este trabajo.

<sup>2</sup>Guía de Validación de Métodos Analíticos del CNQFB, NOM-177-SSA1-1998.

<sup>3</sup> El 100% de P.A. corresponde a 220mg de Naproxeno sódico.

## Hipótesis

Una farmacocinética lineal se presenta cuando al aumentar la dosis de un fármaco, la concentración en estado estacionario ( $C_{m\acute{a}x}$ ) incrementa de forma proporcional, es decir, existe una relación directa entre velocidades de transferencia y concentraciones (o diferencias de concentraciones). Si realizamos estudios de disolución con tabletas de Naproxeno sódico a diferente contenido químico (264, 220, 176, 132 y 88mg de P.A.), en un simulador de procesos de transferencia cinética, el área bajo la curva (ABC) de los perfiles de concentración en función del tiempo, con respecto de los diferentes contenidos químicos de Naproxeno sódico, tendrán una relación lineal.

### 3. Marco teórico

#### 3.1 Validación de métodos analíticos. (1) (2) (3)

Según la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México (CNQFB) define a un método analítico como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico (analito) de una muestra. Su objetivo principal es establecer los lineamientos generales mínimos necesarios para llevar a cabo el proceso de validación de métodos analíticos.

Se llama Validación a la evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado.

- Especificidad: Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés, en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta predecible, como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz.
- Exactitud: Concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia. Es decir es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese procedimiento y el valor verdadero.
- Estabilidad analítica de la muestra: Propiedad de una muestra preparada, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, desde el momento del muestreo hasta su análisis.
- Límite de cuantificación: Concentración mínima del analito que se puede determinar con precisión y exactitud aceptables. Se expresa habitualmente en forma de concentración de analito.
- Linealidad: Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por una transformación matemática, son proporcionales a la concentración del analito. El objetivo es obtener un modelo que describa con precisión la relación de concentración versus respuesta, ya sea lineal o no lineal.
- Precisión: Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea. Se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad. La reproducibilidad se refiere al uso del procedimiento analítico en diferentes laboratorios. La precisión intermedia (también conocida como tolerancia o fortaleza) expresa la

variación dentro de un laboratorio, por ejemplo en diferentes días, con diferentes analistas o con equipo diferente dentro del mismo laboratorio. La repetibilidad se refiere a la utilización del procedimiento analítico en un laboratorio durante un periodo de tiempo corto realizado por el mismo analista con los mismos instrumentos y métodos.

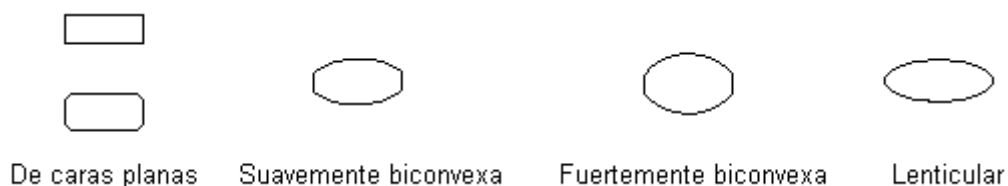
- Robustez: Capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método.
- Tolerancia: Reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones normales de operación. La robustez y la tolerancia son conceptos diferentes, ya que el primero se refiere a la influencia de factores internos del método, mientras que la tolerancia se refiere a factores externos del método.
- Selectividad: a la capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra.

### 3.2 Tabletas elaboradas por compresión directa

#### 3.2.1 Comprimidos (4)

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverizadas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes.

Los comprimidos pueden clasificarse en función de su presentación:



**Ilustración 1. Formas más habituales de presentación de comprimidos.**

Algunas ventajas e inconvenientes de comprimidos se trataran en la siguiente tabla:

**Tabla 1. Ventajas y desventajas de los comprimidos**

Ventajas	Desventajas
<p><b>Dosificación:</b> Forma farmacéutica para administración oral con mayor precisión en la dosificación.</p>	<p><b>Ingestión:</b> Su trituración es desaconsejable en muchos casos, por modificar características diseñadas para garantizar su estabilidad y eficacia terapéutica.</p>
<p><b>Características organolépticas:</b> Se pueden enmascarar con facilidad características organolépticas desagradables, utilizando técnicas de recubrimiento o incorporando correctivos a la formulación.</p>	<p><b>Fabricación:</b> La fabricación de comprimidos es compleja y existen numerosos controles a fin de garantizar una óptima dosificación y absorción de los fármacos.</p>
<p><b>Administración:</b> Son de fácil administración, por su forma, estructura compacta y reducido tamaño.</p>	<p><b>Biodisponibilidad:</b> Se pueden plantear problemas de biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos. De hecho, al ser una forma compacta, si la disgregación no se realiza de forma rápida, puede retrasar la absorción e incluso ser perjudicial para la mucosa del tubo digestivo.</p>
<p><b>Estabilidad:</b> Formas farmacéuticas orales con mejor propiedades de estabilidad mecánica, química y microbiológica.</p>	
<p><b>Coste:</b> Los modernos métodos de fabricación, capaces de una producción a gran escala, con elevados rendimientos, hacen de los comprimidos la forma de dosificación oral de más bajo coste.</p>	

### 3.2.2 Compresión directa (4)

La importancia del proceso tecnológico en la elaboración de comprimidos, hace que éstos puedan clasificarse según el método de obtención en comprimidos obtenidos por compresión directa del fármaco o de una mezcla del fármaco con excipientes y comprimidos obtenidos por compresión de un granulado. Solo hablaremos de los primeros.

Por compresión directa se entiende la compresión de fármacos pulveriformes o de mezclas de estos con coadyuvantes, sin tratamiento previo. Algunas limitaciones, en su uso son las siguientes:

- Diferencias en la densidad y el tamaño de partícula del fármaco y el excipiente puede dar lugar a una estratificación del granulado, lo que se produce en problemas en la uniformidad de comprimidos de contenido del fármaco, en especial en los principios activos que se utilizan a bajas dosis. Por ello, se aconseja que todos los componentes de la formulación tenga un tamaño y una densidad similares.
- Fármacos que se dosifican en cantidades grandes, si no comprimen algo por sí mismos, pueden plantear problemas en la compresión directa. Considerando que la proporción de fármaco en el comprimido suele ser del orden de 25%, se requeriría una cantidad tan grande de excipiente que daría lugar a un comprimido caro y difícil de deglutir.
- Debido a que el proceso se realiza en seco, se produce gran cantidad del polvo y se generan cargas electrostáticas en los componentes durante las operaciones de pulverización y mezclado, las cuales pueden originar una distribución no uniforme del principio activo en el comportamiento final.

### 3.2.3 Etapas de la formación del comprimido (5)

Los comprimidos se preparan forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión del polvo, que permite que las partículas cohesionen en una muestra porosa sólida de una geometría definida. La compresión se produce en una matriz por la acción de dos punzones o troqueles, el inferior y el superior, a través de los cuales se aplica una fuerza compresiva.

La compresión del polvo se define como la reducción del volumen de un polvo por la aplicación de una fuerza. La compactación se define como la formación de una muestra porosa de una geometría definida mediante la compresión del polvo.

El proceso de tableteado (ciclo de compactación) se puede dividir en tres etapas

- Llenado de la matriz: Realizada normalmente por un flujo gravitacional de polvo desde una tolva a través de la mesa de la matriz hasta el interior de la misma (aunque también se usan prensas basadas en el llenado de la matriz por fuerza centrífuga). La matriz está cerrada en su extremo inferior por el punzón inferior.
- Formación del comprimido: El punzón superior desciende y entra en la matriz y el polvo se comprime hasta formar el comprimido. Durante la fase de compresión, el



punzón inferior puede estar fijo o puede desplazarse hacia arriba dentro de la matriz. Después de alcanzar la fuerza máxima aplicada, se saca el punzón superior del polvo, en la denominada fase de descompresión.

- Eyección del comprimido: Durante esta fase se levanta el punzón inferior hasta que su punta alcanza el nivel de la parte superior de la matriz. El comprimido se expulsa a continuación de la matriz y de la mesa de la matriz por el dispositivo de empuje.

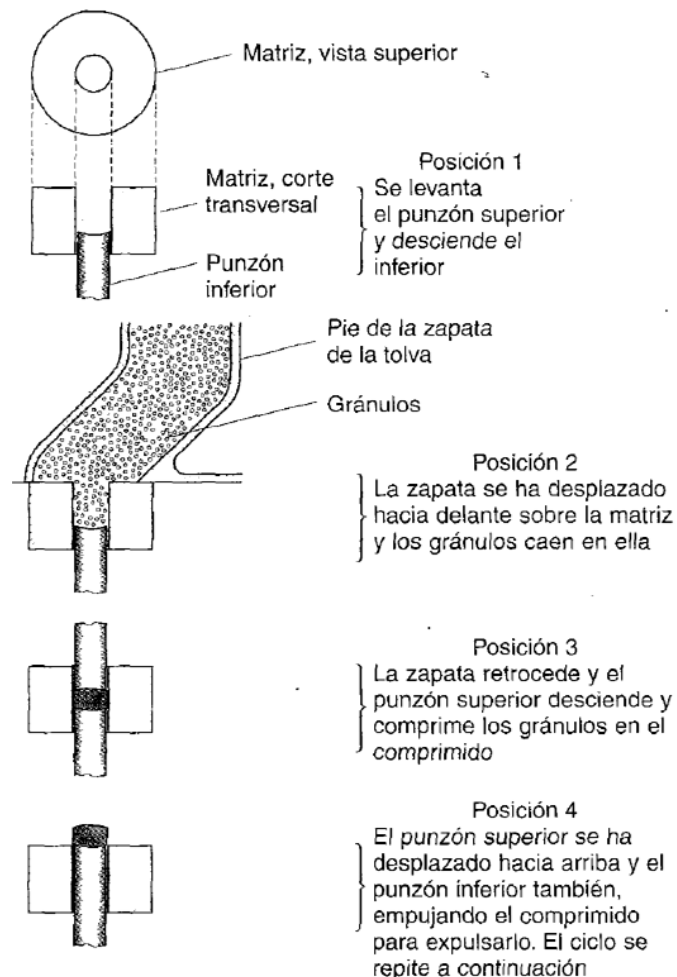


Ilustración 2 Secuencia de pasos implicados en la formación de los comprimidos.

### 3.2.4 Características de los excipientes (4)

Los excipientes son sustancias inertes que se añaden a la formulación a fin de satisfacer ciertas funciones farmacotécnicas.

Los excipientes de compresión directa deben presentar características adecuadas en lo que se refiere a las siguientes propiedades:

- Tamaño de partícula. Esta propiedad determina la fluidez y capacidad de compresión del excipiente. Además, el tamaño debe ser tal que minimice la segregación en la operación de mezclado de excipientes con el fármaco. Por ello la mayoría de estos excipientes se encuentran comercializados en diferentes tamaños de partícula.
- Forma de partícula. Generalmente, la forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Esta forma se consigue obteniendo los excipientes por desecación en lecho fluido o por atomización.
- Estado cristalino y de hidratación. Las diferentes formas polimorfas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes dan lugar a comportamientos diferentes en la compresión.
- Desecación. Es condición indispensable que los excipientes estén correctamente desecados y presenten una escasa humedad residual.
- Densidad. Se aconseja la utilización de excipientes de alta densidad, puesto que si el excipiente es ligero y esponjoso, su flujo será inadecuado y el peso del producto incorporado en la matriz resultará bajo y, en consecuencia, se obtendrán comprimidos finos y sin uniformidad de peso.

### 3.2.5 Excipientes para formular (4) (5)

#### A) Diluyentes

Para producir comprimidos de un tamaño razonable (diámetro mayor a 5mm), se precisa la adición de agentes diluyentes. Otra razón que justifica en ocasiones el uso de diluyentes la constituye la existencia de algún tipo de incompatibilidad entre los componentes de la formulación, ya que, por dilución, se reduce el contacto entre las sustancias incompatibles. Entre las cualidades exigibles a un buen diluyente destacan el ser química y fisiológicamente inerte, presentar una buena capacidad de compresión, ser fácilmente digerible, ser barato y presentar un sabor tolerable. Además, en general, se recurre a diluyentes que cumplan alguna otra función adyuvante (absorbente, disgregante, aglutinante...).

#### B) Adsorbentes

Los adsorbentes son sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios volátiles, manteniendo un estado aparentemente seco. Resultan útiles cuando se desea comprimir fármacos de naturaleza líquida o de consistencia pastosa. Los adsorbentes más

empleados, que cumplen a la vez otras funciones, son el almidón, la lactosa, la celulosa microcristalina, la bentonita, el caolín, el dióxido de silicio coloidal (Aerosil®), y el fosfato de calcio y el carbonato magnésico.

#### C) Aglutinantes

Las sustancias sólidas que actúan como adhesivos cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a la acción de la presión, para formar gránulos, reciben el nombre de aglutinantes. Los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. Generalmente, están constituidos por macromoléculas de cadena larga que, en forma de dispersión dejan después de evaporarse el disolvente, una película de gran adhesividad que permite la agregación de las partículas. Los aglutinantes de origen sintético, los más empleados de los cuales son la polivinilpirrolidona y diferentes derivados de la celulosa (metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa).

#### D) Disgregantes

Los disgregantes se añaden a la formulación para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza acuosa o jugos digestivos. Su objetivo es provocar la rápida disgregación del compuesto, así como incrementar el área superficial de los fragmentos del mismo, con el fin de conseguir la rápida liberación del principio activo.

#### E) Agentes antifricción

En la tolva de alimentación existe fricción entre los gránulos, lo que hace perder carga gravitacional al granulado, provocando un flujo deficiente. Otros tipos de fricción se presentan entre la superficie del comprimido y los punzones y paredes de la matriz. Para evitar los problemas derivados de la fricción gránulo-gránulo y gránulo-metal es necesaria la adición de agentes antifricción que, de acuerdo con la función que cumplan, pueden ser clasificados en deslizantes, que facilitan el flujo al disminuir la fricción entre gránulos; antiadherentes, que evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y a la matriz, y lubricantes o agentes antifricción propiamente dichos, que reducen la fricción entre las partículas durante la compresión, lo que asegura una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo o granulado, y reducen las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz.

Estos agentes proporcionan un acabado correcto al comprimido, al conferirle brillo y ausencia de tacto pulverulento.

Debido a que los agentes lubricantes actúan en la interface gránulo-metal, deben incorporarse al final de la etapa de precompresión, evitando un mezclado excesivo para que la máxima cantidad posible de lubricante quede retenida en la superficie de las partículas.

**Tabla 2. Excipientes utilizados en la parte experimental.**

Excipiente	Características (6)
Sorbitol (C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> )	<p><b>Sinónimos:</b> D-Glucitol, PharmSorbidex<sup>®</sup>, E420; 1, 2, 3, 4, 5, 6- hexanohexol, Meritol, Sorbitab, sorbitol, D-sorbitol, sorbitolum, Sorbogem.</p> <p><b>Categoría funcional:</b> humectante, agente estabilizador, plastificante, agente edulcorante, diluyente para tableta y capsula. El sorbitol se utiliza como un diluyente en formulaciones de comprimidos preparados ya sea por granulación húmeda o compresión directa. Es especialmente útil en tabletas masticables, debido a su sabor dulce y sensación de enfriamiento.</p> <p>El sorbitol es un alcohol hexahídrico relacionada con manosa y es isómero del manitol. Polvo higroscópico cristalino inodoro, de color blanco o casi incoloro, se han identificado cuatro polimorfos cristalinos y una forma amorfa las cuales presentan ligeramente diferentes propiedades físicas, por ejemplo, punto de fusión. El sorbitol esta disponible en una amplia gama de calidades y formas polimórficas, tales como gránulos, copos o gránulos que tienden a apelmazarse menos y que tienen características de compresión más deseables.</p>
Aerosil <sup>®</sup> (SiO <sub>2</sub> )	<p><b>Sinónimos:</b> Aerosil<sup>®</sup>, Cab-O-Sil<sup>®</sup>, Cab-O-Sil M-5P, sílice coloidal, dióxido de silicio ahumado, SAS, Sílice anhídrida coloidal, anhídrido silícico, dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio de pirrolisis, sílice amorfa sintética.</p> <p><b>Categoría funcional:</b> adsorbente, antiaglomerante, estabilizador de emulsión, deslizante, agente suspensor, desintegrador de tabletas, estabilizante térmico, aumenta la viscosidad. Su pequeño tamaño de las partículas del Dióxido de silicio y gran superficie específica le dan características de flujo deseables que son explotados para mejorar las propiedades de flujo de polvos secos en una serie de procesos tales como la formación de comprimidos y de llenado de cápsulas. El dióxido de silicio coloidal se utiliza como un desintegrante de tabletas y como un agente adsorbente de dispersión para líquidos en polvos. El Dióxido de silicio coloidal es una sílice pirogénica submicroscópica con un tamaño de partícula de aproximadamente 15 nm. Es un polvo brillante, suelto, de color blanco azulado, amorfo, inodoro e insípido.</p>

<p>Crospovidona (C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO)</p>	<p><b>Sinónimos:</b> Crospovidonum, Crospopharm, povidona reticulada, E1202, Kollidon CL, Kollidon CL-M, Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, polyvinylpolypyrrolidone, PVPP, 1 -vinil- 2 – pirrolidinona homopolímero.</p> <p><b>Categoría funcional:</b> Desintegrante en tabletas, insoluble en agua, usado como agente de disolución a una concentración de 2-5% en tabletas preparadas por compresión directa y métodos de granulado (hunedo y seco). Rápidamente exhibe alta actividad capilar y pronunciada capacidad de hidratación, con poca tendencia a formar geles. Los estudios sugieren que el tamaño de partícula de crospovidona influye fuertemente en la desintegración de tabletas analgésicas. Las partículas más grandes proporcionan una desintegración más rápida que partículas más pequeñas. La Crospovidona también se puede utilizar como un potenciador de la solubilidad. Es un polvo higroscópico de color blanco a blanco cremoso, finamente dividido, de flujo libre, prácticamente insípido, inodoro o casi inodoro.</p>
<p>Estearil Fumarato de Sódio (C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>NaO<sub>4</sub>)</p>	<p><b>Sinónimos:</b> Ácido fumárico, éster octadecilo, sal de sodio, PRUV, fumarato de monoestearilo de sodio.</p> <p><b>Categoría Funcional:</b> Se usa como lubricante en cápsulas y tabletas en 0.5-2.0 % p/p de concentración. Es un polvo fino, blanco con aglomerados de partículas planas, de forma circular.</p>

### 3.3 Biofarmacia: antecedentes y aspectos generales

La biofarmacia es el estudio de la relación entre las propiedades físicas y químicas de un principio activo, de las formas de dosificación (medicamento) y de la respuesta biológica observada después de su administración al ser humano o a animales.

Actualmente se han establecido cuatro criterios de calidad que debe cumplir todo medicamento: identificación del principio activo, cuantificación del mismo, pureza de los componentes y seguridad del medicamento; todo lo anterior garantizado durante el periodo útil o fecha de caducidad de los mismos. El objetivo es que todo medicamento, durante su periodo útil, conserve su Calidad Biofarmacéutica es decir, que sea un medicamento seguro, eficaz y con una biodisponibilidad adecuada u óptima, de acuerdo con su acción farmacológica.

(7)

Wagner en 1983 define la biodisponibilidad como: la cantidad y la velocidad con que un fármaco inalterado llega a la circulación general, a partir del medicamento en que fue

administrado. El término bioequivalente puede ser aplicado a aquellos equivalentes químicos o farmacéuticos (medicamentos genéricos), que presentan una biodisponibilidad comparable cuando se administran a los mismos individuos, bajo el mismo régimen de dosificación.

### 3.3.1 Etapas de la actividad terapéutica (7)

#### A) Fase farmacodinámica

En 1983 Aïache menciona que la fase farmacodinámica involucra la interacción entre el principio activo y el organismo al cual fue administrado. Se ha observado que con frecuencia, hay una relación entre un efecto farmacológico medible y los niveles plasmáticos (concentraciones) del fármaco. Asimismo, en esta fase farmacodinámica, la concentración del principio activo en la biofase o sitio de acción del fármaco, es el parámetro principal de la respuesta. La fase farmacodinámica es función de las propiedades fisicoquímicas propias o intrínsecas de cada principio activo, y en función de ellas está su interacción con el organismo.

#### B) Fase farmacocinética

La evolución temporal de un fármaco en el organismo se puede esquematizar en cuatro etapas cuyo desarrollo *in vivo* es prácticamente simultáneo: absorción, distribución, biotransformación y excreción (proceso ADBE).

El proceso ADBE forma parte de una disciplina denominada Farmacocinética, la cual se define como: El estudio de la evolución temporal de concentraciones y cantidades de fármaco y sus metabolitos en fluidos, tejidos y excretas biológicas, así como la respuesta farmacológica observada y construye modelos matemáticos para interpretar los datos obtenidos según Wagner en 1983 y Gibaldi en 1982.

- Absorción: la absorción de un principio activo implica el paso de las moléculas del mismo, desde el sitio en que se depositó el medicamento, hacia la sangre, a través de una barrera fisiológica (membranas).
- Distribución: Las moléculas del principio activo disueltas en la corriente sanguínea, son susceptibles de ser transportadas hacia todas las regiones del organismo.
- Biotransformación y excreción: La presencia de una molécula exógena en el organismo desencadena fenómenos que conducen a la desaparición del mismo. Un fármaco puede ser excretado del organismo como tal (molécula inalterada), o como molécula biotransformada.

### C) Fase biofarmacéutica

La fase biofarmacéutica puede ser descrita por tres etapas: liberación, disolución y absorción del principio activo.

Etapas involucradas en la Fase Biofarmacéutica en relación con la actividad terapéutica del medicamento:

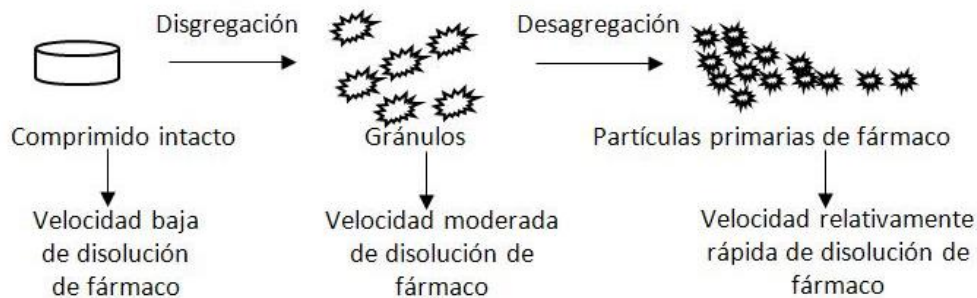
- Liberación: La liberación del principio activo consiste en que las sustancias químicas llamadas excipientes contenidas en la forma farmacéutica, no interfieran en el proceso de entrega o cesión, o paso del fármaco hacia los fluidos biológicos del sitio en que fue depositado el medicamento. Este es un proceso complejo que puede incluir etapas de desintegración, disgregación, o de fusión de la forma de dosificación, con posterior disolución y difusión de las moléculas solubilizadas, a través del vehículo (excipientes) hacia el medio externo: fluidos biológico *in vivo*, o medio de disolución *in vitro*.
- Disolución: La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares. Lo anterior involucra una transferencia de masa o materia, generalmente a través de un proceso de difusión. (Hanson, 1991). Una vez disueltas, las moléculas de principio activo difunden o se trasladan hacia las membranas celulares.
- Absorción: El proceso de absorción del principio activo constituye el final de la fase biofarmacéutica y el principio de la fase farmacocinética. Según Aiache en 1983 “La absorción es la verdadera entrada del principio activo en el organismo”.  
La absorción del fármaco está en función de tres grupos de variables:
  - a) Propiedades fisicoquímicas intrínsecas del fármaco (absorbabilidad).
  - b) Factores biofarmacéuticos: liberación y disolución que en un momento dado pueden ser las limitantes, puesto que no se puede absorber más principio activo que aquel que se haya liberado y disuelto a partir del medicamento.
  - c) Factores patológicos del sitio de aplicación del medicamento como pueden ser entre otros: inestabilidad del fármaco a ese pH fisiológico, presencia o ausencia de enzimas capaces de biotransformar el principio activo, grado de irrigación sanguínea, etc.

### 3.4 Disolución *in vitro*

Diversos dispositivos permiten apreciar la liberación *in vitro* de comprimidos, por medio de la disgregación y/o disolución, es cierto que no podrán reproducir todos los fenómenos observados *in vivo*, capaces de modificar una cinética. Solamente estos aparatos darán un modelo teórico. (8)

#### 3.4.1 Disgregación

En el proceso de disgregación, el líquido humedece el comprimido y penetra en sus poros, para después fragmentarlo en partículas más pequeñas, en esta última etapa puede ocurrir, que el comprimido se disgregue en agregados de partículas primarias, que después se desagreguen en partículas primarias de fármaco, es decir de forma escalonada. (5)



**Ilustración 3. Proceso de liberación de un fármaco desde el comprimido por disgregación.**

#### 3.4.2 Disolución sólido-líquido

Una solución es una mezcla homogénea de especies químicas dispersas a escala molecular que forman una fase simple. Las soluciones tienen dos o más componentes. El componente de mayor proporción es el disolvente y el de menor proporción es el soluto. La disolución es el paso de moléculas o iones del estado sólido hacia el disolvente para formar una solución. La solubilidad es la magnitud de disolución del soluto en el disolvente, determinada en presencia del soluto sin disolver, estableciendo así una condición de equilibrio. La velocidad de disolución expresa la mayor o menor rapidez con la que un soluto se disuelve en un disolvente en determinadas condiciones experimentales. (5) (10) (11)



### 3.4.2.1 Mecanismos de disolución

La disolución de un sólido en un líquido consta de dos fases consecutivas. La primera es prácticamente instantánea, mientras que la segunda será “lenta”.

En la primera, se liberan moléculas de soluto del sólido, provocando un cambio de fase, ya que las moléculas del sólido se convierten en moléculas del soluto en el disolvente. La solución en contacto con el sólido se saturará y su concentración será  $C_s$ .

En la segunda, las moléculas de soluto migran a través de capas limítrofes (capas de movimiento lento) hacia la parte principal de la solución por medio de procesos de difusión y convección. La concentración es  $C$  en el límite más externo.

La velocidad de disolución cumple la ley de difusión de Fick: la velocidad del cambio en la concentración del material disuelto a lo largo del tiempo es directamente proporcional a la diferencia de concentración entre ambos lados de la capa de difusión:

$$\frac{dC}{dt} \propto \Delta C \quad \text{ó} \quad \frac{dC}{dt} = k \Delta C$$

- $K$ : es la constante de velocidad de disolución ( $s^{-1}$ )
- $\Delta C$ : es la diferencia en la concentración de la solución en la superficie del sólido ( $C_1$ ) y en la parte principal de la solución ( $C_2$ ).
- En equilibrio, la solución en contacto con el sólido ( $C_1$ ) estará saturada ( $C_s$ ).

Si la concentración de la parte principal de la solución ( $C_2$ ) es superior, se dice que la solución está sobresaturada y las moléculas del sólido se moverán de la solución a la superficie (como sucede durante la cristalización), y si  $C_2$  es inferior a la concentración saturada, las moléculas se moverán del sólido a la parte principal de la solución (como sucede durante la disolución).

La ecuación Noyes-Whitney define la disolución de una única partícula esférica en donde la velocidad de transferencia de masa de moléculas o iones de soluto a través de una capa de difusión estática ( $dm/dt$ ) es directamente proporcional a la superficie disponible para la migración molecular o iónica ( $A$ ) y a la diferencia de concentración ( $\Delta C$ ) a través de la capa limítrofe, e inversamente proporcional al espesor de dicha capa limítrofe ( $h$ ).

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_1 A \Delta C}{h} \quad \text{ó} \quad \frac{dm}{dt} = \frac{k_1 A (C_s - C)}{h}$$

$k_1$ : constante que se conoce como coeficiente de difusión,  $D$ , y se expresa en  $m^2 s^{-1}$ .

Si se elimina el soluto del medio de disolución mediante algún proceso a una velocidad superior a la de su paso a la solución, entonces el término ( $C_s - C$ ) de la ecuación equivale

aproximadamente a  $C_s$ . Por otra parte, si el medio de disolución es tan voluminoso que  $C$  no puede superar el 10 % de  $C_s$ , entonces se puede hacer la misma aproximación en particular. En ambas circunstancias se dice que la disolución se produce en condiciones *sink*, y la ecuación puede simplificarse a:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DAC_s}{h}$$

Las condiciones *sink* se pueden producir *in vivo*, cuando se absorbe un fármaco a partir de su solución en los líquidos digestivos a mayor velocidad que la que se disuelve en esos líquidos a partir de un comprimido. Si se permite que el soluto se acumule en el medio de disolución hasta el punto de que deja de tener validez la aproximación precedente (es decir, cuando  $C > C_s/10$ ), entonces se dice que se dan unas condiciones *no sink*. Cuando  $C = C_s$ , se deduce de la ecuación que la velocidad global de disolución será cero, ya que el medio de disolución está saturado de soluto. (5)

### 3.4.2.2 Factores que influyen en la velocidad de disolución

Los factores que afectan a la velocidad de disolución pueden agruparse en: a) factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco, b) factores dependientes de las condiciones en las que se realiza el estudio y c) factores tecnológicos y de formulación. (10)

#### a) Factores fisicoquímicos y disolución intrínseca del fármaco

Factores fisicoquímicos del fármaco puro: estos incluyen: pK, estado químico (ácido, base, sal, anhidros, hidratos), estado cristalino (amorfo, polimorfos), tamaño y forma de partícula. Todos estos factores determinan en condiciones dadas, las características de disoluciones propias o intrínsecas del compuesto.

#### b) Factores fisicoquímicos de la forma de dosificación que influye en la disolución del principio activo

La velocidad de disolución aparente de un fármaco, puede ser modificada también por la formulación, el proceso (o reproceso) de fabricación y la edad del medicamento. Una vez establecidas las características adecuadas de disolución aparente, éstas deben conservarse inalteradas durante todo el periodo útil del producto (fecha de caducidad).

c) Factores hidrodinámicos del sistema de disolución

Estos incluyen aspectos tales como geometría del agitador y del recipiente para disolución, de lo cual se deriva un patrón de flujo del disolvente. La repetibilidad y confiabilidad de los resultados de disolución obtenidos, están en función de que dicho patrón de flujo sea contante, es decir, que las características de intercambio entre sólido y líquido, sean siempre las mismas.

**Tabla 3. Factores que afectan a la velocidad de disolución**

Forma farmacéutica	Proceso farmacotécnico	
	Almacenamiento	
	Formulación	
Condiciones de ensayo	Características del equipo	Tipo de aparato
		Modalidad Procedimiento
		Recipiente
	Medio de disolvente	Temperatura
		pH
		Viscosidad
		Fuerza iónica
		Tensión superficial
		Polaridad
		Propiedades fisicoquímicas del principio activo
Polaridad		
Entalpía de fusión		
Tamaño de partícula		
Superficie específica		
Cristalinidad		
Polimorfismo		
Hidratación		

Todos estos procesos afectarán la biodisponibilidad del fármaco y pueden ser pasos limitantes de la disolución.

### 3.5 Sistema de clasificación biofarmacéutico

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) se utiliza para clasificar a los fármacos, en base a su solubilidad y permeabilidad, propiedades que modifican la biodisponibilidad de los principios activos.

#### 3.5.1 Solubilidad y disolución

Para la solubilidad se hace uso de medios acuosos con un rango de pH de 1.0 a 7.5 y a una temperatura de 37°C. Si la dosis terapéutica más elevada del fármaco es soluble en no más de 250 ml de medio, entonces se considera altamente soluble.

El SCB no solamente establece los criterios para la solubilidad de fármacos, sino también para la disolución de formas farmacéuticas de liberación inmediata, evaluándolas por medio de los perfiles de disolución realizados en los aparatos USP I o II, en un volumen no mayor de 900 ml de las siguientes soluciones amortiguadoras: fluido gástrico simulado sin enzimas (HCl 0.1 N) y fluidos intestinales simulados sin enzimas (soluciones amortiguadoras pH 4.5 y pH 6.8). Se considera que un producto farmacéutico se disuelve rápidamente si al menos el 85% de la cantidad total de fármaco se disuelve en un intervalo de 30 min.

#### 3.5.2 Permeabilidad

La permeabilidad, es una medida de absorción de una sustancia medicamentosa por la membrana intestinal humana (12). En los ensayos de permeabilidad intestinal se realiza un balance de masas o una comparación con una dosis intravenosa y son efectuados en: 1) estudios de perfusión intestinal *in vivo* en humanos, 2) estudios de perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en animales, 3) experimentos de permeación *in vitro* con secciones de tejidos intestinales de humano o de animales o 4) con experimentos de permeación *in vitro* a través de monocapas de células epiteliales. Se considera que un fármaco es altamente permeable cuando el grado de absorción en humanos es mayor o igual al 90% de una dosis administrada.

### 3.5.3 Clasificación biofarmacéutica

De las características de permeabilidad y solubilidad se deriva una clasificación en cuatro clases:



El SCB es útil para eximir de los requisitos de pruebas clínicas a un medicamento. En este último caso, la FDA a dispuesto en lo general, que cuando un fármaco se encuentra dosificado en una forma farmacéutica de liberación inmediata y se documenta que el fármaco presenta características biofarmacéuticas de alta solubilidad y alta permeabilidad, es decir, pertenece a la Clase I, no requiere de un estudio clínico para demostrar equivalencia farmacéutica. (13)

### 3.6 Modelos farmacocinéticos

La evolución temporal de un fármaco en el organismo se puede describir mediante modelos que predicen, hasta cierto grado, las cantidades o concentraciones, del principio activo, en función del tiempo. Estos modelos pueden ser compartimentales, no compartimentales y fisiológicos.

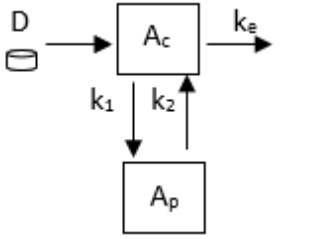
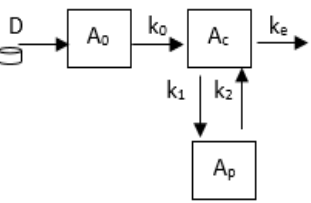
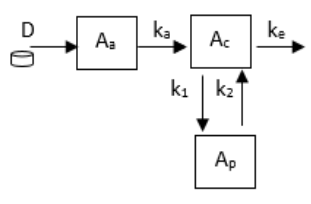
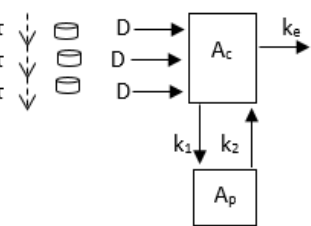
#### 3.6.1 Modelos farmacocinéticos compartimentales

Los modelos compartimentales utilizan el concepto de compartimiento y se apoyan en ecuaciones matemáticas para describir el tránsito del fármaco en un organismo. Un compartimiento es un espacio que no se corresponde generalmente con ninguna estructura concreta del organismo, no tiene entidad anatómica o fisiológica y únicamente agrupa aquellos territorios a los que alcanza el fármaco. Las premisas del modelo son: homogeneidad de distribución y equilibrio instantáneo de las concentraciones de fármaco. La mayoría de los fármacos se agrupan en dos modelos compartimentales: el monocompartimental y el bicompartimental. (14) (5) (15)

Los modelos compartimentales en la práctica pueden seguir una cinética lineal o no lineal. En una cinética lineal se da una proporcionalidad entre las velocidades de transferencia y concentraciones, por lo que los parámetros farmacocinéticos de absorción, distribución y eliminación permanecen constantes al variar la dosis o la duración del tratamiento. En una cinética no lineal los procesos farmacocinéticos no son directamente proporcionales a la cantidad o concentración de fármaco. Una cinética no lineal puede depender de la dosis o del tiempo.

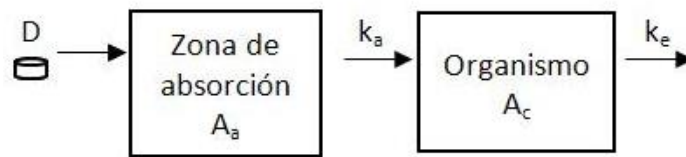
**Tabla 4. Modelos farmacocinéticos compartimentales**

Tipo de Modelo	Esquema del modelo	Descripción
Modelo monocompartimental abierto con administración intravenosa rápida		<p>La entrada de fármaco es instantánea.</p> <p>La eliminación es la suma de fármaco inalterado y biotransformado.</p>
Modelo monocompartimental con incorporación de orden cero		<p>El fármaco entra a velocidad constante. Mediante sistemas o bombas de perfusión, o formas farmacéuticas extravasculares que liberan el fármaco de forma sostenida y a velocidad constante.</p>
Modelo monocompartimental con administración extravascular		<p>El fármaco entra desde el lugar de absorción hasta el compartimento central.</p> <p>En el compartimento se distribuye el fármaco.</p> <p>La eliminación engloba la excreción de fármaco inalterado y biotransformado.</p>
Modelo monocompartimental con dosis múltiples en forma de <i>bolus</i> intravenoso, a intervalos regulares de tiempo.		<p>Se administran varias dosis pautadas cada cierto intervalo de tiempo.</p> <p>Las concentraciones alcanzadas después de la primera dosis son distintas de las alcanzadas tras la segunda, tercer, enésima dosis, o en el estado estacionario.</p>

<p>Modelo bicompartimental con administración intravenosa en forma de <i>bolus</i>.</p>		<p>A diferencia del modelo monocompartimental en este modelo se tiene un compartimento central y otro periférico en donde se distribuye el fármaco.</p>
<p>Modelo bicompartimental con incorporación de orden cero.</p>		<p>A un modelo bicompartimental de perfusión intravenosa o, uno de administración extravascular, se le incorpora al compartimento central un modelo con absorción de orden cero.</p>
<p>Modelo bicompartimental con administración extravascular.</p>		<p>Se asume que todas las constantes de velocidad son de primer orden, y la eliminación de fármaco se produce sólo desde el compartimento central.</p>
<p>Modelo bicompartimental con administración intravenosa en dosis múltiple de tipo <i>bolus</i>, a intervalos regulares de tiempo.</p>		<p>El fármaco se distribuye en dos compartimentos. Se calculan los parámetros o las concentraciones como si de una única dosis se tratara, y a continuación con el coeficiente de acumulación se calcula la concentración <i>n</i>-ésima o la concentración en estado estacionario.</p>

### 3.6.2 Modelo monocompartimental con administración por vía oral

Los procesos involucrados en la evolución temporal, después de la administración de un fármaco en un comprimido por vía oral, se pueden resumir en: liberación, absorción, distribución y eliminación, procesos descritos mediante un modelo monocompartimental. Éste modelo farmacocinético está formado por un compartimento externo, el cual es el lugar de absorción, y el compartimento interno, lugar en donde la fracción de fármaco absorbido se distribuye y elimina.



**Ilustración 4. Esquema del modelo monocompartimental por administración por vía oral. A<sub>a</sub> es el compartimento externo y A<sub>c</sub> representa el compartimento interno.**

Después de que el fármaco llega al compartimento interno casi inmediatamente comienza a eliminarse. La absorción será rápida y las concentraciones en el compartimento interno se elevarán rápidamente, el proceso de absorción en un principio es mayor que el de eliminación. El número de moléculas del fármaco que se absorben en la unidad de tiempo se le conoce como velocidad de absorción y depende del número de moléculas que se encuentren en solución y de la constante de absorción ( $k_a$ ), la cual expresa la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en la unidad de tiempo. La  $k_a$  se puede calcular mediante los métodos matemáticos de los residuales y de Wagner-Nelson.

A medida que pasa el tiempo y se absorbe más fármaco, la cantidad remanente disminuirá al igual que la velocidad de absorción, que se aproxima cada vez más a la velocidad de eliminación. En el momento en que la velocidad de absorción es igual a la velocidad de eliminación la cantidad de fármaco permanecerá momentáneamente inalterada, alcanzando su valor máximo.

Cuando la mayor parte de la dosis se haya absorbido los cambios solo dependerán de la velocidad de eliminación, es decir del número de moléculas del fármaco que se eliminen en la unidad de tiempo, proceso caracterizado por la constante de eliminación ( $k_e$ ) y que indican la probabilidad de que una molécula de fármaco se elimine del compartimento interno. La constante de eliminación se calcula mediante la determinación de la pendiente de la recta caída de las concentraciones, también puede calcularse a partir de dos concentraciones cualesquiera.



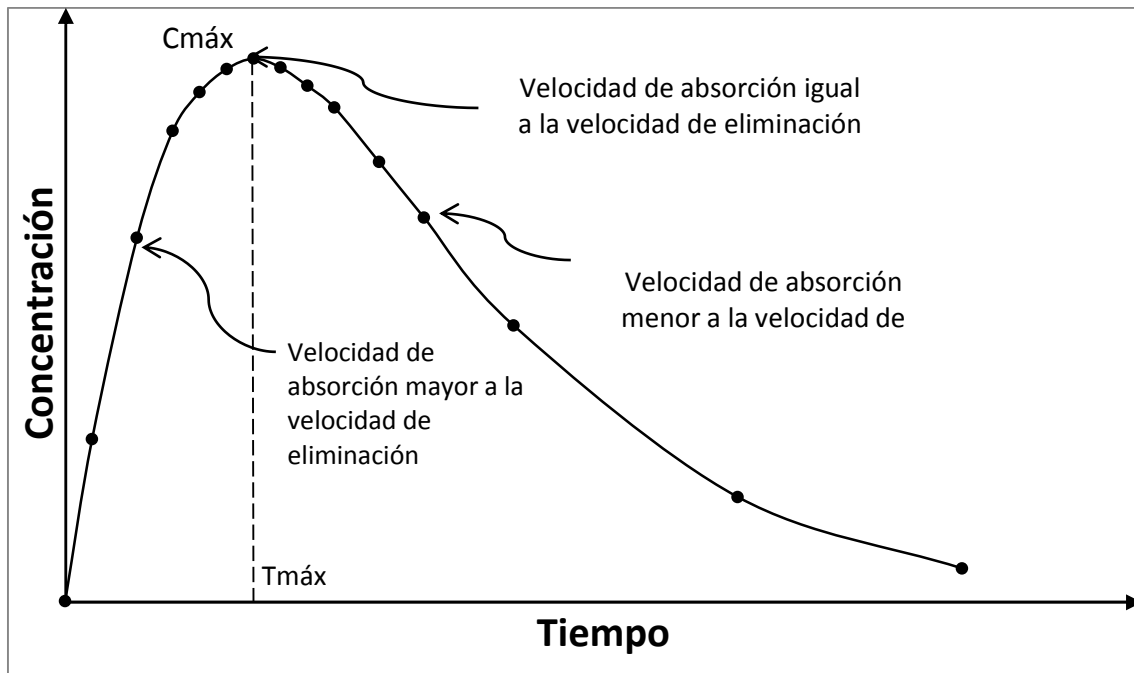


Ilustración 5. Cambios en la concentración tras la administración de una dosis por vía oral.

La constante de eliminación es un parámetro secundario que depende de dos procesos primarios: la capacidad de eliminación, expresada por la depuración, y la distribución del fármaco, expresada por el volumen aparente de distribución.

### 3.6.3 Área bajo la curva

La cantidad absorbida tras la administración de una determinada dosis de fármaco se puede calcular por medio de la determinación del área bajo la curva que se obtiene del gráfico de concentraciones en función del tiempo.

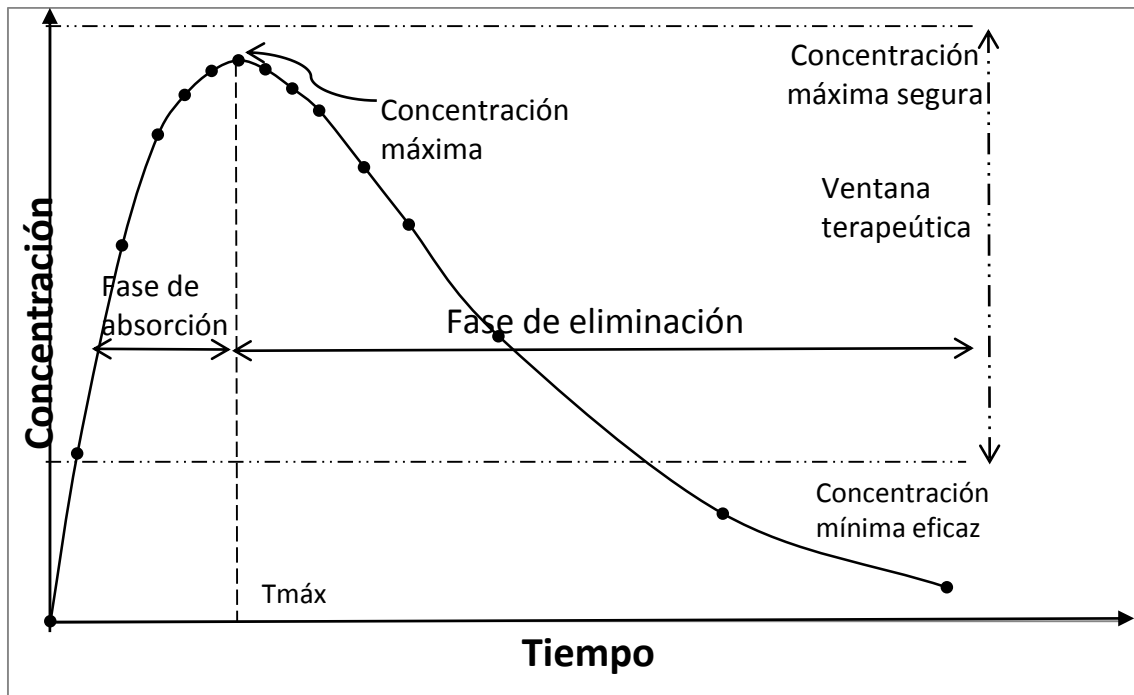


Ilustración 6. Parámetros relacionados con la respuesta terapéutica tras la administración de un fármaco por vía oral.

Matemáticamente, la ABC viene dada por la integral de la ecuación:

$$ABC = \int C_p dt$$

Para que se produzca una respuesta farmacológica en un órgano o tejido distinto al lugar de absorción, los fármacos tienen que ser transportados por la sangre. Por tanto, parece evidente que la intensidad y duración de la respuesta en el tejido es una función, en la mayoría de los casos, de la concentración del fármaco en sangre. Así, cabría esperar una cierta relación entre la intensidad y duración de la respuesta farmacológica con el ABC. El ABC también está relacionada con la depuración de un fármaco. Por lo tanto, la estimación del ABC puede ser un índice útil para conocer la biodisponibilidad de un fármaco y un medio para calcular su depuración.

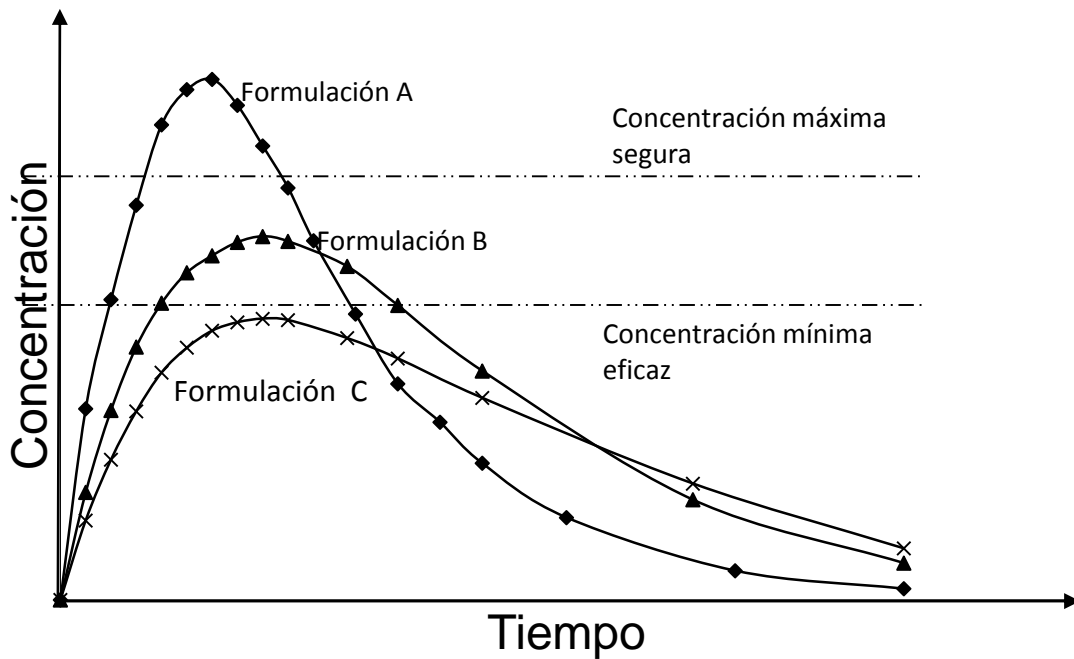


Ilustración 7. Biodisponibilidad distinta en tres formulaciones de un fármaco administrado a dosis iguales. En A se rebasa la concentración máxima segura, en B la cantidad absorbida es completa y en C no se alcanza la concentración eficaz mínima.

### 3.6.4 Transformadas de Laplace

La transformada de Laplace se utiliza para resolver ecuaciones diferenciales lineales, lo que hace es reemplazar el dominio del tiempo en una expresión de velocidad por el dominio complejo del operador de Laplace ( $S$ ). Esto se logra eliminando la variable independiente y sustituyéndola por el operador de Laplace.

La integral de Laplace se puede aplicar, por ejemplo, para obtener la transformada de una constante  $A$ :

$$L(A) = \int_0^{\infty} e^{-st} A dt$$

Que cuando se integra se convierte en

$$L(A) = A \left[ \frac{-1}{S} \right] e^{-st} \Big|_0^{\infty}$$

La evaluación de esta ecuación entre los límites cero a infinito da por resultado

$$L(A) = \frac{A}{S}$$

Las transformadas de Laplace pueden simbolizarse simplemente testando la función.

$$L(f(t)) = \overline{f(t)}$$

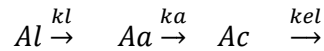
Otras operaciones básicas al utilizar el método de las transformadas de Laplace son:

$$L\left[\frac{df(t)}{dt}\right] = SL(F(t)) - f(0)$$

$$L(f(t) \pm g(t)) = L(f(t)) \pm L(g(t))$$

$$L(Af(t)) = L(f(t))$$

Para un modelo compartimental seriado se tiene:



Donde:

Al, es la cantidad de fármaco en el sitio de liberación.

Aa, es cantidad de fármaco en el sitio de entrada.

Ac, es la cantidad de fármaco en el compartimento.

Kl, es la constante de liberación

Ka, es la constante de absorción

Kel, es la constante de eliminación

Del esquema anterior, se deduce que la cantidad de fármaco que se libera es:

$$\frac{dAl}{dt} = kl * Al \dots \dots \dots 1$$

$$\frac{dAl}{dt} = -kl * Al \dots \dots \dots 2$$

Utilizando las transformadas de Laplace para resolver 2

$$S\bar{Al} - Al_0 = -\frac{kl}{S} * S * \bar{Al} \dots \dots \dots 3$$

$$S\bar{Al} - Al_0 = -kl * \bar{Al} \dots \dots \dots 4$$

$$S\bar{Al} + kl * \bar{Al} = Al_0 \dots \dots \dots 5$$

Factorizando  $\bar{Al}$

$$\bar{Al}(S + kl) = Al_0 \dots \dots \dots 6$$

$$\bar{Al} = \frac{Al_0}{S + kl} \dots \dots \dots 7$$

$$\text{Si } Al_0 = FD(\text{fracción de la dosis absorbida}) \dots \dots \dots 8$$

entonces

$$\bar{Al} = \frac{FD}{S + kl} \dots \dots \dots 9$$

Si se obtiene una transformada de Laplace de la forma

$$\frac{A}{S + a}$$

Se utiliza la función

$$Ae^{-a*t}$$

Antitrasformando en base a lo anterior, se tiene

$$Al = FD * e^{-kl*t} \dots \dots \dots 10$$

Cantidad de fármaco que entra

Si

$$\frac{dAa}{dt} \alpha (Al - Aa) \dots \dots \dots 11$$

$$\frac{dAa}{dt} = klAl - kaAa \dots \dots \dots 12$$

Utilizando el procedimiento de las transformadas de Laplace, se obtiene:

$$S\bar{Aa} - Aa_0 = kl\bar{Al} - ka\bar{Aa} \dots \dots \dots 13$$

A tiempo cero no hay cantidad de fármaco en el sitio de entrada por lo que  $Aa_0=0$

$$S\bar{Aa} = kl\bar{Al} - ka\bar{Aa} \dots \dots \dots 14$$

$$S\bar{Aa} + ka\bar{Aa} = kl\bar{Al} \dots \dots \dots 15$$

$$\bar{Aa}(S + ka) = kl\bar{Al} \dots \dots \dots 16$$

Factorizando  $\bar{Aa}$

$$\bar{Aa} = \frac{kl\bar{Al}}{S + ka} \dots \dots \dots 17$$

Sustituyendo  $\bar{Al}$ , obtenido en la ecuación 9.

$$\bar{Aa} = \frac{klAl_0}{(S + ka)(S + kl)} \dots \dots \dots 18$$

Si  $Al_0 = FD$

$$\bar{Aa} = \frac{klFD}{(S + ka)(S + kl)} \dots \dots \dots 19$$

Si se tiene una transformada de Laplace de la forma

$$\bar{Aa} = \frac{A}{(S + a)(S + b)}$$

Para antitransformar se utiliza la función

$$\frac{A}{b - a} = (e^{at} - e^{-bt})$$

Antitransformando la ecuación 19

$$Aa = \frac{klFD}{Ka - kl} (e^{ka*t} - e^{-kl*t}) \dots \dots \dots 20$$

Multiplicando por menos uno, se tiene

$$Aa = \frac{klFD}{Ka - kl} (e^{kl*t} - e^{-ka*t}) \dots \dots \dots 21$$

Cantidad de fármaco en el compartimento

$$\frac{dAc}{dt} \alpha (Aa - Ac) \dots \dots \dots 22$$

$$\frac{dAc}{dt} = KaAa - KelAc \dots \dots \dots 23$$

Antitrasformando

$$S\bar{Ac} - Ac_0 = ka\bar{Aa} - kel\bar{Ac} \dots \dots \dots 24$$

A tiempo cero no hay cantidad de fármaco en el compartimento

$$S\bar{A}c = ka\bar{A}a - kel\bar{A}c \dots \dots \dots 25$$

$$S\bar{A}c + kel\bar{A}c = ka\bar{A}a \dots \dots \dots 26$$

Factorizando  $\bar{A}c$

$$\bar{A}c(S + kel) = ka\bar{A}a \dots \dots \dots 27$$

$$\bar{A}c = \frac{ka\bar{A}a}{(S + kel)} \dots \dots \dots 28$$

Sustituyendo  $\bar{A}a$  de la ecuación 19

$$\bar{A}c = \frac{kaklFD}{(S + kel)(S + ka)(S + kl)} \dots \dots \dots 29$$

Para antitransformar se utiliza la siguiente función.

$$F(S) = \frac{h(S)}{g(S)}$$

Y se debe de cumplir que:

$$g(S) = (S + a_1)(S + a_2)(S + a_3) \dots (S + a_n)$$

Se obtienen las raíces del denominador  $g(S)$ , dando los valores contrarios a los que ya se tiene de "a".

$$a_1 = kel \therefore \lambda_1 = -kel$$

$$a_2 = ka \therefore \lambda_2 = -ka$$

$$a_3 = kl \therefore \lambda_3 = -kl$$

Así la raíz contraria sustituye en el denominador de la ecuación 29 y por lo tanto un binomio se utiliza, por ejemplo cuando la raíz es igual a -Kl

$$\bar{A}l = \frac{ka * kl * Al_0}{(-kl + kel)(-kl + ka)(-kl + kl)}$$

$$\bar{A}l = \frac{ka * kl * Al_0}{(-kl + kel)(-kl + ka)}$$

Enseguida se multiplica el término anterior por la base "e" elevando al producto de la raíz por el tiempo:

$$\bar{A}l = \frac{ka * kl * Al_0}{(-kl + kel)(-kl + ka)} e^{-kl*t}$$

Si se realiza el mismo procedimiento para la Ka y kel, se podrá encontrar la antitransformada del modelo compartimental seriado, sumando los términos exponenciales:

$$Ac = \frac{ka * kl * FD}{(-kl + kel)(-kl + ka)} e^{-kl*t} + \frac{ka * kl * DF}{(-ka + kel)(-ka + kl)} e^{-ka*t} + \frac{ka * kl * FD}{(-kel + ka)(-kel + kl)} e^{-kel*t}$$

### 3.6.5 Método de los residuales

El método de los residuales se utiliza para descomponer la curva obtenida del modelo monocompartimental con administración extravascular, ya que hay dos procesos el de entrada y el de eliminación. Este método considera que todos los procesos presentan el mismo orden cinético.

Este método comienza calculando los parámetros de eliminación a partir de los puntos con mayor valor de tiempo, ya que en ellos la exponencial de absorción es despreciable. Para ese cálculo se realiza la regresión lineal de los valores de tiempo frente al  $\ln$  de la concentración. Asumiendo que a partir de esos puntos se han calculado los parámetros de eliminación (se considera que a tiempos muy largos la contribución de la exponencial de la fase de absorción es despreciable), se extrapolan los valores de concentración; estos valores extrapolados son las concentraciones que habría si sólo existiera un proceso de eliminación.

Si a esos valores extrapolados se les restan los valores reales de concentración, se obtienen unos valores residuales (residual = valor calculado — valor real) que, al ajustarlos a una función exponencial, nos dan los parámetros del proceso de absorción.

Pasos para la resolución:

1. Trazado semilogarítmico de los datos.
2. Partiendo de los puntos terminales (tiempos mayores), calcular mediante regresión lineal el valor de la pendiente y la ordenada en el origen. Para ello hay que seguir los siguientes pasos:
  - 2.1. Sobre el trazado semilogarítmico seleccionar los puntos correspondientes a la fase de eliminación trazando una línea recta que una los puntos de la fase terminal. Estos puntos se introducen en la columna terminal de las tablas.
  - 2.2. Introducir en la calculadora los datos en forma de pares de datos tiempo (valor X), la concentración (valor Y), comenzando con el punto de mayor valor de tiempo.
3. Cálculo de las concentraciones extrapoladas de fármaco sobre la recta de la fase de eliminación:
  - 3.1. Para este paso debe estar en la memoria de la calculadora la recta de regresión calculada en el punto 2.2. Introducir un valor de tiempo de un punto que no se haya utilizado en la estimación de la fase de eliminación y pulsar la tecla = (estima el valor de y asumiendo que el valor introducido en pantalla es un valor de x).
  - 3.2 Repetir el paso 3.1 con el resto de tiempos, excepto los ya empleados en otros cálculos.

Cálculo de los valores residuales.

Restar a la columna de concentraciones extrapoladas de la fase terminal los valores reales de concentración.

4. Cálculo de los parámetros de la fase de absorción.

5. A partir de los residuales, se realiza una recta de regresión tomando como valor X el tiempo y como valor de Y el ln del residual correspondiente.

5.1 Los puntos que se deben introducir en primer lugar son los de tiempo más bajo.

5.2 Para saber qué puntos se deben introducir para calcular los parámetros de absorción, hay que trazar en papel semilogarítmico las concentraciones residuales y trazar una recta apoyándose sobre el primer dato de la lista, que es el de menor tiempo. (A medida que avanza el tiempo, el proceso de absorción pierde importancia relativa.)

5.3 Para obtener los valores de  $K_a$  y ordenada en el origen hay que hacer la regresión lineal de los puntos ( $X =$  tiempo,  $Y = \ln$  concentración residual) que estén incluidos en la recta indicada en el paso 5.2. (14)

### 3.6.6 Método de *Wagner y Nelson*

Como alternativa al método de los residuales se puede emplear el método de Wagner y Nelson, que se basa en la obtención de parámetros por método modelo independiente, y que se puede aplicar, a diferencia del método de los residuales, a situaciones en las que la cinética de absorción es diferente de la de primer orden.

Para aplicar este método se supone que la fracción de dosis que se absorbe estará repartida, en cualquier instante, entre el lugar de absorción ( $X_A$ ), el compartimento (representado por el plasma  $X_C$ ) y la fracción de dosis que a ese tiempo se haya eliminado ( $X_E$ ). Por tanto:

$$FD = X_A + X_C + X_E$$

Como

$$X_C = C * Vd$$

$$X_E = kel * Vd * ABC_0^t$$

La fracción de fármaco absorbida a cada instante será la suma de la cantidad de fármaco presente en plasma y la cantidad de fármaco eliminada desde el comienzo del proceso hasta ese instante:

$$Ab = X_C + X_E$$

$$Ab_t = C * Vd + kel * Vd * ABC_0^t$$



A tiempo infinito, esto es, cuando se haya completado el proceso de absorción, la fracción de dosis absorbida será máxima, y vendrá expresada por la cantidad de fármaco eliminado, puesto que a tiempo infinito se ha eliminado toda la dosis y la cantidad en plasma será cero:

$$Ab^{\infty} = kel * Vd * ABC_0^{\infty}$$

La relación entre la fracción de dosis absorbida y la que está pendiente de absorberse (índice de absorción) podrá expresarse como:

$$\frac{Ab_t}{Ab^{\infty}} = \frac{C * Vd + kel * Vd * ABC_0^t}{kel * Vd * ABC_0^{\infty}} = \frac{C + kel * Vd * ABC_0^t}{kel * ABC_0^{\infty}}$$

Si normalizamos los datos y los referimos a la fracción de dosis que realmente se absorbe,  $D_0=1$ . Por tanto, a tiempo infinito la relación entre  $\frac{Ab_t}{Ab^{\infty}}$  tomará un valor de 1.

Si al total de fármaco susceptible de absorberse le restamos la fracción que ya se ha absorbido, el resultado es la fracción de dosis remanente en el lugar de absorción, por lo que la fórmula para calcular este valor sería:

$$X_A = 1 - \frac{Ab_t}{Ab^{\infty}}$$

Si el proceso de absorción es de orden 1, la ecuación que explica la variación de la fracción de dosis en el lugar de absorción será la siguiente:

$$X_A = 1 * e^{-ka*t}$$

Por tanto, de la representación semilogarítmica de estos datos se obtiene una recta cuya pendiente es el valor de la constante de absorción.

Si el proceso de incorporación de fármaco siguiera una cinética de orden cero, la función que permite calcular la cantidad de fármaco en dicho lugar a diferentes tiempos sería:

$$X_A = ka * t$$

En este caso, al considerarse que a tiempo cero está presente en el lugar de absorción la cantidad de fármaco susceptible de entrar, el valor de la constante de absorción expresa en tanto por uno la fracción de fármaco que desaparece de dicho lugar por unidad de tiempo, con respecto a la cantidad de fármaco que va a entrar al compartimento.

Finalmente, siempre hay que considerar que el método de Wagner y Nelson no fue diseñado originalmente para evaluar la biodisponibilidad del fármaco, dado que siempre hablamos de fracción de dosis y no de cantidad de fármaco.

Para hacer cálculos de biodisponibilidad es necesario realizar una modificación que emplea como referencia el valor de ABC de la administración IV.

## Pasos para la resolución

1. Estimación de la constante de eliminación mediante regresión de los puntos de la fase terminal.
2. Cálculo de las áreas bajo la curva parciales.
3. Cálculo del área bajo la curva entre 0 y t para cada dato experimental.
4. Cálculo de la fracción de dosis absorbida a cada tiempo  $Ab_t = C + kel * ABC_0^t$  .
5. Cálculo del valor de absorción a tiempo infinito  $Ab^\infty = kel * ABC_0^\infty$  .
6. Cálculo del índice de absorción a cada tiempo  $(\frac{Ab_t}{Ab^\infty})$ .
7. Cálculo de la fracción de dosis remanente en el lugar de absorción a los diferentes tiempos,  
 $1 - \frac{Ab_t}{Ab^\infty}$ .
8. Representación gráfica de la fracción de dosis remanente en el lugar de absorción.
9. Regresión de la fracción de dosis remanente en el lugar de absorción frente al tiempo.

### 3.7 Monografía del Naproxeno sódico

El Naproxeno sódico es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con acción analgésica y antipirética.

Físicamente es un polvo cristalino de color blanco a cremoso. Soluble en agua y en metanol, moderadamente soluble en alcohol, muy poco soluble en acetona; prácticamente insoluble en cloroformo y en tolueno.

Su fórmula molecular es  $C_{14}H_{13}NaO_3$ , tiene una masa molecular de 252.24 g/mol y su nombre químico es (S)-6-Metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacetato (-)-sódico. Funde aproximadamente a 255°C, con descomposición. (3) Tiene una constante de disociación (pKa) de 4.2, a 25 °C, y un coeficiente de partición ( $\log P_{(octanol/agua)}$ ) de 3.2. (16)

Farmacológicamente inhibe de manera no selectiva a la Ciclooxygenasa (COX), enzima que participa en la síntesis de prostaglandinas (estas intervienen en los procesos inflamatorios y en otras funciones relacionadas con la agregación plaquetaria, la fiebre o la modulación de la secreción gástrica) al igual que otros analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos. (17)

En cuanto a su farmacocinética se absorbe fácilmente en el tubo digestivo, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente al cabo de 1 a 2 horas. Los alimentos reducen la velocidad, pero no el grado de absorción. También se absorbe bien tras su administración rectal. A concentraciones terapéuticas, el Naproxeno sódico se halla unido en más de 99% a proteínas plasmáticas. Difunde al líquido sinovial, atraviesa la barrera placentaria y aparecen pequeñas cantidades en leche materna. Tiene una semivida de eliminación plasmática de unas 13 horas. Aproximadamente el 95% de la dosis se elimina por orina en forma de naproxeno-6-O desmetilnaproxeno y sus conjugados. En las heces se recupera menos del 5% de la dosis. (18)

## 4. Parte experimental

### 4.1 Material, materia prima, reactivos y equipos

#### 4.1.1 Material

- Agitadores magnéticos planos
- Barras magnéticas
- Bolsa de difusión
- Charola
- Cronometro
- Embudo de filtración de vidrio
- Escobillón
- Espátula
- Gradilla metálica
- Matraces aforados de 10, 25, 50, 100, 200, 250, 500, 1000 ml
- Pinzas Holder
- Pinzas de extensión para refrigerante
- Pipetas Pasteur
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 25 ml
- Piseta
- Probetas de 10, 50, 100 y 250ml
- Propipeta
- Soporte universal
- Termómetro de mercurio
- Tubos de ensayo
- Tripié metálico
- Vasos de precipitados de 25, 50, 100, 250, 500 y 1000ml

#### 4.1.2 Materia prima

- Crospovidona
- Dioxido de silicio coloidal
- Estearil Fumarato de sodio
- Naproxeno sódico
- Sorbitol

#### 4.1.3 Reactivos

- Acetato de sodio trihidratado
- Ácido acético glacial concentrado
- Ácido clorhídrico concentrado
- Fosfato monobásico de potasio
- Hidróxido de sodio

#### 4.1.4 Equipos

- Balanzas analíticas: OHAUS y Mettler Toledo
- Baño de agua
- Bomba peristáltica Masterflex
- Espectrofotómetros UV-Visible con celdas de cuarzo: VarianCary 1E y VarianCary 100 Conc.
- Parrilla eléctrica
- Prensa hidráulica con matriz y punzones CARVER
- Potenciometro Mettler Toledo con soluciones amortiguadoras
- Simulador de procesos cinéticos

#### 4.1.5 Software

- Microsoft® Office Excel
- Software Isheja para MCP
- WordPad

### 4.2 Método

#### 4.2.1 Validación del método analítico

##### 4.2.1.1 Validación del sistema

- a) Pesar 25mg de estándar de Naproxeno Sódico, disolver con agua destilada, agregar a un matraz volumétrico de 50mL y llevar a la marca de aforo con agua destilada.
- b) Tomar 5mL de la solución anterior con una pipeta volumétrica, agregar a un matraz volumétrico de 100mL y llevar a la marca de aforo con NaOH 0.1N. (solución stock1).
- c) Tomar de la solución stock1 1ml, agregar a un matraz volumétrico de 25ml y llevar a la marca de aforo con NaOH 0.1N. Realizar el paso anterior con pipetas volumétricas de 2, 3, 4, 5 y 6ml. Esto se realiza por triplicado y de forma aleatoria para cada una de las soluciones finales.

**Tabla 5. Preparación de soluciones para determinar la linealidad del sistema.**

<b>Sistemas</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Vol. de sol. Stock 1 (ml)</b>	1	2	3	4	5	6
<b>Aforo con NaOH 0.1N (ml)</b>	25	25	25	25	25	25

- d) Leer las absorbancias de soluciones en el espectrofotómetro a longitudes de onda de 235, 233, 232, 230, 228, 226, 224 y 222 nm. Determinar linealidad.

#### 4.2.1.2 Validación del método

##### Solución placebo recargado

- Se mezclan los excipientes sorbitol (10.2g), crospovidona (0.4g) y el cabosil (0.2g) durante 15 minutos; se adiciona el estearil fumarato de sodio (0.4g) mezclando durante 3 minutos.
- Se preparan 20 comprimidos de 500mg a 1 tonelada durante cinco segundos en la prensa hidráulica CARVER.
- Triturar los 20 comprimidos en un mortero.
- Pesar 280mg del polvo y adicionar a un litro de buffer de fosfatos, previamente calentado a 40 °C, mantener en agitación durante cuarenta minutos, dejar enfriar para enseguida filtrar (solución de placebo).
- Pesar 223mg de estándar de Naproxeno sódico, disolver con agua y agregar a un matraz volumétrico de 100mL y llevar a la marca de aforo con agua. (solución Stock2)
- Preparar sistemas de acuerdo a la siguiente tabla.

**Tabla 6. Preparación de soluciones placebo recargado.**

<b>Sistemas</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>
<b>Vol. de sol. Stock 2 (ml)</b>	6	5	4	3	2	1	1	1
<b>Aforo con solución de placebo</b>	25	25	25	25	25	25	50	100

## Validación del método

- a) Preparar por sextuplicado los sistemas del 1 al 8 de acuerdo a la Tabla 7, leer las absorbancias de las soluciones en el espectrofotómetro a longitudes de onda de 235, 233, 232, 230, 228, 226, 224 y 222 nm. Determinar la linealidad del método exactitud, repetibilidad, precisión y especificidad.

Tabla 7. Soluciones para validar el método analítico.

Sistema	1	2	3	4	5	6	7	8
Vol. de sol. A (ml)	1	0	0	0	0	0	0	0
Vol. de sol. B (ml)	0	1	0	0	0	0	0	0
Vol. de sol. C (ml)	0	0	1	0	0	0	0	0
Vol. de sol. D (ml)	0	0	0	1	0	0	0	0
Vol. de sol. E (ml)	0	0	0	0	1	0	0	0
Vol. de sol. F (ml)	0	0	0	0	0	1	0	0
Vol. de sol. G (ml)	0	0	0	0	0	0	1	0
Vol. de sol. H (ml)	0	0	0	0	0	0	0	2
Aforo con NaOH 0.1N (ml)	100	100	100	50	50	25	10	10

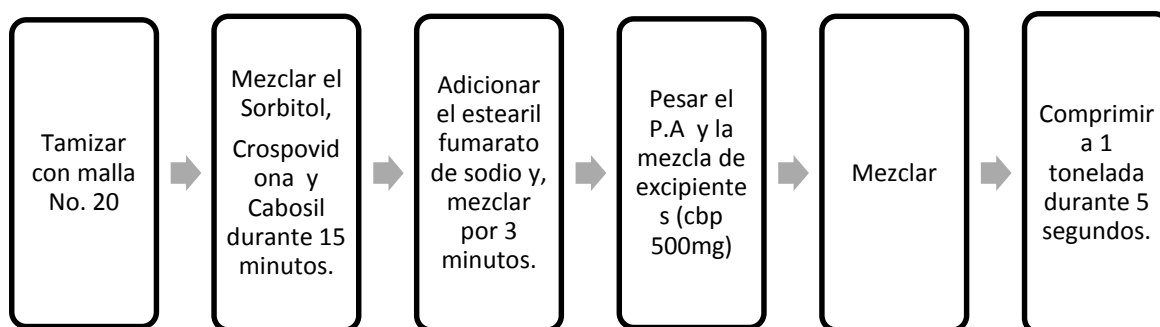
- b) Preparar por triplicado el sistemas 2, de la Tabla 7, leer las absorbancias de las soluciones en el espectrofotómetro a las longitudes de onda mencionadas anteriormente a las 0 horas y a las 24hrs. Determinar la estabilidad del método.
- c) Realizar por sextuplicado los sistemas 1, 2 y 3, de la Tabla 7, pero llevando a la marca de volumen de aforo con Hidróxido de Sodio 0.05N, 0.1N y con 0.15N. Leer las absorbancias de soluciones en el espectrofotómetro a longitudes de onda mencionadas. Determinar la robustez del método.

### 4.3.2 Elaboración de tabletas

Elaborar tabletas (500mg) de Naproxeno sódico por compresión directa. Utilizar cinco formulaciones base y variar el contenido de principio activo de cada una de las formulaciones colocando 264, 220, 176, 132 y 88mg de Naproxeno sódico en cada formulación. La masa de 220 mg corresponde al 100% de fármaco. Los excipientes empleados son estearil fumarato de Sodio (2%), Crospovidona (2%), Cabosil (1%) y Sorbitol (c.b.p. 500mg). (19) El principio activo se agregó al final para asegurarse que cada tableta contenía la cantidad correcta.

**Tabla 8. Componentes de la formulación y su cantidad.**

Componente	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4	Formulación 5
<b>Cabosil (mg)</b>	5	5	5	5	5
<b>Estearil fumarato de sodio (mg)</b>	10	10	10	10	10
<b>Polyplasdone (mg)</b>	10	10	10	10	10
<b>Sorbitol (mg)</b>	211	255	299	343	387
<b>Naproxeno sódico (mg)</b>	264	220	176	132	88

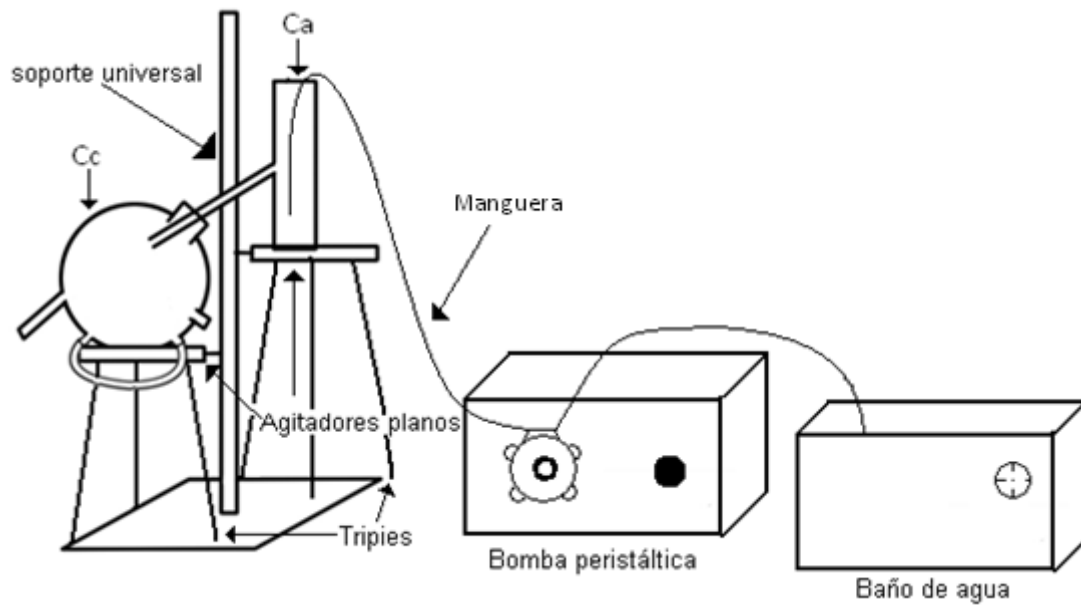


**Ilustración 8. Elaboración de tabletas**

#### 4.3.3 Ensayo de simulación cinética

Los ensayos se efectúan en un simulador de procesos cinéticos el cual se ensambla de la siguiente manera: Consta de un baño de agua, en donde se encuentra un vaso de precipitados de 1L u otro reservorio que contiene el medio de disolución (buffer de fosfatos pH 6.8), de este vaso sale una manguera que va ensamblada a una bomba peristáltica (la cual mantiene un flujo de  $15\text{mLmin}^{-1}$ ) que dirige el flujo al compartimento de absorción (Ca). En el interior de Ca se coloca el comprimido en una bolsa de difusión, es importante mencionar que: en este sitio de absorción se debe mantener la temperatura a  $37^{\circ}\text{C}$ . El flujo de líquido del compartimento de “absorción” (Ca) pasa al compartimento central (Cc) que tiene dos orificios, en uno de ellos se muestra con la ayuda de una jeringa y en el otro se elimina el fármaco. El Cc y el Ca tienen que estar en agitación constante.





**Ilustración 9. Diagrama del Simulador de procesos de transferencia cinética.**

El procedimiento para realizar los ensayos de simulación cinética es el siguiente:

- a) Verificar el flujo de 15mL/min, temperatura de 37°C y en agitación continua Ca y Cc.
- b) Detener el flujo y colocar la tableta en una bolsa de difusión.
- c) Prender la bomba peristáltica y empezar el cronometro a la primera gota recolectada.
- d) Muestrear a los tiempos establecidos con una jeringa de 5mL, el volumen recolectado a cada tiempo tendrá que ser medido.
- e) Realizar las diluciones a las muestras para leer a las diferentes longitudes de onda de: 235, 233, 232, 230, 228, 226, 224 y 222 nm en el espectrofotómetro.

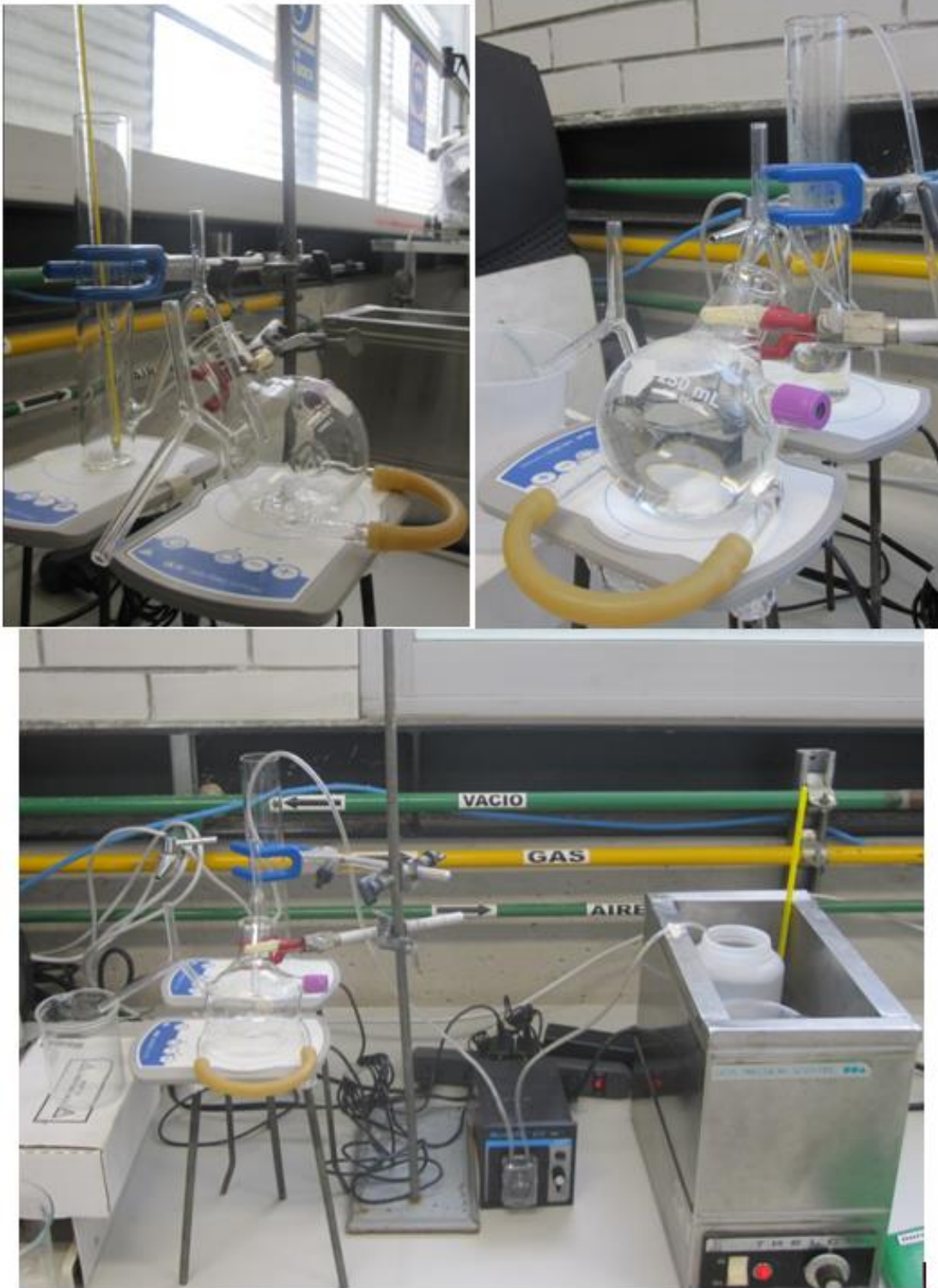


Ilustración 10. Fotografías del simulador de procesos de transferencia cinética.

## 5. Resultados y discusión

### 5.1 Validación del sistema y método

La Validación del método analítico permitió establecer los materiales y metodología, para demostrar que el método cuantificaba de forma exacta y precisa la cantidad de Naproxeno sódico al realizar estudios de disolución *in vitro* en el simulador de procesos de transferencia cinética.

La Tabla 9 muestra los resultados de la Validación para el sistema y el método, se observa que para cada parámetro evaluado el resultado obtenido de la experimentación cumple con los criterios de aceptación establecidos, por lo tanto demuestra que el método analítico es aceptable para la cuantificación del Naproxeno sódico.

Tabla 9. Resultados de la validación del sistema y método.

PARAMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	CRITERIO
<b>Linealidad del sistema</b>	$R^2 \geq 0.98$	$R^2 = 0,9999$	Aceptado
	IC( $\beta_1$ ), no debe incluir el cero	IC( $\beta_1$ )= 1,2871 a 0,7123	Aceptado
<b>Precisión del sistema</b>	CV $\leq 1.5\%$	CV= 0,25%	Aceptado
<b>Linealidad del método</b>	IC( $\beta_1$ ) debe incluir la unidad	IC( $\beta_1$ )= 1,0032 a 0,9999	Aceptado
	IC( $\beta_0$ ) debe incluir el cero	IC( $\beta_0$ )= 1,0335 a -1,1689	Aceptado
	C/ $V_{y/x}$ del porcentaje de recobro: no mayor del 3%	C/ $V_{y/x}$ = 0,95%	Aceptado
	IC( $\mu$ ) debe incluir el 100% o 97-103%	IC( $\mu$ )= 100,7398 - 100,1192	Aceptado
	CV no mayor 3%	CV= 1,06%	Aceptado
<b>Precisión del método</b>	CV $\leq 3\%$	CV= 0,40%	Aceptado
<b>Exactitud y Repetibilidad del método</b>	IC( $\mu$ ) debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo 97-103%	IC( $\mu$ )= 100,6722 - 99,9990	Aceptado
	CV del porcentaje de recobro: no mayor del 3% en el método químico o espectrofotométrico	CV= 0,67%	Aceptado
<b>Especificidad</b>	Ver criterio de Linealidad y Exactitud	Ver resultado de linealidad y exactitud	Aceptado

<b>Estabilidad de la muestra a 12 horas</b>	$ d_i  \leq 3\%$	$ d_i  = 1.65\%$	Aceptado
<b>Robustez</b>	$ d_i  \leq 3\%$	$ d_i $ NaOH0.05 al 80% = 1,3% $ d_i $ NaOH0.05 al 100%= 0,7% $ d_i $ NaOH0.05 al 120%= 3% $ d_i $ NaOH0.15 al 80%= 1,008% $ d_i $ NaOH0.15 al 100%= 0,04% $ d_i $ NaOH0.15 al 120%= 2,4%	Aceptado Aceptado Aceptado Aceptado Aceptado Aceptado
<b>Límite de cuantificación</b>	Ver criterio de linealidad del método		Aceptado

El siguiente gráfico nos muestra la curva de linealidad del método, la cual tiene un coeficiente de determinación de 0.9998.

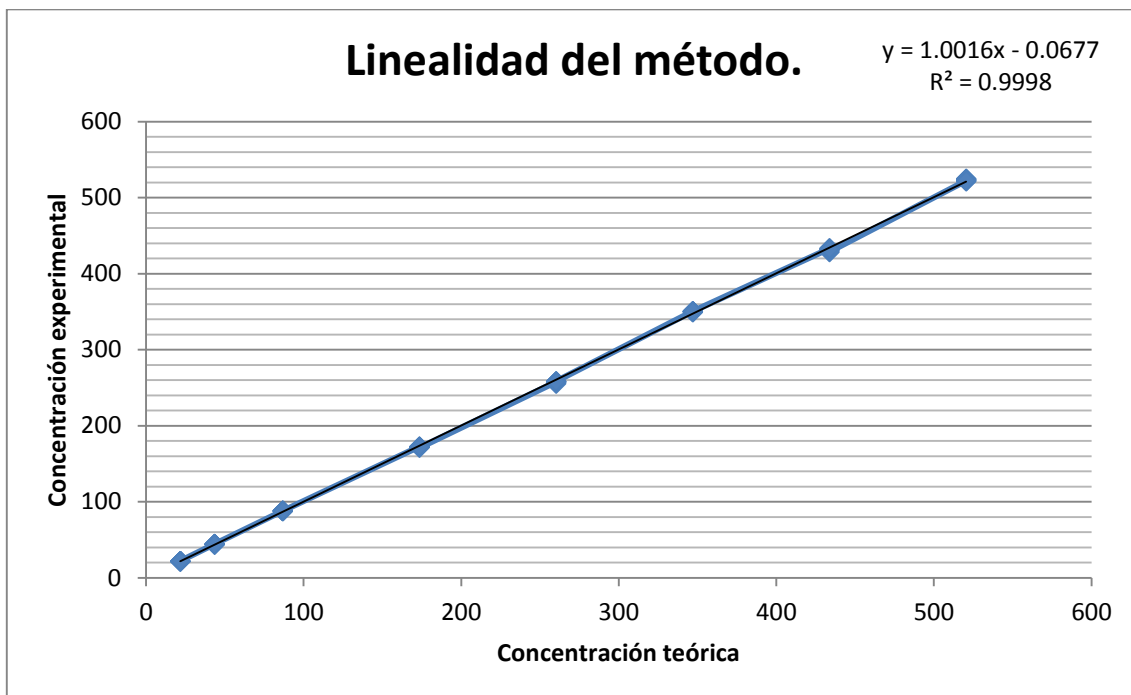


Gráfico 1. Linealidad del método.

## 5.2 Materia Prima (Naproxeno sódico)

Se realizaron estudios de disolución en buffer de fosfatos, de la materia prima de Naproxeno sódico en el simulador de procesos de transferencia cinética. Se obtuvieron los perfiles farmacocinéticos al graficar la concentración en función del tiempo, como se muestra en el siguiente gráfico.

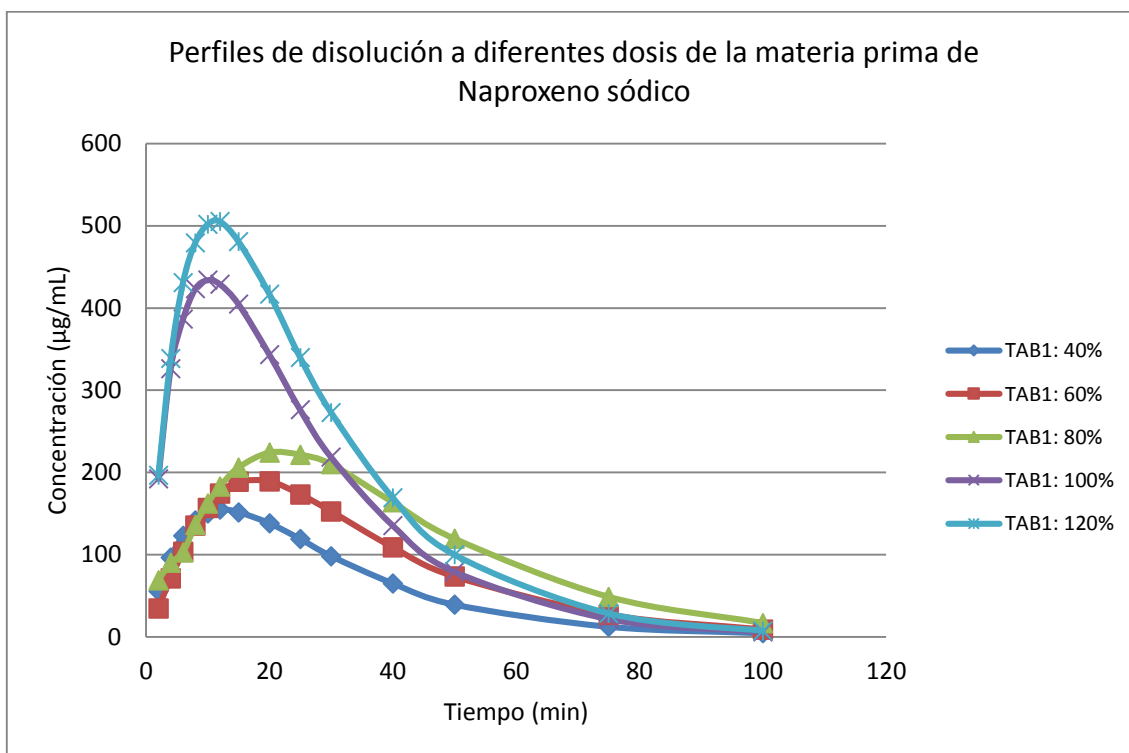


Gráfico 2. Perfiles de disolución de materia prima a diferentes dosis.

Partiendo de estos perfiles se obtuvo el ABC, así como las constantes de liberación, absorción y eliminación ( $k_l$ ,  $k_a$  y  $k_{el}$ ). El ABC se obtuvo por medio de la regla de los Trapezoides, la herramienta de Solver de Excel nos ayudó a calcular las constantes de liberación. Las constantes de absorción y eliminación fueron calculadas mediante el método de los Residuales y de Wagner-Nelson. La Tabla 10 muestra los resultados de los parámetros calculados.

Tabla 10. Resultados de los parámetros para materia prima.

Dosis (mg)	Dosis %	ABC	Cantidad recuperada	Residuales $K_{el}$	W y N $K_a$	Residuales $K_a$
264	120	17313,1041	258,1217	0,0496	0,1814	0,1639
220	100	14438,3536	205,7439	0,0495	0,2031	0,1785
176	80	11873,8251	167,1404	0,0348	0,0900	0,0678
132	60	8540,2314	122,7133	0,0398	0,1198	0,1048
88	40	5966,2034	84,5635	0,0428	0,1672	0,1452

Se evaluó la linealidad del ABC de los perfiles de disolución farmacocinéticos de la materia prima, representada en el Gráfico 3 donde se observa que hay una linealidad, además el coeficiente de determinación es de 0.9985, lo que indica que es lineal.

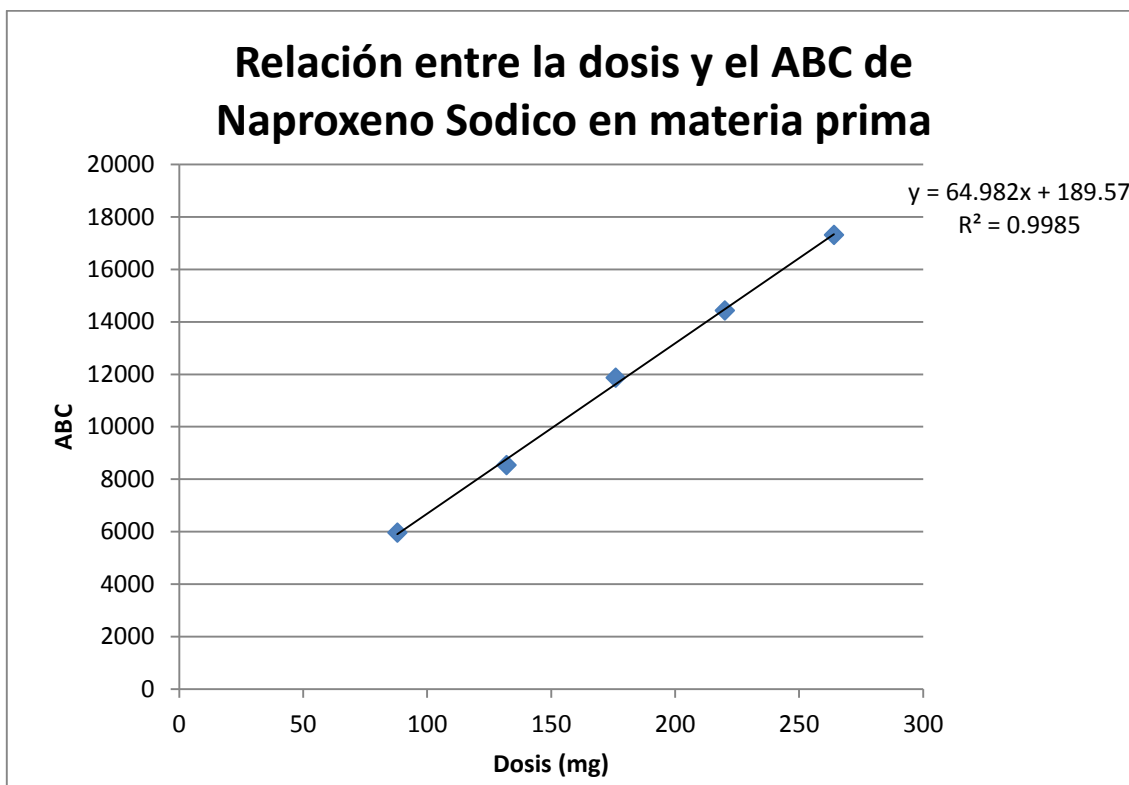


Gráfico 3. Relación entre el ABC y la dosis en MP.

Para asegurar la linealidad se realizó una prueba de hipótesis:

Hipótesis

- $H_0$ : No existe una relación lineal entre el ABC y la dosis del Naproxeno sódico en Materia Prima.
- $H_a$ : Existe una relación lineal entre el ABC y la dosis del Naproxeno sódico en Materia Prima.

Criterio de aceptación:

- Si  $F_{calculada} < F_{crítica}$  no se rechaza  $H_0$
- Si  $F_{calculada} > F_{crítica}$  se rechaza  $H_0$

**Tabla 11. Materia prima: Resultados del análisis de varianza, para la ecuación de la dosis en función del ABC experimental, considerando un nivel de significancia de  $\alpha=0.05$ .**

ANÁLISIS DE VARIANZA					
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	504518263	504518263	57739.794	5.9046E-48
Residuos	28	244658.153	8737.79119		
Total	29	504762921			

- De acuerdo a la hipótesis y a los resultados obtenidos del ANDEVA ( $F_{\text{calculada}} > F_{\text{crítica}}$ ), lo cual demuestra que si hay una relación lineal entre el ABC y la dosis del Naproxeno sódico en Materia Prima.

### 5.3 Tabletas de Naproxeno sódico

Se realizaron estudios de disolución de las tabletas de Naproxeno sódico a diferentes dosis (264, 220, 176, 132 y 88mg) por sextuplicado. Los parámetros ABC, KI, Ka y Kel se calcularon de manera semejante a los de la materia prima.

Los promedios de los resultados de la Tabla 12, se calcularon a partir de los datos de la Tabla 84 ubicada en los anexos de resultados. En donde se pueden consultar los promedios y sus respectivos C.V.

**Tabla 12. Promedio de los parámetros de los ensayos**

Dosis	Parámetro	ABC	Cantidad recuperada	Residuales Kel	Ka	W y N Ka	KI
254,031	Promedio	16151,4387	236,0052	0,0365	0,0844	0,0673	0.0600
	Desvest	399,1065	8,4752	0,0082	0,0103	0,0053	0.0209
	C.V.	2,47103	3,5911	22,5159	12,1561	7,8446	34.7987
211,692	Promedio	13896,3428	197,2571	0,0358	0,0861	0,0669	0.0588
	Desvest	397,8626	8,4497	0,0080	0,0086	0,0058	0.0163
	C.V.	2,8630	4,2836	22,2395	9,9678	8,7308	27.6789
169,354	Promedio	11161,4034	157,9917	0,0327	0,0917	0,0733	0.0612
	Desvest	548,9542	11,7758	0,0040	0,0080	0,0059	0.0188
	C.V.	4,9183	7,4534	12,1171	8,6984	8,0416	30.7220
127,015	Promedio	7846,8083	117,5313	0,0360	0,0973	0,0792	0.1048
	Desvest	463,7295	5,4650	0,0132	0,0286	0,0184	0.0957
	C.V.	5,9098	4,6498	36,6335	29,3958	23,2302	91.3439
84,677	Promedio	5519,7058	80,4698	0,0350	0,0929	0,0760	0.0913
	Desvest	202,4160	4,9703	0,0101	0,0187	0,0068	0.0718
	C.V.	3,6672	6,1766	28,8604	20,1078	8,8496	78.7035

Los Gráfico 4, 5, 6, 7 y 8 muestran los perfiles de disolución de las tabletas de Naproxeno sódico de las diferentes dosis, en ellos podemos observar que no siguen la misma tendencia, es decir la  $C_{máx}$  varía en cada ensayo aunque los perfiles de disolución presentan similitud en el ABC, es importante mencionar que dichos perfiles no son idénticos. Probablemente esto ocurrió por la diferente velocidad en que se liberaba el P.A. del comprimido, ya que no se realizó un estudio a fondo de diversos parámetros que afectan a la materia prima como son las propiedades fisicoquímicas de P.A. y de los excipientes, así como el proceso de elaboración de los comprimidos. A continuación mencionaremos las posibles causas por las cuales no se obtuvieron perfiles idénticos:

- Hidratos. Las formas anhídras de los fármacos presentan una mayor actividad termodinámica que sus correspondientes hidratos, por lo que consecuentemente, las formas anhídras tienen una mayor solubilidad y una mayor velocidad de disolución que las formas hidratadas. Según Joiris el Naproxeno sódico pueden existir en varias formas hidratadas cuando se expone al aire húmedo, Malaja observó en estudios de Naproxeno sódico anhídrido y en forma de hidratos que las partículas de todos los hidratos muestran forma de cristales irregulares, compuestos por partículas largas con puntas redondeadas y bordes suavizados en presencia de partículas irregulares pequeñas. (19)
- Elaboración de comprimidos. Las condiciones de operación unitarias en la formulación (mezclado homogéneo, tiempo de mezclado, secuencia al mezclar los excipientes y principio activo) son las principales variables que pueden afectar de forma importante a la velocidad de disolución del principio activo. Cabe señalar que esto pudo afectar en los ensayos realizados debido a que se utilizó como mezclador una bolsa por lo que no garantiza homogeneidad en la mezcla. El método de incorporación del principio activo sobre el resto de los excipientes probablemente influyo en la velocidad de disolución, de las tabletas de Naproxeno sódico realizadas en la presente tesis, se agregó el P.A. al final, es decir después de mezclar todos los excipientes, con la finalidad de que al realizar tableta por tableta, cada comprimido tuviera la cantidad exacta del P.A. Con respecto al lubricante debe añadirse en pequeñas cantidades, el tiempo de mezclado, o la energía aplicada en el proceso de mezcla quizás altero significativamente la disgregación de los comprimidos obtenidos y, por consiguiente, disminuyo la velocidad de disolución del fármaco. El estearil fumarato de sodio utilizado como lubricante en nuestro caso se mezcló antes de agregar el principio activo, además de que la fuerza de mezclado no fue la misma para las diferentes formulaciones.



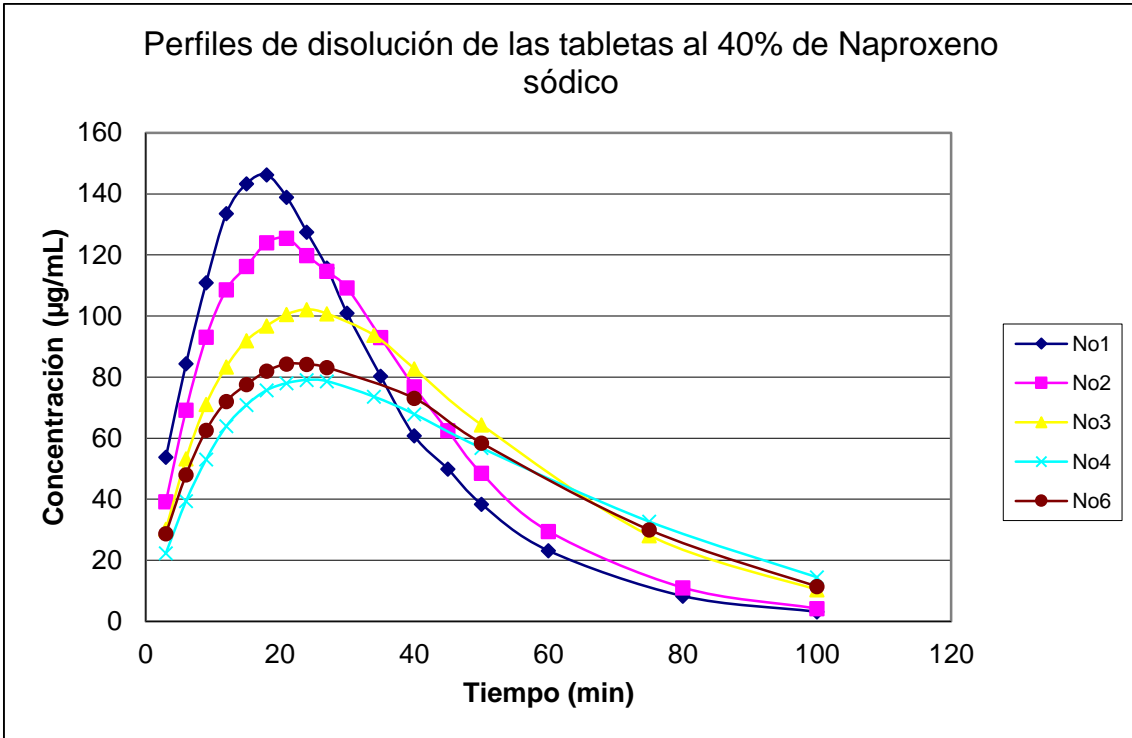


Gráfico 4. Perfiles de disolución de tabletas de 88 mg de Naproxeno sódico.

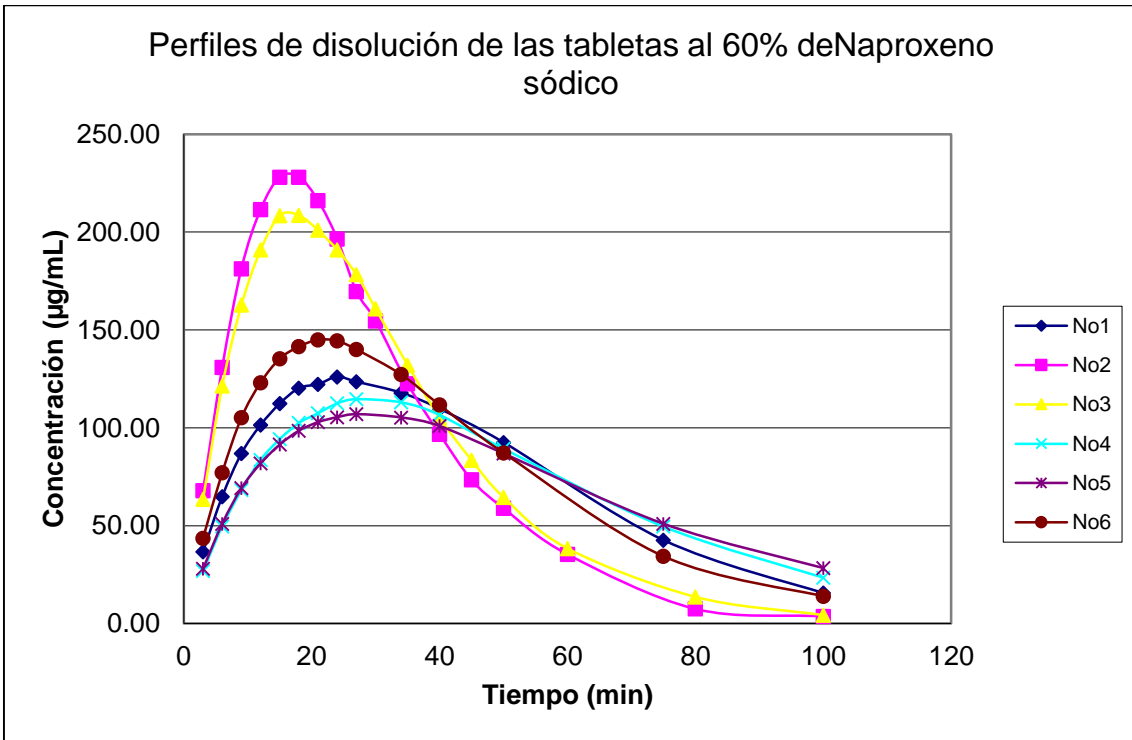


Gráfico 5. Perfiles de disolución de tabletas de 132 mg de Naproxeno sódico.

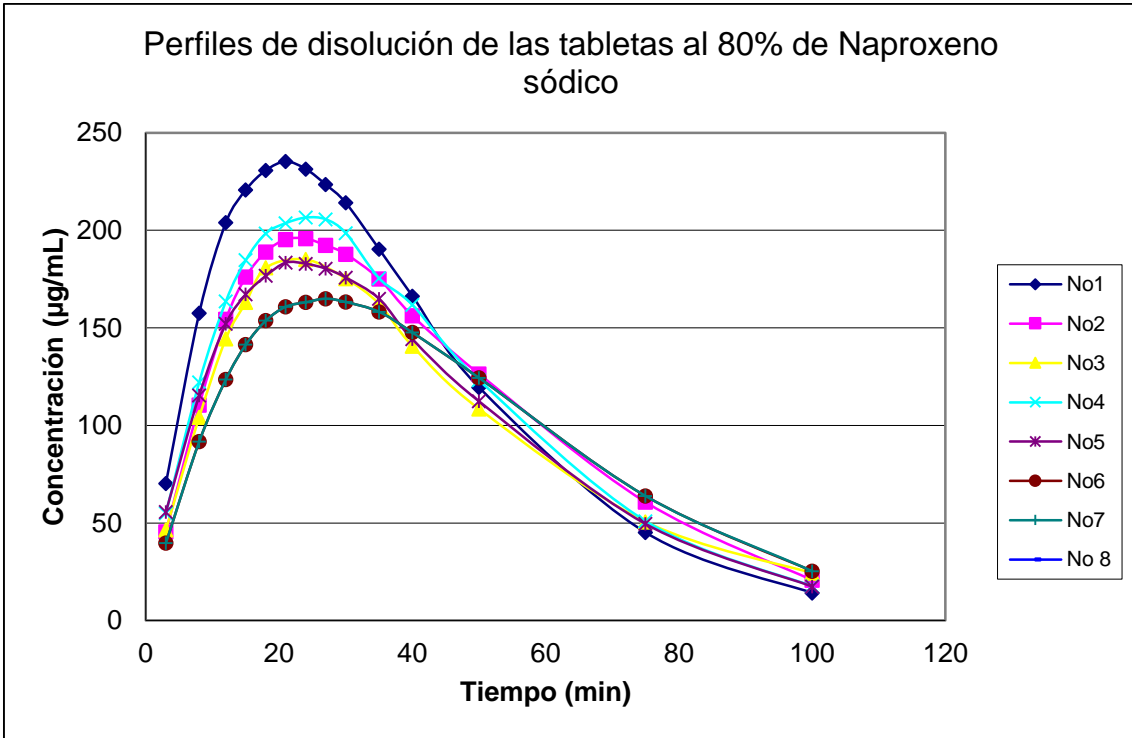


Gráfico 6. Perfiles de disolución de tabletas de 186 mg de Naproxeno sódico.

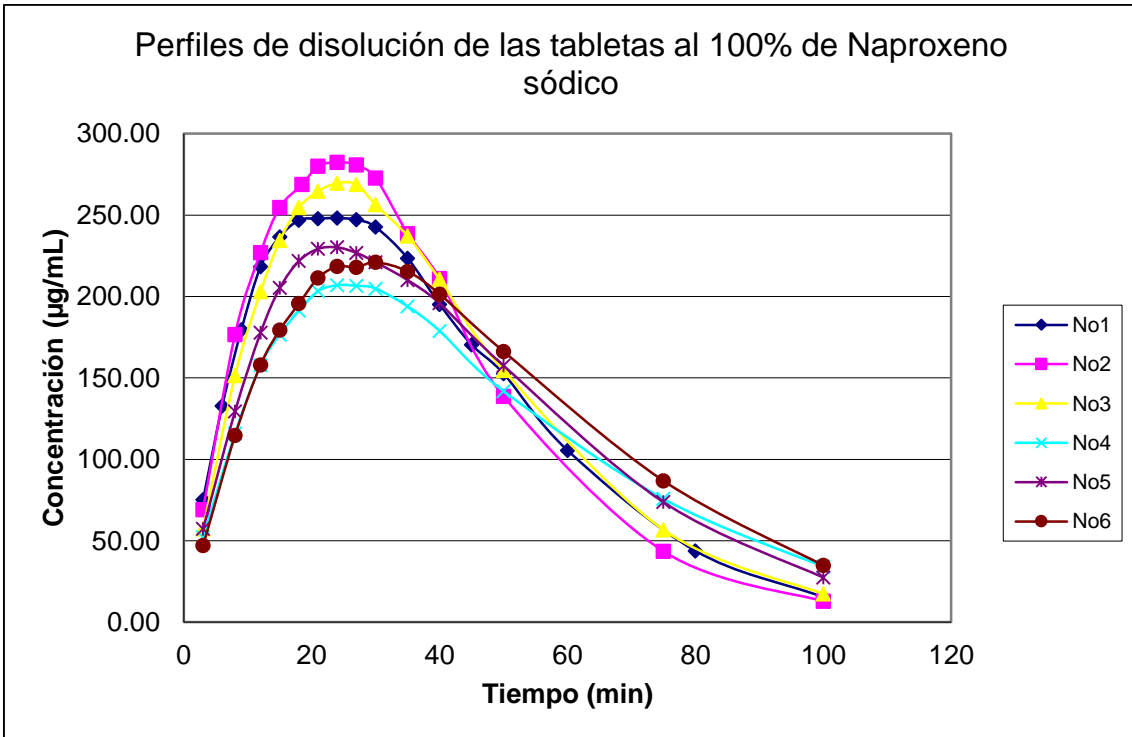


Gráfico 7. Perfiles de disolución de tabletas de 220 mg de Naproxeno sódico.

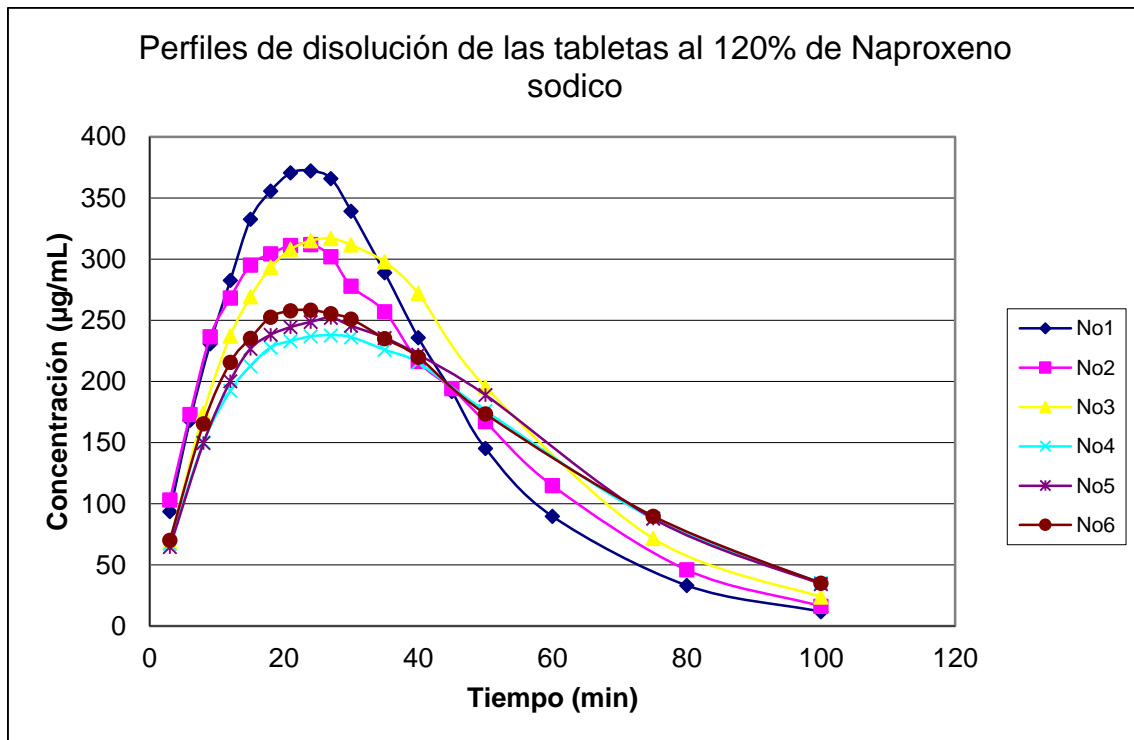


Gráfico 8. Perfiles de disolución de tabletas de 264 mg de Naproxeno sódico.

Para ver si existe una relación lineal entre el ABC y la dosis del Naproxeno sódico, se realizó el Gráfico 9, en donde se observa la tendencia lineal, además al evaluarla por medio de mínimos cuadrados se obtiene un coeficiente de determinación de 0.9865, lo cual indica que probablemente hay una relación lineal, a pesar de que las  $K_l$ ,  $K_a$  y  $K_e$  variaron durante los ensayos.

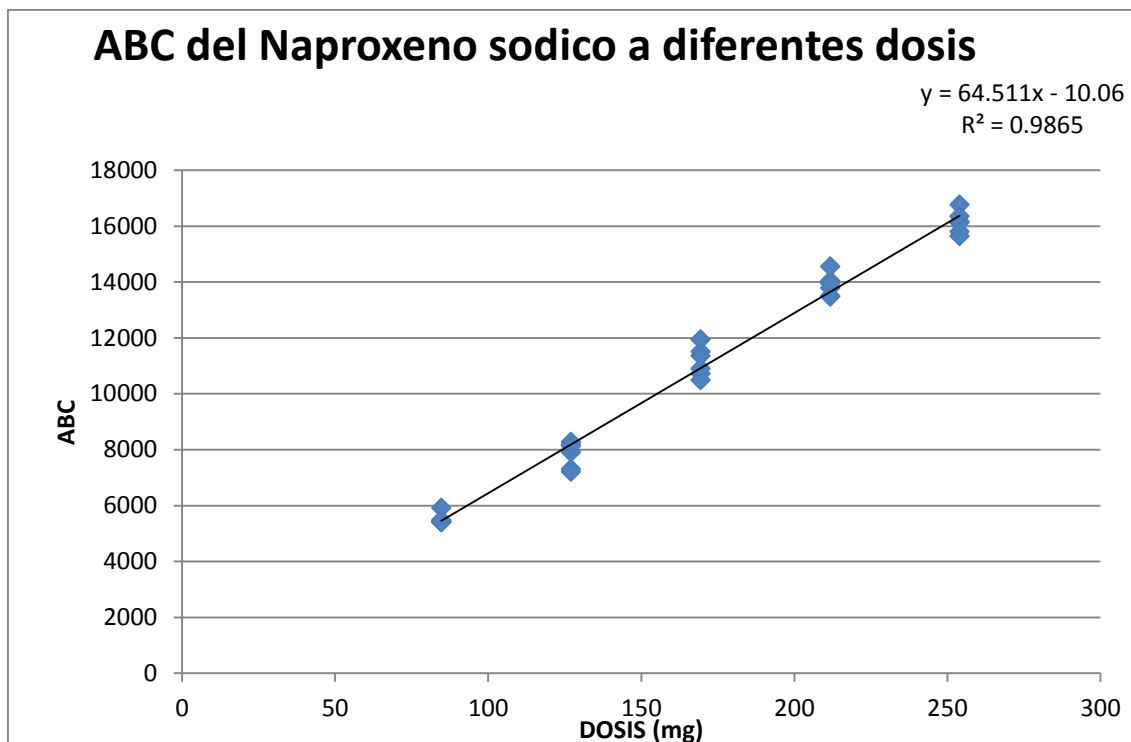


Gráfico 9. Relación entre el ABC y la dosis en tabletas de Naproxeno sódico

Así mismo se realizó una prueba de hipótesis para cerciorarse de la linealidad de los datos:

Hipótesis

- Ho: No existe una relación lineal entre la Dosis y el ABC.
- Ha: Existe una relación lineal entre la Dosis y el ABC.

Criterio de aceptación:

- Si  $F_{calculada} < F_{crítica}$  no se rechaza Ho
- Si  $F_{calculada} > F_{crítica}$  se rechaza Ho

Tabla 13. Tabletas de Naproxeno sódico: Resultados del análisis de varianza, para la ecuación de la dosis en función del ABC experimental, considerando un nivel de significancia de  $\alpha=0.05$ .

ANÁLISIS DE VARIANZA					
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	447599991	447599991	2044.76654	1.0133E-27
Residuos	28	6129208.17	218900.292		
Total	29	453729200			

De acuerdo a la hipótesis y a los resultados obtenidos del ANDEVA ( $F_{calculada} > F_{crítica}$ ), demuestra que si hay una relación lineal entre la dosis y el ABC.

## 6. Conclusiones

- Se validó el método analítico, por lo que éste satisface los requisitos para la cuantificación de Naproxeno sódico en estudios de disolución realizados en un simulador de procesos de transferencia cinética.
- Se elaboraron tabletas de Naproxeno sódico al 120, 100, 80, 60 y 40% de principio activo por compresión directa utilizando como excipientes: Sorbitol, Crospovidona, Estearil fumarato de sodio y Cabosil.
- Se utilizó el simulador de procesos de transferencia cinética para obtener los perfiles de disolución de las tabletas de Naproxeno sódico de diferente contenido químico así como su área bajo la curva y algunos parámetros cinéticos ( $K_l$ ,  $K_{el}$ ,  $K_a$ )
- Se obtuvieron las constantes de liberación del Naproxeno sódico mediante el uso de la herramienta *Solver* del programa *Excel de Office*.
- Se utilizó el Software *isheja* para MCP que ayudo a determinar los parámetros de linealidad de las curvas de calibración y a predecir las concentraciones experimentales en cada tiempo de los perfiles de disolución.
- Existe una relación lineal entre el área bajo la curva de los perfiles de concentración en función del tiempo, obtenidos con el simulador de procesos cinéticos, y el contenido químico de Naproxeno sódico en tabletas de 264, 220, 176, 132 y 88mg por tableta. Lo cual es correspondiente a lo que teóricamente se esperaba.
- La relación lineal entre la dosis (contenido químico) y el área bajo la curva del perfil de disolución no se ve afectada por las diferencias observadas en las magnitudes de las constantes de transferencia.

## 7. Referencias

1. **Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos.** *Guía de Validación de Métodos Analíticos.* México : s.n., 2002. pp. 1-43. ..
2. **NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1988.** México : s.n., 1988. DOF 26/01/88. ..
3. **USP 30 NF.** *Farmacopea de los Estados Unidos de América : USP 30 : formulario nacional : NF 25.* 2007. pp. 642-644, 974, 2994,2995.
4. **Vila Jato, J. L.** *Tecnología Farmacéutica Volimen II: Formas Farmacéuticas.* España : Sintesis, 1997. pp. 87-107.
5. **Aulton, Michael E., [ed.].** *Farmacia : la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.* Madrid : Elsevier, 2004. pp 16-20, 399, 406-407.
6. **Doménech Berrozpe, José.** *Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen II.* [ed.] Jose Domenech, José Martínez y José María Pla. Madrid : Sintesis, 1998. pp. 17-21, 31-36 y 275-316. Vol. II.
7. **Rowe, Raymond C.** *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* Londres : Pharmaceutical, 2009. pp. 185-188, 208-210, 667-669 y 679-682.
8. **Cardenas Rodriguez, Hilda Lilia y Cortes, Alma Rosa.** *Aspectos Biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos.* México : UAM, 1996. pp. 19-28 y 45-60.
9. **Aiache, Jean M.** *Biofarmacia.* [trad.] Ramón Roca. México : Manual Moderno, 1983. pp. 320-324 y 334-336. págs. 320-324 y 334-345.
10. **Vila Jato, J.L.** *Tecnología farmacéutica Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas.* [ed.] José Luis Vila. Madrid : Síntesis, 2001. pp 143-170. Vol. 1.
11. **Castellan, Gilbert.** *Fisicoquímica.* México : Pearson Addison Wesley, 1987. 297.
12. **FDA. U.S. Food and Drug Administration.** [En línea] [Citado el: 17 de 11 de 2013.] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm>.
13. *¿Qué sabe usted acerca de... el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico?* **Ruíz, Dea Herrera.** 4, s.l. : Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., octubre-diciembre de 2005, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 36, págs. 56-58.
14. **Aguilar, Antonio, y otros.** *Biofarmacia y Farmacocinética, Ejercicios y problemas resueltos.* Barcelona : Elsevier, 2008.
15. **Armijo, Juan Antonio.** *Farmacología Humana.* [ed.] Jesus Flores. s.l. : Elsevier Masson, pp 73-85.

16. **Clarke's.** *Analysis of drugs and poisons.* [ed.] Anthony C. Moffat, M David Osselton y Brian Widdop. Londres : Pharmaceutical Press, 2004. pp 1319,1320.
17. **Goodman & Gilman.** *Goodman & Gilman : las bases farmacológicas de la terapéutica.* [ed.] Laurence L. Brunton. [trad.] Alma Rosa Higuera Murillo y Ana María Pérez . 12. MÉXICO : McGraw-Hill Interamericana, 2012. pp 987-988. pág. 987.
18. *Martindale : guía completa de consulta farmacoterapéutica* BarcelonaPharma200894
19. **Mendoza Soto, Jessica Edith.** "*Desarrollo Farmacéutico de Tabletas de Náproxeno Sódico*" *Informe de servicio social-titulación.* Cuautitlán Izcalli, Edo. de México : s.n., 2011. pp. 1-116.

## 8. Anexos

### 8.1 Resultados de los ensayos de simulación cinética

#### 8.1.1 Resultados de los ensayos de simulación cinética para tabletas con 40% de P.A.

Ensayo 1, tableta 40%

**Tabla 14. Resultados curva de calibración ensayo 1, tableta 40%.**

<b>Conc. teórica</b>	<b>Conc. Exp.</b>	<b>Abs(235)</b>	<b>Abs(233)</b>	<b>Abs(232)</b>	<b>Abs(230)</b>	<b>Abs(228)</b>	<b>Abs(226)</b>	<b>Abs(224)</b>	<b>Abs(222)</b>
1.0140	1.0083	0.2019	0.2607	0.28	0.2891	0.2658	0.2268	0.1802	0.1288
1.0140	1.0144	0.2025	0.2615	0.281	0.2896	0.2661	0.2265	0.1794	0.1268
1.0140	1.0172	0.2036	0.264	0.2839	0.2937	0.2716	0.2335	0.1871	0.1352
2.0280	2.0203	0.4085	0.5311	0.5738	0.6011	0.5677	0.5068	0.4347	0.3553
2.0280	2.0367	0.4085	0.5305	0.5721	0.5982	0.5626	0.4987	0.4224	0.338
2.0280	2.0282	0.4102	0.5324	0.5745	0.6005	0.5648	0.501	0.4249	0.3402
3.0420	3.0441	0.6157	0.8011	0.8665	0.9109	0.8636	0.7754	0.6692	0.551
3.0420	3.0368	0.6157	0.8006	0.8658	0.9093	0.8614	0.7721	0.6649	0.5465
3.0420	3.0432	0.6158	0.801	0.8664	0.9103	0.8631	0.7745	0.6683	0.5514
4.0559	4.0576	0.818	1.0637	1.1513	1.2142	1.1571	1.0456	0.9093	0.7589
4.0559	4.0529	0.8204	1.0669	1.155	1.2186	1.1622	1.0519	0.9168	0.7675
4.0559	4.0561	0.8262	1.0744	1.1639	1.2294	1.1767	1.0714	0.9444	0.8059
5.0699	5.0700	1.0044	1.3042	1.4114	1.4931	1.4319	1.3034	1.1443	0.9681
5.0699	5.0700	1.0056	1.306	1.4137	1.496	1.4364	1.3094	1.1516	0.9768
5.0699	5.0584	1.0065	1.3067	1.4139	1.4953	1.4338	1.3051	1.1451	0.9674
6.0839	6.0748	1.1967	1.5455	1.6693	1.7685	1.7071	1.5651	1.3825	1.1772
6.0839	6.0959	1.1974	1.5468	1.6711	1.7715	1.7106	1.5686	1.3854	1.1795
6.0839	6.0871	1.1993	1.5471	1.6717	1.7705	1.7087	1.5646	1.3788	1.1688



**Tabla 15. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, tableta 40%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2.1499	25	53.748	0.4321	0.5550	0.5943	0.6048	0.5421	0.4400	0.3154	0.1732
6	3.3752	25	84.380	0.6789	0.8761	0.9427	0.9754	0.8983	0.7669	0.6058	0.4230
9	4.4364	25	110.910	0.9001	1.1621	1.2526	1.3051	1.2186	1.0629	0.8691	0.6505
12	5.3407	25	133.518	1.0490	1.3526	1.4580	1.5260	1.4380	1.2687	1.0566	0.8147
15	5.7333	25	143.333	1.1300	1.4540	1.5657	1.6404	1.5527	1.3786	1.1569	0.9042
18	5.8501	25	146.253	1.1397	1.4648	1.5774	1.6513	1.5605	1.3799	1.1510	0.8894
21	5.5574	25	138.935	1.0911	1.4038	1.5122	1.5815	1.4899	1.3131	1.0903	0.8360
24	5.1000	25	127.500	1.0096	1.3021	1.4034	1.4670	1.3770	1.2089	0.9982	0.7588
27	4.6306	25	115.765	0.9247	1.1936	1.2863	1.3405	1.2514	1.0898	0.8883	0.6605
30	4.0368	25	100.920	0.8073	1.0425	1.1222	1.1640	1.0769	0.9249	0.7371	0.5240
35	3.2121	25	80.303	0.6542	0.8437	0.9068	0.9337	0.8530	0.7172	0.5496	0.3603
40	2.4301	25	60.753	0.5107	0.6567	0.7040	0.7187	0.6461	0.5292	0.3833	0.2167
45	4.9926	10	49.926	0.9945	1.2822	1.3804	1.4405	1.3485	1.1793	0.9663	0.7240
50	3.8415	10	38.415	0.7796	1.0069	1.0837	1.1242	1.0402	0.8936	0.7115	0.5048
60	4.6298	5	23.149	0.9210	1.1866	1.2765	1.3265	1.2320	1.0646	0.8565	0.6174
80	1.6622	5	8.311	0.3251	0.4138	0.4396	0.4380	0.3756	0.2770	0.1533	0.0091
100	3.1342	1	3.134	0.5861	0.7520	0.8042	0.8177	0.7277	0.5767	0.3773	0.1193

Ensayo 2, tableta 40%

**Tabla 16. Resultados curva de calibración ensayo 2, tableta 40%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1.0140	1.0083	0.2019	0.2607	0.2800	0.2891	0.2658	0.2268	0.1802	0.1288
1.0140	1.0144	0.2025	0.2615	0.2810	0.2896	0.2661	0.2265	0.1794	0.1268
1.0140	1.0172	0.2036	0.2640	0.2839	0.2937	0.2716	0.2335	0.1871	0.1352
2.0280	2.0203	0.4085	0.5311	0.5738	0.6011	0.5677	0.5068	0.4347	0.3553
2.0280	2.0367	0.4085	0.5305	0.5721	0.5982	0.5626	0.4987	0.4224	0.3380
2.0280	2.0282	0.4102	0.5324	0.5745	0.6005	0.5648	0.5010	0.4249	0.3402
3.0420	3.0441	0.6157	0.8011	0.8665	0.9109	0.8636	0.7754	0.6692	0.5510
3.0420	3.0368	0.6157	0.8006	0.8658	0.9093	0.8614	0.7721	0.6649	0.5465
3.0420	3.0432	0.6158	0.8010	0.8664	0.9103	0.8631	0.7745	0.6683	0.5514
4.0559	4.0576	0.8180	1.0637	1.1513	1.2142	1.1571	1.0456	0.9093	0.7589
4.0559	4.0529	0.8204	1.0669	1.1550	1.2186	1.1622	1.0519	0.9168	0.7675
4.0559	4.0561	0.8262	1.0744	1.1639	1.2294	1.1767	1.0714	0.9444	0.8059
5.0699	5.0700	1.0044	1.3042	1.4114	1.4931	1.4319	1.3034	1.1443	0.9681
5.0699	5.0700	1.0056	1.3060	1.4137	1.4960	1.4364	1.3094	1.1516	0.9768
5.0699	5.0584	1.0065	1.3067	1.4139	1.4953	1.4338	1.3051	1.1451	0.9674
6.0839	6.0748	1.1967	1.5455	1.6693	1.7685	1.7071	1.5651	1.3825	1.1772
6.0839	6.0959	1.1974	1.5468	1.6711	1.7715	1.7106	1.5686	1.3854	1.1795
6.0839	6.0871	1.1993	1.5471	1.6717	1.7705	1.7087	1.5646	1.3788	1.1688

**Tabla 17. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, tableta 40%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Chaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	3.919	10	39.193	0.7746	0.9971	1.0699	1.0992	0.9988	0.8299	0.6209	0.3839
6	2.769	25	69.233	0.5455	0.6992	0.7470	0.7548	0.6641	0.5190	0.3404	0.1375
9	3.723	25	93.063	0.7350	0.9461	1.0154	1.0406	0.9401	0.7722	0.5659	0.3315
12	4.346	25	108.645	0.8556	1.1022	1.1843	1.2207	1.1155	0.9337	0.7089	0.4538
15	4.650	25	116.258	0.9283	1.1944	1.2840	1.3272	1.2195	1.0310	0.7961	0.5303
18	4.959	25	123.985	0.9603	1.2357	1.3287	1.3746	1.2658	1.0732	0.8336	0.5608
21	5.019	25	125.468	0.9649	1.2416	1.3341	1.3796	1.2686	1.0723	0.8280	0.5504
24	4.794	25	119.840	0.9476	1.2196	1.3112	1.3546	1.2432	1.0486	0.8062	0.5315
27	4.588	25	114.710	0.9091	1.1711	1.2597	1.3011	1.1935	1.0046	0.7697	0.5026
30	4.368	25	109.208	0.8621	1.1100	1.1930	1.2300	1.1242	0.9426	0.7170	0.4608
35	3.718	25	92.945	0.7468	0.9607	1.0307	1.0546	0.9504	0.7756	0.5599	0.3149
40	3.072	25	76.793	0.6105	0.7839	0.8389	0.8503	0.7520	0.5928	0.3961	0.1721
45	6.244	10	62.440	1.2220	1.5612	1.6754	1.7451	1.6387	1.4306	1.1601	0.8481
50	4.850	10	48.496	0.9585	1.2326	1.3253	1.3715	1.2644	1.0741	0.8370	0.5669
60	5.900	5	29.499	1.1404	1.4598	1.5666	1.6257	1.5094	1.2941	1.0184	0.7003
80	2.209	5	11.047	0.4463	0.5797	0.6265	0.6576	0.6224	0.5570	0.4751	0.3778
100	4.149	1	4.149	0.7981	1.0372	1.1234	1.1835	1.1188	0.9933	0.8238	0.6007

Ensayo 3, tableta 40%

**Tabla 18. Resultados curva de calibración ensayo 3, tableta 40%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1.0236	1.0293	0.2120	0.2757	0.2979	0.3126	0.2962	0.2661	0.2299	0.1888
1.0236	1.0099	0.2133	0.2794	0.3041	0.3199	0.3041	0.2757	0.2430	0.2064
1.0236	1.0255	0.2149	0.2792	0.3017	0.3164	0.3005	0.2716	0.2371	0.1987
2.0472	2.0456	0.4188	0.5452	0.5901	0.6215	0.5921	0.5361	0.4691	0.3948
2.0472	2.0463	0.4193	0.5460	0.5910	0.6224	0.5921	0.5351	0.4665	0.3906
2.0472	2.0474	0.4205	0.5467	0.5913	0.6217	0.5929	0.5385	0.4731	0.4004
3.0708	3.0697	0.6295	0.8207	0.8892	0.9391	0.8988	0.8197	0.7246	0.6199
3.0708	3.0817	0.6301	0.8220	0.8908	0.9407	0.8992	0.8178	0.7194	0.6110
3.0708	3.0685	0.6319	0.8243	0.8938	0.9452	0.9060	0.8289	0.7356	0.6330
4.0944	4.0938	0.8324	1.0850	1.1775	1.2489	1.1985	1.0938	0.9665	0.8272
4.0944	4.1159	0.8329	1.0858	1.1776	1.2474	1.1959	1.0912	0.9626	0.8194
4.0944	4.1017	0.8409	1.0942	1.1853	1.2545	1.2074	1.1111	0.9951	0.8671
5.1180	5.0939	1.0267	1.3334	1.4436	1.5303	1.4738	1.3523	1.2005	1.0314
5.1180	5.1078	1.0271	1.3336	1.4434	1.5295	1.4732	1.3516	1.1996	1.0296
5.1180	5.1150	1.0318	1.3394	1.4500	1.5383	1.4858	1.3695	1.2252	1.0637
6.1416	6.1413	1.2147	1.5705	1.6984	1.8058	1.7532	1.6202	1.4484	1.2529
6.1416	6.1456	1.2242	1.5788	1.7051	1.8103	1.7572	1.6270	1.4585	1.2683
6.1416	6.1481	1.2254	1.5824	1.7108	1.8189	1.7683	1.6397	1.4722	1.2833

**Tabla 19. Resultados del ensayo 3 de simulación cinética, tableta 40%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	3.020	10	30.201	0.5871	0.7586	0.8199	0.8523	0.7941	0.6947	0.5715	0.4298
6	2.130	25	53.240	0.4204	0.5444	0.5869	0.6108	0.5700	0.4985	0.4111	0.3124
9	2.844	25	71.110	0.5649	0.7333	0.7918	0.8288	0.7805	0.6930	0.5863	0.4659
12	3.335	25	83.373	0.6636	0.8619	0.9314	0.9763	0.9218	0.8213	0.6989	0.5616
15	3.677	25	91.918	0.7319	0.9503	1.0273	1.0790	1.0219	0.9140	0.7818	0.6340
18	3.869	25	96.728	0.7722	1.0031	1.0846	1.1403	1.0814	0.9709	0.8345	0.6813
21	4.020	25	100.508	0.8000	1.0384	1.1227	1.1805	1.1201	1.0039	0.8612	0.7021
24	4.086	25	102.138	0.8032	1.0421	1.1268	1.1830	1.1188	0.9983	0.8517	0.6851
27	4.029	25	100.728	0.8004	1.0386	1.1225	1.1787	1.1163	0.9986	0.8545	0.6931
34	3.748	25	93.693	0.7438	0.9647	1.0428	1.0942	1.0355	0.9248	0.7889	0.6368
40	3.310	25	82.748	0.6575	0.8530	0.9217	0.9653	0.9106	0.8105	0.6884	0.5512
50	6.436	10	64.360	1.2561	1.6070	1.7296	1.8265	1.7587	1.6058	1.4063	1.1805
75	2.813	10	28.128	0.5498	0.7043	0.7581	0.7932	0.7520	0.6745	0.5773	0.4654
100	2.068	5	10.339	0.3892	0.4923	0.5267	0.5429	0.5039	0.4368	0.3540	0.2564

Ensayo 4, tableta 40%.

**Tabla 20. Resultados curva de calibración ensayo 4, tableta 40%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1.0005	0.9933	0.2115	0.2752	0.2976	0.3128	0.2972	0.2688	0.2345	0.1961
1.0005	1.0036	0.2142	0.2774	0.2993	0.3144	0.2990	0.2708	0.2371	0.1997
1.0005	1.0027	0.2143	0.2779	0.3003	0.3158	0.3013	0.2740	0.2415	0.2056
2.0010	1.9908	0.4164	0.5418	0.5864	0.6182	0.5911	0.5391	0.4772	0.4095
2.0010	2.0080	0.4169	0.5425	0.5870	0.6198	0.5958	0.5481	0.4912	0.4294
2.0010	1.9952	0.4178	0.5432	0.5883	0.6203	0.5936	0.5420	0.4800	0.4117
3.0016	2.9977	0.6226	0.8106	0.8781	0.9279	0.8890	0.8124	0.7207	0.6203
3.0016	3.0104	0.6247	0.8130	0.8808	0.9308	0.8927	0.8169	0.7258	0.6265
3.0016	3.0128	0.6259	0.8141	0.8819	0.9318	0.8929	0.8166	0.7243	0.6234
4.0021	4.0006	0.8240	1.0711	1.1599	1.2267	1.1798	1.0855	0.9706	0.8459
4.0021	4.0068	0.8247	1.0733	1.1632	1.2323	1.1852	1.0882	0.9699	0.8403
4.0021	4.0093	0.8255	1.0751	1.1661	1.2364	1.1908	1.0947	0.9782	0.8484
5.0026	4.9906	1.0166	1.3187	1.4273	1.5123	1.4590	1.3438	1.2017	1.0447
5.0026	5.0005	1.0172	1.3193	1.4278	1.5123	1.4559	1.3368	1.1878	1.0229
5.0026	4.9949	1.0175	1.3203	1.4300	1.5169	1.4651	1.3513	1.2098	1.0531
6.0031	6.0066	1.1997	1.5489	1.6741	1.7757	1.7203	1.5874	1.4162	1.2239
6.0031	5.9990	1.2005	1.5502	1.6762	1.7803	1.7274	1.5971	1.4295	1.2419
6.0031	6.0101	1.2026	1.5512	1.6756	1.7777	1.7234	1.5938	1.4272	1.2404

**Tabla 21. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, tableta 40%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Chaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2.237	10	22.365	0.4638	0.6001	0.6484	0.6821	0.6502	0.5893	0.5150	0.4295
6	1.577	25	39.413	0.3272	0.4233	0.4561	0.4757	0.4470	0.3962	0.3340	0.2631
9	2.121	25	53.030	0.4427	0.5739	0.6199	0.6489	0.6127	0.5472	0.4679	0.3796
12	2.556	25	63.898	0.5280	0.6851	0.7403	0.7759	0.7344	0.6581	0.5649	0.4603
15	2.834	25	70.845	0.5886	0.7633	0.8255	0.8673	0.8226	0.7393	0.6377	0.5237
18	3.026	25	75.650	0.6262	0.8127	0.8789	0.9232	0.8760	0.7872	0.6795	0.5587
21	3.120	25	78.000	0.6458	0.8375	0.9056	0.9503	0.8997	0.8057	0.6908	0.5619
24	3.161	25	79.025	0.6536	0.8477	0.9165	0.9621	0.9111	0.8167	0.7010	0.5712
27	3.145	25	78.618	0.6465	0.8391	0.9067	0.9514	0.9004	0.8055	0.6892	0.5592
34	2.942	25	73.545	0.6088	0.7901	0.8540	0.8952	0.8452	0.7537	0.6422	0.5167
40	2.714	25	67.858	0.5583	0.7236	0.7806	0.8171	0.7705	0.6859	0.5825	0.4665
50	5.678	10	56.775	1.1416	1.4729	1.5919	1.6860	1.6274	1.4947	1.3251	1.1316
75	3.268	10	32.679	0.6729	0.8749	0.9475	0.9993	0.9548	0.8694	0.7639	0.6450
100	2.895	5	14.473	0.5815	0.7560	0.8167	0.8614	0.8238	0.7488	0.6551	0.5453

Ensayo 5, tableta 40%.

**Tabla 22. Resultados curva de calibración ensayo 5, tableta 40%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1.0005	0.9972	0.2083	0.2730	0.2969	0.3150	0.3042	0.2812	0.2532	0.2215
1.0005	0.9962	0.2103	0.2749	0.2983	0.3163	0.3067	0.2855	0.2596	0.2309
1.0005	1.0119	0.2121	0.2774	0.3010	0.3201	0.3109	0.2908	0.2660	0.2383
2.0010	2.0003	0.4107	0.5366	0.5818	0.6163	0.5943	0.5483	0.4926	0.4303
2.0010	1.9974	0.4107	0.5365	0.5815	0.6162	0.5943	0.5488	0.4936	0.4328
2.0010	1.9888	0.4147	0.5425	0.5892	0.6283	0.6137	0.5786	0.5365	0.4910
3.0016	3.0052	0.6115	0.7977	0.8649	0.9157	0.8819	0.8121	0.7278	0.6337
3.0016	3.0042	0.6133	0.8007	0.8685	0.9206	0.8866	0.8169	0.7321	0.6396
3.0016	3.0144	0.6150	0.8024	0.8700	0.9216	0.8878	0.8181	0.7334	0.6401
4.0021	3.9974	0.8110	1.0580	1.1478	1.2175	1.1748	1.0832	0.9711	0.8471
4.0021	4.0039	0.8132	1.0615	1.1516	1.2229	1.1818	1.0932	0.9845	0.8636
4.0021	4.0049	0.8149	1.0628	1.1528	1.2253	1.1878	1.1055	1.0059	0.8965
5.0026	5.0006	1.0022	1.3018	1.4107	1.4974	1.4482	1.3376	1.1992	1.0455
5.0026	4.9952	1.0040	1.3054	1.4146	1.5025	1.4538	1.3447	1.2072	1.0536
5.0026	5.0029	1.0063	1.3087	1.4184	1.5093	1.4669	1.3653	1.2387	1.0982
6.0031	6.0012	1.1836	1.5308	1.6558	1.7606	1.7104	1.5858	1.4255	1.2442
6.0031	5.9946	1.1876	1.5348	1.6602	1.7665	1.7209	1.6041	1.4536	1.2841
6.0031	6.0163	1.1955	1.5464	1.6740	1.7842	1.7428	1.6296	1.4824	1.3167

**Tabla 23. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, tableta 40%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
4	3.604	10	36.043	0.7210	0.9367	1.0150	1.0738	1.0324	0.9471	0.8421	0.7227
7	2.153	25	53.828	0.4369	0.5674	0.6137	0.6456	0.6160	0.5599	0.4913	0.4144
10	2.641	25	66.028	0.5316	0.6916	0.7479	0.7886	0.7545	0.6875	0.6065	0.5156
14	2.954	25	73.853	0.5923	0.7697	0.8324	0.8751	0.8320	0.7509	0.6526	0.5427
16	3.057	25	76.428	0.6121	0.7958	0.8605	0.9050	0.8606	0.7770	0.6756	0.5617
19	3.133	25	78.328	0.6266	0.8145	0.8807	0.9260	0.8807	0.7947	0.6905	0.5730
22	3.089	25	77.220	0.6260	0.8155	0.8825	0.9275	0.8817	0.7954	0.6903	0.5719
25	3.107	25	77.683	0.6271	0.8171	0.8821	0.9274	0.8816	0.7958	0.6907	0.5717
28	3.043	25	76.085	0.6104	0.7941	0.8594	0.9042	0.8602	0.7766	0.6744	0.5583
35	2.805	25	70.123	0.5700	0.7423	0.8031	0.8447	0.8040	0.7269	0.6321	0.5258
41	2.687	25	67.183	0.5342	0.6928	0.7485	0.7866	0.7484	0.6756	0.5875	0.4877
51	5.504	10	55.039	1.0813	1.3988	1.5142	1.6059	1.5512	1.4274	1.2701	1.0893
76	3.072	10	30.720	0.6139	0.7979	0.8634	0.9107	0.8704	0.7923	0.6965	0.5868
101	2.755	5	13.775	0.5517	0.7171	0.7760	0.8191	0.7841	0.7149	0.6273	0.5233

Ensayo 6, tableta 40%.

**Tabla 24. Resultados curva de calibración ensayo 6, tableta 40%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1.0198	1.0208	0.2173	0.2844	0.3089	0.3282	0.3167	0.2920	0.2608	0.2242
1.0198	1.0240	0.2186	0.2860	0.3106	0.3310	0.3214	0.2992	0.2706	0.2374
1.0198	1.0246	0.2188	0.2866	0.3115	0.3319	0.3218	0.2989	0.2703	0.2374
2.0395	2.0280	0.4241	0.5545	0.6022	0.6395	0.6160	0.5669	0.5060	0.4380
2.0395	2.0387	0.4267	0.5596	0.6064	0.6425	0.6186	0.5697	0.5097	0.4421
2.0395	2.0305	0.4294	0.5628	0.6124	0.6549	0.6386	0.5990	0.5516	0.4986
3.0593	3.0639	0.6351	0.8312	0.9028	0.9603	0.9264	0.8526	0.7617	0.6600
3.0593	3.0662	0.6363	0.8328	0.9049	0.9633	0.9299	0.8583	0.7706	0.6730
3.0593	3.0541	0.6366	0.8329	0.9053	0.9641	0.9323	0.8614	0.7741	0.6771
4.0790	4.0803	0.8383	1.0960	1.1901	1.2684	1.2271	1.1333	1.0168	0.8871
4.0790	4.0869	0.8450	1.1039	1.1996	1.2805	1.2446	1.1585	1.0531	0.9366
4.0790	4.0847	0.8457	1.1057	1.2020	1.2848	1.2489	1.1628	1.0556	0.9370
5.0988	5.0977	1.0337	1.3462	1.4609	1.5585	1.5118	1.3986	1.2551	1.0916
5.0988	5.0915	1.0350	1.3496	1.4646	1.5654	1.5247	1.4192	1.2867	1.1380
5.0988	5.0942	1.0357	1.3484	1.4632	1.5598	1.5136	1.4004	1.2577	1.0966
6.1186	6.1252	1.2191	1.5788	1.7092	1.8240	1.7789	1.6531	1.4882	1.2984
6.1186	6.1130	1.2197	1.5794	1.7103	1.8264	1.7820	1.6591	1.4963	1.3100
6.1186	6.1206	1.2237	1.5837	1.7149	1.8314	1.7908	1.6720	1.5155	1.3363

**Tabla 25. Resultados del ensayo 6 de simulación cinética, tableta 40%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2.876	10	28.763	0.5725	0.7427	0.8038	0.8518	0.8186	0.7501	0.6650	0.5667
6	1.919	25	47.973	0.3890	0.5063	0.5483	0.5787	0.5517	0.4998	0.4357	0.3624
9	2.503	25	62.583	0.5001	0.6512	0.7038	0.7398	0.7015	0.6288	0.5400	0.4368
12	2.883	25	72.063	0.5756	0.7490	0.8107	0.8549	0.8122	0.7299	0.6283	0.5126
15	3.101	25	77.533	0.6287	0.8187	0.8872	0.9360	0.8908	0.8031	0.6944	0.5711
18	3.278	25	81.938	0.6584	0.8569	0.9282	0.9795	0.9316	0.8380	0.7218	0.5900
21	3.372	25	84.288	0.6737	0.8763	0.9489	1.0011	0.9510	0.8542	0.7338	0.5977
24	3.368	25	84.205	0.6767	0.8817	0.9550	1.0081	0.9584	0.8621	0.7425	0.6070
27	3.324	25	83.103	0.6705	0.8734	0.9465	0.9985	0.9487	0.8528	0.7344	0.6002
34	3.271	25	81.775	0.6410	0.8342	0.9008	0.9493	0.9008	0.8077	0.6928	0.5628
40	2.921	25	73.033	0.5875	0.7650	0.8279	0.8721	0.8282	0.7433	0.6376	0.5157
50	5.841	10	58.412	1.1589	1.4996	1.6237	1.7283	1.6751	1.5434	1.3714	1.1711
75	2.998	10	29.980	0.5994	0.7792	0.8436	0.8932	0.8563	0.7811	0.6881	0.5802
100	2.284	5	11.420	0.4634	0.6016	0.6522	0.6894	0.6588	0.5989	0.5235	0.4334

8.1.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética para tabletas con 60% de P.A.

Ensayo 1, tableta 60%.

**Tabla 26. Resultados curva de calibración ensayo 1, tableta 60%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0.9928	1.0007	0.2009	0.2584	0.2778	0.2878	0.2677	0.2338	0.1939	0.1506
0.9928	0.9975	0.2022	0.2599	0.2791	0.2888	0.2683	0.2332	0.1923	0.1476
0.9928	0.9844	0.2028	0.2608	0.2806	0.2903	0.2691	0.2335	0.1918	0.1457
1.9856	1.9848	0.4002	0.5177	0.5583	0.5830	0.5488	0.4882	0.4164	0.3384
1.9856	1.9880	0.4009	0.5192	0.5602	0.5862	0.5529	0.4930	0.4222	0.3452
1.9856	1.9799	0.4034	0.5216	0.5630	0.5898	0.5581	0.5011	0.4349	0.3640
2.9785	2.9726	0.6023	0.7820	0.8458	0.8899	0.8456	0.7633	0.6652	0.5583
2.9785	2.9754	0.6045	0.7846	0.8486	0.8920	0.8476	0.7641	0.6649	0.5563
2.9785	2.9734	0.6054	0.7859	0.8501	0.8932	0.8479	0.7641	0.6641	0.5545
3.9713	3.9881	0.8011	1.0420	1.1279	1.1905	1.1376	1.0343	0.9091	0.7720
3.9713	3.9768	0.8019	1.0422	1.1283	1.1904	1.1366	1.0309	0.9034	0.7630
3.9713	3.9755	0.8035	1.0432	1.1290	1.1908	1.1360	1.0299	0.9020	0.7615
4.9641	4.9641	0.9832	1.2751	1.3807	1.4599	1.3998	1.2756	1.1227	0.9545
4.9641	4.9501	0.9839	1.2771	1.3827	1.4628	1.4034	1.2810	1.1298	0.9632
4.9641	4.9644	1.0656	1.2777	1.3828	1.4622	1.4026	1.2786	1.1261	0.9574
5.9569	5.9608	1.1721	1.5137	1.6369	1.7337	1.6731	1.5347	1.3586	1.1620
5.9569	5.9582	1.1736	1.5150	1.6384	1.7352	1.6736	1.5337	1.3556	1.1562
5.9569	5.9532	1.1750	1.5170	1.6400	1.7377	1.6771	1.5381	1.3616	1.1640

**Tabla 27. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, tableta 60%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2.541	25	63.513	0.5212	0.6719	0.7234	0.7500	0.6964	0.6045	0.4939	0.3697
6	4.858	25	121.458	0.9596	1.2403	1.3398	1.4057	1.3316	1.1900	1.0141	0.8178
9	3.254	50	162.690	0.6559	0.8474	0.9133	0.9515	0.8894	0.7807	0.6486	0.5014
12	3.818	50	190.895	0.7640	0.9886	1.0669	1.1148	1.0470	0.9244	0.7748	0.6078
15	4.169	50	208.465	0.8283	1.0698	1.1550	1.2073	1.1349	1.0030	0.8417	0.6623
18	4.172	50	208.575	0.8324	1.0757	1.1607	1.2132	1.1393	1.0056	0.8420	0.6595
21	4.019	50	200.955	0.8120	1.0497	1.1324	1.1826	1.1081	0.9755	0.8131	0.6306
24	3.818	50	190.910	0.7708	0.9952	1.0729	1.1166	1.0410	0.9076	0.7456	0.5635
27	3.565	50	178.265	0.7089	0.9147	0.9859	1.0238	0.9510	0.8240	0.6695	0.4968
30	3.216	50	160.800	0.6455	0.8319	0.8950	0.9257	0.8540	0.7327	0.5853	0.4201
35	2.642	50	132.085	0.5296	0.6811	0.7312	0.7515	0.6860	0.5776	0.4459	0.2977
40	2.104	50	105.200	0.4196	0.5381	0.5767	0.5887	0.5302	0.4357	0.3209	0.1914
45	3.339	25	83.473	0.6657	0.8568	0.9214	0.9511	0.8746	0.7457	0.5887	0.4127
50	2.582	25	64.560	0.5152	0.6616	0.7094	0.7262	0.6580	0.5462	0.4106	0.2579
60	3.840	10	38.395	0.7825	1.0089	1.0862	1.1266	1.0449	0.9027	0.7293	0.5324
80	2.729	5	13.645	0.5622	0.7215	0.7740	0.7946	0.7240	0.6077	0.4644	0.2998
100	4.328	1	4.328	0.9896	1.2719	1.3679	1.4186	1.3161	1.1292	0.8841	0.5754

Ensayo 2, tableta 60%

**Tabla 28. Resultados curva de calibración ensayo 2, tableta 60%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0.9928	1.0007	0.2009	0.2584	0.2778	0.2878	0.2677	0.2338	0.1939	0.1506
0.9928	0.9975	0.2022	0.2599	0.2791	0.2888	0.2683	0.2332	0.1923	0.1476
0.9928	0.9844	0.2028	0.2608	0.2806	0.2903	0.2691	0.2335	0.1918	0.1457
1.9856	1.9848	0.4002	0.5177	0.5583	0.5830	0.5488	0.4882	0.4164	0.3384
1.9856	1.9880	0.4009	0.5192	0.5602	0.5862	0.5529	0.4930	0.4222	0.3452
1.9856	1.9799	0.4034	0.5216	0.5630	0.5898	0.5581	0.5011	0.4349	0.3640
2.9785	2.9726	0.6023	0.7820	0.8458	0.8899	0.8456	0.7633	0.6652	0.5583
2.9785	2.9754	0.6045	0.7846	0.8486	0.8920	0.8476	0.7641	0.6649	0.5563
2.9785	2.9734	0.6054	0.7859	0.8501	0.8932	0.8479	0.7641	0.6641	0.5545
3.9713	3.9881	0.8011	1.0420	1.1279	1.1905	1.1376	1.0343	0.9091	0.7720
3.9713	3.9768	0.8019	1.0422	1.1283	1.1904	1.1366	1.0309	0.9034	0.7630
3.9713	3.9755	0.8035	1.0432	1.1290	1.1908	1.1360	1.0299	0.9020	0.7615
4.9641	4.9641	0.9832	1.2751	1.3807	1.4599	1.3998	1.2756	1.1227	0.9545
4.9641	4.9501	0.9839	1.2771	1.3827	1.4628	1.4034	1.2810	1.1298	0.9632
4.9641	4.9644	1.0656	1.2777	1.3828	1.4622	1.4026	1.2786	1.1261	0.9574
5.9569	5.9608	1.1721	1.5137	1.6369	1.7337	1.6731	1.5347	1.3586	1.1620
5.9569	5.9582	1.1736	1.5150	1.6384	1.7352	1.6736	1.5337	1.3556	1.1562
5.9569	5.9532	1.1750	1.5170	1.6400	1.7377	1.6771	1.5381	1.3616	1.1640

**Tabla 29. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, tableta 60%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2.718	25	67.958	0.5134	0.6531	0.6957	0.6974	0.6056	0.4623	0.2869	0.0903
6	5.236	25	130.908	1.0089	1.2878	1.3794	1.4188	1.2990	1.0935	0.8386	0.5531
9	3.626	50	181.315	0.6886	0.8773	0.9360	0.9422	0.8263	0.6433	0.4193	0.1684
12	4.231	50	211.550	0.8158	1.0422	1.1143	1.1330	1.0127	0.8169	0.5772	0.3080
15	4.560	50	228.015	0.8740	1.1159	1.1937	1.2156	1.0896	0.8833	0.6295	0.3446
18	4.562	50	228.085	0.8693	1.1106	1.1879	1.2079	1.0800	0.8721	0.6161	0.3293
21	4.320	50	216.020	0.8206	1.0475	1.1200	1.1366	1.0116	0.8097	0.5608	0.2816
24	3.928	50	196.380	0.7420	0.9462	1.0099	1.0186	0.8956	0.7007	0.4608	0.1918
27	3.391	50	169.565	0.6449	0.8201	0.8732	0.8729	0.7544	0.5704	0.3453	0.0923
30	6.186	25	154.650	1.1737	1.4920	1.5957	1.6416	1.5090	1.2743	0.9745	0.6347
35	4.900	25	122.488	0.9415	1.2020	1.2859	1.3115	1.1802	0.9641	0.6974	0.3979
40	3.870	25	96.755	0.7346	0.9358	0.9979	1.0035	0.8770	0.6785	0.4350	0.1619
45	5.874	12.5	73.419	1.1295	1.4368	1.5374	1.5795	1.4449	1.2132	0.9199	0.5876
50	5.895	10	58.947	1.1226	1.4270	1.5268	1.5654	1.4281	1.1913	0.8927	0.5553
60	3.538	10	35.382	0.6858	0.8691	0.9247	0.9269	0.8075	0.6210	0.3929	0.1361
80	1.501	5	7.505	0.8194	0.7868	0.7628	0.6960	0.6003	0.4672	0.2860	0.0415
100	3.702	1	3.702	0.8428	1.0721	1.1431	1.1487	1.0026	0.7653	0.4572	0.0743

Ensayo 3, tableta 60%

**Tabla 30. Resultados curva de calibración ensayo 3, tableta 60%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1.0155	1.0199	0.1993	0.2573	0.2764	0.2827	0.2546	0.2085	0.1518	0.0874
1.0155	1.0274	0.2071	0.2656	0.2846	0.2910	0.2635	0.2183	0.1624	0.0995
1.0155	1.0180	0.2109	0.2703	0.2897	0.2972	0.2711	0.2286	0.1760	0.1177
2.0311	2.0087	0.4023	0.5222	0.5635	0.5879	0.5468	0.4766	0.3908	0.2943
2.0311	2.0188	0.4043	0.5252	0.5673	0.5914	0.5527	0.4851	0.4020	0.3086
2.0311	2.0271	0.4055	0.5284	0.5715	0.5984	0.5642	0.5017	0.4264	0.3427
3.0466	3.0442	0.6083	0.7914	0.8563	0.8977	0.8463	0.7521	0.6372	0.5088
3.0466	3.0587	0.6100	0.7938	0.8582	0.9000	0.8499	0.7580	0.6451	0.5191
3.0466	3.0507	0.6143	0.7985	0.8629	0.9036	0.8535	0.7608	0.6484	0.5231
4.0621	4.0584	0.8098	1.0531	1.1400	1.2009	1.1406	1.0259	0.8848	0.7277
4.0621	4.0629	0.8128	1.0581	1.1461	1.2084	1.1523	1.0434	0.9094	0.7605
4.0621	4.0783	0.8170	1.0624	1.1510	1.2138	1.1567	1.0452	0.9086	0.7572
5.0776	5.0738	0.9992	1.2982	1.4059	1.4860	1.4235	1.2934	1.1327	0.9516
5.0776	5.0724	1.0026	1.3009	1.4078	1.4861	1.4200	1.2866	1.1201	0.9325
5.0776	5.0817	1.0053	1.3036	1.4105	1.4888	1.4222	1.2872	1.1187	0.9304
6.0932	6.0910	1.1820	1.5263	1.6487	1.7432	1.6773	1.5299	1.3393	1.1234
6.0932	6.1141	1.1873	1.5326	1.6550	1.7514	1.6858	1.5397	1.3510	1.1353
6.0932	6.0722	1.1875	1.5326	1.6554	1.7509	1.6873	1.5433	1.3580	1.1486



**Tabla 31. Resultados del ensayo 3 de simulación cinética, tableta 60%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Chaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	1.119	25	27.983	0.2145	0.2784	0.2999	0.3095	0.2837	0.2407	0.1870	0.1242
6	2.039	25	50.983	0.3981	0.5170	0.5578	0.5799	0.5390	0.4673	0.3787	0.2772
9	1.383	50	69.145	0.2716	0.3496	0.3745	0.3824	0.3441	0.2815	0.2044	0.1152
12	1.636	50	81.810	0.3242	0.4189	0.4501	0.4624	0.4204	0.3513	0.2661	0.1686
15	1.829	50	91.430	0.3650	0.4718	0.5076	0.5238	0.4808	0.4084	0.3198	0.2184
18	1.971	50	98.525	0.3937	0.5091	0.5479	0.5653	0.5201	0.4431	0.3492	0.2416
21	2.058	50	102.885	0.4123	0.5327	0.5738	0.5931	0.5464	0.4669	0.3694	0.2577
24	2.109	50	105.425	0.4190	0.5420	0.5833	0.6030	0.5552	0.4738	0.3739	0.2599
27	4.278	25	106.950	0.8412	1.0938	1.1841	1.2454	1.1806	1.0561	0.9026	0.7286
34	4.210	25	105.255	0.8315	1.0798	1.1682	1.2261	1.1578	1.0296	0.8715	0.6920
40	4.036	25	100.895	0.7964	1.0348	1.1191	1.1734	1.1059	0.9810	0.8265	0.6518
50	3.476	25	86.895	0.6968	0.9077	0.9848	1.0430	1.0018	0.9173	0.8142	0.7000
75	5.096	10	50.957	0.9954	1.2931	1.4016	1.4879	1.4347	1.3171	1.1695	1.0013
100	2.833	10	28.332	0.5670	0.7397	0.8033	0.8541	0.8261	0.7655	0.6921	0.6093

Ensayo 4, tableta 60%.

**Tabla 32. Resultados curva de calibración ensayo 4, tableta 60%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1.0275	1.0190	0.2112	0.2760	0.2995	0.3156	0.2988	0.2667	0.2268	0.1803
1.0275	1.0345	0.2180	0.2845	0.3082	0.3258	0.3117	0.2836	0.2490	0.2088
1.0275	1.0357	0.2182	0.2831	0.3069	0.3239	0.3086	0.2789	0.2415	0.1980
2.0549	2.0442	0.4196	0.5488	0.5965	0.6312	0.6028	0.5466	0.4781	0.3996
2.0549	2.0496	0.4199	0.5496	0.5964	0.6323	0.6052	0.5505	0.4839	0.4078
2.0549	2.0442	0.4206	0.5498	0.5963	0.6308	0.6027	0.5471	0.4790	0.4020
3.0824	3.0869	0.6300	0.8247	0.8962	0.9530	0.9161	0.8380	0.7432	0.6359
3.0824	3.0874	0.6301	0.8248	0.8965	0.9526	0.9152	0.8372	0.7413	0.6329
3.0824	3.0973	0.6311	0.8258	0.8968	0.9518	0.9133	0.8331	0.7348	0.6243
4.1098	4.1189	0.8316	1.0890	1.1832	1.2588	1.2116	1.1093	0.9830	0.8406
4.1098	4.1125	0.8353	1.0915	1.1861	1.2619	1.2160	1.1153	0.9913	0.8519
4.1098	4.1096	0.8365	1.0949	1.1903	1.2700	1.2274	1.1304	1.0098	0.8754
5.1373	5.1167	1.0249	1.3373	1.4517	1.5488	1.4995	1.3825	1.2346	1.0668
5.1373	5.1344	1.0256	1.3370	1.4511	1.5462	1.4935	1.3714	1.2168	1.0414
5.1373	5.1383	1.0386	1.3558	1.4737	1.5766	1.5350	1.4275	1.2924	1.1393
6.1647	6.1781	1.2122	1.5715	1.7021	1.8168	1.7669	1.6338	1.4580	1.2548
6.1647	6.1551	1.2135	1.5723	1.7031	1.8166	1.7683	1.6375	1.4655	1.2676
6.1647	6.1672	1.2135	1.5735	1.7053	1.8221	1.7775	1.6503	1.4830	1.2892

**Tabla 33. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, tableta 60%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	1.077	25	26.923	0.2173	0.2828	0.3059	0.3214	0.3027	0.2683	0.2245	0.1723
6	1.986	25	49.645	0.3980	0.5201	0.5640	0.5951	0.5655	0.5075	0.4353	0.3516
9	1.365	50	68.240	0.2761	0.3608	0.3907	0.4113	0.3888	0.3462	0.2927	0.2307
12	1.674	50	83.685	0.3366	0.4400	0.4770	0.5032	0.4777	0.4286	0.3675	0.2960
15	1.885	50	94.270	0.3794	0.4954	0.5369	0.5656	0.5359	0.4788	0.4080	0.3264
18	2.051	50	102.540	0.4098	0.5354	0.5803	0.6114	0.5784	0.5153	0.4376	0.3476
21	2.151	50	107.530	0.4354	0.5686	0.6166	0.6501	0.6163	0.5516	0.4715	0.3804
24	2.251	50	112.550	0.4544	0.5938	0.6438	0.6802	0.6462	0.5806	0.4995	0.4067
27	4.587	25	114.670	0.9154	1.1946	1.2971	1.3784	1.3252	1.2077	1.0606	0.8938
34	4.522	25	113.040	0.9041	1.1794	1.2808	1.3599	1.3058	1.1882	1.0410	0.8744
40	4.265	25	106.618	0.8521	1.1131	1.2088	1.2838	1.2317	1.1201	0.9804	0.8220
50	3.575	25	89.368	0.7176	0.9383	1.0190	1.0803	1.0336	0.9368	0.8169	0.6810
75	4.955	10	49.552	0.9819	1.2812	1.3917	1.4820	1.4301	1.3102	1.1583	0.9836
100	2.345	10	23.451	0.4700	0.6158	0.6688	0.7083	0.6774	0.6150	0.5370	0.4462

Ensayo 5, tableta 60%.

**Tabla 34. Resultados curva de calibración ensayo 5, tableta 60%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1.0005	1.0032	0.2097	0.2724	0.2944	0.3081	0.2912	0.2606	0.2232	0.1810
1.0005	1.0020	0.2102	0.2729	0.2948	0.3082	0.2903	0.2588	0.2203	0.1774
1.0005	1.0107	0.2136	0.2773	0.3001	0.3160	0.3020	0.2751	0.2418	0.2043
2.0010	1.9955	0.4146	0.5401	0.5846	0.6160	0.5878	0.5340	0.4691	0.3961
2.0010	1.9853	0.4147	0.5393	0.5836	0.6142	0.5847	0.5301	0.4642	0.3913
2.0010	1.9920	0.4147	0.5399	0.5850	0.6176	0.5908	0.5380	0.4740	0.4028
3.0016	2.9967	0.6173	0.8037	0.8710	0.9186	0.8763	0.7947	0.6952	0.5852
3.0016	2.9947	0.6216	0.8101	0.8786	0.9281	0.8879	0.8090	0.7139	0.6083
3.0016	3.0236	0.6255	0.8144	0.8824	0.9315	0.8907	0.8113	0.7149	0.6082
4.0021	4.0115	0.8208	1.0694	1.1594	1.2270	1.1760	1.0717	0.9437	0.8014
4.0021	4.0071	0.8218	1.0705	1.1607	1.2295	1.1806	1.0795	0.9553	0.8161
4.0021	4.0032	0.8297	1.0808	1.1721	1.2425	1.1962	1.0997	0.9826	0.8529
5.0026	4.9933	1.0168	1.3220	1.4333	1.5211	1.4671	1.3486	1.2001	1.0343
5.0026	5.0014	1.0194	1.3243	1.4350	1.5219	1.4690	1.3513	1.2056	1.0426
5.0026	5.0017	1.0194	1.3244	1.4347	1.5224	1.4682	1.3497	1.2016	1.0370
6.0031	6.0005	1.1967	1.5468	1.6724	1.7760	1.7192	1.5833	1.4075	1.2075
6.0031	6.0020	1.2017	1.5528	1.6799	1.7846	1.7298	1.5974	1.4254	1.2314
6.0031	6.0082	1.2074	1.5586	1.6855	1.7907	1.7378	1.6084	1.4413	1.2522

**Tabla 35. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, tableta 60%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Chaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	1.743	25	43.583	0.3589	0.4656	0.5036	0.5281	0.5006	0.4498	0.3882	0.3162
6	3.086	25	77.153	0.6183	0.8014	0.8650	0.9031	0.8468	0.7463	0.6240	0.4831
9	2.104	50	105.205	0.4098	0.5293	0.5692	0.5873	0.5407	0.4617	0.3637	0.2514
12	2.462	50	123.105	0.4857	0.6285	0.6770	0.7021	0.6508	0.5627	0.4542	0.3297
15	2.707	50	135.340	0.5336	0.6917	0.7458	0.7750	0.7211	0.6270	0.5107	0.3785
18	2.831	50	141.545	0.5598	0.7256	0.7825	0.8136	0.7571	0.6584	0.5371	0.3988
21	2.900	50	144.990	0.5716	0.7405	0.7981	0.8294	0.7713	0.6702	0.5454	0.4033
24	2.888	50	144.420	0.5700	0.7384	0.7964	0.8272	0.7694	0.6683	0.5440	0.4030
27	5.601	25	140.013	1.1032	1.4247	1.5381	1.6185	1.5418	1.3852	1.1880	0.9611
34	5.089	25	127.230	1.0044	1.2996	1.4036	1.4745	1.3985	1.2499	1.0629	0.8506
40	4.467	25	111.668	0.8915	1.1544	1.2476	1.3103	1.2415	1.1102	0.9470	0.7605
50	3.487	25	87.185	0.6941	0.8983	0.9697	1.0137	0.9535	0.8438	0.7076	0.5537
75	3.436	10	34.362	0.6830	0.8826	0.9525	0.9950	0.9335	0.8234	0.6861	0.5283
100	1.394	10	13.942	0.2655	0.3376	0.3613	0.3680	0.3319	0.2726	0.1977	0.1088

Ensayo 6, tableta 60%.

**Tabla 36. Resultados curva de calibración ensayo 6, tableta 60%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0.9928	0.9925	0.2146	0.2800	0.3032	0.3208	0.3089	0.2843	0.2541	0.2202
0.9928	1.0145	0.2148	0.2818	0.3044	0.3228	0.3116	0.2885	0.2600	0.2285
0.9928	0.9772	0.2157	0.2807	0.3035	0.3204	0.3073	0.2816	0.2510	0.2167
1.9856	1.9782	0.4225	0.5510	0.5977	0.6338	0.6112	0.5639	0.5071	0.4440
1.9856	1.9756	0.4231	0.5532	0.6011	0.6416	0.6260	0.5884	0.5446	0.4972
1.9856	1.9985	0.4287	0.5588	0.6064	0.6450	0.6256	0.5836	0.5323	0.4768
2.9785	2.9721	0.6297	0.8215	0.8913	0.9467	0.9143	0.8457	0.7626	0.6722
2.9785	2.9803	0.6301	0.8217	0.8911	0.9452	0.9102	0.8382	0.7505	0.6542
2.9785	2.9594	0.6305	0.8216	0.8912	0.9455	0.9110	0.8399	0.7537	0.6600
3.9713	3.9656	0.8294	1.0825	1.1752	1.2521	1.2148	1.1307	1.0283	0.9160
3.9713	3.9947	0.8373	1.0895	1.1827	1.2583	1.2180	1.1280	1.0173	0.8946
3.9713	3.9923	0.8384	1.0906	1.1821	1.2557	1.2132	1.1205	1.0078	0.8833
4.9641	4.9655	1.0215	1.3291	1.4417	1.5363	1.4932	1.3881	1.2571	1.1109
4.9641	4.9534	1.0226	1.3288	1.4399	1.5318	1.4829	1.3716	1.2321	1.0764
4.9641	4.9595	1.0238	1.3302	1.4418	1.5343	1.4861	1.3748	1.2347	1.0793
5.9569	5.9488	1.2069	1.5604	1.6884	1.7993	1.7548	1.6373	1.4828	1.3079
5.9569	5.9532	1.2079	1.5605	1.6878	1.7967	1.7478	1.6224	1.4578	1.2722
5.9569	5.9665	1.2135	1.5666	1.6942	1.8036	1.7568	1.6350	1.4744	1.2938

**Tabla 37. Resultados del ensayo 6 de simulación cinética, tableta 60%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Chaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	1.465	25	36.623	0.3141	0.4065	0.4378	0.4554	0.4247	0.3703	0.3034	0.2264
6	2.593	25	64.835	0.5561	0.7204	0.7776	0.8146	0.7700	0.6878	0.5875	0.4758
9	1.736	50	86.820	0.3758	0.4879	0.5271	0.5547	0.5294	0.4822	0.4250	0.3609
12	2.028	50	101.380	0.4402	0.5722	0.6192	0.6527	0.6231	0.5665	0.4990	0.4246
15	2.247	50	112.325	0.4831	0.6281	0.6795	0.7153	0.6821	0.6189	0.5419	0.4576
18	2.404	50	120.210	0.5155	0.6701	0.7249	0.7643	0.7314	0.6664	0.5884	0.5026
21	2.444	50	122.190	0.5255	0.6831	0.7388	0.7777	0.7422	0.6733	0.5906	0.5002
24	2.521	50	126.025	0.5365	0.6992	0.7578	0.8051	0.7804	0.7261	0.6612	0.5907
27	4.939	25	123.475	1.0175	1.3167	1.4228	1.4995	1.4306	1.2917	1.1156	0.9153
34	4.713	25	117.830	0.9706	1.2600	1.3601	1.4320	1.3632	1.2271	1.0558	0.8652
40	4.385	25	109.623	0.9125	1.1832	1.2790	1.3455	1.2783	1.1476	0.9850	0.8012
50	3.699	25	92.473	0.7769	1.0090	1.0913	1.1501	1.0952	0.9880	0.8567	0.7095
75	4.256	10	42.561	0.8803	1.1457	1.2436	1.3292	1.2983	1.2182	1.1196	1.0084
100	1.551	10	15.506	0.3264	0.4274	0.4659	0.5033	0.5014	0.4868	0.4695	0.4488

### 8.1.3 Resultados de los ensayos de simulación cinética para tabletas con 80% de P.A.

Ensayo 1, tableta 80%.

**Tabla 38. Resultados curva de calibración ensayo 1, tableta 80%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1.0198	1.0171	0.2023	0.2612	0.2813	0.2909	0.2678	0.2294	0.1861	0.1428
1.0198	1.0167	0.2030	0.2622	0.2824	0.2925	0.2701	0.2330	0.1912	0.1504
1.0198	1.0318	0.2046	0.2638	0.2839	0.2938	0.2711	0.2332	0.1907	0.1479
2.0395	2.0278	0.4110	0.5347	0.5790	0.6098	0.5806	0.5275	0.4708	0.4240
2.0395	2.0260	0.4111	0.5345	0.5783	0.6084	0.5779	0.5231	0.4652	0.4178
2.0395	2.0440	0.4141	0.5372	0.5811	0.6108	0.5798	0.5244	0.4657	0.4172
3.0593	3.0596	0.6200	0.8097	0.8797	0.9315	0.8931	0.8192	0.7412	0.6804
3.0593	3.0693	0.6216	0.8094	0.8773	0.9272	0.8874	0.8118	0.7325	0.6708
3.0593	3.0660	0.6230	0.8109	0.8788	0.9297	0.8908	0.8182	0.7429	0.6883
4.0790	4.0777	0.8230	1.0724	1.1637	1.2349	1.1906	1.1009	1.0072	0.9379
4.0790	4.0716	0.8255	1.0758	1.1670	1.2382	1.1936	1.1039	1.0111	0.9462
4.0790	4.0955	0.8265	1.0765	1.1677	1.2406	1.1985	1.1107	1.0208	0.9589
5.0988	5.0833	1.0159	1.3180	1.4281	1.5184	1.4708	1.3663	1.2577	1.1827
5.0988	5.0931	1.0173	1.3201	1.4301	1.5204	1.4722	1.3682	1.2583	1.1808
5.0988	5.1062	1.0207	1.3242	1.4346	1.5253	1.4772	1.3735	1.2639	1.1881
6.1186	6.1187	1.2034	1.5546	1.6814	1.7901	1.7431	1.6280	1.5015	1.4078
6.1186	6.1210	1.2088	1.5602	1.6874	1.7970	1.7537	1.6423	1.5223	1.4406
6.1186	6.1194	1.2109	1.5622	1.6892	1.7966	1.7504	1.6365	1.5119	1.4249

**Tabla 39. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, tableta 80%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2.813	25	70.320	0.5399	0.7024	0.7591	0.7942	0.7436	0.6524	0.5418	0.4152
8	6.304	25	157.588	1.1724	1.5161	1.6398	1.7378	1.6704	1.5169	1.3177	1.0882
12	2.040	100	204.030	0.3890	0.5044	0.5439	0.5652	0.5221	0.4469	0.3564	0.2515
15	2.208	100	220.790	0.4232	0.5490	0.5925	0.6158	0.5695	0.4887	0.3907	0.2785
18	2.308	100	230.810	0.4419	0.5731	0.6185	0.6430	0.5947	0.5101	0.4074	0.2904
21	2.353	100	235.300	0.4485	0.5814	0.6270	0.6522	0.6038	0.5184	0.4147	0.2956
24	2.315	100	231.500	0.4419	0.5730	0.6181	0.6427	0.5948	0.5108	0.4080	0.2898
27	2.235	100	223.490	0.4280	0.5552	0.5991	0.6231	0.5769	0.4960	0.3974	0.2851
30	2.141	100	214.130	0.4081	0.5279	0.5691	0.5901	0.5433	0.4624	0.3639	0.2504
35	1.905	100	190.450	0.3649	0.4720	0.5082	0.5250	0.4798	0.4039	0.3106	0.2045
40	3.327	50	166.365	0.6330	0.8210	0.8872	0.9292	0.8710	0.7642	0.6344	0.4863
50	4.781	25	119.533	0.9014	1.1707	1.2681	1.3383	1.2714	1.1371	0.9699	0.7797
75	4.513	10	45.126	0.8502	1.1037	1.1948	1.2588	1.1918	1.0608	0.8982	0.7113
100	2.833	5	14.166	0.5353	0.6928	0.7484	0.7810	0.7289	0.6336	0.5153	0.3760

Ensayo 2, tableta 80%

**Tabla 40. Resultados curva de calibración ensayo 2, tableta 80%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1.0236	1.0293	0.2120	0.2757	0.2979	0.3126	0.2962	0.2661	0.2299	0.1888
1.0236	1.0099	0.2133	0.2794	0.3041	0.3199	0.3041	0.2757	0.2430	0.2064
1.0236	1.0255	0.2149	0.2792	0.3017	0.3164	0.3005	0.2716	0.2371	0.1987
2.0472	2.0456	0.4188	0.5452	0.5901	0.6215	0.5921	0.5361	0.4691	0.3948
2.0472	2.0463	0.4193	0.5460	0.5910	0.6224	0.5921	0.5351	0.4665	0.3906
2.0472	2.0474	0.4205	0.5467	0.5913	0.6217	0.5929	0.5385	0.4731	0.4004
3.0708	3.0697	0.6295	0.8207	0.8892	0.9391	0.8988	0.8197	0.7246	0.6199
3.0708	3.0817	0.6301	0.8220	0.8908	0.9407	0.8992	0.8178	0.7194	0.6110
3.0708	3.0685	0.6319	0.8243	0.8938	0.9452	0.9060	0.8289	0.7356	0.6330
4.0944	4.0938	0.8324	1.0850	1.1775	1.2489	1.1985	1.0938	0.9665	0.8272
4.0944	4.1159	0.8329	1.0858	1.1776	1.2474	1.1959	1.0912	0.9626	0.8194
4.0944	4.1017	0.8409	1.0942	1.1853	1.2545	1.2074	1.1111	0.9951	0.8671
5.1180	5.0939	1.0267	1.3334	1.4436	1.5303	1.4738	1.3523	1.2005	1.0314
5.1180	5.1078	1.0271	1.3336	1.4434	1.5295	1.4732	1.3516	1.1996	1.0296
5.1180	5.1150	1.0318	1.3394	1.4500	1.5383	1.4858	1.3695	1.2252	1.0637
6.1416	6.1413	1.2147	1.5705	1.6984	1.8058	1.7532	1.6202	1.4484	1.2529
6.1416	6.1456	1.2242	1.5788	1.7051	1.8103	1.7572	1.6270	1.4585	1.2683
6.1416	6.1481	1.2254	1.5824	1.7108	1.8189	1.7683	1.6397	1.4722	1.2833

**Tabla 41. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, tableta 80%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cna proxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	1.818	25	45.448	0.3769	0.4908	0.5316	0.5609	0.5365	0.4899	0.4335	0.3710
8	4.417	25	110.428	0.8870	1.1531	1.2491	1.3218	1.2662	1.1533	1.0140	0.8580
12	1.544	100	154.390	0.3135	0.4072	0.4399	0.4615	0.4355	0.3884	0.3312	0.2672
15	1.761	100	176.130	0.3553	0.4613	0.4984	0.5224	0.4939	0.4414	0.3781	0.3069
18	1.890	100	188.990	0.3823	0.4968	0.5371	0.5635	0.5336	0.4777	0.4103	0.3351
21	1.954	100	195.370	0.3933	0.5109	0.5523	0.5791	0.5476	0.4894	0.4190	0.3399
24	1.958	100	195.760	0.3965	0.5147	0.5566	0.5837	0.5522	0.4946	0.4252	0.3477
27	1.924	100	192.350	0.3890	0.5056	0.5466	0.5727	0.5407	0.4826	0.4118	0.3326
30	1.878	100	187.830	0.3799	0.4938	0.5337	0.5598	0.5293	0.4735	0.4063	0.3309
35	1.752	100	175.180	0.3532	0.4588	0.4958	0.5199	0.4917	0.4400	0.3770	0.3057
40	3.125	50	156.255	0.6285	0.8178	0.8850	0.9324	0.8880	0.8030	0.7000	0.5839
50	5.057	25	126.430	1.0050	1.3050	1.4126	1.4946	1.4330	1.3054	1.1451	0.9631
75	6.071	10	60.712	1.1901	1.5354	1.6591	1.7590	1.6992	1.5602	1.3792	1.1710
100	4.150	5	20.751	0.8189	1.0648	1.1531	1.2178	1.1640	1.0562	0.9228	0.7684

Ensayo 3, tableta 80%

**Tabla 42. Resultados curva de calibración ensayo 3, tableta 80%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1.0044	0.9922	0.2125	0.2765	0.2996	0.3153	0.3006	0.2725	0.2388	0.2004
1.0044	1.0023	0.2126	0.2768	0.2997	0.3159	0.3021	0.2757	0.2438	0.2084
1.0044	1.0160	0.2159	0.2810	0.3042	0.3216	0.3102	0.2868	0.2585	0.2279
2.0087	1.9950	0.4166	0.5437	0.5891	0.6224	0.5971	0.5477	0.4882	0.4229
2.0087	2.0099	0.4190	0.5455	0.5903	0.6221	0.5936	0.5397	0.4746	0.4020
2.0087	2.0178	0.4213	0.5472	0.5917	0.6246	0.5985	0.5468	0.4841	0.4145
3.0131	3.0104	0.6267	0.8168	0.8854	0.9366	0.8980	0.8209	0.7276	0.6236
3.0131	3.0236	0.6288	0.8188	0.8873	0.9379	0.8987	0.8212	0.7269	0.6235
3.0131	3.0168	0.6300	0.8213	0.8905	0.9432	0.9071	0.8341	0.7458	0.6487
4.0175	4.0234	0.8272	1.0781	1.1686	1.2384	1.1896	1.0901	0.9682	0.8323
4.0175	4.0084	0.8294	1.0797	1.1699	1.2391	1.1912	1.0929	0.9729	0.8404
4.0175	4.0194	0.8302	1.0808	1.1712	1.2398	1.1911	1.0902	0.9670	0.8303
5.0218	5.0212	1.0220	1.3280	1.4389	1.5273	1.4752	1.3594	1.2144	1.0523
5.0218	5.0193	1.0224	1.3284	1.4394	1.5283	1.4750	1.3585	1.2125	1.0497
5.0218	5.0204	1.0259	1.3312	1.4412	1.5297	1.4768	1.3614	1.2172	1.0561
6.0262	6.0301	1.2066	1.5587	1.6858	1.7909	1.7366	1.6032	1.4305	1.2343
6.0262	6.0190	1.2108	1.5629	1.6893	1.7945	1.7404	1.6088	1.4390	1.2491
6.0262	6.0298	1.2133	1.5669	1.6949	1.8026	1.7527	1.6255	1.4609	1.2739

**Tabla 43. Resultados del ensayo 3 de simulación cinética, tableta 80%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	1.860	25	46.488	0.4056	0.5300	0.5746	0.6084	0.5850	0.5380	0.4815	0.4179
8	4.174	25	104.345	0.9020	1.1723	1.2705	1.3473	1.2988	1.1946	1.0667	0.9248
12	1.445	100	144.500	0.2908	0.3792	0.4096	0.4278	0.4018	0.3557	0.2998	0.2364
15	1.631	100	163.110	0.3189	0.4149	0.4466	0.4640	0.4309	0.3736	0.3038	0.2241
18	1.808	100	180.830	0.3422	0.4433	0.4779	0.4965	0.4615	0.4013	0.3281	0.2447
21	1.798	100	179.770	0.3442	0.4471	0.4823	0.5012	0.4650	0.4033	0.3283	0.2431
24	1.851	100	185.090	0.3466	0.4501	0.4851	0.5045	0.4696	0.4092	0.3357	0.2519
27	1.782	100	178.210	0.3436	0.4452	0.4793	0.4981	0.4631	0.4022	0.3280	0.2438
30	1.753	100	175.320	0.3370	0.4365	0.4704	0.4892	0.4551	0.3969	0.3254	0.2439
35	1.623	100	162.310	0.3131	0.4054	0.4368	0.4536	0.4219	0.3674	0.3008	0.2253
40	2.814	50	140.720	0.5678	0.7388	0.7996	0.8410	0.7992	0.7209	0.6265	0.5201
50	4.340	25	108.510	0.8878	1.1501	1.2436	1.3087	1.2450	1.1203	0.9663	0.7933
75	5.069	10	50.685	1.1679	1.5054	1.6254	1.7201	1.6543	1.5095	1.3218	1.1063
100	4.873	5	24.367	1.0690	1.3820	1.4939	1.5776	1.5104	1.3690	1.1897	0.9818

Ensayo 4, tableta 80%.

**Tabla 44. Resultados curva de calibración ensayo 4, tableta 80%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0,99706	0,9915	0,201	0,2632	0,285	0,3009	0,2874	0,2617	0,2304	0,195
0,99706	0,9953	0,2011	0,2626	0,2839	0,2975	0,2815	0,2528	0,2177	0,1777
0,99706	0,9928	0,2015	0,2627	0,2839	0,2989	0,2845	0,2577	0,2252	0,1878
1,99411	1,9728	0,4002	0,5219	0,5652	0,5953	0,5683	0,517	0,4549	0,3855
1,99411	1,9882	0,4012	0,523	0,5663	0,597	0,5699	0,5186	0,4564	0,3874
1,99411	2,0102	0,4076	0,5306	0,5742	0,6055	0,5791	0,5286	0,4671	0,3988
2,99117	2,978	0,6056	0,7903	0,8564	0,9048	0,8664	0,7912	0,7012	0,6002
2,99117	3,0238	0,6078	0,793	0,8592	0,9089	0,8716	0,7964	0,7056	0,6059
2,99117	3,0119	0,6091	0,7945	0,8612	0,9101	0,8722	0,798	0,708	0,6079
3,98822	3,9924	0,8025	1,0467	1,1348	1,2022	1,1562	1,0611	0,945	0,8161
3,98822	4,03	0,8075	1,0513	1,1399	1,2083	1,1636	1,0703	0,9566	0,8313
3,98822	3,9668	0,8089	1,0542	1,144	1,2151	1,1764	1,0916	0,9897	0,8786
4,98528	4,9161	0,9734	1,2633	1,3678	1,4487	1,3944	1,2783	1,1344	0,9741
4,98528	4,9978	0,9893	1,2849	1,3921	1,4752	1,4202	1,3035	1,1584	0,996
4,98528	4,9856	0,9909	1,2874	1,3941	1,4773	1,423	1,3058	1,1604	0,9975
5,98233	5,9641	1,1766	1,5218	1,6459	1,7469	1,6927	1,5642	1,3986	1,2133
5,98233	5,9862	1,1796	1,524	1,6473	1,7478	1,6917	1,5618	1,3937	1,2042
5,98233	6,0111	1,1832	1,527	1,6506	1,7504	1,6957	1,5638	1,3951	1,2044

**Tabla 45. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, tableta 80%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2,1987	25	54,9675	0,4385	0,571	0,6179	0,6491	0,6156	0,5538	0,4788	0,3942
8	4,8874	25	122,185	0,9658	1,2542	1,357	1,4338	1,3751	1,253	1,1008	0,9305
12	1,6361	100	163,61	0,3213	0,4178	0,4511	0,4715	0,4432	0,3923	0,3301	0,2597
15	1,8482	100	184,82	0,3563	0,4619	0,4978	0,5162	0,4786	0,414	0,3351	0,2459
18	1,9846	100	198,46	0,3827	0,4963	0,5349	0,5554	0,5158	0,4471	0,3631	0,2679
21	2,0373	100	203,73	0,394	0,5114	0,5514	0,5729	0,5328	0,4631	0,3777	0,281
24	2,0658	100	206,58	0,3975	0,5158	0,5567	0,5787	0,5367	0,4664	0,3805	0,283
27	2,0569	100	205,69	0,3933	0,5107	0,553	0,5731	0,5316	0,4616	0,376	0,2785
30	1,9867	100	198,67	0,3833	0,4968	0,5355	0,5558	0,5158	0,4471	0,3632	0,2681
35	1,755	100	175,5	0,3538	0,4593	0,4951	0,5137	0,4766	0,4127	0,3396	0,2543
40	3,2359	50	161,795	0,6304	0,8182	0,8838	0,9238	0,8685	0,7688	0,6465	0,5092
50	4,9315	25	123,2875	0,9567	1,2396	1,3399	1,4101	1,3414	1,2066	1,0381	0,848
75	5,0987	10	50,987	0,9903	1,2825	1,3859	1,4592	1,3903	1,2541	1,0817	0,8865
100	3,5234	5	17,617	0,6891	0,8948	0,9672	1,0148	0,9604	0,8575	0,7294	0,5804

Ensayo 5, tableta 80%.

**Tabla 46. Resultados curva de calibración ensayo 5, tableta 80%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1,02361	1,0239	0,2045	0,2642	0,2839	0,2914	0,2658	0,2229	0,1706	0,1112
1,02361	1,0205	0,206	0,266	0,2859	0,2938	0,269	0,2281	0,1776	0,1205
1,02361	1,0269	0,2068	0,2676	0,2883	0,2965	0,2717	0,2302	0,1793	0,1225
2,04721	2,0479	0,4129	0,5364	0,579	0,6046	0,5672	0,5002	0,4185	0,3256
2,04721	2,0465	0,4167	0,5414	0,585	0,6125	0,579	0,5174	0,4427	0,3599
2,04721	2,0392	0,4183	0,5425	0,5862	0,6127	0,5795	0,5192	0,4466	0,3668
3,07082	3,0672	0,6211	0,8082	0,874	0,9171	0,8678	0,7765	0,6662	0,5434
3,07082	3,071	0,6235	0,8105	0,8759	0,9186	0,8692	0,7785	0,6689	0,5469
3,07082	3,0788	0,6246	0,8112	0,8768	0,9184	0,8679	0,7759	0,6646	0,5418
4,09443	4,0997	0,8254	1,0743	1,1628	1,2258	1,168	1,0547	0,9164	0,7617
4,09443	4,0951	0,8271	1,0757	1,1645	1,2275	1,1704	1,0591	0,9226	0,771
4,09443	4,0938	0,835	1,0817	1,1689	1,2291	1,1726	1,0647	0,9341	0,7906
5,11804	5,1146	1,0211	1,3233	1,4294	1,5062	1,4392	1,3043	1,1367	0,9498
5,11804	5,1103	1,0215	1,3231	1,43	1,5076	1,4415	1,3078	1,1415	0,9567
5,11804	5,1233	1,0291	1,3318	1,4388	1,5181	1,4565	1,3294	1,1715	0,9974
6,14164	6,1418	1,2069	1,5552	1,678	1,7735	1,7081	1,5605	1,3711	1,1572
6,14164	6,1418	1,2079	1,5578	1,6825	1,7803	1,7171	1,5728	1,3851	1,173
6,14164	6,1448	1,2153	1,5637	1,6864	1,7807	1,7184	1,5776	1,396	1,1924



**Tabla 47. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, tableta 80%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2,2295	25	55,74	0,4429	0,5739	0,6181	0,6412	0,5941	0,5131	0,414	0,3018
8	4,6195	25	115,49	0,9173	1,1895	1,2857	1,3509	1,2789	1,1417	0,9721	0,7819
12	1,5215	100	152,15	0,2956	0,3821	0,41	0,4196	0,3802	0,3151	0,2344	0,1442
15	1,6723	100	167,23	0,3242	0,4181	0,4484	0,4582	0,4132	0,3395	0,2489	0,1472
18	1,7671	100	176,71	0,342	0,4408	0,4727	0,4826	0,4354	0,3582	0,2629	0,1559
21	1,8349	100	183,49	0,3501	0,4514	0,4846	0,4957	0,4463	0,3626	0,2616	0,1466
24	1,8293	100	182,93	0,3532	0,4552	0,4882	0,498	0,4473	0,3653	0,2637	0,1484
27	1,8039	100	180,39	0,3471	0,4471	0,4785	0,4876	0,4371	0,3557	0,2546	0,1401
30	1,7585	100	175,85	0,3381	0,4358	0,4674	0,4757	0,4255	0,3443	0,2441	0,1309
35	1,6497	100	164,97	0,3145	0,4049	0,4333	0,4394	0,3908	0,3123	0,2155	0,1062
40	2,8852	50	144,26	0,5663	0,7332	0,7892	0,8167	0,7534	0,6454	0,5128	0,3637
50	4,4963	25	112,41	0,8843	1,1451	1,2362	1,2922	1,2134	1,0689	0,8891	0,6864
75	4,9559	10	49,56	0,9689	1,2531	1,3527	1,4174	1,3379	1,1856	0,9949	0,7777
100	3,5024	5	17,51	0,6864	0,8875	0,9568	0,9944	0,925	0,8024	0,6501	0,4735

Ensayo 6, tableta 80%.

**Tabla 48. Resultados curva de calibración ensayo 6, tableta 80%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0,9967	0,9967	0,2079	0,2705	0,2915	0,3058	0,2873	0,2544	0,2162	0,1735
0,9967	0,9967	0,2082	0,2699	0,2912	0,3046	0,2879	0,2578	0,2212	0,1807
0,9967	0,9967	0,2115	0,2739	0,2957	0,3102	0,2942	0,2649	0,2294	0,1894
1,9933	1,9933	0,4096	0,5322	0,5752	0,6047	0,5753	0,521	0,455	0,3824
1,9933	1,9933	0,41	0,5337	0,5772	0,6083	0,5804	0,5271	0,462	0,3902
1,9933	1,9933	0,4122	0,5362	0,5803	0,6127	0,5882	0,5408	0,4842	0,4224
2,9900	2,9900	0,6153	0,8	0,8662	0,9131	0,8722	0,7947	0,7	0,596
2,9900	2,9900	0,6162	0,801	0,8673	0,9139	0,8731	0,7949	0,6998	0,5945
2,9900	2,9900	0,6163	0,8017	0,8681	0,9164	0,8773	0,7995	0,7046	0,5997
3,9867	3,9867	0,8146	1,0581	1,1482	1,2144	1,1642	1,064	0,9403	0,8031
3,9867	3,9867	0,8148	1,0597	1,148	1,2142	1,1648	1,0662	0,9441	0,8109
3,9867	3,9867	0,8173	1,0632	1,1523	1,2197	1,1752	1,0828	0,9704	0,8474
4,9834	4,9834	1,0059	1,3038	1,4113	1,4938	1,4373	1,3169	1,1673	1,001
4,9834	4,9834	1,0073	1,3054	1,4128	1,4943	1,4362	1,3145	1,1635	0,9966
4,9834	4,9834	1,0093	1,3095	1,4181	1,504	1,4533	1,3419	1,2035	1,0504
5,9800	5,9800	1,1926	1,5386	1,6624	1,7646	1,7125	1,587	1,4254	1,2439
5,9800	5,9800	1,2005	1,5483	1,674	1,7799	1,7298	1,6063	1,4455	1,2658
5,9800	5,9800	1,211	1,5625	1,6907	1,8005	1,7574	1,6425	1,4942	1,3274

**Tabla 49. Resultados del ensayo 6 de simulación cinética, tableta 80%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	1,5896	25	39,74	0,3307	0,4295	0,4646	0,4895	0,4675	0,4254	0,3735	0,3143
8	3,6723	25	91,81	0,7501	0,9768	1,0581	1,1184	1,0723	0,9796	0,8646	0,7372
12	1,236	100	123,60	0,2618	0,3402	0,3684	0,3891	0,3723	0,3398	0,2995	0,254
15	1,4145	100	141,45	0,292	0,3793	0,4095	0,4285	0,404	0,3603	0,3062	0,2448
18	1,5377	100	153,77	0,3186	0,4139	0,4472	0,47	0,4471	0,4042	0,3516	0,2924
21	1,6092	100	160,92	0,3328	0,432	0,4667	0,4902	0,4664	0,4215	0,3663	0,3047
24	1,6322	100	163,22	0,3381	0,4396	0,4751	0,5002	0,477	0,433	0,3784	0,3174
27	1,6502	100	165,02	0,3372	0,4375	0,4722	0,4945	0,4665	0,4159	0,3532	0,2824
30	1,6333	100	163,33	0,3349	0,435	0,4695	0,4912	0,4637	0,4134	0,3516	0,2824
35	1,5831	100	158,31	0,3241	0,4206	0,4538	0,4745	0,4468	0,3974	0,336	0,2677
40	2,9533	50	147,67	0,5997	0,7796	0,8433	0,8873	0,8436	0,7607	0,6597	0,5471
50	4,9787	25	124,47	1,0031	1,3016	1,4087	1,4903	1,4315	1,3068	1,1492	0,9717
75	6,3896	10	63,90	1,2655	1,6284	1,7579	1,8654	1,8099	1,6699	1,4822	1,2643
100	5,0783	5	25,39	1,0222	1,325	1,4345	1,5211	1,4659	1,3441	1,1871	1,0053

**8.1.4 Resultados de los ensayos de simulación cinética para tabletas con 100% de P.A.**

Ensayo 1, tableta 100%

**Tabla 50. Resultados curva de calibración ensayo 1, tableta 100%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0,9736	0,9393	0,2088	0,2728	0,2919	0,3036	0,2818	0,2547	0,2153	0,1735
0,9736	0,9547	0,212	0,2753	0,2958	0,3019	0,2936	0,2713	0,2402	0,2045
0,9736	0,9801	0,2155	0,2681	0,293	0,3042	0,2853	0,2566	0,219	0,1834
1,9472	1,9444	0,4181	0,5364	0,5848	0,6013	0,5739	0,521	0,4466	0,3768
1,9472	1,9558	0,4183	0,5435	0,5805	0,6033	0,5804	0,5289	0,4658	0,4025
1,9472	1,9476	0,4194	0,5386	0,5858	0,5986	0,5674	0,517	0,4456	0,3776
2,9207	2,9637	0,6281	0,8118	0,8708	0,9025	0,8575	0,7776	0,6778	0,5822
2,9207	2,9284	0,6287	0,8081	0,8705	0,9021	0,8512	0,7747	0,6809	0,5796
2,9207	2,9205	0,633	0,8133	0,8824	0,9114	0,8668	0,8002	0,7105	0,6082
3,8943	3,8803	0,8336	1,0744	1,1636	1,2024	1,1472	1,041	0,9199	0,7873
3,8943	3,9029	0,8384	1,0768	1,1558	1,2045	1,1417	1,0472	0,9304	0,7877
3,8943	3,9343	0,8432	1,0897	1,1689	1,218	1,1579	1,0592	0,9396	0,8007
4,8679	4,8590	1,0223	1,3367	1,4194	1,4743	1,3909	1,2942	1,135	0,9768
4,8679	4,8807	1,0268	1,3153	1,4246	1,4699	1,4035	1,2918	1,1292	0,9845
4,8679	4,8586	1,0297	1,3313	1,4332	1,473	1,4087	1,2972	1,1443	0,9873
5,8415	5,8164	1,2263	1,5802	1,6932	1,7662	1,6903	1,5312	1,3496	1,161
5,8415	5,8406	1,2357	1,5879	1,6922	1,7724	1,6903	1,5309	1,3609	1,1629
5,8415	5,8283	1,2396	1,5735	1,7027	1,7759	1,6722	1,5337	1,3606	1,1816

**Tabla 51. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, tableta 100%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	1,5005	25	37,5125	0,319	0,4104	0,4433	0,4554	0,4329	0,396	0,3361	0,2882
6	1,1224	50	56,12	0,237	0,305	0,3231	0,3346	0,3088	0,2775	0,223	0,1766
9	1,6321	50	81,605	0,3455	0,4432	0,4729	0,4876	0,4531	0,4033	0,327	0,2513
12	1,6166	100	161,66	0,4313	0,5543	0,5966	0,6136	0,5671	0,503	0,4244	0,1287
15	2,3083	100	230,83	0,4902	0,6215	0,6686	0,6898	0,6414	0,5686	0,4755	0,3792
18	2,4446	100	244,46	0,5215	0,6668	0,7172	0,7378	0,6758	0,605	0,4987	0,386
21	2,4998	100	249,98	0,5337	0,6889	0,7334	0,764	0,7069	0,6161	0,5162	0,4041
24	2,5466	100	254,66	0,5339	0,6834	0,7392	0,7598	0,71	0,626	0,5052	0,3962
27	2,5021	100	250,21	0,5289	0,6829	0,7295	0,7518	0,7013	0,6171	0,5036	0,3832
30	2,3773	100	237,73	0,5068	0,6508	0,7004	0,7187	0,6622	0,5814	0,4744	0,3618
35	2,3544	100	235,44	0,4912	0,63	0,666	0,6923	0,6344	0,5595	0,4472	0,3333
40	2,1021	100	210,21	0,4401	0,5709	0,6062	0,6245	0,5737	0,4962	0,3913	0,2903
45	1,8448	100	184,48	0,3938	0,5011	0,541	0,5487	0,4967	0,4275	0,3283	0,222
50	3,2059	50	160,295	0,6851	0,8721	0,9461	0,9627	0,8969	0,7888	0,6468	0,4839
60	5,1914	25	129,785	1,0807	1,3749	1,4751	1,5251	1,4438	1,2691	1,0673	0,8655
80	2,8153	25	70,3825	0,5936	0,7594	0,8146	0,8342	0,7727	0,6694	0,5389	0,4001
100	2,7065	10	27,065	0,5737	0,7255	0,7866	0,8076	0,7422	0,6449	0,5195	0,3915

Ensayo 2, tableta100%.

**Tabla 52. Resultados curva de calibración ensayo 2, tableta 100%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1,0044	0,9926	0,2125	0,2765	0,2996	0,3153	0,3006	0,2725	0,2388	0,2004
1,0044	1,0024	0,2126	0,2768	0,2997	0,3159	0,3021	0,2757	0,2438	0,2084
1,0044	1,0156	0,2159	0,281	0,3042	0,3216	0,3102	0,2868	0,2585	0,2279
2,0087	1,9947	0,4166	0,5437	0,5891	0,6224	0,5971	0,5477	0,4882	0,4229
2,0087	2,0103	0,419	0,5455	0,5903	0,6221	0,5936	0,5397	0,4746	0,402
2,0087	2,0176	0,4213	0,5472	0,5917	0,6246	0,5985	0,5468	0,4841	0,4145
3,0131	3,0104	0,6267	0,8168	0,8854	0,9366	0,898	0,8209	0,7276	0,6236
3,0131	3,0242	0,6288	0,8188	0,8873	0,9379	0,8987	0,8212	0,7269	0,6235
3,0131	3,017	0,63	0,8213	0,8905	0,9432	0,9071	0,8341	0,7458	0,6487
4,0175	4,0233	0,8272	1,0781	1,1686	1,2384	1,1896	1,0901	0,9682	0,8323
4,0175	4,0082	0,8294	1,0797	1,1699	1,2391	1,1912	1,0929	0,9729	0,8404
4,0175	4,0184	0,8302	1,0808	1,1712	1,2398	1,1911	1,0902	0,967	0,8303
5,0218	5,0209	1,022	1,328	1,4389	1,5273	1,4752	1,3594	1,2144	1,0523
5,0218	5,0199	1,0224	1,3284	1,4394	1,5283	1,475	1,3585	1,2125	1,0497
5,0218	5,0211	1,0259	1,3312	1,4412	1,5297	1,4768	1,3614	1,2172	1,0561
6,0262	6,03	1,2066	1,5587	1,6858	1,7909	1,7366	1,6032	1,4305	1,2343
6,0262	6,0188	1,2108	1,5629	1,6893	1,7945	1,7404	1,6088	1,439	1,2491
6,0262	6,0298	1,2133	1,5669	1,6949	1,8026	1,7527	1,6255	1,4609	1,2739

**Tabla 53. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, tableta 100%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2,7612	25	69,03	0,5746	0,749	0,8116	0,8594	0,826	0,7594	0,6788	0,5889
8	1,7656	100	176,56	0,3628	0,4715	0,5095	0,534	0,5047	0,4516	0,3867	0,3135
12	2,2688	100	226,88	0,4664	0,6074	0,6565	0,6892	0,6526	0,5857	0,5047	0,414
15	2,5463	100	254,63	0,5239	0,6819	0,738	0,7764	0,7385	0,6674	0,5806	0,4835
18,5	2,6876	100	268,76	0,5544	0,7216	0,781	0,8217	0,781	0,7045	0,6114	0,5076
21	2,8	100	280	0,5724	0,7447	0,8055	0,8472	0,8045	0,7248	0,6271	0,5182
24	2,8236	100	282,36	0,5791	0,7531	0,8148	0,8575	0,8155	0,7372	0,6411	0,5343
27	2,8073	100	280,73	0,575	0,7484	0,8098	0,8523	0,8115	0,734	0,6392	0,5328
30	2,7275	100	272,75	0,553	0,7206	0,78	0,8208	0,7812	0,7063	0,6139	0,5103
35	2,3854	100	238,54	0,4944	0,6427	0,6955	0,7308	0,6944	0,6262	0,5433	0,4497
40	2,1101	100	211,01	0,4297	0,5583	0,6034	0,6324	0,5974	0,5338	0,4555	0,3669
50	2,7741	50	138,705	0,5641	0,7336	0,7931	0,8334	0,7906	0,7114	0,614	0,5045
75	1,7418	25	43,545	0,357	0,4617	0,4982	0,5202	0,4888	0,4331	0,3644	0,2856
100	1,2864	10	12,864	0,2569	0,3322	0,3579	0,3721	0,3474	0,3044	0,2505	0,1878

Ensayo 3, tableta 100%.

**Tabla 54. Resultados curva de calibración ensayo 3, tableta 100%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0,9971	0,9915	0,201	0,2632	0,285	0,3009	0,2874	0,2617	0,2304	0,195
0,9971	0,9953	0,2011	0,2626	0,2839	0,2975	0,2815	0,2528	0,2177	0,1777
0,9971	0,9928	0,2015	0,2627	0,2839	0,2989	0,2845	0,2577	0,2252	0,1878
1,9941	1,9728	0,4002	0,5219	0,5652	0,5953	0,5683	0,517	0,4549	0,3855
1,9941	1,9882	0,4012	0,523	0,5663	0,597	0,5699	0,5186	0,4564	0,3874
1,9941	2,0102	0,4076	0,5306	0,5742	0,6055	0,5791	0,5286	0,4671	0,3988
2,9912	2,978	0,6056	0,7903	0,8564	0,9048	0,8664	0,7912	0,7012	0,6002
2,9912	3,0238	0,6078	0,793	0,8592	0,9089	0,8716	0,7964	0,7056	0,6059
2,9912	3,0119	0,6091	0,7945	0,8612	0,9101	0,8722	0,798	0,708	0,6079
3,9882	3,9924	0,8025	1,0467	1,1348	1,2022	1,1562	1,0611	0,945	0,8161
3,9882	4,03	0,8075	1,0513	1,1399	1,2083	1,1636	1,0703	0,9566	0,8313
3,9882	3,9668	0,8089	1,0542	1,144	1,2151	1,1764	1,0916	0,9897	0,8786
4,9853	4,9161	0,9734	1,2633	1,3678	1,4487	1,3944	1,2783	1,1344	0,9741
4,9853	4,9978	0,9893	1,2849	1,3921	1,4752	1,4202	1,3035	1,1584	0,996
4,9853	4,9856	0,9909	1,2874	1,3941	1,4773	1,423	1,3058	1,1604	0,9975
5,9823	5,9641	1,1766	1,5218	1,6459	1,7469	1,6927	1,5642	1,3986	1,2133
5,9823	5,9862	1,1796	1,524	1,6473	1,7478	1,6917	1,5618	1,3937	1,2042
5,9823	6,0111	1,1832	1,527	1,6506	1,7504	1,6957	1,5638	1,3951	1,2044

**Tabla 55. Resultados del ensayo 3 de simulación**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2,2912	25	57,28	0,4719	0,6165	0,6684	0,7088	0,6838	0,6322	0,5698	0,5002
8	1,5135	100	151,35	0,3	0,3909	0,423	0,4432	0,4193	0,3751	0,3211	0,2598
12	2,0287	100	202,87	0,4039	0,5262	0,569	0,5976	0,5663	0,5084	0,4379	0,3588
15	2,343	100	234,3	0,4644	0,6049	0,6544	0,6873	0,651	0,5844	0,5031	0,4123
18	2,5461	100	254,61	0,5057	0,6591	0,7135	0,7494	0,7108	0,6388	0,5509	0,4521
21	2,6459	100	264,59	0,5263	0,6863	0,7426	0,7807	0,7414	0,6675	0,5769	0,476
24	2,6965	100	269,65	0,5348	0,6967	0,7539	0,7926	0,7525	0,6769	0,5844	0,4803
27	2,6877	100	268,77	0,527	0,6866	0,7436	0,7812	0,7405	0,6644	0,5708	0,4659
30	2,5634	100	256,34	0,5092	0,6635	0,718	0,7536	0,7141	0,6403	0,5504	0,4489
35	2,3713	100	237,13	0,4688	0,6109	0,6611	0,6945	0,6579	0,59	0,507	0,4132
40	2,1054	100	210,54	0,419	0,5454	0,5897	0,6184	0,585	0,5234	0,4489	0,3649
50	3,0928	50	154,64	0,618	0,8052	0,8714	0,9173	0,8719	0,7869	0,6835	0,5667
75	2,2675	25	56,6875	0,451	0,5874	0,6349	0,6664	0,631	0,5656	0,4853	0,3945
100	1,7315	10	17,315	0,3418	0,445	0,4818	0,5069	0,4813	0,4335	0,3742	0,3048

Ensayo 4, tableta 100%.

**Tabla 56. Resultados curva de calibración ensayo 4, tableta 100%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1,0236	1,0239	0,2045	0,2642	0,2839	0,2914	0,2658	0,2229	0,1706	0,1112
1,0236	1,0205	0,206	0,266	0,2859	0,2938	0,269	0,2281	0,1776	0,1205
1,0236	1,0269	0,2068	0,2676	0,2883	0,2965	0,2717	0,2302	0,1793	0,1225
2,0472	2,0479	0,4129	0,5364	0,579	0,6046	0,5672	0,5002	0,4185	0,3256
2,0472	2,0465	0,4167	0,5414	0,585	0,6125	0,579	0,5174	0,4427	0,3599
2,0472	2,0392	0,4183	0,5425	0,5862	0,6127	0,5795	0,5192	0,4466	0,3668
3,0708	3,0672	0,6211	0,8082	0,874	0,9171	0,8678	0,7765	0,6662	0,5434
3,0708	3,071	0,6235	0,8105	0,8759	0,9186	0,8692	0,7785	0,6689	0,5469
3,0708	3,0788	0,6246	0,8112	0,8768	0,9184	0,8679	0,7759	0,6646	0,5418
4,0944	4,0997	0,8254	1,0743	1,1628	1,2258	1,168	1,0547	0,9164	0,7617
4,0944	4,0951	0,8271	1,0757	1,1645	1,2275	1,1704	1,0591	0,9226	0,771
4,0944	4,0938	0,835	1,0817	1,1689	1,2291	1,1726	1,0647	0,9341	0,7906
5,1180	5,1146	1,0211	1,3233	1,4294	1,5062	1,4392	1,3043	1,1367	0,9498
5,1180	5,1103	1,0215	1,3231	1,43	1,5076	1,4415	1,3078	1,1415	0,9567
5,1180	5,1233	1,0291	1,3318	1,4388	1,5181	1,4565	1,3294	1,1715	0,9974
6,1416	6,1418	1,2069	1,5552	1,678	1,7735	1,7081	1,5605	1,3711	1,1572
6,1416	6,1418	1,2079	1,5578	1,6825	1,7803	1,7171	1,5728	1,3851	1,173
6,1416	6,1448	1,2153	1,5637	1,6864	1,7807	1,7184	1,5776	1,396	1,1924

**Tabla 57. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, tableta 100%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2,086	25	52,15	0,4194	0,5446	0,5877	0,6124	0,5723	0,5019	0,4157	0,3187
8	4,6337	25	115,8425	0,9218	1,1963	1,2945	1,3627	1,2963	1,1651	1,0031	0,8216
12	1,5772	100	157,72	0,3129	0,4065	0,4373	0,4517	0,4163	0,356	0,2821	0,1988
15	1,7662	100	176,62	0,3527	0,4575	0,4929	0,5104	0,472	0,4061	0,3263	0,2361
18	1,9125	100	191,25	0,3817	0,4951	0,5333	0,5533	0,5132	0,4437	0,3595	0,2639
21	2,0326	100	203,26	0,4065	0,5267	0,5676	0,5895	0,5482	0,4764	0,3891	0,2914
24	2,0685	100	206,85	0,4118	0,5333	0,5748	0,5968	0,5537	0,4792	0,3879	0,2857
27	2,0651	100	206,51	0,4107	0,5329	0,574	0,5957	0,5525	0,4777	0,3866	0,2845
30	2,0479	100	204,79	0,4045	0,5242	0,5643	0,5845	0,5401	0,4637	0,3701	0,2655
35	1,9385	100	193,85	0,3849	0,4981	0,536	0,5539	0,5099	0,4355	0,3452	0,2439
40	1,7883	100	178,83	0,3556	0,4606	0,4953	0,513	0,4737	0,4069	0,325	0,2335
50	2,8378	50	141,89	0,5645	0,7336	0,7912	0,8257	0,7732	0,6793	0,5642	0,4359
75	3,0281	25	75,7025	0,6078	0,7899	0,8537	0,8946	0,8438	0,7501	0,636	0,5082
100	3,4152	10	34,152	0,691	0,8985	0,9721	1,0235	0,9714	0,8734	0,753	0,616

Ensayo 5, tableta 100%.

**Tabla 58. curva de calibración ensayo 5, tableta 100%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0,9967	0,9996	0,2079	0,2705	0,2915	0,3058	0,2873	0,2544	0,2162	0,1735
0,9967	0,9849	0,2082	0,2699	0,2912	0,3046	0,2879	0,2578	0,2212	0,1807
0,9967	1,0007	0,2115	0,2739	0,2957	0,3102	0,2942	0,2649	0,2294	0,1894
1,9933	1,9922	0,4096	0,5322	0,5752	0,6047	0,5753	0,521	0,455	0,3824
1,9933	1,9881	0,41	0,5337	0,5772	0,6083	0,5804	0,5271	0,462	0,3902
1,9933	1,9803	0,4122	0,5362	0,5803	0,6127	0,5882	0,5408	0,4842	0,4224
2,9900	3,0027	0,6153	0,8	0,8662	0,9131	0,8722	0,7947	0,7	0,596
2,9900	3,0077	0,6162	0,801	0,8673	0,9139	0,8731	0,7949	0,6998	0,5945
2,9900	3,0098	0,6163	0,8017	0,8681	0,9164	0,8773	0,7995	0,7046	0,5997
3,9867	3,9702	0,8146	1,0581	1,1482	1,2144	1,1642	1,064	0,9403	0,8031
3,9867	3,993	0,8148	1,0597	1,148	1,2142	1,1648	1,0662	0,9441	0,8109
3,9867	3,9806	0,8173	1,0632	1,1523	1,2197	1,1752	1,0828	0,9704	0,8474
4,9834	4,9792	1,0059	1,3038	1,4113	1,4938	1,4373	1,3169	1,1673	1,001
4,9834	4,9887	1,0073	1,3054	1,4128	1,4943	1,4362	1,3145	1,1635	0,9966
4,9834	4,9679	1,0093	1,3095	1,4181	1,504	1,4533	1,3419	1,2035	1,0504
5,9800	5,96	1,1926	1,5386	1,6624	1,7646	1,7125	1,587	1,4254	1,2439
5,9800	5,9859	1,2005	1,5483	1,674	1,7799	1,7298	1,6063	1,4455	1,2658
5,9800	5,9986	1,211	1,5625	1,6907	1,8005	1,7574	1,6425	1,4942	1,3274

**Tabla 59. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, tableta 100%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2,291	25	57,275	0,4637	0,6013	0,6492	0,68	0,6429	0,575	0,4921	0,3984
8	5,1798	25	129,495	1,0346	1,3394	1,4477	1,5296	1,4665	1,3346	1,1687	0,9814
12	1,7787	100	177,87	0,3609	0,4674	0,5042	0,5265	0,4942	0,4377	0,3689	0,2917
15	2,0523	100	205,23	0,4083	0,5281	0,5686	0,5894	0,5465	0,473	0,3835	0,2821
18	2,2179	100	221,79	0,4378	0,5653	0,6084	0,63	0,5821	0,5012	0,4018	0,2889
21	2,2933	100	229,33	0,4529	0,5846	0,6291	0,6514	0,6029	0,5201	0,4192	0,3056
24	2,3021	100	230,21	0,4553	0,5884	0,6334	0,6561	0,6077	0,5245	0,4227	0,3074
27	2,2682	100	226,82	0,4479	0,5791	0,6232	0,6451	0,5961	0,513	0,4114	0,2966
30	2,2112	100	221,12	0,4363	0,5638	0,6067	0,6276	0,5787	0,4962	0,3951	0,2812
35	2,101	100	210,1	0,415	0,5359	0,5766	0,5955	0,5482	0,4688	0,371	0,2604
40	1,9585	100	195,85	0,3862	0,4985	0,5361	0,5521	0,5057	0,4287	0,3335	0,2251
50	3,1515	50	157,575	0,6236	0,8074	0,8705	0,9066	0,8461	0,7397	0,6096	0,4639
75	2,9509	25	73,7725	0,5857	0,758	0,8174	0,8518	0,7957	0,6978	0,5766	0,441
100	2,7486	10	27,486	0,543	0,7016	0,7557	0,7857	0,7326	0,6403	0,526	0,3955

Ensayo 6, tableta 100%.

**Tabla 60. Resultados curva de calibración ensayo 6, tableta 100%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0,9967	0,9941	0,206	0,2668	0,2874	0,2983	0,2779	0,2427	0,1991	0,1492
0,9967	0,9809	0,2062	0,2666	0,2871	0,2979	0,2778	0,2445	0,2022	0,153
0,9967	1,0278	0,2082	0,2696	0,2908	0,3038	0,2872	0,2571	0,2186	0,1729
1,9933	1,9779	0,4093	0,5312	0,5735	0,5989	0,5649	0,5053	0,4331	0,3512
1,9933	1,9848	0,4131	0,5359	0,5788	0,6068	0,576	0,5199	0,4516	0,3752
1,9933	1,9856	0,4178	0,5402	0,5829	0,6106	0,5794	0,5235	0,4552	0,3777
2,9900	2,9787	0,6188	0,804	0,8704	0,9158	0,8735	0,7944	0,6975	0,5902
2,9900	3,0008	0,6224	0,8069	0,8721	0,9165	0,8736	0,7934	0,6955	0,5862
2,9900	3,0003	0,6231	0,8072	0,8725	0,9157	0,8709	0,788	0,687	0,5739
3,9867	3,996	0,8225	1,0667	1,1532	1,2153	1,1616	1,0571	0,9279	0,7851
3,9867	3,9923	0,8271	1,0721	1,1596	1,223	1,1713	1,0705	0,9463	0,8084
3,9867	3,9971	0,8288	1,0752	1,1639	1,2297	1,1821	1,0872	0,9706	0,8415
4,9834	4,9627	1,0111	1,3102	1,4177	1,4991	1,4439	1,329	1,1846	1,0229
4,9834	4,9713	1,0144	1,3124	1,4189	1,4977	1,4371	1,3132	1,1581	0,9847
4,9834	5,0031	1,0178	1,3165	1,423	1,5008	1,4401	1,3168	1,1613	0,987
5,9800	5,9776	1,1965	1,5419	1,6653	1,7626	1,7067	1,5754	1,4065	1,2167
5,9800	5,9799	1,1976	1,5426	1,6659	1,7606	1,7001	1,5633	1,385	1,1846
5,9800	5,9796	1,2021	1,5473	1,6694	1,7644	1,7023	1,5641	1,385	1,182

**Tabla 61. Resultados del ensayo 6 de simulación cinética, tableta 100%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	1,8798	25	0,3904	0,5036	0,5426	0,5616	0,521	0,4522	0,3679	0,2715	0,3904
8	4,5836	25	0,9327	1,2054	1,3012	1,3655	1,2991	1,1717	1,0141	0,8366	0,9327
12	1,5798	100	0,3244	0,4194	0,4503	0,4637	0,4268	0,3665	0,2922	0,2072	0,3244
15	1,7934	100	0,3731	0,4817	0,5179	0,5341	0,4923	0,4236	0,3385	0,2422	0,3731
18	1,9558	100	0,4074	0,525	0,564	0,5795	0,5303	0,4502	0,3512	0,2392	0,4074
21	2,1135	100	0,4369	0,5623	0,6032	0,6202	0,5684	0,4835	0,3784	0,2585	0,4369
24	2,1837	100	0,4495	0,5792	0,622	0,6403	0,5873	0,4992	0,3908	0,2676	0,4495
27	2,1791	100	0,4533	0,5835	0,6266	0,6437	0,5897	0,5014	0,3928	0,2699	0,4533
30	2,2095	100	0,454	0,5849	0,6278	0,6455	0,5921	0,5037	0,3946	0,2711	0,454
35	2,1536	100	0,4374	0,5645	0,6056	0,6207	0,567	0,4797	0,3715	0,2485	0,4374
40	2,0143	100	0,4125	0,5304	0,5687	0,5829	0,5318	0,4475	0,3432	0,2245	0,4125
50	3,3248	50	0,6831	0,881	0,9483	0,984	0,9171	0,8007	0,6575	0,4964	0,6831
75	3,4736	25	0,7138	0,9217	0,9928	1,0314	0,9619	0,8421	0,6942	0,5263	0,7138
100	3,492	10	0,7153	0,9225	0,9934	1,0326	0,9643	0,8459	0,6985	0,5297	0,7153

### 8.1.5 Resultados de los ensayos de simulación cinética para tabletas con 120% de P.A.

Ensayo 1, tableta 120%

**Tabla 62. Resultados curva de calibración ensayo 1, tableta 120%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0,9697	0,9599	0,2067	0,261	0,2843	0,2945	0,2633	0,2401	0,1943	0,1543
0,9697	0,9583	0,2109	0,2694	0,2929	0,2938	0,2755	0,2517	0,211	0,1782
0,9697	0,977	0,2113	0,2657	0,283	0,2859	0,2799	0,2461	0,2113	0,1692
1,9395	1,9332	0,4171	0,528	0,574	0,5861	0,5526	0,4909	0,4119	0,3368
1,9395	1,9576	0,4188	0,5328	0,5713	0,589	0,5539	0,5025	0,4284	0,3605
1,9395	1,9418	0,4194	0,5359	0,5742	0,5846	0,5605	0,4977	0,4332	0,3514
2,9092	2,8909	0,6188	0,7959	0,8522	0,8772	0,8372	0,7558	0,6541	0,5471
2,9092	2,9228	0,6251	0,8001	0,8595	0,8882	0,8341	0,7582	0,6512	0,55
2,9092	2,9061	0,6269	0,8037	0,8679	0,9048	0,8528	0,7769	0,6793	0,5824
3,8789	3,8804	0,8317	1,0716	1,1516	1,2039	1,1318	1,0249	0,8917	0,7484
3,8789	3,8715	0,8348	1,0729	1,1519	1,1955	1,1468	1,0302	0,9003	0,7694
3,8789	3,8931	0,8408	1,0805	1,1634	1,2107	1,1513	1,0568	0,9406	0,824
4,8487	4,8483	1,0302	1,3255	1,4143	1,4724	1,3969	1,2779	1,104	0,9554
4,8487	4,8582	1,0384	1,3281	1,4304	1,4861	1,4011	1,2779	1,1137	0,9547
4,8487	4,8621	1,0394	1,328	1,4213	1,4873	1,4196	1,292	1,1511	0,9914
5,8184	5,8211	1,2304	1,5591	1,6924	1,7344	1,6788	1,5344	1,3527	1,1456
5,8184	5,7914	1,2355	1,5764	1,6914	1,7641	1,6767	1,5372	1,3675	1,1863
5,8184	5,8194	1,244	1,5983	1,7266	1,7558	1,6812	1,5348	1,3553	1,1409



**Tabla 63. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, tableta 120%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	3,7521	25	93,8025	0,801	1,0236	1,0912	1,1306	1,0729	0,9479	0,8092	0,6622
6	1,6845	100	168,45	0,3593	0,4522	0,4794	0,4863	0,4493	0,3761	0,3009	0,2081
9	2,3086	100	230,86	0,4853	0,6206	0,667	0,6753	0,6225	0,5517	0,4433	0,3297
12	2,8264	100	282,64	0,6062	0,7795	0,8405	0,8546	0,7949	0,6945	0,5723	0,4365
15	3,3271	100	332,71	0,7074	0,9024	0,9707	0,9992	0,9362	0,8149	0,6719	0,5167
18	3,5563	100	355,63	0,7586	0,9773	1,0543	1,0749	0,9929	0,8757	0,7202	0,5531
21	3,7053	100	370,53	0,7943	1,019	1,0944	1,1289	1,0394	0,9042	0,7526	0,5746
24	3,7223	100	372,23	0,7989	1,0222	1,1078	1,1218	1,0425	0,9053	0,7442	0,5651
27	3,6597	100	365,97	0,7702	0,9915	1,0435	1,0812	1,0062	0,8729	0,7079	0,5372
30	3,3925	100	339,25	0,7202	0,9136	0,979	1,0042	0,9283	0,7942	0,6451	0,4732
35	2,8898	100	288,98	0,607	0,7737	0,8336	0,842	0,7741	0,6592	0,5119	0,3451
40	2,3589	100	235,89	0,4941	0,6235	0,6683	0,6772	0,6143	0,5075	0,3746	0,2313
45	3,8382	50	191,91	0,8	1,0191	1,0858	1,1239	1,0238	0,8966	0,719	0,5284
50	2,9082	50	145,41	0,6161	0,7882	0,8542	0,8587	0,7876	0,6607	0,5082	0,3289
60	3,592	25	89,8	0,7664	0,9812	1,0617	1,0777	0,9875	0,8538	0,6891	0,5032
80	3,3398	10	33,398	0,6974	0,8895	0,9532	0,9774	0,8811	0,7619	0,596	0,4112
100	2,3914	5	11,957	0,5006	0,6292	0,668	0,6798	0,6181	0,5078	0,3892	0,2378

Ensayo 2, tableta 120%.

**Tabla 64. Resultados curva de calibración ensayo 2, tableta 120%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0,9736	0,936	0,2037	0,2617	0,2749	0,2789	0,258	0,2228	0,1714	0,1252
0,9736	0,9684	0,2055	0,259	0,2817	0,2819	0,261	0,2177	0,1622	0,1042
0,9736	0,9826	0,2088	0,2677	0,288	0,2919	0,2792	0,2444	0,2023	0,1595
1,9472	1,9231	0,41	0,526	0,5679	0,5782	0,5382	0,4758	0,391	0,2979
1,9472	1,9392	0,4146	0,5369	0,5701	0,5924	0,5615	0,4999	0,4361	0,3657
1,9472	1,9588	0,4184	0,529	0,5716	0,5791	0,5396	0,485	0,3944	0,3153
2,9207	2,929	0,6206	0,7939	0,8593	0,8863	0,8284	0,7437	0,6432	0,5302
2,9207	2,9365	0,6236	0,7977	0,8596	0,8841	0,8357	0,753	0,641	0,5298
2,9207	2,9469	0,6316	0,8121	0,8729	0,8998	0,8477	0,7711	0,6693	0,5753
3,8943	3,9143	0,8304	1,0724	1,1411	1,1957	1,1145	1,0067	0,867	0,7112
3,8943	3,9393	0,8338	1,0656	1,1455	1,1792	1,1397	1,0243	0,8691	0,7257
3,8943	3,923	0,8362	1,0684	1,1523	1,1872	1,1223	1,0177	0,896	0,774
4,8679	4,8202	1,0224	1,3103	1,4164	1,4602	1,3802	1,262	1,1083	0,9457
4,8679	4,8544	1,0267	1,3134	1,414	1,4556	1,4052	1,2593	1,1139	0,9453
4,8679	4,8515	1,0274	1,323	1,4093	1,4669	1,4068	1,2721	1,1042	0,9301
5,8415	5,8456	1,2254	1,5628	1,6866	1,7549	1,6852	1,5112	1,3334	1,1308
5,8415	5,8118	1,2293	1,5682	1,6827	1,7535	1,6632	1,5141	1,307	1,121
5,8415	5,8548	1,2347	1,5869	1,6955	1,7667	1,6515	1,5196	1,3497	1,1329

**Tabla 65. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, tableta 120%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	4,1287	25	103,2175	0,8718	1,1228	1,2086	1,2541	1,1765	1,0736	0,9376	0,7777
6	1,7308	100	173,08	0,3771	0,482	0,5104	0,519	0,4673	0,3943	0,2909	0,1881
9	2,3672	100	236,72	0,5065	0,6413	0,6913	0,7122	0,646	0,5449	0,4153	0,288
12	2,684	100	268,4	0,5773	0,7353	0,7925	0,8131	0,7483	0,6303	0,4799	0,3361
15	2,9524	100	295,24	0,6339	0,8112	0,8665	0,891	0,8152	0,6943	0,5476	0,3845
18	3,0432	100	304,32	0,6574	0,846	0,9004	0,9269	0,8461	0,7141	0,5474	0,3688
21	3,112	100	311,2	0,6702	0,8566	0,9148	0,9406	0,8433	0,7081	0,5558	0,3708
24	3,1206	100	312,06	0,6657	0,8376	0,8925	0,9226	0,8318	0,6913	0,5244	0,3434
27	3,0211	100	302,11	0,6493	0,8224	0,8743	0,8933	0,8012	0,6724	0,5078	0,3203
30	2,779	100	277,9	0,606	0,772	0,821	0,8263	0,7428	0,627	0,4516	0,2725
35	2,5713	100	257,13	0,5509	0,6932	0,7394	0,7538	0,6676	0,5492	0,3896	0,2127
40	2,1652	100	216,52	0,4831	0,6172	0,6528	0,6457	0,5701	0,4522	0,3082	0,1456
45	3,8869	50	194,345	0,8429	1,0758	1,1511	1,1772	1,0757	0,9079	0,7053	0,4964
50	3,344	50	167,2	0,7227	0,9123	0,9761	0,9884	0,888	0,7524	0,5587	0,3601
60	4,5947	25	114,8675	0,9784	1,2338	1,3269	1,3554	1,264	1,0642	0,8393	0,593
80	4,605	10	46,05	0,9949	1,2749	1,3649	1,4027	1,2853	1,0919	0,8676	0,6239
100	3,2809	5	16,4045	0,713	0,9042	0,9717	0,985	0,901	0,7264	0,5355	0,3335

Ensayo 3, tableta 120%.

**Tabla 66. Resultados curva de calibración ensayo 3, tableta 120%.**

Conc. Teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1,0155	1,0199	0,1993	0,2573	0,2764	0,2827	0,2546	0,2085	0,1518	0,0874
1,0155	1,0274	0,2071	0,2656	0,2846	0,291	0,2635	0,2183	0,1624	0,0995
1,0155	1,018	0,2109	0,2703	0,2897	0,2972	0,2711	0,2286	0,176	0,1177
2,0311	2,0087	0,4023	0,5222	0,5635	0,5879	0,5468	0,4766	0,3908	0,2943
2,0311	2,0188	0,4043	0,5252	0,5673	0,5914	0,5527	0,4851	0,402	0,3086
2,0311	2,0271	0,4055	0,5284	0,5715	0,5984	0,5642	0,5017	0,4264	0,3427
3,0466	3,0442	0,6083	0,7914	0,8563	0,8977	0,8463	0,7521	0,6372	0,5088
3,0466	3,0587	0,61	0,7938	0,8582	0,9	0,8499	0,758	0,6451	0,5191
3,0466	3,0507	0,6143	0,7985	0,8629	0,9036	0,8535	0,7608	0,6484	0,5231
4,0621	4,0584	0,8098	1,0531	1,14	1,2009	1,1406	1,0259	0,8848	0,7277
4,0621	4,0629	0,8128	1,0581	1,1461	1,2084	1,1523	1,0434	0,9094	0,7605
4,0621	4,0783	0,817	1,0624	1,151	1,2138	1,1567	1,0452	0,9086	0,7572
5,0776	5,0738	0,9992	1,2982	1,4059	1,486	1,4235	1,2934	1,1327	0,9516
5,0776	5,0724	1,0026	1,3009	1,4078	1,4861	1,42	1,2866	1,1201	0,9325
5,0776	5,0817	1,0053	1,3036	1,4105	1,4888	1,4222	1,2872	1,1187	0,9304
6,0932	6,091	1,182	1,5263	1,6487	1,7432	1,6773	1,5299	1,3393	1,1234
6,0932	6,1141	1,1873	1,5326	1,655	1,7514	1,6858	1,5397	1,351	1,1353
6,0932	6,0722	1,1875	1,5326	1,6554	1,7509	1,6873	1,5433	1,358	1,1486

**Tabla 67. del ensayo 3 de simulación cinética, tableta 120%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2,7456	25	68,64	0,5388	0,7002	0,7567	0,7911	0,7432	0,6555	0,5469	0,424
8	1,745	100	174,5	0,3445	0,4463	0,4813	0,4989	0,4614	0,3972	0,3175	0,2265
12	2,3728	100	237,28	0,4659	0,6052	0,6533	0,6801	0,6338	0,5518	0,4504	0,3358
15	2,6929	100	269,29	0,5285	0,6874	0,7429	0,775	0,7248	0,6346	0,5232	0,3976
18	2,9332	100	293,32	0,5803	0,7542	0,8153	0,853	0,8016	0,7082	0,593	0,463
21	3,0815	100	308,15	0,6073	0,79	0,8546	0,8953	0,8426	0,7456	0,6264	0,492
24	3,1512	100	315,12	0,6192	0,8058	0,8713	0,9122	0,8569	0,7569	0,6326	0,4928
27	3,1701	100	317,01	0,6207	0,8079	0,8739	0,9147	0,8592	0,7576	0,6323	0,4907
30	3,1166	100	311,66	0,613	0,7977	0,8629	0,9032	0,8489	0,7492	0,627	0,4889
35	2,9779	100	297,79	0,5853	0,7618	0,8231	0,8601	0,806	0,7086	0,5887	0,4537
40	2,7194	100	271,94	0,5321	0,6923	0,7482	0,7809	0,7303	0,6395	0,527	0,4003
50	3,9133	50	195,665	0,7718	1,0031	1,0852	1,1408	1,0787	0,962	0,8171	0,6553
75	2,8706	10	28,706	0,5619	0,7307	0,79	0,826	0,7751	0,6827	0,5678	0,4377
100	2,4018	5	12,009	0,4611	0,5974	0,6453	0,6757	0,6345	0,559	0,4625	0,3511

Ensayo 4, tableta 120%.

**Tabla 68. Resultados curva de calibración ensayo 4, tableta 120%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1,0005	0,9933	0,2115	0,2752	0,2976	0,3128	0,2972	0,2688	0,2345	0,1961
1,0005	1,0036	0,2142	0,2774	0,2993	0,3144	0,299	0,2708	0,2371	0,1997
1,0005	1,0027	0,2143	0,2779	0,3003	0,3158	0,3013	0,274	0,2415	0,2056
2,0010	1,9908	0,4164	0,5418	0,5864	0,6182	0,5911	0,5391	0,4772	0,4095
2,0010	2,008	0,4169	0,5425	0,587	0,6198	0,5958	0,5481	0,4912	0,4294
2,0010	1,9952	0,4178	0,5432	0,5883	0,6203	0,5936	0,542	0,48	0,4117
3,0016	2,9977	0,6226	0,8106	0,8781	0,9279	0,889	0,8124	0,7207	0,6203
3,0016	3,0104	0,6247	0,813	0,8808	0,9308	0,8927	0,8169	0,7258	0,6265
3,0016	3,0128	0,6259	0,8141	0,8819	0,9318	0,8929	0,8166	0,7243	0,6234
4,0021	4,0006	0,824	1,0711	1,1599	1,2267	1,1798	1,0855	0,9706	0,8459
4,0021	4,0068	0,8247	1,0733	1,1632	1,2323	1,1852	1,0882	0,9699	0,8403
4,0021	4,0093	0,8255	1,0751	1,1661	1,2364	1,1908	1,0947	0,9782	0,8484
5,0026	4,9906	1,0166	1,3187	1,4273	1,5123	1,459	1,3438	1,2017	1,0447
5,0026	5,0005	1,0172	1,3193	1,4278	1,5123	1,4559	1,3368	1,1878	1,0229
5,0026	4,9949	1,0175	1,3203	1,43	1,5169	1,4651	1,3513	1,2098	1,0531
6,0031	6,0066	1,1997	1,5489	1,6741	1,7757	1,7203	1,5874	1,4162	1,2239
6,0031	5,999	1,2005	1,5502	1,6762	1,7803	1,7274	1,5971	1,4295	1,2419
6,0031	6,0101	1,2026	1,5512	1,6756	1,7777	1,7234	1,5938	1,4272	1,2404

**Tabla 69. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, tableta 120%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2,6964	25	67,41	0,5626	0,7302	0,7904	0,8344	0,7996	0,7316	0,6506	0,5594
8	1,5022	100	150,22	0,3174	0,4098	0,4407	0,4536	0,4147	0,3505	0,273	0,1848
12	1,924	100	192,4	0,4052	0,523	0,5638	0,5845	0,5413	0,4672	0,377	0,2749
15	2,1272	100	212,72	0,4452	0,5752	0,6201	0,6441	0,5987	0,5208	0,4254	0,3181
18	2,2785	100	227,85	0,4721	0,6104	0,6575	0,6828	0,6356	0,5542	0,4545	0,3427
21	2,3312	100	233,12	0,4846	0,6265	0,675	0,7011	0,652	0,5672	0,4639	0,3474
24	2,369	100	236,9	0,4921	0,6357	0,6848	0,7117	0,6623	0,5766	0,472	0,3536
27	2,3784	100	237,84	0,4929	0,6371	0,6863	0,7127	0,6622	0,5755	0,4687	0,3488
30	2,3623	100	236,23	0,4908	0,6341	0,683	0,7094	0,6597	0,5741	0,4693	0,3518
35	2,2592	100	225,92	0,4737	0,6112	0,6587	0,6836	0,6342	0,5492	0,4452	0,3291
40	2,1537	100	215,37	0,4487	0,5798	0,6244	0,6486	0,6035	0,5253	0,4303	0,3245
50	3,5206	50	176,03	0,7258	0,9408	1,0165	1,0636	1,0014	0,8878	0,7482	0,5925
75	3,5153	25	87,8825	0,7193	0,9331	1,0082	1,0576	1,0006	0,8943	0,7635	0,6144
100	3,5549	10	35,549	0,7287	0,9444	1,0207	1,0706	1,0132	0,9059	0,7731	0,6223

Ensayo 5, tableta 120%.

**Tabla 70. Resultados curva de calibración ensayo 5, tableta 120%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1,0005	0,9972	0,2083	0,273	0,2969	0,315	0,3042	0,2812	0,2532	0,2215
1,0005	0,9962	0,2103	0,2749	0,2983	0,3163	0,3067	0,2855	0,2596	0,2309
1,0005	1,0119	0,2121	0,2774	0,301	0,3201	0,3109	0,2908	0,266	0,2383
2,0010	2,0003	0,4107	0,5366	0,5818	0,6163	0,5943	0,5483	0,4926	0,4303
2,0010	1,9974	0,4107	0,5365	0,5815	0,6162	0,5943	0,5488	0,4936	0,4328
2,0010	1,9888	0,4147	0,5425	0,5892	0,6283	0,6137	0,5786	0,5365	0,491
3,0016	3,0052	0,6115	0,7977	0,8649	0,9157	0,8819	0,8121	0,7278	0,6337
3,0016	3,0042	0,6133	0,8007	0,8685	0,9206	0,8866	0,8169	0,7321	0,6396
3,0016	3,0144	0,615	0,8024	0,87	0,9216	0,8878	0,8181	0,7334	0,6401
4,0021	3,9974	0,811	1,058	1,1478	1,2175	1,1748	1,0832	0,9711	0,8471
4,0021	4,0039	0,8132	1,0615	1,1516	1,2229	1,1818	1,0932	0,9845	0,8636
4,0021	4,0049	0,8149	1,0628	1,1528	1,2253	1,1878	1,1055	1,0059	0,8965
5,0026	5,0006	1,0022	1,3018	1,4107	1,4974	1,4482	1,3376	1,1992	1,0455
5,0026	4,9952	1,004	1,3054	1,4146	1,5025	1,4538	1,3447	1,2072	1,0536
5,0026	5,0029	1,0063	1,3087	1,4184	1,5093	1,4669	1,3653	1,2387	1,0982
6,0031	6,0012	1,1836	1,5308	1,6558	1,7606	1,7104	1,5858	1,4255	1,2442
6,0031	5,9946	1,1876	1,5348	1,6602	1,7665	1,7209	1,6041	1,4536	1,2841
6,0031	6,0163	1,1955	1,5464	1,674	1,7842	1,7428	1,6296	1,4824	1,3167

**Tabla 71. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, tableta 120%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2,5886	25	64,715	0,5221	0,6795	0,7345	0,7716	0,733	0,66	0,5706	0,4692
8	1,4968	100	149,68	0,3054	0,3973	0,429	0,4478	0,4214	0,3737	0,315	0,2481
12	2,0031	100	200,31	0,401	0,5205	0,5614	0,5845	0,5461	0,4788	0,3956	0,2998
15	2,2673	100	226,73	0,4519	0,5862	0,6326	0,6596	0,6174	0,5433	0,4527	0,3502
18	2,3813	100	238,13	0,4799	0,6239	0,6738	0,7034	0,6595	0,5826	0,488	0,3811
21	2,444	100	244,4	0,4949	0,6432	0,6944	0,7241	0,6792	0,5993	0,501	0,3903
24	2,4869	100	248,69	0,5006	0,6505	0,7015	0,7308	0,6847	0,6024	0,5017	0,3875
27	2,5201	100	252,01	0,504	0,6531	0,7047	0,7343	0,6881	0,6057	0,5044	0,3899
30	2,4543	100	245,43	0,4939	0,6415	0,6923	0,7218	0,6763	0,5958	0,4969	0,3853
35	2,3568	100	235,68	0,4715	0,6123	0,6604	0,6878	0,6425	0,5627	0,4647	0,354
40	2,2193	100	221,93	0,4501	0,5851	0,6319	0,6594	0,6199	0,5488	0,4615	0,3626
50	3,7792	50	188,96	0,757	0,9839	1,0635	1,1169	1,0588	0,9497	0,8151	0,6641
75	3,5165	25	87,9125	0,707	0,9187	0,9936	1,0431	0,9893	0,8878	0,7624	0,6212
100	3,4376	10	34,376	0,6859	0,8913	0,9639	1,0136	0,9628	0,8664	0,7471	0,6111

Ensayo 6, tableta 120%.

**Tabla 72. Resultados curva de calibración ensayo 6, tableta 120%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1,0198	1,0208	0,2173	0,2844	0,3089	0,3282	0,3167	0,292	0,2608	0,2242
1,0198	1,024	0,2186	0,286	0,3106	0,331	0,3214	0,2992	0,2706	0,2374
1,0198	1,0246	0,2188	0,2866	0,3115	0,3319	0,3218	0,2989	0,2703	0,2374
2,0395	2,028	0,4241	0,5545	0,6022	0,6395	0,616	0,5669	0,506	0,438
2,0395	2,0387	0,4267	0,5596	0,6064	0,6425	0,6186	0,5697	0,5097	0,4421
2,0395	2,0305	0,4294	0,5628	0,6124	0,6549	0,6386	0,599	0,5516	0,4986
3,0593	3,0639	0,6351	0,8312	0,9028	0,9603	0,9264	0,8526	0,7617	0,66
3,0593	3,0662	0,6363	0,8328	0,9049	0,9633	0,9299	0,8583	0,7706	0,673
3,0593	3,0541	0,6366	0,8329	0,9053	0,9641	0,9323	0,8614	0,7741	0,6771
4,0790	4,0803	0,8383	1,096	1,1901	1,2684	1,2271	1,1333	1,0168	0,8871
4,0790	4,0869	0,845	1,1039	1,1996	1,2805	1,2446	1,1585	1,0531	0,9366
4,0790	4,0847	0,8457	1,1057	1,202	1,2848	1,2489	1,1628	1,0556	0,937
5,0988	5,0977	1,0337	1,3462	1,4609	1,5585	1,5118	1,3986	1,2551	1,0916
5,0988	5,0915	1,035	1,3496	1,4646	1,5654	1,5247	1,4192	1,2867	1,138
5,0988	5,0942	1,0357	1,3484	1,4632	1,5598	1,5136	1,4004	1,2577	1,0966
6,1186	6,1252	1,2191	1,5788	1,7092	1,824	1,7789	1,6531	1,4882	1,2984
6,1186	6,113	1,2197	1,5794	1,7103	1,8264	1,782	1,6591	1,4963	1,31
6,1186	6,1206	1,2237	1,5837	1,7149	1,8314	1,7908	1,672	1,5155	1,3363

**Tabla 73. Resultados del ensayo 6 de simulación cinética, tableta 120%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
3	2,812	25	70,3	0,5608	0,73	0,7898	0,8332	0,7929	0,7147	0,6187	0,5094
8	1,6554	100	165,54	0,3267	0,4233	0,4575	0,4804	0,4537	0,4043	0,3437	0,274
12	2,1568	100	215,68	0,4184	0,5416	0,584	0,6083	0,5657	0,4906	0,3977	0,292
15	2,3538	100	235,38	0,4696	0,6107	0,6597	0,6879	0,6413	0,559	0,4569	0,3409
18	2,5266	100	252,66	0,4977	0,646	0,6976	0,7284	0,6803	0,5948	0,4892	0,3695
21	2,5788	100	257,88	0,513	0,6666	0,7203	0,7521	0,7035	0,616	0,5083	0,386
24	2,5851	100	258,51	0,5152	0,6692	0,7231	0,7554	0,7072	0,6203	0,5123	0,3896
27	2,5539	100	255,39	0,5075	0,6587	0,7121	0,7436	0,6953	0,6081	0,5008	0,3794
30	2,5101	100	251,01	0,4926	0,6388	0,6898	0,7199	0,6718	0,5859	0,48	0,3596
35	2,3515	100	235,15	0,4609	0,5979	0,645	0,6723	0,6264	0,5453	0,4449	0,3307
40	2,1998	100	219,98	0,427	0,5525	0,5957	0,6196	0,5758	0,4988	0,4044	0,2964
50	3,4702	50	173,51	0,6883	0,8946	0,9678	1,0172	0,9609	0,8554	0,7257	0,5782
75	3,5977	25	89,9425	0,713	0,9265	1,0023	1,0529	0,9936	0,8818	0,7439	0,5868
100	3,5133	10	35,133	0,6949	0,9014	0,975	1,024	0,9671	0,8595	0,7265	0,5741

## 8.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética (Materia prima de Naproxeno sódico)

### 8.2.1 Resultados de los ensayos de simulación cinética para MP con 40% de P.A.

**Tabla 74. Resultados curva de calibración ensayo 1, MP 40%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0,9928	0,9845	0,2161	0,282	0,3059	0,3254	0,315	0,2919	0,2645	0,233
0,9928	0,9829	0,2179	0,2836	0,3074	0,327	0,3178	0,2963	0,2708	0,242
0,9928	1,0189	0,2321	0,2987	0,3233	0,3436	0,3347	0,3146	0,2902	0,2613
1,9856	1,9685	0,4191	0,5462	0,5922	0,6286	0,6067	0,5604	0,5053	0,4437
1,9856	1,9922	0,4257	0,5548	0,6013	0,6396	0,6198	0,5761	0,5233	0,4652
1,9856	1,9784	0,4279	0,5571	0,6043	0,6442	0,6273	0,5883	0,5422	0,4909
2,9785	2,9730	0,6223	0,8129	0,882	0,9377	0,905	0,8356	0,7514	0,6583
2,9785	2,9815	0,6283	0,8199	0,8896	0,9459	0,9142	0,8452	0,7626	0,6718
2,9785	2,9765	0,6323	0,8255	0,8962	0,9556	0,9279	0,865	0,7897	0,7073
3,9713	3,9979	0,8267	1,078	1,1697	1,2445	1,2035	1,1119	1,0002	0,8756
3,9713	3,9842	0,827	1,0793	1,1705	1,2465	1,2066	1,1171	1,0079	0,8874
3,9713	3,9680	0,8347	1,0859	1,1781	1,2537	1,2155	1,1295	1,0251	0,9097
4,9641	4,9685	1,0139	1,3195	1,4296	1,522	1,4737	1,3615	1,221	1,0638
4,9641	4,9447	1,0205	1,3257	1,4369	1,5304	1,485	1,3779	1,2449	1,0955
4,9641	4,9547	1,0231	1,3298	1,4418	1,537	1,4928	1,3867	1,2547	1,1066
5,9569	5,9447	1,2001	1,5527	1,68	1,7895	1,741	1,6156	1,4522	1,2673
5,9569	5,9688	1,2086	1,563	1,6913	1,804	1,7604	1,6404	1,4845	1,3079
5,9569	5,9599	1,2124	1,566	1,6943	1,8055	1,7604	1,6404	1,4852	1,3085

**Tabla 75. Resultados del ensayo 1 de simulación cinética, MP 40%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
2	2,2191	25	55,4775	0,4409	0,5741	0,6198	0,6501	0,6124	0,5429	0,457	0,3574
4	3,8688	25	96,72	0,778	1,0139	1,0975	1,1597	1,1055	0,9978	0,8641	0,7122
6	4,9259	25	123,1475	0,9928	1,2898	1,396	1,4778	1,4142	1,2807	1,1127	0,9224
8	5,6673	25	141,6825	1,1212	1,4527	1,57	1,6617	1,5924	1,4421	1,2503	1,0298
10	6,0051	25	150,1275	1,1867	1,5341	1,657	1,7551	1,6859	1,5296	1,3274	1,0952
12	6,2051	25	155,1275	1,2155	1,569	1,6934	1,7941	1,7275	1,5709	1,3671	1,1318
15	6,064	25	151,6	1,1936	1,5422	1,6661	1,7645	1,6958	1,5395	1,3359	1,1013
20	5,5234	25	138,085	1,0962	1,4214	1,537	1,6269	1,5578	1,4093	1,2196	1,0023
25	4,7624	25	119,06	0,9496	1,2346	1,3364	1,412	1,3462	1,2111	1,0423	0,8494
30	3,9309	25	98,2725	0,7905	1,029	1,1137	1,1733	1,1125	0,9945	0,848	0,6821
40	2,6061	25	65,1525	0,5097	0,6619	0,7142	0,7453	0,6954	0,6048	0,4923	0,3615
50	3,9297	10	39,297	0,7864	1,0227	1,1069	1,1684	1,1114	0,9982	0,8579	0,696
75	1,2442	10	12,442	0,2363	0,304	0,3264	0,3381	0,313	0,2687	0,2134	0,1437
100	4,5884	1	4,5884	0,7501	0,9709	1,0477	1,0952	1,0242	0,8868	0,7006	0,4539

### 8.2.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética para MP con 60% de P.A.

**Tabla 76. Resultados curva de calibración ensayo 2, MP 60%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
0,9928	0,9992	0,2098	0,2749	0,2978	0,3161	0,3047	0,2802	0,2495	0,2144
0,9928	0,9913	0,2122	0,2764	0,3004	0,3198	0,3094	0,2874	0,2606	0,2303
0,9928	0,9823	0,2127	0,2774	0,3017	0,3207	0,3101	0,2874	0,2597	0,229
1,9856	1,9861	0,4135	0,5389	0,5855	0,6223	0,6008	0,5539	0,495	0,4288
1,9856	1,9814	0,4169	0,5451	0,594	0,6332	0,6117	0,564	0,5071	0,4441
1,9856	1,9932	0,4262	0,5537	0,6008	0,6402	0,6221	0,581	0,5323	0,4793
2,9785	2,9756	0,62	0,8097	0,8789	0,9355	0,9023	0,8308	0,7456	0,6514
2,9785	2,9842	0,6235	0,814	0,8834	0,9395	0,9065	0,8361	0,7508	0,6566
2,9785	2,9744	0,6259	0,818	0,8896	0,9492	0,9208	0,8568	0,7789	0,694
3,9713	3,9723	0,8205	1,0699	1,1623	1,2381	1,1962	1,1032	0,9887	0,8624
3,9713	3,9937	0,8222	1,0718	1,1647	1,242	1,2021	1,1112	0,9987	0,874
3,9713	3,9640	0,8322	1,0826	1,175	1,2524	1,2147	1,1291	1,0256	0,9136
4,9641	4,9588	1,0133	1,3169	1,4272	1,5196	1,4693	1,3571	1,2146	1,0572
4,9641	4,9575	1,0183	1,3226	1,4335	1,5282	1,4822	1,374	1,2399	1,0915
4,9641	4,9625	1,0217	1,327	1,4388	1,5334	1,4891	1,3808	1,2466	1,0978
5,9569	5,9491	1,1983	1,5494	1,6765	1,7859	1,7369	1,6115	1,4483	1,2627
5,9569	5,9511	1,2015	1,5546	1,6834	1,7956	1,7506	1,6294	1,4702	1,2905
5,9569	5,9708	1,2117	1,5636	1,6905	1,8014	1,7561	1,636	1,4792	1,3034

**Tabla 77. Resultados del ensayo 2 de simulación cinética, MP 60%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
2	1,3902	25	34,755	0,2835	0,3686	0,3985	0,4179	0,3928	0,3471	0,2908	0,2255
4	2,8532	25	71,33	0,584	0,7607	0,8242	0,8702	0,8275	0,7448	0,6439	0,5295
6	2,0715	50	103,575	0,4285	0,5583	0,6048	0,6362	0,6015	0,5372	0,4585	0,3698
8	2,7064	50	135,32	0,5529	0,7194	0,7782	0,8192	0,7753	0,6932	0,5923	0,478
10	3,1374	50	156,87	0,64	0,8333	0,9023	0,949	0,8955	0,7956	0,6735	0,5358
12	3,4917	50	174,585	0,7132	0,9287	1,0058	1,0587	1,001	0,892	0,7582	0,6081
15	3,7727	50	188,635	0,7663	0,998	1,0814	1,1404	1,0805	0,966	0,8241	0,665
20	3,7826	50	189,13	0,7682	1,0014	1,0849	1,1441	1,0839	0,969	0,8272	0,6678
25	3,4686	50	173,43	0,7064	0,9208	0,9971	1,0496	0,992	0,8832	0,7494	0,599
30	6,1117	25	152,7925	1,2069	1,5598	1,6848	1,7865	1,7205	1,5659	1,3647	1,1347
40	4,3583	25	108,9575	0,8783	1,1427	1,237	1,3065	1,2428	1,116	0,9583	0,7801
50	2,9359	25	73,3975	0,5975	0,778	0,8419	0,8839	0,8319	0,7361	0,6188	0,4856
75	2,6991	10	26,991	0,5438	0,7076	0,7647	0,8028	0,7559	0,6695	0,5621	0,4388
100	1,7962	5	8,981	0,3434	0,4438	0,478	0,4988	0,4643	0,4032	0,325	0,2288

**8.2.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética para MP con 80% de P.A.**

**Tabla 78. Resultados curva de calibración ensayo 3, MP 80%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1,0005	1,0014	0,2126	0,2754	0,2973	0,3134	0,3002	0,2754	0,2475	0,2197
1,0005	1,0023	0,2127	0,2754	0,2972	0,3132	0,2995	0,2745	0,2458	0,2176
1,0005	1,0030	0,2127	0,2765	0,2987	0,3156	0,3029	0,2788	0,2513	0,2237
2,0010	1,9990	0,4173	0,5423	0,5866	0,6205	0,5961	0,5474	0,4913	0,4324
2,0010	1,9986	0,4174	0,5429	0,5874	0,6216	0,5974	0,5493	0,493	0,4332
2,0010	1,9925	0,4235	0,5489	0,5934	0,6286	0,6072	0,5637	0,5138	0,4632
3,0016	3,0043	0,622	0,8085	0,875	0,9253	0,8883	0,8146	0,7272	0,6345
3,0016	3,0032	0,6231	0,8115	0,8787	0,9307	0,8941	0,8213	0,735	0,6435
3,0016	3,0053	0,6242	0,8121	0,8795	0,9317	0,8951	0,8224	0,736	0,6435
4,0021	3,9971	0,8215	1,0696	1,1589	1,2298	1,1848	1,0903	0,9775	0,8557
4,0021	4,0051	0,8232	1,0718	1,161	1,2322	1,188	1,0943	0,9825	0,8621
4,0021	4,0085	0,8412	1,0898	1,1798	1,2526	1,2145	1,1306	1,0313	0,9252
5,0026	5,0047	1,0147	1,3163	1,4242	1,5111	1,4577	1,3408	1,1976	1,0406
5,0026	4,9942	1,015	1,3164	1,4246	1,5113	1,4582	1,3425	1,2003	1,0449
5,0026	5,0028	1,0311	1,3343	1,4434	1,5346	1,49	1,3863	1,2595	1,1225
6,0031	6,0095	1,2004	1,5489	1,6735	1,7785	1,7261	1,5972	1,4324	1,2501
6,0031	6,0006	1,2021	1,5517	1,6777	1,7837	1,7327	1,6059	1,4437	1,263
6,0031	6,0007	1,2193	1,5688	1,6941	1,801	1,7551	1,6375	1,4869	1,3215



**Tabla 79. Resultados del ensayo 3 de simulación cinética, MP 80%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
2	2,7617	25	69,0425	0,5679	0,7377	0,7974	0,8412	0,8027	0,7289	0,6411	0,5447
4	3,6059	25	90,1475	0,834	0,366	0,3941	0,4133	0,3912	0,3513	0,3047	0,2538
6	2,0589	50	102,945	0,4246	0,5509	0,5942	0,6256	0,5956	0,5392	0,4732	0,4026
8	1,3639	100	136,39	0,2813	0,3641	0,3922	0,4111	0,3882	0,3475	0,2998	0,2485
10	1,6251	100	162,51	0,3357	0,4355	0,4698	0,4931	0,4668	0,4198	0,3637	0,3024
12	1,8306	100	183,06	0,3752	0,486	0,5245	0,5492	0,5171	0,4607	0,3937	0,3209
15	2,0601	100	206,01	0,423	0,5487	0,5921	0,6214	0,5875	0,5264	0,4541	0,3747
20	2,2412	100	224,12	0,4585	0,5948	0,6415	0,6729	0,6358	0,569	0,4896	0,4032
25	2,2148	100	221,48	0,4542	0,5895	0,6362	0,6674	0,6309	0,5648	0,4871	0,4022
30	2,101	100	210,1	0,4302	0,5572	0,6009	0,6305	0,596	0,5336	0,4599	0,3799
40	3,2758	50	163,79	0,6674	0,8658	0,9358	0,9858	0,9367	0,8446	0,7337	0,6112
50	4,7773	25	119,4325	0,959	1,244	1,3454	1,4236	1,3629	1,239	1,0862	0,9162
75	1,9495	25	48,7375	0,3999	0,5168	0,5569	0,5831	0,5497	0,4904	0,4197	0,3412
100	3,3726	5	16,863	0,685	0,8901	0,9627	1,0171	0,9704	0,8796	0,7677	0,6377

## 8.2.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética para MP con 100% de P.A.

**Tabla 80. Resultados curva de calibración ensayo 4, MP 100%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1,0005	1,0014	0,2126	0,2754	0,2973	0,3134	0,3002	0,2754	0,2475	0,2197
1,0005	1,0023	0,2127	0,2754	0,2972	0,3132	0,2995	0,2745	0,2458	0,2176
1,0005	1,0030	0,2127	0,2765	0,2987	0,3156	0,3029	0,2788	0,2513	0,2237
2,0010	1,9990	0,4173	0,5423	0,5866	0,6205	0,5961	0,5474	0,4913	0,4324
2,0010	1,9986	0,4174	0,5429	0,5874	0,6216	0,5974	0,5493	0,493	0,4332
2,0010	1,9925	0,4235	0,5489	0,5934	0,6286	0,6072	0,5637	0,5138	0,4632
3,0016	3,0043	0,622	0,8085	0,875	0,9253	0,8883	0,8146	0,7272	0,6345
3,0016	3,0032	0,6231	0,8115	0,8787	0,9307	0,8941	0,8213	0,735	0,6435
3,0016	3,0053	0,6242	0,8121	0,8795	0,9317	0,8951	0,8224	0,736	0,6435
4,0021	3,9971	0,8215	1,0696	1,1589	1,2298	1,1848	1,0903	0,9775	0,8557
4,0021	4,0051	0,8232	1,0718	1,161	1,2322	1,188	1,0943	0,9825	0,8621
4,0021	4,0085	0,8412	1,0898	1,1798	1,2526	1,2145	1,1306	1,0313	0,9252
5,0026	5,0047	1,0147	1,3163	1,4242	1,5111	1,4577	1,3408	1,1976	1,0406
5,0026	4,9942	1,015	1,3164	1,4246	1,5113	1,4582	1,3425	1,2003	1,0449
5,0026	5,0028	1,0311	1,3343	1,4434	1,5346	1,49	1,3863	1,2595	1,1225
6,0031	6,0095	1,2004	1,5489	1,6735	1,7785	1,7261	1,5972	1,4324	1,2501
6,0031	6,0006	1,2021	1,5517	1,6777	1,7837	1,7327	1,6059	1,4437	1,263
6,0031	6,0007	1,2193	1,5688	1,6941	1,801	1,7551	1,6375	1,4869	1,3215

**Tabla 81. Resultados del ensayo 4 de simulación cinética, MP 100%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
2	1,9231	100	192,31	0,3924	0,5084	0,5482	0,5744	0,5414	0,4823	0,4121	0,3341
4	3,2635	100	326,35	0,6617	0,8603	0,9303	0,9797	0,9302	0,8367	0,7247	0,6004
6	3,8654	100	386,54	0,7773	1,0094	1,091	1,1485	1,0886	0,9764	0,8393	0,6871
8	4,2346	100	423,46	0,8411	1,0916	1,1798	1,2407	1,1744	1,0483	0,8941	0,7222
10	4,3395	100	433,95	0,8628	1,1202	1,2114	1,2744	1,2078	1,0801	0,924	0,7499
12	4,2883	100	428,83	0,8537	1,1083	1,1974	1,2599	1,1935	1,0671	0,9123	0,7391
15	4,0473	100	404,73	0,8084	1,0474	1,1312	1,1883	1,1229	1,0013	0,8525	0,6872
20	3,4343	100	343,43	0,6853	0,889	0,9598	1,0057	0,9466	0,8388	0,7077	0,5616
25	2,7623	100	276,23	0,5522	0,7159	0,7714	0,8048	0,7517	0,6585	0,5461	0,4197
30	2,1871	100	218,71	0,4366	0,5646	0,6078	0,6311	0,5848	0,5061	0,4111	0,3039
40	1,3555	100	135,55	0,2639	0,339	0,3631	0,3717	0,336	0,2781	0,2079	0,1286
50	1,585	50	79,25	0,3107	0,3998	0,4289	0,4411	0,4027	0,3392	0,2618	0,1738
75	2,1727	10	21,727	0,4337	0,5598	0,6025	0,626	0,5813	0,5047	0,4112	0,3039
100	6,0497	1	6,0497	1,158	1,4868	1,6009	1,682	1,5987	1,4249	1,1897	0,8873

## 8.2.2 Resultados de los ensayos de simulación cinética para MP con 120% de P.A.

**Tabla 82. Resultados curva de calibración ensayo 5, MP 120%.**

Conc. teórica	Conc. Exp.	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
1,0005	0,9942	0,2097	0,2727	0,2951	0,3109	0,2961	0,2676	0,2332	0,1941
1,0005	0,9969	0,2102	0,2732	0,2955	0,3112	0,2965	0,2683	0,2344	0,1966
1,0005	1,0077	0,2105	0,2739	0,2963	0,312	0,2968	0,2677	0,2322	0,1918
2,0010	1,9961	0,4111	0,5362	0,5809	0,6143	0,588	0,5354	0,4719	0,401
2,0010	2,0002	0,4116	0,5368	0,5815	0,615	0,5888	0,5364	0,4731	0,4027
2,0010	2,0043	0,4315	0,558	0,6036	0,6385	0,6138	0,564	0,5047	0,4391
3,0016	2,9977	0,6153	0,803	0,8709	0,9225	0,8846	0,8078	0,7151	0,6124
3,0016	3,0037	0,6165	0,8046	0,8729	0,9248	0,8868	0,8098	0,7165	0,6133
3,0016	2,9986	0,6169	0,8056	0,8742	0,9266	0,8896	0,8139	0,7221	0,6201
4,0021	4,0052	0,8139	1,0622	1,1529	1,2246	1,178	1,0792	0,9582	0,8231
4,0021	4,0021	0,8159	1,0659	1,1575	1,2309	1,187	1,0914	0,9747	0,8446
4,0021	4,0030	0,8318	1,0796	1,1698	1,2409	1,1949	1,0976	0,9793	0,848
5,0026	5,0029	1,0028	1,3054	1,4156	1,5052	1,4519	1,333	1,1834	1,0162
5,0026	5,0045	1,0029	1,3054	1,4151	1,5041	1,4499	1,329	1,1783	1,0093
5,0026	4,9968	1,0193	1,3221	1,4322	1,5231	1,4718	1,3554	1,2115	1,0499
6,0031	6,0019	1,1898	1,5401	1,6673	1,7748	1,722	1,5892	1,4174	1,2232
6,0031	6,0079	1,1934	1,5462	1,6746	1,7845	1,7361	1,6075	1,4415	1,2526
6,0031	6,0091	1,2061	1,5567	1,6831	1,7918	1,7398	1,6091	1,4411	1,2507

**Tabla 83. Resultados del ensayo 5 de simulación cinética, MP 120%.**

TIEMPO	NAPROXENO	FD	Cnaproxeno	Abs(235)	Abs(233)	Abs(232)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(226)	Abs(224)	Abs(222)
2	1,9661	100	196,61	0,4046	0,528	0,572	0,6054	0,5804	0,5303	0,4702	0,4048
4	3,388	100	338,8	0,6842	0,8915	0,9656	1,0195	0,9715	0,8776	0,7642	0,6396
6	4,3099	100	430,99	0,8622	1,1237	1,2174	1,2887	1,2327	1,1187	0,9786	0,8228
8	4,7942	100	479,42	0,9558	1,244	1,348	1,4286	1,3695	1,2458	1,0918	0,9204
10	5,0168	100	501,68	0,9972	1,2972	1,4048	1,4886	1,4289	1,301	1,1411	0,9608
12	5,0516	100	505,16	1,0015	1,3018	1,4095	1,4932	1,4311	1,301	1,1374	0,9552
15	4,8073	100	480,73	0,9602	1,2493	1,3536	1,4328	1,3714	1,2445	1,0865	0,9094
20	4,1696	100	416,96	0,8325	1,0845	1,1746	1,241	1,183	1,0682	0,9267	0,7693
25	3,3972	100	339,72	0,683	0,8891	0,9627	1,0146	0,9639	0,8661	0,7471	0,6154
30	2,7303	100	273,03	0,5471	0,7129	0,7711	0,8105	0,7664	0,6841	0,5837	0,4713
40	1,693	100	169,3	0,3389	0,4405	0,4756	0,4967	0,4646	0,4078	0,3382	0,2604
50	1,9992	50	99,96	0,4006	0,5209	0,5625	0,5886	0,5525	0,4874	0,4082	0,3193
75	1,1419	25	28,5475	0,2289	0,2955	0,3179	0,3293	0,3041	0,2608	0,2077	0,1475
100	1,5017	5	7,5085	0,3095	0,4008	0,4324	0,4517	0,424	0,3737	0,3104	0,2334

Tabla 84. Resultados de los parametros de los ensayos de disolución en tabletas de Naproxeno sódico por sextuplicado.

ENSAYO	Dosis	ABC	Cant. Recup.	RESIDUALES		W y N	KI
				Kel	Ka	Ka	
1	254.0305	16135.3563	233.0437	0.0477	0.0968	0.0713	0.0938
2	254.0305	15809.0463	226.2345	0.0436	0.0863	0.0711	0.0711
3	254.0305	16773.4053	251.0087	0.0393	0.0828	0.0632	0.0658
4	254.0305	15655.5617	231.1468	0.0301	0.0753	0.0637	0.0397
5	254.0305	16169.6502	238.4930	0.0300	0.0707	0.0609	0.0430
6	254.0305	16365.6127	236.1042	0.0281	0.0941	0.0735	0.0465
1	211.6921	13514.2488	186.7174	0.0442	0.0761	0.0583	0.0648
2	211.6921	13798.8468	202.9240	0.0432	0.0969	0.0699	0.0827
3	211.6921	14053.3497	209.4775	0.0405	0.0889	0.0660	0.0697
4	211.6921	13490.1671	191.0474	0.0258	0.0943	0.0753	0.0410
5	211.6921	13960.0585	200.2406	0.0329	0.0790	0.0683	0.0506
6	211.6921	14561.3860	218.9210	0.0280	0.0811	0.0632	0.0442
1	169.3537	11956.2953	166.4925	0.0380	0.1046	0.0804	0.0956
2	169.3537	11517.9803	163.2442	0.0312	0.0967	0.0741	0.0577
3	169.3537	10724.1554	136.2108	0.0288	0.0894	0.0777	0.0540
4	169.3537	11371.6202	168.1116	0.0357	0.0914	0.0735	0.0666
5	169.3537	10492.9276	159.6366	0.0343	0.0852	0.0705	0.0522
6	169.3537	10905.4415	154.2543	0.0281	0.0828	0.0635	0.0410
1	127.0153	7917.7735	115.5560	0.0330	0.0732	0.0598	0.0455
2	127.0153	8199.8491	123.6396	0.0540	0.1356	0.1065	0.2553
3	127.0153	8288.2911	121.7435	0.0493	0.1301	0.0969	0.1951
4	127.0153	7317.5941	112.1008	0.0253	0.0697	0.0655	0.0366
5	127.0153	7223.6787	110.7526	0.0204	0.0847	0.0735	0.0333
6	127.0153	8133.6634	121.3956	0.0342	0.0902	0.0730	0.0631
1	84.6768	5418.6336	80.3810	0.0489	0.1226	0.0849	0.2243
2	84.6768	5488.6858	82.2185	0.0455	0.1073	0.0814	0.1218
3	84.6768	5928.9269	89.4250	0.0336	0.0870	0.0773	0.0684
4	84.6768	5442.5723	76.4894	0.0245	0.0893	0.0739	0.0411
5	84.6768	5431.3862	76.0562	0.0263	0.0766	0.0718	0.0425
6	84.6768	5408.0302	78.2490	0.0308	0.0745	0.0663	0.0495