



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS
QUE SE ENCUENTRAN EN EL MERCADO CONTENIENDO
KETOPROFENO”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

BRENDA DANIELA EVANGELISTA VÁZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2017





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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

JURADO ASIGNADO:

- PRESIDENTE:** Profesor: Dra. Helgi Helene Jung Cook
- VOCAL:** Profesor: M. en C. Juan Manuel Rodríguez
- SECRETARIO:** Profesor: M. en C. Kenneth Rubio Carrasco
- 1er. SUPLENTE:** Profesor: M. en C. Karina Lizbet Mendoza Macedo
- 2° SUPLENTE:** Profesor: M. en C. María de Lourdes Beatriz Mayet Cruz.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 112 DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA, CONJUNTO E DE LA FACULTAD DE QUÍMICA, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Helgi Helene Jung Cook

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. María de Lourdes Beatriz Mayet Cruz

SUSTENTANTE:

Brenda Daniela Evangelista Vázquez

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	I
LISTA DE ABREVIATURAS	IV
ÍNDICE DE TABLAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS E IMÁGENES	VII
1. CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
1.1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.2. Objetivos generales.	3
1.3. Objetivos particulares.....	3
2. CAPÍTULO 2 MARCO TEÓRICO	4
2.1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.....	4
2.1.1. Solubilidad.....	5
2.1.2. Permeabilidad.....	5
2.1.3. Disolución.....	5
2.1.4. Fármacos clase I.....	6
2.1.5. Fármacos clase II.....	6
2.1.6. Fármacos clase III.....	7
2.1.7. Fármacos clase IV	7
2.2. Estudios in vivo.....	8
2.3. Bioexención.....	9
2.3.1. Criterios Internacionales para bioexención.....	9
2.3.2. Bioexención de fármacos clase II con propiedades ácidas débiles	12
2.4. Disolución.....	12
2.4.1. Velocidad de disolución (Modelos de disolución).	13
2.4.2. Factores que afectan la velocidad de disolución	15
2.5. Condiciones sink.....	15
2.6. Perfil de disolución.....	16
2.7. Modelos cinéticos de liberación.....	16
2.7.1. Cinética de orden cero.	16
2.7.2. Cinética de primer orden	16
2.7.3. Modelo de Higuchi	17
2.7.4. Modelo Korsmeyer-Peppas	17
2.7.5. Modelo cinético de Weibull.....	18

2.8. Comparación de perfiles de disolución	19
2.9. Procedimiento de Región de Certeza Multivariada.....	20
2.10. Ketoprofeno.....	21
2.10.1. Propiedades fisicoquímicas.....	21
2.10.2. Mecanismo de acción.....	22
2.10.3. Propiedades farmacocinéticas.....	24
2.10.4. Indicaciones terapéuticas	25
2.10.5. Reacciones adversas.....	25
2.10.6. Presentación y dosis.....	25
2.10.7. Clasificación biofarmacéutica y prueba de intercambiabilidad.....	26
2.10.8. Estudios de disolución de ketoprofeno.....	26
3. CAPÍTULO 3 DESARROLLO EXPERIMENTAL	28
3.1. Instrumentos y equipos, reactivos y materiales	28
3.1.1. Instrumentos y equipos	28
3.1.2. Reactivos.....	28
3.1.3. Materiales	28
3.2. Medicamentos empleados en el estudio	29
3.3. Control de calidad.....	30
3.3.1. Identidad.....	30
3.3.2. Uniformidad de dosis.....	30
3.3.3. Valoración.....	30
3.3.3.2. Preparación de la solución de referencia	31
3.4. Validación del método analítico para la cuantificación de ketoprofeno disuelto en los diferentes medios de disolución recomendados por la OMS.....	32
3.4.1. Validación con el fármaco.	32
3.5. Validación con el medicamento	34
3.5.1. Linealidad	35
3.5.2. Exactitud.....	35
3.5.3. Precisión.....	35
3.5.4. Selectividad	36
3.6. Perfiles de disolución	36
3.6.1. Preparación de los medios de disolución	36
3.6.2. Desgasificación del medio de disolución.....	37
3.6.3. Estudios de perfiles de disolución.....	37
3.6.4. Cuantificación de los perfiles de disolución	37

3.6.5. Comparación de los perfiles de disolución	39
4. CAPÍTULO 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
4.1. Control de calidad.....	40
4.1.1. Identidad.....	40
4.1.2. Valoración.....	41
4.2. Validación del método analítico para estudios de perfil de disolución de cápsulas de ketoprofeno 100mg.	42
4.2.1. Validación con el fármaco (linealidad y precisión).	42
4.2.2. Validación con el medicamento.	45
4.3. Resultados de los perfiles de disolución	55
4.3.1. Disolución del producto de referencia	55
4.3.2. Disolución del producto de prueba B	58
4.3.3. Disolución del producto de prueba C	60
4.4. Comparación de perfiles de disolución por el procedimiento de análisis multivariado.	62
5. CAPITULO 5 CONCLUSIONES	69
6. CAPITULO 6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC	Área bajo la curva.
CLAR	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
C_{pmáx}	Concentración Plasmática máxima
CSG	Consejo de Salubridad General
EMA	Del inglés: European Medicines Agency
F₂	Factor de similitud.
FDA	Del inglés: Food and Drug Administration.
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Log D	Coefficiente de Distribución
Log P	Coefficiente de Partición
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud.
R	Coefficiente de Correlación.
rpm	Revoluciones por minuto.
T_{máx}	Tiempo máximo.
T_i	Tiempo de retardo
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.
SS	Del inglés: Sum of squares (Suma de cuadrados).
USP	Del inglés: The United States Pharmacopeia.
UV	Ultravioleta
V_d	Volumen de distribución.
%C.V.	Porcentaje del coeficiente de variación.
λ	Longitud de onda.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.....	6
Tabla 2. Clasificación Biofarmacéutica de fármacos.....	8
Tabla 3. Comparación entre los criterios para bioexención de fármacos, establecidos por guías de la OMS 2006, la FDA 2015 y la EMA 2010.	10
Tabla 4. Valores de solubilidad para ketoprofeno en diferentes soluciones amortiguadoras a 37°C junto con el cociente Dosis/Solubilidad (D/S) para la dosis máxima (100 mg).....	22
Tabla 5. Medicamentos empleados para el análisis de los perfiles de disolución.....	29
Tabla 6. Preparación Curva de calibración de ketoprofeno en HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.	33
Tabla 7. Tiempos de retención obtenidos en la prueba de identidad.	41
Tabla 8. Resultados de valoración por CLAR de los tres productos bajo estudio.....	41
Tabla 9. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de ketoprofeno en los medios de HCl 0.1 N pH 1.2, solución amortiguadora de acetatos pH 4.8 y solución de fosfatos 6.8.....	44
Tabla 10. Resultados de la validación del método analítico para la cuantificación de ketoprofeno en pH 1.2.	47
Tabla 11. Resultados de la validación del método analítico para la cuantificación de ketoprofeno en pH 4.5.	49
Tabla 12. Resultados de la validación del método analítico para la cuantificación de ketoprofeno en pH 6.8.	51
Tabla 13. Longitud de onda máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) y comparación de las pendientes e interceptos del sistema y del método.....	52
Tabla 14. Valores promedio del porcentaje disuelto del producto de referencia a los diferentes valores de pH estudiados.....	56
Tabla 15. Valores promedio del porcentaje disuelto del producto de prueba B a los diferentes valores de pH.	58
Tabla 16. Porcentajes disueltos promedio del producto de prueba C conteniendo ketoprofeno (Cápsulas de 100 mg) en diferentes.....	60
Tabla 17. Resultados de la comparación de los perfiles de disolución del producto de referencia con los medicamentos de prueba B en HCl pH 1.2 por el procedimiento de certeza multivariada.....	64

Tabla 18. Resultados de la comparación de los perfiles de disolución del producto de referencia con los medicamentos de prueba B y C en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 por el procedimiento de certeza multivariada.....**66**

Tabla 19. Resultados de la comparación de los perfiles de disolución del producto de referencia con los medicamentos de prueba B y C en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 por el procedimiento de certeza multivariada.....**68**

ÍNDICE DE FIGURAS E IMÁGENES

Figura 1. Modelo de capa de difusión. Modificado de (Hedaya A., 2012).....	14
Figura 2. Estructura molecular del ketoprofeno.....	21
Figura 3. Síntesis y función de eicosanoides y mecanismo de acción del ketoprofeno. Modificado de (Rivera Ordóñez Arizbe, 2006).....	23
Figura 4. Cromatogramas típicos de soluciones conteniendo ketoprofeno (24 g/mL). A) Estándar de ketoprofeno, B) Producto de referencia, C) Productos de prueba B y D) Producto de prueba C.....	40
Figura 5. Curva de calibración de ketoprofeno en HCl 0.1 N pH 1.2.....	43
Figura 6. Curva de Calibración de ketoprofeno en medio de acetatos 0.05M pH 4.5.....	43
Figura 7. Curva de Calibración de ketoprofeno en medio de fosfatos 0.2 M pH 6.8.....	44
Figura 8. Curva de Calibración del medicamento de prueba B en HCl 0.1 N pH 1.2.....	46
Figura 9. Curva de Calibración del medicamento de prueba C en HCl 0.1 N pH 1.2.....	46
Figura 10. Curva de calibración del medicamento de prueba B en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	48
Figura 11. Curva de calibración del medicamento de prueba C en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	48
Figura 12. Curva de calibración del medicamento de prueba B en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	50
Figura 13. Curva de calibración del medicamento de Prueba C en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	50
Figura 14. Selectividad del método para la cuantificación de ketoprofeno en HCl pH 1.2.....	53
Figura 15. Selectividad del método para la cuantificación de ketoprofeno en pH 4.5.....	53
Figura 16 Selectividad del método para la cuantificación de ketoprofeno en pH 6.8.....	54
Figura 17. Perfiles de disolución del producto de referencia en diferentes valores de pH.....	57
Figura 18. Perfiles de disolución del producto de prueba B a los diferentes valores de pH.....	59
Figura 19. Perfiles de disolución del producto de prueba C a diferentes valores de pH.....	61
Figura 20. Comparación de los perfiles de disolución del producto de prueba B y el producto de Referencia en pH 1.2.....	63
Figura 21. Comparación de los perfiles de disolución de los tres productos en pH 4.5.....	65
Figura 22. Comparación de los perfiles de disolución de los tres productos en pH 6.8.....	67

Imagen 1. Perfil de disolución del producto de referencia **A)** Cápsulas del producto de referencia a los 30 minutos de la disolución en HCl pH 1.2 **B)** Producto después de haber finalizado el perfil de disolución en HCl pH 1.2.....**57**

Imagen 2. Perfil de disolución del producto de prueba C **A)** Cápsulas del producto de prueba a los 30 minutos de la disolución en HCl pH 1.2 **B)** Producto de prueba C después de haber finalizado el perfil de disolución en HCl pH 1.2.....**61**



CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1. INTRODUCCIÓN

La biodisponibilidad es un término que se refiere a la proporción y grado de ingrediente activo inalterado o fracción activa que se absorbe a la circulación sanguínea a partir de un medicamento y el tiempo que requiere para llegar al sitio de acción para ejercer su efecto. La forma de evaluar la biodisponibilidad es mediante un estudio de bioequivalencia.

Un medicamento genérico es un producto que contiene el mismo ingrediente activo y la misma forma farmacéutica que el producto innovador, que se comercializa con un nombre genérico o una marca y que puede ser fabricado por más de una industria farmacéutica después de que la patente del medicamento innovador ha expirado.

Dado a que existen diferencias en el proceso de manufactura y en la formulación en dichos medicamentos, éstos necesitan establecer una equivalencia terapéutica respecto al medicamento del innovador, mediante estudios *in vivo*. En los estudios de bioequivalencia se evalúa la biodisponibilidad entre equivalentes farmacéuticos. Por tanto, dos formas de dosificación oral se considera que son bioequivalentes si tanto la velocidad como el grado de absorción son los mismos.

En México de acuerdo con el Consejo de Salubridad General existen criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad (prueba A, B o C) de acuerdo a las características de dichos medicamentos.

El sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB) es un marco científico que clasifica a los principios activos, de acuerdo a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, parámetros que están involucrados en la velocidad y cantidad absorbida de principio activo. (Hedaya A., 2012).

Existen entidades internacionales como la OMS (Organización mundial de la Salud) y la FDA (Food and drug administration), que han adoptado al SCB para aprobar la bioexención; término que se refiere a la exención de estudios *in vivo*, es decir, eximir a un medicamento genérico de estudios de bioequivalencia, en situaciones en donde se demuestre que los datos *in vitro* puedan ser considerados suficientes para demostrar la intercambiabilidad de un producto. (P Wagh M., 2010).



El ketoprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido propiónico, con propiedades analgésicas y antipiréticas. En México se encuentra categorizado en el cuadro básico de medicamentos del Consejo de Salubridad General (CSG) en el grupo No. 21 de reumatología y traumatología, en una presentación de cápsulas de 100 mg, con una indicación terapéutica para dolor leve o moderado de origen reumatológico o traumático, artritis reumatoide, osteoartritis y dismenorrea.

El ketoprofeno es un ácido débil, catalogado como un fármaco clase II (baja solubilidad/ alta permeabilidad) de acuerdo al SCB. Conforme a los criterios establecidos en la guía *Technical Report Series, No. 937 de la OMS* la bioexención basada en el SCB, podría aplicar también para medicamentos que contengan un fármaco clase II, que demuestren que presentan una rápida disolución en una solución amortiguadora a pH 6.8 y un perfil de disolución similar al producto de referencia en los medios de disolución de pH 1.2, 4.5 y 6.8. De igual forma establece que se habría que evaluar el tipo y cantidad excipientes ya que, estos últimos, podrían afectar la velocidad, fracción disuelta así como la absorción del fármaco.(Chavda HV, 2010).



1.2. Objetivos generales.

Evaluar los perfiles de disolución de productos comerciales conteniendo ketoprofeno, empleando los medios de disolución recomendados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico y determinar si son candidatos a bioexención.

1.3. Objetivos particulares.

- ✓ Validar el método analítico para cuantificar ketoprofeno en solución de ácido clorhídrico 0.1 N a pH 1.2, solución amortiguadora de acetatos 0.05 M a pH 4.5, Solución amortiguadora de fosfatos 0.2 M a pH 6.8.
- ✓ Evaluar el comportamiento de la liberación del fármaco mediante modelos cinéticos de disolución.
- ✓ Comparar los perfiles de disolución de los productos genéricos con el innovador en las condiciones antes mencionadas.
- ✓ Determinar si los productos cumplen con el criterio de rápida disolución a pH 6.8.



CAPÍTULO 2 MARCO TEÓRICO

2.1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

El sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB) es un marco científico propuesto por Amidon en 1995, para clasificar a los principios activos, tomando como base la solubilidad acuosa y la permeabilidad del fármaco a través del tracto gastrointestinal. (Hedaya A., 2012).

El SCB es considerado una herramienta que permite la estimación de la contribución de tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal, los cuales afectan la absorción de fármacos en formas farmacéuticas de liberación inmediata para su administración por vía oral. (Chavda HV, 2010).

Dicho sistema está basado en la primera ley de Fick, la cual explica que las moléculas son transportadas a través de una membrana permeable mediante un proceso de difusión pasiva, de una región de alta concentración a una de menor concentración mediante un gradiente, sin un aporte externo de energía. La siguiente ecuación describe dicho proceso.

$$J_w = P_w C_w$$

Donde J_w es el flujo del fármaco a través de la pared intestinal en cualquier posición y tiempo, P_w es la permeabilidad de la membrana y C_w es la concentración de fármaco en la superficie de la membrana intestinal. (Hedaya A., 2012; Shargel Leon, 2005).

A continuación se describen los tres factores considerados por el SCB, que rigen el grado de absorción de los fármacos:



2.1.1. Solubilidad

La solubilidad es un proceso estático en el cual, una cantidad máxima de un soluto se disuelve en una masa o volumen específico de disolvente, a una temperatura dada. (Sinko J. Patrick, 2011). De acuerdo con el SCB, un fármaco se considera altamente soluble cuando la dosis más alta del fármaco se disuelve en 250 mL o menos de medios acuosos, en el rango de pH de 1.2-6.8 a 37°C. (WHO, 2014).

2.1.2. Permeabilidad

La permeabilidad es el paso limitante de la velocidad de absorción. La permeabilidad se basa indirectamente en el grado de absorción de un fármaco en humanos y directamente en la velocidad de transferencia de masa a través de la membrana intestinal humana. (Chavda HV, 2010; FDA, 2015).

De acuerdo al SCB, un fármaco se considera altamente permeable cuando el grado de absorción en humanos es \geq al 85% de una dosis administrada, basado en el balance de masa o comparado con una dosis de referencia intravenosa. (WHO, 2014).

2.1.3. Disolución

Para la exención de un estudio de bioequivalencia un producto de prueba de liberación inmediata, debe presentar ya sea un perfil de muy rápida o rápida disolución, con base en las propiedades del SCB. Un producto farmacéutico es considerado de muy rápida disolución cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada de fármaco, se disuelve en 15 minutos o menos, usando el aparato I o II y un volumen de 500 o 900 mL de medio acuoso.

Un producto es considera de rápida disolución cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada de fármaco, se disuelve en 30 minutos usando el aparato I o II y un volumen de 500 o 900 mL de medio acuoso. (WHO, 2014).

El sistema de clasificación biofarmacéutico categoriza la solubilidad y la permeabilidad de los fármacos ya sea como alta o baja dando lugar a cuatro categorías, las cuales se presentan en la tabla 1.



Tabla 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.

	Alta solubilidad	Baja solubilidad
Alta permeabilidad	Clase I Alta solubilidad Alta permeabilidad	Clase II Baja solubilidad Alta permeabilidad
Baja permeabilidad	Clase III Alta solubilidad Baja permeabilidad	Clase IV Baja solubilidad Baja permeabilidad

2.1.4. Fármacos clase I

Los fármacos que se encuentran en esta clasificación, son ejemplos típicos de exención de estudios de bioequivalencia.

Estos fármacos de manera general tienen buena absorción. Para estos compuestos, formulados en formas farmacéuticas de liberación inmediata, si la disolución se lleva a cabo de manera muy rápida, la velocidad de vaciado gástrico se convierte en el paso limitante de la velocidad.

Se espera cerca del 100% de absorción, si al menos el 85% del producto se disuelve en 30 minutos a través del rango de pH establecido, por tanto, no es necesario contar con datos de bioequivalencia para asegurar la comparabilidad del producto.

2.1.5. Fármacos clase II

Los fármacos clase II pueden presentar propiedades neutras, básicas o ácidas. La disolución *in vivo* e *in vitro* de estos fármacos, depende de su solubilidad en el pH del tracto gastrointestinal, de los factores de formulación y de las condiciones del medio intestinal. Para los fármacos que se encuentran dentro de esta clasificación, la disolución *in vivo* es entonces la etapa limitante de la absorción. (Kummar R. B., Karunakar A., 2011).



Los fármacos clase II de carácter básico, presentan un alta solubilidad y velocidad de disolución en el pH ácido del estómago, pero a valores de pH del intestino éstos pueden precipitar, a causa de factores relacionados con la formulación y a factores fisiológicos del tracto gastrointestinal, mientras que los fármacos con carácter neutro no se ven afectados por el rango de pH que se del tracto gastrointestinal. En el caso de los fármacos que tienen naturaleza ácida, estos son típicamente ácidos carboxílicos que presentan propiedades ácidas débiles con valores de pka en el rango de 4 a 5. (Tsume Y., Mudie D. M., Langguth P., Amidon G. E., Amidon G. L., 2014). Lo fármacos clase II con propiedades ácidas son insolubles en el pH gástrico en estado de ayuno, debido a que el valor del pH del medio es menor al valor de su pka, sin embargo, son altamente solubles en el pH intestinal por lo que la OMS los ha considerado como candidatos para biexención. (WHO, 2014).

2.1.6. Fármacos clase III

Para esta clase de fármacos, la permeabilidad es el paso limitante para la absorción y aunque se disuelven de manera muy rápida, éstos poseen una alta variabilidad en la velocidad y grado de absorción.

2.1.7. Fármacos clase IV

Estos fármacos suelen tener una biodisponibilidad pobre, ya que no son bien absorbidos a través de la membrana intestinal. De igual forma, la biodisponibilidad es susceptible a los cambios en la formulación. En la tabla 2 se presentan ejemplos de la clasificación de algunos de fármacos utilizados en la clínica. (P Wagh M., 2010).

**Tabla 2.** Clasificación Biofarmacéutica de fármacos.

	Alta Solubilidad	Baja Solubilidad
Alta Permeabilidad	Clase I Diltiazem Labetolol Captopril Enalapril Metoprolol Propanolol Fenilalanina Antipirina L-dopa Glucosa	Clase II Flurbiprofeno Naproxeno Diclofenaco Piroxicam Carbamazepina Ketoprofeno Desipramina Itraconazol Verapamil Fenitoína
Baja Permeabilidad	Clase III Famotidina Cimetidina Ranitidina Hidroclorotiazida Atenolol Aciclovir Nadolol	Clase IV Furosemida Ciclosporina Terfenadina

2.2. Estudios in vivo

Puesto que un producto genérico no requiere información acerca de seguridad y eficacia, es necesario que presente evidencia acerca de estudios de bioequivalencia con respecto al producto de referencia. Dichos estudios son la base para establecer si el desempeño in vivo del producto de prueba es similar al del producto innovador, así como para demostrar la intercambiabilidad de un producto.

Se denominan equivalentes farmacéuticos a dos medicamentos que contienen el mismo ingrediente activo (misma sal), están presentes en la misma forma farmacéutica, en la misma cantidad y que se administran por la misma vía de administración.

Debido a la diferencia en el proceso de fabricación y el uso de excipientes empleados para la forma farmacéutica, pueden existir diferencias en el desempeño in vivo.

Un estudio de bioequivalencia es la evaluación de la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, con el fin de determinar que producen biodisponibilidades en términos de concentración plasmática máxima ($C_{p_{máx}}$) y tiempo máximo ($T_{máx}$) y área bajo la curva (AUC) cuando son administrados en condiciones clínicas controladas. (WHO, 2014).



La Organización Mundial de la Salud define el término biodisponibilidad como la velocidad y el grado en el que un ingrediente activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y éste se encuentra disponible en el sitio de acción. (WHO, 2014)

Los estudios de biodisponibilidad proveen información útil, relacionada con la influencia de la formulación en el proceso de absorción así como el efecto de los alimentos sobre la absorción del fármaco. (FDA, 2015).

2.3. Bioexención

La Bioexención es un término que han empleado diferentes entidades internacionales como la FDA, la OMS y la EMA (basado en el SCB) el cual se refiere a que, para la aprobación del producto de liberación inmediata, no es necesario llevar a cabo los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia cuando el fármaco cumpla con ciertos criterios de solubilidad y permeabilidad. En estos casos los estudios de disolución pueden ser empleados como sustituto, para tomar la decisión de si dos productos farmacéuticos son equivalentes. Ello se justifica por el costo que implica llevar a cabo este tipo de estudios, además de que se exponen a voluntarios sanos a medicamentos que no requieren. (P Wagh M., 2010).

2.3.1. Criterios Internacionales para bioexención

Entidades como la FDA y la EMA han establecido la bioexención para productos de liberación inmediata que contienen fármacos de clase I y III (de acuerdo al SCB), que además presentan un perfil in vitro de rápida o muy rápida disolución bajo condiciones específicas propuestas por cada entidad. Es importante mencionar que la bioexención aplica a formas farmacéuticas orales de liberación inmediata (que no se disuelvan en la cavidad oral) y que no contengan fármacos de estrecho margen terapéutico.

Al igual que la FDA y la EMA, la OMS indica que un estudio de bioexención basado en el SCB, aplica para productos farmacéuticos que contienen fármacos clase I y clase III, pero además para productos que contienen fármacos clase II con la especificación de que dichos fármacos deben ser ácidos débiles, presentar una alta permeabilidad y una alta solubilidad a pH 6.8 aún cuando no sean altamente solubles en pH 1.2 o 4.5. De manera general, dichas entidades establecen que, para llevar a cabo estudios de bioexención para formas farmacéuticas de liberación inmediata, es necesario presentar la siguiente información:



- 1) Clasificación del fármaco mediante el SCB.
- 2) Condiciones de disolución.
- 3) Consideraciones relacionadas con los excipientes.

En la tabla 3 se presenta la comparación de los criterios para la bioexención, establecidos en la guía de la OMS 2006, el borrador de guía de la FDA del 2015, intitulado: Exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para formas de dosificación orales de liberación inmediata basados en el SCB y la Guía sobre investigación en bioequivalencia de la EMA 2010.

Tabla 3. Comparación entre los criterios para bioexención de fármacos, establecidos por guías de la OMS 2006, la FDA 2015 y la EMA 2010.

Criterios		Guía OMS 2014	Borrador de la guía FDA 2015	Guía EMA 2010
Bioexención de fármacos		Clase I, II y III	Clase I y III	Clase I y III
Alta Solubilidad de un fármaco SCB (37 ± 1 °C).		Cuando la dosis más alta* es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en el rango de pH de 1.2-6.8.	Cuando la dosis más alta es soluble en 250 mL de solución acuosa en el rango de pH 1-6.8.	Cuando la dosis única más alta administrada es soluble en 250 mL de solución acuosa principalmente a valores de pH 1.2, 4.5 y 6.8.
Alta Permeabilidad de un fármaco SCB.		Cuando el grado de absorción en humanos es ≥ 85% ** Cuando el grado de absorción en humanos es ≥ 85% de una dosis administrada.**		
Disolución SCB.	Criterios	Muy rápida disolución. Debe disolverse el 85% del fármaco en 15 minutos. Rápida disolución. Cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada se disuelve en 30 minutos.		
	Condiciones	<ul style="list-style-type: none"> •Aparato: I a 100 rpm o II a 75 rpm. •Volumen de medio: 900 mL. •Medio de disolución: pH 1.2, 4.5 y 6.8 a 37±0.5°C. 	<ul style="list-style-type: none"> •Aparato: I a 100 rpm o II a 50 rpm o 75 rpm (siempre y cuando esté argumentado). •Volumen de medio: 500 mL. •Medios de disolución: HCl 0.1 N o fluido gástrico simulado sin enzimas, buffer pH 4.5 y buffer pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzimas a 37±0.5°C. 	<ul style="list-style-type: none"> •Aparato: I a 100 rpm o II a 50 rpm. •Volumen de medio: 500 ml. •Medio de disolución: 0.1 HCl o fluido gástrico simulado sin enzimas, buffer (pH 4.5) y buffer (pH 6.8) o fluido intestinal simulado sin enzimas a 37±0.5°C.



<p>Criterios para fármacos candidatos a bioexención</p>	<p>Clase I. Producto de prueba y de referencia deben presentar <i>rápida disolución</i> en medios a pH 1.2, 4.5 y 6.8.</p> <p>Clase II. Tanto el producto de prueba como el de referencia deben presentar un perfil de <i>rápida disolución</i> en medio a pH 6.8. El producto de prueba y el de referencia deben mostrar perfiles de disolución similares* en los tres medios (pH 1.2, 4.5 y 6.8).</p> <p>Clase III. Producto de prueba y de referencia deben presentar un perfil de <i>muy rápida disolución</i> en pH 1.2, 4.5 y 6.8.</p>	<p>Clase I. Deben ser altamente solubles y permeables. Tanto el producto de prueba y referencia deben presentar un perfil de rápida disolución.</p> <p>Clase III. El fármaco es altamente soluble. Tanto el producto de prueba como el de referencia deben presentar un perfil de muy rápida disolución.</p>	<p>Clase I. Medicamento de prueba y de referencia presenten un perfil de muy rápida disolución o rápida disolución.</p> <p>Clase III. Medicamento de prueba y de referencia presenten un perfil de muy rápida disolución.</p>
<p>Excipientes</p>	<p>Evaluación de excipientes en términos de tipo y cantidades de surfactantes en la formulación.</p>	<p>Composición del producto de prueba debe ser cualitativamente y cuantitativamente muy similar al producto de referencia.</p>	<p>Son cuantitativa y cualitativamente iguales.</p> <p>Identificar su impacto en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Motilidad gastrointestinal • Susceptibilidad a interacciones con el fármaco. • Permeabilidad del fármaco
<p>Excepciones al SCB</p>	<p>El SCB no aplica para fármacos de estrecho margen terapéutico ni para tabletas que se desintegran en la cavidad oral.</p>	<p>El SCB no aplica para tabletas masticables, tabletas que se desintegran en la cavidad oral y fármacos de estrecho margen terapéutico.</p>	<p>El SCB no aplica para tabletas sublinguales, formulaciones de liberación modificada y fármacos de estrecho margen terapéutico.</p>

*La dosis más alta recomendada por la OMS (si el principio activo aparece en el listado de medicamentos esenciales de la OMS).

**Fundamentado en balance de masa o en comparación con una referencia intravenosa.



2.3.2. Bioexención de fármacos clase II con propiedades ácidas débiles

Debido a que fármacos como el ketoprofeno o el ibuprofeno presentan propiedades ácidas débiles, son insolubles en el pH gástrico en estado de ayuno, pero altamente solubles en el pH intestinal, y dado que la disolución *in vivo*, es el paso limitante de la absorción, se podría presentar una correlación entre los estudios *in vivo* y los estudios de disolución *in vitro*.

A valores de pH intestinal, en estado de ayuno (cerca de 6.5) estos fármacos presentan una solubilidad mayor a 1.0 mg/mL, lo que resulta en una rápida disolución del fármaco.

Estos fármacos son clasificados como clase II, porque presentan baja solubilidad en el pH gástrico, ya que en esta región el pH es menor al del pka. Dado que en el intestino delgado el tiempo de tránsito es más largo, estos fármacos tienen suficiente tiempo para disolverse, por lo que la OMS ha considerado la bioexención para los ácidos débiles de alta permeabilidad, que se disuelven rápidamente a valores de pH característicos del intestino delgado. (Chavda HV, 2010).

2.4. Disolución

Para que un fármaco ejerza su efecto terapéutico, debe llegar a la circulación sistémica. Previo a dicho proceso, es necesaria su absorción, la cual comprende los procesos de liberación del fármaco de la forma farmacéutica y su disolución.

Para formas de dosificación orales de liberación inmediata, el proceso incluye:

1. Desintegración del producto farmacéutico y la subsecuente liberación del fármaco.
2. Disolución del fármaco en un medio acuoso.
3. Absorción del fármaco a través de las membranas, hacia la circulación sistémica.

En los procesos de desintegración, disolución y absorción de un fármaco, la velocidad a la que éste llega al sistema circulatorio, está determinada por el paso más lento en dicha secuencia. El paso más lento de una serie de pasos cinéticos es denominado el paso limitante de velocidad.

La disolución de un fármaco es un proceso cinético, que representa el paso final de la liberación del fármaco para su posterior absorción y efecto terapéutico. (Sinko J. Patrick, 2011)

La absorción depende de las características de la preparación farmacéutica empleada y de las características fisicoquímicas del fármaco.

Para fármacos con solubilidad acuosa limitada, la velocidad de disolución es el proceso más lento. (Sinko J. Patrick, 2011).



2.4.1. Velocidad de disolución (Modelos de disolución).

2.4.1.1. Modelo de capa de difusión

Noyes y Whitney en 1897 describieron la velocidad de disolución de un fármaco sólido a través del tiempo (dc/dt) en un volumen de líquido, basado en la segunda ley de Fick. La siguiente ecuación demostró tener una cinética de primer orden:

$$\frac{dc}{dt} = k(C_s - C) \quad (1)$$

En donde dc/dt es la velocidad de disolución del fármaco. C la cantidad de principio activo a tiempo t en el volumen total de disolvente (g/cm^3), C_s es la concentración del principio activo a saturación (g/cm^3) y k se conoce como la constante de proporcionalidad de primer orden. (Shargel Leon, 2005).

Nernst y Brunner modificaron la ecuación de Noyes-Whitney para aplicar la ley de difusión y establecer relación entre la constante de velocidad y el coeficiente de difusión.

En 1904 Nernst propuso la teoría de modelo de película, en donde explica que una partícula sólida en un medio líquido es sometida a dos procesos:

1. La solución del sólido en la interfase, con la formación de una delgada capa estática o película h alrededor de la partícula.
2. La difusión desde esa capa en el límite con la masa del líquido.

En el primer paso, la solución es casi siempre instantánea. En el segundo paso, la difusión es mucho más lenta y por lo tanto es el paso limitante de la velocidad.

En el mismo año Brunner amplió la ecuación incluyendo el coeficiente de difusión D , el espesor de la capa estacionaria h y el volumen del medio de disolución v , llegando a la siguiente ecuación:

$$\frac{dc}{dt} = k_2 \frac{DS}{vh} = (C_s - C_t) \quad (2)$$

En donde la constante k_2 se conoce como la constante de velocidad de disolución intrínseca (característica de cada compuesto químico). (Gannaro Alfonso R., 2000)

La ecuación que describe la teoría de Noyes y Whitney modificada por Nernst y Brunner es la siguiente:



$$\frac{dc}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C) \quad (3)$$

Dicho modelo asume que el fármaco disuelto se encuentra en una solución saturada (capa estacionaria) que difunde de una región de mayor concentración a una región de menor concentración mediante un gradiente sin un aporte externo de energía. (Hedaya A. Mohsen, 2012).

Este modelo de disolución, indica que el fármaco se encuentra en forma de partículas sólidas con un área superficial igual a S , y que las partículas sólidas están rodeadas por una capa de disolvente (sin condiciones de agitación). El grosor de la capa estacionaria es " h " y el coeficiente de difusión del fármaco en la capa estacionaria es igual a D (Figura 1). La concentración del fármaco en la superficie de las partículas sólidas es igual a la concentración de saturación del fármaco C_s , y C la concentración del fármaco en el disolvente y dc/dt como la velocidad de disolución. (Hedaya A. Mohsen, 2012).

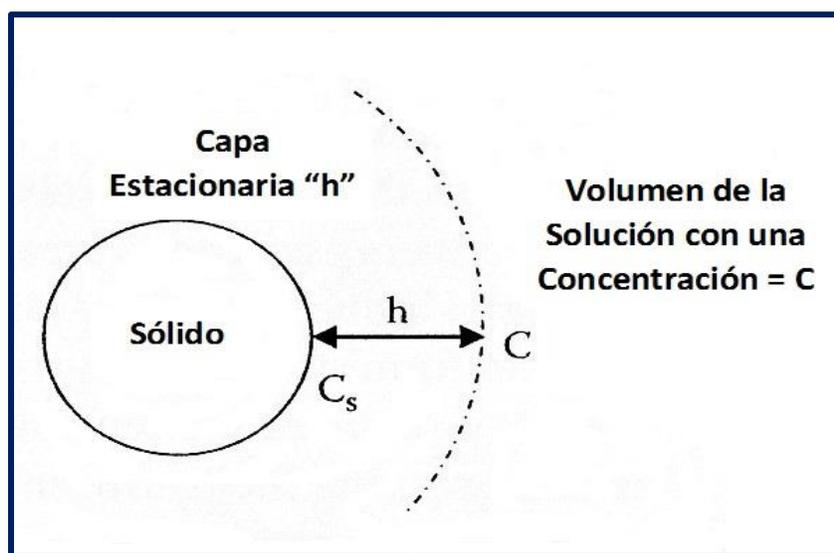


Figura 1. Modelo de capa de difusión. Modificado de (Hedaya A., 2012).



2.4.2. Factores que afectan la velocidad de disolución

La ecuación 3 asienta los parámetros que afectan la velocidad de disolución del fármaco, los cuales se enuncian a continuación:

2.4.2.1. Área superficial S

La velocidad de disolución incrementa con el aumento en el área superficial de las partículas sólidas. El área superficial se puede incrementar con la reducción del tamaño de partícula. (Hedaya A., 2012).

2.4.2.2. Coeficiente de difusión D

El coeficiente de difusión de un fármaco a través de un medio de disolución está inversamente relacionado a la viscosidad del medio de disolución. La composición de los alimentos es uno de los factores que pueden afectar la viscosidad del tracto gastrointestinal y por lo tanto la velocidad de disolución después de una administración oral.

La temperatura también puede tener efecto en el coeficiente de difusión D , ya que al incrementar la temperatura, incrementa la energía cinética de las moléculas lo que provoca un aumento del coeficiente de difusión. (Hedaya A., 2012; Shargel Leon, 2005).

2.4.2.3. Grosor de la capa estacionaria h

El espesor de la capa estacionaria afecta inversamente la velocidad de disolución del fármaco. La agitación modifica la capa estacionaria con la reducción del espesor de ésta y por tanto, si se incrementa la velocidad de disolución, el espesor disminuye. De igual forma la viscosidad del contenido del tracto gastrointestinal puede afectar la velocidad de mezclado de las partículas de fármaco con el contenido del tracto gastrointestinal, lo cual modifica el espesor de la capa estacionaria y la velocidad de disolución del fármaco. (Hedaya A., 2012).

2.5. Condiciones sink

En las pruebas de disolución in vitro, se debe asumir que se presentan las condiciones sink que prevalecen in vivo. El término sink se define como aquella condición en la que el volumen de medio debe ser cuando menos tres veces mayor que el volumen requerido para formar una solución saturada de fármaco. (Shargel Leon, 2005).



Es por ello que se emplea un gran volumen de medio de disolución o un bien el medio es repuesto en forma constante con disolvente fresco a una velocidad especificada. (Gannaro Alfonso R., 2000).

2.6. Perfil de disolución

Un estudio comparativo de perfiles de disolución es una prueba *in vitro*, la cual evalúa la velocidad y el grado de disolución de un fármaco, que se lleva a cabo en un intervalo de tiempo establecido, usualmente en medio acuoso y bajo condiciones específicas.

El perfil de disolución es una importante herramienta para comparar la liberación del fármaco de diferentes productos conteniendo el mismo principio activo o bien de diferentes lotes de un mismo producto.

2.7. Modelos cinéticos de liberación

La disolución de un fármaco a partir de una forma de dosificación ha sido descrita mediante modelos cinéticos, en los cuales la cantidad de fármaco (Q) es función del tiempo, t o $Q = f(t)$. Algunas definiciones analíticas de Q (t) comúnmente usadas son: orden cero, primer orden, Hixson-Crowell, Weibull, Higuchi y Korsmeyer-Peppas. (Costa, P., 2001).

Los modelos cinéticos de liberación son de gran importancia para predecir el mecanismo de liberación del fármaco ya que dichos modelos describen la cantidad de fármaco disuelta de la forma de dosificación en función del tiempo.

2.7.1. Cinética de orden cero.

La cinética de orden cero describe el sistema cuando la velocidad de disolución del fármaco es independiente de la concentración. La ecuación que describe a este modelo es:

$$Q_1 = Q_0 + k_0 t$$

En donde Q_1 es igual a la cantidad de fármaco disuelta en el tiempo t, Q_0 a la cantidad de fármaco inicial y K_0 igual a la constante de liberación de orden cero. (Costa, P., 2001).

2.7.2. Cinética de primer orden

En la cinética de primer orden, la velocidad de disolución del fármaco depende de la concentración.

La cinética de primer orden se puede describir con la siguiente ecuación:



$$\log Q_1 = \log Q_0 + \frac{k_1 t}{2.303}$$

En donde Q_1 es la cantidad de fármaco liberado en el tiempo t , Q_0 es igual a la cantidad de fármaco liberado en el tiempo cero y K_1 es igual a la constante de liberación de primer orden.

Las formas de dosificación que principalmente siguen este modelo, son aquellas las que el fármacos solubles en agua y se encuentran en matrices porosas.

2.7.3. Modelo de Higuchi

Higuchi desarrolló un modelo teórico para estudiar la liberación de fármacos solubles en agua y poco solubles a partir de una variedad de matrices incluyendo semisólidos y sólidos.

Higuchi describe a la liberación del fármaco como un proceso que cumple con la primera ley de Fick y describe la disolución de muchos tipos de formas de dosificación de liberación modificada.

$$f_1 = K_H t^{\frac{1}{2}}$$

En donde K_H es igual a la constante de disolución de Higuchi

Es una ecuación matemática que describe la liberación del fármaco de un sistema matricial

- La concentración inicial de fármaco en la matriz es más alta que la solubilidad del fármaco.
- La difusión del fármaco ocurre únicamente en una dimensión.
- Las partículas del fármaco son más pequeñas que el grosor de la capa de difusión.
- La hinchazón de la matriz y la disolución es insignificante.
- La difusividad del fármaco es constante.
- El medio de liberación se mantiene en condiciones sink. (Shaikh H. K., 2015).

2.7.4. Modelo Korsmeyer-Peppas

En 1983 Korsmeyer et al, desarrollaron una relación que describe la liberación de un fármaco a partir de un sistema polimérico.

La ecuación que describe dicho modelo es la siguiente:

$$\frac{C_t}{C_\infty} = K t^n$$



En donde C_t/C es la fracción de fármaco liberado al tiempo t , k la constante de velocidad, n es el exponente de liberación.

Existen varios mecanismos durante este proceso:

- Difusión de agua dentro de la tableta.
- Disolución de la matriz polimérica.
- Paso de agua a través de la tableta.
- Formación de gel
- Geometría de la tableta es cilíndrica.

2.7.5. Modelo cinético de Weibull

El modelo de Weibull es una ecuación empírica, principalmente utilizada para la comparación de perfiles de liberación de fármacos a partir de algún tipo de matriz.

Este modelo puede ser aplicado a casi todos los tipos de curvas de disolución. Cuando se aplica a la disolución de fármacos o a la liberación de formas de dosificación, la ecuación de Weibull expresa la fracción acumulada del fármaco m , en solución al tiempo t mediante la ecuación.

$$m = 1 - \exp\left[\frac{-(t - T_i)^b}{a}\right]$$

Debido a que es un modelo empírico no existe ningún fundamento cinético relacionado con la velocidad a es la escala de tiempo del proceso, T_i representa el tiempo de retardo antes del comienzo de la disolución o del proceso de liberación.

El valor del parámetro b caracteriza la forma de la curva ya que cuando $b=1$ la forma de la curva es exponencial, cuando $b>1$ la curva se torna sigmoidea con una curvatura hacia arriba, seguido por un punto de inflexión y cuando $b<1$ la curva toma una forma parabólica.

Debido a que es un modelo empírico éste presenta algunas limitaciones:

- No existe ningún fundamento cinético y puede únicamente describir, pero no caracteriza adecuadamente, las propiedades cinéticas de la disolución del fármaco.
- Dicho modelo es limitado para establecer una correlación in vivo/in vitro. (Costa, P., 2001).



2.8. Comparación de perfiles de disolución

Para la comparación de los perfiles de disolución se emplean modelos independientes como el factor de diferencia y el factor de similitud.

El factor de diferencia calcula el porcentaje (%) de diferencia de cada punto, entre dos curvas y mide el error relativo entre dos curvas. El factor de diferencia se expresa de la siguiente manera.

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n |R_t - P_t| \right] / \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \cdot 100$$

Donde n es el número de tiempos de muestreo, R_t es el valor de disolución de a tiempo t del producto de referencia, y P_t es el valor de disolución del producto de prueba al tiempo t .

El cálculo del factor de similitud es usado para comparar los perfiles de disolución del producto de prueba y de referencia, el cual puede ser más exacto que depender de un solo punto, como en la prueba de disolución.

El factor de similitud (f_2) es una medida de la similitud en porcentaje de disuelto entre dos curvas.

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

En donde n es igual al número de tiempos de muestreo, R_t es igual al % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia y P_t es igual al % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Un valor de f_2 que se encuentra entre 50 y 100 indica similitud entre los productos, Cuando dos perfiles son idénticos f_2 es igual a 100. (Dash S., 2010; Shargel Leon, 2005)

Para la comparación de perfiles de disolución se recomienda emplear 12 unidades de dosificación tanto para el producto de prueba como el de referencia.



2.9. Procedimiento de Región de Certeza Multivariado.

La decisión de utilizar la prueba de f_2 o Distancia estadística Multivariada (MSD), depende de los datos observados (varianzas de muestra o CV%) además de un límite de tolerancia.

La MSD se basa en una métrica de distancia de Mahalanobis, cuyo valor depende de las varianzas agrupadas en cada punto de muestreo y las correlaciones entre dichos puntos.

El límite de similitud de la MSD no está determinado. Mientras que el límite de decisión para la f_2 estática se proporciona en las guías ($f_2 > 50$), no se proporciona el límite de MSD, pero debe determinarse caso por caso y depende de las diferencias entre lotes de referencia.

Una mayor variación entre los lotes de referencia implica un límite de aceptación más amplio para MSD. (Zhang L., 2016).

La NOM-177-SSA1-2013 establece que si el CV% del porcentaje disuelto es mayor al 20% para el primer tiempo de muestreo y mayor al 10% para los tiempos subsecuentes, la comparación de los perfiles puede llevarse a cabo utilizando un procedimiento de región de certeza multivariado. Así como la FDA recomienda también emplear dicho procedimiento cuando el CV% del porcentaje disuelto es mayor al 15%, tomando en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Determinar los límites de similitud en términos de distancia estadística multivariada (MSD) basado en las diferencias inter lote en la disolución de la referencia (estándar).
2. Estimar la MSD entre las disoluciones de prueba y de la referencia.
3. Estimar el intervalo de confianza del 90% de la MSD entre los lotes de prueba y referencia.
4. Comparar el límite superior del intervalo de confianza con el límite de similitud.
5. El lote de prueba se considera similar al lote de referencia si el límite superior del intervalo de confianza es menor o igual al límite de similitud. (FDA, 1997).



2.10. Ketoprofeno

2.10.1. Propiedades fisicoquímicas

- **Aspecto:** El ketoprofeno es un polvo fino cristalino blanco, inodoro, no higroscópico.
- **Peso molecular:** 254.2806 g/mol
- **Nombre químico:** Ácido 2- (3-benzoilfenil) propanoico
- **Estructura molecular:**

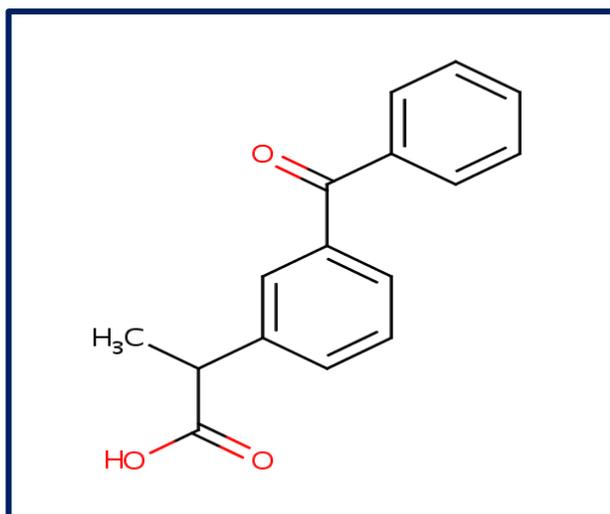


Figura 2. Estructura molecular del ketoprofeno

- **Pka experimental (25°C):** 4.45 (asociado al grupo carboxilo, lo que le confiere propiedades ácidas débiles).
- **Log P:** Experimental 3.12.
- **Punto de fusión:** 95°C.

Solubilidad.

El ketoprofeno es un fármaco ligeramente soluble en agua, con un valor experimental de 0.010 mg/mL a temperatura ambiente (Shohin I. E., et al 2012) El ketoprofeno es considerado muy soluble en disolventes como etanol, cloroformo, acetona, éter. (Wyeth Pharmaceuticals Inc., 2005).

Debido a que el ketoprofeno es un ácido débil, su solubilidad es dependiente del valor de pH. En una solución con un alto valor de pH, su solubilidad se verá incrementada, ya que se encontrará



en su forma ionizada. Dichos factores juegan un rol importante para la interacción entre el fármaco ionizado y las especies básicas del sistema buffer (Sheng J. J., 2009). Como se puede observar en la tabla 4, el cociente de Dosis/Solubilidad para la dosis más alta de ketoprofeno (100 mg), indica que es altamente soluble a pH 6.8, mientras que en medio ácido no lo es, dado que éste se encuentra en forma no ionizada. (Hedaya A. Mohsen, 2012).

Tabla 4. Valores de solubilidad para ketoprofeno en diferentes soluciones amortiguadoras a 37°C junto con el cociente Dosis/Solubilidad (D/S) para la dosis máxima (100 mg).

pH	Medio	Solubilidad (mg/mL)	D/S (mL)	Criterio de aceptación (D/S ≤ 250 mL) Para ser considerado como un fármaco altamente soluble (Si/No)
1.2	0.1 N HCl	0.13	769.2	No
4.6	-	0.49 ± 0.00	204	Sí
6.8	-	40.76 ± 0.01	2.4	Sí

Nota. Modificado de (Shohin I. E., 2012).

2.10.2. Mecanismo de acción

El ketoprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido propiónico con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

El mecanismo de acción del ketoprofeno se lleva a cabo mediante la inhibición no selectiva de las dos principales isoformas de las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), bloqueando así la biosíntesis de prostaglandinas (PGs), las cuales son las principales mediadoras para generar inflamación, dolor y fiebre, que se producen a partir del ácido araquidónico. El grupo ácido carboxílico del ketoprofeno es esencial para la actividad inhibitoria de la COX. (Sinha M., 2013). La COX 1 se expresa constitutivamente y está presente en casi todas las células. Es la responsable de la producción de prostaglandinas involucradas en la citoprotección gástrica y, por tanto, la inhibición de éstas, puede estar relacionado con diversas reacciones adversas gastrointestinales. La isoforma COX-2, es inducida por células inflamatorias cuando existe una lesión o infección o puede ser activada por la presencia de interleucinas inflamatorias. (Sinha M., 2013).

Los fármacos AINE derivados del ácido aril propionico con centro quiral generalmente son comercializados como la mezcla racémica de los enantiómeros R y S siendo éste el caso del



ketoprofeno, el cual presenta un carbono asimétrico y por ende posee dos enantiómeros con actividad biológica (S-(+)-ketoprofeno o dexketoprofeno y R-(+)-ketoprofeno). Se ha demostrado que en humanos el enantiómero S-(+)-ketoprofeno (Dexketoprofeno) ejerce la actividad inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas, mientras que el enantiómero R posee una actividad analgésica significativa. (Levoín N. et al., 2004).

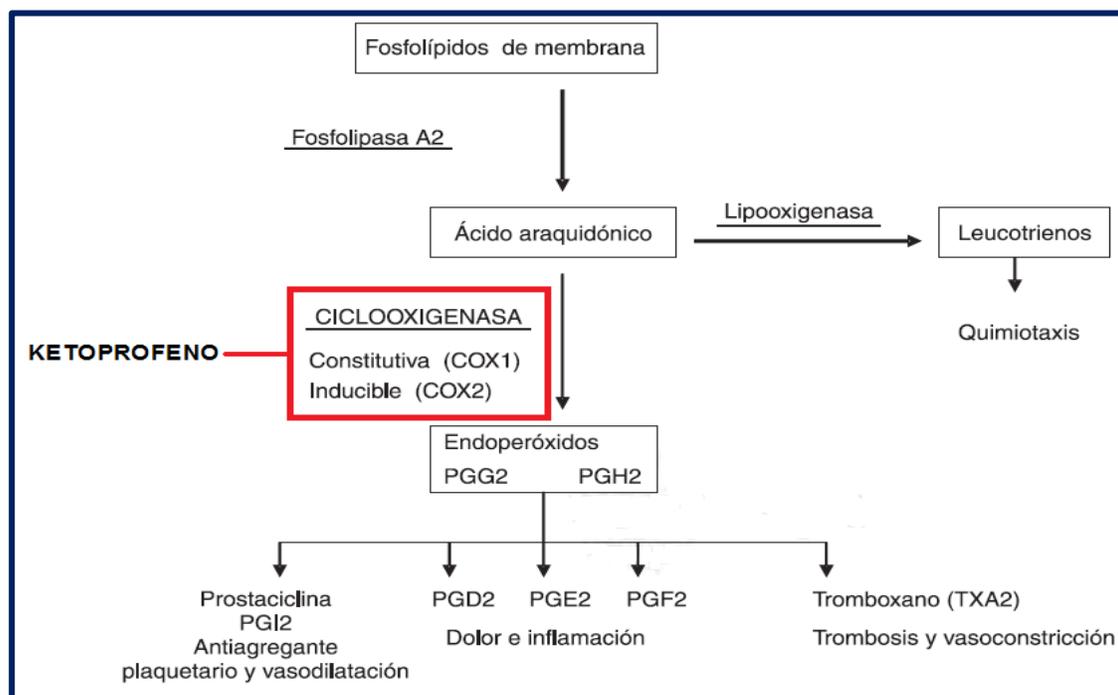


Figura 3. Síntesis y función de eicosanoides y mecanismo de acción del ketoprofeno. Modificado de (Rivera Ordóñez Arizbe, 2006).



2.10.3. Propiedades farmacocinéticas.

2.10.3.1. Absorción.

La absorción del ketoprofeno es rápida y casi completa cuando se administra oralmente. La absorción se lleva a cabo principalmente mediante un proceso de difusión pasiva, el cual está determinado por las propiedades fisicoquímicas del fármaco. (Faassen F., Vromans H., 2004). La concentración plasmática máxima se encuentra en las primeras 2 horas después de la administración de una dosis única (Shohin I. E. et al. 2012).

2.10.3.2. Permeabilidad

La permeabilidad del ketoprofeno, determinada a través de estudios de perfusión intestinal en humanos fue de $8.4 \pm 3.3 \times 10^{-4}$ cm/s, por lo que la FDA lo ha considerado como un fármaco altamente permeable de acuerdo al SCB. (Shohin I. E. et al. 2012).

2.10.3.3. Distribución

Presenta un volumen aparente de distribución (Vd) de 7 a 14 L (0.1-0.2 L/Kg). (Shohin I. E. et al. 2012).

2.10.3.4. Unión a proteínas plasmáticas.

La unión del ketoprofeno a proteínas plasmáticas es más del 99%, con unión principalmente a albúmina. (Shohin I. E. et al. 2012).

2.10.3.5. Metabolismo

El metabolismo del ketoprofeno se lleva a cabo en el hígado, mediante una reacción de conjugación (glucuronidación) que genera una forma inestable acil- glucorónido. No se ha demostrado la existencia de metabolitos activos del ketoprofeno. (Shohin I. E., et al. 2012; Wyeth Pharmaceuticals Inc., 2005).



2.10.3.6. Eliminación

En un periodo de 24 horas los metabolitos glucurónido se excretan por vía renal en un 65% - 75% aproximadamente. Menos del 1% de la dosis es excretada inalterada en orina. La vida media de eliminación reportada del ketoprofeno es de 2.05 ± 0.58 h en un rango de 2-4 h. (Jamali Fakhreddin, 1990; Shohin I. E. et al. 2012).

2.10.4. Indicaciones terapéuticas

El ketoprofeno está indicado para el tratamiento del dolor leve o moderado relacionado con dismenorrea, dolor de cabeza, migraña, dolor post-operatorio y dental y el manejo de osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis. (Shohin I. E., 2011)

En México el ketoprofeno está incluido en el grupo No. 21 de reumatología y traumatología del cuadro básico de medicamentos emitido por el CSG para primer nivel de atención, con una indicación primordialmente para afecciones de tipo articular como son: Dolor leve o moderado de origen reumatológico, artritis reumatoide y osteoartritis.

2.10.5. Reacciones adversas.

La administración a corto plazo, de manera general es segura, sin embargo, la administración a largo plazo ha demostrado la presencia de diversas reacciones adversas gastrointestinales graves tales como: lesiones en la mucosa, sangrado, úlceras pépticas, inflamación del intestino que conducen a perforación, estenosis en el intestino delgado y grueso causando problemas crónicos. (Sinha M., et al., 2013).

Las reacciones adversas más comunes del ketoprofeno son rash, dolor de cabeza, mareo, dolor abdominal, náusea, diarrea, retención de fluidos, constipación.

2.10.6. Presentación y dosis

El ketoprofeno se encuentra comercializado en: Cápsulas de 100 mg, Cápsulas de liberación prolongada de 200 mg, gotas pediátricas 100 mg/2mL, y polvo para solución inyectable de 100 mg.

La dosis inicial recomendada es de 200 a 300 mg/día a razón de 100 mg cada 8 o 12 horas. La dosis de mantenimiento generalmente es de 100 a 200 mg/día. La dosis máxima diaria recomendada es de 300 mg. Debe tomarse con líquidos y, de preferencia, con los alimentos.



2.10.7. Clasificación biofarmacéutica y prueba de intercambiabilidad

El ketoprofeno no se encuentra incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, ni tampoco ha sido categorizado dentro del sistema de clasificación de biofarmacéutico por la misma. (Lindenberg M., 2004). Sin embargo bases de datos como (TSRL), Inc. clasifican al ketoprofeno como un fármaco clase II. (Therapeutic Systems Research Laboratories, Inc.).

No obstante, al tomar en cuenta sus características ácidas débiles (pka 4.45), su alta permeabilidad ($P_{eff \text{ in vivo}}$ $8.4 \pm 3.3 \times 10^{-4}$), su baja solubilidad en HCl pH 1.2 (0.13 mg/mL), su cociente de dosis solubilidad (D/S) de 250 mL a pH 6.8 (considerado altamente soluble), autores como Shohin et al. le han asignado una clasificación biofarmacéutica II de acuerdo con lo establecido en guías de la (WHO, 2014). Así mismo como bases

En México, la prueba designada por el Consejo de Salubridad General para demostrar intercambiabilidad a las cápsulas conteniendo 100 mg de ketorprofeno es la prueba C (Bioequivalencia) (COFEPRIS 2013).

2.10.8. Estudios de disolución de ketoprofeno

Shohin E. I. y colaboradores en 2011 llevaron a cabo la comparación de perfiles de disolución de productos de liberación inmediata conteniendo 50 mg de ketoprofeno de comercialización autorizada en Rusia, del producto innovador y del producto de prueba, teniendo como propósito su bioexención.

Para dicho estudio emplearon 12 cápsulas de cada producto, usando el aparato II a 75 rpm, en 500 mL de los medios de disolución recomendados por la FDA basados en el SCB: ácido clorhídrico pH 1.2, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8. Tomando alícuotas de 5 mL a los tiempos 10, 15, 20 y 45, con reposición de medio. Las muestras se evaluaron espectrofotométricamente a una longitud de onda de 260 nm. Los resultados mostraron que tanto el medicamento innovador como el de prueba presentaron un perfil de muy rápida disolución en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 siendo, por tanto, similares. En solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 presentaron un perfil de disolución similar, sin embargo, el solución de HCl pH 1.2 los perfiles de disolución no fueron similares. Este hecho se atribuyó a que la formulación del producto de prueba contenía lauril sulfato de sodio, el cual pudo haber incrementado la solubilidad del ketoprofeno en el medio ácido. Por lo anterior el producto de prueba no cumplió con los criterios para la bioexención de fármacos clase II, siendo considerados no equivalentes in vitro.



En el laboratorio de biofarmacia se llevó a cabo la evaluación de perfiles de disolución del producto de referencia y dos de prueba conteniendo 100 mg ketoprofeno usando el aparato II a 50 rpm, en 900 mL de los medios recomendados por la OMS y la FDA. Se tomaron alícuotas de 5 mL a los tiempos 10, 15, 20, 45 y 60 minutos sin reposición de medio. Se encontró que tanto el medicamento de referencia y el de prueba B presentaron un perfil de rápida disolución en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 (más de 85 % en 30 minutos), en pH 4.5 los productos fueron similares, sin embargo, en pH 1.2 los productos no presentaron similitud. El producto de prueba A no presentó un perfil de rápida disolución en pH 6.8, ni tampoco presentó similitud con el producto de referencia a los valores de pH 4.5 y 1.2. Los resultados mostraron que los productos de prueba no cumplieron con los criterios de bioexención. (Marín Aguilar Mirelle Marcela, 2015). Para complementar la información, en presente trabajo se evaluaron otros lotes de los productos conteniendo este fármaco empleando las mismas condiciones descritas.



CAPÍTULO 3 DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.1. Instrumentos y equipos, reactivos y materiales

3.1.1. Instrumentos y equipos

- Disolutor VanKel VK 7000
- Espectrofotómetro UV-Visible 1601 Shimadzu.
- Balanza analítica Sartorius.
- Potenciómetro Orion Star A211.
- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución SL-10A.
- Centrífuga Eppendorf 5416.
- Baño ultrasónico Fisher Scientific Fs60.
- Agitador vortex MX-S de Science MED Finland Technology.

3.1.2. Reactivos

- Agua destilada
- Agua grado HPLC
- Metanol grado HPLC, J.T. Baker
- Perlas de Hidróxido de sodio grado reactivo, J.T. Baker
- Ácido acético glacial, J. T. Baker
- Ácido clorhídrico, J.T. Baker
- Acetonitrilo grado HPLC, J.T. Baker
- Estándar secundario de ketoprofeno 99.7% BH.
- Fosfato monobásico de potasio grado reactivo, J.T. Baker.

3.1.3. Materiales

- Columna cromatográfica ZORBAX Eclipse XDB-C18 4.6 x 150 mm, 5 µm.
- Termómetro.
- Filtros de membrana de 0.45 µm.
- Matraces volumétricos de 10 mL; 100 mL, 500 mL, 1000 mL, 2000mL y 5000 mL
- Muestreadores para disolución de plástico



- Jeringas de 5 mL.
- Filtros de teflón de 35 µm, Full Flow.
- Tubos de ensayo 13 x 100 mm.
- Micropipeta Eppendorf de 100-1000 µL.
- Micropipeta Eppendorf de 500-5000 µL.
- Micropipeta Eppendorf de 1-10 mL.
- Puntas para micropipeta.
- Celdas de cuarzo.
- Barras magnéticas

3.2. Medicamentos empleados en el estudio

Para el estudio se emplearon: Un lote del producto Profenid, que es el medicamento de referencia establecido por la COFEPRIS y un lote de cada uno de los medicamentos de prueba. Todos los productos en presentación de cápsulas de liberación inmediata conteniendo 100 mg de ketoprofeno. A los productos de prueba se les asignaron las claves B y C. Los medicamentos empleados para el análisis de los perfiles de disolución se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Medicamentos empleados para el análisis de los perfiles de disolución.

Producto	Lote	Fecha de caducidad	No. De registro	Laboratorio
Profenid® (Referencia)	5MXA003	FEB 17	82573 SSA IV	Sanofi-aventis de México, S.A. de C.V.
Painsik® (B)	1502167	FEB 17	248M2003 SSA IV	Laboratorios Best, S.A. de C.V.
Arthril® (C)	15040707	ABR 17	054M96 SSA IV	Laboratorios QUIMICA SON'S, S.A. DE C.V.



3.3. Control de calidad

Se realizaron las siguientes pruebas de control de calidad: Identidad, Uniformidad de dosis y valoración. Las pruebas se llevaron a cabo conforme a lo establecido en la monografía individual de cápsulas de ketoprofeno de la FEUM undécima edición.

3.3.1. Identidad

La verificación de la identidad del ketoprofeno, se llevó a cabo por medio del procedimiento de la valoración por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).

Criterio de aceptación: El tiempo de retención (Tr) corresponde al obtenido con el de la referencia.

3.3.2. Uniformidad de dosis

La uniformidad de dosis se demostró a través método de variación de masa, pesando con exactitud 10 unidades de dosificación de manera individual. Se calculó el peso neto individual por diferencia de peso bruto menos el peso de las cápsulas vacías. Se calculó el contenido del principio activo individual como el porcentaje de la cantidad declarada, relacionando el resultado de la valoración del fármaco.

Criterio de aceptación: Contiene no menos del 92.5% y no más del 107.5% de la cantidad de ketoprofeno indicada en el marbete.

3.3.3. Valoración

La metodología a seguir fue la siguiente:

3.3.3.1. Preparación de la solución concentrada de referencia.

Pesar con exactitud 12.0 mg de estándar secundario de ketoprofeno. Colocarlos en un matraz volumétrico de 50 mL, disolver con una mínima cantidad de fase móvil y llevar a volumen con esta última. Esta solución tiene una concentración de 0.24 mg/mL.



3.3.3.2. Preparación de la solución de referencia.

De la solución concentrada de referencia tomar una alícuota de 1.0 mL y colocarla en un matraz volumétrico de 10 mL, llevar al aforo con fase móvil. Esta solución tiene una concentración final de 0.024 mg/mL.

3.3.3.3. Preparación de la muestra

Pesar del polvo de 20 cápsulas lo equivalente a 200 mg de ketoprofeno, transferir a un matraz volumétrico de 250 mL, disolver con 150 mL de fase móvil y llevar a volumen con la misma. Centrifugar la muestra a 3000 rpm durante 5 minutos. De la solución anterior transferir 3 mL a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con fase móvil. Filtrar, colocar en viales e inyectar 20 µL al cromatógrafo.

3.3.3.4. Condiciones cromatográficas

- ✓ **Detección:** uv a una longitud de onda de 254 nm.
- ✓ **Columna:** ZORBAX Eclipse XDB-C18 4.6 x 150 mm, 5 µm (Agilent Technologies).
- ✓ **Fase móvil:** Metanol: Agua: Ácido acético (90: 110: 1)
- ✓ **Velocidad de flujo:** 1.2 mL/min
- Para el Cálculo de la cantidad de ketoprofeno se empleó la siguiente fórmula:

$$CD = \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

En donde C es la cantidad por mililitro de ketoprofeno en la preparación de referencia, D es el factor de dilución de la muestra, A_m el área del pico obtenida con la preparación de la muestra. A_{ref} el área del pico obtenido con la preparación de referencia.

Criterio de aceptación: Contiene no menos del 92.5 % y no más del 107.5% de la cantidad de $C_{16}H_{14}O_3$ indicada en el marbete.



3.4. Validación del método analítico para la cuantificación de ketoprofeno disuelto en los diferentes medios de disolución recomendados por la OMS.

Los parámetros de validación del método analítico fueron los siguientes:

Validación con el fármaco:

- ✓ Linealidad
- ✓ Precisión

Validación con el medicamento:

- ✓ Linealidad
- ✓ Exactitud
- ✓ Precisión
 - Repetibilidad
 - Reproducibilidad
- ✓ Selectividad.

Dado que el método analítico había sido validado anteriormente, no se realizaron los estudios de estabilidad ni de influencia del filtro. En el caso de la estabilidad, se demostró que el ketoprofeno es estable durante tres horas en la mesa de trabajo. Adicionalmente se encontró que la adherencia del fármaco al filtro de teflón es baja, por lo que se utilizaron estos filtros en el estudio. (Marín Aguilar Mirelle Marcela, 2015).

3.4.1. Validación con el fármaco.

3.4.1.1. Preparación de la curva de calibración

Preparación de la solución stock

Pesar con exactitud 20.0 mg de estándar secundario de ketoprofeno. Colocarlo en un matraz de 100 mL y llevar a volumen con una mezcla de metanol-agua (75:25 v/v), para obtener una solución stock con una concentración de 200 µg/mL.

De la solución stock tomar una alícuota de 10 mL y colocarla en un matraz de 100 mL. Llevar a volumen con el medio correspondiente (HCl pH 1.2, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 o solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8), para obtener una concentración final de 20 µg/mL. A partir de esta solución realizar las diluciones que se muestran en la tabla 6, para la preparación de la curva de calibración.



Determinar la absorbancia a una longitud de onda de 258 nm utilizando como blanco el medio de disolución correspondiente.

Tabla 6. Preparación Curva de calibración de ketoprofeno en HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.

Solución No.	Alícuota de solución estándar Ketoprofeno 20 µg/mL (mL)	Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
1	7	10	14
2	5	10	10
3	4	10	8
4	2.5	10	5
5	1.5	10	3
6	0.75	10	1.5

3.4.1.2. Linealidad.

En cada uno de los medios, se prepararon y analizaron 2 curvas de calibración. Se calculó el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m) y la ordenada al origen (b) y el error relativo debido a la regresión (ERR %). Para este último se empleó la siguiente ecuación:

$$ERR (\%) = \frac{S_{y|x}}{y} \times 100$$

En donde:

$$S_{y|x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - (\text{pendiente} * \sum yx) - (\text{ordenada} * \sum y)}{n - 2}}$$

Criterio de aceptación: El coeficiente de correlación debe ser mayor a 0.99 y el ERR % no mayor al 2%.



3.4.1.3. Precisión.

Para cada una de las curvas, se determinó el factor respuesta a cada nivel de concentración, dividiendo la respuesta (absorbancia) entre la concentración correspondiente ($\mu\text{g/mL}$). Posteriormente se calculó el coeficiente de variación (C.V. %).

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación del factor respuesta no debe ser mayor al 2%.

3.5. Validación con el medicamento

La validación del medicamento se llevó a cabo con los dos de los productos de prueba (Painsik[®] y Arthril[®]), en los tres medios de disolución establecidos por el sistema de clasificación biofarmacéutico. La validación de medicamento de referencia (Profenid[®]) se encuentra documentada en un trabajo anterior el cual demostró que es lineal, preciso y exacto en un intervalo de concentración de 1.5 a 14 $\mu\text{g/mL}$.

Para la validación con el medicamento se pesaron con exactitud y de manera individual 10 cápsulas conteniendo 100 mg de ketoprofeno, a las cuáles se les retiró el contenido y se homogeneizó. Se calculó el peso neto individual por diferencia de peso y se calculó el peso promedio. A partir de esta mezcla se pesó con exactitud una cantidad equivalente a 20 mg de ketoprofeno, que se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó a volumen con una solución de metanol agua (75:25 v/v). La solución se sonicó durante 10 minutos. Esta solución tiene una concentración aproximada de 200 $\mu\text{g/mL}$.

De la solución anterior se tomó una alícuota de 10 mL y se colocó en un matraz aforado de 100 mL y se llevó a volumen con el medio correspondiente.

Las curvas de calibración se prepararon de la misma forma que las de la validación con el fármaco (ver tabla 8).

Los parámetros a evaluar fueron los siguientes:



3.5.1. Linealidad

Se prepararon tres curvas de calibración por día, durante tres días y se determinaron los valores de absorbancia a 254 nm

A partir de los valores obtenidos, se calcularon los siguientes parámetros: pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (r), el error relativo a la regresión (ERR%) y el intervalo de confianza del 95% de la ordenada al origen.

Criterio de aceptación: La linealidad se demostrará si el coeficiente de correlación es igual o mayor que 0.99, si el ERR% no es mayor al 3% y si el valor cero debe quedar incluido en el intervalo de confianza del 95% de la ordenada al origen.

3.5.2. Exactitud

La exactitud con el medicamento se evaluó con el cálculo de la desviación absoluta (%DEA) para cada nivel de la curva, mediante la concentración experimental cuantificada.

$$\%DEA = \left| \frac{\text{Concentración nominal} - \text{Concentración experimental}}{\text{Concentración nominal}} \right| \times 100$$

Criterio de aceptación. El valor de desviación absoluta debe ser menor al 3% para cada nivel de concentración.

3.5.3. Precisión

Precisión como repetibilidad: De los valores de absorbancia de cada nivel de la curva, de las tres curvas realizadas en el mismo día, se calculó el coeficiente de variación (C.V. %).

Criterio de aceptación. El C.V. % debe ser menor al 3%

Precisión como reproducibilidad. De las concentraciones experimentales cuantificadas de cada nivel de la curva, de las tres curvas realizadas durante tres días, se calculó el coeficiente de variación (C.V.%).

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación global del porcentaje experimental cuantificado debe ser menor al 3%.



3.5.4. Selectividad

Para evaluar la selectividad, se prepararon soluciones del estándar de ketoprofeno y de los medicamentos bajo estudio a una concentración de 8 µg/mL en los 3 medios de disolución y se realizó un barrido en el espectrofotómetro de 190 a 360 nm.

De igual forma se llevó a cabo la comparación de las pendientes y ordenadas al origen obtenidas de la validación con el fármaco y las obtenidas con la validación de medicamento

Criterio de aceptación: No debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud que es de 3%.

3.6. Perfiles de disolución

3.6.1. Preparación de los medios de disolución

3.6.1.1. Solución de ácido clorhídrico 0.1 N pH 1.2

En un matraz volumétrico de 1 L, colocar 200 mL de agua y de manera gradual adicionar 8.5 mL de ácido clorhídrico concentrado (37.38 %). Dejar enfriar a temperatura ambiente y llevar a volumen con agua destilada.

3.6.1.2. Solución amortiguadora de Acetatos 0.05 M pH 4.5

Para un litro de solución, pesar 3.00 g de acetato de sodio trihidratado, colocar en un matraz volumétrico de 1 L, adicionar lentamente 1.7 mL de ácido acético glacial, ajustar el pH si es necesario.

3.6.1.3. Solución amortiguadora de fosfatos 0.2 M pH 6.8

Pesar con exactitud 27.22 g de fosfato monobásico de potasio, colocarlo en un matraz volumétrico de 1L y disolver en un volumen mínimo de agua y llevar a volumen (0.2 M).

Para 200 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, colocar 50 mL de la solución de fosfato monobásico de potasio (0.2 M) y 22.4 mL de una solución de NaOH 0.2 M, llevar a volumen con agua destilada.



3.6.2. Desgasificación del medio de disolución

El medio de disolución se desgasificó de acuerdo al método establecido en la FEUM undécima edición. El procedimiento consiste en calentar el medio de disolución a 45° C e inmediatamente filtrar a vacío a través de un filtro con tamaño de poro de 0.45 µm, con agitación vigorosa.

3.6.3. Estudios de perfiles de disolución

Los perfiles de disolución se llevaron a cabo analizando 12 unidades de dosificación del producto de referencia (Profenid ®) y de cada uno de los productos de prueba, conteniendo 100 mg de ketoprofeno. Se empleó el aparato II a 50 rpm con un volumen de 900L (± 1 del volumen) de los medios correspondientes HCl pH 1.2, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.8 a 37 °C ± 0.5°C. Para mantener las unidades de dosificación en el fondo del vaso se usaron sinkers de tres puntas. Se tomaron muestras de 5 mL, filtradas a través de un filtro de teflón a los siguientes tiempos: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos, sin reposición del medio. Las muestras se leyeron al espectrofotómetro a 258 nm.

3.6.4. Cuantificación de los perfiles de disolución

La concentración de ketoprofeno en cada una de las muestras se calculó mediante la interpolación de los datos de absorbancia en la ecuación de la recta de la curva preparada el mismo día de la realización del perfil de disolución. Empleando la siguiente ecuación:

$$X_i = \frac{Y_i - A}{B}$$

Donde: Y_i es la respuesta (absorbancia), A es la ordenada al origen y B la pendiente de la curva de calibración.

- Cálculo de los miligramos de principio activo disuelto en el volumen de muestra tomada al i -ésimo tiempo de muestreo (E_i).

$$E_i = (X_i)(Fd)(v)$$

En donde E_i son los miligramos de principio activo disueltos en el volumen de la muestra tomada al i -ésimo tiempo de muestreo, X_i es la concentración de principio activo en mg/mL al i -ésimo tiempo de muestreo, Fd es el factor de dilución y v el volumen de la muestra tomada en mL.

- Cálculo de los miligramos de principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo (D_i).



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

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

Donde:

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

X_i = Concentración del principio activo en mg/mL al i -ésimo tiempo de muestreo.

Fd = Factor de dilución de la muestra.

V_i = Volumen del medio de disolución al i -ésimo tiempo de muestreo en mL.

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

V_0 = Volumen inicial del medio de disolución en mL.

n = Número de extracciones.

v = volumen de muestra tomada en mL.

- Cálculo de porcentaje disuelto a cada tiempo.

$$\%Disuelto = \frac{D_i}{Dosis} * 100$$

Donde:

D_i = miligramos de principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo

$Dosis$ = Dosis reportada en el marbete (100 mg).



3.6.5. Comparación de los perfiles de disolución

Debido a que los perfiles de disolución presentaron coeficientes de variación mayores a 20% en el primer tiempo de muestreo y mayores a 10% en los tiempos posteriores, no se llevó a cabo la comparación mediante el factor de similitud f_2 . De acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013 se empleó un procedimiento de región de certeza multivariado, utilizando la macro de Excel DDsolver. Los productos se consideraron similares cuando el límite superior del intervalo de confianza al 90% fue menor o igual a la distancia máxima de Mahalanobis (Max MSD).

(Zhang Yong, et al 2010).



CAPÍTULO 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Control de calidad

4.1.1. Identidad.

En la figura 4 y en la tabla 7 se muestran los cromatogramas típicos y los tiempos de retención obtenidos, de las soluciones del estándar de referencia de ketoprofeno, del producto de referencia, el producto de prueba B y el producto de prueba C, a una concentración de 24 $\mu\text{g/mL}$. En ellas se puede observar que el tiempo de retención en todos ellos es muy semejante a la solución de referencia, por lo que los productos cumplen con esta prueba.

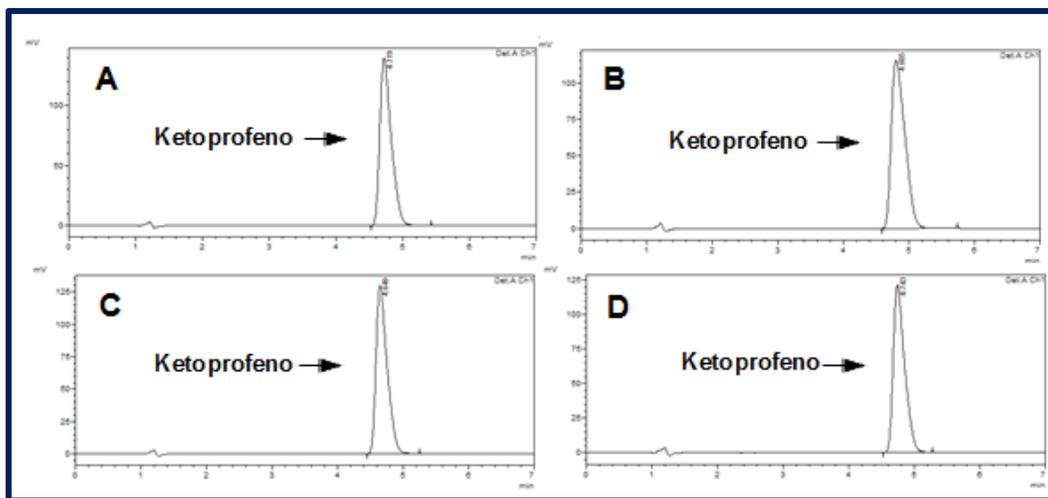


Figura 4. Cromatogramas típicos de soluciones conteniendo ketoprofeno (24 $\mu\text{g/mL}$). **A)** Estándar de ketoprofeno, **B)** Producto de referencia, **C)** Productos de prueba B y **D)** Producto de prueba C

**Tabla 7.** Tiempos de retención obtenidos en la prueba de identidad.

Producto	Tiempo de retención (min)
Estándar ketoprofeno	4.719
Referencia	4.805
Prueba B	4.649
Prueba C	4.743

4.1.2. Valoración

En la tabla 8 se presentan los resultados de Valoración. Como se observa en los tres medicamentos no se encontró una diferencia mayor al 5% entre los productos, indicando así que los productos son adecuados para llevar a cabo la comparación de sus perfiles de disolución.

Tabla 8. Resultados de valoración por CLAR de los tres productos bajo estudio.

Producto	Referencia	B	C
Contenido de ketoprofeno (92.5%-107.5%).	100.0 %	96.2 %	97.1%
CV (%)	0.8	1.7	6.5



4.2. Validación del método analítico para estudios de perfil de disolución de cápsulas de ketoprofeno 100mg.

4.2.1. Validación con el fármaco (linealidad y precisión).

La validación de un método analítico es indispensable para demostrar que éste tiene las características de desempeño adecuadas, que es funcional, consistente y robusto, mediante la recopilación y evaluación de datos obtenidos de manera experimental.

Las figuras 5, 6 y 7 y la tabla 9 muestran los resultados de linealidad y precisión obtenidos con el fármaco, en solución de HCl 0.1 N pH 1.2, solución amortiguadora de acetatos (0.05 M) pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos (0.2 M) pH 6.8.

En las figuras 5, 6 y 7 se presentan las curvas de calibración típicas del fármaco en cada medio de disolución, demostrando que la respuesta (absorbancia) es directamente proporcional a la concentración de ketoprofeno en el intervalo de trabajo establecido (1.5 -14 $\mu\text{g/mL}$). En la tabla 10 se observa, que en cada medio de disolución el coeficiente de correlación fue mayor a 0.99 y que el error relativo debido a la regresión (ERR%) fue menor al 2%. De igual forma, el coeficiente de variación del factor respuesta ($CV_{\text{Fac.resp}}\%$) en cada medio de disolución fue menor al 2% y el intervalo de confianza del intercepto incluyó el cero. Dichos resultados indican que el método analítico es lineal y preciso de acuerdo con lo establecido en la NOM 177 SSA1 2013.

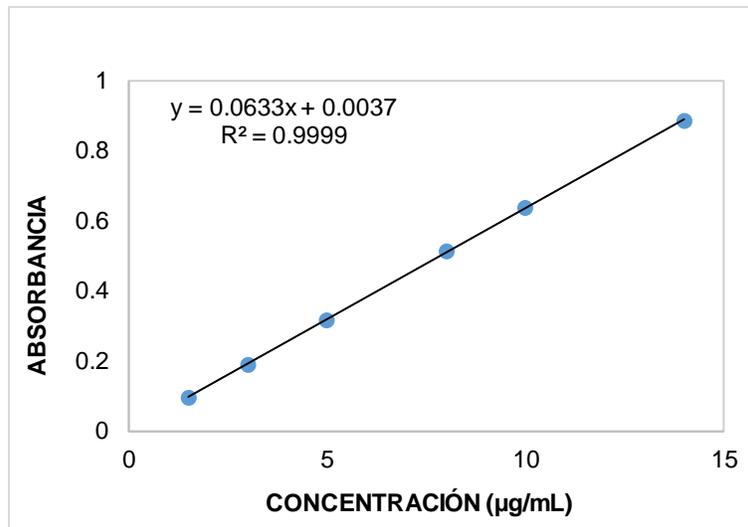


Figura 5. Curva de calibración de ketoprofeno en HCl 0.1 N pH 1.2.

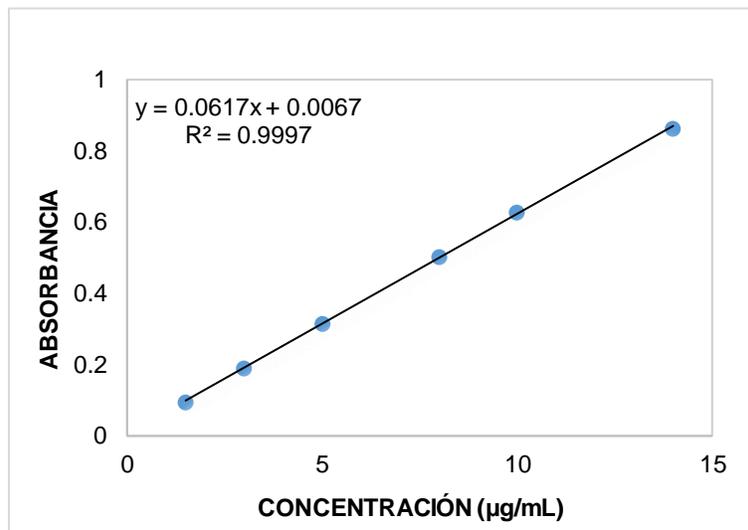


Figura 6. Curva de calibración de ketoprofeno en medio de acetatos 0.05 M pH 4.5.

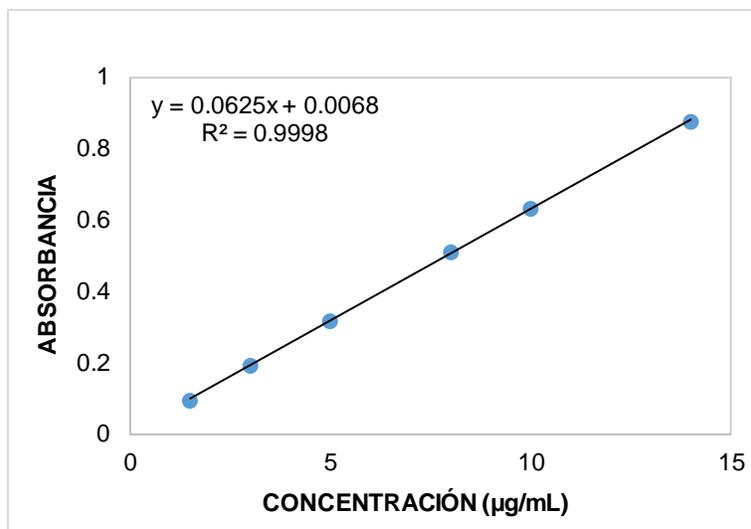


Figura 7. Curva de calibración de ketoprofeno en medio de fosfatos 0.2 M pH 6.8.

Tabla 9. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de ketoprofeno en los medios de HCl 0.1 N pH 1.2, solución amortiguadora de acetatos pH 4.8 y solución de fosfatos 6.8.

Parámetro	Criterio de aceptación	Solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N pH 1.2		Solución amortiguadora de acetatos (0.05 M) pH 4.5		Solución amortiguadora de fosfatos (0.2 M) pH 6.8		Dictamen	
		Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2		
Linealidad	$R \geq 0.99$	0.9999	0.9997	0.9998	0.9997	0.9998	0.9998	Cumple	
	$ERR (\%) \leq \text{al } 2.0 \%$	1.7%	1.3 %	1.2%	1.2%	1.1%	1.0 %	Cumple	
Intervalo de confianza del intercepto	El intercepto (95%) debe contener el cero	Inferior	-0.00381	-0.00593	-0.00489	-0.00983	-0.00392	-0.00480	Cumple
		Superior	0.01119	0.01811	0.01838	0.01532	0.01751	0.01541	
Precisión	$CV_{\text{Fac. resp.}} \leq 2\%$	1.9%	1.2%	1.1%	1.2%	1.4%	1.4%	Cumple	



4.2.2. Validación con el medicamento.

4.2.2.1. Linealidad, precisión y exactitud

En las figuras 8, 9, 10, 11, 12, 13 y las tablas 10, 11 y 12 se presentan los resultados obtenidos de la validación del método analítico de los tres días de análisis de los productos de prueba B y C en los tres medios de disolución estudiados.

Dichos resultados muestran que el método analítico es lineal para ambos medicamentos ya que en los tres medios de disolución empleados se obtuvo un coeficiente de correlación (R) mayor a 0.99 y un error relativo a la regresión (ERR %) no mayor al 3%, lo que indica que el método proporciona resultados directamente proporcionales a la concentración de ketoprofeno. El valor cero quedó incluido en el intervalo de confianza del 95% para la ordenada al origen.

El método de prueba fue exacto para ambos medicamentos, ya que la desviación absoluta (% DEA) fue menor al 3%. Asimismo el promedio del porcentaje cuantificado en cada nivel de concentración se encontró entre el 97% y 103%.

La precisión, evaluada como repetibilidad, dió como resultado valores de coeficiente de variación menores al 3% en cada uno de los niveles de concentración. De igual forma, los resultados de reproducibilidad mostraron que los coeficientes de variación de las tres curvas analizadas en los tres días fueron menores al 3%.

Es por lo anterior, que el método cumplió con los parámetros analíticos establecidos por la NOM-177-SSA1-2013, para llevar a cabo la evaluación de perfiles de disolución.

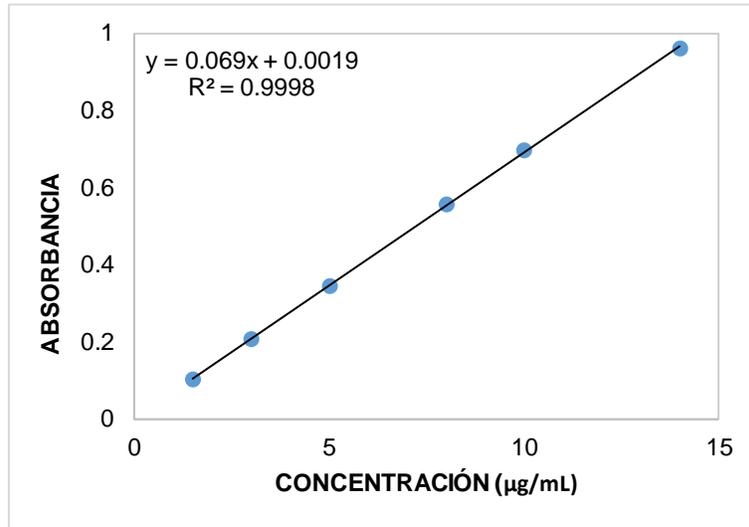


Figura 8. Curva de calibración del medicamento de prueba B en HCl 0.1N pH 1.2.

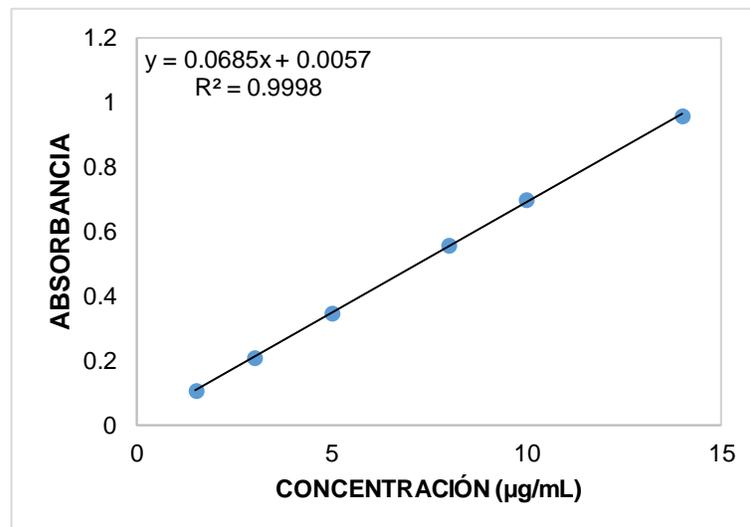


Figura 9. Curva de calibración del medicamento de prueba C en HCl 0.1N pH 1.2.



Tabla 10. Resultados de la validación del método analítico para la cuantificación de ketoprofeno en pH 1.2.

Parámetro	Criterio	Resultados en ácido clorhídrico pH 1.2						Dictamen	
		Producto de prueba B			Producto de prueba C				
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3		
Linealidad	$R \geq a 0.99$	0.9998 0.9998 0.9998	0.9997 0.9999 0.9998	0.9999 0.9998 0.9998	0.9998 0.9998 0.9999	0.9999 0.9999 0.9999	0.9995 0.9986 0.9999	Cumple	
	$\% \text{ERR} \leq \text{al } 3\%$	1.3 %	1.6 %	1.0 %	0.94 %	0.95 %	2.4 %	Cumple	
Exactitud	$\text{DEA} \leq 3\%$	2.7%	2.0 %	2.9 %	2.1%	1.4 %	2.7 %	Cumple	
		0.7%	0.03 %	0.4 %	0.86%	0.55 %	2.04 %		
		0.4%	0.3 %	0.2 %	0.12%	0.21%	0.014%		
		0.1%	0.4 %	0.9 %	1.0%	0.73%	0.39 %		
		1.1%	0.8 %	0.9 %	0.64%	%	2.4 %		
		0.8 %	0.5 %	0.7 %	0.57%	0.22%	1.2 %		
Precisión	Repetibilidad	$\text{C.V.} \leq 3\%$	0.9	2.9	2.9	2.1 %	1.44	2.7	Cumple
			0.3	1.4	0.3				
			0.6	0.3	0.2				
			0.4	0.8	0.8				
			0.3	1.0	0.2				
			0.1	0.7	0.3				
	Reproducibilidad	$\text{C. V} \leq \text{al } 3\% \text{ de tres días}$	2.1 %			1.4 %			Cumple
			0.8 %			1.1 %			
			0.4 %			0.6 %			
			0.7 %			0.6 %			
			0.6 %			1.6 %			
			0.4 %			0.6 %			
Intervalo de confianza del intercepto	El valor cero debe quedar incluido en el intervalo de confianza al 95% para el intercepto	Inferior	Inferior	Inferior	Inferior	Inferior	Inferior	Cumple	
		-0.017045	-0.005791	-0.006479	-0.006061	-0.002645	-0.013152		
		Superior	Superior	Superior	Superior	Superior	Superior		
		0.010845	0.011336	0.017784	0.013764	0.008314	0.033888		

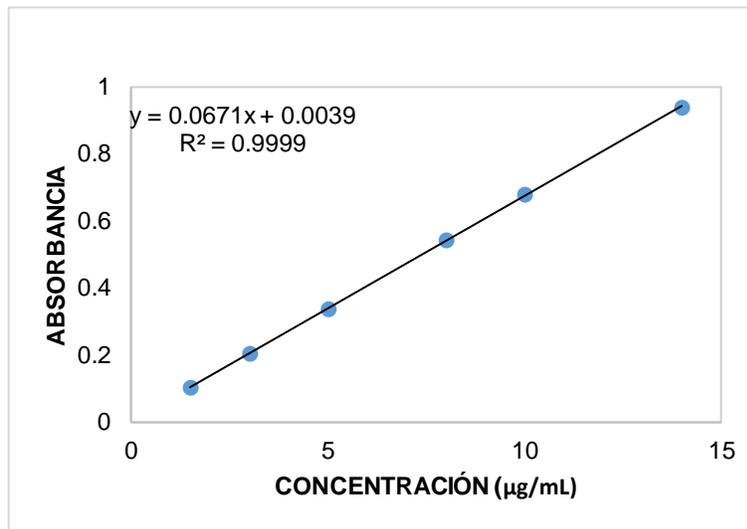


Figura 10. Curva de calibración del medicamento de prueba B en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.

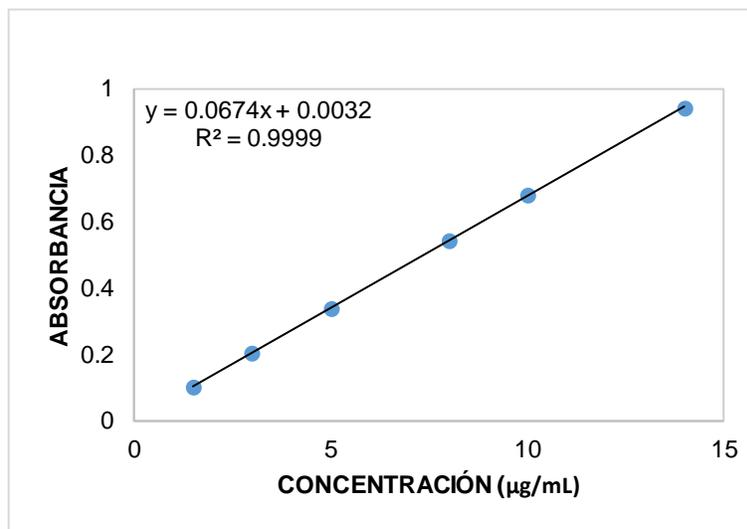


Figura 11. Curva de calibración del medicamento de prueba C en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.



Tabla 11. Resultados de la validación del método analítico para la cuantificación de ketoprofeno en pH 4.5.

Parámetro	Criterio	Resultados en S.A. de Acetatos pH 4.5						Dictamen	
		Producto de prueba B			Producto de prueba C				
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3		
Linealidad	$R \geq a 0.99$	0.9999	0.9998	0.9998	0.9999	0.9998	0.9999	Cumple	
	% ERR \leq al 3%	0.7 %	1.2 %	1.0 %	0.7 %	0.7 %	0.8 %		
Exactitud	DEA \leq 3%	2.7%	2.8 %	2.8 %	2.0 %	0.9 %	1.5 %	Cumple	
		0.6%	0.9 %	0.5 %	0.2 %	0.6%	0.6 %		
		0.7%	0.2 %	0.7 %	0.1 %	0.3%	0.2 %		
		0.2%	1.0 %	0.6 %	0.6 %	0.7%	0.4 %		
		0.2%	1.0 %	0.9 %	0.5 %	0.5 %	0.4 %		
		0.1 %	0.8 %	0.6 %	0.4 %	0.4 %	0.3 %		
Precisión	Repetibilidad	C.V. \leq 3%	0.1 %	1.1 %	0.3 %	1.1 %	1.2 %	1.6 %	Cumple
			0.5 %	0.1 %	0.7 %	0.3 %	0.5 %	0.08 %	
			0.5 %	0.5 %	0.5 %	0.3 %	0.6 %	0.3 %	
			0.3 %	0.3 %	0.1 %	0.2 %	0.2 %	0.7 %	
			0.1 %	0.1 %	0.4 %	0.2 %	0.4 %	0.6 %	
			0.1%	0.05 %	0.1 %	0.1 %	0.3 %	0.2 %	
	Reproducibilidad	C. V \leq al 3% de tres días	2.7 %			1.5 %			Cumple
			0.7 %			0.3 %			
			0.5 %			0.4 %			
			0.4 %			0.4 %			
			0.6 %			0.4 %			
			0.4 %			0.2 %			
Intervalo de confianza del intercepto	El valor cero debe quedar incluido en el intervalo de confianza al 95% para el intercepto	Inferior	Inferior	Inferior	Inferior	Inferior	Inferior	Cumple	
		-0.003324	-0.008422	-0.004723	-0.003221	-0.003363	-0.003880		
		Superior	Superior	Superior	Superior	Superior	Superior		
		0.0165388	0.018709	0.004479	0.010946	0.010551	0.008302		

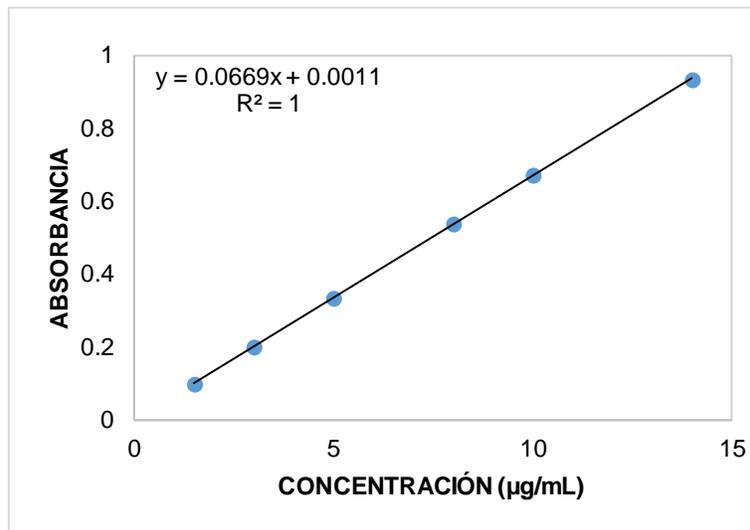


Figura 12. Curva de calibración del medicamento de prueba B en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.

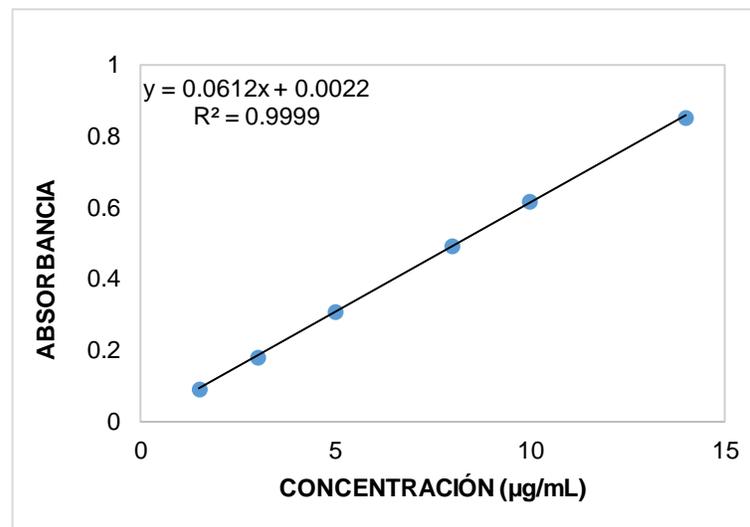


Figura 13. Curva de calibración del medicamento de Prueba C en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.



Tabla 12. Resultados de la validación del método analítico para la cuantificación de ketoprofeno en pH 6.8.

Parámetro	Criterio	Resultados en S.A. de Fosfatos pH 6.8						Dictamen	
		Producto de prueba B			Producto de prueba C				
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3		
Linealidad	$R \geq a 0.99$	0.9998 0.9998 0.9998	0.9998 0.9997 0.9996	0.9999 0.9998 0.9996	0.9998 0.9999 0.9999	0.9999 0.9999 0.9999	0.9999 0.9998 0.9999	Cumple	
	$\% \text{ERR} \leq \text{al } 3\%$	1.3 %	1.7 %	1.7 %	0.9 %	0.9 %	2.4 %		
Exactitud	$\text{DEA} \leq 3\%$	2.7 %	1.8 %	0.12 %	2.11 %	1.44 %	2.71 %	Cumple	
		0.6 %	0.9 %	2.4 %	0.86 %	0.55 %	2.04 %		
		0.9 %	0.4 %	0.46 %	0.12 %	0.21 %	0.01 %		
		0.6 %	0.7 %	0.33 %	1.0%	0.73 %	0.39 %		
		0.01 %	1.2 %	1.09 %	0.64 %	0.002 %	2.4 %		
		0.25 %	0.7 %	0.61 %	0.57 %	0.22 %	1.26 %		
Precisión	Repetibilidad	$\text{C.V.} \leq 3\%$	1.12 %	2.99 %	0.47 %	1.48 %	2.29 %	1.18 %	Cumple
			1.67 %	0.86 %	0.68 %	0.75 %	0.53 %	0.81 %	
			0.86 %	0.14 %	1.13 %	0.49 %	0.77 %	0.20 %	
			1.21 %	1.34 %	0.06 %	0.75 %	0.37 %	0.43 %	
			0.82 %	1.2 %	0.87 %	0.32 %	0.66 %	0.61 %	
			0.63 %	0.33 %	0.36 %	0.20 %	0.29 %	0.41 %	
	Reproducibilidad	$\text{C. V} \leq \text{al } 3\% \text{ de tres días}$	1.98 %			1.56 %			Cumple
			1.30 %			0.69 %			
			0.93 %			0.78 %			
			0.92 %			0.48 %			
			1.04 %			0.53 %			
			0.46 %			0.28 %			
Intervalo de confianza del intercepto	El valor cero debe quedar incluido en el intervalo de confianza al 95% para el intercepto	Inferior	Inferior	Inferior	Inferior	Inferior	Inferior	Cumple	
		-0.007443	-0.009718	-0.004167	-0.001129	-0.006101	-0.005286		
		Superior	Superior	Superior	Superior	Superior	Superior		
		0.005288	0.012941	0.016244	0.012374	0.001197	0.005457		



4.2.2.2. Selectividad

La tabla 13 muestra los datos de absorbancia a la máxima longitud de onda ($\lambda_{\text{máx}}$) de soluciones conteniendo ketoprofeno a una concentración de 8 $\mu\text{g/mL}$, así como la comparación de las pendientes e interceptos obtenidos de las curvas de calibración de la validación del sistema y la validación del método de los medicamentos bajo estudio, donde se aprecia que existe semejanza entre éstas en los respectivos medios de disolución. Las figuras 14, 15 y 16 se muestran las superposiciones de los espectros de absorción de tres soluciones preparadas a la misma concentración (8 $\mu\text{g/mL}$), del estándar de ketoprofeno con los medicamentos de prueba. Se observa en dichas figuras, que no existen interferencias, por tanto, el método de cuantificación de ketoprofeno en los tres medios de disolución es selectivo.

Tabla 13. Longitud de onda máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) y comparación de las pendientes e interceptos del sistema y del método.

Medio de disolución	Estándar o producto	$\lambda_{\text{máx}}$	Absorbancia	Comparación entre pendientes e interceptos del sistema y del método			
				Método		Sistema	
Solución de HCl 0.1 N pH 1.2	Estándar	258.4	0.526	m	b	m	b
	B	258.6	0.505	0.0690	0.0019	0.0626	0.0049
	C	258.6	0.544	0.0685	0.0057		
Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5	Estándar	259.2	0.510	m	B	m	b
	B	259.8	0.548	0.0671	0.0039	0.0622	0.0047
	C	259.8	0.548	0.0674	0.0032		
Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8	Estándar	260	0.489	m	b	m	b
	B	260	0.548	0.0612	0.002	0.0625	0.0061
	C	260.2	0.533	0.0669	0.0011		

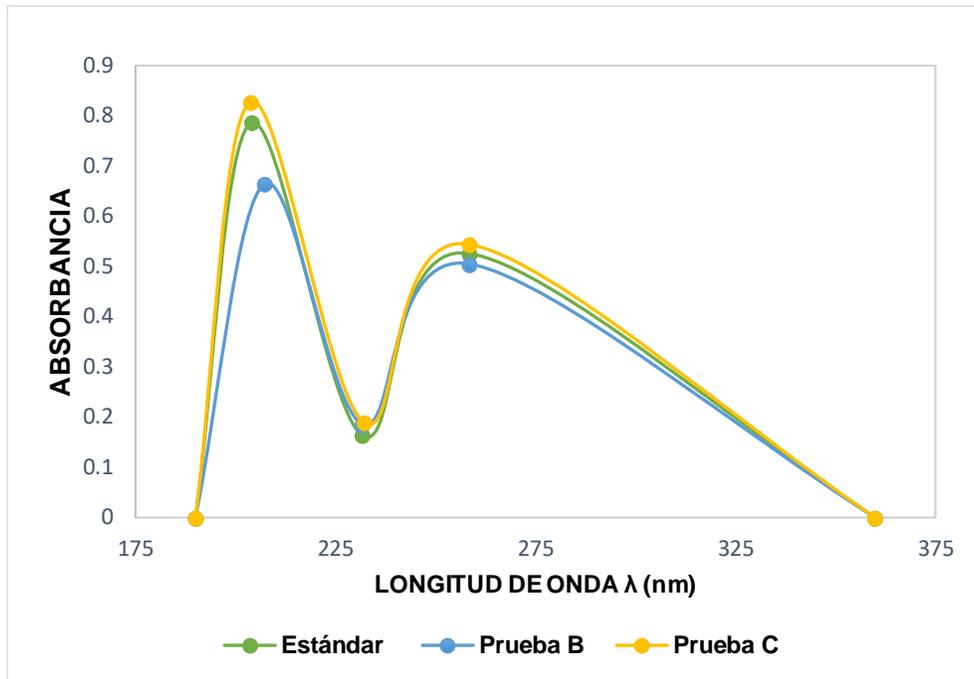


Figura 14. Selectividad del método para la cuantificación de ketoprofeno en HCl pH 1.2.

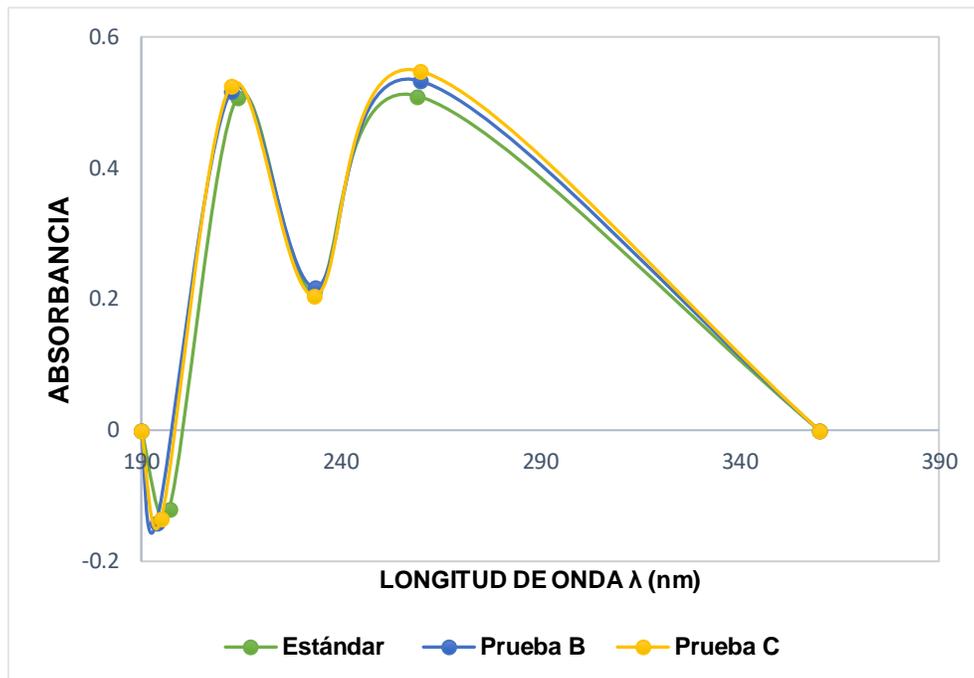


Figura 15. Selectividad del método para la cuantificación de ketoprofeno en pH 4.5.

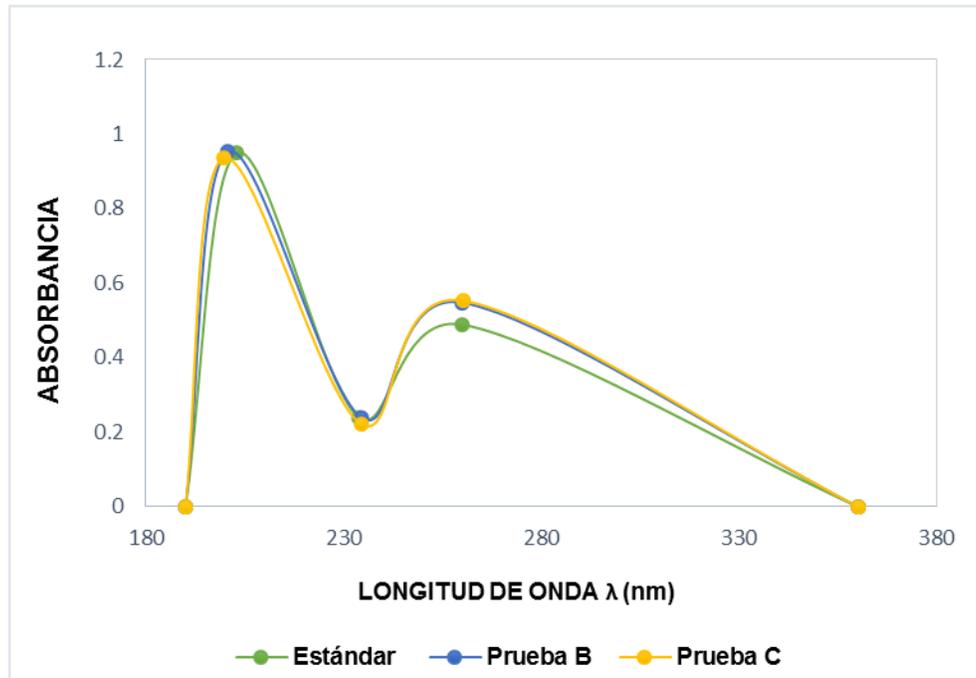


Figura 16 Selectividad del método para la cuantificación de ketoprofeno en pH 6.8



4.3. Resultados de los perfiles de disolución

4.3.1. Disolución del producto de referencia

En la tabla 14 y en la figura 17 se presentan los resultados del porcentaje disuelto promedio de las 12 unidades del producto de referencia a pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8. Los coeficientes de variación a pH 1.2 fueron menores a 20% en el primer tiempo de muestreo y menores al 10% en los tiempos subsecuentes; sin embargo se obtuvieron porcentajes disueltos muy bajos. En principio se esperan dichos porcentajes debido a la baja solubilidad del ketoprofeno en solución de HCl pH 1.2 (0.13 mg/mL). De acuerdo con los registros y observaciones del comportamiento del producto durante el estudio, no se observó una reducción significativa en el tamaño de la unidad de dosificación, lo cual pudo impedir la liberación del fármaco y por tanto, su disolución (imagen 1.). Los resultados de disolución a pH 4.5, mostraron que la disolución fue baja. En este medio, los coeficientes de variación fueron mayores a 20 y 10 por ciento respectivamente, lo cual puede deberse al pH del medio, ya que éste es muy próximo al valor del pKa de ketoprofeno (pka 4.45) lo cual da lugar a que el 50% del fármaco se encuentre en forma ionizada y 50% en la forma no ionizada. A pH 6.8, el producto de referencia no cumplió con el criterio de rápida disolución, ya que el porcentaje disuelto a los 30 minutos fue de 66.91%. Sin embargo, también se obtuvieron coeficientes de variación mayores al 20 y 10 por ciento, tanto en el primer tiempo de muestreo como en los subsecuentes.



Tabla 14. Valores promedio del porcentaje disuelto del producto de referencia a los diferentes valores de pH estudiados.

Producto de Referencia						
Tiempo (min)	HCl pH 1.2		Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5		Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8	
	Promedio (% Disuelto)	C.V. (%)	Promedio (% Disuelto)	C.V. (%)	Promedio (% Disuelto)	C.V. (%)
0	0	0	0	0	0	0
10	1.55	6.96	5.93	23.83	28.90	15.80
15	2.04	6.93	7.95	26.55	41.17	11.31
20	2.48	6.84	9.74	24.21	50.32	10.22
30	2.98	4.78	12.18	24.70	66.91	10.09
45	3.57	7.77	14.79	19.59	76.31	10.33
60	4.42	5.48	17.95	21.74	86.09	9.64

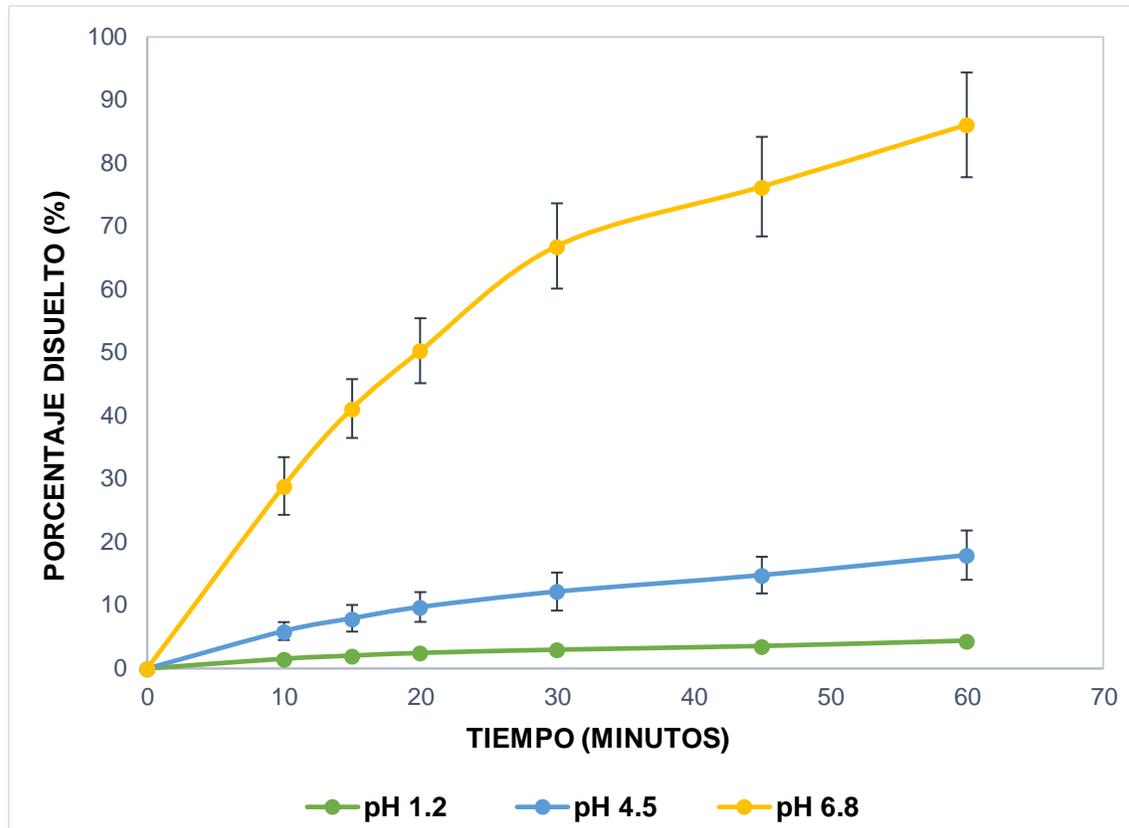


Figura 17. Perfiles de disolución del producto de referencia en diferentes valores de pH

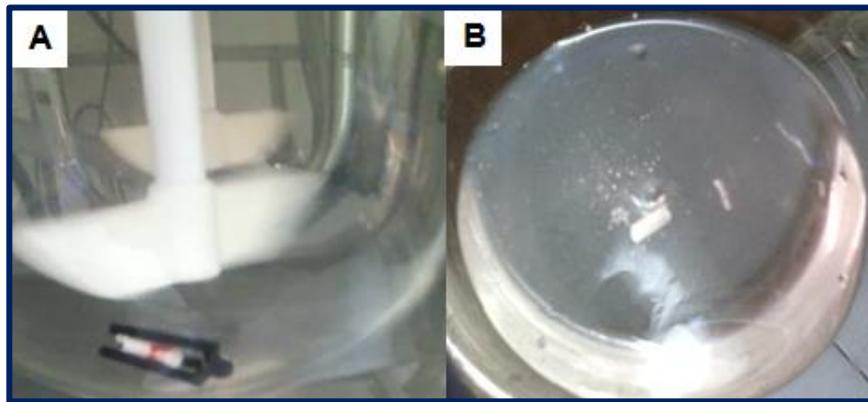


Imagen 1. Perfil de disolución del producto de referencia **A)** Cápsulas del producto de referencia a los 30 minutos de la disolución en HCl pH 1.2 **B)** Producto después de haber finalizado el perfil de disolución en HCl pH 1.2.



4.3.2. Disolución del producto de prueba B

El producto de prueba B presentó coeficientes de variación menores al 20% en el primer tiempo de muestreo y menores al 10% en los tiempos posteriores en los medios con pH 1.2 y 6.8. El coeficiente de variación en pH 4.5 para el primer tiempo de muestreo fue menor al 20%, no obstante, en los tiempos consecutivos el coeficiente fue mayor al 10%. Esto probablemente puede deberse a lo antes mencionado con el producto de referencia. La disolución del producto de prueba B presentó un perfil de rápida disolución en pH 6.8, ya que se disolvió más del 85% a los 30 minutos.

Tabla 15. Valores promedio del porcentaje disuelto del producto de prueba B a los diferentes valores de pH.

Producto de Prueba B						
Tiempo (min)	HCl pH 1.2		Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5		Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8	
	Promedio (% Disuelto)	C.V. (%)	Promedio (% Disuelto)	C.V. (%)	Promedio (% Disuelto)	C.V. (%)
0	0	0	0	0	0	0
10	20.63	12.75	51.72	14.96	71.36	7.24
15	27.24	9.80	59.24	12.10	78.56	7.06
20	32.42	8.65	63.75	12.51	84.89	5.06
30	38.28	8.64	69.71	11.94	88.58	6.99
45	43.99	7.78	74.54	10.81	92.31	6.93
60	46.25	8.95	77.60	9.03	94.62	6.25

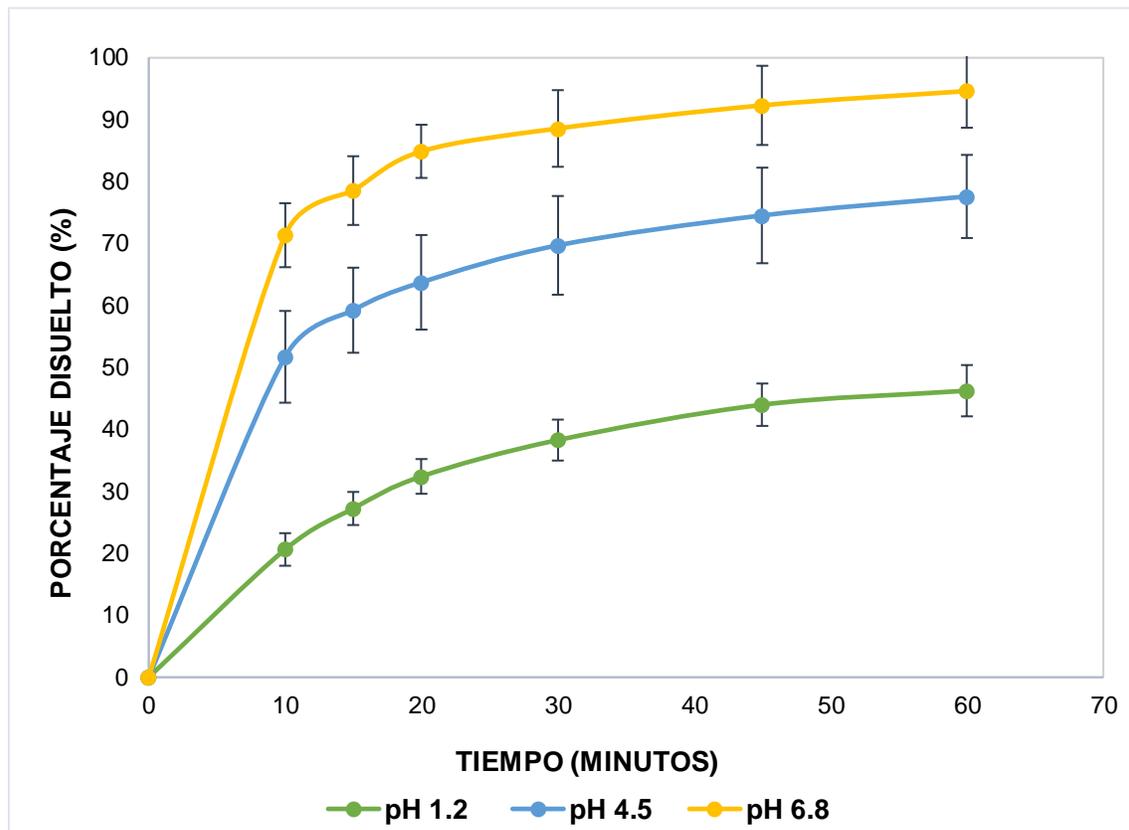


Figura 18. Perfiles de disolución del producto de prueba B a los diferentes valores de pH



4.3.3. Disolución del producto de prueba C

En el estudio de disolución del producto de prueba C a pH 1.2 no fue posible la cuantificación de ketoprofeno en los dos primeros tiempos de muestreo (10 y 20 minutos), ya que se obtuvieron absorbancias menores a las obtenidas en la curva de calibración. Al igual que con el producto de referencia, no se observó una reducción considerable en el tamaño de la unidad de dosificación, lo que podría explicar la baja disolución (imagen 2).

Los coeficientes de variación del porcentaje disuelto a pH 4.5 fueron mayores a 20% para el primer tiempo de muestreo y mayores al 10% para el segundo tiempo de muestreo, lo cual comprueba que, a este valor de pH existe una gran variabilidad debido a la ionización del fármaco dado a la proximidad del valor del pH del medio con el valor del pKa del fármaco (pKa 4.45).

A pH 6.8, el producto C no presentó un perfil de rápida disolución, ya que en 30 minutos el porcentaje disuelto fue menor al 85%. Sin embargo los coeficientes de variación cumplieron con el criterio establecido.

Tabla 16. Porcentajes disueltos promedio del producto de prueba C conteniendo ketoprofeno (Cápsulas de 100 mg) en diferentes.

Producto de Prueba C						
Tiempo (min)	HCl pH 1.2		Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5		Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8	
	Promedio (% Disuelto)	C.V. (%)	Promedio (% Disuelto)	C.V. (%)	Promedio (% Disuelto)	C.V. (%)
0	0	0	0	0	0	0
10	No cuantificable	-	6.24	20.37	25.43	18.12
15	No cuantificable	-	11.32	14.43	43.21	10.39
20	1.66	14.10	15.84	12.37	56.58	9.66
30	2.59	18.85	21.76	11.84	71.86	9.25
45	4.95	19.87	27.19	12.64	85.25	8.60
60	7.26	8.30	32.21	10.98	92.46	6.74

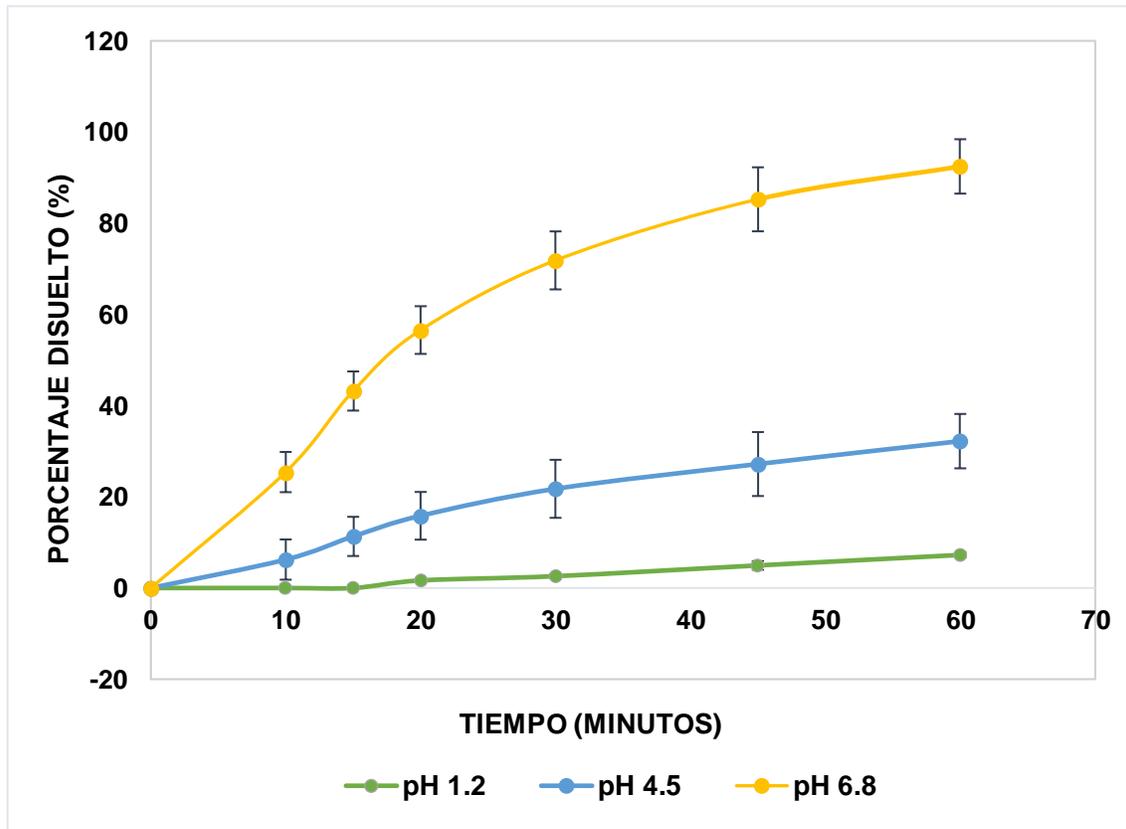


Figura 19. Perfiles de disolución del producto de prueba C a diferentes valores de pH

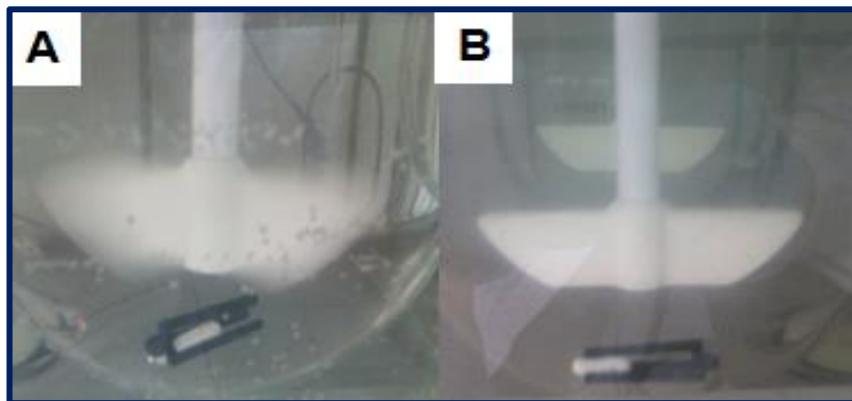


Imagen 2. Perfil de disolución del producto de prueba C **A)** Cápsulas del producto de prueba C a los 30 minutos de la disolución en HCl pH 1.2 **B)** Producto de prueba C después de haber finalizado el perfil de disolución en HCl pH 1.2.



4.4. Comparación de perfiles de disolución por el procedimiento de análisis multivariado.

Debido a que los coeficientes de variación fueron mayores a 20% en el primer tiempo de muestreo y mayores al 10% en los tiempos posteriores, no se llevó a cabo la prueba de f_2 , sino un análisis multivariado como lo establece la NOM-177-SSA1-2013.

En la figura 20 se muestran los resultados de la comparación de los perfiles de disolución del producto de referencia con los perfiles de los medicamentos de prueba B en medio de HCl pH 1.2. La tabla 17 muestra los resultados del análisis estadístico. Se puede apreciar que el valor del límite superior del intervalo de confianza al 90% (Límite superior al 90% MSD) fue mayor al valor de la distancia máxima de Mahalanobis (Max MSD), siendo rechazada la similitud entre éstos.

Dado que no fue posible cuantificar el producto C de los dos primeros tiempos de muestreo no se llevó a cabo la comparación con el medicamento de referencia a este pH.

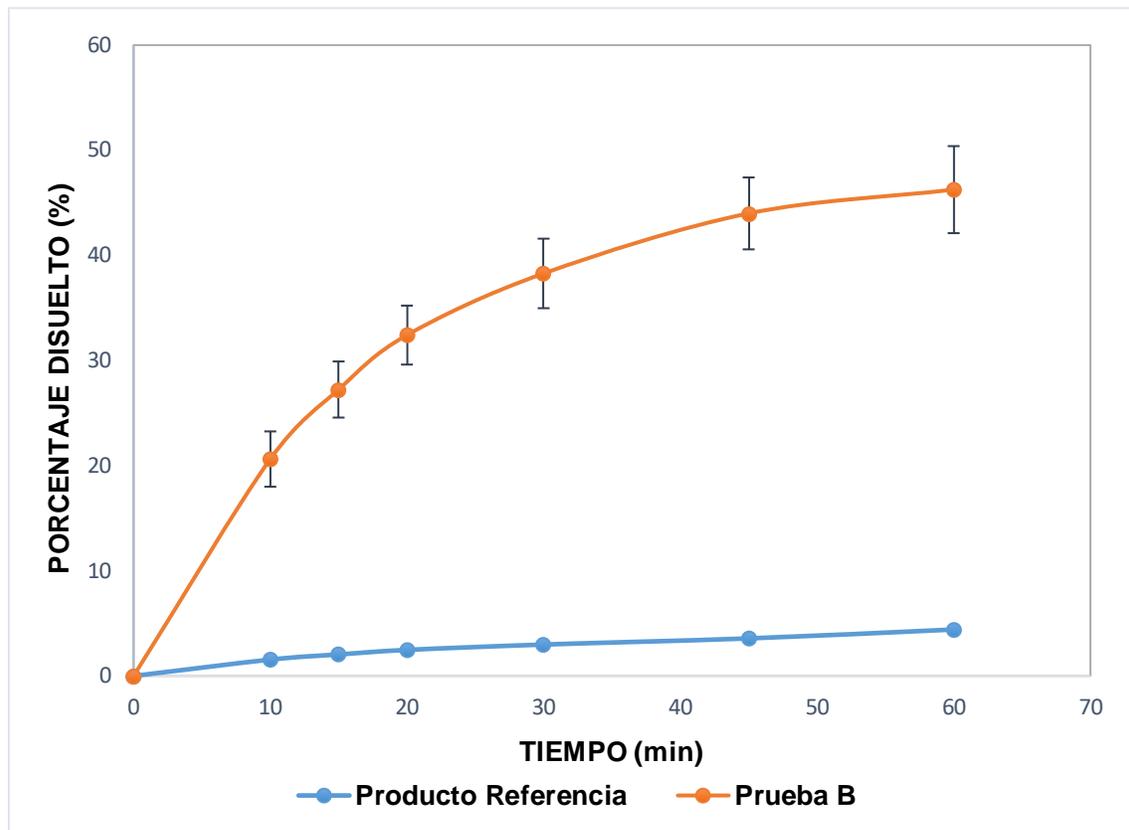


Figura 20. Comparación de los perfiles de disolución del producto de prueba B y el producto de Referencia a pH 1.2.



Tabla 17. Resultados de la comparación de los perfiles de disolución del producto de referencia con los medicamentos de prueba B en HCl pH 1.2 por el procedimiento de certeza multivariada.

Estadística	Prueba B vs. Referencia
P (puntos de muestreo)	6
Distancia de Mahalanobis (MSD)	27.2296
Límite inferior al 90% MSD	25.5606
Límite superior al 90% MSD	28.8986
Fracción Media de la Max D (%)	20.0000
Max MSD	17.5889
Es el límite superior $90 \leq \text{Max MSD}$	No
Son similares	Rechazado

En la figura 21 se presentan los resultados obtenidos de la comparación de los perfiles en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5. Los resultados del análisis estadístico, que se presentan en tabla 18, muestran que existe similitud entre el producto de innovador y el producto de prueba C, puesto que el límite superior del intervalo de confianza al 90% fue menor a la distancia máxima de Mahalanobis (Max MSD), sin embargo no se encontró similitud entre el producto de referencia y el producto de prueba B.

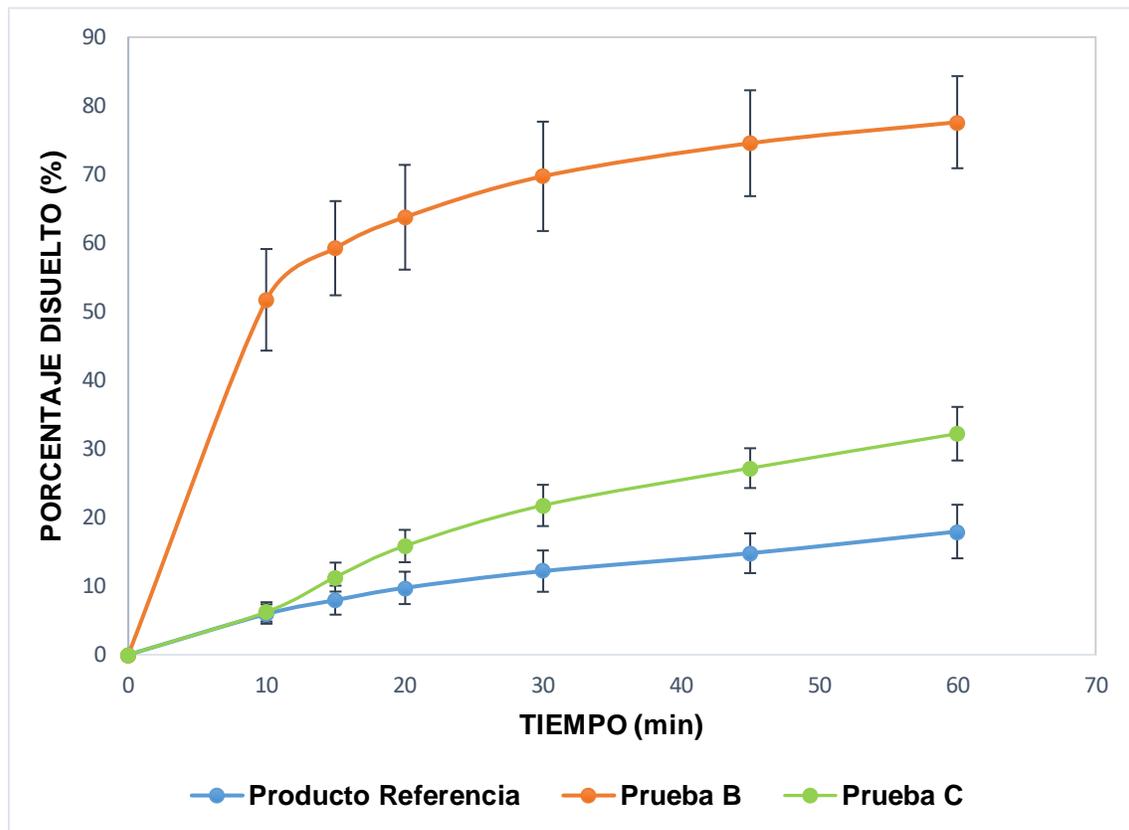


Figura 21. Comparación de los perfiles de disolución de los tres productos en pH 4.5.



Tabla 18. Resultados de la comparación de los perfiles de disolución del producto de referencia con los medicamentos de prueba B y C en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 por el procedimiento de certeza multivariada.

Estadística	Prueba B vs. Referencia	Prueba C vs. Referencia
P (puntos de muestreo)	6	6
Distancia de Mahalanobis (MSD)	11.6739	4.5280
Límite inferior al 90% MSD	10.0050	2.8591
Límite superior al 90% MSD	13.3429	6.1970
Fracción Media de la Max D (%)	20.0000	20.0000
Max MSD	5.3540	19.1742
Es el límite superior $90 \leq \text{Max MSD}$	No	Sí
Son similares	Rechazado	Aceptado

En la figura 22 se muestra la representación gráfica y en la tabla 19 los resultados de la comparación de los perfiles en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8. En ella se puede observar que existe similitud entre el producto innovador con el producto de prueba C, ya que el límite superior del intervalo de confianza al 90% fue menor a la distancia máxima de Mahalanobis (Max MSD). El producto innovador y el producto de prueba B no presentaron similitud, ya que no se cumplió con el criterio antes mencionado.

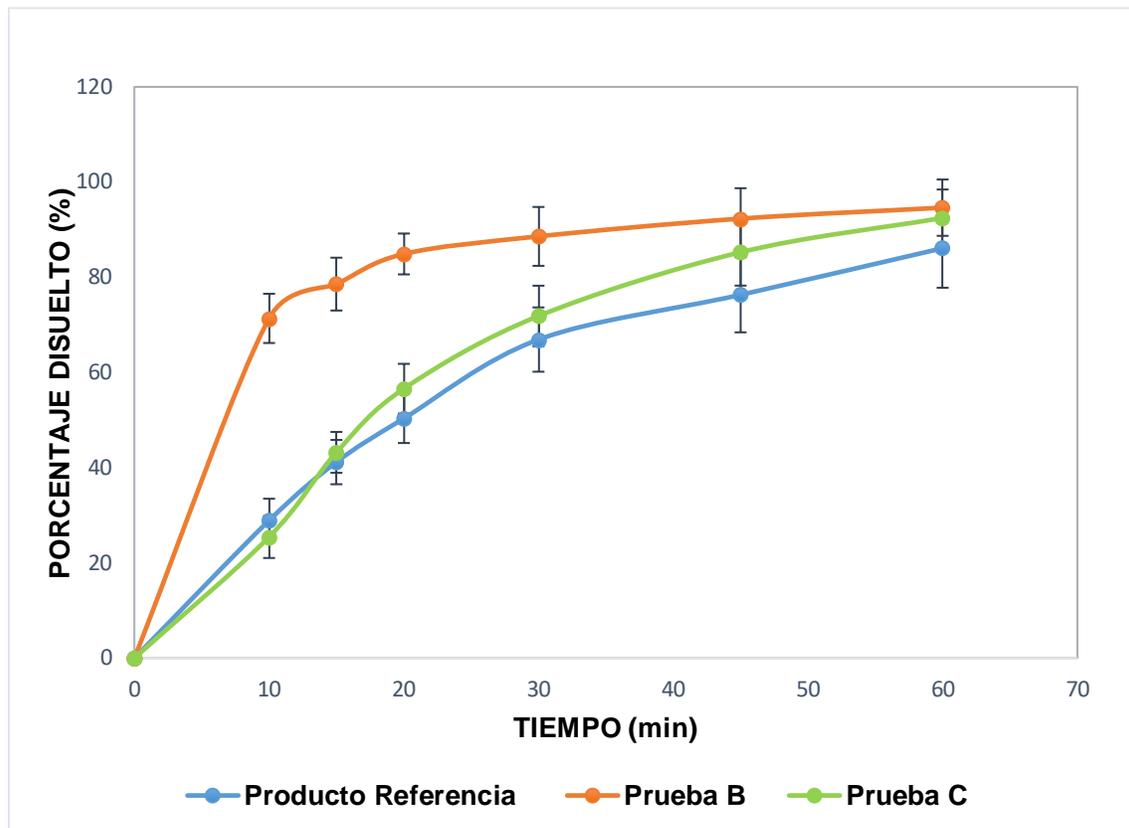


Figura 22. Comparación de los perfiles de disolución de los tres productos en pH 6.8



Tabla 19. Resultados de la comparación de los perfiles de disolución del producto de referencia con los medicamentos de prueba B y C en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 por el procedimiento de certeza multivariada.

Estadística	Prueba B vs. Referencia	Prueba C vs Referencia
P (puntos de muestreo)	6	6
Distancia de Mahalanobis (MSD)	12.3428	2.5629
Límite inferior al 90% MSD	10.6739	0.8940
Límite superior al 90% MSD	14.0118	4.2319
Fracción Media de la Max D (%)	20.0000	20.0000
Max MSD	5.2917	5.3026
Es el límite superior $90 \leq \text{Max MSD}$	No	Sí
Son similares	Rechazado	Aceptado

Con base en lo anteriormente mencionado se puede observar que el producto de prueba C no cumplió con la similitud a pH 1.2 mientras que pH 4.5 y a 6.8 cumplió con la similitud en relación al producto de referencia

En el caso del producto de prueba B, debido a que éste se disolvió más rápidamente que el producto de referencia, no cumplió con la similitud en ninguno de los medios de disolución utilizados en el estudio.

La inexistencia de similitud entre los productos de prueba y referencia, podría atribuirse a la composición y/o cantidad de los excipientes en las formulaciones de los productos bajo estudio.



CAPÍTULO 5 CONCLUSIONES

- El método analítico para la cuantificación de ketoprofeno en los medios de disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, fue lineal, preciso y exacto, por lo que puede ser utilizado para la evaluación de perfiles de disolución de cápsulas de ketoprofeno conteniendo 100 mg.
- El perfil de disolución de ketoprofeno fue dependiente de pH, siendo mayor a pH 6.8.
- Los productos bajo estudio mostraron diferencias en los perfiles tanto a pH 1.2 como 4.5 y 6.8, por lo que no pueden considerarse similares de acuerdo con los criterios del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.
- Los productos bajo estudio no son candidatos a Bioexención.



CAPÍTULO 6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Chavda HV, Patel CN, Anand IS.* (2010). Biopharmaceutics Classification System. *Sys RevPharm*, 1(1), 62–68.
2. COFEPRIS En Línea (2013): <http://www.cofepris.gob.mx/as/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/CritTipoPrueba.pdf>.
3. *Costa, P., Sousa L. J. M.* (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal Pharmaceutical Sciences*, 13, 123–133.
4. Drug Bank en línea: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01009>.
5. Dash S., Narasimha M. P., Nath L., Chowdhury P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Polish Pharmaceutical Society*, 67(3), 217–223.
6. *Faassen F., Vromans H.* (2004). Biowaivers for Oral Immediate Release Products, Implications of Linear Pharmacokinetics, 43 (15), 1117–1126.
7. FDA, Food and Drug Administration. (1997). Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms.
8. FDA, Food and Drug Administration. (2015). Draft Guidance. Dissolution Testing and Specification Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Containing Biopharmaceutics Classification System Class1 and 3 Drugs.
9. *Gennaro Alfonso R.* (2000). *Remington Farmacia* (20a ed.). United States of America: Editorial Médica Panamericana.
10. Hedaya A. Mohsen. (2012). *Basic Pharmacokinetics (Second Edition)*. United States of America: CRC Press, Taylor & Francis Group.
11. *Jamali Fakhreddin, Brocks R. Dion.* (1990). Clinical Pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers, 19 (3), 197–198.
12. *Kummar R. B., karunakar A.* (2011). Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach. *Dissolution Technologies*, 18 (07), 31–37.
13. Levoine N., Blondeau C., Guillaume C., Grandcolas L., Chretien F., Jouzeau J., Benoit E., Chapleur Y., Netter P., Lapique F. (2004). Elucidation of the mechanism of inhibition of cyclooxygenases by acyl-coenzyme A and acylglucuronic conjugates of ketoprofen. *Biochemical Pharmacology*, 68(10), 1957–1969.



14. *Lindenberg M., Kopp S., Dressman J.* (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58(2004), 265-278.
15. *Marín Aguilar Mirelle Marcela.* (2015). *Estudio In Vitro de Productos Comerciales Conteniendo Ketoprofeno de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. (Tesis inédita de maestría).* Universidad Nacional Autónoma de México., Ciudad de México.
16. *P Wagh M., S Patel J.* (2010). Biopharmaceutical Classification System: Scientific Basis For Biowaiver Extensions., 2(1), 12–18.
17. *Ordóñez Arizbe.* (2006). AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 29(1), 36–40.
18. *Shaikh H. K., Kshisagar R. V., Patil S. G.* (2015). Mathematical Models for Drug Release Characterization: a Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(4), 324–338.
19. *Secretaría de Salud* (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (11ª Ed.)*. Estados Unidos Mexicanos. Publicaciones e Impresiones de Calidad, S.A. de C.V.
20. *Secretaría de Salud* (2013). *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-2013, Que Establece las Pruebas y Procedimientos para Demostrar que un Medicamento es Intercambiable.* Estados Unidos Mexicanos.
21. *Shargel Leon, Wu-Pong Susana, B. C. Yu Andrew.* (2005). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* (Fifth Edition). United States of America: McGraw-Hill, Medical Publishing Division.
22. *Sheng J. J., McNamara D. P. and Amidon G. L.* (2009). Toward an In Vivo Dissolution Methodology: A Comparison of Phosphate and Bicarbonate Buffers. *Mol Pharm*, 6(1), 29–39.
23. *Shohin I. E., Kulinich J. I., Remenskaya G. V., Vasilenko G. F.* (2011). Evaluation of In Vitro Equivalence for Drugs Containing BCS Class II Compound Ketoprofen. *Dissolution Technologies*, 18 (08), 26–29.
24. *Shohin I. E., Kulinich Julia, Ramenskaya Galina, Abrahamsson Bertil.* (2012). Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(10), 3593–3603.
25. *Sinha M., G. Lovely, Shukla P. K., Kaur P., Sharma S., Singh T.* (2013). Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. *Hindawi Publishing Corporation*, 2–6.



26. *Sinko J. Patrick, Singh Yashveer.* (2011). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences.* (Sixth Edition). United States of America: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins.
27. Therapeutic Systems Research Laboratories (TSRL), Inc. Biopharmaceutical Classification System (BCS). <http://www.tsrlinc.net/search.cfm>.
28. *Tsume Y. Mudie D., Langguth P., Amidon G. E., Amidon G. L.* (2014). The Biopharmaceutical Classification System: Subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 152–163.
29. World Health Organization. (2014). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report.
30. *Wyeth Pharmaceuticals Inc.* (2005). Medication guide: Oruvail Extended-Release (ketoprofen extended-release) Capsule, Extended Release. Orudis (ketoprofen) Capsule., 3–26. Recuperado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01009>.
31. *Zhang Lanju.* (2016). *Nonclinical Statistics for Pharmaceutical and Biotechnology Industries* (First Edition). United States of America: Springer.
32. *Zhang Yong, Huo Meirong, Zhou Jianping, Zou Aifeng, Li Weize, Yao Chengli, Xie Shaofei.* (2010). DDSolver an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles 12(3) 26

