



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**Evaluación de perfiles de disolución de productos
comerciales conteniendo 400 mg de Ibuprofeno en
presentación cápsulas de gelatina blanda**

TESIS

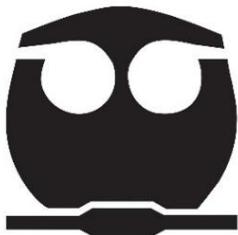
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

KITZYA JASTSIRI ESTEVEZ BALLESTEROS

DIRECTOR DE TESIS

DRA. HELGI JUNG COOK



Ciudad Universitaria, CD. MX., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dra. Inés Fuentes Noriega

VOCAL: Dra. Helgi Jung Cook

SECRETARIO: M. en C. Lauro Misael Del Rivero Ramírez

1^{ER} SUPLENTE: M. en C. Juan Luis Gutiérrez Velázquez

2^{DO} SUPLENTE: M. en C. María de Lourdes Beatríz Mayet Cruz

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 112, DPTO. FARMACIA, CONJUNTO “E”, FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA:

DRA. HELGI JUNG COOK

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. MARÍA DE LOURDES MAYET CRUZ

SUSTENTANTE:

KITZYA JASTSIRI ESTEVEZ BALLESTEROS

INDICE GENERAL

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
CAPÍTULO 2. GENERALIDADES	3
2.1. Liberación y absorción del principio activo	3
2.2. Medicamento genérico	3
2.3 Aspectos generales de disolución	4
2.3.1. Perfil de disolución.....	6
2.3.2. Factores críticos en un estudio de disolución	6
2.3.2.1. Equipo y material para estudio de disolución.....	7
2.3.2.2. Medio de disolución	8
2.3.2.3. Condiciones Sink	9
2.3.2.4. Calibración de variables mecánicas del aparato de disolución....	9
2.3.2.5. Muestreo.....	10
2.3.3. Comparación de perfiles de disolución	10
2.4 Cápsulas	12
2.4.1. Factores críticos para cápsulas de gelatina blanda	14
2.5 Validación de métodos analíticos	14
2.6 Monografía de Ibuprofeno	16
2.6.1. Propiedades fisicoquímicas	16
2.6.2. Datos de solubilidad de Ibuprofeno en agua.....	16

2.6.3. Indicaciones terapéuticas	16
2.6.4. Productos comerciales de Ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda	19
2.6.5. Estudios recientes de disolución de Ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda.....	20
CAPÍTULO 3. DESARROLLO EXPERIMENTAL	23
3.1 Productos en estudio	23
3.2 Equipos	24
3.3 Instrumentos	24
3.4 Sistema cromatográfico	24
3.5 Material	24
3.6 Reactivos	25
3.7 Sustancia de referencia	25
3.8 Pruebas de control de calidad	25
3.8.1. Identidad.....	26
3.8.2. Peso promedio.....	26
3.8.3. Valoración.....	26
3.8.4. Uniformidad de contenido.....	27
3.9 Validación del método analítico para la cuantificación de Ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2	29
3.9.1. Validación del método analítico con el fármaco.....	29

3.9.1.1. Precisión.....	30
3.9.1.2. Influencia del filtro.....	31
3.9.2. Validación del método analítico con los medicamentos.....	31
3.9.2.1. Linealidad	31
3.9.2.2. Exactitud.....	32
3.9.2.3. Precisión.....	32
3.9.2.4. Selectividad	33
3.10 Perfiles de disolución	33
3.10.1. Preparación del medio de disolución	35
Solución de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) 0.2 M	
Solución de hidróxido de sodio (NaOH) 0.2 M	
Solución de hidróxido de potasio (KOH) 2 M	
Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2	
3.10.2. Cálculos.....	37
CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
4.1 Pruebas de control de calidad	37
4.2 Validación del método analítico para la cuantificación de Ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2	42
4.2.1. Validación del método con el fármaco	42
4.2.2. Validación del método con los medicamentos bajo estudio.....	44

4.2.3. Selectividad	48
4.3 Perfiles de disolución	48
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES.....	56
CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA.....	57
Anexo 1. Pruebas de Control de Calidad	60
Anexo 2. Validación del método analítico con el fármaco	63
Anexo 3. Validación del método analítico con los medicamentos	64
Anexo 4. Selectividad del método	68
Anexo 5. Perfiles de disolución	69

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos de solubilidad de Ibuprofeno	17
Tabla 2. Productos conteniendo 400 mg de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda comercializados en México	20
Tabla 3. Productos comerciales estudiados conteniendo 400 mg de Ibuprofeno en presentación de cápsulas de gelatina blanda	23
Tabla 4. Preparación de Curva de Calibración de Ibuprofeno	30
Tabla 5. Condiciones empleadas para llevar a cabo los perfiles de disolución de productos comerciales conteniendo 400 mg de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda	34
Tabla 6. Condiciones analíticas para la cuantificación de Ibuprofeno disuelto.....	34
Tabla 7. Resultados de Control de Calidad para los productos en estudio	42
Tabla 8. Resultados de validación del método analítico con el fármaco en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2	44

Tabla 9. Resultados de validación del método analítico con el producto de Referencia y el producto A	46
Tabla 10. Resultados de validación del método analítico con el producto B y el producto C	47
Tabla 11. Selectividad del método analítico para la cuantificación de Ibuprofeno en los productos en estudio	48
Tabla 12. Valores promedio de porcentaje disuelto de los productos bajo estudio conteniendo Ibuprofeno empleando 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos y una velocidad de agitación de 100 r.p.m	49
Tabla 13. Valores promedio de porcentaje disuelto de los productos bajo estudio conteniendo Ibuprofeno empleando 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos y una velocidad de agitación de 150 r.p.m	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de Ibuprofeno	18
Figura 2. Perfiles de disolución promedio (n=12) de productos conteniendo Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda (solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 a 100 r.p.m)	51
Figura 3. Perfiles de disolución promedio (n=12) de productos que contienen Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda (solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 a 150 r.p.m	51
Figura 4. Perfiles de disolución comparativos de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda a velocidades de agitación 100 y 150 r.p.m (solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2)	52
Figura 5. Barrido Espectrofotométrico de soluciones del fármaco y de productos bajo estudio conteniendo 12 µg/mL de Ibuprofeno	67

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La liberación de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida y su disolución en condiciones fisiológicas constituye un paso determinante en el proceso de absorción *in vivo*.

La biodisponibilidad hace referencia a la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la que accede a esta, después de la administración de una forma farmacéutica. Esta definición también conduce a la bioequivalencia, que es el estudio para documentar la intercambiabilidad de dos especialidades farmacéuticas que tienen la misma dosis, el mismo principio activo y forma farmacéutica.

Al diseñar estudios de Bioequivalencia, los productos en estudio se comparan contra el producto de referencia, que generalmente es el primer producto que salió al mercado, denominado como medicamento innovador.

Antes de iniciar con los estudios *in vivo* es necesario llevar a cabo estudios *in vitro*, tales como identidad, desintegración, uniformidad de contenido y disolución, con el fin de asegurar el cumplimiento de los requisitos de calidad.

Un perfil de disolución representa el porcentaje acumulado del fármaco disuelto en función del tiempo bajo condiciones experimentales controladas. Dado que se consideran diversos tiempos de muestreo se puede establecer la velocidad de disolución *in vitro*, lo cual, en algunos casos, permite la predicción del comportamiento *in vivo* del fármaco.

El Ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico, perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Es un inhibidor reversible y competitivo de la ciclooxigenasa, que impide la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas, las cuales están involucradas en la fisiopatología de la inflamación, el dolor y la agregación plaquetaria. La dosis recomendada en adultos y niños mayores de 12 años son cápsulas de 200, 400 y 600 mg cada 4, 6 u 8 horas en función de la intensidad del dolor, sin superar la dosis máxima diaria de 2.4 g.

Se presenta en diversas formas farmacéuticas como suspensión, gel, tabletas, jarabe y cápsulas y recientemente en cápsulas de gelatina blanda.

Dado que a la fecha no existen reportes relacionados con el comportamiento de disolución de Ibuprofeno en la presentación de cápsulas de gelatina blanda, se llevó a cabo el presente estudio, cuyos objetivos fueron los siguientes:

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la influencia de la velocidad de agitación en el comportamiento de disolución de productos comerciales conteniendo 400 mg de Ibuprofeno, en presentación de cápsulas de gelatina blanda.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar el control de calidad de los productos bajo estudio.

Desarrollar y validar un método analítico por espectrofotometría para la cuantificación de Ibuprofeno en un intervalo de concentraciones de 4 a 20 $\mu\text{g/mL}$ utilizando como medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

Evaluar el comportamiento de disolución de Ibuprofeno, en presentación cápsulas de gelatina blanda de 400 mg.

Comparar los perfiles de disolución de productos comerciales disponibles en el mercado mexicano con el producto de referencia.

CAPÍTULO 2. GENERALIDADES

2.1 Liberación y absorción del principio activo^{5, 14, 15}

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras una administración oral depende de la liberación del principio activo desde su forma farmacéutica, la disolución en condiciones fisiológicas y la permeabilidad en el sistema gastrointestinal.

La absorción en el tracto gastrointestinal está regida por factores como el área superficial para la absorción, la irrigación sanguínea en el sitio de absorción, el estado físico del medicamento (solución, suspensión o sólido), la solubilidad acuosa y la concentración del fármaco en el sitio de absorción.¹⁵

La Biodisponibilidad se define como la proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.⁴ Depende de varios factores como las características fisicoquímicas del principio activo, de la forma farmacéutica, el proceso de fabricación, así como de las características intrínsecas al individuo, los cuáles pueden modificar los niveles plasmáticos y la respuesta terapéutica.

La bioequivalencia se define como la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.⁴ Los medicamentos se consideran como equivalentes farmacéuticos si contienen el mismo fármaco y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, utilizan la misma vía de administración y cumplen con especificaciones farmacopeicas u otros estándares internacionales.⁴

2.2 Medicamento Genérico²⁰

Después de una modificación en la última reforma del 14 de marzo de 2014 en el Reglamento de Insumos para la Salud, un medicamento genérico es definido como “la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha

comprobado que sus especificaciones farmacopéicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia”.

Para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos se deben realizar estudios, tales como biodisponibilidad, bioequivalencia y la comparación de perfiles de disolución, que demuestren que son equivalentes al medicamento de referencia en condiciones específicas.

2.3 Aspectos generales de disolución ^{1, 3, 5, 11, 18}

Para que una forma de dosificación pueda producir un efecto, el fármaco debe ser liberado y disolverse en los fluidos del tracto gastrointestinal.

La disolución implica la liberación del fármaco de la forma farmacéutica que lo transporta (desintegración) seguida de la disolución del fármaco en el medio. Esta disolución en el medio depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

El estudio de disolución provee una medida de la liberación del fármaco desde una forma farmacéutica sólida a un medio acuoso bajo un conjunto de condiciones experimentales específicas. Es una herramienta importante en las formas de dosificación oral sólidas para comprender el mecanismo de liberación del fármaco y para confirmar el desempeño del proceso y del producto de acuerdo con los requisitos reglamentarios.

Con un estudio de disolución se puede obtener información acerca de la seguridad y eficacia de un producto sin necesidad de realizar pruebas *in vivo* después de realizar cambios menores en la formulación y el proceso de manufactura. En algunos casos, los estudios de disolución pueden ser utilizados para evaluación del Control de Calidad, con procedimientos y criterios de aceptación definidos.

Un estudio de disolución además de ser utilizado en el proceso de control de calidad de los productos, puede ser un indicador del desempeño *in vivo* de los medicamentos. La correlación *in vitro-in vivo* describe la relación entre las características de la forma farmacéutica *in vitro*, por ejemplo, entre el valor

porcentual de liberación del fármaco y la respuesta relevante *in vivo*, tal como la concentración plasmática. Esta correlación *in vitro-in vivo* se basa en el hecho de que antes de que un principio activo pueda ser absorbido primero debe disolverse en los fluidos del tracto gastrointestinal.

Lo que permite la disolución del fármaco en el medio acuoso es el gradiente de concentración, definido por la diferencia entre la concentración del fármaco en la solución y la solubilidad del fármaco. Esta relación fue descrita en 1897 por Noyes y Whitney con una constante de proporcionalidad o constante de disolución, K, en la ecuación:

$$\frac{dC}{dt} = K(C_s - C_t)$$

Donde dC/dt es la velocidad de disolución del fármaco, C_s es la concentración de saturación o solubilidad máxima, C_t es la concentración en el tiempo t y C_s-C_t es el gradiente de concentración.

En 1904, Nernst y Brunner demostraron que la constante de velocidad estaba relacionada con el área de la superficie expuesta y la velocidad de difusión del fármaco a través de una capa límite hidrodinámica en la superficie o película *h* alrededor de la partícula, mediante la ecuación:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh}(C_s - C)$$

Donde D es el coeficiente de difusión, que depende de la temperatura y viscosidad del medio; S es el área de la superficie expuesta; V es el volumen del medio.

La superficie expuesta al medio de disolución es un factor que puede modificar la disolución y es afectada principalmente por el tamaño de partícula, las partículas más pequeñas y, por ende, presentes en mayor número, tienen una mayor área de superficie expuesta en comparación con partículas más grandes, pero en menor número.⁷

2.3.1 Perfil de disolución ^{1, 4, 17}

Un perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica, lo que permite establecer la velocidad de disolución.

Las condiciones experimentales para la disolución se encuentran en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y sus suplementos vigentes, cuando no existe información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados y, en última instancia, a otra bibliografía científica reconocida internacionalmente. Además, existen guías adicionales para el desarrollo y aplicación de estudios *in vitro* por parte de la USP, FDA y guías ICH.

El perfil de disolución de un fármaco es el resultado de la combinación de las propiedades fisicoquímicas del principio activo, tales como la solubilidad, el tamaño de las partículas, la solvatación, la formación de complejos, densidad, viscosidad, entre otros; la formulación, el proceso de fabricación y el entorno químico y mecánico del método de prueba seleccionado para monitorear el proceso de liberación del fármaco. Por lo que la influencia de estos factores debe evaluarse cuidadosamente en el desarrollo de métodos de disolución para obtener resultados confiables.

Las condiciones analíticas deben ser establecidas considerando las características fisicoquímicas del fármaco y las condiciones fisiológicas a las cuáles podría estar expuesto después de su dosificación permitiendo la correlación de los datos de disolución con el rendimiento *in vivo* del medicamento.

2.3.2 Factores críticos en un estudio de disolución ¹

Existen muchos factores que afectan la velocidad de disolución de un fármaco, estos se describen a continuación:

2.3.2.1 Equipo y material para estudio de disolución

La elección del equipo a utilizar se determina por las propiedades fisicoquímicas de la forma farmacéutica a evaluar y se especifica en la monografía individual.

Los aparatos descritos en la FEUM vigente son:

- Aparato 1: canastillas
- Aparato 2: Paletas
- Aparato 3: Cilindro oscilante
- Aparato 4: Celda de flujo continuo
- Aparato 5: Paleta sobre disco
- Aparato 6: Método del cilindro
- Aparato 7: Método del portamuestra oscilante o alternante

Los aparatos 1 y 2 son los que se utilizan comúnmente en estudios de disolución para formas de dosificación sólidas de administración oral. Para ambos aparatos el volumen de medio típico es de 500-1000 mL, siendo 900 mL el más utilizado.

Estos aparatos deben colocarse en una superficie sólida y plana, aislados de fuentes externas de vibración. Se componen de:

- Un vaso cilíndrico de fondo semiesférico de vidrio transparente con capacidad para 1000 mL. A este se le coloca una tapa que minimiza la evaporación del medio de disolución y permite la toma de muestra
- Baño de agua para controlar la temperatura de los vasos inmersos
- Un regulador de velocidad de rotación, que mantenga una velocidad constante
- Un eje transmisor de acero inoxidable o vástago, en un soporte que permite conservar su linealidad física y evitar cualquier bamboleo o balanceo

Para el aparato 1 la unidad de dosificación se coloca en una canastilla de acero inoxidable conectada al vástago. El fondo de la canastilla debe colocarse a una

distancia de 25 ± 2.0 mm del fondo del vaso. La velocidad de rotación más utilizada para las canastillas es de 100 rpm.

El aparato 2 emplea una paleta o propela, unida al eje transmisor para inducir la agitación. La muestra se deposita al deslizarse por la pared del vaso o del vástago y la prueba comienza cuando la muestra llega al fondo. Para las formas de dosificación que puedan flotar en el medio, como las cápsulas, resulta apropiado el aparato 1, sin embargo, al utilizar el aparato 2 puede hacerse uso de los sinkers.

2.3.2.2 Medio de Disolución ^{3, 10, 18}

Durante la selección del medio de disolución se debe considerar la influencia de soluciones amortiguadoras, molaridad y pH en la solubilidad y estabilidad del principio activo en estudio.

También se debe considerar el uso de agentes tensoactivos o surfactantes, como el laurilsulfato sódico, para productos insolubles en agua o poco solubles en agua, ya que se ha demostrado que la tensión superficial tiene un efecto significativo sobre la velocidad de disolución de las unidades de dosificación. Los tensoactivos reducen el ángulo de contacto y por lo tanto mejoran el proceso de penetración del medio de disolución a la forma sólida.¹⁴

Para una selección apropiada de la composición del medio de disolución también se debe considerar el trayecto *in vivo* de la unidad de dosificación con cambios de pH en los fluidos del tracto gastrointestinal desde 1-2 en el estómago hasta un pH de 7.4 en el colon.¹⁸

El lugar donde se produce la absorción de la mayoría de los fármacos después de su administración oral es el intestino delgado, donde el pH oscila entre los valores de 5.5 y 7.5.

Los medios de disolución pueden incluir:

-Agua destilada

-Solución ácido clorhídrico 0.1 N

-Soluciones amortiguadoras de pH (1.2, 4.8, 7.5)

-Fluidos gástricos o intestinales simulados

-Soluciones con tensoactivos.

El medio de disolución debe pasar por un proceso de desgasificación, para eliminar cualquier gas disuelto que pueda modificar el patrón de flujo hidrodinámico o generar alguna interferencia entre el medio y la unidad de dosificación mediante la formación de burbujas. Para asemejar las condiciones fisiológicas, los vasos con el medio de disolución deben encontrarse ajustados y sumergidos en el baño de agua para mantener una temperatura de $37 \pm 5^\circ\text{C}$.

2.3.2.3 Condiciones sink¹⁴

En el momento en que el fármaco se disuelve, este es absorbido de manera instantánea en la capa epitelial del tracto gastrointestinal, por lo tanto, en condiciones *in vivo* no se produce el efecto del gradiente de concentración sobre la disolución. Las condiciones sink se alcanzan cuando el volumen del medio excede el volumen requerido para hacer una solución saturada de un fármaco, en la literatura algunos recomiendan al menos 3x (3 veces el volumen necesario para solubilizar la dosis por completo), y otros recomiendan 5x y hasta 10x.¹⁸

Para simular esta condición sink, las pruebas se pueden llevar a cabo empleando un volumen grande de medio de disolución y para los medicamentos ionizables, se puede realizar un ajuste de pH para lograr estas condiciones.

2.3.2.4 Calibración de variables mecánicas del aparato de disolución¹

En un estudio de disolución existen factores que pueden afectar el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, lo cual puede afectar la reproducibilidad de los resultados. Para ello se debe evaluar que el aparato no se encuentre expuesto a vibraciones, que los vástagos se encuentren centrados y que las canastillas no presenten bamboleo o balanceo, también se debe asegurar la verticalidad del vaso y del vástago, así como la altura del elemento de agitación.

Durante las pruebas de disolución se deberá mantener un patrón de agitación suave. Con el método de canastilla, generalmente se utilizan velocidades de agitación entre 50 y 100 rpm, mientras que con el método de paleta se usan entre 50 y 75 rpm.

2.3.2.5 Muestreo¹⁸

La toma de muestras puede realizarse de manera manual o automática. El muestreo manual se realiza con jeringas equipadas con cánulas de una longitud determinada.

El volumen de la alícuota, el lugar de la toma de muestra y los tiempos de muestreo se encuentran establecidos en la monografía de los productos en estudio.

Las alícuotas deben tomarse en los tiempos establecidos con una tolerancia de $\pm 2\%$, medido en segundos, empleando un cronómetro calibrado y deben filtrarse inmediatamente con un filtro de materia inerte, que no cause una absorción significativa del principio activo en estudio con el fin de remover cualquier partícula insoluble obteniendo muestras más representativas.

El análisis de las muestras comúnmente se realiza mediante espectrofotometría UV-VIS, o por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).

Para formas de dosificación de liberación inmediata la duración del estudio es usualmente de 30 a 60 minutos. Para realizar una comparación de perfiles de disolución se requiere determinar la cantidad disuelta a diferentes tiempos de muestreo.

2.3.3 Comparación de perfiles de disolución^{3, 4}

La comparación de perfiles de disolución es recomendada por la FDA con el objetivo de determinar la semejanza entre un producto de prueba y el producto de referencia.

Los métodos de comparación de perfiles de disolución pueden ser clasificados en dos grupos principales, métodos modelo independiente o modelo dependiente.

Para el enfoque modelo dependiente existen modelos matemáticos para relacionar con los perfiles de disolución, por ejemplo, modelo lineal, cuadrático, logístico, probit y Weibull, entre otros.

Un enfoque independiente de modelo utiliza un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El método independiente es conveniente para la comparación de perfiles de disolución con tres o más tiempos de muestreo.

El factor de diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas. Es determinado mediante la siguiente ecuación:

$$f_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|]}{[\sum_{t=1}^n |R_t|]} \right\} * 100$$

donde n es el número de tiempos de muestreo; R_t es el porcentaje disuelto promedio del medicamento de referencia en el tiempo t, y T_t es el porcentaje disuelto promedio del medicamento de prueba en el tiempo t.

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas. Se representa mediante la siguiente ecuación:

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

En el procedimiento específico para determinar estos factores se debe realizar los perfiles de disolución para el medicamento de referencia y el de prueba con 12 unidades, con los mismos tiempos de muestreo para ambos productos y bajo las mismas condiciones experimentales. Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo y con los valores promedio correspondientes se realiza el cálculo de los factores. Para ello el coeficiente de variación porcentual debe ser

menor o igual al 20% para el primer tiempo de muestreo y no mayor al 10% en los tiempos subsecuentes.

Para que las curvas se consideren similares los valores de f_1 deben estar dentro del intervalo 0-15, mientras que los valores de f_2 deben ser mayores a 50, demostrando la equivalencia en el desempeño de los productos de prueba y referencia.

Para los casos en donde el coeficiente de variación porcentual es mayor al 15% se utiliza un procedimiento de región de certeza multivariado independiente de modelo en la cual se determinan los límites de similitud mediante la distancia estadística multivariada (MSD) en base a diferencias en disolución entre el medicamento de prueba y el de referencia.

2.4 Cápsulas ^{1, 8, 18}

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas, que contienen el principio activo de forma sólida o líquida dentro de una cubierta soluble rígida o blanda.

Las cubiertas de las cápsulas de gelatina se forman a partir de una masa de gel fundido que se compone de gelatina y un agente plastificante disuelto en un vehículo acuoso. Aunque la gelatina aún es el principal material en la elaboración de las cápsulas también se han desarrollado cápsulas de metilcelulosa y alginato de calcio.

Para las cápsulas de gelatina dura el agua actúa como plastificante y como vehículo, en las cápsulas de gelatina blanda se utilizan como plastificantes compuestos como el glicerol sorbitol o manitol. Otros componentes incluyen colorantes, saborizantes, soluciones amortiguadoras, opacificantes, entre otros.

Uno de los parámetros que afectan las propiedades físicas y químicas de la cubierta es la proporción de polímero y plastificante, determinando la rigidez, fragilidad y disolución.

Algunas de sus ventajas incluyen:

- Facilidad para deglutir
- Dosificación exacta
- Facilidad para su identificación

- Protección completa del principio activo de las condiciones ambientales
- Enmascaran los sabores y olores desagradables de los principios activos y excipientes.

La gelatina es una proteína purificada derivada de la hidrólisis parcial del colágeno proveniente de animales, se compone casi completamente de aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos para formar un polímero cuyo peso molecular varía entre 15,000 y 250,000. Es prácticamente inodora e insípida, es soluble en agua caliente, glicerina, ácidos y bases, casi insoluble en agua fría y disolventes orgánicos como acetona, cloroformo, etanol, éter y metanol. Al sumergirla en agua, la gelatina se ablanda y se hincha absorbiendo gradualmente de 5 a 10 veces su propio peso en agua.

La gelatina puede obtenerse mediante procesos diferentes, que varían dependiendo de la materia prima y la aplicación de la gelatina. Estos procesos de hidrólisis que conducen a grados gelificantes o no gelificantes son la hidrólisis parcial alcalina (gelatina tipo B; pH 5.0-7.4; punto isoeléctrico 4.7-5.3) y/o hidrólisis ácida (gelatina tipo A; pH 3.8-6.0; punto isoeléctrico 6.0-8.0), hidrólisis enzimática o hidrólisis térmica.

Las cápsulas de gelatina blanda generalmente se forman, rellenan y sellan en una sola operación y pueden contener fármacos solubilizados o en dispersión, lo que permite una absorción mayor en comparación con otras formas de dosificación convencionales. Para fármacos de baja solubilidad se presentan formulaciones basadas en mezclas de ácidos grasos y sus derivados, o agentes emulsificantes para mantener el principio activo solubilizado, eliminando la disolución de un fármaco sólido como el paso limitante para la absorción.

En general, el fármaco se solubiliza primero en el vehículo líquido, que está compuesto principalmente por mezclas de lípidos (aceite de soya, aceites vegetales parcialmente hidrogenados, triglicéridos de cadena media, etc.) cosolventes y surfactantes, finalmente estas formulaciones son encapsuladas en una cubierta de gelatina. Se debe asegurar que los excipientes utilizados no afecten negativamente

a la estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, seguridad o eficacia de los principios activos.

Los lípidos presentes en el contenido de las cápsulas de gelatina blanda pueden formar una capa sobre el medio acuoso, lo que puede impedir la liberación del fármaco y generar problemas en la toma de muestra, así como una disolución más lenta o incompleta para fármacos poco solubles.

En un estudio de disolución, después de la ruptura de las cápsulas, la liberación depende de la formulación, el medio y el aparato utilizado en la disolución.

2.4.1 Factores críticos para cápsulas de gelatina blanda⁸

La gelatina puede entrecruzarse (efecto cross-linking) por exposición a la luz, a colorantes, una alta humedad, o aldehídos que pueden provenir como impurezas o productos de degradación de excipientes, formando una película de gelatina reticulada en la que el material queda atrapado, lo cual reduce la solubilidad. La reducción de la solubilidad de la cubierta de gelatina puede evitar o retrasar la apertura de las cápsulas, modificando la liberación. Las enzimas y el ambiente ácido del estómago generalmente son capaces de digerir la gelatina reticulada pero genera problemas en los estudios *in vitro*.

Aquellas formulaciones que contienen únicamente triglicéridos sin cosolventes o agentes emulsificantes adicionales rápidamente se almacenan en la parte superior del vaso, en este caso, la dispersión de la formulación se ve afectada por el aparato, por ejemplo, la velocidad de las paletas.

2.5 Validación de métodos analíticos^{3, 4}

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013, la validación se define como “la evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado”.

La FDA define la Validación como “la confirmación por experimentación y la provisión de evidencia objetiva de que los requisitos particulares para un uso específico se pueden cumplir de manera consistente” y a la validación de métodos

como “el proceso por el cual se demuestra mediante evidencia documentada, que los procedimientos analíticos son aptos para el uso indicado”.

Los métodos analíticos utilizados en un estudio de disolución deben incluir la validación de los procedimientos manuales y automatizados para el análisis cuantitativo de las muestras.

La validación de un estudio de disolución incluye la evaluación de los parámetros y los criterios de aceptación del método analítico con el objetivo de demostrar la habilidad del método para detectar cambios en el producto, suficientes para modificar el desempeño *in vivo*.¹⁸

Para los estudios de disolución en México, los parámetros y criterios de aceptación se encuentran especificados en la FEUM vigente y la NOM-177-SSA01-2013.

Algunos de los parámetros a evaluar en una validación:

- Exactitud: concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.
- Linealidad: capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra. En este se relaciona el error relativo debido a la regresión (ERR) con la curva de calibración.
- Precisión: grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto, se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.
- Repetibilidad: precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo.
- Reproducibilidad: precisión bajo las variaciones que comúnmente pueden ocurrir dentro del laboratorio, por ejemplo, diferentes días, analistas y equipos.

- Selectividad: capacidad de un método analítico para diferenciar y cuantificar el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos en la muestra.
- Estabilidad: capacidad de un fármaco, biofármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

Los parámetros que se deben evaluar en la validación del método con el fármaco son linealidad, precisión, estabilidad e influencia del filtro, mientras que para la validación del método con los medicamentos son linealidad, repetibilidad, reproducibilidad, exactitud y selectividad.

2.6 Monografía de Ibuprofeno ^{13, 15, 16}

2.6.1 Propiedades fisicoquímicas ⁹

Nombre químico: Ácido (RS)-2-(-4-isobutil-fenil) propiónico

Fórmula condensada: C₁₃H₁₈O₂

Peso molecular: 206.285 g/mol

pKa: 4.5-4.6

Log P: 3.97

Solubilidad en agua (25°C): 21 mg/L

Descripción: polvo blanco cristalino, con olor ligeramente característico, de muy baja solubilidad con un punto de fusión de 75-77 ° C y un punto de ebullición de 154-157 ° C.

2.6.2 Datos de Solubilidad de Ibuprofeno en agua⁹

El Ibuprofeno es prácticamente insoluble en agua, por su naturaleza ácida la solubilidad incrementa conforme aumenta el pH del medio en el que se encuentre. En la tabla 1 se muestran los valores de solubilidad del Ibuprofeno reportados a 20°C y 37°C.

pH	20°C	37°C
1		0.038
1.2	0.037	
3		0.043
4.5		0.084
5.5	0.089	0.685
6.8	2.472	3.370
7.2	4.520	
7.4		3.44

2.6.3 Indicaciones terapéuticas ⁹

El Ibuprofeno pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE´s), con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, cuya estructura se presenta en la figura 1.

Es un inhibidor reversible y competitivo de la ciclooxigenasa, a la que inhibe en forma dual (COX-1 y COX-2), inhibiendo en forma dosis-dependiente la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas, las cuales están involucradas en la fisiopatología de la inflamación, el dolor y la agregación plaquetaria.

Se presenta en diversas formas farmacéuticas como suspensión, gel, tabletas, jarabe y cápsulas y recientemente, cápsulas de gelatina blanda, las cuales presentan una capa exterior plastificada y un contenido líquido hidrofílico de Ibuprofeno, que permite una absorción rápida. El Ibuprofeno generalmente se administra en su forma de ácido libre, pero también se utilizan varias sales, ésteres y otros complejos. En la presentación de cápsulas de gelatina blanda el Ibuprofeno se encuentra en forma de ácido libre y sal de potasio.

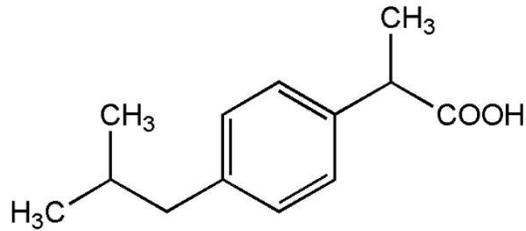


Figura 1. Estructura de Ibuprofeno

La dosis recomendada en adultos y niños mayores de 12 años es de 200, 400 y 600 mg cada 4, 6 u 8 horas en función de la intensidad del dolor, sin superar la dosis máxima diaria de 2.4 g.

El Ibuprofeno es soluble en acetona, metanol y cloruro de metileno. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos y carbonatos. Es prácticamente insoluble en agua y su solubilidad se ve incrementada con el aumento de pH.

En el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), que clasifica las sustancias en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad en el tracto gastrointestinal, el Ibuprofeno es un fármaco de clase II (baja solubilidad/alta permeabilidad).

La absorción de esta clase de fármacos está limitada por la velocidad de disolución, en donde los excipientes resultan importantes ya que deben permitir la liberación completa y oportuna del fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene.⁷

Después de la administración oral de una forma sólida de liberación inmediata, el Ibuprofeno es absorbido casi por completo en el intestino delgado. El Ibuprofeno presenta una farmacocinética lineal con la administración de dosis entre 200 y 400 mg, a dosis mayores ocurre una saturación en la unión a proteínas plasmáticas con un aumento gradual en la depuración del fármaco contribuyendo a una farmacocinética no lineal.¹³

Tras la administración oral de 400 mg de Ibuprofeno en presentación tabletas, se obtiene una concentración plasmática máxima alrededor de 37.7 µg/mL entre 1-2 horas después de su administración, un tiempo de vida media de 2 horas con una depuración plasmática de 0.05 L/h/Kg y un volumen de distribución de 0.166 L/Kg.¹³

Con una administración de 400 mg de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda se obtiene una concentración plasmática máxima de aproximadamente 63.1 µg /mL a los 32-44 minutos, con un tiempo de vida media de 1.42 horas, lo que indica una mayor absorción en un tiempo menor a comparación de las tabletas convencionales, generando un efecto analgésico con mayor rapidez.¹³

La desintegración inicial de las cápsulas ocurre en el estómago. Las sales de Ibuprofeno se disuelven y se disocian para obtener al Ibuprofeno en su forma de ácido libre el cual recristaliza en el pH gástrico bajo. Al pasar al duodeno los cristales de Ibuprofeno se disuelven con más facilidad al estar en un pH con tendencia a la neutralidad.¹²

El Ibuprofeno presenta una unión a proteínas de 99% aproximadamente, y un metabolismo oxidativo hepático mediante el CYP 2C9. Los metabolitos farmacológicamente inactivos son eliminados principalmente por vía renal (70-90%) en las primeras 24 horas y por la bilis como metabolitos conjugados con ácido glucurónico, el 10% restante se elimina inalterado en heces.⁹

Los efectos adversos en el tracto gastrointestinal más comunes son dolor epigástrico, náusea, pirosis, efectos menos frecuentes incluyen trombocitopenia, lesiones cutáneas, cefalea, mareos y disfunción renal por la exposición en pacientes de edad avanzada o con enfermedad renal.

2.6.4 Productos comerciales de Ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda

Los medicamentos comerciales conteniendo 400 mg de Ibuprofeno en presentación de cápsulas de gelatina blanda que se encuentran disponibles en el mercado mexicano se presentan en la tabla 2.

En 2013 se llevó a cabo un estudio de biodisponibilidad de dosis única en presentaciones de Ibuprofeno 400 mg en cápsulas de gelatina blanda, donde se estableció que el medicamento de prueba, elaborado por Progela S.A. de C.V., es bioequivalente al medicamento de referencia, distribuido por Bayer de México, S.A de C.V.²⁵

Tabla 2. Productos conteniendo 400 mg de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda comercializados en México			
Producto	Denominación Distintiva	Registro Sanitario	Titular
1	Actron	124M2004SSAIV	Elaborado por Berlimed S.A. Acondicionado y distribuido por Bayer de México, S.A de C.V.
2	Advil Max	272M2004SSAVI	Elaborado por Procaps S.A. Distribuido por Pfizer S.A.S.
3	Gelubrín	263M2014SSAVI	Elaborado acondicionado y distribuido por Progela S. A
4	Ibuprofeno	009M2005SSAVI	Elaborado por GelPharma, S.A de C.V.
5	Eufenil Forte	490M97SSAIV	Elaborado y distribuido por Gelcaps S.A. de C.V.
6	Nafendol	254M2007SSAVI	Elaborado por Nafar Laboratorios, S.A. de C.V.

2.6.5 Estudios recientes de disolución de Ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda

Bjarnason y colaboradores¹² publicaron en 2017 un artículo con datos de pruebas de desintegración y disolución para comprimidos recubiertos conteniendo dosis entre 200 y 350 mg de Ibuprofeno en su forma ácido libre, sales de sodio y sales de lisina, así como para cápsulas de gelatina blanda conteniendo 200 mg de Ibuprofeno solubilizado en forma ácido libre.

La prueba de desintegración se llevó a cabo en fluido gástrico simulado a 37°C y con una velocidad de agitación de 50 rpm. Las cápsulas de gelatina blanda presentaron un tiempo de desintegración de 6.4±0.2 minutos, mientras que las tabletas recubiertas presentaron un tiempo de desintegración de 13-16 minutos.

El estudio de disolución para cápsulas de gelatina blanda se llevó a cabo en el aparato 1 a 150 rpm, 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos a pH ácido y

pH neutro (7.2) mientras que para el resto de las formulaciones se utilizó el aparato 2 a 50 rpm con el mismo medio de disolución. Las cápsulas de gelatina blanda presentaron un porcentaje de disolución alrededor del 70%, menor al resto de las formulaciones.

Draganescu y colaboradores⁶ evaluaron las condiciones para llevar a cabo un estudio de disolución para diferentes formas farmacéuticas incluyendo tabletas recubiertas, suspensión oral, supositorios, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda conteniendo diferentes dosis de Ibuprofeno. El estudio se llevó a cabo con el aparato 1 a 50 rpm para cápsulas de gelatina blanda y supositorios y con el aparato 2 a 75 rpm para el resto de las formas farmacéuticas, como medio de disolución 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2. Las cápsulas de gelatina dura mostraron una rápida liberación del principio activo y presentaron un porcentaje de disolución mayor a 85% en los primeros 20 minutos. Las cápsulas de gelatina blanda mostraron un comportamiento de disolución similar al de los supositorios, llegando a un porcentaje disuelto alrededor de 80% a los 45 minutos.

Panduranga y colaboradores²¹ evaluaron diferentes formulaciones de Ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda, mediante pruebas de peso promedio, uniformidad de contenido, desintegración y disolución. Para el estudio de disolución se utilizó el aparato 2, 900 mL de medio de disolución (6.8 g de dihidrógeno fosfato de sodio y 20 g de lauril sulfato de sodio por cada 1000 mL agua) a 50 rpm. Los autores reportaron que el uso de propilenglicol, lauril sulfato sódico y ácido oleico como excipientes en la formulación da lugar a una mayor disolución.

Lodha y colaboradores²², evaluaron una formulación de Ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda mediante ensayos de desintegración y perfiles de disolución comparando la formulación desarrollada con un producto comercial. Las cápsulas formuladas se desintegraron en un máximo de 25 minutos. En el estudio de disolución se empleó como medio de disolución una solución amortiguadora de fosfatos (pH 7.8). Los autores reportan un porcentaje de fármaco disuelto mayor a 80% en los primeros 30 minutos para la formulación desarrollada, mientras que el

producto comercial presenta porcentajes mayores a 80% alrededor de los 50 minutos.

Para la aprobación por parte de la FDA de cápsulas de gelatina blanda conteniendo 200 mg de Ibuprofeno elaboradas por Marksans Pharma Limited, una compañía farmacéutica de Mumbai, se llevó a cabo el estudio de disolución empleando las condiciones recomendadas por la FDA (900 mL solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, con canastillas a 150 rpm) utilizando el producto Advil Liqui-Gels como medicamento de referencia. Con estas condiciones se reportaron porcentajes de fármaco disuelto de 94 y 100% a los 20 minutos, para el medicamento de prueba y el de referencia, respectivamente.²³

Estas mismas condiciones experimentales fueron empleadas para la aprobación de un producto elaborado por Banner Pharmacaps Inc. en Estados Unidos. En el informe se reportan porcentajes de fármaco disuelto de 101 y 98% a los 20 minutos, para el medicamento de prueba y el de referencia (Advil Liqui-Gels), respectivamente.²⁴

CAPÍTULO 3. DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.1 Productos en estudio

Los productos evaluados en este estudio se adquirieron directamente de la Farmacia, teniendo en cuenta la presentación de cápsulas de gelatina blanda de 400 mg de Ibuprofeno. Se seleccionaron tres de los productos comercializados en México por la disponibilidad para su venta, los cuales se presentan en la tabla 3.

El medicamento de referencia en esta presentación corresponde al Actron, el cual se seleccionó de acuerdo con el Listado de Medicamentos de referencia emitido por la COFEPRIS (octubre, 2017).

Tabla 3. Productos comerciales estudiados conteniendo 400 mg de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda

Producto	Denominación Distintiva	Registro Sanitario	Titular	Lote	Caducidad
Referencia	Actron	124M2004SSAIV	Elaborado por Berlimed S.A. (España) Acondicionado y distribuido por Bayer de México, S.A de C.V.	X237RA	Sep 2019
A	Advil Max	272M2004SSAVI	Elaborado por Procaps S.A. (Colombia) Distribuido por Pfizer S.A.S.	1146682	Feb 2019
B	Gelubrín	263M2014SSAVI	Elaborado acondicionado y distribuido por Progela S.A (México)	J245	Ago 2019
C	Ibuprofeno	009M2005SSAVI	Elaborado por GelPharma, S.A de C.V. (México)	18B255	Feb2020

3.2 Equipos

- Baño de ultrasonido
- Disolutor, marca Vankel
- Parrilla de calentamiento
- Purificador de agua, marca Millipore (Milli Q)

3.3 Instrumentos

- Balanza analítica, marca Sartorius
- Cronómetro
- Espectrofotómetro, marca Shimadzu, modelo: UV-1601
- Micropipeta de 10 a 100 μL
- Micropipeta de 1000 a 5000 μL
- Potenciómetro, marca Thermo Scientific
- Termómetro de mercurio

3.4 Sistema cromatográfico

- Columna Zorbax Eclipse XDB-C18, con tamaño de partícula de $5\mu\text{m}$, 4.6 x 250 mm
- Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución, Shimadzu, bomba LC-10AS, inyector automático SIL-10⁹, con Detector SPD-10^a UV/VIS

3.5 Material

- Celdas de cuarzo, 1 cm de espesor
- Espátula
- Filtros de teflón, 35 μm , Full Flow
- Frascos de vidrio para fase móvil
- Gradilla
- Jeringas de plástico graduadas en mL, capacidad de 10 mL
- Matraces volumétricos de 5 mL, 10 mL, 50 mL, 100 mL, 1000 mL y 6000 mL
- Membrana de Nylon, marca Millipore, tamaño de poro de 0.45 μm (Catalog No. 24745-NN)
- Piseta

- Probetas de vidrio de 10 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL y 1000 mL.
- Puntas para micropipeta de 100 μ L y 5000 μ L
- Tubos de ensayo de 13 x 100 mm
- Tubos Falcon de 50 mL
- Vaso de precipitados de 10 mL, 50 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL, 1000 mL.

3.6 Reactivos

- Ácido Fosfórico concentrado
- Agua destilada
- Agua, grado CLAR
- Etanol Anhidro, marca J.T. Baker, grado reactivo
- Fosfato monobásico de potasio, marca J.T. Baker (pureza: 99.0%)
- Hidróxido de sodio, marca Macron Fine Chemicals
- Hidróxido de potasio, marca Macron Fine Chemicals
- Metanol, marca J.T. Baker, grado CLAR
- Metanol, marca J.T. Baker, grado reactivo

3.7 Sustancia de Referencia

- Estándar secundario de Ibuprofeno

Marca: Sigma Aldrich

Lote: LRAA6959

Pureza: 99.96%

Fecha de caducidad: Diciembre, 2019

3.8 Pruebas de Control de Calidad

A la fecha no existe monografía en la FEUM, USP o alguna farmacopea reconocida internacionalmente para cápsulas de gelatina blanda conteniendo Ibuprofeno, por lo que se llevaron a cabo las pruebas de Control de Calidad de acuerdo con los métodos descritos en la FEUM para tabletas de Ibuprofeno.

Las pruebas realizadas fueron: Identidad, Peso Promedio, Valoración y Uniformidad de Contenido.

3.8.1 Identidad

El ensayo de identidad se llevó a cabo por CLAR, con el método empleado para la valoración (3.8.3).

Criterio de aceptación: El tiempo de retención del Ibuprofeno obtenido en el cromatograma de la muestra debe corresponder al tiempo de retención obtenido en el cromatograma del estándar de referencia.

3.8.2 Peso Promedio

Se pesaron individualmente 10 cápsulas, se calculó el peso promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación de los pesos brutos para cada producto debe ser menor a 3.0%

3.8.3 Valoración

La valoración de cada uno de los productos en estudio se llevó a cabo empleando el método por CLAR, tal como se indica en la Monografía de tabletas de Ibuprofeno en la FEUM, 11ª edición.

Fase Móvil: Solución de Ácido fosfórico: agua: metanol (3:247:750), filtrada y desgasificada

Condiciones del equipo: Cromatógrafo de líquidos marca Shimadzu, equipado con Detector de luz UV-VIS a una longitud de onda de 264 nm; columna de 25 cm x 4.6 mm Zorbax Eclipse XDB-C18, 5µm; velocidad de flujo de 1.5 mL/min. Análisis con un volumen de inyección de 20 µL y tiempo de corrida de 10 minutos.

Preparación de referencia: Se pesó una cantidad equivalente a 10 mg del estándar secundario de Ibuprofeno y se colocaron en un matraz de 5 mL, se llevó a volumen con fase móvil, obteniendo una concentración final de 2 mg/mL.

Preparación de la muestra: Para cada producto se pesó una cantidad de la mezcla del contenido de las cápsulas equivalente a 20 mg de Ibuprofeno, se colocó en un

matraz de 10 mL, el sólido se disolvió con 2 mL de fase móvil, se llevó a volumen con la fase móvil, obteniendo una concentración final de 2 mg/mL.

Procedimiento: Se inyectaron al cromatógrafo volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia. Posteriormente, por separado se inyectaron 20 µL de la preparación de la sustancia de referencia y de las preparaciones de los productos bajo estudio, inyectando un blanco antes de cada preparación. Se obtuvieron los cromatogramas, registrando los picos respuesta y los parámetros correspondientes.

Se realizó el cálculo de la cantidad de Ibuprofeno mediante la siguiente fórmula:

$$CD\left(\frac{Am}{Aref}\right)$$

En donde, D es el Factor de dilución de la muestra; C es la concentración de Ibuprofeno, en miligramos por mililitro, en la preparación de Referencia; Am es el Área bajo el pico obtenido en la preparación de la muestra y Aref es el Área bajo el pico de la preparación de referencia.

Criterio de Aceptación:

En la monografía de tabletas de Ibuprofeno en la FEUM, se establece que las tabletas contienen no menos del 95.0 y no más del 105.0% de la cantidad de Ibuprofeno indicada en el marbete.

De acuerdo con lo establecido en la NOM-177-SSA-2013 el porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia.

3.8.4 Uniformidad de Contenido

Se evaluó empleando el método de variación de masa, conforme a lo especificado en la FEUM undécima edición, suponiendo una distribución homogénea del fármaco que se encuentra solubilizado en una solución oleosa, contenida en las cápsulas de gelatina blanda.

Se pesaron individualmente 10 cápsulas, identificando cada una. Se abrió cada cápsula vaciando el contenido y se lavó la cubierta de gelatina con metanol, para eliminar totalmente el contenido. Se dejó evaporar el disolvente por 30 minutos a temperatura ambiente. Se pesaron individualmente las cápsulas vacías y se calculó el contenido neto por diferencia de peso.

Con el resultado de la valoración y el peso del contenido individual de cada cápsula se calculó el contenido de principio activo, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. Se calculó el contenido estimado individualmente y con los datos obtenidos se determinó el valor de aceptación, mediante las siguientes fórmulas.

$$X_i = \frac{m_1 A}{\bar{m}}$$

Donde X_i es el contenido estimado individual de las unidades de dosis; A es el contenido de principio activo determinado en la valoración; \bar{m} es la media de las masas individuales (m_1, m_2, \dots, m_n).

$$VA = |M - \bar{X}| + ks$$

Donde VA es el valor de aceptación; k es la constante de aceptabilidad (si $n=10$, entonces $k=2.4$); s es la desviación estándar de la muestra; M es el valor de referencia (Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$, entonces $M=\bar{X}$. Si $\bar{X} < 98.5\%$, entonces $M=98.5\%$. Si $\bar{X} > 101.5\%$, entonces $M=101.5\%$)

Criterio de Aceptación:

Se cumplen los requisitos de uniformidad de dosis si el Valor de aceptación de las primeras 10 unidades es igual o menor a $L1=15.0$

3.9 Validación del método analítico para la cuantificación de Ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2

La confiabilidad del método analítico a ser utilizado en el estudio de disolución se determinó mediante la validación con el fármaco y la validación con los medicamentos de acuerdo con lo especificado en la NOM-177-SSA1-2013.

Para la validación, se prepararon curvas de calibración de Ibuprofeno en el rango de concentraciones entre 4 y 20 $\mu\text{g/mL}$ utilizando como medio de disolución una solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, evaluando el cumplimiento de los siguientes parámetros:

- Validación con el fármaco: Linealidad, Precisión, Estabilidad e Influencia del Filtro
- Validación con los productos bajo estudio: Linealidad, Precisión (repetibilidad y reproducibilidad), Exactitud y Selectividad.

3.9.1 Validación del método analítico con el fármaco

Preparación de Solución de Referencia de Ibuprofeno a concentración de 200 $\mu\text{g/mL}$

Se pesó con exactitud el equivalente a 10 mg del estándar secundario de Ibuprofeno y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL, se agregaron 15 mL de etanol, se agitó hasta disolver el sólido y se llevó a volumen con medio de disolución (solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2).

Linealidad y precisión

A partir de una solución estándar de Ibuprofeno de 200 $\mu\text{g/mL}$, se preparó una curva de calibración por duplicado con las siguientes concentraciones: 4, 8, 12, 16 y 20 $\mu\text{g/mL}$ (Tabla 4). Se determinó la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción (222 nm) empleando una celda de cuarzo de 1 cm de espesor y como blanco el medio de disolución. Para cada curva se calculó la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (r) y error relativo de la regresión (ERR).

Tabla 4. Preparación de la curva de calibración de Ibuprofeno			
Solución No.	Alícuota (µL) de solución 200 µg/mL	Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
1	200	10	4
2	400	10	8
3	600	10	12
4	800	10	16
5	1000	10	20

Criterio de aceptación. El coeficiente de correlación (r) debe ser mayor o igual que 0.99 y el error relativo debido a la regresión (ERR) no debe ser mayor que el 2.0%.

$$ERR = \frac{S_{x/y}}{\bar{y}} * 100$$

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\Sigma y^2 - (m * \Sigma xy) - (b * \Sigma y)}{n - 2}}$$

3.9.1.1 Precisión

Con los datos de absorbancia obtenidos en la linealidad, se realizó el cálculo del factor de respuesta, que es una relación entre la absorbancia y la concentración de la muestra, y se determinó el coeficiente de variación entre las dos curvas de calibración.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación global debe ser menor o igual al 2.0 %.

3.9.1.2 Influencia del filtro.

Para determinar que el filtro era inerte y no permitía una adherencia significativa del fármaco, se preparó una solución 20 µg/mL a partir de la solución estándar de Ibuprofeno (200 µg/mL). A partir de ella se tomaron seis alícuotas de 5 mL depositándolas en tubos secos y limpios de 13x100mm. Las muestras se filtraron con ayuda de una jeringa adaptada con una cánula y un filtro de teflón. Este procedimiento se repitió seis veces, de acuerdo con el número de tiempos de muestreo a evaluar en los perfiles de disolución. Se determinó la absorbancia promedio de la solución de seis muestras filtradas y de la solución sin filtrar mediante un análisis espectrofotométrico a la longitud de onda de 222 nm, empleando como blanco el medio de disolución.

Criterio de Aceptación:

La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos seis muestras de solución filtrada y la muestra sin filtrar debe ser igual o menor al 2.0%.

3.9.2 Validación del método analítico con los medicamentos

Preparación de solución estándar de los productos (200 µg/mL)

Se mezcló el contenido de no menos de 10 cápsulas de cada uno de los productos bajo estudio, equivalentes a 10 mg de Ibuprofeno y se transfirieron cuantitativamente a un matraz volumétrico de 50 mL. Se agregaron 15 mL de etanol hasta lograr la completa disolución y se llevó a volumen con medio de disolución.

3.9.2.1 Linealidad

A partir de la solución de 200 µg/mL, de cada producto se prepararon por triplicado curvas de calibración con las siguientes concentraciones: 4, 8, 12, 16 y 20 µg/mL, tal como se muestra en la tabla 4 y se realizó la lectura de absorbancia a la longitud de onda de 222 nm. Para cada curva de calibración se calculó la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (r), el error relativo de la regresión (ERR) y el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos (%Diferencia).

Criterio de aceptación. El coeficiente de correlación (r) debe ser mayor o igual que 0.99 y el error debido a la regresión (ERR) no debe ser mayor que el 3.0%.

3.9.2.2 Exactitud.

Para cada nivel de concentración, se determinó el promedio de las concentraciones interpoladas en la curva de calibración y se calculó el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad, de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$\%Diferencia = \left| \frac{\text{Concentración nominal} - \text{Concentración interpolada}}{\text{Concentración nominal}} \right| * 100$$

Criterio de aceptación. El valor del promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto.

3.9.2.3 Precisión

La precisión se evaluó con los parámetros de repetibilidad y reproducibilidad. La repetibilidad se demostró para las tres curvas de las cuales se evaluó la linealidad, donde el coeficiente de variación para cada nivel de concentración debe ser menor al 3.0%.

Para la reproducibilidad, se prepararon tres curvas en dos días distintos, se analizaron espectrofotométricamente a una longitud de onda de 220 nm utilizando como blanco el medio de disolución. Los valores de absorbancia obtenidos se interpolaron para obtener la concentración recuperada en cada nivel de concentración.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación global de la concentración recuperada es menor o igual al 3% para cada punto.

3.9.2.4 Selectividad

Preparación de solución estándar de Ibuprofeno (12 µg/mL)

A partir de la solución de referencia de Ibuprofeno de 200 µg/mL se tomaron 600 µL, se transfirieron cuantitativamente a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con medio de disolución.

Preparación de solución de los productos (12 µg/mL)

De la solución de Ibuprofeno conteniendo 200 µg/mL de cada uno de los productos, se tomaron 600 µL, se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

Procedimiento

Se determinaron los espectros de absorción en la región UV de las soluciones generadas a partir de los productos bajo estudio y el fármaco.

Con los valores de absorbancia obtenidos a una longitud de onda de 222 nm se calculó el porcentaje de error mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Error} = \left| \frac{\text{Abs Producto de referencia} - \text{Abs Producto de prueba}}{\text{Abs Producto de referencia}} \right| * 100$$

Criterio de Aceptación: Cualquier interferencia detectada a la longitud de onda de máxima absorción no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud (3.0%).

3.10 Perfiles de disolución

Las condiciones para el perfil de disolución se tomaron con base en las recomendaciones para estudios de disolución descritas por la Food and Drug Administration (FDA) para Ibuprofeno en presentación de cápsulas de gelatina blanda, las cuales se describen en la tabla 5.

La determinación de la cantidad de Ibuprofeno disuelto se realizó empleando as condiciones analíticas previamente validadas, las cuales se indican en la tabla 6.

Tabla 5. Condiciones empleadas para llevar a cabo los perfiles de disolución de productos comerciales conteniendo 400 mg de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda	
Aparato de disolución	Aparato 1 (canastillas)
Medio de disolución	Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2
Volumen del medio	900 mL
Velocidad de agitación	100 rpm y 150 rpm
Temperatura	37°C ± 0.5°C
Número de unidades	12 unidades
Tiempos de Muestreo	5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos
Volumen de muestreo	5 mL
Toma de muestreo	Manual. Jeringa graduada de 10 mL ajustado a una cánula con filtro
Alícuota de la muestra	1 mL
Volumen para diluir	25 mL (a excepción del primer tiempo de muestreo, en el cual la lectura fue directa)
Reposición del medio	No

Tabla 6. Condiciones analíticas para la cuantificación de Ibuprofeno disuelto	
Método	Espectrofotométrico
Longitud de onda	222 nm
Celda	Cuarzo, 1 cm de espesor
Blanco de ajuste	Medio de disolución

3.10.1 Preparación del medio de disolución

Solución de fosfato monobásico de potasio (KH₂PO₄) 0.2 M

Se pesó el equivalente a 6.8 g de fosfato monobásico de potasio, se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 250 mL, se disolvió en 125 mL de agua y posteriormente se llevó a volumen con agua destilada.

Solución de hidróxido de sodio (NaOH) 0.2 M

Se pesó el equivalente a 2 g de hidróxido de sodio, se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 250 mL, el sólido se disolvió en 125 mL de agua destilada y posteriormente se llevó a volumen con agua destilada.

Solución de hidróxido de potasio (KOH) 2 M

Se pesó el equivalente a 5.6 g de hidróxido de potasio, se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 50 mL y posteriormente se llevó a volumen con agua destilada.

Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2

En un matraz volumétrico de 1000 mL, se transfirieron 250 ml de una solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M y 175 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 M. Se ajustó el pH a 7.2 con solución 2M de hidróxido de potasio o ácido fosfórico cuando resultó necesario. Se llevó a volumen con agua destilada.

Procedimiento

- 1) Preparar el volumen necesario de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, como se describe en el apartado 3.10.1. El medio se desgasificó al calentar el medio de disolución a 45°C, filtrar al vacío a través de un filtro con porosidad de 0.45µm, agitando vigorosamente y continuar con la agitación por cinco minutos.
- 2) Encender el disolutor y fijar el baño de agua a una temperatura de 37°C ± 5°C, al menos 30 minutos antes de iniciar la prueba.

- 3) Colocar las canastillas en los vástagos y bajar el cabezal para ajustar la altura de las canastillas a 2.5 cm con respecto al fondo del vaso, con el calibrador de altura.
- 4) Medir el volumen de medio de disolución con una probeta graduada de 1000 mL y transferir cuidadosamente a cada uno de los vasos, evitando la generación de burbujas o turbulencia. Colocar los vasos en su posición correspondiente en el disolutor, fijar con sujetadores y colocar las tapas.
- 5) Permitir que la temperatura del medio en cada uno de los vasos sea de $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y mantenerla durante la prueba de disolución.
- 6) Preparar los sistemas de toma de muestras utilizando una jeringa adaptada con una cánula y un filtro de teflón, identificándolos para cada uno de los vasos.
- 7) Depositar una cápsula de gelatina blanda en cada canastilla y colocarla en el vástago correspondiente.
- 8) Encender y establecer la velocidad de agitación.
- 9) Bajar el cabezal del equipo de disolución hasta el límite y tomar el tiempo de inicio de la prueba con el cronómetro.
- 10) Tomar alícuotas de 5 mL en los tiempos de muestreo establecidos y colocarlas en tubos de ensayo 13mm x 100mm. Realizar la dilución correspondiente utilizando una micropipeta.
- 11) Obtener la lectura de absorbancia de las muestras, utilizando como blanco el medio de disolución.
- 12) Preparar una curva de calibración con la sustancia de referencia como se indica en el apartado 3.9.1 en la cual se extrapolan los valores de absorbancia obtenidos para determinar la concentración de Ibuprofeno de la muestra.
- 13) Realizar los cálculos correspondientes para obtener los perfiles de disolución con un total de 12 unidades de dosificación, calculando el porcentaje disuelto considerando las diluciones realizadas y el volumen de medio de disolución para cada tiempo.

14) Realizar una comparación de los datos obtenidos mediante un método de modelo independiente, utilizando el factor de similitud (f_2), para los productos que cumplan con el siguiente criterio:

- El CV del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes.

3.10.2 Cálculos

- Concentración de Ibuprofeno a cada tiempo de muestreo:

$$X_i = \frac{(Y_i - b)}{m}$$

Donde:

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

Y_i = respuesta analítica del principio activo en la preparación de la muestra al i -ésimo tiempo de muestreo (absorbancia)

b = ordenada al origen de la curva de calibración

m = pendiente de la curva de calibración

- Porcentaje disuelto de Ibuprofeno

Para el cálculo de cantidad de Ibuprofeno disuelto en la alícuota tomada a cada tiempo de muestreo:

$$E_i = (X_i)(FD)(v)$$

Donde:

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

X_i = concentración del principio activo ($\mu\text{g/mL}$) al i -ésimo tiempo de muestreo

FD = factor de dilución de la muestra

v = volumen de alícuota tomada (mL)

Para el cálculo de la cantidad de Ibuprofeno disuelto en el medio de disolución del vaso a cada tiempo de muestreo:

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

$$\text{Donde } V_i = V_o - [(N - 1)v]$$

Donde:

D_i = cantidad de fármaco disuelto al i -ésimo tiempo de muestreo (mg)

V_i = volumen del medio de disolución al i -ésimo tiempo de muestreo (mL)

V_o = volumen inicial del medio de disolución (mL)

N = número de muestreo (extracción)

v = volumen de alícuota tomada (mL).

Para el cálculo del porcentaje del Ibuprofeno disuelto en cada tiempo de muestreo:

$$\%D_i = \frac{D_i}{Dosis} (100)$$

Donde:

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

$Dosis$ = miligramos de principio activo indicados en el marbete (400 mg)

- Comparación de perfiles de disolución

Para el cálculo del factor de similitud (f_2):

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

Donde:

n =número de tiempos de muestreo

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

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

Criterio de aceptación:

-El factor de similitud debe estar entre 50 y 100 para que los perfiles de disolución sean similares.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Debido a la eficacia del Ibuprofeno en presentación de cápsulas de gelatina blanda existen seis productos en el mercado mexicano, indicados en la tabla 2, por lo que es necesario contar con métodos estandarizados para la evaluación de estas formas farmacéuticas mediante perfiles de disolución y control de calidad.

4.1 Pruebas de Control de Calidad

Los resultados de identidad, peso promedio, valoración y uniformidad de dosis para los productos en estudio se resumen en la tabla 7. Los resultados individuales se presentan en el Anexo 1 (pág. 60). Dado que no existen criterios de aceptación para cápsulas de gelatina blanda conteniendo Ibuprofeno, se tomaron en consideración las especificaciones de la presentación de tabletas de Ibuprofeno para evaluar el comportamiento de estos productos.

En el ensayo de identidad se observa que el tiempo de retención obtenido para el producto de Referencia corresponde al obtenido para la solución del estándar de Ibuprofeno, mientras que los tiempos de retención de los productos A, B y C son menores.

El peso promedio de todos los productos cumple con el criterio de aceptación debido a que el coeficiente de variación fue menor al 3.0%, lo que indica que existe poca variación en el peso de las cápsulas.

Los resultados de uniformidad de dosis, determinados por el método de variación de masa, mostraron que existe poca variación de la masa individual de las unidades de dosificación para cada producto cumpliendo con la especificación de un valor de aceptación menor a 15 para las primeras diez unidades evaluadas.

Para la prueba de valoración, la NOM-177-SSA1-2013 establece que el porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia.

En la tabla 7 se observa que el contenido de Ibuprofeno determinado en los medicamentos de prueba no difiere en más del 5% con el medicamento de referencia.

También se observa que los productos de Referencia, A y C cumplen con el contenido de Ibuprofeno declarado en el marbete, ya que presentan porcentajes de principio activo entre 95.0% y 105.0%, mientras que el producto B no cumple con el criterio presentando un contenido de Ibuprofeno menor a 95.0%. Sin embargo, el intervalo de aceptación para el porcentaje de valoración utilizado es el indicado para Ibuprofeno en presentación de tabletas y puede ser inadecuado para la forma farmacéutica en estudio. Para otros fármacos en presentación de cápsulas de gelatina blanda tales como el Benzonatato y Calcitriol, la monografía establece un contenido no menor al 90.0% y no mayor al 110.0% por lo que para la forma farmacéutica en estudio se podría considerar este mismo intervalo para el porcentaje de valoración y en este caso, si se cumpliría con el criterio.

Tabla 7. Resultados de Pruebas de Control de Calidad para los productos en estudio					
Parámetro	Criterio de Aceptación	Producto Referencia	Producto A	Producto B	Producto C
Identidad	T retención= 6.767 min	6.728 min	6.647 min	6.568 min	6.592 min
Peso Promedio	CV ≤ 3.0 %	0.7349	2.6538	1.3390	1.4469
Valoración	Contenido de Ibuprofeno: 95-105%	97.00	95.67	94.20	98.49
Uniformidad de dosis	Contenido individual de Ibuprofeno	96.78	95.57	92.99	96.42
		96.79	95.73	95.16	96.91
		97.04	95.82	93.64	99.59
		97.58	95.66	93.12	99.07
		97.15d	96.09	94.36	97.67
		96.89	96.28	95.38	99.30
		96.74	95.16	95.38	96.79
		96.54	95.62	92.79	101.03
		96.72	96.49	92.95	99.37
		92.55	94.23	96.22	98.75
	CV ≤ 3.0 %	1.46	0.66	1.34	1.51
	Valor de aceptación ≤ 15.0	5.41	4.34	7.33	3.58

4.2 Validación del método analítico para la cuantificación de Ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2

4.2.1 Validación del método analítico con el fármaco

En la tabla 8 se muestran los resultados de validación del método analítico con el fármaco, correspondientes a la linealidad, precisión, influencia del filtro y estabilidad.

En ella se puede observar que:

- El sistema analítico para cuantificar Ibuprofeno utilizando como medio de disolución una solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.2, presentó una respuesta analítica directamente proporcional a la concentración de Ibuprofeno, con coeficientes de correlación mayores a 0.99 y un Error Relativo debido a la Regresión menor al 2.0%. El intervalo de concentraciones propuesto para la curva de calibración es de 4 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, el cual considera el intervalo de 25 a 110% para la dosis de 400 mg en el volumen de medio de disolución de 900 mL y un factor de dilución de 25.
- El método demostró ser preciso con un coeficiente de variación global menor al 2.0% para los valores del factor de respuesta de las dos curvas de calibración.
- El promedio de las soluciones de referencia filtradas respecto a la solución sin filtrar presentó una diferencia menor al 2%, con lo cual se comprueba que el filtro de teflón no interfiere en la determinación del principio activo y es adecuado para el estudio de perfiles de disolución de Ibuprofeno.
- La diferencia entre las mediciones de absorbancia en los tiempos establecidos y el tiempo cero resultó menor al 3.0%, por lo que la solución de Ibuprofeno a concentración 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de la sustancia de referencia, en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 permanece estable en condiciones ambientales a las dos horas, tiempo máximo de duración del estudio.

Los resultados individuales se incluyen en el Anexo 2 (pág. 63).

Tabla 8. Resultados de validación del método analítico con el fármaco en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2				
Parámetro		Criterio de aceptación	Resultado	Dictamen
Linealidad del sistema	Coeficiente de correlación de dos curvas	$R^2 > 0.99$	0.9995 0.9995	CUMPLE
	Error debido a la Regresión	$ERR \leq 2.0\%$	1.159 1.118	CUMPLE
Precisión del sistema	Factor de Respuesta	$CV \leq 2.0\%$	1.578 1.836	CUMPLE
Influencia del filtro	Concentración de Ibuprofeno	Ibuprofeno retenido $\leq 2.0\%$	0.843	CUMPLE
Estabilidad	Porcentaje de la recuperación (tiempos: 30 min, 60 min, 120 min)	% Diferencia $\leq 3.0\%$	1.089 1.452 1.633	CUMPLE

4.2.2 Validación del método analítico con los medicamentos bajo estudio

En las tablas 9 y 10 se muestran los resultados promedio de la validación con los medicamentos. Se observa que los productos cumplen con lo establecido en la normatividad para los parámetros de linealidad, precisión y exactitud. Los datos individuales se presentan en el Anexo 3 (pág. 64).

La linealidad se demostró con coeficientes de correlación mayores al 0.99 y un error debido a la regresión menor a 3.0% para cada uno de los productos.

Para evaluar la precisión, se evaluó la concordancia entre los resultados obtenidos experimentalmente por un mismo analista bajo las mismas condiciones, en el mismo

día y en días diferentes. Se demostró la precisión intra-ensayo ya que los valores de coeficiente de variación fueron menores al 3.0% para cada punto en las tres curvas de calibración evaluadas el mismo día, mientras que la precisión inter-ensayo se demostró con un coeficiente de variación global de los porcentajes cuantificados menor al 3.0% en los cinco niveles de concentración para tres curvas preparadas en dos días distintos.

En la evaluación de exactitud los valores obtenidos para las concentraciones experimentales son muy cercanos a la concentración nominal, por lo que los valores del % Diferencia se encuentran por debajo del 3.0%, demostrando que el método es exacto en el rango de concentraciones establecido.

Dado que el método analítico, tanto para el fármaco como para los productos en estudio, cumplió con los parámetros establecidos por la normatividad vigente, se demuestra que éste es confiable para llevar a cabo el estudio de perfiles de disolución.

Tabla 9. Resultados de validación del método analítico para el producto de Referencia y producto A

Parámetro		Criterio de aceptación	Resultados				Dictamen
			Producto Referencia		Producto A		
			Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	
Linealidad del sistema	Coeficiente de correlación	$R^2 > 0.99$	0.9992 0.9999 0.9995	0.9999 0.9999 0.9999	0.9998 0.9999 1.0000	0.9999 0.9997 0.9998	CUMPLE
	Error debido a la Regresión	$ERR \leq 3.0\%$	1.6137 0.6652 1.2327	—	0.4403 0.4300 0.1475	—	
Precisión del sistema	Repetibilidad	$CV \leq 3.0\%$	1.3335 0.8208 0.6233 0.5290 0.4698	— —	0.2569 0.1974 0.1263 0.1520 0.1169	— —	CUMPLE
	Reproducibilidad (correspondiente a seis curvas de dos días distintos)	$CV \leq 3.0\%$	0.9941 0.6224 0.4975 0.5691 0.4284	0.6630 0.2829 0.2609 0.2605 0.2175		CUMPLE	
Exactitud	Promedio del porcentaje de la recuperación	% Diferencia $\leq 3.0\%$	2.3665 -0.0279 -1.0868 -0.6945 0.7455	— —	0.9054 -0.2358 -0.4275 0.0896 0.0981	— —	CUMPLE

Tabla 10. Resultados de validación del método analítico para producto B y producto C

Parámetro		Criterio de aceptación	Resultados				Dictamen
			Producto B		Producto C		
			Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	
Linealidad del sistema	Coeficiente de correlación	$R^2 > 0.99$	0.9999	1.0000	0.9993	0.9995	CUMPLE
			1.0000	0.9999	0.9998	0.9997	
	Error debido a la Regresión	$ERR \leq 3.0\%$	0.4619	_____	0.8206	_____	
			0.2232		0.8986		CUMPLE
			0.2044		0.4272		
Precisión del sistema	Repetibilidad	$CV \leq 3.0\%$	0.2424		0.7248		CUMPLE
			0.3467		0.3400		
			0.3021	_____	0.2184	_____	
			0.2686		0.2901		
			0.0586		0.1690		
	Reproducibilidad (correspondiente a seis curvas de dos días distintos)	$CV \leq 3.0\%$	0.8487		2.0300		CUMPLE
			0.7388		0.5080		
			0.3159		0.5691		
			0.3050		0.4242		
			0.0740		0.3071		
Exactitud	Promedio del porcentaje de la recuperación	$\% \text{ Diferencia} \leq 3.0\%$	0.2710		1.2427		CUMPLE
			0.0486		-0.0197		
			-0.1550	_____	-0.4378	_____	
			-0.1110		-0.5565		
			-0.0160		0.4672		

4.2.3 Selectividad

En la tabla 11 se presentan los resultados de selectividad del método espectrofotométrico para la cuantificación de Ibuprofeno en los productos bajo estudio. Los espectros de absorción para la evaluación de selectividad se presentan en el Anexo 4 (pág. 68).

La comparación entre los valores de absorbancia del fármaco y los obtenidos con los productos en estudio a una longitud de onda de 222 nm, demostró que no existen interferencias que produzcan un error mayor al 3.0%, por lo que el método es selectivo para el fármaco ante otros componentes de la muestra.

Tabla 11. Selectividad del método analítico para la cuantificación de Ibuprofeno en los productos en estudio				
Parámetro	Criterio de Aceptación	Producto	Resultado	Dictamen
Selectividad	% Error* \leq 3.0%	Producto Referencia	2.873	CUMPLE
		Producto A	1.436	CUMPLE
		Producto B	0.359	CUMPLE
		Producto C	2.873	CUMPLE

*Valor aceptado en precisión y exactitud

4.3 Perfiles de Disolución

Los perfiles de disolución se llevaron a cabo empleando las condiciones recomendadas por la FDA, utilizando el aparato 1 a 150 rpm y como medio de disolución una solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, que asemeja las condiciones del duodeno, donde ocurre la mayor parte de la absorción de este fármaco. El Ibuprofeno es un ácido débil con un pka de 4.4, por lo que el pH del medio de disolución empleado permite mantener al fármaco en su forma ionizada favoreciendo su disolución. También se evaluó el comportamiento de los productos

a una velocidad de agitación de 100 rpm para conocer el comportamiento de disolución de los productos en estudio al disminuir la velocidad de agitación.

Para llevar a cabo el estudio de disolución se aseguraron las condiciones sink considerando el volumen de 900 mL de medio de disolución empleado y el valor de solubilidad que presenta el Ibuprofeno a pH 7.2, que es de 4.52 mg/mL⁹, lo que permitió solubilizar la dosis por completo permaneciendo muy por debajo del punto de saturación, permitiendo la observación de diferencias entre formulaciones.

En la tabla 12 se presentan los resultados promedio de porcentaje disuelto de 12 unidades de dosificación de los diferentes productos bajo estudio, al utilizar la velocidad de agitación de 100 rpm, mientras que en la tabla 13 se presentan los resultados obtenidos empleando 150 rpm. La representación gráfica de los resultados se muestra en las figuras 2 y 3 respectivamente. En el Anexo 5 (pág. 69) se muestran los resultados individuales de los perfiles de disolución para las dos velocidades de agitación evaluadas.

Tabla 12. Valores promedio de porcentaje disuelto de los productos bajo estudio conteniendo Ibuprofeno empleando 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos y una velocidad de agitación de 100 r.p.m								
Tiempo (min)	Producto de Referencia		Producto A		Producto B		Producto C	
	% disolución promedio	%CV	% disolución promedio	%CV	% disolución promedio	%CV	% disolución promedio	%CV
5	1.63	12.77	2.25	14.66	1.90	18.21	1.54	19.65
10	11.11	7.98	41.51	9.03	3.58	9.67	78.13	8.26
15	43.91	7.42	73.71	9.81	6.86	8.29	88.10	7.58
20	85.01	6.43	93.35	4.60	11.85	8.36	96.62	6.45
30	96.23	2.10	99.87	1.62	87.08	7.53	100.40	5.33
45	98.83	1.47	101.79	1.51	101.35	1.85	100.85	2.07
Cálculo f ₂	—————		35.50		21.55		21.98	

Tabla 13. Valores promedio de porcentaje disuelto de los productos bajo estudio conteniendo Ibuprofeno empleando 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos y una velocidad de agitación de 150 r.p.m

Tiempo (min)	Producto de Referencia		Producto A		Producto B		Producto C	
	% disolución promedio	%CV	% disolución promedio	%CV	% disolución promedio	%CV	% disolución promedio	%CV
5	2.36	9.43	2.69	10.11	2.05	8.79	3.40	12.09
10	48.78	7.58	41.60	7.76	4.16	3.75	73.18	6.91
15	91.22	4.04	93.10	3.02	7.86	7.38	94.39	3.59
20	97.31	2.27	101.36	2.26	64.20	7.26	99.80	1.53
30	97.50	1.85	103.41	2.20	92.69	3.42	100.65	1.88
45	97.41	1.19	104.13	1.50	96.58	1.12	101.35	1.20
Cálculo f_2			No aplica*		13.14		No aplica*	

**El cálculo de f_2 no es necesario para demostrar similitud entre perfiles de disolución, ya que los productos son clasificados como de Muy Rápida disolución.*

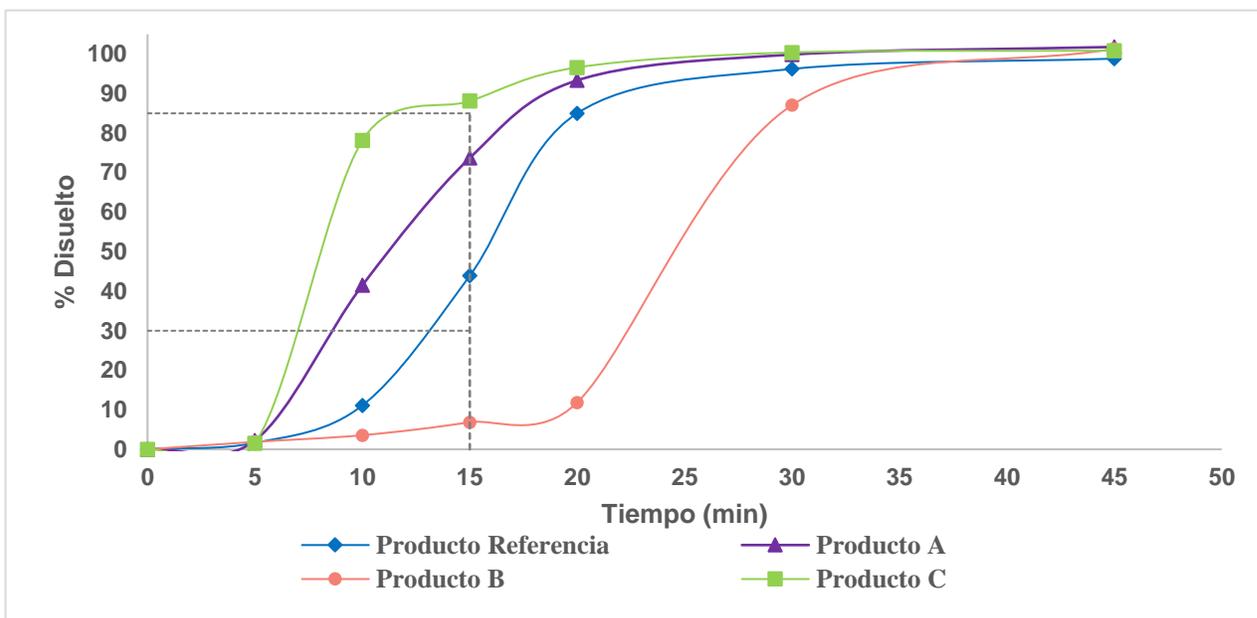


Figura 2. Perfiles de disolución promedio ($n=12$) de productos conteniendo Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda (solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 a 100 r.p.m)

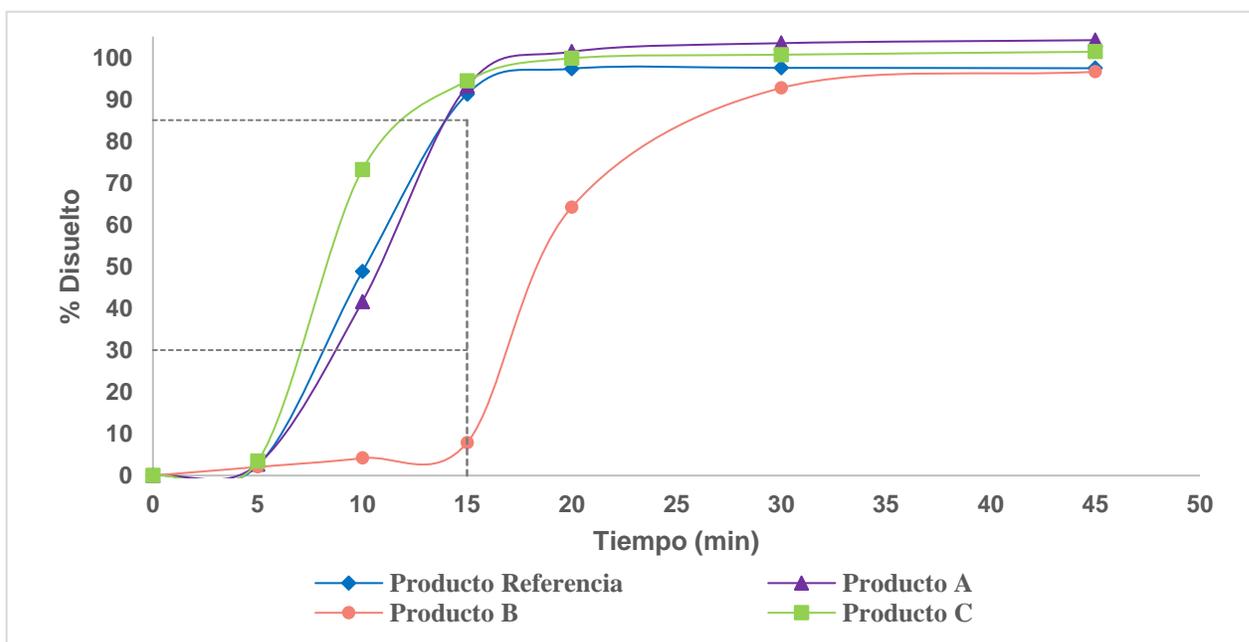


Figura 3. Perfiles de disolución promedio ($n=12$) de productos que contienen Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda (solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 a 150 r.p.m)

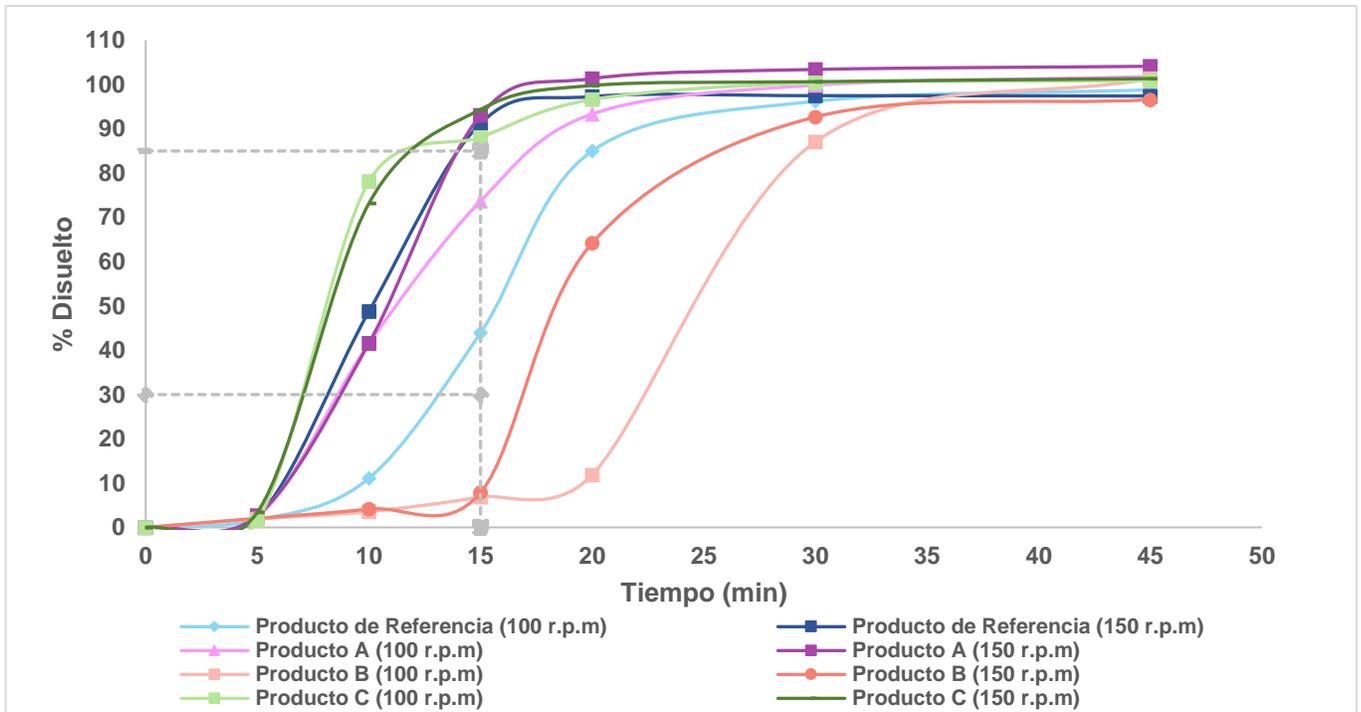


Figura 4. Perfiles de disolución comparativos de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda a velocidades de agitación 100 y 150 r.p.m (solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2)

Los resultados de los perfiles de disolución a 100 rpm mostraron una gran diferencia en la cantidad disuelta desde los primeros tiempos evaluados, por lo que se infiere que los perfiles son diferentes. Para comprobarlo se realizó el cálculo del factor de similitud considerando como máximo el quinto tiempo de muestreo, un tiempo después de que el producto de referencia alcanzó el 85% del fármaco disuelto. Dado que los valores de f_2 fueron menores a 50 (Tabla 12), los perfiles disolución de los productos A, B y C no son similares al producto de referencia. Se encontró también que, en el primer tiempo de muestreo, los coeficientes de variación fueron elevados, lo cual podría estar relacionado al tiempo de ruptura variable de la cápsula en los primeros cinco minutos, lo que impide una dispersión homogénea de la solución oleosa en el medio de disolución.

Al analizar los resultados de los perfiles de disolución a 150 rpm (Tabla 13), se encontró que los productos A, C y el de referencia presentaron una disolución mayor al 85% a los 15 minutos por lo que no fue necesario emplear el cálculo de factor de similitud, clasificándolos como productos de muy rápida disolución. Al utilizar esta velocidad de agitación, los coeficientes de variación fueron bajos, lo cual indica que bajo estas condiciones de agitación, la disolución del fármaco fue más homogénea. En la figura 3 se observa que el producto B presenta una cantidad de fármaco disuelto muy baja hasta el minuto 20, por lo que se llevó a cabo el cálculo de f_2 considerando como máximo el tercer tiempo donde el producto de referencia es mayor al 85% del fármaco disuelto. El valor de f_2 obtenido para el producto B resultó menor a 50, por lo que no existe similitud con el perfil de disolución del producto de Referencia.

El método empleado en el estudio de disolución para Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda no resultó satisfactorio para el producto B, dado que la liberación fue lenta logrando una cantidad de fármaco disuelto mayor a 85% posterior a los 30 minutos presentando los valores de f_2 más bajos en ambas velocidades de agitación evaluadas. Los resultados de disolución en conjunto con los resultados de las pruebas de calidad, donde el producto no cumplió o cumplió pobremente con las especificaciones, indican que el producto B está por debajo del contenido de Ibuprofeno declarado en el marbete.

De acuerdo con lo reportado en la literatura²⁵, el producto B ha demostrado ser intercambiable con el producto de referencia mediante un estudio de bioequivalencia realizado en 2013. Por lo cual, existen dos hipótesis: a) las diferencias significativas encontradas en el estudio *in vitro* no pueden predecir el efecto que se puede obtener en un estudio *in vivo*, y b) es posible que el laboratorio haya hecho algún cambio en el proceso de fabricación que esté impactando en la liberación del principio activo. Sería conveniente llevar a cabo los perfiles de disolución de otros lotes de este producto con el fin de evaluar la consistencia de lote a lote.

Los resultados de la prueba de disolución *in vitro* a una velocidad de agitación de 100 rpm muestran que entre todos los productos existe una gran diferencia en las características de liberación del fármaco, por lo que el método es demasiado sensible y sobre discrimina el proceso de disolución de los medicamentos evaluados.

Los resultados en el presente trabajo muestran que el método establecido por la FDA para productos conteniendo 400 mg de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda (900 mL solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 con canastillas a 150 rpm) es capaz de discriminar entre productos.

Estas condiciones experimentales también fueron empleadas para la aprobación por parte de la FDA de productos conteniendo Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda, elaboradas por compañías farmacéuticas de India²³ y Estados Unidos²⁴.

En la figura 4 se presenta un concentrado de gráficos con los perfiles de disolución de los productos en estudio a las dos velocidades de agitación evaluadas donde se pueden apreciar las diferencias significativas en el comportamiento de disolución. La cantidad disuelta para los perfiles de disolución incrementó al utilizar una velocidad de agitación mayor, siendo un factor influyente en la velocidad de disolución de los productos.

Dado que la cápsula de gelatina blanda contiene el principio activo solubilizado, se esperaría que la disolución sea completa y rápida después de la ruptura de la cubierta de gelatina. En la figura 4 se observa que la velocidad en la que el principio activo se libera de su forma farmacéutica fue diferente para cada producto, lo cual se puede atribuir a las características inherentes a la manufactura de los productos que permiten la obtención de cápsulas de gelatina blanda con diferencias en coloración y rigidez de la cubierta de gelatina. Incluso un factor importante pueden ser las condiciones de almacenamiento por la exposición de las cápsulas a variaciones de temperatura y humedad.

De acuerdo con lo reportado por Panduranga et al.²¹, las diferencias en el comportamiento de disolución de las cápsulas de gelatina blanda pueden deberse a las variaciones en los componentes de la cubierta de gelatina, así como en la cantidad y tipo de excipientes empleados en las formulaciones para el contenido de las cápsulas.

La falta de similitud *in vitro* no necesariamente refleja una diferencia *in vivo*, sin embargo, se puede afirmar que las diferencias significativas encontradas entre los perfiles de disolución implican una diferencia en la biodisponibilidad, ya que la disolución es la etapa limitante en el proceso de absorción para fármacos muy permeables y poco solubles como el Ibuprofeno.

Dado que no se puede establecer una correlación *in vitro-in vivo* bajo las condiciones de disolución *in vitro* evaluadas, los estudios comparativos de perfiles de disolución pueden emplearse en evaluaciones durante el escalamiento del proceso de fabricación y para determinar la consistencia entre lotes de producción, en estudios de desarrollo farmacéutico, o bien como método de control de calidad para la identificación de factores críticos en la formulación y fabricación de medicamentos que puedan provocar problemas potenciales de biodisponibilidad.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

- ✓ El método espectrofotométrico empleado para la cuantificación de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda de 400 mg, en el rango de concentración de 4 a 20 $\mu\text{g/mL}$ utilizando como medio de disolución una solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.2, cumple con los criterios de linealidad, repetibilidad, reproducibilidad, exactitud y selectividad, establecidos en la normatividad vigente, lo que permite la obtención de resultados confiables y reproducibles.
- ✓ Al utilizar una velocidad de agitación de 100 rpm la liberación fue lenta y los productos bajo estudio no cumplieron con el factor de similitud
- ✓ Al utilizar la velocidad de agitación de 150 rpm, parámetro establecido por la FDA, los productos Referencia, A y C fueron clasificados como de muy rápida disolución mientras que para el producto B no cumplió con este criterio por lo que es posible que presente diferencias en la biodisponibilidad.
- ✓ La velocidad de agitación de 150 rpm se considera más adecuada para evaluar las cápsulas de gelatina blanda conteniendo Ibuprofeno.

CAPÍTULO VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Undécima Edición, 2014. Pp. 313-325; 1106-1108; 1959, 1960; 2397, 2398.
2. Dissolution Methods, FDA. Visitado Marzo 2018
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>
3. Guidance for Industry, *Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. US, Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1997.
4. *Norma Oficial Mexicana NOM 177-SSA1-2013*, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
5. Guidance for Industry, *Dissolution Bioavailability and Bioequivalence. Studies Submitted in NDAs or INDs-General Considerations*. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2014.
6. Draganescu D., Popa D.E., Lupuliasa D., Burcea Dragomiroiu G.T.A., Miron D.S., Rosca A.C., Chivu R.D., *The in vitro release mechanism of ibuprofen from conventional and special dosage forms*. Farmacia. 2013; 61(4): 811-819
7. Aristides Dokoumetzidis, Panos Macheras. *A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System*. International Journal of Pharmaceutics 2006; 321: 1-11
8. S. Singh et al. *Alteration in Dissolution Characteristic of Gelatin Containing Formulations: A Review of the Problem, Test Methods, and Solutions*, Pharm. Technol. 2002; 26 (4) : 36–58,
9. Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, Midha KK, Oeser H, Shah VP, et al. *Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen*. J Pharm Sci. 2005; 94: 2121–31.

10. J.B Dressman et al., *Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms*. *Pharmaceutical Research*, 1998; 15 (1): 13-18.
11. K. Gowthamarajan and S. K. Singh, *Dissolution Testing for Poorly Soluble Drugs: A Continuing Perspective*. *Dissolution Technologies*, 2010; 17 (3): 24-33. doi: 10.14227/DT170310P24
12. Bjarnason et al, *Differing disintegration and dissolution rates, pharmacokinetic profiles and gastrointestinal tolerability of over the counter ibuprofen formulations*. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018; 70 (2): 223-233.
13. Davies N. *Clinical pharmacokinetics of ibuprofen*. *Clinical Pharmacokinetics*. 1998; 34(2) :101–54. doi: 10.2165/00003088-199834020-00002
14. D. B Troy, P. Beringer, *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, Capítulo 35, pp. 672-688.
15. L. L. Brunton, J.S. Lazo, y K.L Parker, *Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 11^a Edición; 2006, Mc Graw-Hill, pp. 1-4.
16. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, ACTRON, cápsulas de gelatina blanda Ibuprofeno, visitado Marzo, 2018.
http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/actron_capsulas/22/101/6120/14
17. Rohrs, B. R. *Dissolution Method Development for Poorly Soluble Compounds*. *Dissolution Technol.* 2001; 8 (3): 6–12. doi: 10.14227/DT080301P6
18. Michelle Long, Yi Sheng Chen. *Developing Solid Oral Dosage Forms Chapter 14, Dissolution Testing of Solid Products*, *Academic Press*, 2009; 319-337
<http://doi.org/10.1016/B978-0-444-53242-8.X0001-X>
19. *Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015*, Buenas Prácticas de fabricación de medicamentos.
20. Reglamento de Insumos para la Salud. Título Primero, Artículo 2, fracción XIV.

21. K. R. Panduranga, D.J. Kalavathy, G. Y. Narmada. *Formulation and evaluation of softgel for delivery of compounds with poor oral bioavailability*. International Journal of Pharmaceutical Research and Development. 2012; 4 (8): 44-53.
22. Lodha A, Patel A, Chaudhuri J, Jadia P, Joshi T, Dalal J. *Formulation and evaluation of transparent ibuprofen soft gelatin capsule*. J Pharm Bioallied Sci. 2012; 4(Suppl 1): S95-7.
23. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. NDA 79-205 approval letter, junio, 2009. Consultado en marzo, 2018
24. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. NDA 78-682 approval letter, marzo, 2009. Consultado en marzo, 2018
25. COFEPRIS, Consulta de ensayos clínicos registrados. Número de protocolo: BE0613001. Estudio de Bioequivalencia de dosis única en ayuno de Ibuprofeno Cápsulas de gelatina blanda (cápsulas de gelatina blanda de 400 mg y Actron 400 mg) en voluntarios sanos. Unidad de farmacología clínica, Facultad de medicina, UNAM.

Anexo 1. Pruebas de Control de Calidad

Resultados de Peso promedio				
No. de cápsula	Peso de cápsulas (mg)			
	Producto Referencia	Producto A	Producto B	Producto C
1	997.3	1220.2	1234.0	1134.8
2	1007.6	1205.5	1250.3	1133.5
3	1003.5	1258.1	1249.1	1174.0
4	1008.3	1280.6	1205.2	1166.6
5	998.3	1262.3	1315.8	1137.0
6	1009.4	1265.7	1226.3	1164.9
7	988.3	1244.4	1293.0	1151.0
8	994.5	1212.6	1229.3	1178.6
9	999.4	1222.4	1246.0	1168.4
10	1010.6	1206.3	1228.3	1157.9
Promedio	1001.7	1237.8	1247.7	1156.7
DE	7.4	27.7	33.1	16.7
CV	0.7349	2.2343	2.6538	1.4469

Resultados de Peso promedio de contenido de cápsulas				
No. de cápsula	Peso de contenido de cápsula (mg)			
	Producto Referencia	Producto A	Producto B	Producto C
1	702.9	893.9	756.9	829.5
2	703.0	895.4	774.6	833.7
3	704.8	896.2	762.2	856.8
4	708.7	894.7	758	852.3
5	705.6	898.8	768.1	840.3
6	703.7	900.5	776.4	854.3
7	702.6	890.1	776.4	832.7
8	701.2	894.4	755.3	869.2
9	702.5	902.5	756.6	854.9
10	710.0	881.4	783.2	849.6
Promedio	704.5	894.8	766.8	847.3
DE	2.9	5.9	10.3	12.8
CV	0.4046	0.6588	1.3390	1.5087

Resultados de Valoración de Productos en estudio				
Producto	Referencia	A	B	C
T ret (min)	6.728	6.647	6.568	6.592
Conc. de Std (mg/mL)	1.9992	1.9992	1.9992	1.9992
Peso promedio (mg)	704.5	894.8	766.8	847.3
Peso Muestra (mg)	35.2	44.7	38.3	42.4
FD	10	10	10	10
Area Muestra	1728545	1971067	1678093	1757853
Area Std	1782601	1884706	1782601	1782601
% Valorado	97.00	95.67	94.20	98.49

Resultados de Uniformidad de Contenido				
No. de cápsula	Contenido individual estimado de Ibuprofeno en cápsula (%)			
	Producto Referencia	Producto A	Producto B	Producto C
1	96.78	95.57	92.99	96.42
2	96.79	95.73	95.16	96.91
3	97.04	95.82	93.64	99.59
4	97.58	95.66	93.12	99.07
5	97.15	96.09	94.36	97.67
6	96.89	96.28	95.38	99.30
7	96.74	95.16	95.38	96.79
8	96.54	95.62	92.79	101.03
9	96.72	96.49	92.95	99.37
10	92.55	94.23	96.22	98.75
Promedio	96.48	95.67	94.20	98.49
DE	1.4107	0.6302	1.2613	1.4860
CV	1.4622	0.6588	1.3390	1.5087
VA	5.41	4.34	7.33	3.58

Anexo 2. Validación del método analítico con el Fármaco

Resultados de Linealidad y Precisión con el fármaco					
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia		Factor Respuesta		
	Curva 1	Curva 2	Curva 1		Curva 2
4	0.205	0.207	0.051		0.052
8	0.397	0.402	0.050		0.050
12	0.595	0.598	0.050		0.050
16	0.802	0.804	0.050		0.050
20	0.998	0.999	0.050		0.050
Pendiente (m)	0.0489	0.0488	Promedio	0.050	0.050
Ordenada (b)	0.0100	0.0141	DE	0.001	0.001
Correlación (R^2)	0.9995	0.9995	CV	1.578	1.836
EER	1.159	1.118			

Resultados de Influencia del filtro							
Muestra	Filtrada						Sin Filtrar
	1	2	3	4	5	6	
Absorbancia	1.027	1.055	1.044	1.084	1.077	1.067	1.068
Promedio	1.059						
DE	0.021						
% Ibuprofeno retenido	0.843						

Anexo 3. Validación del método analítico con los medicamentos

Resultados de Linealidad, Repetibilidad y Exactitud para el Producto de Referencia								
Solución No.	Conc nominal (µg/mL)	Absorbancia			Conc interpolada promedio (µg/mL)	DE	% CV	% Error
1	4	0.195	0.196	0.194	3.905	0.052	1.333	2.367
2	8	0.368	0.374	0.371	8.002	0.066	0.821	-0.028
3	12	0.549	0.545	0.551	12.130	0.076	0.623	-1.087
4	16	0.72	0.718	0.72	16.111	0.085	0.529	-0.694
5	20	0.874	0.884	0.882	19.851	0.093	0.470	0.746
Pendiente (m)		0.0428	0.0430	0.0431				
Ordenada (b)		0.0282	0.0274	0.0261				
Correlación (R ²)		0.9992	0.9999	0.9995				
ERR		1.6137	0.6652	1.2327				

Resultados de Reproducibilidad para el Producto de Referencia										
Solución No.	Conc nominal (µg/mL)	Conc interpolada (µg/mL) Día 1			Conc interpolada (µg/mL) Día 2			Conc interpolada promedio (µg/mL)	DE	% CV
1	4	0.195	0.196	0.194	0.186	0.185	0.183	3.935	0.039	0.994
2	8	0.368	0.374	0.371	0.358	0.362	0.362	8.005	0.050	0.622
3	12	0.549	0.545	0.551	0.538	0.538	0.537	12.102	0.060	0.497
4	16	0.72	0.718	0.72	0.71	0.705	0.707	16.041	0.091	0.569
5	20	0.874	0.884	0.882	0.882	0.882	0.882	19.917	0.085	0.428
Pendiente (m)		0.0428	0.0430	0.0431	0.0436	0.0434	0.0436			
Ordenada (b)		0.0282	0.0274	0.0261	0.0116	0.0133	0.0113			
Correlación (R ²)		0.9992	0.9999	0.9995	0.9999	0.9999	0.9999			

Resultados de Linealidad, Repetibilidad y Exactitud para el Producto A								
Solución No.	Conc nominal (µg/mL)	Absorbancia			Conc interpolada promedio (µg/mL)	DE	% CV	% Error
1	4	0.189	0.188	0.188	3.964	0.010	0.257	0.905
2	8	0.368	0.369	0.366	8.019	0.016	0.197	-0.236
3	12	0.547	0.546	0.545	12.051	0.015	0.126	-0.427
4	16	0.72	0.719	0.721	15.986	0.024	0.152	0.090
5	20	0.895	0.897	0.898	19.980	0.023	0.117	0.098
Pendiente (m)		0.0441	0.0442	0.0444				
Ordenada (b)		0.0146	0.0134	0.0111				
Correlación (R ²)		0.9998	0.9999	1.0000				
ERR		0.4403	0.4300	0.1745				

Resultados de Reproducibilidad para el Producto A										
Solución No.	Conc nominal (µg/mL)	Conc interpolada (µg/mL) Día 1			Conc interpolada (µg/mL) Día 2			Conc interpolada promedio (µg/mL)	DE	% CV
1	4	0.189	0.188	0.188	0.183	0.186	0.181	3.946	0.026	0.663
2	8	0.368	0.369	0.366	0.36	0.362	0.356	8.016	0.023	0.283
3	12	0.547	0.546	0.545	0.535	0.536	0.535	12.075	0.032	0.261
4	16	0.72	0.719	0.721	0.705	0.706	0.705	16.015	0.042	0.261
5	20	0.895	0.897	0.898	0.875	0.868	0.873	19.947	0.043	0.218
Pendiente (m)		0.0441	0.0442	0.0444	0.0432	0.0427	0.0433			
Ordenada (b)		0.0146	0.0134	0.0111	0.0129	0.0192	0.0101			
Correlación (R ²)		0.9998	0.9999	1.0000	0.9999	0.9997	0.9998			

Resultados de Linealidad, Repetibilidad y Exactitud para el Producto B								
Solución No.	Conc nominal (µg/mL)	Absorbancia			Conc interpolada promedio (µg/mL)	DE	% CV	% Error
1	4	0.191	0.193	0.191	3.989	0.010	0.242	0.271
2	8	0.363	0.364	0.365	7.996	0.028	0.347	0.049
3	12	0.538	0.538	0.535	12.019	0.036	0.302	-0.155
4	16	0.711	0.707	0.709	16.018	0.043	0.269	-0.111
5	20	0.878	0.88	0.88	20.003	0.012	0.059	-0.016
Pendiente (m)		0.0431	0.0429	0.0431				
Ordenada (b)		0.0196	0.0213	0.0194				
Correlación (R ²)		0.9999	1.0000	1.0000				
ERR		0.4619	0.2232	0.2044				

Resultados de Reproducibilidad para el Producto B										
Solución No.	Conc nominal (µg/mL)	Conc interpolada (µg/mL) Día 1			Conc interpolada (µg/mL) Día 2			Conc interpolada promedio (µg/mL)	DE	% CV
1	4	0.191	0.193	0.191	0.194	0.199	0.192	3.968	0.034	0.849
2	8	0.363	0.364	0.365	0.369	0.376	0.376	8.031	0.059	0.739
3	12	0.538	0.538	0.535	0.545	0.549	0.543	12.025	0.038	0.316
4	16	0.711	0.707	0.709	0.714	0.716	0.718	15.988	0.049	0.305
5	20	0.878	0.88	0.88	0.891	0.892	0.891	20.002	0.015	0.074
Pendiente (m)		0.0431	0.0429	0.0431	0.0435	0.0432	0.0435			
Ordenada (b)		0.0196	0.0213	0.0194	0.0209	0.0286	0.0220			
Correlación (R ²)		0.9999	1.0000	1.0000	1.0000	0.9999	0.9998			

Resultados de Linealidad, Repetibilidad y Exactitud para el Producto C								
Solución No.	Conc nominal (µg/mL)	Absorbancia			Conc interpolada promedio (µg/mL)	DE	% CV	% Error
1	4	0.202	0.205	0.206	3.950	0.029	0.725	1.243
2	8	0.392	0.397	0.396	8.002	0.027	0.340	-0.020
3	12	0.585	0.587	0.585	12.053	0.026	0.218	-0.438
4	16	0.78	0.775	0.772	16.089	0.047	0.290	-0.556
5	20	0.959	0.952	0.955	19.907	0.034	0.169	0.467
Pendiente (m)		0.0476	0.0468	0.0469				
Ordenada (b)		0.0130	0.0216	0.0206				
Correlación (R ²)		0.9993	0.9998	0.9999				
ERR		0.8206	0.8986	0.4272				

Resultados de Reproducibilidad para el Producto C										
Solución No.	Conc nominal (µg/mL)	Conc interpolada (µg/mL) Día 1			Conc interpolada (µg/mL) Día 2			Conc interpolada promedio (µg/mL)	DE	% CV
1	4	0.202	0.205	0.206	0.178	0.178	0.189	3.920	0.080	2.030
2	8	0.392	0.397	0.396	0.353	0.363	0.361	7.973	0.040	0.508
3	12	0.585	0.587	0.585	0.542	0.542	0.537	12.071	0.069	0.569
4	16	0.78	0.775	0.772	0.714	0.716	0.71	16.067	0.068	0.424
5	20	0.959	0.952	0.955	0.879	0.885	0.874	19.873	0.061	0.307
Pendiente (m)		0.0476	0.0468	0.0469	0.0441	0.0442	0.0430			
Ordenada (b)		0.0130	0.0216	0.0206	0.0043	0.0118	0.0185			
Correlación (R ²)		0.9993	0.9998	0.9999	0.9995	0.9997	0.9999			

Anexo 4. Selectividad del método

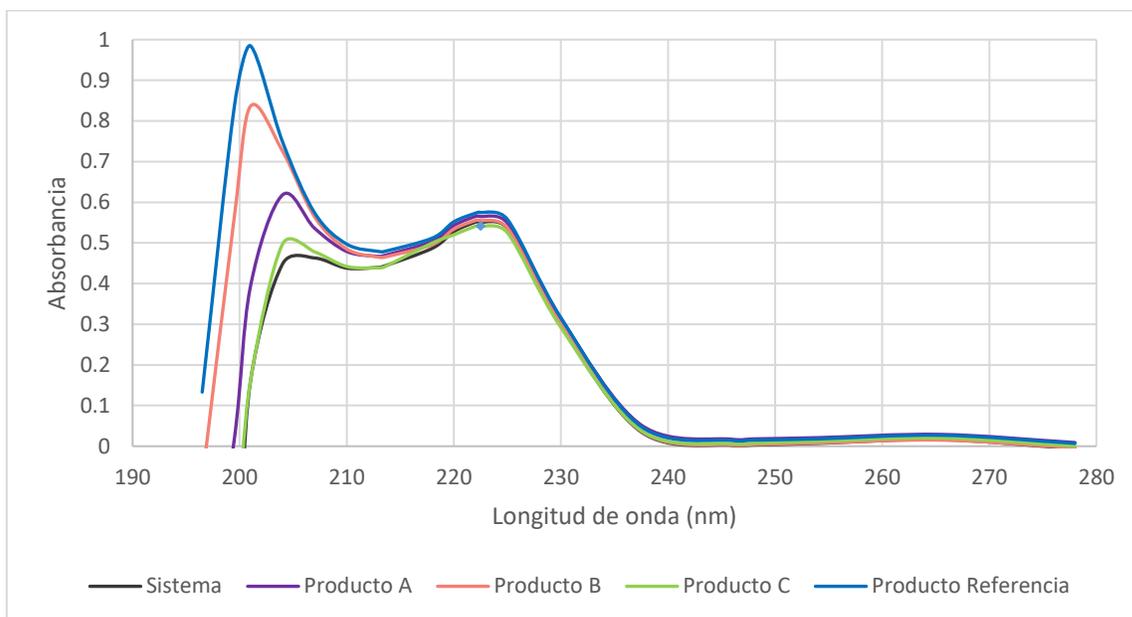


Figura 5. Barrido Espectrofotométrico de soluciones 12 $\mu\text{g/mL}$ de soluciones del fármaco y los productos en estudio. Se observa un máximo de absorción a la longitud de onda de 222 nm.

Resultados de Selectividad del método					
Productos	Sistema	Referencia	A	B	C
Absorbancia de Soluciones 12 $\mu\text{g/mL}$ a λ 222nm	0.557	0.573	0.565	0.555	0.541
Abs Producto/Abs Sistema		1.040	1.025	1.007	0.982
DEA		2.873	1.436	0.359	2.873

Anexo 5. Perfiles de Disolución

Resultados de Curvas de Calibración para Perfiles de Disolución del Producto de Referencia				
Concentración (µg/mL)	Perfil de Disolución con velocidad de agitación de 100 r.p.m		Perfil de Disolución con velocidad de agitación de 150 r.p.m	
	Abs Unidades 1-6	Abs Unidades 7-12	Abs Unidades 1-6	Abs Unidades 7-12
4	0.200	0.208	0.202	0.216
8	0.382	0.377	0.395	0.372
12	0.585	0.574	0.588	0.563
16	0.767	0.743	0.772	0.747
20	0.957	0.936	0.983	0.965
Pendiente (m)	0.047	0.046	0.048	0.047
Ordenada (b)	0.009	0.021	0.006	0.011
Correlación (R ²)	1.000	1.000	1.000	0.998

Resultados de Curvas de Calibración para Perfiles de Disolución del Producto A				
Concentración (µg/mL)	Perfil de Disolución con velocidad de agitación de 100 r.p.m		Perfil de Disolución con velocidad de agitación de 150 r.p.m	
	Abs Unidades 1-6	Abs Unidades 7-12	Abs Unidades 1-6	Abs Unidades 7-12
4	0.188	0.194	0.200	0.200
8	0.357	0.383	0.390	0.376
12	0.556	0.571	0.578	0.561
16	0.730	0.755	0.762	0.747
20	0.924	0.943	0.947	0.932
Pendiente (m)	0.046	0.047	0.047	0.046
Ordenada (b)	-0.003	0.008	0.016	0.013
Correlación (R ²)	1.000	1.000	1.000	1.000

Resultados de Curvas de Calibración para Perfiles de Disolución del Producto B				
Concentración (µg/mL)	Perfil de Disolución con velocidad de agitación de 100 r.p.m		Perfil de Disolución con velocidad de agitación de 150 r.p.m	
	Abs Unidades 1-6	Abs Unidades 7-12	Abs Unidades 1-6	Abs Unidades 7-12
4	0.208	0.208	0.202	0.197
8	0.397	0.387	0.409	0.409
12	0.594	0.583	0.621	0.588
16	0.775	0.766	0.826	0.812
20	0.961	0.956	0.999	1.002
Pendiente (m)	0.047	0.047	0.050	0.050
Ordenada (b)	0.022	0.018	0.008	-0.002
Correlación (R ²)	1.000	1.000	0.999	1.000

Resultados de Curvas de Calibración para Perfiles de Disolución del Producto C				
Concentración (µg/mL)	Perfil de Disolución con velocidad de agitación de 100 r.p.m		Perfil de Disolución con velocidad de agitación de 150 r.p.m	
	Abs Unidades 1-6	Abs Unidades 7-12	Abs Unidades 1-6	Abs Unidades 7-12
4	0.193	0.198	0.196	
8	0.379	0.379	0.387	0.401
12	0.561	0.567	0.582	0.595
16	0.753	0.818	0.760	0.780
20	0.945	0.935	0.949	0.972
Pendiente (m)	0.047	0.048	0.047	0.047
Ordenada (b)	0.003	0.005	0.011	0.024
Correlación (R ²)	1.000	0.996	1.000	1.000

Resultados de Perfil de Disolución a una velocidad de agitación de 100 r.p.m del Producto de Referencia							
Tiempo (min)		5	10	15	20	30	45
%Disuelto	Vaso 1	1.86	11.95	45.24	94.53	97.89	98.69
	Vaso 2	1.67	12.11	44.89	80.66	94.91	97.79
	Vaso 3	1.75	10.52	44.65	90.55	97.27	97.62
	Vaso 4	1.35	10.87	41.25	75.39	91.84	96.79
	Vaso 5	2.00	9.87	44.18	83.44	94.56	97.33
	Vaso 6	1.36	9.43	39.72	89.35	96.30	97.11
	Vaso 7	1.77	11.24	41.59	77.54	93.84	100.20
	Vaso 8	1.56	11.87	39.27	82.38	97.60	100.12
	Vaso 9	1.39	11.94	47.33	87.53	97.79	100.19
	Vaso 10	1.60	11.92	46.24	86.79	98.02	99.95
	Vaso 11	1.52	10.91	50.38	85.84	98.28	100.92
	Vaso 12	1.76	10.65	42.20	86.16	96.42	99.30
Promedio		1.63	11.11	43.91	85.01	96.23	98.83
DE		0.21	0.89	3.26	5.46	2.03	1.45
%CV		12.77	7.98	7.42	6.43	2.10	1.47
Mínimo		1.35	9.43	39.27	75.39	91.84	96.79
Máximo		2.00	12.11	50.38	94.53	98.28	100.92

Resultados de Perfil de Disolución a una velocidad de agitación de 100 r.p.m del Producto A							
Tiempo (min)		5	10	15	20	30	45
%Disuelto	Vaso 1	2.40	43.61	88.71	97.83	101.88	101.53
	Vaso 2	2.21	44.94	80.64	94.07	100.39	102.29
	Vaso 3	2.84	44.34	66.41	89.43	98.50	100.39
	Vaso 4	2.43	34.52	72.87	92.17	99.21	100.51
	Vaso 5	2.68	42.64	84.37	95.04	99.10	99.21
	Vaso 6	2.23	45.67	71.96	84.31	96.36	99.56
	Vaso 7	2.32	38.28	71.95	96.80	99.27	102.19
	Vaso 8	1.60	34.80	71.81	99.97	102.20	103.49
	Vaso 9	2.20	40.79	69.11	89.10	100.28	103.44
	Vaso 10	2.05	43.78	73.41	95.41	99.65	102.57
	Vaso 11	1.96	41.98	67.80	94.19	101.60	103.47
	Vaso 12	2.02	42.70	65.43	91.81	100.05	102.86
Promedio		2.25	41.51	73.71	93.35	99.87	101.79
DE		0.33	3.75	7.23	4.29	1.61	1.53
%CV		14.66	9.03	9.81	4.60	1.62	1.51
Mínimo		1.96	34.52	65.43	84.31	96.36	99.21
Máximo		2.84	45.67	88.71	99.97	101.88	103.49

Resultados de Perfil de Disolución a una velocidad de agitación de 100 r.p.m del Producto B							
Tiempo (min)		5	10	15	20	30	45
%Disuelto	Vaso 1	2.26	3.66	7.21	12.44	89.50	101.57
	Vaso 2	1.64	4.06	7.39	12.94	93.70	102.18
	Vaso 3	2.14	2.90	7.56	12.37	88.21	99.01
	Vaso 4	1.74	3.01	6.28	12.46	76.64	98.82
	Vaso 5	1.41	3.89	6.55	12.57	80.15	98.84
	Vaso 6	1.92	3.89	6.67	11.55	81.43	100.47
	Vaso 7	2.05	3.70	5.69	12.17	85.61	103.46
	Vaso 8	1.77	3.70	6.49	10.56	82.90	103.10
	Vaso 9	1.56	3.51	6.61	12.05	87.85	102.04
	Vaso 10	2.03	3.69	7.07	12.05	100.71	100.56
	Vaso 11	2.62	3.57	7.39	11.72	92.19	104.56
	Vaso 12	1.60	3.33	7.43	9.37	86.07	101.58
Promedio		1.90	3.58	6.86	11.85	87.08	101.35
DE		0.35	0.35	0.57	0.99	6.56	1.87
%CV		18.21	9.67	8.29	8.36	7.53	1.85
Mínimo		1.41	2.90	5.69	9.37	76.64	98.82
Máximo		2.62	4.06	7.56	12.94	100.71	104.56

Resultados de Perfil de Disolución a una velocidad de agitación de 100 r.p.m del Producto C							
Tiempo (min)		5	10	15	20	30	45
%Disuelto	Vaso 1	1.51	80.81	94.32	101.39	104.78	102.45
	Vaso 2	1.39	83.67	95.87	100.94	104.22	102.36
	Vaso 3	1.52	82.48	87.46	99.59	103.57	102.06
	Vaso 4	1.47	83.43	83.91	99.57	104.61	102.17
	Vaso 5	1.69	84.03	100.38	103.68	104.85	99.14
	Vaso 6	1.66	78.43	90.99	99.12	104.04	95.65
	Vaso 7	1.96	73.52	88.29	95.00	99.83	100.40
	Vaso 8	1.27	71.06	79.90	98.41	91.39	98.94
	Vaso 9	1.55	71.77	80.49	87.89	97.21	102.24
	Vaso 10	2.16	64.17	88.59	96.57	100.71	101.97
	Vaso 11	1.28	82.17	88.34	95.86	89.07	102.45
	Vaso 12	1.05	82.06	78.68	81.46	100.55	100.43
Promedio		1.54	78.13	88.10	96.62	100.40	100.85
DE		0.30	6.45	6.68	6.23	5.35	2.08
%CV		19.65	8.26	7.58	6.45	5.33	2.07
Mínimo		1.05	64.17	78.68	81.46	89.07	95.65
Máximo		2.16	84.03	100.38	103.68	104.85	102.45

Resultados de Perfil de Disolución a una velocidad de agitación de 150 r.p.m del Producto de Referencia							
Tiempo (min)		5	10	15	20	30	45
%Disuelto	Vaso 1	2.36	48.56	87.92	95.91	95.57	96.24
	Vaso 2	2.07	49.13	85.05	94.52	96.00	96.22
	Vaso 3	2.03	51.90	87.94	94.33	95.69	96.14
	Vaso 4	2.00	50.06	91.25	95.82	96.16	96.16
	Vaso 5	2.38	53.41	90.13	101.88	95.30	96.54
	Vaso 6	2.77	51.22	86.44	95.23	101.47	96.73
	Vaso 7	2.44	42.22	93.30	97.91	98.26	98.96
	Vaso 8	2.45	46.64	96.18	99.13	98.31	98.07
	Vaso 9	2.44	44.97	94.62	98.76	98.52	98.64
	Vaso 10	2.46	46.64	92.97	97.93	98.05	98.05
	Vaso 11	2.42	45.80	93.56	98.28	98.40	98.52
	Vaso 12	2.50	54.76	95.27	97.99	98.34	98.69
Promedio		2.36	48.78	91.22	97.31	97.50	97.41
DE		0.22	3.70	3.68	2.21	1.80	1.16
%CV		9.43	7.58	4.04	2.27	1.85	1.19
Mínimo		2.00	44.97	85.05	94.33	95.30	96.16
Máximo		2.77	51.90	96.18	101.88	101.47	98.96

Resultados de Perfil de Disolución a una velocidad de agitación de 150 r.p.m del Producto A							
Tiempo (min)		5	10	15	20	30	45
%Disuelto	Vaso 1	2.55	42.15	90.32	99.93	101.70	103.45
	Vaso 2	2.43	35.67	91.24	98.95	100.01	101.18
	Vaso 3	2.46	42.15	90.32	97.79	101.33	104.26
	Vaso 4	2.97	43.23	87.59	99.45	101.92	102.74
	Vaso 5	2.83	39.27	91.86	99.57	101.69	102.39
	Vaso 6	2.78	42.75	96.77	100.68	101.27	103.38
	Vaso 7	2.88	36.75	95.20	102.92	105.91	104.24
	Vaso 8	2.16	39.43	94.24	102.56	105.92	105.44
	Vaso 9	2.77	46.27	94.04	101.76	105.35	106.43
	Vaso 10	2.74	45.41	95.61	103.45	104.89	105.01
	Vaso 11	2.53	43.70	93.90	104.63	106.31	105.95
	Vaso 12	3.16	42.37	96.08	104.64	104.64	105.12
Promedio		2.69	41.60	93.10	101.36	103.41	104.13
DE		0.27	3.23	2.81	2.29	2.28	1.56
%CV		10.11	7.76	3.02	2.26	2.20	1.50
Mínimo		2.16	35.67	90.32	97.79	100.01	101.18
Máximo		3.16	46.27	96.77	104.64	106.31	106.43

Resultados de Perfil de Disolución a una velocidad de agitación de 150 r.p.m del Producto B							
Tiempo (min)		5	10	15	20	30	45
%Disuelto	Vaso 1	2.14	4.01	7.53	56.95	92.39	96.63
	Vaso 2	2.25	4.24	7.78	60.47	93.29	97.10
	Vaso 3	1.87	4.11	7.62	61.68	91.54	95.02
	Vaso 4	2.26	4.31	8.06	69.38	93.67	95.95
	Vaso 5	1.85	4.16	8.67	55.52	92.61	95.00
	Vaso 6	1.77	3.84	7.65	63.87	89.15	97.63
	Vaso 7	2.14	4.05	7.72	67.05	96.12	96.99
	Vaso 8	2.04	4.38	7.75	69.14	98.32	98.64
	Vaso 9	2.08	4.12	7.04	68.69	85.74	95.96
	Vaso 10	2.14	4.19	7.10	66.49	92.72	96.85
	Vaso 11	1.82	4.38	8.68	66.61	94.48	97.41
	Vaso 12	2.26	4.14	8.77	64.53	92.28	95.76
Promedio		2.05	4.16	7.86	64.20	92.69	96.58
DE		0.18	0.16	0.58	4.66	3.17	1.08
%CV		8.79	3.75	7.38	7.26	3.42	1.12
Mínimo		1.77	3.84	7.04	56.95	85.74	95.00
Máximo		2.26	4.38	8.77	69.38	98.32	98.64

Resultados de Perfil de Disolución a una velocidad de agitación de 150 r.p.m del Producto C							
Tiempo (min)		5	10	15	20	30	45
%Disuelto	Vaso 1	3.79	80.03	99.57	99.57	98.87	101.31
	Vaso 2	3.34	75.86	95.75	98.46	99.05	99.40
	Vaso 3	3.50	70.98	96.32	101.03	98.69	101.48
	Vaso 4	2.87	64.07	89.65	99.77	98.72	99.65
	Vaso 5	3.82	74.31	96.22	100.93	98.71	101.85
	Vaso 6	3.63	69.91	92.88	98.06	99.82	99.93
	Vaso 7	3.70	75.95	90.63	100.44	102.53	102.18
	Vaso 8	2.54	68.39	89.06	98.16	102.46	102.11
	Vaso 9	3.46	78.08	98.27	101.78	103.98	103.40
	Vaso 10	3.36	78.55	96.51	100.25	101.18	102.22
	Vaso 11	3.80	66.86	92.69	97.25	101.54	100.62
	Vaso 12	2.97	75.12	95.08	101.86	102.32	102.09
Promedio		3.40	73.18	94.39	99.80	100.65	101.35
DE		0.41	5.06	3.39	1.53	1.90	1.22
%CV		12.09	6.91	3.59	1.53	1.88	1.20
Mínimo		2.54	64.07	89.06	97.25	98.71	99.40
Máximo		3.82	80.03	99.57	101.86	103.98	103.40