



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
QUIMICO BIOLÓGICOS
CUAUTITLAN**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE PERFILES DE
DISOLUCION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS
QUE CONTIENEN IBUPROFENO COMO
MONOFARMACO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ANA MARIA RUIZ SILVA

ASESOR DE TESIS: M. EN C. SOFIA MARGARITA RODRIGUEZ ALVARADO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Estudio comparativo de perfiles de disolución de productos farmacéuticos que
contienen Ibuprofeno como monofármaco.

que presenta la pasante: Ana María Ruiz Silva
con número de cuenta: 8706898-4 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 22 de agosto de 1995

PRESIDENTE D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez
VOCAL Q.F.B. José A. Garduño Rosas
SECRETARIO M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado
PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Efraín Hernández Baltazar
SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Rafael Villalobos García

[Firmas manuscritas y sellos]
23/8/95
23/8/95

DEDICATORIAS

A Dios por permitirme llegar a culminar una de mis metas en la vida

A mis padres, Ma. de Jesús y Jesús, por apoyarme en todo momento e impulsarme a seguir siempre adelante. Gracias por ser mi guía en cada momento. Los quiero y adoro mucho.

A mis hermanos Irma y José Antonio, por hacerme la vida más feliz. Por soportar mis malos momentos y seguir estando tan unidos como siempre. Los quiero mucho. Son los mejores hermanos que pude haber tenido.

A Víctor por ser mi compañero en el éxito y en el fracaso, por tu amor y comprensión, porque nunca creí encontrar a alguien como tú. TATA.

AGRADECIMIENTOS

A todos mis maestros de la FESC

Con respeto, admiración y mi más sincero agradecimiento a todos y cada uno de ellos por haberme formado como profesionalista, en especial a: Luis Espino, Enrique Angeles, Ma. Esther Revueltas, Ma. Teresa Silos, Gerardo Cruz, David Quintanar, Rodolfo Cruz, Efraín Hernández, José A. Garduño, por ser excelentes como profesores.

M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado

Por su apoyo y dirección en la realización de este trabajo de tesis.

M. en C. Tais Fuentes y M. en C. Helgi Haug Cook

Por su asesoría y apoyo.

2.F.B. Efraín Hernández y 2.F.B. José A. Garduño.

Pongas ambos fueron una guía importante en el desarrollo de este trabajo como maestros y amigos.

A todos mis compañeros y amigos de la FESC con los que compartí momentos muy especiales, e inolvidables, en especial a los de la 17ava ZFB, Sara, Sonia, Lucrecia, Gaby G., Gaby B., Tere, Alejandra, Gina, Rosalba, Arturo, Teo, Fernando, Israel, Ernesto, Daniel, Ramón, Gerardo.

A Lorena, Manuel, Elsa T., Alicia, Luisa, Katya, Magda, Lupita, Laura, Paty, Aida, Lino, Lig, Luis, Linda, Elsa, Gladis, Clarisa, Lolita, Elisa, Lalo, que hicieron mi estancia en el Laboratorio de Biofarmacia muy feliz.

A todas las personas que no por mencionarlas dejan de ser algo importante en mi vida.

INDICE:

Pág.

1.- INTRODUCCION	1
Objetivos	2

2.- GENERALIDADES

2.1.- Conceptos generales	3
2.2.- Reseña histórica	3
2.3.- Tipos de aparatos de disolución	6
2.4.- Factores que afectan la disolución	7
2.5.- Efectos de las formas farmacéuticas en la disolución	8
2.6.- Teorías de disolución.	12
2.7.- Cinética de disolución.	14
2.8.- Mecanismos de disolución.	17
2.9.- Propiedades fisicoquímicas del Ibuprofeno.	22
2.10.- Farmacocinética.	23
2.11.- Precauciones para su uso.	25
2.12.- Reacciones secundarias	26
2.13.- Interacciones medicamentosas	26
2.14.- Dosificación	26

3.- DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.1.- Selección de medicamentos	28
3.2.- Evaluación de la calidad de los medicamentos	28
3.3.- Evaluación del sistema (cuantificación Ibuprofeno)	34
3.4.- Estudio de disolución.	34

4.- RESULTADOS

4.1.- Evaluación de la calidad de los medicamentos	36
4.2.- Evaluación del sistema (cuantificación Ibuprofeno)	39
4.3.- Estudio de disolución.	42

5.- ANALISIS DE RESULTADOS

5.1.- Evaluación de la calidad de los medicamentos	50
5.2.- Evaluación del sistema (cuantificación Ibuprofeno)	50
5.3.- Perfil de disolución de Ibuprofeno	51
5.4.- Cinética de disolución.	52
5.5.- Análisis estadístico.	54

6.- CONCLUSIONES	59
-----------------------------------	-----------

7.- APENDICE 1	60
---------------------------------	-----------

8.- APENDICE 2	62
---------------------------------	-----------

9.- APENDICE 3	63
---------------------------------	-----------

11.- BIBLIOGRAFIA	64
------------------------------------	-----------

1. INTRODUCCION

INTRODUCCION

El proceso de absorción de fármacos a nivel del tracto gastrointestinal está controlado por la velocidad con que éstos se disuelven en los medios fisiológicos que allí se encuentran^(1, 2, 3). Debido a ello la disolución de sustancias sólidas ha sido objeto de investigaciones en las dos últimas décadas⁽⁴⁾, estableciendo métodos de disolución in vitro^(4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11), que reflejan las condiciones in vivo.

La biodisponibilidad de fármacos está usualmente limitada por su solubilidad en agua y la variación es atribuida a las diferencias en su disolución.^(12, 13)

Desde 1969 Poole⁽¹⁴⁾ consideró que las propiedades de la forma farmacéutica modifican la disolución e influyen en los niveles del fármaco en sangre. Estudios posteriores⁽³⁾ han comprobado que la disponibilidad de un fármaco por la absorción decrece en el siguiente orden:

soluciones > suspensiones > cápsulas > tabletas > grageas.

En este estudio se eligió el Ibuprofeno debido a que es un fármaco prácticamente insoluble en agua, lo que puede llegar a ocasionar problemas en su disolución y por tanto en su biodisponibilidad. En nuestro país es un fármaco ampliamente utilizado por sus propiedades como antirreumático, antiinflamatorio y analgésico. Además se encuentra disponible en diferentes formas farmacéuticas en el mercado, lo que nos permite evaluar el efecto de la forma farmacéutica en la disolución.

OBJETIVO GENERAL:

Realizar un estudio comparativo de los perfiles de disolución de Ibuprofeno en diferentes lotes y formas farmacéuticas (cápsula, tableta y comprimido recubierto) que contienen Ibuprofeno como monofármaco.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- 1.- Evaluar la calidad de los lotes estudiados, de acuerdo a su forma farmacéutica.
- 2.- Evaluar el sistema (linealidad, repetibilidad y precisión) para la cuantificación del Ibuprofeno.
- 3.- Evaluar la disolución del Ibuprofeno en tres formas farmacéuticas (cápsula, tableta y gragea) de acuerdo a:
 - A) La forma y nivel (concentración) de los perfiles de disolución.
 - B) La especificación establecida por la USP en el porcentaje de activo liberado (Q).
- 4.- Determinar la cinética de disolución a la que se ajustan los perfiles de disolución en las diferentes formas farmacéuticas.

2.

GENERALIDADES

GENERALIDADES

2.1. CONCEPTOS GENERALES

Desde un punto de vista macroscópico, la disolución de un sólido puede corresponder a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea. Las partículas así liberadas se distribuyen en la fase solvente mediante el proceso de difusión que tiene lugar a partir de la superficie del sólido, llegando a ocupar todo el seno de la solución. La disolución puede considerarse como el proceso inverso al de cristalización, ambos son tipos específicos de reacciones heterogéneas⁽¹⁵⁾. De la liberación de un activo desde su forma farmacéutica dependerá su disponibilidad fisiológica y por lo tanto su efecto terapéutico⁽¹⁶⁾.

En una sustancia pura (principio activo) existen fuerzas cohesivas presentes en el sólido, si estas fuerzas son muy grandes se puede limitar la disolución, cuando las fuerzas de atracción soluto-solvente superan las fuerzas cohesivas, la disolución es favorecida. Este proceso se limita cuando la liberación del soluto a la solución es pequeño y el transporte en el seno de la solución es rápida, en este caso la disolución se dice que es controlada interfacialmente. La disolución también puede ser controlada por difusión, donde la interacción solvente-soluto es rápida comparada con el transporte del soluto al seno de la solución.

Debe tenerse en cuenta que velocidad de disolución es un concepto distinto a la solubilidad de una sustancia. Solubilidad es la cantidad de soluto que puede estar molecularmente dispersa en una determinada cantidad de solvente, mientras que el proceso por la cual un soluto cambia de un estado que puede ser cristalino, polvo o líquido a otro estado en forma de dispersión molecular en el solvente, se le conoce como velocidad de disolución.⁽¹⁵⁾

2.2. RESEÑA HISTORICA

En la tabla 2.1 se observa un resumen de los acontecimientos más importantes en cuanto a disolución se refiere.

TABLA 2.1. Reseña Histórica.

AÑO	
1897	Primer reporte de disolución. Noyes y Whitney sugieren que la disolución de sustancias sólidas es determinado por la difusión de una película delgada de solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula desarrollando una expresión matemática.
1900	Brunner y Toloczko estudiaron los factores que determinan la constante de velocidad de disolución de un sólido específico.
1904	Nerst y Brunner aplican la ley de Fick de difusión a la ecuación de Noyes y Whitney y proponen la teoría de película.
1930	Wruble emplea tubos de prueba para la disolución.
1931	Hixson y Crowell desarrollan la ley de la raíz cúbica.
1932	Klein desarrolla un instrumento llamado solvómetro para evaluar la solubilidad.
1951	- Edwards sugiere que la solubilidad es limitante de la absorción gastrointestinal. - Danckwerts propone un modelo a cerca de la disolución, el cual lleva su nombre.
1955	Parrot crea el primer aparato de disolución y junto con sus colaboradores establecen que la liberación de un fármaco y su disponibilidad en el cuerpo es gobernado por la disolución.
1957	Nelson realizó una investigación para ver la correlación entre actividad y disolución.
1958	Nelson desarrolla el método de Pellet suspendido, empleado para la determinación de disolución intrínseca.
1960	Levy y Hayes concluyen que la absorción es función de su disolución desde su forma farmacéutica.
1961	- Levy hace la correlación in vivo-in vitro de aspirina. - Levy y Hayes modificaron el aparato de Parrot y lo denominaron método de Beaker o método de Levy.
1962	- Levy y Sahli crearon el método de disco rotatorio. - Wurster y Polli describen un método de adsorción para la disolución.
1963	- Niebergall y Goyan utilizan como sustrato de prueba salicilamida y ácido benzoico y presentan la ley de los dos tercios. - Higuchi y colaboradores estudiaron los polvos polidispersos. Disolución de sistemas multiparticulares. - Levy desarrolla el método de disco estático.
1965	- Higuchi estudia sistemas de distribución de multicomponentes en disolución. - Edmundson y Lees modificaron el modelo tipo Beaker para aumentar la agitación.
1966	Broadbent y colaboradores reportan el método de tubo oscilante.
1967	Gibaldi y Feldman crean el método de partición.
1968	- Barzilay y Hersey desarrollaron el método de diálisis automática. - Pernaerowski emplea un aparato de flujo continuo.
1969	- Langenbucher propone una teoría basada en la transformación de masa en un cilindro fijado de material transversal por un flujo continuo de solvente en una columna vertical. - Richter y colaboradores reporta el aparato de canasta USP. - Hersey establece que la prueba de desintegración no es parámetro para la biodisponibilidad del medicamento. - Langenbucher describe el método de flujo a través de columna.

- Poole considera que las propiedades de la forma farmacéutica modifican la disolución y necesariamente influyen en los niveles de sangre.
- 1970** - Aparece la primera prueba de disolución oficial publicada en NF XIII.
- Weintraub y Gibaldi describen un aparato de frasco giratorio.
- La Academia de Ciencias Farmacéuticas reconoce el caos existente en la metodología de disolución y establece un Comité en Metodologías de Disolución para Formas Farmacéuticas Sólidas.
- 1972** - Later, Carstensen y Musa generan una distribución logaritmo-normal de disolución, por computadora.
- Shepherd y Needham modifican el aparato de Levy Beaker y lo llaman aparato de canastilla magnética.
- 1973** - Pothisin y Carstensen desarrollaron un modelo bajo condiciones no sink.
- Haringer modifica el aparato de canastilla USP.
- 1974** - Broeke extiende el tratamiento de distribución logaritmo normal a polvos y llegan a una expresión exacta de sus datos de perfiles de disolución.
- Shah incluye una canastilla estacionaria al aparato de canastilla.
- 1975** Nelson y Shah consideran que la agitación en el proceso de disolución involucra dos procesos fundamentales: difusión molecular y fuerzas de convección.
- 1976** - Carsten y Dhupar extendieron el concepto de disolución en columna continua y aplican sistemas monodispersos en una columna de velocidad de líquido constante.
- Shah y Parrot ampliaron el modelo de la disolución de cuatro sólidos, dos componentes.
- 1977** La posición de la FDA es que la prueba de biodisponibilidad en humanos como sujetos prueba son minimizados por el desarrollo e implementación de disolución in vitro para reflejar el comportamiento del fármaco in vivo.
- 1978** Aparece otro método oficial USP, el de paletas.
- 1980** - USP especifica el uso de seis vasos al mismo tiempo.
- Aparece las primeras especificaciones para la prueba de disolución de cápsulas y tabletas.
- 1981** Carmichael y colaboradores son los primeros en desarrollar un modelo general para la disolución de esferas no desintegradas conteniendo muchos componentes.
- 1982** - El-Yazigi propone un método para determinar el tiempo de desintegración en un perfil de disolución.
- Yamaoka propone una ecuación para el cálculo del tiempo medio de disolución.
- 1985** El Comité Pharmaceutical Manufacturers Association publicó un artículo del papel de la prueba de disolución en el Control de Calidad, Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos.
- 1986** Mauger hace un análisis de varianza para los perfiles de disolución.
- 1989** USP propone la adopción del método de Beckett del cilindro recíproco para medicamentos de liberación prolongada.
- 1990** Se proponen nuevos aparatos de disolución: aparato 3 (cilindro recíproco), aparato 4 (celda de flujo), aparato 5 (para parches transdérmicos).

2.3. TIPOS DE APARATOS DE DISOLUCION:

Desde 1986 solamente en USP/NF, Canadiense y BP (Farmacopea Británica) son disponibles las pruebas estándares de disolución. En la farmacopea Japonesa se muestran las pruebas de disolución que son muy similares a las de USP/NF. El aparato 2 (paleta) de USP/NF y aparatos de flujo son enlistados y adoptados por Farmacopeas Europeas. Los métodos oficiales básicos son enlistados en cada uno de los compendios. Sin embargo, las especificaciones para la composición del medio de disolución, agitación, malla de la canasta, son indicados en la monografía individual.

Con el establecimiento de una prueba de disolución oficial, se hicieron una serie de pruebas por diferentes laboratorios para una variedad de fármacos ⁽¹⁷⁾. El desarrollo tecnológico de varios sistemas de disolución y su construcción quiere aproximar los resultados in vitro con los que se han obtenido in vivo ⁽¹⁶⁾. Sólo los siguientes métodos son los reconocidos oficialmente por la USP/NF ⁽¹⁸⁾:

Método 711. Aparato 1 (Canastilla). Utilizado para sólidos y polvos. Este método es empleado también como un método no oficial de supositorios y partículas microencapsuladas.

Método 711. Aparato 2 (Paletas). Utilizado para sólidos

Método 724. Aparato 3 (Cilindro recíproco). Disolución para medicamentos de liberación prolongada. Se utiliza para sólidos y polvos.

Método 724. Aparato 4 (Sistema de Celda de Flujo). Disolución para medicamentos de liberación prolongada. Se utiliza para sólidos y polvos.

Método 724. Aparato 1 o 2 (De acuerdo al método 711). Disolución para medicamentos de liberación retrasada. Utiliza ácido y luego solución amortiguadora como medio.

Método 724. Aparato 5. Utiliza disco sujetador del Parche Transdermal, lo demás como el aparato 2.

Método 724. Aparato 6 (Cilindro rotatorio). Utiliza sistema de cilindro en lugar de canasta, lo demás como el aparato 1. Se utiliza para parches transdérmicos.

Método 724. Aparato 7 (Disco recíproco). Similar al aparato 3, modificando la posición del parche.

2.4. FACTORES QUE AFECTAN LA DISOLUCION

La disolución de sólidos depende de factores fisicoquímicos (Ver tabla 2.2), que aportan ya sea cambios en las características del soluto, esencialmente su solubilidad, o bien

TABLA 2.2. Factores que afectan la velocidad de disolución

MIEDO DE DISOLUCION	Velocidad de la agitación.		Al aumentar la agitación, se aumenta la velocidad de disolución	
	Temperatura		Al aumentar la temperatura, aumenta la solubilidad y en consecuencia la velocidad de disolución	
	Composición del medio	Influencia del pH (20, 21, 22, 23, 24, 25)		-Acido débil: su velocidad de disolución aumenta al aumentar el pH. -Base débil: su velocidad de disolución aumenta al disminuir el pH.
		Viscosidad (26)		Al aumentar la viscosidad, disminuye la velocidad de disolución
		Presencia de adsorbentes		Mantiene el gradiente de concentración constante, y, de igual forma, la velocidad de disolución.
		Tensión superficial (27)		Al disminuir la tensión superficial, aumenta la velocidad de disolución.
Sales u otros compuestos		-Sal con ión común con el electrólito, disminuye la velocidad de disolución. -Sal sin ión común con el electrólito, aumenta la velocidad de disolución.		
SOLIDO A DISOLVER	Solubilidad	Naturaleza química	Al aumentar el número de grupos polares en la molécula, aumenta la velocidad de disolución.	
		Polimorfismo (28, 29, 30, 31, 32.)	Algunas estructuras cristalinas son más solubles que otras.	
		Impurezas	Al aumentar el número de impurezas, disminuye la velocidad de disolución.	
	Superficie libre	Tamaño de partículas	A mayor área superficial, es mayor la velocidad de disolución.	
		Porosidad	Comprimidos con eliminación del aire de los poros, aumenta la velocidad de disolución	

modificaciones en el medio donde se efectúa la disolución, en particular en el espesor de la capa a través de la cual se realiza el intercambio de materia entre las partículas a disolver y el disolvente y en la composición de este último⁽¹⁶⁾.

2.5. EFECTOS DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS EN LA DISOLUCION

La forma de dosificación en la cuál el fármaco es administrado tienen un efecto significativo en la biodisponibilidad. Generalmente, el efecto de la forma farmacéutica en la absorción depende del tiempo en el que es liberado el fármaco a los fluidos biológicos. Entre más procesos haya involucrados en la liberación será más retardada su acción. Normalmente la disponibilidad de un fármaco por la absorción decrece en el siguiente orden: soluciones > suspensiones > cápsulas > tabletas > grageas.

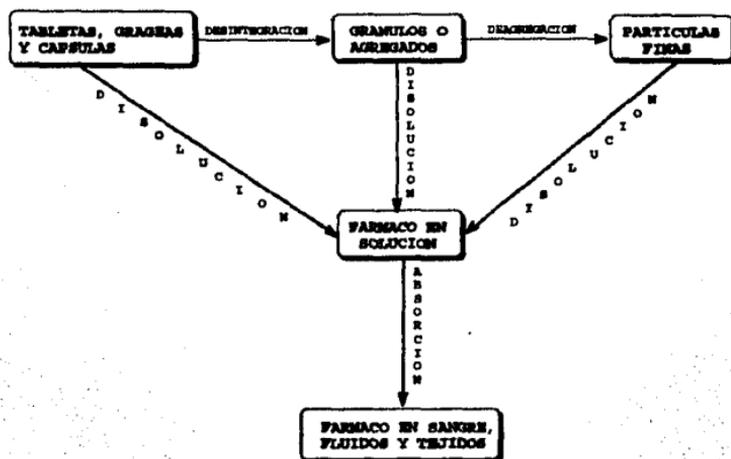
En la figura 2.1 se esquematiza la desintegración, deagregación y disolución como etapas para la absorción de un medicamento (tableta, gragea o cápsula). Una tableta se desintegra en gránulos, los cuáles son reducidos a partículas finas y eventualmente, después de la disolución, en fármaco en solución.

En la figura 2.1 se observa que la disolución del fármaco puede ser un paso limitante antes de que aparezca en la sangre. Sin embargo, si el medicamento llega al tracto gastrointestinal en forma sólida, puede ocurrir dos posibilidades para el paso limitante:

• Si los fármacos son muy solubles en agua, pueden disolverse rápidamente y posteriormente por difusión pasiva del fármaco y/o transporte activo atravesar la membrana gastrointestinal, aquí el paso limitante es la absorción a través de la membrana.

• Por su parte en los fármacos poco solubles, la absorción es limitada por la disolución o por la desintegración de la forma farmacéutica.

FIGURA 2.1. Representación esquemática de los procesos previos a la absorción de productos farmacéuticos.



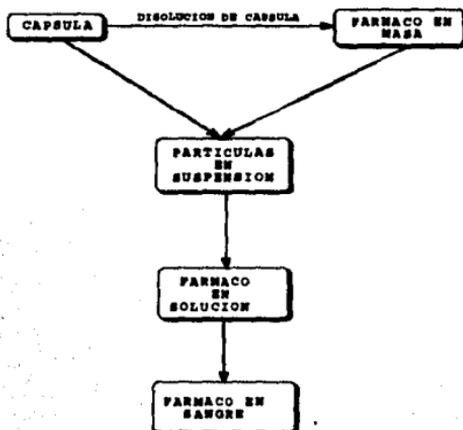
2.5.1. CAPSULAS

Generalmente, la disponibilidad de un medicamento para la absorción gastrointestinal a partir de una cápsula de gelatina dura bien formulada será igual o mejor que la de los comprimidos. Ver figura 2.2.

La absorción de cápsulas de gelatina dura puede depender de los factores de la formulación^(25, 33), estos factores pueden ser tamaño de partícula, coadyuvantes empleados (en especial los diluentes)⁽³⁴⁾, lubricantes (produce un efecto retardador)⁽³⁵⁾ y, a veces, los tensoactivos, así mismo, la porosidad de la masa de polvo que ocupa el volumen de la cápsula

(a mayor porosidad aumenta la velocidad de disolución). El factor más importante es el tiempo en que se disuelve la cápsula para liberar el fármaco.

FIGURA 2.2. Representación esquemática de los procesos previos a la absorción de cápsulas.



2.5.2. TABLETAS

La forma farmacéutica que se utiliza con más frecuencia es la tableta. Sin embargo es una de las presentaciones que presentan más dificultades en disponibilidad del fármaco. Uno de los mayores problemas con la compresión de las tabletas ^(36, 37) es la disminución del área de superficie del fármaco como resultado de la granulación y compresión. Además del uso de excipientes como:

- **Diluentes:** para llevar al peso deseado, es material de relleno. Por ejemplo la sacarosa y lactosa disminuyen la disolución, mientras que el almidón de papas, lactosa y glicina por vía húmeda la aumentan.
- **Desintegrantes:** contribuyen a la disgregación rápida en el fluido gastrointestinal. Por lo general aumentan la disolución

- **Aglutinantes:** mejora las propiedades de cohesividad del material, mejora compresibilidad. Al aumentar su concentración en la formulación aumenta el tiempo de desintegración y por consiguiente disminuye la velocidad de disolución.
- **Lubricantes:** evita la adherencia de los comprimidos a las matrices y punzones de la máquina de comprimir. Al aumentar su concentración en la formulación aumentan el tiempo de disolución.

Otras variables que pueden afectar la liberación del activo incluyen:

- Fuerza de compresión.
- Tamaño de partícula.
- Forma cristalina.
- Método de incorporación de excipientes.
- Influencia del envejecimiento.

La desintegración puede ser un paso limitante en la absorción de un medicamento al retardar la deagregación y disolución esto se observa en la figura 2.1.

2.5.3. COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Al igual que las tabletas presentan problemas en la liberación pero en esta forma se suma el efecto de la cubierta, la cual, puede formar una barrera entre los fluidos biológicos y el fármaco.

Hay diversos tipos de recubrimientos, entre ellos tenemos: el recubrimiento de película, la cuál es delgada y se solubiliza rápidamente, tiene un efecto insignificante en la disponibilidad del medicamento comparada con una tableta normal. Los recubrimientos de azúcar son normalmente solubles en fluidos biológicos. Su efecto es un poco más significativo.

2.6. TEORIAS DE DISOLUCION

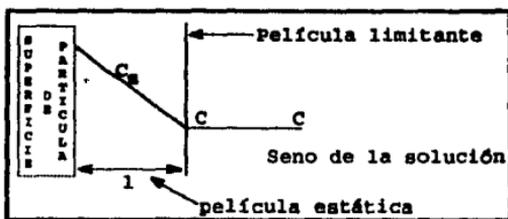
Numerosos intentos se han elaborado para explicar el proceso de disolución y sus implicaciones en relación a su forma farmacéutica.

Se sabe que en la disolución de un sólido las moléculas del soluto escapan de la superficie del sólido y después, bajo alguna forma de proceso de transporte, van de la superficie del sólido al seno del solvente. Dependiendo de la significancia de estos dos procesos (escape de las moléculas y transporte) y principalmente el transporte, es posible establecer los modelos físicos. Aquí se mencionan algunos modelos, puede usarse uno o una combinación de modelos para describir el mecanismo de disolución.

Caso 1: Modelo de la capa de difusión

Este modelo asume un líquido estático en una película adyacente a la superficie del sólido. Este modelo fue inicialmente propuesto por Nernst y Brunner. Se considera la existencia de una película de espesor l , y una disminución de velocidad en dirección perpendicular a la superficie. La reacción en la película interfacial sólido-líquido se considera rápida. Mientras las moléculas pasan de la interfase película líquida-película seno, ocurre una mezcla rápida, y después la disolución es determinada por un movimiento Browniano de difusión de las moléculas del soluto en la película líquida. Figura 2.3.

FIGURA 2.3. Modelo de la capa de difusión

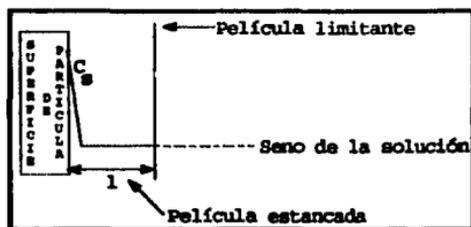


Caso 2. Modelo de Barrera Interfacial

Este modelo asume que la reacción ocurre en la superficie del sólido y después la difusión a través de la interfase, no es mucho más pequeña que la difusión alrededor de la

película líquida, no se asume el equilibrio sólido-solución y esta consideración es importante en este modelo ⁽¹⁵⁾. El proceso en la interfase sólido-líquido es entonces limitada con respecto al proceso de transporte, figura 2.4.

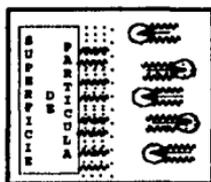
FIGURA 2.4. Modelo de Barrera Interfacial.



Caso 3. Modelo de Danckwerts

Este modelo asume que el transporte del soluto desde la superficie del sólido es llevado a cabo por paquetes macroscópicos de solvente alcanzados en la interfase sólido-líquido por paquetes de difusión en una forma al azar. Estos paquetes de solvente llegan hasta la superficie. Durante su residencia en la interfase, los paquetes son capaces de absorber el soluto y después difundir siendo reemplazados por paquetes nuevos de solvente ⁽¹⁵⁾. Considerando que la reacción en la superficie es instantánea, esta superficie se renueva por procesos que son relacionados al transporte del soluto y por consiguiente la disolución.

FIGURA 2.5. Modelo de Danckwerts



2.7. CINÉTICA DE DISOLUCIÓN

Los ensayos de disolución se han difundido ampliamente. Por este motivo, se analizan los mecanismos cinéticos con el objeto de establecer algunas constantes y sus magnitudes. La velocidad de solubilización del fármaco no sólo está condicionada por la solubilidad del principio activo sino también por la naturaleza física de la parte no soluble y de las uniones entre el soluto y algunos constituyentes insolubles en el disolvente⁽³⁹⁾.

La determinación de una cinética exige que el único parámetro variable sea la concentración del producto liberado, en función del tiempo.

2.7.1. CINÉTICA DE ORDEN CERO

La velocidad es constante e independiente de la cantidad de soluto presente (liberación proporcional al tiempo)⁽³⁹⁾.

Este orden se puede observar en los casos en que se procura disolver una pequeña cantidad de producto sólido en un gran volumen de disolvente. En este caso la cantidad del sólido es tan pequeña con relación al volumen del líquido, que la cantidad que se va disolviendo es despreciable. También se puede observar este tipo de cinética en productos que se disuelven muy lentamente y en los cuales, si bien el orden total corresponde a un proceso de primer orden, la parte inicial de la curva de disolución corresponde a una cinética de pseudo orden cero.

Si nos basamos en el esquema :



en donde:

A : cantidad de sustancia agregada inicialmente al sistema solvente

Q : cantidad de sustancia en solución

K₀ : constante de velocidad de disolución de orden cero

La variación de Q en función del tiempo queda definida de la siguiente forma:

$$\frac{dQ}{dt} = K_0 \quad (1)$$

Integrando la ecuación 1

$$Q = K_0 t \quad (2)$$

En donde:

Q : cantidad de fármaco disuelto en un tiempo t.

De acuerdo a esta expresión, la velocidad con que el sólido se disuelve en el disolvente es constante con el tiempo e independiente de la concentración del soluto. Cuando se llega a un tiempo infinito se tiene Q_{∞} que teóricamente corresponde al valor de A agregada inicialmente al medio de disolución. Sin embargo, no siempre ocurre así debido a que el principio activo puede no ser cedido completamente a la solución por existir cierto grado de retención por parte de los excipientes o bien la cantidad teórica que lleva la forma farmacéutica puede experimentar variaciones propias de la manufactura o de las maquinarias procesadoras u otras variables. En este caso, la variación de A respecto a tiempo se expresa:

$$\frac{dA}{dt} = -K_0 \quad (3)$$

Integrando la ecuación 3 se tiene:

$$\int_{A_0}^A dA = -k_0 \int_{0}^t dt \quad (4)$$

$$A - A_0 = -K_0 t \quad (5)$$

despejando la ecuación 5 tenemos :

$$A = A_0 - K_0 t \quad (6)$$

donde:

A : Porcentaje de fármaco no disuelto a un tiempo t

A₀: Porcentaje de fármaco agregado inicialmente

K₀: Constante de disolución de orden cero

t : tiempo

En los estudios de cinética de disolución de formas farmacéuticas sólidas principalmente con comprimidos y cápsulas, donde no se disuelve totalmente el principio activo, se considera Q_{∞} la cantidad máxima del fármaco que es capaz de disolverse en el líquido de disolución.

La ecuación 6 describe la cinética de disolución de orden cero.

La expresión más común de expresar los resultados de la disolución, considerando el tiempo necesario para que se disuelva generalmente un 50 % de sólido, es el $t_{50\%}$. En una cinética de orden cero, el $t_{50\%}$ de disolución está relacionado con la constante de velocidad de disolución por la siguiente expresión:

Despejando el tiempo en la ecuación 6 tenemos:

$$t = \frac{A - A_0}{K_0} \quad (7)$$

Considerando que para un $t_{50\%}$:

$$A = A_0 / 2 \quad (8)$$

Sustituyendo ecuación 8 en 7 se tiene

$$t_{50\%} = \frac{A_0}{2K_0} \quad (9)$$

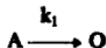
2.7.2. CINÉTICA DE PRIMER ORDEN

En ésta cinética la velocidad es proporcional a la cantidad que permanece por disolver; la liberación del soluto disminuye con el tiempo de manera exponencial, lo que puede expresarse como: ⁽⁹⁾

$$- \frac{dA}{dt} = K A \quad (10)$$

Este tipo de cinética es la más frecuente en los procesos llamados no Sink. En este proceso, a medida que la cantidad de fármaco en estado sólido va disminuyendo la solución se va enriqueciendo con el soluto. Este mismo hecho crea que al ir aumentando la concentración de la solución, la velocidad de disolución disminuye.

Si:



en donde:

k_1 : constante de velocidad de disolución de primer orden

Al integrar la ecuación 10 tenemos:

$$\int_{A_0}^A \frac{dA}{A} = -K_1 \int_{t=0}^t dt \quad (11)$$

$$\ln A - \ln A_0 = -k_1 t \quad (12)$$

Despejando la ecuación 12 tenemos

$$\ln A = \ln A_0 - k_1 t \quad (13)$$

Donde:

A : Porcentaje de fármaco no disuelto a un tiempo t

A₀: Porcentaje de fármaco agregado inicialmente

k₁ : Constante de velocidad de disolución de primer orden

t : tiempo

Despejando el tiempo en la ecuación 13 se tiene:

$$t = \frac{1}{k_1} \ln \frac{A_0}{A} \quad (14)$$

Sustituyendo ecuación 8 en 14 para t_{50%} obtenemos:

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k_1} \quad (15)$$

2.8. MECANISMOS DE DISOLUCION

2.8.1. MODELO DE RAIZ CUBICA

Noyes y Whitney demostraron que la velocidad de disolución era proporcional a la superficie del sólido expuesto a la acción disolvente de un líquido y establecieron la siguiente ecuación: ^(38, 40)

$$\frac{dW}{dt} = K S (C_s - C) \quad (16)$$

Donde:

dW/dt : es la velocidad de disolución del sólido en el líquido

K : constante de velocidad de disolución

S : superficie del sólido

C_s : es la solubilidad del sólido en el disolvente

C : es la concentración de éste en la solución a tiempo t

En 1931, Hixson y Crowell dedujeron una expresión conocida con el nombre de la ley de la "raíz cúbica", en la cual expresan la velocidad de disolución de un sólido en un líquido en función del área superficial y la concentración.

Si en la ecuación de Noyes y Whitney 16 consideramos que $C_s > C$, se tiene que:

$$\frac{dW}{dt} = K S C_s \quad (17)$$

En el caso de partículas esféricas $S=4\pi r^2$ y $W=4/3\pi r^3 \rho$ si se sustituyen estos valores en la ecuación 17, que define el cambio de masa de una partícula de radio r con el tiempo, se obtiene:

$$\frac{dW}{dt} = 4\pi r^2 \rho \frac{dr}{dt} \quad (18)$$

ρ : densidad

Igualando esta ecuación con la 17 se tiene:

$$4\pi r^2 \rho \frac{dr}{dt} = 4\pi r^2 K C_s \quad (19)$$

La simplificación y ordenamiento de esta igualdad conduce a:

$$\frac{dr}{dt} = \frac{K C_s}{\rho} \quad (20)$$

que integrada entre los límites $t=0$ y $t=t$ y considerando que $r_0 > r$, se llega a:

$$r = r_0 - \frac{K C_s}{\rho} t \quad (21)$$

Como $W = 4/3\pi r^3 \rho$, resultará que, para $t = t$:

$$W^{1/3} = (4/3\pi\rho)^{1/3} r \quad (22)$$

y para $t = 0$

$$W_0^{1/3} = (4/3\pi\rho)^{1/3} r_0 \quad (23)$$

Si la ecuación 21 se multiplica por $(4/3\pi\rho)^{1/3}$ queda:

$$(4/3\pi\rho)^{1/3} r = (4/3\pi\rho)^{1/3} r_0 - (4/3\pi\rho)^{1/3} \frac{K C_s}{\rho} t \quad (24)$$

es decir:

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = K_{1/3} t \quad (25)$$

$$\text{donde} \quad K_{1/3} = (4/3\pi \rho)^{1/3} \frac{KC_s}{S} \quad (26)$$

Donde:

W_0 : peso original de las partículas

W : peso de las partículas a tiempo t

$K_{1/3}$: constante de velocidad de disolución de raíz cúbica

t : tiempo

La ecuación 25 es con la que se suele expresar la ley de la "raíz cúbica" o de Hixson y Crowell⁽⁴¹⁾.

Al aplicar la ley de Hixson y Crowell se considera que la forma de la partícula se conserva durante todo el proceso de disolución. Además debe tenerse en cuenta que éste tiene lugar desde la superficie del sólido siendo la turbulencia o agitación alrededor de la partícula esencialmente igual en toda su superficie, sin existir puntos de estaticidad del líquido disolvente. Esta ley no es aplicable cuando no existe agitación en el sistema.

Esta ley también supone que no es necesario hacer otra medición que no sea el peso. Las diferencias en la velocidad de disolución en las diferentes caras de la partícula son insignificantes puesto que todas las caras participan para proporcionar una velocidad promedio.⁽¹⁵⁾ Para que pueda ser aplicada esta ley, es necesario que la liberación este controlada por la difusión y que la masa total sea homogénea.

La ecuación de Hixson y Crowell es de aplicación más general que la de Noyes y Whitney ya que permite evaluar la velocidad de disolución en función de la concentración y de la superficie, variables durante el proceso.

2.8.2. MODELO DE RAIZ CUADRADA

El efecto de la porosidad en la liberación de fármacos a partir de una matriz insoluble ha sido estudiada por Higuchi y expresada en la ecuación conocida como la ley de la raíz cuadrada^(42, 43).

En múltiples experimentos se ha podido demostrar que la velocidad de disolución de los comprimidos a los que se les ha extraído el aire de los poros es más elevada que aquellos no sometidos a este tratamiento, debido a un mejor contacto del líquido con la superficie porosa.

Este mismo resultado se ha obtenido empleando soluciones de detergentes, en las cuáles la pequeña tensión interfacial favorece el contacto con la superficie total de los poros, provocando un aumento de la velocidad de disolución.

Niebergall y Goyan⁽⁴³⁾ encontraron que una fracción de cristales de ácido benzóico de tamaño de malla 80/100 seguía la relación de la ecuación 26, a una temperatura de 25-40°C. Posteriormente encontraron que el valor constante de la ecuación 26 variaba en función del tamaño de partícula a agitaciones intensas. Encontraron que todos los resultados podrían describirse por una ecuación, suponiendo que h era proporcional a la raíz cúbica de la media de los volúmenes de los diámetros de las partículas $a_v^{1/2}$ y así daría la siguiente ecuación:

$$da = \frac{-2 DC_s dt}{Ka^{1/2} \rho} \quad (27)$$

Que integrada da:

$$a^{3/2} = (a^0)^{3/2} - \frac{3DC_s t}{K\rho} \quad (28)$$

Donde K es una constante de proporcionalidad entre el espesor de la capa de difusión, h , y la raíz cuadrada del diámetro medio. Siguiendo una derivación se tiene:

$$(W_0)^{1/2} - (W)^{1/2} = K_{1/2} t \quad (29)$$

Donde

$$K_{1/2} = \left(\frac{\pi N \rho_v}{6} \right)^{1/2} \frac{3DC_s}{K\rho} \quad (30)$$

Donde:

W_0 : cantidad inicial

W : cantidad remanente

$K_{1/2}$: constante de velocidad de disolución de raíz cuadrada

t : tiempo

2.8.3. MODELO DE LOS DOS TERCIOS

Niebergall y Goyan extendieron la ecuación de Hixson y Crowell para la situación donde el contenido bajo investigación (W_0) igual al contenido necesario para la saturación de la solución (W_s).

Considerando que C puede ser expresada como $(W_0 - W)/V$, y C_s como W_s/V en la ecuación 16 se tiene:

$$V \frac{dW}{dt} = K S [W_s - (W_0 - W)] \quad (31)$$

Para N partículas en disolución, su área superficial (S) y peso pueden ser dadas por :

$$S = N \pi d^2 \quad (32)$$

$$W = \frac{N \pi d^3 \rho}{6} \quad (33)$$

así que:

$$S W^{2/3} = N^{1/3} \left(\frac{6}{\pi - \rho} \right)^{2/3} \pi = N^{1/3} \left(\frac{6 \pi^{1/2}}{\rho} \right)^{2/3} = N^{1/3} \Gamma \quad (34)$$

Donde el factor de forma $\Gamma = (6 \pi^{1/2} / \rho)^{2/3}$. Insertando ecuación 34 en 31 tenemos:

$$V \frac{dW}{dt} = K N^{1/3} \Gamma W^{2/3} (W_s - W_0 + W) \quad (35)$$

Cuando $W_0 = W_s$, ecuación 35 se reduce a:

$$\frac{dW}{W^{5/3}} = \left(\frac{K N^{1/3} \Gamma}{V} \right) dt \quad (36)$$

La ecuación 36 puede ser integrada y sugerido a las condiciones iniciales para dar:

$$W_0^{2/3} - W^{2/3} = \frac{2 K N^{1/3} \Gamma}{3V} t \quad (37)$$

o

$$W_0^{2/3} - W^{2/3} = k_{2/3} t \quad (38)$$

Donde la constante de proporcionalidad $k_{2/3} = K N^{1/3} \Gamma / V$. La ecuación 38 es referida como la ley de los dos tercios.

2.9. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL IBUPROFENO ^(44, 45, 46, 47)

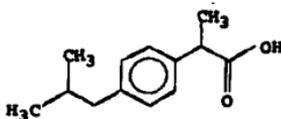
2.9.1. NOMBRE QUIMICO

Acido benzeneacético, alfa-metil-4(2-metilpropil).

2.9.2. FORMULA CONDENSADA



2.9.3. FORMULA DESARROLLADA



IBUPROFENO

2.9.4. PESO MOLECULAR 206.29

2.9.5. DESCRIPCION ^(24, 44, 46)

Polvo blanco cristalino, olor característico.

2.9.6. pKa ^(24, 44, 46) 4.5

2.9.7. ESTABILIDAD ^(17, 44, 53)

El Ibuprofeno en tabletas pueden ser almacenadas en recipientes bien cerrados, protegidos de la luz, a una temperatura entre 15 y 30°C. En estas condiciones las tabletas con Ibuprofeno son estables hasta 6 meses, teniendo una buena correlación in vitro-in vivo.

En presentaciones de cápsula el ibuprofeno es estable por un periodo de tiempo de 1 mes a 40 °C y 70 % HR.

2.9.8. SOLUBILIDAD ^(16, 28, 60)

Prácticamente insoluble en agua

Soluble a 20 °C en 1.5 partes de alcohol, metanol

Soluble en 1.5 partes de acetona

Soluble en 1 parte de cloroformo

Soluble en 2 partes de éter

Soluble en soluciones alcalinas de hidróxidos y carbonatos

Ligeramente soluble en acetato de etilo.

2.10. FARMACOCINETICA ^(37, 51, 56, 57)

Desde 1974 cinco fármacos fueron aprobados por la FDA para el tratamiento de artritis (Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Sulindaco y Tolmetin). El Ibuprofeno, Fenoprofeno y Naproxeno son derivados del ácido propiónico son sustituyentes para ácidos fenilalcanoicos.

2.10.1. ABSORCION ^(44, 49, 53, 54, 55, 58)

Aproximadamente 80 % de una dosis oral de Ibuprofeno es absorbido en el tracto gastrointestinal. El porcentaje de absorción es menor y la concentración en plasma se reduce cuando el Ibuprofeno se toma con alimentos. Siguiendo la administración oral de Ibuprofeno, la concentración máxima se alcanza a 1 o 2 horas después de su administración.

Siguiendo la administración oral de Ibuprofeno tabletas en adultos, el área bajo la curva (ABC) de la gráfica de concentración sérica vs. tiempo de Ibuprofeno incrementa proporcionalmente con una dosis simple de Ibuprofeno arriba de 800 mg.

2.10.2. DISTRIBUCION ⁽⁴⁴⁾

Aproximadamente 90-99% de una dosis es encontrada en proteínas plasmáticas. El Ibuprofeno y sus derivados atraviesan placenta en ratas y conejos. En estudios preliminares, el Ibuprofeno no se detecta en la leche de mujeres en etapa de lactancia.

2.10.3. BIOTRANSFORMACION ⁽⁴⁶⁾

El Ibuprofeno es biotransformado por oxidación para formar 2 derivados inactivos, (+)-2³⁴-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil³ácido propiónico (derivado A) y (+)-2-³⁴-(2-carboxipropil)fenil³ ácido propiónico (derivado B). Se excreta en orina de un 50 - 60% en forma de derivado A y B o sus conjugados glucurónicos.

2.10.4. ELIMINACION ^(44, 46)

El tiempo de vida media en plasma del fármaco es de 2-4 horas. La excreción del Ibuprofeno es completa a las 24 horas después de su administración oral. Probablemente una mínima parte del fármaco es excretado por bilis.

Alrededor del 30% del Ibuprofeno es excretado en las heces y 60% en la orina; de la excreción urinaria 9% es del derivado hidroxilo, 17% el conjugado hidroxilo, 16% es del derivado carboxi, y 19% es el conjugado carboxi. Menos del 10% del fármaco es excretado en orina sin cambios.

2.10.5. MODO DE ACCION: ^(52, 58)

El modo de acción del Ibuprofeno es en la interferencia con la producción de prostaglandinas. A bajas dosis el Ibuprofeno es analgésico pero sin considerables efectos antiinflamatorios.

El Ibuprofeno puede producir antipiréxis por acción en el hipotálamo, con un aumento de temperatura como un resultado de vasodilatación e incrementa el flujo de sangre periférica.

La inflamación en los pacientes con artritis reumatoidea, implica probablemente la combinación de un antígeno (gamaglobulina), con un anticuerpo (factor reumatoide) y complemento, causando la liberación local de factores quimiotácticos que atraen a los leucocitos. Estos fagocitan los complejos de antígeno, anticuerpo y complemento y también liberan las enzimas lisosomales que dañan al cartílago y otros tejidos y éstos aumentan el grado de inflamación. También pueden intervenir inmunorreacciones mediadas por células. Durante este proceso, también se liberan prostaglandinas.

Las prostaglandinas como otros mediadores de la inflamación, aumentan la permeabilidad vascular (infiltración) en las vénulas poscapilares y colectares. A diferencia del eritema, causado por la acumulación local de sangre debida a la relajación de músculo liso en las arteriolas y vénulas, puede aparecer mayor permeabilidad vascular. El Ibuprofeno inhibe la enzima prostaglandina sintetasa (ciclooxigenasa) de quien depende la síntesis de prostaglandinas.

Aunque los fármacos clásicos tipo aspirina (salicilatos, derivados de la pirazolona, del ácido propiónico, indometacina, etc.), bloquean la biosíntesis de las prostaglandinas, no inhiben la formación del principal metabolito quimiotáctico del ácido araquidónico, HETE, y puede hasta aumentar las concentraciones de este compuesto en los tejidos. Un fármaco que bloquea la formación de HETE por la lipooxigenasa, así como la formación de prostaglandinas por la ciclooxigenasa puede tener ventajas puesto que la infiltración es quizá responsable de gran parte de los daños en la enfermedad articular crónica. Los fármacos derivados del ácido propiónico son inhibidores "irreversibles" de la ciclooxigenasa, aunque hay algunas excepciones.

El Ibuprofeno tiene acción farmacológica similar a otros fármacos como aspirina, fenilbutazona e indometacina. Presenta una acción antiinflamatoria, antipirética y actividad analgésica.

2.11. PRECAUCIONES PARA SU USO ^(44, 45, 46, 53, 54, 58)

Como con otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, se debe valorar el uso de Ibuprofeno en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, insuficiencia renal, hipertensión grave, alteraciones de la coagulación o recibiendo anticoagulantes.

En pacientes que presenten visión borrosa, disminución de la agudeza visual y alteraciones de la percepción del color, el medicamento debe ser suspendido, sometiendo al paciente a un exámen oftalmológico.

En los pacientes que presenten alteraciones de las funciones renal, hepática o falla cardíaca, el medicamento debe ser suspendido ya que el Ibuprofeno es eliminado primariamente por el riñón, aquellos pacientes con función renal disminuída deberán ser monitoreados periódicamente y reducir la dosis para abolir la acumulación del fármaco. Los pacientes de alto riesgo son aquellos con función renal disminuída, falla cardíaca, disfunción hepática; aquellos que se encuentran tomando diuréticos y los pacientes ancianos.

2.12. REACCIONES SECUNDARIAS ^(51, 53, 60)

Náuseas, dispepsia leve, boca seca, diarrea, excepcionalmente vértigo, cefalea, anorexia, constipación, estomatitis, flatulencia, urticaria. Disminución de la función renal.

En el hombre el Ibuprofeno ocasiona anormalidades en la mucosa gástrica incluyendo edema, eritema y erosión.

2.13. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ^(53, 61)

Las interacciones del Ibuprofeno pueden observarse en la tabla 2.2.

2.14. DOSIFICACION ⁽⁵²⁾

No se debe exceder una dosis total diaria de 3.2 g de Ibuprofeno. En caso de presentar molestias gastrointestinales, se recomienda administrar el medicamento con alimento o leche.

Se sugiere que la dosis máxima para niños es de 500 mg en niños con un peso menor a 30 Kg.

TABLA 2.2. Interacciones medicamentosas

INTERACTOR	INTERACCIÓN
Anticoagulantes	El uso concomitante produce aumento (cumarina) en el tiempo de protrombina
Aspirina	Disminuye el efecto de ibuprofeno debido al aumento de la degradación hepática.
Penobarbital	Disminuye el efecto del ibuprofeno debido al aumento de la degradación hepática.
Difenilhidantoína	Aumenta el efecto de la difenilhidantoína por disminución de la unión a proteínas plasmáticas.
Sulfonamidas	Aumenta el efecto de las sulfonamidas por disminución de la unión a proteínas plasmáticas.
Sulfonilureas	Aumenta el efecto de las sulfonilureas por disminución en la unión a proteínas plasmáticas.

3.
DESARROLLO
EXPERIMENTAL

DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.1.- SELECCION DE MEDICAMENTOS

En el mercado existen 3 formas farmacéuticas en las que se presenta el Ibuprofeno como único principio activo (tableta, comprimido recubierto, cápsula de gelatina dura).

Se estudiaron 16 lotes provenientes de 8 fabricantes (dos lotes por fabricante), de éstos lotes 2 son cápsulas de gelatina dura, 8 tabletas y 6 grageas.

Existe una nueva forma farmacéutica conteniendo Ibuprofeno como monofármaco que es en gelatina blanda, sin embargo esta presentación se tuvo que eliminar del estudio, debido a que se tenía que modificar el aparato utilizado en la disolución (cambio del aparato I. Canastillas al II. Paletas) dejando de ser por consiguiente una presentación que pudiese ser comparada con los otros productos.

En la tabla 3.1 se muestran los lotes estudiados, con la clave y la forma farmacéutica en la que se presentan en el mercado.

3.2. EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Las pruebas de calidad que se realizaron a cada producto fueron las especificadas en USP XXIII⁽⁴⁷⁾, Clarke's⁽⁴⁵⁾, Remington⁽⁶²⁾ y FEUM⁽⁶³⁾. En la tabla 3.2 se muestran los valores límites, el equipo y reactivos utilizados para cada prueba.

3.2.1. TIEMPO DE DESINTEGRACION

El tiempo de desintegración es el tiempo necesario para que la forma farmacéutica se desintegre y quede sobre la malla del aparato un residuo en forma de masa suave sin núcleo

duro. Esta prueba se realiza con 6 unidades (tabletas, comprimido recubierto o cápsulas), que son depositadas en cada uno de los 6 tubos de la canastilla del aparato ⁽⁶⁴⁾.

El líquido de inmersión fue agua, en el caso de tabletas y cápsulas, a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$; para las grageas se sumergió la canastilla en agua a temperatura ambiente durante 5 minutos y posteriormente se utilizó como líquido de inmersión jugo gástrico simulado a $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

TABLA 3.1. Lotes estudiados

LABORATORIO	FORMA FARMACEUTICA	RECUBRIMIENTO	CONTENIDO DE ACTIVO (mg)	LOTE
1	CAPSULA	---	400	A
				B
2	TABLETA	---	200	C
				D
3	TABLETA	---	400	E
				F
4	TABLETA	---	200	G
				H
5	TABLETA	---	200	I
				J
6	COMPRIMIDO	PELICULA	400	K
		GRAGEADO	400	L
7	COMPRIMIDO	GRAGEADO	200	M
				N
8	COMPRIMIDO	PELICULA	400	O
				P

3.2.2. FRIABILIDAD

Prueba de resistencia al desgaste, evalúa la capacidad que tienen las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales sin perder parte de su composición por formación de polvos, despostillamiento en los bordes, rompimiento y decapado de su estructura.

PRUEBA	ESPECIFICACION	EQUIPO	REACTIVOS Y MATERIALES
DESINTEGRACION (1)	≤ 30 min	- Desintegrador ELECSA Mod. DSE30	- Agua destilada - Jugo gástrico simulado
FRIBILIDAD (2)	≤ 1 %	- Friabilizador ELECSA Mod. DSE30 - Balanza SARTORIUS Mod. A210p	
DUREZA (2)	≥ 4 Kg/cm ²	- Durdómetro ERWEKA Mod. TB-24	
IDENTIDAD (3)	Picos de absorbancia de la muestra igual que el estándar	- Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p - Espectrofotómetro BECKMAN DU68 - Ultrasonido CAVITATOR Mod. ME4-5 - Potenciómetro CORNING Mod. 7	- Fofito monobásico de sodio monohidratado BAKER (100.7%) - Hidróxido de sodio BAKER (98.6%) - Ibuprofeno estándar secundario pureza: 100.4% Lote: 49044 A2-2. CAFET (proveedor)
VALORACION (4)	90 - 110 %	- Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p - Espectrofotómetro BECKMAN DU68 - Ultrasonido CAVITATOR Mod. ME4-5 - Potenciómetro CORNING Mod. 7	- Fofito monobásico de sodio monohidratado BAKER (100.7%) - Hidróxido de sodio BAKER (98.6%) - Ibuprofeno estándar secundario pureza 100.4% Lote: 49044 A2-2. CAFET (proveedor)
VARIACION DE PESO (2)	C.V. ≤ 5 %	- Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p	
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (4)	90 - 110 %	- Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p - Espectrofotómetro BECKMAN DU68 - Ultrasonido CAVITATOR Mod. ME4-5 - Potenciómetro CORNING Mod. 7	- Fofito monobásico de sodio monohidratado BAKER (100.7%) - Hidróxido de sodio BAKER (98.6%) - Ibuprofeno estándar secundario pureza 100.4% Lote: 49044 A2-2. CAFET (proveedor)
DISOLUCION (4)	$Q \geq 70$ % en 30 min	- Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p - Espectrofotómetro BECKMAN DU68 - Disolutor HANSON Mod: SR6 - Ultrasonido - Potenciómetro	- Fofito monobásico de sodio monohidratado BAKER (100.7%) - Hidróxido de sodio BAKER (98.6%) - Ibuprofeno estándar secundario pureza 100.4% Lote: 49044 A2-2. CAFET - Swinex Millipore 25mm diámetro - Papel Filtro Whatman No. 1 - Muestreador Millipore 9 cm de longitud

TABLA 3.2. Especificaciones de control de calidad de acuerdo con:

- (1) FEUM⁽⁶³⁾
- (2) Remington⁽⁵²⁾
- (3) Clarke's⁽⁴⁵⁾
- (4) USP XXIII⁽⁴⁷⁾

La prueba se realizó con 10 unidades de dosificación (tabletas y comprimidos recubiertos), se pesaron las unidades antes y después de la prueba, para calcular el porcentaje de friabilidad se sigue la siguiente ecuación:

$$\%Fb = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100\%$$

Donde:

%Fb = Porcentaje de Friabilidad

P_i = Peso inicial de las unidades de dosificación

P_f = Peso final de las unidades de dosificación

3.2.3. DUREZA

Esta prueba permite conocer la resistencia que ofrece la forma farmacéutica al astillamiento, picadura, agrietamiento o ruptura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso. Se realizó con 10 unidades de dosificación.

3.2.4. IDENTIFICACION

Esta prueba se realizó mediante el método de espectrofotometría, llevando a cabo un barrido de 200 - 350 nm (UV), utilizando solución amortiguadora de fosfatos a pH=7.2, como disolvente. Los picos de máxima absorbancia de las soluciones muestras deben corresponder a los obtenidos en la solución estándar.

3.2.5. VARIACION DE PESO

En esta prueba se eligieron 10 unidades al azar, se pesaron individualmente cada una; en el caso de cápsulas de gelatina dura se pesaron 10 unidades individualmente, identificando cada una, se vació el contenido de cada cápsula y se pesó cada envase vacío calculándose el peso neto individual por diferencia del peso bruto menos el peso de la cápsula vacía; se calculó el peso promedio y el coeficiente de variación para cada presentación.

3.2.6. VALORACION

El método de valoración del Principio Activo propuesto por la USP XXIII es por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR), sin embargo en las pruebas preliminares de la valoración no se pudieron obtener las condiciones cromatográficas adecuadas.

Debido a lo anterior se tomó la decisión de buscar otro método analítico de cuantificación. Al no encontrar un método reportado en la literatura que cumpliera con nuestros requisitos (disponibilidad de equipo y costo), se propuso un método por espectrofotometría, siguiendo el método utilizado para la cuantificación del activo en la disolución.

Preparación de la solución amortiguadora de fosfatos a pH=7.2

Solución A: Pesar 27.4 g de Fosfato monobásico de sodio monohidratado y llevar a un matraz aforado de 1 litro, disolver y llevar al aforo con agua destilada, para tener una concentración final de 0.2 M.

Solución B: Pesar 8.1 g de Hidróxido de sodio y llevar a un matraz aforado de 1 litro, disolver y llevar al aforo con agua destilada, para tener una concentración final de 0.2M.

Tomar 250 ml de la solución A y llevarlo a un matraz aforado de 1 litro, tomar un volumen de 174 ml de la solución B y verterlo en el matríz de 1 litro que contiene la solución A, mezclar, medir el pH y ajustar a pH=7.2 y llevar al aforo con agua destilada..

Preparación de la solución de referencia:

Pesar con precisión 15.7 mg de Ibuprofeno estándar secundario, llevar a un matraz aforado de 50 ml y agregar 25 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2 , dejar en el ultrasonido durante 15 min, llevar al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2, de ésta solución tomar una alícuota de 1 ml y llevar a un matraz aforado de 25 ml, llevar al aforo con solución amortiguadora. Esta solución contiene aproximadamente 12.6 µg/ml.

Preparación solución muestra:

Determinar el peso promedio de 10 unidades (tableta, cápsula, gragea), pulverizar finamente y homogeneizar las tabletas y grageas, de este polvo pesar con precisión la cantidad de polvo equivalente a 15.7 mg de Ibuprofeno llevar a un matraz aforado de 50 ml y agregar 25 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2, dejar en el ultrasonido durante 15 min,

llevar al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2, filtrar las muestras con papel filtro Whatman del número 1, de ésta solución tomar una alícuota de 1 ml y llevar a un matraz aforado de 25 ml, llevar al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2. Esta solución contiene aproximadamente 12.6 µg/ml.

Procedimiento:

Leer al espectro las soluciones muestra y estándar a una longitud de onda de 221 nm y registrar sus absorbancias. Utilizar solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2 como blanco de ajuste.

Calcular el % de contenido de principio activo con la siguiente ecuación:

$$\frac{A_u \times P_s \times P_t}{A_s \times P_m \times C_a} \times 100 \%$$

Donde:

Au : Absorbancia obtenida de la solución muestra

As : Absorbancia obtenida de la solución estándar

Ps : Peso del estándar

Pm : Peso de la muestra

Pt : Peso promedio de tableta, cápsula, gragea

Ca : Cantidad de principio activo del marbete

3.2.7. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

La uniformidad de contenido de las unidades de dosificación se puede demostrar por el método de Variación de Peso, este método se puede aplicar si el producto a analizar contiene 50 mg o más de un ingrediente activo único y que constituya el 50 % o más en peso de la unidad de dosificación⁽⁶³⁾.

Para la realización de ésta prueba se pesó cada lote como se menciona en la sección 3.2.5, y con el valor obtenido de la valoración de principio activo, se calculó el contenido del principio activo a cada una de las 10 unidades. Se calculó el promedio y el coeficiente de variación (C.V.).

3.3. EVALUACION DEL SISTEMA

3.3.1. LINEALIDAD DEL SISTEMA

Se determinó construyendo 3 curvas de calibración independientes a concentración de 4, 10, 20, 32 y 40 $\mu\text{g/ml}$ equivalentes al 20, 50, 100, 160 y 200 % y se leyeron a una longitud de onda de 221 nm. Para cada curva se determinó el coeficiente de regresión (r), coeficiente de determinación (r^2), pendiente (m), ordenada al origen (b), el coeficiente de variación (C.V.), F_{exp} y t_{exp} .

Con el fin de determinar la repetibilidad del sistema en diferentes días, se siguió el mismo procedimiento durante 3 días diferentes.

3.3.2. PRECISION DEL SISTEMA

Se determinó del análisis por sextuplicado de una misma solución estándar correspondiente al 100% establecido en la linealidad del sistema. Calculándose el coeficiente de variación (C.V.).

3.4. ESTUDIO DE DISOLUCION

Se trabajó bajo las especificaciones establecidas en USP XXIII. Se colocó una unidad de dosificación (tableta, cápsula, comprimido recubierto) en cada una de las seis canastillas del disolutor y se tomaron muestras de 5ml a los 2, 4, 6, 8, 10, 15, 30, 45 y 60 min; en el caso de cápsula y comprimido con recubrimiento de película una de las canastillas era un blanco de cápsula o cobertura respectivamente.

Los tiempos de muestreos para los lotes K y L se modificaron, en estos casos fueron de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 y 150 min con muestras de 5 ml.

Las diluciones necesarias para leer las muestras en el espectrofotómetro se hicieron con solución amortiguadora de fosfatos a $\text{pH}=7.2$, las lecturas se hicieron a una longitud de onda

de 221 nm. Los resultados se interpolaron en una curva estándar de Ibuprofeno que era preparada el mismo día del estudio.

Condiciones de trabajo:

Medio de disolución:	solución amortiguadora de Fosfatos pH=7.2
Velocidad de agitación:	150 r.p.m.
Aparato:	I (Canastillas)
Temperatura:	37 °C ± 0.5°C
Volumen del medio:	900 ml

4.

RESULTADOS

RESULTADOS

4.1. EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS ESTUDIADOS

Los resultados de las pruebas de calidad:

- Desintegración
- Friabilidad
- Dureza
- Peso Promedio
- Valoración
- Uniformidad de Contenido
- Disolución a 30 min

se muestran en la tabla 4.1.

4.1.1. IDENTIDAD

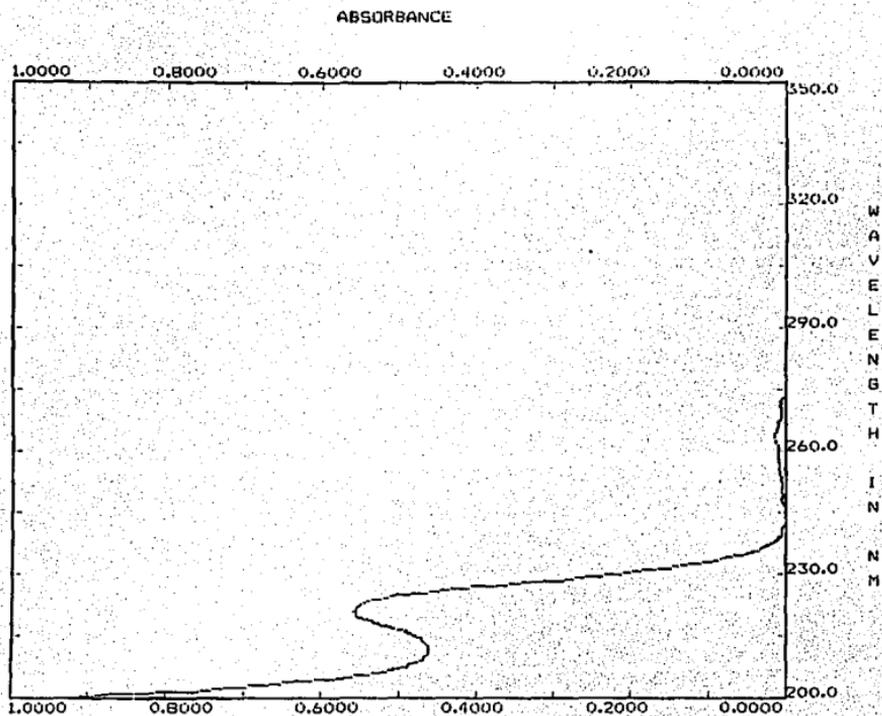
El barrido que se realizó a las soluciones muestra de cada lote estudiado, fue igual al barrido realizado a la solución estándar a una concentración de $17.5\mu\text{g/ml}$. En la figura 4.1 se observa el barrido característico del Ibuprofeno estándar.

TABLA 4.1. EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS LOTES ESTUDIADOS

	DESINTEGRACION (min)	FRIABILIDAD (%)	DUREZA (Kg/cm ²)	FIBRO PROCEDIDO (mg)	VALORACION (%)	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (%)	DISOLUCION 30 min (%)
LOTE A	4.11667	—	—	447.86 C.V.=3.66	99.54 C.V.=1.50	98.93 C.V.=1.18	97.34 C.V.=3.51
LOTE B	3.83333	—	—	448.95 C.V.=4.70	100.21 C.V.=0.28	98.23 C.V.=1.65	101.47 C.V.=4.19
LOTE C	10.36667	0.21000	14.7 C.V.=3.29	342.40 C.V.=1.84	94.65 C.V.=0.38	94.47 C.V.=0.81	104.31 C.V.=1.19
LOTE D	6.88333	0.27000	15.0 C.V.=0.00	340.03 C.V.=1.16	97.48 C.V.=0.77	97.48 C.V.=0.69	99.83 C.V.=0.64
LOTE E	12.53333	0.01000	14.35 C.V.=7.35	630.67 C.V.=0.55	99.18 C.V.=0.97	99.17 C.V.=0.44	93.64 C.V.=1.05
LOTE F	13.13333	0.00315	14.77 C.V.=5.10	640.75 C.V.=2.12	98.97 C.V.=0.49	99.58 C.V.=1.41	102.18 C.V.=2.10
LOTE G	2.91667	0.00269	10.15 C.V.=6.27	371.64 C.V.=0.79	99.13 C.V.=0.57	99.24 C.V.=0.79	100.23 C.V.=1.70
LOTE H	2.16667	0.00000	8.9 C.V.=3.50	370.55 C.V.=0.68	97.48 C.V.=0.82	97.93 C.V.=0.98	99.57 C.V.=0.67
LOTE I	3.36667	0.50000	9.75 C.V.=5.92	348.27 C.V.=0.47	100.97 C.V.=0.44	101.44 C.V.=1.77	95.83 C.V.=3.48
LOTE J	2.91667	0.30000	7.03 C.V.=9.99	343.56 C.V.=2.07	100.80 C.V.=1.03	102.56 C.V.=1.55	100.48 C.V.=1.74
LOTE K	✖ 80.08333	0.27000	7.60 C.V.=35.9	545.20 C.V.=1.61	97.49 C.V.=0.28	97.97 C.V.=1.11	✖ 9.45 C.V.=5.74
LOTE L	✖ 90.20000	0.13000	7.95 C.V.=34.8	813.92 C.V.=3.07	98.01 C.V.=0.76	99.15 C.V.=3.72	✖ 3.33 C.V.=147.93
LOTE M	4.88333	0.00212	7.3 C.V.=14.9	472.96 C.V.=1.49	102.00 C.V.=0.75	101.73 C.V.=0.83	99.92 C.V.=1.54
LOTE N	4.61667	0.00000	7.1 C.V.=7.27	480.99 C.V.=1.65	103.05 C.V.=0.68	103.85 C.V.=1.15	94.91 C.V.=0.87
LOTE O	5.25000	0.00641	12.08 C.V.=9.05	623.71 C.V.=1.51	99.38 C.V.=0.55	99.41 C.V.=1.23	99.11 C.V.=1.63
LOTE P	4.91667	0.00703	10.4 C.V.=4.97	613.15 C.V.=1.18	97.43 C.V.=0.59	98.84 C.V.=0.61	94.60 C.V.=0.92

✖ Lotes que no cumplen con las especificaciones

FIGURA 4.1. BARRIDO DEL IBUPROFENO



Scan Speed: 750 nm/min

PEAK PICK	POINT PICK
> Abs	> Abs
271.0 0.007	221.0 0.557
263.0 0.014	
258.0 0.010	
248.0 0.002	
221.0 0.557	

4.2. EVALUACION DEL SISTEMA

4.2.1. LINEALIDAD DEL SISTEMA

Los resultados de linealidad del sistema y repetibilidad obtenidos de acuerdo a lo descrito en la sección 3.3.1, se observan en la tabla 4.2. En la tabla 4.3 se observan los resultados de los promedios de las absorbancia por día. El gráfico obtenido para linealidad del sistema se muestra en la figura 4.2.

TABLA 4.2. Valores de la linealidad y repetibilidad del sistema para la cuantificación de Ibuprofeno.

Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIA					
	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3
4	0.177	0.180	0.176	-	-	-
	0.176	0.181	0.184	X=0.179	X=0.180	X=0.179
	0.183	0.180	0.178	C.V.=2.12	C.V.=0.32	C.V.=2.32
10	0.437	0.443	0.430	-	-	-
	0.437	0.444	0.427	X=0.438	X=0.442	X=0.439
	0.440	0.440	0.430	C.V.=0.39	C.V.=0.47	C.V.=0.40
20	0.873	0.890	0.879	-	-	-
	0.878	0.887	0.878	X=0.874	X=0.888	X=0.878
	0.872	0.886	0.876	C.V.=0.37	C.V.=0.23	C.V.=0.17
32	1.392	1.405	1.398	-	-	-
	1.386	1.404	1.406	X=1.387	X=1.406	X=1.403
	1.386	1.408	1.405	C.V.=0.33	C.V.=0.15	C.V.=0.31
40	1.728	1.731	1.715	-	-	-
	1.736	1.699	1.725	X=1.731	X=1.719	X=1.717
	1.730	1.728	1.710	C.V.=0.24	C.V.=1.03	C.V.=0.44

FIGURA 4.2. LINEALIDAD DEL SISTEMA

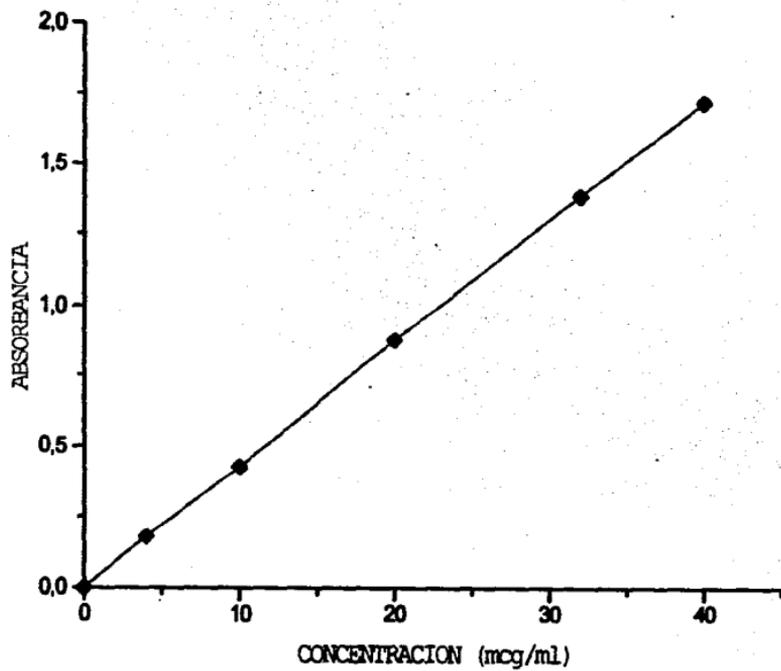


TABLA 4.3. Resultados del promedio de absorbancias de las concentraciones en los diferentes días.

Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbancia DIA 1	Absorbancia DIA 2	Absorbancia DIA 3	Absorbancia PROMEDIO	C.V. (%)
4	0.179	0.180	0.179	0.179	0.32
10	0.438	0.442	0.439	0.429	0.49
20	0.874	0.888	0.878	0.879	0.82
32	1.387	1.406	1.403	1.388	0.74
40	1.731	1.719	1.717	1.722	0.44
				C.V. TOTAL	1.43

$$b = 0.011681$$

$$m = 0.043034$$

$$r = 0.999866$$

$$r^2 = 0.999733$$

4.2.2. PRECISION DEL SISTEMA

Los resultados de la precisión del sistema obtenidos de acuerdo a lo descrito en la sección 3.3.2 se muestran en la tabla 4.4, donde se pueden observar el coeficiente y la desviación estándar.

TABLA 4.4. Precisión del sistema

	ABSORBANCIA
1	0.839
2	0.839
3	0.837
4	0.838
5	0.837
6	0.835

$$\sigma = 0.00098$$

$$\bar{X} = 0.838$$

$$\text{C.V.} = 0.12$$

4.3. ESTUDIO DE DISOLUCION.

Los resultados fueron obtenidos siguiendo lo especificado en la sección 3.4 los valores de los perfiles de disolución se muestran en la tabla 4.6. La tabla 4.5 nos muestra los resultados del perfil de disolución de los lotes K y L que tuvieron un tiempo de muestreo diferente a los otros lotes. Los gráficos de los perfiles de disolución de cápsulas, tabletas, comprimidos recubiertos y de todas las presentaciones se muestran en las figuras 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 y 4.7.

En la figura 4.8 se muestran los resultados en porcentaje de recobro a los 30 minutos de disolución en los diferentes lotes.

TABLA 4.5. Perfil de disolución de los lotes K y L. Los datos entre paréntesis nos indica el coeficiente de variación.

Lote	TIEMPO (min)										
	5	10	15	30	45	60	75	90	105	120	150
K*	2.58 (3.01)	3.80 (3.22)	5.21 (3.94)	9.45 (5.74)	14.43 (12.3)	27.53 (22.6)	54.09 (25.5)	79.45 (15.4)	95.39 (4.04)	98.79 (1.11)	98.42 (1.29)
L*	0.24 (14.0)	0.27 (28.1)	0.41 (19.5)	3.33 (148)	4.72 (93.7)	8.79 (52.9)	34.56 (91.8)	47.60 (77.8)	53.19 (69.5)	73.11 (38.5)	87.40 (15.1)

*Lotes que no cumplen con la especificación de USP XXIII para disolución

TABLA 4.6. Perfil de disolución de los lotes estudiados. Los valores se presentan en porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo. Los datos entre paréntesis nos indica el coeficiente de variación.

Lote	TIEMPO (min)								
	2	4	6	8	10	15	30	45	60
A	32.52 (26.78)	85.45 (35.53)	95.15 (3.70)	97.98 (3.55)	97.48 (3.34)	97.18 (3.11)	97.34 (3.51)	96.40 (3.74)	96.10 (2.97)
B	12.88 (69.22)	36.23 (11.10)	76.05 (6.60)	92.65 (3.98)	99.65 (5.04)	101.65 (3.62)	101.47 (4.19)	100.14 (4.48)	100.34 (4.92)
C	44.52 (6.88)	60.82 (6.03)	78.41 (3.15)	89.39 (2.93)	98.62 (2.05)	103.69 (1.36)	104.31 (1.19)	103.03 (1.23)	103.19 (1.24)
D	29.52 (13.20)	82.01 (8.39)	99.33 (0.46)	100.80 (1.12)	100.42 (0.85)	99.51 (1.10)	99.83 (0.64)	99.16 (0.86)	99.34 (1.28)
E	26.30 (9.35)	41.51 (8.22)	57.49 (7.50)	71.69 (5.81)	81.94 (5.58)	88.14 (2.96)	93.64 (1.05)	93.56 (1.87)	95.01 (0.71)
F	26.39 (12.56)	43.60 (9.35)	54.82 (7.24)	66.00 (5.97)	79.36 (5.64)	95.34 (2.82)	102.18 (2.10)	101.38 (1.98)	101.68 (2.39)
G	68.66 (19.17)	99.35 (4.14)	100.37 (1.81)	101.17 (0.72)	100.94 (1.01)	101.10 (2.04)	100.23 (1.70)	100.08 (1.38)	100.47 (9.97)
H	69.08 (13.69)	95.48 (2.64)	98.38 (0.92)	101.11 (0.76)	100.87 (0.84)	100.59 (0.45)	99.57 (0.67)	99.44 (0.96)	100.22 (0.74)
I	47.35 (7.07)	76.84 (3.78)	90.82 (3.87)	95.46 (3.24)	95.42 (3.05)	95.44 (2.79)	95.83 (3.48)	94.13 (2.69)	94.87 (2.10)
J	46.31 (8.09)	71.65 (8.20)	97.13 (1.62)	100.12 (1.52)	100.40 (1.40)	100.77 (1.30)	100.48 (1.74)	99.54 (1.22)	99.11 (1.25)
M	3.65 (10.03)	3.12 (15.95)	48.86 (20.61)	91.02 (3.63)	96.24 (1.25)	98.92 (1.15)	99.92 (1.54)	99.20 (1.33)	99.40 (1.32)
N	2.09 (27.72)	3.00 (38.65)	42.89 (41.57)	73.90 (14.14)	83.79 (7.61)	89.27 (5.62)	94.91 (0.87)	95.19 (0.74)	95.00 (0.74)
O	19.94 (57.58)	58.79 (23.95)	83.82 (5.44)	88.85 (1.90)	92.93 (1.86)	92.66 (0.75)	99.11 (1.63)	99.43 (1.49)	100.48 (2.14)
P	47.51 (26.79)	80.05 (7.81)	82.18 (6.16)	86.16 (4.37)	88.62 (3.37)	93.10 (1.83)	94.60 (0.92)	93.89 (1.04)	93.94 (0.88)

FIGURA 4.3. PERFIL DE DISOLUCION DE CAPSULAS DE IBUPROFENO

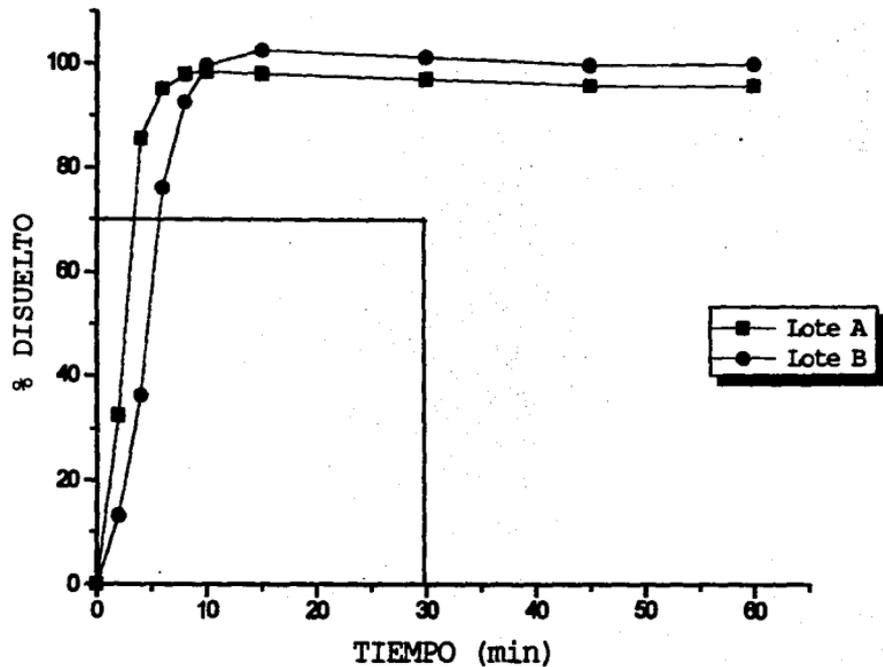


FIGURA 4.4. PERFIL DE DISOLUCION DE TABLETAS DE IBUPROFENO

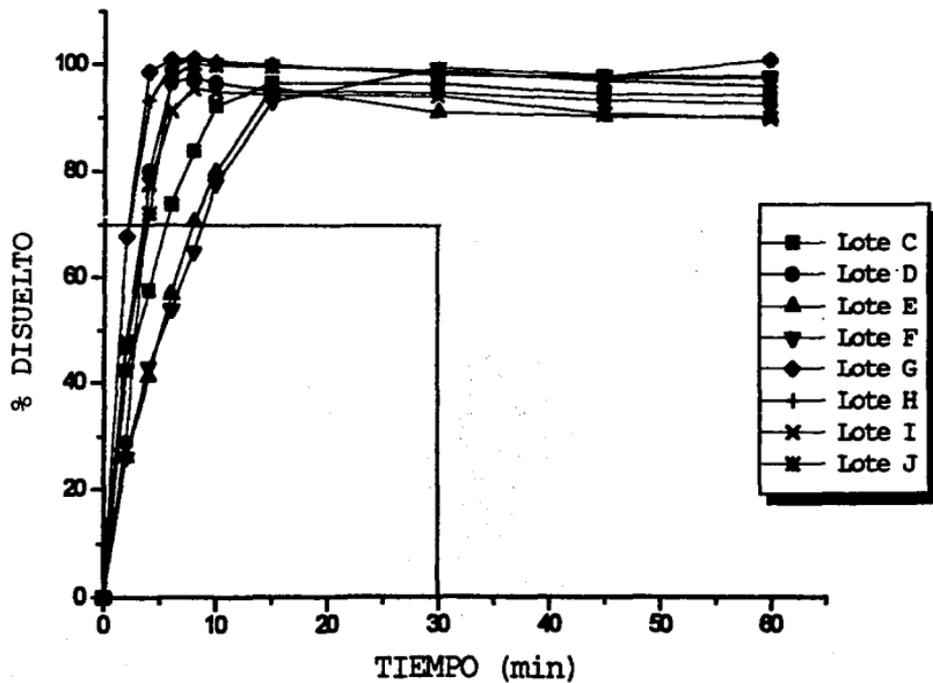


FIGURA 4.5. PERFIL DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE IBUPROFENO

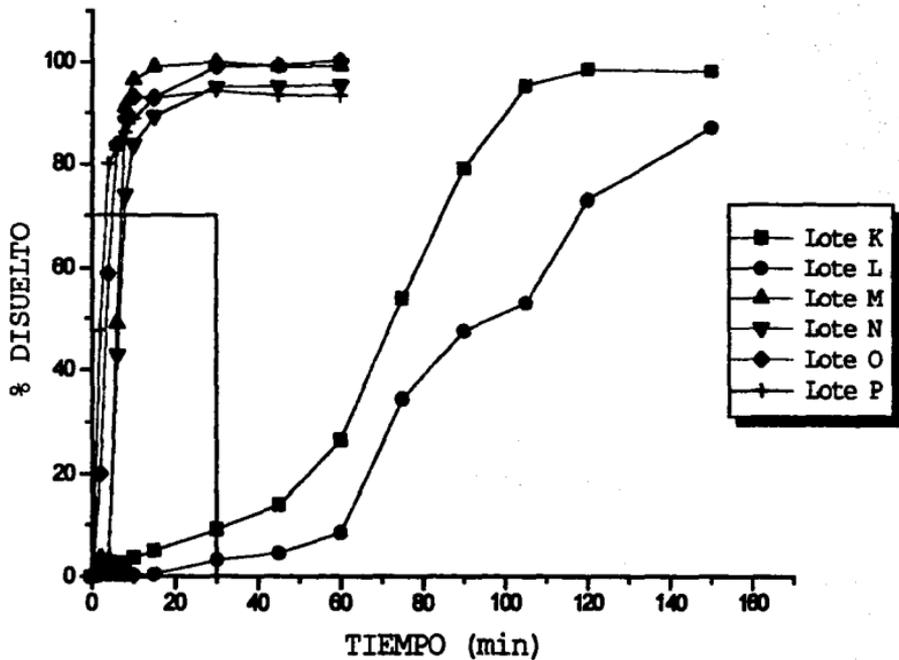
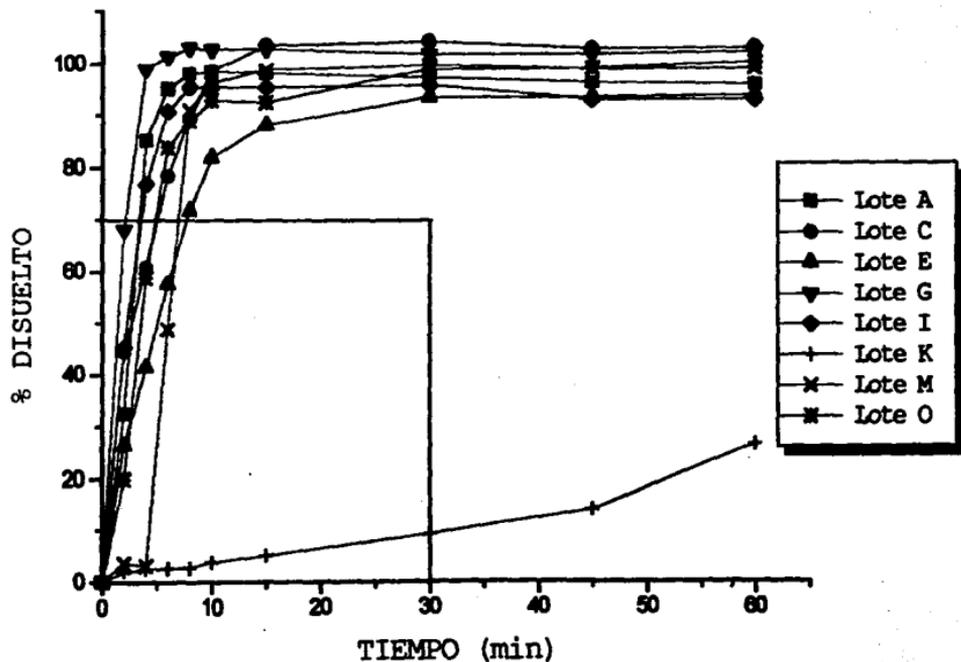
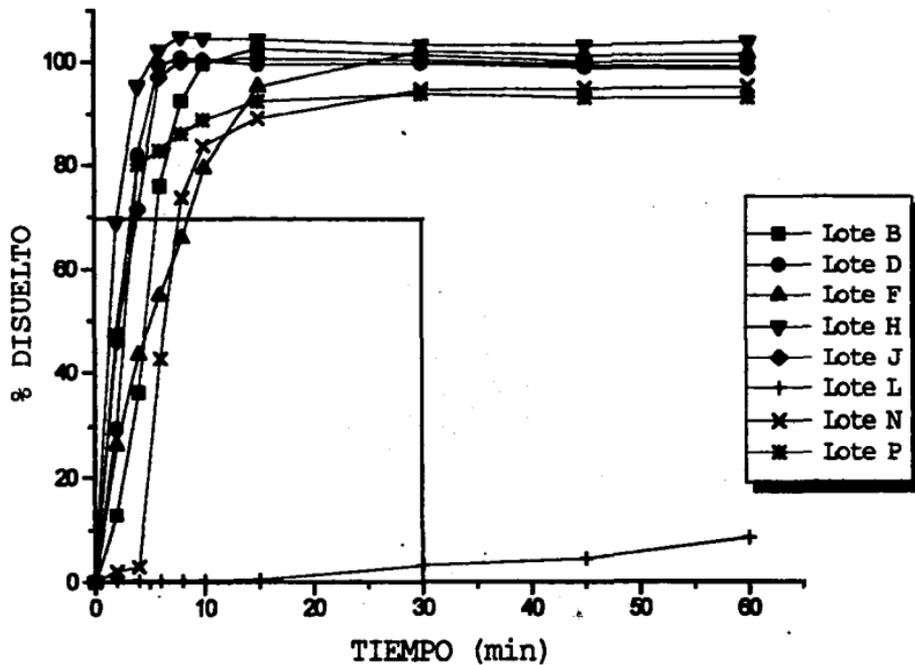


FIGURA 4.6. PERFIL DE DISOLUCION DE IBUPROFENO



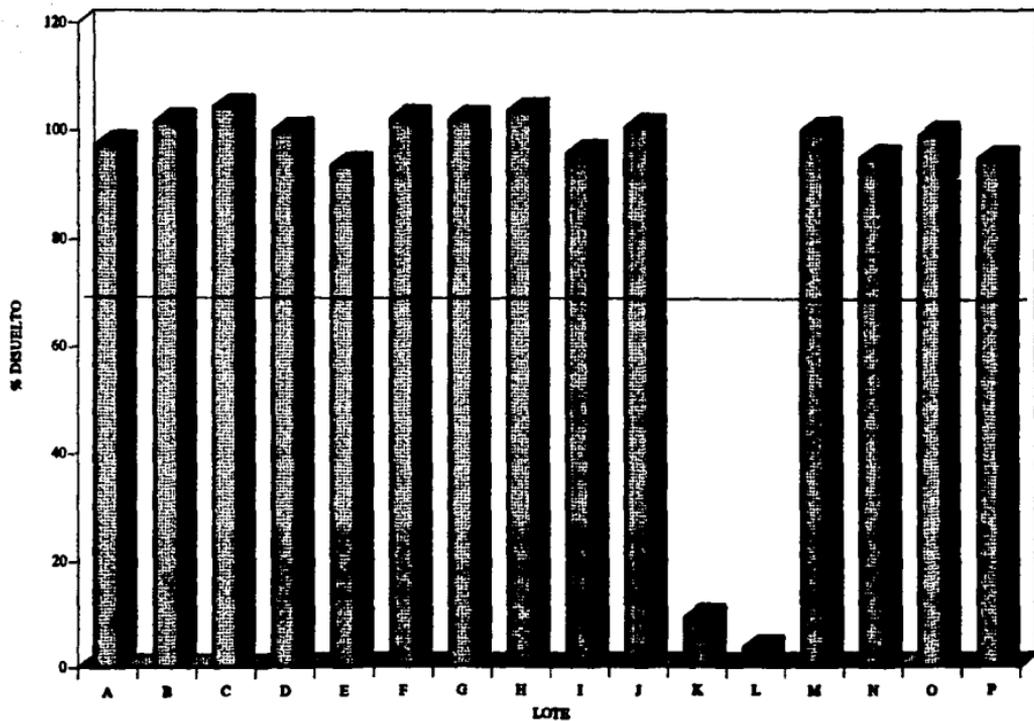
Lote: A (Cápsula); C, E, G, I (Tabletas); K, M, O (Grageas)

FIGURA 4.7. PERFIL DE DISOLUCION DE IBUPROFENO



Lote: B (Cápsulas); D, F, H, J (Tabletas); L, N, P (Grageas)

FIGURA 4.8. VALOR A 30 MINUTOS DE DISOLUCION



5.
ANALISIS DE
RESULTADOS

ANALISIS DE RESULTADOS

5.1. EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Las pruebas de calidad realizadas demostraron que casi todos los lotes cumplen con las especificaciones en todas y cada una de las pruebas (desintegración, friabilidad, dureza, peso promedio, valoración del principio activo, uniformidad de contenido y disolución a 30 min) a excepción de los lotes K y L (comprimidos recubiertos) que no cumplen con la especificación de la prueba de desintegración, ni disolución. Además de que el lote K tiene un coeficiente de variación demasiado alto en la prueba de dureza que como se verá más adelante genera problemas en la disolución.

En cuanto a la identificación del principio activo de todos los lotes fue positiva.

5.2. EVALUACION DEL SISTEMA

5.2.1. LINEALIDAD DEL SISTEMA

El análisis de variancia para evaluar la relación lineal entre la concentración y la absorbancia se puede observar en la tabla 5.1. (Para los cálculos ver Apéndice 1)

Como $F_r = 48610.02 > F_{(1,13;0.01)} = 9.07$ se dice que existe una relación altamente significativa entre la concentración y la propiedad medida. Esto también se observa con el coeficiente de regresión que fue de 0.9999 que nos demuestra que la curva es lineal en el intervalo de 4 a 40 $\mu\text{g/ml}$.

Para la falta de ajuste tenemos que $F_{fa} = 6.7927 < F_{(1,13;0.05)} = 11.37$ por lo tanto no existe falta de ajuste a la relación simple concentración y propiedad medida.

Para comprobar que la curva pasa a través del origen se realizó la prueba del intercepto teniéndose que $t_{exp.} = 0.899856 < t_{(3,0.975)} = 3.1825$ por lo que se dice que si pasa a través del origen.

Para evaluar la repetibilidad se observa que el C.V. = 1.43 (tabla 4.3) obtenidos en los tres diferentes días de análisis el cual es menor al 2 % por lo que se dice que el método analítico si es repetible.

TABLA 5.1. Análisis de variancia para la linealidad del sistema

FUENTE DE VARIACION	g.l.	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F exp	F tablas
REGRESION	1	4.96017	4.96017	48610.02	9.07
ERROR DE REGRESION	13	0.00133	0.00010		
FALTA DE AJUSTE	3	0.00089	0.00030	6.7927	11.37
ERROR PURO	10	0.00044	0.00004		

5.2.2. PRECISION DEL SISTEMA

La precisión del sistema se evalúa por el coeficiente de variación el cual fue de 0.12 (tabla 4.4) por lo que se dice que el sistema si es preciso.

5.3. PERFIL DE DISOLUCION

Los perfiles de 14 lotes se realizaron en un tiempo de 60 minutos, los otros dos lotes, K y L (pertenecientes al mismo laboratorio) fue en 150 minutos debido a que en los 60 minutos no se tenía disuelto el 100 % de principio activo liberado. Estos dos lotes fueron difíciles de conseguir debido a que son productos de exportación y su producción es muy esporádica, por ello los lotes fueron de diferente recubrimiento.

El lote K se repitió dos veces más como indica la FEUM para verificar que el lote no pasaba la prueba de disolución. Sin embargo el lote L no se pudo repetir debido a la falta de muestra. En este lote se observan coeficientes de variación muy elevados tanto en la disolución como en la prueba de dureza, lo que nos puede indicar que existe una relación directa entre la dureza y la velocidad de disolución, es decir, al aumentar la dureza, aumenta el tiempo de

desintegración y en consecuencia el tiempo de disolución se incrementa (tabla 4.1). Debido a los coeficientes de variación tan altos no se determinó la cinética de disolución de éste lote.

En la figura 4.3 no se observa ninguna diferencia significativa entre los dos lotes de cápsulas teniendo una liberación rápida del Ibuprofeno.

Los perfiles de disolución de los lotes de tabletas se observan en la figura 4.4 aquí nos damos cuenta que todos los lotes siguen un comportamiento similar a excepción de los lotes E y F que tienen una liberación un poco más lenta.

Para el análisis de los perfiles de los comprimidos recubiertos es necesario identificar el tipo de recubrimiento de cada lote, para ello podemos consultar la tabla 3.1. En la figura 4.5 podemos ver la diferencia entre los diferentes lotes de comprimidos recubiertos, donde se distingue que los comprimidos con recubrimiento de azúcar, presentan un tiempo de desintegración en los 4 primeros minutos y de 60 min en el lote L como un efecto del recubrimiento, en los comprimidos con recubrimiento de película no se observa este tiempo de desintegración (excepto lote K).

Para hacer una comparación entre las diferentes formas farmacéuticas se agruparon todos los lotes en la figura 4.6 y 4.7, un lote de cada laboratorio en cada figura, donde podemos observar que no hay una diferencia significativa a partir de los 10 minutos de disolución en las presentaciones de cápsula, tableta y comprimido con recubrimiento de película, habiéndose sólo diferencia con la liberación del activo de las grageas con recubrimiento de azúcar.

5.4. CINÉTICA DE DISOLUCION

En la tabla 5.2 se presentan los valores de la cinética de disolución de todos los medicamentos estudiados, calculados a partir de los perfiles de disolución. En esta tabla se puede observar que la mayoría de los lotes se ajustan mejor a una cinética de primer orden y a un mecanismo de disolución del tipo de raíz cúbica. El que los perfiles de disolución se ajusten a una cinética de primer orden nos indica que a medida que el Ibuprofeno en estado sólido va disminuyendo, aumenta la concentración de éste en la solución y en consecuencia la velocidad en que se disuelve disminuye en forma exponencial.

TABLA 5.13. Resultados del coeficiente de regresión de cada lote en los diferentes modelos de cinética de disolución.

LOTE	CINÉTICA DE DISOLUCIÓN		MECANISMO DE DISOLUCIÓN		
	ORDEN CERO	PRIMER ORDEN	RAIZ CUBICA	RAIZ CUADRADA	DOS TERCIOS
A	0.8755	0.9783	0.9624	0.9423	0.9196
B	0.9466	0.9970	0.9976	0.9902	0.9786
C	0.9084	0.9658	0.9916	0.9806	0.9619
D	0.9220	0.9461	0.9999	0.9935	0.9747
E	0.9758	0.9914	0.9977	0.9980	0.9948
F	0.9873	0.9979	0.9976	0.9962	0.9940
G	0.9337	0.9551	0.9986	0.9813	0.9969
H	0.9364	0.9916	0.9988	0.9908	0.9765
I	0.8767	0.9961	0.9868	0.9686	0.9439
J	0.9722	0.9884	0.9972	0.9932	0.9876
K	0.9870	0.9753	0.9833	0.951	0.9992
L	0.8316	0.9645	0.9025	0.8807	0.8601
M	0.9414	0.9913	0.9838	0.9763	0.9665
N	0.9859	0.9905	0.9997	0.9738	0.9989
O	0.9868	0.9885	0.9984	0.9990	0.9987

En base a la cinética de primer orden a la que se ajustaron los perfiles se determinaron las constantes de velocidad de disolución y tiempo de vida media. El tiempo medio de disolución (TMD) se calculó por el método de Yamaoka ⁽⁷¹⁾, que es válido únicamente para aquellos perfiles en los que se observa mínimo un 63.2 % del activo disuelto. Estos valores se observan en la tabla 5.3.

El TMD se calculó con la siguiente ecuación:

$$TMD = \frac{t (dAdis / dt) dt}{Adis_{\infty}}$$

Donde:

t : tiempo de muestreo

Adis : cantidad disuelta a un tiempo t

Adis ∞ : cantidad disuelta a un tiempo infinito

TABLA 5.3. Parámetros de disolución

LOTE	$T_{1/2}$ (min)	K_{dis} (min ⁻¹)	TMD (min)
A	1.26	0.55	3.58
B	1.22	0.57	5.68
C	2.57	0.27	4.96
D	0.91	0.76	3.76
E	4.33	0.16	6.34
F	5.78	0.12	8.59
G	0.66	1.05	2.55
H	1.03	0.67	2.84
I	1.73	0.40	3.36
J	6.30	0.11	3.63
K	13.86	0.05	67.74
L	-----	-----	98.68
M	1.07	0.65	7.05
N	2.23	0.31	8.93
O	1.73	0.40	5.93
P	1.73	0.40	3.89

En la tabla 5.3 se puede apreciar que la K_{dis} es inversamente proporcional al $t_{1/2}$ como lo indica la ecuación 15. Teniéndose en general una K_{dis} mayor en la presentación de cápsulas. Como se mencionó antes al aumentar la concentración de Ibuprofeno en solución la velocidad de disolución disminuye, esto se observa con el TMD, en donde se ve que el tiempo necesario para que aumente del 50 % al 63.2 % de activo disuelto es mucho mayor que el tiempo que se necesitó para llegar al 50 % de Ibuprofeno disuelto.

5.5. ANALISIS ESTADISTICO.

Para establecer si existe diferencia en la disolución en nivel (cantidad disuelta) y forma (perfil) se realizó un análisis de variancia (ANOVA) como el que propone Mauger y colaboradores⁽⁴⁴⁾. La forma es importante para saber si hay diferencias en el mecanismo de disolución. También nos puede servir para saber si hay diferencias lote a lote y marca a marca. Los datos se analizan de acuerdo a la tabla del apéndice 2.

De estos cálculos se obtiene F1 que nos permite evaluar la forma de los perfiles de disolución, F2 que estudia la concentración y F3 que determina si existe paralelismo en los diferentes perfiles respectivamente.

TABLA 5.4. Tabla de análisis de variancia para los perfiles de disolución de cápsulas

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	F EXP	F TEORICA
INTERVALOS DE TIEMPO(p)	3	4042.685	18.2810	3.01
LOTES (g)	1	10.57812		
CAPSULAS POR LOTE	8	30.68878	2.7575	5.32
LOTES POR INTERVALOS DE TIEMPO	3	5818.356		
CAPSULAS POR INTERVALOS DE TIEMPO EN CADA LOTE	24	1769.131	26.3105	3.01
TOTAL	39	11671.44		

$p = 4$

$g = 2$

$N = 10$

TABLA 5.5. Tabla de análisis de variancia para los perfiles de disolución de comprimidos con recubrimiento de azúcar

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	F EXP	F TEORICA
INTERVALOS DE TIEMPO(p)	4	19392.66	37.1651	2.61
LOTES (g)	1	91.05203		
COMPRIMIDOS POR LOTE	10	49.67039	14.66502	4.96
LOTES POR INTERVALOS DE TIEMPO	4	463.3676		
COMPRIMIDOS POR INTERVALOS DE TIEMPO EN CADA LOTE	40	4174.377	0.88802	2.61
TOTAL	59	24171.13		

$p = 5$

$g = 2$

$N = 12$

En las tablas 5.4, 5.5, 5.6 y 5.7 se tienen los análisis de variancia obtenidos en las presentaciones de cápsulas, comprimidos con cobertura de azúcar, comprimidos con cobertura de película y tabletas respectivamente.

TABLA 5.6. Tabla de análisis de variancia para los perfiles de disolución de comprimidos con cobertura de película

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	F EXP	F TEORICA
INTERVALOS DE TIEMPO(p)	4	12320	44.967	2.61
LOTES (g)	1	19.23268		
COMPRESIDOS POR LOTE	10	11.14454	17.25750	4.96
LOTES POR INTERVALOS DE TIEMPO	4	3911.349		
COMPRESIDOS POR INTERVALOS DE TIEMPO EN CADA LOTE	40	2739.986	14.27507	2.61
TOTAL	59	19002.61		

$$p = 5$$

$$g = 2$$

$$N = 12$$

TABLA 5.7. Tabla de análisis de variancia para los perfiles de disolución de tabletas

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	F EXP	F TEORICA
INTERVALOS DE TIEMPO(p)	2	23109.69	227.7346	3.15
LOTES (g)	7	5356.184		
TABLETAS POR LOTE	40	120.8427	253.2777	2.25
LOTES POR INTERVALOS DE TIEMPO	14	15636.31		
TABLETAS POR INTERVALOS DE TIEMPO EN CADA LOTE	80	4059.056	22.0187	1.84
TOTAL	143	227.7340		

$$p = 3$$

$$g = 8$$

$$N = 48$$

La tabla 5.4 (cápsulas) nos muestra para el nivel de forma (F1), que los perfiles de disolución son diferentes de forma de lote a lote, los perfiles de disolución se encuentran a las mismas concentraciones (F2) y los perfiles de disolución no son paralelos entre sí, es decir, la distancia de separación entre las curvas no es constante.

La tabla 5.5 (comprimidos con recubrimiento de azúcar), nos dice que los perfiles de disolución son diferentes de forma de lote a lote, existen diferencias significativas en la concentración y no paralelos entre sí.

La tabla 5.6 (comprimidos con recubrimiento de película), nos dice que los perfiles de disolución son diferentes de forma de lote a lote, no se encuentran a la misma concentración y no son paralelos entre sí.

La tabla 5.7 (tabletas), nos dice que los perfiles de disolución son diferentes de forma de lote a lote, no se encuentran a la misma concentración y no son paralelos entre sí.

El análisis de variancia de los perfiles de disolución nos demuestra que no es homogéneo el comportamiento de liberación del Ibuprofeno en una misma forma farmacéutica, por lo que no se realizó un análisis global.

La figura 4.8 nos proporciona el valor (para cada lote) del porcentaje liberado a los 30 minutos de disolución (especificación USP), en esta figura se observa que no hay una diferencia marcada en los diferentes lotes excepto los lotes K y L, para comprobar que no existía diferencia en estos valores se realizó un análisis de variancia a este tiempo, sin considerar los lotes que no cumplen la prueba (K y L), el resultado se observa en la tabla 5.8. (Para los cálculos ver el Apéndice 3).

TABLA 5.8. Análisis de variancia a los 30 minutos de disolución

FUENTE DE VARIACION	g. l.	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADO MEDIO	F cal	F (0.95; 13; 70)
LOTES	13	624.449	48.0345	21.5319	1.92
ERROR	70	156.160	2.2308		
TOTAL	83	780.609			

Como F cal es mayor que F_(0.95; 13, 70) se considera que la diferencia entre el porcentaje disuelto a los 30 minutos de los lotes es significativa. Para determinar cuáles eran los lotes que causan la diferencia se realizó la prueba de la Diferencia Mínima Significativa (D.M.S.) de Fisher. Esta se define como la diferencia mínima que podría existir entre dos medias de muestras significativamente diferentes. La ecuación que la define es:

$$DMS = t_{1-\alpha/2, g.l. error} \left(\frac{2 S^2_{error}}{n} \right)^{1/2}$$

$$DMS = 1.6557$$

Los valores absolutos de las diferencias entre las medias de cada lote se muestran en la tabla 5.9. Si la diferencia entre medias es menor al valor de DMS se considera "no significativa".

TABLA 5.9. Diferencia de medias

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	M	N	O	P
A	—	4.13	6.97	2.49	3.70	4.84	2.89	2.23	1.51	3.14	2.58	2.43	1.77	2.74
B	—	—	2.84	1.64	7.83	0.71	1.24	1.90	5.64	0.99	1.55	6.56	2.36	6.87
C	—	—	—	4.48	10.6	2.13	4.08	4.74	8.48	3.83	4.69	9.40	5.20	9.71
D	—	—	—	—	6.19	2.35	0.40	0.26	4.00	0.65	0.09	4.92	0.72	5.23
E	—	—	—	—	—	8.54	6.59	5.93	2.19	6.84	6.28	1.27	5.47	0.96
F	—	—	—	—	—	—	1.95	2.61	6.35	1.70	2.26	7.27	3.07	7.58
G	—	—	—	—	—	—	—	0.66	4.48	0.25	0.31	5.32	1.12	5.63
H	—	—	—	—	—	—	—	—	3.74	0.91	0.35	4.66	0.46	4.97
I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4.65	4.09	0.92	3.28	1.23
J	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.56	5.57	1.37	5.88
M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5.01	0.81	5.32
N	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4.20	0.31
O	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4.51
P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Los recuadros oscuros indican los lotes que no son significativamente diferentes.

En la tabla 5.9 se observa que los lotes A (cápsula), C, I, E, (tabletas) y N, P (comprimidos con recubrimiento de azúcar y película respectivamente) son significativamente diferentes a los demás lotes. El resto de los lotes no tienen diferencias significativas en su valor de porcentaje disuelto a los 30 minutos.

6.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 6.1.- La calidad de los productos del estudio es la adecuada de acuerdo con las especificaciones, excepto lote K y L.
- 6.2.- La desintegración es limitante para la disolución de los productos estudiados
- 6.3.- El método utilizado para la cuantificación del Ibuprofeno es adecuado.
- 6.4.- Existen diferencias significativas en:
- La forma y paralelismo, en la presentación de cápsulas, mientras que no existe diferencia en la concentración.
 - La forma y concentración, en los comprimidos con recubrimiento de azúcar, mientras que no existe diferencia en el paralelismo.
 - La forma, concentración y paralelismo, en las presentaciones de comprimidos con recubrimiento de película y tabletas.
- 6.5.- A un nivel de confianza del 95% existe diferencia significativa en el porcentaje liberado a los 30 minutos especificados por la USP para las tres formas farmacéuticas.
- 6.6.- La cinética de disolución a la que se ajustaron los perfiles en las diferentes formas farmacéuticas fue una cinética de primer orden.
- 6.7.- Los perfiles siguen un mecanismo de disolución como lo proponen Hixson y Crowell.
- 6.8.- Se demostró que la forma del perfil de disolución del Ibuprofeno y el valor del porcentaje liberado a los 30 minutos, es independiente de la forma farmacéutica.

APENDICES

APENDICE 1 ⁽⁶⁵⁾

1. LINEALIDAD

1.1. Calcular el valor de la pendiente (m) y el valor de la ordenada al origen (b), con las siguientes ecuaciones:

$$m = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$b = \frac{\sum y - m \sum x}{n}$$

1.2. Construcción de la tabla del análisis de varianza. (ANOVA)

1.2.1. Calcular la suma de cuadrados de regresión (SCr) y la suma de cuadrados del error (SCer) con las siguientes ecuaciones:

$$SCr = m \sum xy + b (\sum y)^2 / n$$

$$SCer = \sum y^2 - m (\sum xy) - b (\sum y)^2$$

1.2.2. Calcular la suma de cuadrados del error puro (SCep) y la suma de cuadrados de la falta de ajuste (SCfa) con las siguientes ecuaciones:

$$SCep = \sum y_i^2 - [\sum y_i^2 / r]$$

r = número de replicas

$$SCfa = SCer - SCep$$

1.2.3. Tabla de ANOVA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F EXP.
REGRESION	1	SCr	SCr	Fr = $\frac{MCr}{MCer}$
ERROR DE REGRESION	n-2	SCer	$\frac{SCer}{gler}$	
FALTA DE AJUSTE	(n-2) - t (r-1)	SCfa	$\frac{SCfa}{gfa}$	Ffa = $\frac{MCfa}{MCep}$
ERROR PURO	t (R-1)	SCep	$\frac{SCep}{glep}$	

1.2.4. Determinar en la tabla de distribución de F los valores para

$$Fr \text{ (gfr, gler: 0.01)}$$

$$Ffa \text{ (gfa, glep: 0.05)}$$

1.3. Calcular el coeficiente de determinación (r^2) y correlación (r) por medio de las siguientes ecuaciones:

$$r^2 = \frac{[n \sum (Sxy) - (\sum Sx) (\sum Sy)]^2}{[n(\sum Sx^2) - (\sum Sx)^2][n(\sum Sy^2) - (\sum Sy)^2]}$$

$$r = (r^2)^{1/2}$$

Donde S es la desviación estándar.

$$S = [\sum (X - \bar{X})^2 / (n - 1)]^{1/2}$$

1.4. Calcular t experimental para la prueba de hipótesis de la ordenada al origen $\beta = 0$

$$t_{exp} = \frac{b - \beta}{S_{yx} [\sum x_i^2 / n - \sum (x_i - \bar{X})^2]^{1/2}}$$

Determinar en la tabla t de student el valor para t $(\alpha=2; 0.975)$

1.5. Criterio de aceptación para la linealidad del sistema:

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

$$C.V. \leq 1.5\%$$

$F_r \geq F_{(gr, gl, 0.01)}$ se acepta hipótesis nula

Ho: Existe una relación altamente significativa entre la concentración y la propiedad medida

Ha: No existe una relación altamente significativa entre la concentración y la propiedad medida

$F_{fa} \geq F_{(gr, gl; 0.05)}$ se acepta hipótesis nula

Ho: Existe falta de ajuste en la relación simple concentración y propiedad medida.

Ha: No existe falta de ajuste en la relación simple concentración y propiedad medida

$t_{exp} \leq t_{(0.975, n-2)}$ se acepta hipótesis nula

Ho: $b = 0$

Ha: $b \neq 0$

2. PRECISION DEL SISTEMA

2.1. Calcular la desviación estándar de la absorbancia

$$\sigma = \left[\frac{n(Sy2) - (Sy)2}{(n)(n-1)} \right]^{1/2}$$

2.2. Calcular el C.V. con la siguiente ecuación:

$$C.V. = \frac{\sigma}{X} (100)$$

2.3. Criterio de aceptación:

$$C.V. \leq 1.5 \%$$

APENDICE 2 ⁽⁵⁰⁾

Tabla de Análisis de Varianza para los perfiles de disolución.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	PRUEBA DE F
INTERVALOS DE TIEMPO (p)	p - 1	$Q_1 = N \sum_{j=1}^p (\bar{X}_{.j} - \bar{X}_{...})^2$	$F 1 = (N - g) \frac{Q_1}{Q_5}$
LOTES (g)	g - 1	$Q_2 = p \sum_{k=1}^g n_k (\bar{X}_{.k} - \bar{X}_{...})^2$	
TABLETAS POR LOTE	N - g	$Q_3 = p \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^k (\bar{X}_{ik} - \bar{X}_{.k})^2$	$F 2 = \frac{(N - g) Q_2}{(g - 1) Q_3}$
LOTES POR INTERVALOS DE TIEMPO	$(p - 1)(g - 1)$	$Q_4 = \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^p n_k (\bar{X}_{.ik} - \bar{X}_{.i} - \bar{X}_{.k} + \bar{X}_{...})^2$	
LOTES POR INTERVALOS DE TIEMPO EN CADA LOTE	$(p - 1)(N - g)$	$Q_5 = \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^p (X_{ijk} - \bar{X}_{.ik} - \bar{X}_{ijk} - \bar{X}_{.k})^2$	$F 3 = \frac{(N - g) Q_4}{(g - 1) Q_5}$
TOTAL	Np - 1	$Q_6 = \sum_K \sum_i \sum_j (X_{ijk} - \bar{X}_{...})^2$	

APENDICE 3

Tabla de Análisis de Varianza para un tiempo de disolución de 30 minutos

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{teórica}
LABORATORIOS	K - 1	$\sum_{j=1}^K X_{.j}^2 - \frac{X_{..}^2}{N}$	$\frac{SC \text{ trat}}{K - 1}$	
ERROR	N - K	$\sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} X_{ij}^2 - \sum_{j=1}^K \frac{X_{.j}^2}{n_j}$	$\frac{SC \text{ error}}{N - K}$	$\frac{CM \text{ trat.}}{CM \text{ error}}$
TOTAL	N - 1	$\sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} X_{ij}^2 - \frac{X_{..}^2}{N}$	-----	

F teórica :

$$F_{(1-\alpha; K-1, N-K)}$$

11.
BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- A. Morrison and J.A. Campbell, *J. Pharm. Sci.*, 54, 1. 1965.
- 2.- E. L. Parrott, D. L. Wurster, and Higuchi, *J. Am. Pharm. Ass. Sciences Ed.*, 44, 269 1955.
- 3.- K.C A. Lees, *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 143. 1963.
- 4.- J.A. Hersey, *Manuf. Chem. Aerosol News*, 32, feb. 1969.
- 5.- A. Ferrari and A. Khoury, *Ann N. Y. Academic Sciences*, 153, 660 . 1968.
- 6.- G. Levy, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1039. 1963.
- 7.- G. Levy and B. A. Haves, *N. Engl. J. Med.*, 262, 1053. 1960.
- 8.- H. MacDonald, F. Pisano, et. al., *Drug Inf. Bull.* 3, 76. 1969.
- 9.- J. Poole, *Drug Inf. Bull.*, 8, Jan/June 1969.
- 10.- L. C. Schroeter and J. G. Wagner, *J. Pharm. Sci.* 51, 957. 1962.
- 11.- M. Gibaldi and H. Wenraub, *J. Pharm. Sci.* 59, 725. 1970.
- 12.- A. Dakkuri and A.C. Shah, *Pharm. Technol.*, 6, 67. 1982.
- 13.- L. Z. Benet. Biopharmaceutics as a basis for the design of drug products. In *Drug Design*. Vol. 4. E. J. Ariens Ed. Academic Press, New York, 1973. Pág. 1-35.
- 14.- W. Poole, *Drug Inf. Bull.* 3, 8. 1969.
- 15.- Román, Fernando y Garzón, Alfredo. *Disolución (Revisión Bibliográfica)*. Primera Parte. *Rev. Soc. Quím. Méx.* 3 (25) 447-453. 1981.
- 16.- Lathia C.D. and Banakar. *Advances in Dissolution Technology: Design, Pros and Cons*. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12 (7) 71-105. 1986.
- 17.- Romero, A.J.; Grady, L. T. and Rhodes, C. T. *Dissolution Testing of Ibuprofen Tablets*. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14 (11) 1549-1586. 1988.
- 18.- Rodríguez, Carlos M. Conferencia: *Avances en Disolución Automática*. VANKEL Latinoamerica. Expofarma 1995.
- 19.- Kreyszig, Erwin. *Introducción a la Estadística Matemática. Principios y Métodos*. Editorial Limusa. México. 1979. Pág. 291-311.
- 20.- A.T.M. Serajuddin and M. Rosoff. *PH-Solubility Profile of Papaverine Hydrochloride and its Relationship to the Dissolution Rate of Sustained-Release Pellets*. *J. Pharm. Sci.* 9 (73) 1203 - 1208. 1984.
- 21.- A.T.M. serajuddin and C. I. Jarawski, *J. Effect of Diffusion Layer pH and Solubility on the Dissolution Rate of Pharmaceutical Acids and their Sodium Salts II: Salicylic Acid, Theophylline and Benzoic Acid*. *Pharm. Sciences*. 2 (74) 148. 1985
- 22.- Fini- A; Zecchi-V; Tartarani-A. *Dissolution Profiles of NSAID carboxylic Acids and Their Salts with Different Counter Ions*. *Pharm. Acta Helv.* 60; 58 - 62. 1985.
- 23.- Fini-A. et. al. *Solubility-dissolution Relationship for Ibuprofen, Fenbufen and Their Sodium Salts in Acid Medium*. *Pharm. Acta Helv.* 59; 106 - 108. 1984.
- 24.- Kislalioglu, M. S.; et. al. *Physical Characterization and Dissolution Properties of Ibuprofen: Eudragit Coprecipitates*. *J. Pharm. Sci.* 80 (8) 799-804. 1991.

- 25.- Smith-A; Lampard-JF; et. al. Filling of Molten into Hard Gelatin Capsules. *Int. J. Pharm.* 59: 115 - 119. 1990.
- 26.- Millar-FC; Corrigan-OI. Dissolution Mechanism of Ibuprofen-casein compacts. *Int. J. Pharm.* 92: 97 - 104. 1993
- 27.- Kanig J. L. and Rudnis E. M.. The Mechanisms of Disintegrant Action. *Pharm. Technol.* 8 (4), 50 - 61. 1984.
- 28.- Labhasetwar; Deshmukh, S. V. and Dorle, A. K. Studies on Some Crystalline Forms of Ibuprofen. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (6) 631-641. 1993.
- 29.- Romero, A. J. and Rhodes, C. T. Approaches to Stereospecific Preformulation of Ibuprofen. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17 (5) 777-792. 1991.
- 30.- Tuladhar M. D., Carless J. E., and Summers M. P. The Effects of Polymorphism, Particle Size and Compression Pressure on the Dissolution Rate of Phenylbutazone Tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 5 (35) 269 - 271. 1983.
- 31.- Udupa-N. Effect of Crystallinity and Solubilizing Agents on Absorption and Excretion Patterns of Ibuprofen. *East-Pharm.* 30: 137 - 140. 1987.
- 32.- Veda H. Nambu N., and Nagai T. Dissolution Behavior of Chlorpropamide Polymorphs. *Chem. Pharm. Bull.* 1 (32) 244 - 255. 1984.
- 33.- Hannula-Am; Marvola-M; Jons-M. Release of Ibuprofen from Hard Gelatin Capsule Formulations: Effect of Modern Disintegrants. *Acta-Pharm-Fenn.* 98: 189-196, 3. 1989.
- 34.- Hannula-Am; Marvola-M; Aho-E. Release of Ibuprofen from Hard Gelatin Capsule Formulations: Effect of Sodium Bicarbonate as a Disintegrant. *Acta-Pharm-Fenn.* 98: 131 - 134, 2. 1989.
- 35.- Hannula-Am; Marvola-M; Kopra-T. Release of Ibuprofen from Hard Gelatin Capsule Formulations: Effect of Various Additives and Filling Method. . *Acta-Pharm-Fenn.* 98: 11 - 20. 1989.
- 36.- Healy-AM; Corrigan-OI. Predicting the Dissolution Rate of Ibuprofen-acidic excipient Compressed mixtures in reactive media. *Int. J. Pharm.* 84: 167 - 173. 1992.
- 37.- Veski-P; Marvola-M. Design and Use of Equipment for Simulation of Plug Formation in Hard Gelatin Capsule Filling Machines. *Acta-Pharm-Fenn.* 100: 19 - 25, 1, 1991.
- 38.- Cid Cárcamo, Edison. Cinética de Disolución de Medicamentos. Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Estados Unidos de América, 1981. Pág. 1-31, 45-60.
- 39.- Aiache, J. M.; Devissaguet, J. Ph.; Guyot-Hermann, A. M. Biofarmacia. Editorial El Manual Moderno. México, 1983. Pág. 163 - 175.
- 40.- Banakar, Umesh V. Pharmaceutical Dissolution Testing. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Volumen 49. Marcel Dekker, Inc., 1992. Pág. 437.
- 41.- Anderson, Robert L. Practical Statistics for Analytical Chemists. Library of Congress Cataloging- in- Publication Data. USA. 1987. Pág.122 -179.
- 42.- Román, Fernando y Garzón, Alfredo. Disolución (Revisión Bibliográfica). Segunda Parte. *Rev. Soc. Quím. Méx.* 2 (26) 73-78. 1982.

- 43.- Román, Fernando y Garzón, Alfredo. Disolución (Revisión Bibliográfica). Tercera Parte. *Rev. Soc. Quím. Méx.* 5 (26) 228-295. 1982.
- 44.- AHFS Drug. Information American Hospital Formulary Service. American Society of Hospital Pharmacist. U.S.A., 1992. Pág. 1078 -1079.
- 45.- Clarke's. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body fluids, and Postmortemmaterial. 2a. edición. The Pharmaceutical Press. Estados Unidos. 1986. Pág. 677-678.
- 46.- The Pharmaceutical Codex. 11a. edición. The Pharmaceutical Press. London, 1979. Pág. 436.
- 47.- USP XXIII. Estados Unidos de América. 1995. Pág. 785 - 786.
- 48.- Box George. Estadística para Investigadores. Editorial Reverté. España. 1988. Pág. 109-120.
- 49.- Ibrahim, S.A. et. Al. Formulation, Release Characteristics and Evaluation of Ibuprofen suppositories. *Int. J. of Pharmaceutics.* 61, 1 - 7. 1990.
- 50.- Mauger, John W., Chilko, Daniel and Howard Stephen. On the Analysis of Dissolution Data. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12 (7) 969-992. 1986.
- 51.- Saano, V. et. al. Pharmacokinetics of two 200 mg Ibuprofen Film-coated Tablets and an Effervescent Tablet. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18 (4) 491-497. 1992.
- 52.- Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8a. edición. Editorial Médica Panamericana. México, 1991.
- 53.- Imai, Teruko. Et. Al. Rapidly Absorbed Solid Oral Formulations of Ibuprofen Using Water-soluble Gelatin. *J. Pharm. Pharmacol.* 13 (42) 615 -619. 1990.
- 54.- Martindale. The ExtraPharmacopoeia. 29 a. edición. The Pharmaceutical Press. 1989. Pág. 20 - 21.
- 55.- Vidgren-M; Saano-V; Paronen-P; et. al. In vitro Dissolution and Pharmacokinetic Evaluation of Two Film-coated and an Effervescent Tablet of Ibuprofen. *Acta-Pharm-Fenn.* 100: 275 - 280, 4, 1991.
- 56.- Stead-JA, et. al. Ibuprofen Tablets: Dissolution and Bioavailability Studies. *Int. J. Pharm.* 14; 59 - 72. 1983.
- 57.- Dash-BH; et. al. Ibuprofen Tablets: Dissolution Versus Bioavailability. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14 (11) 1549 - 1586. 1988.
- 58.- Akhter-SA; Barry-BW. Absorption Through Human Skin of Ibuprofen and Flurbiprofen; Effect of Dose Variation, Deposited Drug Films, Occlusion and the Penetration Enhancer N-methyl-2-pyrrolidone. *J. Pharm. and Pharmacol.* 37: 27 - 37. 1985.
- 59.- Banker, Gilbert S. and Rhodes, Christopher T. Modern Pharmaceutics. Volumen 40. 2. edición. Editorial Marcel Dekker Drugs and the Pharmaceuticals Sciences. New York . 1990. Pág. 152.
- 60.- Ali-A; Sharma-SN. Sustained Release from two Layered Tablets of Ibuprofen. *Indian-Drugs.* 30. 183-187. 1993.
- 61.- Suzanne, Loebl; et. al. Manual de Farmacología. Tomo 2. Editorial Limusa. México, 1991. Pág. 451.

-
- 62.- Remington, Anderson. Remington Pharmaceutical Sciences. Co. 17 edición. Mack Publish. Argentina, 1990. Pág. 2179 - 2222.
- 63.- Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6a. edición. México. 1994.
- 64.- Hanson William A. Handbook of Dissolution Testing. 2a. edición. Aster Publishing Corporation. 2 -26. 1982. Pág. 32-58.
- 65.- Yamaoka, K., et. Al. New Method for the Evaluation of in vitro Dissolution time and Desintegration Time. *Chem. Pharm Bull.* 30, 1088-1089 1982.
- 66.- Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación. Colegio Nacional de QFB. AC. Requisitos Mínimos para la Validación de Métodos Analíticos. México, 1986. Pág. 6-67.