



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO COMPARATIVO DE PERFILES DE
DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS CONTENIENDO
KETOROLACO, EN MEDIOS BIORRELEVANTES**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A:
SOCORRO LIZZETTE LÓPEZ GARCÍA**



MÉXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente: QFB. Alfredo Garzón Serra
Vocal: Dra. Helgi Jung Cook
Secretario: MC. Lauro Misael Rivero Ramírez
1er. Suplente: MC. Luis Jesús García Aguirre
2ndo. Suplente: MC. Ma. de Lourdes Mayet Cruz

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 112 y 113, Departamento de Farmacia, Conjunto E, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Asesor del tema:

Dra. Helgi Jung Cook

Supervisor Técnico:

M. en C. María de Lourdes Mayet Cruz

Sustentante:

Socorro Lizzette López García

“Porque Jehová da la sabiduría

Y de su boca viene el conocimiento y la inteligencia.

El provee de sana sabiduría a los rectos;

Es escudo a los que caminan rectamente”

Proverbios 2:6-7

“Porque como descende de los cielos la lluvia y la nieve,

y no vuelve allá,

sino que riega la tierra, y la hace germinar y producir,

y da semilla al que siembra,

y pan al que come,

así será mi palabra que sale de mi boca;

no volverá a mi vacía,

sino que hará lo que yo quiero,

y será prosperada en aquello para que la envíe”

Isaías 55:10-11

AGRADECIMIENTOS

**Al que es, Al que era y Al que ha de venir
Al Alfa y Omega
Al Principio y Fin
A mi Dios, a mi Salvador, Maestro y Pastor.**

Señor gracias por ser el fundamento de mi vivir.
Gracias por que para mí no habrá mayor felicidad que el haberte conocido
y aún más, por saber que yo soy conocida por Ti.
Gracias porque eres el Origen que hizo posible esta tesis.

Gracias Dios por mi familia

Gracias a ti Mamá, Paula García, que me sostuviste en tu esfuerzo y duro trabajo.
Gracias a ti Papá, Feliciano López, por tus palabras de ánimo continuo.
Gracias Robin y Miguel por su apoyo para que yo siguiera estudiando.
Gracias tía Fany por su amor y apoyo espiritual.

Gracias Dios por mi familia espiritual.

Muchas gracias a usted, M. Esther Hong, por su amor hacia los mexicanos.
Gracias especialmente porque por medio de usted yo pude conocer el regalo más
grande de Dios para mí:

JESUCRISTO

Muchas gracias a usted, M. Sara Hwang, porque prefirió servir a otros, buscar el
beneficio de otros, antes que buscar su propio beneficio, y así yo pudiera avanzar.
Gracias por preferir ser sierva, en vez de señora.

Gracias por su espíritu de dar y dar. Dios bendiga con gran abundancia su vida.
Gracias M. David Hong y M. Abraham Hwang. Gracias UBF porque haciendo la
labor más admirable, tu espíritu es lleno de amor, humildad, sacrificio y gracia de
Cristo.

Gracias Señor por mis profesores

Gracias Dra. Helgi Jung por aceptarme para realizar la tesis bajo su asesoría y por
su fina atención durante la redacción de la misma.

Gracias Maestra Lourdes Mayet por su paciencia y su ayuda constante.
Gracias Profesor Alfredo Garzón y Misael Rivero por su amable colaboración
en la revisión de la tesis.

Gracias Laboratorios GRIN por su apoyo en la realización de este trabajo.
Gracias UNAM, por tu basta accesibilidad para crecer a los profesionistas.

**Gracias mi Dios porque aunque esta tesis lleva mi nombre,
en realidad no es por mi, ni para mi, sino por Ti y para Ti.**

Padre mío, utilízala en tu plan de Salvación

“Porque:

Toda carne es como hierba,

Y toda la gloria del hombre como flor de la hierba.

La hierba se seca y la flor se cae;

Más la palabra del Señor permanece para siempre ”

I Pe 1:24,25

Buscadme y viviréis...

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	iv
ÍNDICE DE FIGURAS	v
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	vi
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	4
3. GENERALIDADES	6
3.1. Disolución	7
3.1.1. Ley de Fick	8
3.1.2. Condiciones sink	9
3.2. Absorción del principio activo en el organismo	10
3.2.1. Factores que influyen en la absorción del principio activo	11
3.3. Estudios de disolución	14
3.3.1. Aplicaciones de los estudios de disolución	15
3.3.2. Modelos para comparar los perfiles de disolución	16
3.3.3. Aparatos de disolución	19
3.3.4. Efecto de parámetros de prueba sobre la velocidad de disolución	20
3.3.5. Medio de disolución	21
3.4. Validación	22
3.4.1. Definición de parámetros analíticos	22
3.5. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico	23
3.5.1. Aplicaciones del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico	24
3.6. Bioexención	25
3.6.1. Criterios de la FDA para la bioexención de acuerdo al SCB	25
3.6.2. Criterios de la OMS para la bioexención de acuerdo al SCB	27
3.7. Monografía del ketorolaco trometamina	30
3.7.1. Propiedades fisicoquímicas	30
3.7.2. Farmacología	31
3.7.3. Farmacocinética	32
3.7.4. Indicaciones terapéuticas	33
3.7.5. Contraindicaciones	34
3.8. Presentaciones comerciales	35

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL	36
4.1. Productos estudiados	37
4.2. Sustancias, reactivos, material y equipo	37
4.2.1. Sustancias de referencia	37
4.2.2. Reactivos	37
4.2.3. Instrumental	38
4.2.4. Equipo	38
4.3. Prueba de control de calidad	39
4.3.1. Valoración	39
4.3.1.1. Preparación de las soluciones	39
4.3.1.2. Procedimiento	40
4.3.1.3. Condiciones cromatográficas	40
4.3.1.4. Cálculo del % de ketorolaco en cada tableta	41
4.4. Estudio del perfil de disolución de los productos conteniendo ketorolaco	42
4.4.1. Preparación de los medios de disolución	42
4.4.1.1. Solución de HCl, pH=1.2	42
4.4.1.2. Solución amortiguadora de acetatos, pH=4.5	42
4.4.1.3. Solución amortiguadora de fosfatos, pH=6.8	42
4.4.2. Revalidación del sistema analítico para la cuantificación de ketorolaco trometamina en los medios de disolución	43
4.4.2.1. Preparación de la curva de calibración en sol. de HCl, pH=1.2	43
4.4.2.2. Preparación de la curva de calibración en SA de acetatos, pH=4.5 y SA de fosfatos, pH=6.8	44
4.4.2.3. Parámetros de validación del sistema	45
4.4.2.3.1. Linealidad del sistema	45
4.4.2.3.2. Precisión del sistema	46
4.4.3. Revalidación del método analítico para la cuantificación de ketorolaco trometamina en los medios de disolución	47
4.4.3.1. Preparación de las curvas de calibración	47
4.4.3.2. Parámetros de validación del método	47
4.4.3.2.1. Linealidad del método	48
4.4.3.2.2. Exactitud del método	48
4.4.3.2.3. Precisión del método	49
4.4.3.2.3.1. Repetibilidad	49
4.4.3.2.3.2. Reproducibilidad	49
4.4.3.2.4. Selectividad del método	50
4.4.4. Evaluación de perfiles de disolución	51
4.4.4.1. Condiciones de la disolución	51
4.4.4.2. Procedimiento	52
4.4.4.3. Cálculos para el % disuelto de ketorolaco trometamina	53

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	54
5.1. Control de calidad	55
5.2. Revalidación del sistema analítico para la cuantificación de ketorolaco trometamina en diferentes medios de disolución	56
5.2.1. Linealidad y precisión del sistema	56
5.3. Revalidación del método analítico para la cuantificación de ketorolaco trometamina en diferentes medios de disolución	58
5.3.1. Linealidad, exactitud y precisión del método	58
5.3.2. Selectividad del método	63
5.4. Estudios de perfiles de disolución	68
5.4.1. Perfil de disolución de ketorolaco en HCl, pH=1.2 a 75rpm	68
5.4.2. Perfil de disolución de ketorolaco en SA de acetatos, pH=4.5 a 75rpm	69
5.4.3. Perfil de disolución de ketorolaco en SA de fosfatos, pH=6.8 a 75rpm	70
5.5. Análisis comparativo de estudios de disolución utilizando 50 y 75rpm	72
5.5.1. Perfil de disolución de Best en HCl, pH=1.2 a 50 y 75rpm	73
5.5.2. Perfil de disolución de Best en SA de acetatos, pH=4.5 a 50 y 75rpm	74
5.5.3. Perfil de disolución de Best en SA de fosfatos, pH=6.8 a 50 y 75rpm	75
5.6. Estudio de bioequivalencia	77
6. CONCLUSIONES	80
7. BIBLIOGRAFÍA	82
8. APÉNDICE	85

INDICE DE TABLAS

	Página
1. Condiciones del tracto gastrointestinal en adultos sanos.	12
2. Factores que aceleran/retardan el vaciamiento gástrico	13
3. Valores de k_{dis} predictivos de la disolución del principio activo	14
4. Modelos matemáticos dependientes	18
5. Clasificación Biofarmacéutica de los fármacos	23
6. Estudios de fármacos de acuerdo a su clasificación biofarmacéutica	29
7. Productos estudiados	37
8. Curva de calibración de ketorolaco trometamina en solución de HCl, pH=1.2	43
9. Curva de calibración de ketorolaco trometamina en SA de acetatos, pH=4.5 y SA de fosfatos, pH=6.8	44
10. Metodología empleada para la realización de los perfiles de disolución	51
11. El % de ketorolaco en los productos de estudio	55
12. Revalidación del sistema para cuantificar ketorolaco en solución de HCl	56
13. Revalidación del sistema para cuantificar ketorolaco en SA de acetatos	57
14. Revalidación del sistema para cuantificar ketorolaco en SA de fosfatos	57
15. Linealidad del método para Dobelor en solución de HCl, pH=1.2	58
16. Linealidad del método para Dobelor en solución de HCl, pH=1.2	59
17. Linealidad del método para Dobelor en SA de acetatos, pH=4.5	59
18. Linealidad del método para Dobelor en SA de acetatos, pH=4.5	60
19. Linealidad del método para Dobelor en SA de fosfatos, pH=6.8	60
20. Linealidad del método para Dobelor en SA de fosfatos, pH=6.8	61
21. Precisión y exactitud del método para Dobelor en solución de HCl, pH=1.2	62
22. Precisión y exactitud del método para Dobelor en SA de acetatos, pH=4.5	62
23. Precisión y exactitud del método para Dobelor en SA de fosfatos, pH=6.8	62
24. Longitud de onda de máxima absorbancia del estándar de ketorolaco y Dobelor	65
25. Valores promedio de las curvas de calibración del estándar de ketorolaco y Dobelor	66
26. % Disuelto de ketorolaco en los productos de estudio en solución de HCl, pH=1.2	68
27. % Disuelto de ketorolaco en los productos de estudio en SA acetatos, pH=4.5	69
28. % Disuelto de ketorolaco en los productos de estudio en SA fosfatos, pH=6.8	70
29. % Disuelto de ketorolaco en BEST a 75rpm y 50rpm en solución de HCl, pH=1.2	73
30. % Disuelto de ketorolaco en BEST a 75rpm y 50rpm en SA acetatos, pH=4.5	74
31. % Disuelto de ketorolaco en BEST a 75rpm y 50rpm en SA fosfatos, pH=6.8	75
32. Concentración plasmática de los productos de estudio	77
33. Parámetros farmacocinéticos	78
34. Análisis estadístico	79

INDICE DE FIGURAS

	Página
1. Descripción esquemática de la disolución de un fármaco	7
2. Procesos fisicoquímicos en la liberación del principio activo	10
3. Procesos involucrados en la disolución del principio activo de la forma farmacéutica sólida	11
4. Curva de disolución y procesos involucrados	15
5. Espectro de absorción de la solución de 2µg/mL de ketorolaco en pH=1.2	63
6. Espectro de absorción de la solución de 18µg/mL de ketorolaco en pH=1.2	63
7. Espectro de absorción de la solución de 2µg/mL de ketorolaco en pH=4.5	64
8. Espectro de absorción de la solución de 18µg/mL de ketorolaco en pH=4.5	64
9. Espectro de absorción de la solución de 2µg/mL de ketorolaco en pH=6.8	64
10. Espectro de absorción de la solución de 18µg/mL de ketorolaco en pH=6.8	65
11. Selectividad del método para la cuantificación de ketorolaco a pH=1.2	67
12. Selectividad del método para la cuantificación de ketorolaco a pH=4.5	67
13. Selectividad del método para la cuantificación de ketorolaco a pH=6.8	67
14. Perfil de disolución de los productos de estudio en pH=1.2	68
15. Perfil de disolución de los productos de estudio en pH=4.5	69
16. Perfil de disolución de los productos de estudio en pH=6.8	70
17. Comparación de los perfiles de disolución a 75 y 50rpm en pH=1.2	73
18. Comparación de los perfiles de disolución a 75 y 50rpm en pH=4.5	74
19. Comparación de los perfiles de disolución a 75 y 50rpm en pH=6.8	75
20. Curvas de concentración plasmática vs. tiempo de ketorolaco	78

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

%DEA	% Desviación estándar relativa
b	Intercepto
BD	Biodisponibilidad
BE	Bioequivalencia/Bioequivalente
C _{máx}	Concentración máxima
CV	Coeficiente de variación
CV _{FR}	Coeficiente de variación del factor de respuesta
DE	Desviación estándar
ERDR	Error relativo debido a la regresión
FDA	Food and Drug Administration
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FSOLI	Formulaciones sólidas orales de liberación inmediata
g	Gramos
GI	Genérico intercambiable
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
IV/IV	In vivo/In vitro
$\lambda_{máx}$	Longitud de onda de máxima absorbancia
m	Pendiente de la recta
mg	Miligramos
mL	Mililitros
μ L	Microlitros
μ g	Microgramos
min	Minutos
M	Molar
n	Número de muestras
N	Normalidad
NaOH	Hidróxido de sodio
OMS	Organización Mundial de la Salud
pK _a	Logaritmo negativo de la constante de disociación ácida
r	Coeficiente de correlación
r ²	Coeficiente de regresión
rpm	Revoluciones por minuto
SA	Solución amortiguadora
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico
USP	Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica

1. INTRODUCCIÓN

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) introducido en 1995 por G. L. Amidon y colaboradores, que aplica a formulaciones sólidas orales de liberación inmediata (FSOLI), clasifica a los fármacos en cuatro clases de acuerdo a sus propiedades de solubilidad y permeabilidad:

- Clase I. Fármacos de alta solubilidad-alta permeabilidad
- Clase II. Fármacos de baja solubilidad-alta permeabilidad
- Clase III. Fármacos de alta solubilidad-baja permeabilidad
- Clase IV. Fármacos de baja solubilidad-baja permeabilidad ⁽¹⁾

Con base en este sistema, la FDA emitió una guía denominada: “Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System”, que establece la bioexención de formas farmacéuticas cuyos principios activos se encuentren en la Clase I, llevando a cabo una prueba *in vitro*, como sustituto de una prueba *in vivo* y de esta manera reducir los costos procedentes de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.⁽²⁾

El ketorolaco es un analgésico utilizado para el alivio del dolor a corto plazo tal como el dolor postoperatorio, la migraña, el dolor dental, entre otros ⁽²²⁾

De acuerdo al SCB, el ketorolaco se encuentra en la clase I ^(6,9), por lo que puede ser candidato a la bioexención.

En un estudio anterior⁽⁹⁾ se llevó a cabo la evaluación de perfiles de disolución de productos conteniendo ketorolaco en tres medios de disolución: solución de HCl, pH=1.2, solución amortiguadora de acetatos, pH=4.5 y solución amortiguadora de fosfatos, pH=6.8, utilizando el aparato II de la USP a una velocidad de agitación de 50rpm. En el se encontró que en el medio de HCl de pH=1.2, la disolución del fármaco fue baja por lo que no fue posible determinar si el perfil de disolución en los tres pH's es representativo de lo que sucede *in vivo*.

En el presente trabajo se evaluaron los perfiles de disolución de productos conteniendo ketorolaco trometamina en los mismos medios de disolución, utilizando el aparato II de la USP a una velocidad de agitación de 75rpm como lo sugiere la OMS. Los resultados fueron comparados con los obtenidos de un estudio previo de bioequivalencia realizado en el Centro Analítico para Estudios Biofarmacéuticos (CAEBIO).

2. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar si es posible la bioexención de formas farmacéuticas orales de liberación inmediata conteniendo ketorolaco como principio activo.

Objetivos específicos:

- Revalidar el método analítico para la cuantificación de ketorolaco trometamina en los pH's fisiológicos de 1.2, 4.5 y 6.8
- Evaluar y comparar el perfil de disolución de productos comerciales conteniendo 10mg de ketorolaco trometamina, en los pH's fisiológicos de 1.2, 4.5 y 6.8
- Comparar los resultados de la prueba de disolución con los obtenidos en la prueba de bioequivalencia.

3. GENERALIDADES

3.1 DISOLUCIÓN ⁽⁸⁾

El término *disolución* se define como el proceso en el que una sustancia sólida interacciona con el disolvente para dar una solución.

En 1897 Arthur A. Noyes y Willis R. Whitney estudiaron en términos cuantitativos la velocidad a la cual un sólido se disuelve en un disolvente y publicaron la teoría de la velocidad de disolución en su artículo: "*The rate of solution of solid substances in their own solution*".

Ellos determinaron que la velocidad de disolución está controlada por una capa fina de solución saturada (capa estacionaria) que se forma instantáneamente alrededor de una partícula sólida. De esta manera, el principio activo disuelto en la capa estacionaria se difunde al medio de disolución de una región de alta concentración a una región de baja concentración (Figura 1).

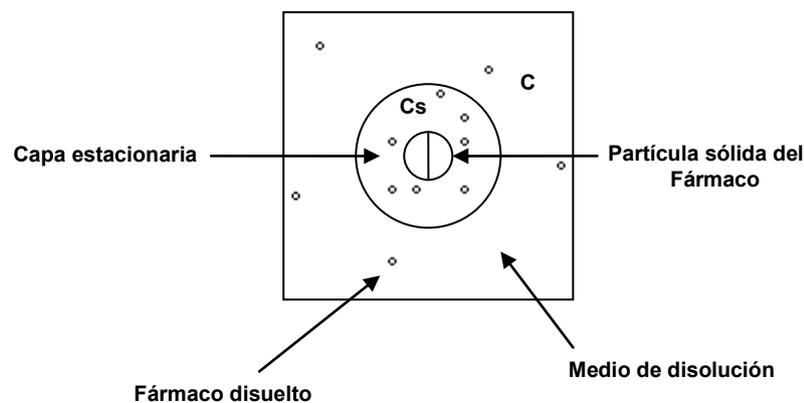


Figura 1. Descripción esquemática de la disolución de un fármaco:

Con base en esta propuesta, se establece que la ecuación que describe la velocidad de disolución de una sustancia en un disolvente es la siguiente:

$$dC/dt = -k A (C_s - C)$$

Donde:

dC/dt = Velocidad de disolución

A = Área superficial del fármaco expuesto al medio de disolución (constante)

C_s = Concentración de saturación (solubilidad)

C = Concentración del fármaco en el medio a tiempo t

K = Constante de disolución

En 1904 Nernst y Brunner modifican la ecuación de Noyes-Whitney tomando en cuenta la ley de difusión de Fick. Ellos proponen la relación entre la constante de la velocidad de disolución y el coeficiente de difusión.

3.1.1 LEY DE FICK

La cantidad de sustancia que pasa por unidad de tiempo a través de la superficie de disolución está representada por la siguiente ecuación:

$$dC/dt = D (dC/dx)$$

Donde:

dC/dx = Gradiente de concentración

D = Coeficiente de difusión; $D = kT/6\pi\eta r$

Donde:

T = Temperatura

η = Viscosidad

r = Radio

La ecuación de Noyes-Nernst-Brunner bajo las circunstancias descritas se expresa como:

$$dC/dt = DS/Vh (C_s - C) = K (C_s - C)$$

Donde:

dC/dt = Velocidad de disolución

D = Coeficiente de difusión (cm^2/s)

S = Área superficial efectiva del fármaco expuesto al medio de disolución (cm^2)

V = Volumen del medio de disolución

h = Grosor de la capa de difusión

K = DS/Vh (constantes)

Nota:

En una disolución intrínseca, S permanece constante, pero en una disolución aparente, S es una variable.

3.1.2 CONDICIONES SINK

Un fármaco en solución se encuentra en condiciones *sink* cuando el volumen del medio de disolución es 5 a 10 veces mayor que el volumen requerido para preparar una solución saturada: $C \ll C_s$

De esta manera, el proceso de disolución no se verá impedido por la saturación de la solución.

Entonces: $(C_s - C) \approx C_s$

Sustituyendo esta condición en la ecuación de Nernst-Brunner se obtiene que:

$$dC/dt = K (C_s - C) \approx dC/dt = K \cdot C_s$$

Por lo tanto, para una disolución intrínseca: $dC/dt = K \cdot C_s$

Y para una disolución aparente: $dC/dt = K \cdot S \cdot C_s$

Los términos: D, V, C_s y h pueden considerarse constantes bajo condiciones establecidas de temperatura, agitación y volumen de medio.

3.2 ABSORCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO EN EL ORGANISMO ⁽⁸⁾

Para que el principio activo contenido en una forma farmacéutica sólida llegue al sitio de acción debe pasar por la siguiente serie de eventos:

1) Liberación de la forma farmacéutica.

La liberación del principio activo de la forma farmacéutica es el primer paso limitante en el proceso de absorción. En ella se involucran diferentes procesos fisicoquímicos referentes a la desintegración de la tableta y que se pueden considerar como lo inverso al proceso de su fabricación (Figura 2).

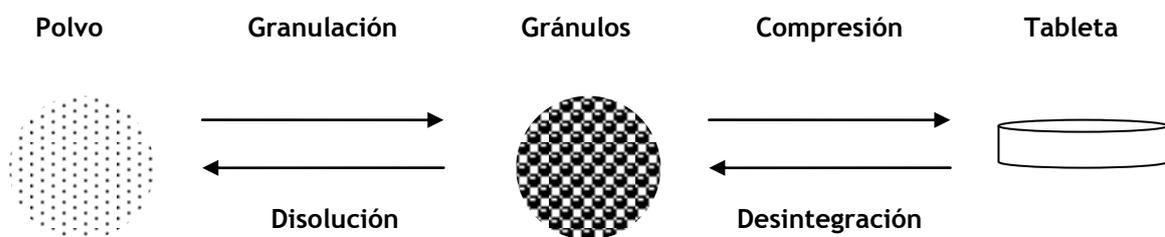


Figura 2. Procesos fisicoquímicos en la liberación del principio activo

Debido a esto, los componentes de la formulación así como el proceso de manufactura son factores que intervienen en la liberación del principio activo.

2) Disolución

Para que la absorción se lleve a cabo, el principio activo debe estar en solución, es decir, debe ser soluble en el medio circundante.

Las propiedades de solubilidad del principio activo están estrechamente relacionadas con su estado químico, ya sea ácido, base o sal.

Si el principio activo es básico, será más soluble en un medio ácido, formando una sal soluble. Si es ácido, será más soluble en un medio básico formando una sal soluble en un pH más alcalino.

3) Difusión

Es el proceso por medio del cual las moléculas disueltas del principio activo se distribuyen atravesando las membranas celulares.

4) Absorción

Es el momento en el que las moléculas del principio activo llegan a circulación sistémica para alcanzar su sitio de acción donde ejercen su función.

3.2.1 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO ^(8, 10)

Los factores que influyen en la absorción del principio activo administrado en una forma farmacéutica sólida son:

1) Tiempo de desintegración y velocidad de disolución de la forma farmacéutica

Wagner propuso el siguiente esquema para los procesos involucrados en la determinación de la velocidad de disolución de formas farmacéuticas sólidas, bajo condiciones controladas ⁽¹¹⁾

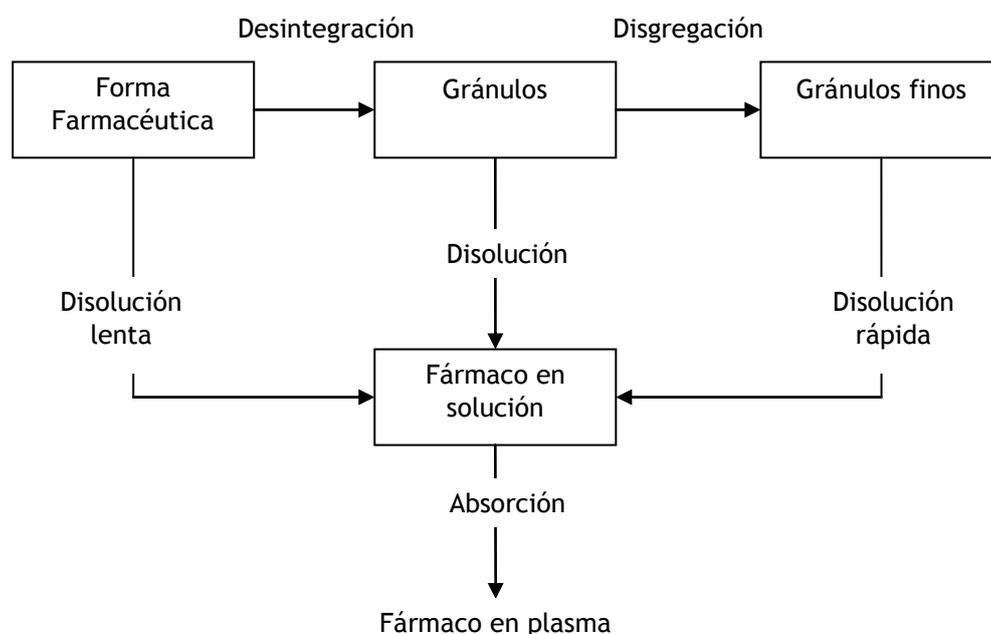


Figura 3. Procesos involucrados en la disolución del principio activo de la forma farmacéutica sólida

2) El pH del tracto gastrointestinal

El valor del pH gástrico generalmente es de 1.2, pero debido a las diluciones ocasionadas por los alimentos sólidos y líquidos, varía de 1 a 3.

En el intestino, el pH aumenta debido a la neutralización del ácido por los iones bicarbonato secretados por el páncreas y conforme se llega al íleon, los valores de pH van en aumento.

Finalmente, en el colon el pH disminuye debido a la presencia de un gran número de microorganismos que producen metabolitos que disminuyen el pH en esta zona.

En la tabla 1 se muestran las condiciones del tracto gastrointestinal que influyen en la absorción del principio activo.

Tabla 1. Condiciones del tracto gastrointestinal en adultos sanos.

Localización	Longitud (m)	Área (m ²)	pH	Residencia del fármaco	μoos*
Esófago	0.3	0.02	6.8	> 30s	¿?
Estómago	0.2	0.2	1-3	1-5h	< 10 ²
Duodeno	0.3	0.02	5-6.5	> 5min	< 10 ²
Yeyuno	3	100	6.9	1-2h	< 10 ²
Íleon	4	100	7-8	2-3h	< 10 ⁷
Colon	1.5	3	5.5-8	15-48h	< 10 ¹¹

*μoos: Microorganismos

3) Vaciamiento gástrico

Es el proceso que determina el paso de alimentos del estómago hacia la parte superior del intestino delgado. En condiciones de ayuno, el tiempo medio de la residencia del jugo gástrico es de 15 a 20 minutos, pero puede acelerarse o retardarse dependiendo de ciertas circunstancias, algunas de ellas se presentan la tabla 2.

Tabla 2. Factores que aceleran/retardan el vaciamiento gástrico

Aceleran	Retardan
Soluciones alcalinas	Alimentos grasos y viscosos
Estado de ansiedad	Estados de depresión
Hambre	Úlceras
Hipertiroidismo	Hipotiroidismo
Alimentos fríos	Alimentos calientes

Cabe hacer mención que el retardo en el vaciamiento gástrico favorece la absorción de principios activos cuya velocidad de disolución es muy lenta mientras que, para aquellos principios activos cuya velocidad de disolución es rápida, la absorción se verá favorecida al acelerar el vaciamiento gástrico, porque esto ayudaría a alcanzar el intestino delgado rápidamente y absorberse en mayor proporción.

4) Superficie del sitio de absorción

El intestino delgado presenta mayor área de absorción debido a la presencia de las vellosidades de la mucosa intestinal. En la Tabla 1 se indica la longitud y el área de esta porción.

Además, el intestino tiene un excelente suplemento de flujo sanguíneo, lo cual asegura que el principio activo absorbido será removido rápidamente consiguiendo con ello que el gradiente de concentración (condiciones sink) se mantenga.

5) Transporte a través de las células (liposolubilidad y tamaño de las partículas del principio activo)

6) Inestabilidad química y metabolismo del principio activo a nivel de membrana intestinal y/o por la presencia de microflora

Además de la degradación de los compuestos por enzimas del organismo humano, algunos de ellos pueden ser metabolizados por enzimas secretadas por los microorganismos que viven en el tracto gastrointestinal.

3.3 ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN ⁽⁸⁾

Los estudios de disolución se dividen en disolución intrínseca y disolución aparente.

- Disolución intrínseca

Evalúa la disolución del fármaco puro y la superficie expuesta al medio de disolución se mantiene constante. Al graficar los datos experimentales de la cantidad disuelta contra el tiempo, se obtiene una línea recta cuya pendiente se denomina k_0 . El valor de k_0 es constante bajo ciertas condiciones experimentales y es útil en el proceso de desarrollo de fármacos.

Si se divide k_0 entre el área superficial, se obtiene la constante de disolución intrínseca, k_{dis} , cuyo valor llega a ser un indicador teórico para predecir la disolución del principio activo del estudio.

Tabla 3. Valores de k_{dis} predictivos de la disolución del principio activo

Valor de k_{dis}	Indicación
$0.01 \leq k_{dis} \leq 0.1$	Disolución muy baja
$0.1 \leq k_{dis} \leq 1.0$	No es posible predecir la disolución
$1.0 \leq k_{dis}$	Buena disolución

- Disolución aparente

Evalúa la disolución de formas farmacéuticas sólidas y se clasifica en tres categorías de acuerdo al número de tiempos de muestreo ⁽⁵⁾:

- Un solo tiempo. Prueba de control de calidad para productos de rápida disolución
- Dos tiempos de muestreo. Prueba para caracterizar la calidad de ciertos productos que se disuelven muy poco.
- Perfil de disolución. Aplicado generalmente al estudio comparativo entre dos productos y a la exención de estudios de bioequivalencia.

Consiste en la toma de muestra a diferentes tiempos y se determina la cantidad de principio activo presente en cada punto. Al graficar el % de fármaco disuelto contra el tiempo se obtiene el perfil de disolución propio del fármaco en estudio.

La figura 4 muestra el modelo en forma de S que generalmente presenta el perfil de disolución así como los diferentes procesos involucrados.

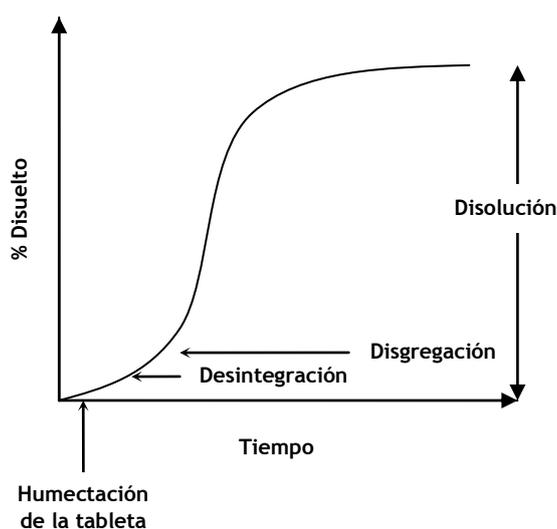


Figura 4. Curva de disolución y procesos involucrados

3.3.1 APLICACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN ⁽¹²⁾

Para muchos principios activos, la disolución controla la velocidad de absorción y la cantidad disponible en circulación. Debido a su importancia, se han desarrollado pruebas de disolución *in vitro* que proporcionen información fundamental sobre el proceso de disolución y que a su vez esta información se pueda correlacionar con el comportamiento de la disolución *in vivo* del medicamento, lo cual es de gran utilidad para evaluar la necesidad de los estudios de bioequivalencia.

Sin embargo, la correlación de los datos de velocidad de disolución *in vitro* con los datos de absorción *in vivo* no se puede aplicar de manera general.

Una de las razones es que aún no se conocen todas las variables biológicas que pueden influenciar la velocidad de disolución *in vivo* y por lo tanto, los modelos *in vitro* no son capaces de reproducir las condiciones fisiológicas del organismo.

Por otro lado, siendo la disolución un indicador confiable y seguro para evaluar la posible interferencia de los excipientes y del método de fabricación sobre la liberación y disolución del principio activo, se utiliza con diferentes enfoques.

Uno de ellos se orienta al desarrollo de las formulaciones de formas farmacéuticas sólidas de principios activos estudiados.

Así mismo, se aplica como un control de calidad en la fabricación de la forma farmacéutica, donde a partir de los estudios se pueden desarrollar procedimientos definidos que establezcan especificaciones para controlar la uniformidad de la calidad de un lote a otro.

3.3.2 MODELOS PARA COMPARAR LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN ⁽⁵⁾

Debido a la relevancia actual de los estudios de disolución, los métodos de análisis han adquirido importancia para entender el comportamiento de los resultados.

Los estudios de disolución pueden interpretarse mediante métodos modelo dependiente, independiente o bien, basados en un análisis de varianza.

I. Métodos modelo independiente

Entre los modelos reportados se encuentran los siguientes:

a) Factor de diferencia

El método modelo independiente simple emplea el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula el por ciento de diferencia entre dos perfiles y es una medida del error relativo entre ellos:

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

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

T_t = % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

b) Factor de similitud

El factor de similitud es la raíz cuadrada recíproca logarítmica de transformación de la suma del error cuadrado y es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre dos perfiles:

$$f_2 = 50 \text{Log} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right] \right\}^{-0.5} \times 100$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

Rt = % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia

Tt = % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

Dos curvas se consideran similares si el valor de f_1 es cercano a 0 y si el valor de f_2 es cercano a 100. En general, si $0 \leq f_1 \leq 15$ y $50 \leq f_2 \leq 100$ se puede asegurar que hay similitud o equivalencia entre las dos curvas y por lo tanto en el desempeño de la prueba para ambos productos.

Este modelo es adecuado cuando se cuenta con tres, cuatro o más puntos de muestreo. Se requieren cumplir con las siguientes consideraciones:

- Las mediciones deben de realizarse bajo las mismas condiciones.
- Los tiempos de muestreo deben ser los mismos para ambos perfiles
- El porcentaje del coeficiente de variación de los primeros tiempos de muestreo debe ser menor al 20% y en los siguientes no debe ser mayor del 10%.

c) Tiempo medio de disolución

Es el tiempo en el que se disuelve el 62.3% del fármaco. Para emplear esta herramienta por lo menos debió disolverse 80% del fármaco contenido en la forma farmacéutica.

II. Métodos modelo dependiente

En este caso los datos de disolución se ajustan al modelo matemático que mejor represente el conjunto de los mismos. Una vez seleccionada la función matemática se determinan los parámetros derivados del modelo. En la tabla 4 se presentan los modelos matemáticos más utilizados para evaluar los perfiles de disolución.

Tabla 4. Modelos matemáticos dependientes

Modelo	Ecuación de disolución	Ecuación de velocidad
Raíz cúbica	$M = M_{\infty} - [\sqrt[3]{M_0 - Kd \cdot (t - t_0)}]^3$	$dM/dt = 3Kd[\sqrt[3]{M_0 - Kd(t - t_0)}]^2$
Orden cero	$M = M_0 + Kd \cdot (t - t_0)$	$dM/dt = Kd$
Higuchi	$M = Kd \cdot (t - t_0)^{1/2}$	$dM/dt = Kd/2 (t - t_0)^{-1/2}$
Primer orden	$M = M_{\infty} \cdot (1 - e^{-Kd(t - t_0)})$	$dM/dt = M_{\infty} \cdot Kd e^{-Kd(t - t_0)}$
Weibull	$M = M_{\infty} \cdot (1 - e^{-(t - t_0)^{b/a}})$ Donde: a = Td; b= parámetro de forma Td = T disolución del 63.2%	$dM/dt = M_{\infty} \cdot \frac{b}{a} (t - t_0)^{b/a - 1} \cdot e^{-(t - t_0)^{b/a}}$

III. Métodos basados en Análisis de Varianza

El análisis comparativo de perfiles de disolución aparente, de fármacos que se encuentran en diferentes productos farmacéuticos se lleva a cabo por medio de modelos estadísticos basados en medidas repetidas. Las medidas repetidas se efectúan sobre una misma unidad experimental a lo largo de cierto tiempo y el análisis consiste de dos partes:

- Perfil completo: Para comparar el comportamiento de los perfiles mediante la relación tiempo-producto.
- Respuesta promedio de las unidades experimentales. Para comparar el nivel de los perfiles de cada producto en todos los tiempos de muestreo.

3.3.3 APARATOS DE DISOLUCIÓN ^(8, 21)

Debido a las diferentes formas farmacéuticas en que se encuentra contenido el principio activo, se han desarrollado diferentes equipos de disolución.

El diseño del aparato afecta los resultados de disolución debido a múltiples factores involucrados en el mismo, tales como la geometría y estructura del recipiente, el tipo y la intensidad de la agitación así como la composición y volumen del medio de disolución. Estos factores a su vez afectan la velocidad de desintegración de la forma farmacéutica sólida, la dispersión de las partículas desintegradas, la homogeneidad del líquido de disolución y finalmente la reproducibilidad del sistema de una corrida a otra.

Los aparatos oficiales para la prueba de disolución que se describen en la FEUM y en la USP son los siguientes:

Aparato 1: Canastillas

Aparato 2: Paletas

Aparato 3: Cilindro oscilante

Aparato 4: Celda de flujo continuo

Aparato 5: Paleta sobre disco

Aparato 6: Cilindro giratorio

Aparato 7. Disco de oscilación vertical

De los cuales, el aparato 1 y 2 son los más empleados debido a que son simples, robustos y por ello se usan mundialmente. Además, estos aparatos son suficientemente flexibles para usarse en las pruebas de disolución de una gran variedad de productos farmacéuticos.

Ambos equipos constan de manera general de un baño de agua y de seis contenedores de prueba, cada contenedor tiene un vaso cilíndrico de vidrio (inerte y transparente) con fondo semiesférico, un eje propulsor metálico y un regulador de velocidad de rotación.

El vaso tiene diferentes dimensiones y capacidades, el más utilizado es el de 1L de capacidad nominal, su altura es de 160mm a 210mm y su diámetro interno entre 98mm y 106mm, así mismo sus paredes tienen un reborde en el extremo superior.

El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua de dimensión conveniente que mantiene la temperatura del vaso a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y garantiza que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Si el vaso utiliza tapa para minimizar la evaporación, es importante verificar que cuente con orificios para insertar fácilmente un termómetro y para extraer las muestras.

El aparato 1 utiliza una canastilla en donde se coloca la unidad de dosificación. La canastilla adaptada al eje gira en el medio de disolución a la velocidad determinada.

El aparato 2 utiliza una paleta, la unidad de dosificación se coloca en el fondo del contenedor y el medio de disolución se agita con la paleta compuesta por un aspa y un eje.

En ambos aparatos la distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla o el aspa de la paleta se mantiene a $25 \pm 2\text{mm}$ durante la prueba.

Los materiales deben ser tales que no produzcan reacciones o interferencias con la muestra en análisis.

3.3.4 EFECTO DE PARÁMETROS DE PRUEBA SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Entre los parámetros de prueba que influyen en la velocidad de disolución se encuentran los siguientes:

- **Agitación**

La relación entre la intensidad de la agitación y la velocidad de disolución varía de forma considerable debido a: el tipo de agitación que se use, el grado de flujo laminar y turbulento en el sistema, la forma y el diseño del agitador y las propiedades fisicoquímicas de la forma farmacéutica. Cuando se usa un dispositivo agitador como la canastilla, la paleta o el filtro giratorio, la velocidad de agitación genera un flujo que continuamente modifica la interfase líquido-sólido entre el disolvente y el principio activo.

Para prevenir la turbulencia y mantener un flujo laminar reproducible, que es esencial en la obtención de resultados confiables, la agitación se debe mantener en un nivel relativamente bajo.

- Temperatura

Dado que la solubilidad del principio activo depende de la temperatura, su control durante el proceso de disolución es muy importante y debe mantenerse dentro de un intervalo de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. En general siempre se mantiene una temperatura de 37°C durante las determinaciones de disolución.

3.3.5 MEDIO DE DISOLUCIÓN

Las pruebas de disolución necesitan simular lo más posible, las condiciones *in vivo*, en especial el pH, la tensión superficial y la viscosidad, considerando además la solubilidad del principio activo.

- Tensión superficial

Si se adicionan sustancias tensoactivas o agentes humidificantes al medio de disolución se incrementa la velocidad de disolución de principios activos escasamente solubles.

- Viscosidad

Un aumento en la viscosidad del medio de disolución disminuye la velocidad de disolución. Sin embargo, en el caso de los procesos de disolución controlados a nivel de la interfase, la viscosidad debe tener poco efecto.

3.4 VALIDACIÓN ⁽¹³⁾

La validación de un método analítico es la evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado, de esta manera se asegura la confiabilidad de los resultados.

Para la adecuada validación del método analítico a ser utilizado en una prueba de perfil de disolución de formas farmacéuticas sólidas, la Norma 177-SSA1-1998 establece que se deben cumplir los siguientes parámetros:

- Validación del sistema: Linealidad y precisión
- Validación del método: Linealidad, exactitud, precisión como repetibilidad y reproducibilidad, estabilidad de la muestra, selectividad.

Considerando además la influencia del filtro⁽²¹⁾.

3.4.1 DEFINICIÓN DE PARÁMETROS ANALÍTICOS

- Linealidad: Capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra.
- Precisión: Grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto, se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.
 - Repetibilidad: Precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.
 - Reproducibilidad intralaboratorio: Precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo o analistas.
- Exactitud: Concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.

- Estabilidad: Propiedad del compuesto por analizar, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta su análisis.
- Selectividad: Capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra.

3.5 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO ^(1, 2, 5, 14)

El SCB que fue introducido en 1995 por el Dr. Gordon Amidon y colaboradores, se aplica a formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata (FSOLI) y permite establecer los requisitos que deben satisfacer las FSOLI, para garantizar su eficacia y seguridad, considerando las propiedades fisicoquímicas del fármaco y la fisiología del tracto gastrointestinal.

El SCB clasifica a los fármacos con base en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Estos dos factores en conjunto con la velocidad de disolución de la forma farmacéutica son fundamentales en la velocidad y grado de absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal.

Tabla 5. Clasificación Biofarmacéutica de los fármacos

CLASE	Solubilidad	Permeabilidad
I	ALTA	ALTA
II	BAJA	ALTA
III	ALTA	BAJA
IV	BAJA	BAJA

De esta manera, se han establecido las siguientes afirmaciones:

- Una alta solubilidad asegura que la solubilidad no limita a la disolución.
- Una alta permeabilidad indica que el fármaco en solución se absorbe completamente.
- Una disolución rápida asegura que la disolución *in vivo* no es el paso limitante.

Por lo tanto, los fármacos clasificados de acuerdo al SCB, presentan diferentes limitaciones para su absorción en el organismo y que se consideran para predecir su biodisponibilidad:

- Clase I y III

La biodisponibilidad del fármaco no está limitada por la solubilidad. En estos casos el paso limitante de la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico.

- Clase II

La solubilidad del fármaco es el paso limitante para su absorción y en estas condiciones es posible encontrar una correlación IV/IV.

- Clase III

En este caso el paso limitante es la permeabilidad y podría encontrarse una correlación IV/IV dependiendo de las velocidades relativas de disolución y tránsito intestinal.

- Clase IV

Presentan grandes problemas en la liberación y absorción del fármaco administrado por vía oral.

3.5.1 APLICACIONES DEL SCB

- Para el desarrollo de especificaciones de disolución *in vitro* para asegurar bioequivalencia entre dos formas farmacéuticas orales sólidas de disolución rápida.
- En conjunto, con las pruebas de disolución *in vitro*, el SCB es utilizado para justificar la exención de los estudios *in vivo* de bioequivalencia.
- Proporciona un medio racional para identificar la posibilidad de tener una correlación IV/IV.

3.6 BIOEXENCIÓN ^(2, 4, 5)

La bioexención se refiere a que se puede eximir el medicamento de los estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia. En lugar de realizar un estudio *in vivo* costoso y que consume tiempo, se puede optar por una prueba de disolución *in vitro* para tomar la decisión de si dos medicamentos son equivalentes.

3.6.1 CRITERIOS DE LA FDA PARA LA BIOEXENCION DE ACUERDO AL SCB ⁽²⁾

La FDA considera:

- Alta solubilidad (AS)

Un fármaco es altamente soluble si la dosis más alta del mismo se disuelve en un volumen igual o menor de 250mL del medio acuoso en un intervalo de pH entre 1.0 y 7.5, a 37°C.

El volumen estimado de 250mL se fundamenta en estudios farmacocinéticos de BE, que establecen la administración oral de un producto con un vaso con agua a voluntarios en ayuno.

- Alta permeabilidad (AP)

Un fármaco es considerado de alta permeabilidad cuando más del 90% de la dosis administrada oralmente se absorbe en el intestino delgado en el humano.

La permeabilidad puede ser valorada por medio de estudios farmacocinéticos, por ejemplo con la determinación del balance de masa o en comparación con una dosis intravenosa de referencia.

- Rápida disolución (RD)

Un fármaco de liberación inmediata es de disolución rápida cuando se disuelve no menos del 85% de la cantidad marcada del fármaco en 30 minutos, en un volumen de 900mL de cada uno de los siguientes medios de pH fisiológico: solución de HCl, pH=1.2 o en fluido gástrico simulado de la USP sin enzimas, solución amortiguadora de pH=4.5 y solución amortiguadora de pH=6.8 o en fluido intestinal simulado USP

sin enzimas, siguiendo los métodos de la USP, utilizando el aparato I a 100 rpm o Aparato II a 50 rpm, a 37°C.

Con base en estos parámetros, la FDA publicó una guía para la industria referente a la exención de las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.⁽²⁾

La guía indica que se puede solicitar una bioexención cuando se cumplan con los siguientes criterios:

- El fármaco debe pertenecer a la clase I del SCB.
- Tanto el producto de prueba como el de referencia deben presentar una disolución rápida *in vitro*. Es decir, más del 85% de la dosis debe disolverse en menos de 30 minutos en un volumen de 900mL de tres diferentes soluciones amortiguadoras (pH=1.2, 4.5 y 6.8) empleando el aparato II a 50rpm o en el aparato I a 100rpm a 37°C.
- Se negará la bioexención si la disolución no es rápida y comparable.
- Los productos no deben contener excipientes que puedan influir en la absorción del fármaco.
- Los productos no deben contener fármacos con un índice terapéutico estrecho como: digoxina, litio, fenitoína, teofilina y warfarina.
- No deben ser fármacos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral como: los comprimidos sublinguales o bucales. Esto, debido a que el SCB sólo se aplica a fármacos que son absorbidos en el tracto gastrointestinal

3.6.2 CRITERIOS DE LA OMS PARA LA BIOEXENCION DE ACUERDO AL SCB ^(3, 4)

La OMS revisó los criterios establecidos por la FDA y propuso nuevos lineamientos para que un producto farmacéutico pueda ser elegible para el proceso de bioexención. Así, en el 2006, incluyó el Anexo 7 en “Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability”; y el Anexo 8 en “Proposal to Waive in vivo bioequivalence requirements for WHO model list of essential medicines immediate-release, solid oral dosage forms”

De acuerdo a la OMS, la definición de los parámetros considerados para la bioexención es la siguiente:

- Alta solubilidad (AS)

Para que un fármaco sea considerado de alta solubilidad, la dosis más alta del fármaco se debe disolver en un volumen igual o menor de 250mL en un intervalo de pH entre 1.0 y 6.8, a 37°C.

La disminución del pH de 7.5 a 6.8 refleja la necesidad de la disolución del fármaco antes de llegar al yeyuno y de esta manera asegurar la absorción en esta zona del tracto GI. La dosis más alta, es la indicada en la lista de Medicamentos Esenciales de la OMS.

- Alta permeabilidad (AP)

Un fármaco es de alta permeabilidad cuando más del 85% de la dosis administrada oralmente se absorbe en el intestino delgado.

Con la aplicación de estos criterios, algunos fármacos que se consideraban en la clasificación III, ahora se incluyen en la clasificación I.

- Rápida disolución (RD)

Cuando más del 85% de la cantidad marcada del fármaco se disuelve en 30 minutos en medios de pH=1.2, pH=4.5 y pH=6.8, empleando una velocidad de 75rpm en el aparato II (paletas) o 100rpm en el aparato I (canastas).

Tomando en cuenta la relación riesgo-beneficio, los fármacos de clase III pueden ser candidatos a bioexención aplicando un requerimiento de disolución más estricto. Así, si un producto presenta una disolución muy rápida (liberación mayor al 85% de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos) en medios de pH=1.2, pH=4.5 y pH=6.8, con una velocidad de 75rpm en el aparato II (paletas) o 100rpm en el aparato I (canastas), podrá ser candidato a la bioexención.

En el caso de productos farmacéuticos que contienen fármacos de clase I los requerimientos de disolución aplicados son:

- Disolución rápida: (liberación mayor al 85% de la cantidad marcada del fármaco en 30 minutos) en medios de pH=1.2, pH=4.5 y pH=6.8, con una velocidad de 75rpm en el aparato II (paletas) o 100rpm en el aparato I (canastas).

Consideraciones para los excipientes:

Debido a que algunos excipientes pueden afectar en la motilidad o permeabilidad, es necesario evaluar los excipientes utilizados en diferentes formulaciones. Si estos han sido utilizados en formulaciones que han demostrado ser bioequivalentes, es razonable que si se utilizan en otras formulaciones conteniendo el mismo fármaco, no habrá influencia de éstos en la biodisponibilidad del producto.

Con base en los parámetros considerados anteriormente, en la tabla 6 se presentan las pruebas que de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica del principio activo y a los resultados de disolución se podrían llevar a cabo para documentar su intercambiabilidad.

Tabla 6. Estudios de fármacos de acuerdo a su clasificación biofarmacéutica

CLASE	DESCRIPCIÓN	REQUERIMIENTOS PARA SU ESTUDIO
I	AS/AP/RD	Perfil de disolución
I	AS/AP	Perfil de disolución, BE
II	BS/AP	Perfil de disolución con tensoactivo, BE
III	AS/BP/RD	Perfil de disolución, BE
III	AS/BP	Perfil de disolución, BE
IV	BS/BP	Perfil de disolución con tensoactivo, BE

3.7 MONOGRAFÍA DEL KETOROLACO TROMETAMINA

3.7.1 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

- Descripción:

Polvo blanco y cristalino ⁽¹⁷⁾

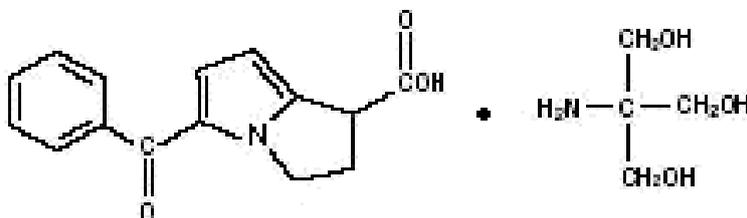
- Nombre químico:

Ácido (±)-5-bencil- 2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico, compuesto con 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (1:1) ^(15, 16)

- Fórmula condensada:

$C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ ⁽¹⁷⁾

- Estructura química ^(17, 19)



- Peso molecular:

376.40g/mol ^(17, 18)

- Propiedades fisicoquímicas ^(15, 18)

Mezcla racémica de los enantiómeros [-]S y [+]R de los cuales el primero es el que posee actividad analgésica.

- Solubilidad:

Puede existir en tres formas cristalinas las cuales son fácilmente solubles en agua y metanol; es poco soluble en etanol; prácticamente insoluble en acetona, hexano y acetonitrilo.⁽¹⁷⁾

El pH de una solución al 1% de ketorolaco varía entre 5.7 y 6.7

Aunque en el SCB el ketorolaco se considera de rápida disolución, es importante señalar que siendo un ácido débil, su solubilidad disminuye al disminuir el pH y viceversa⁽⁹⁾, por lo que se debe considerar en los estudios de disolución del mismo en los diferentes pH's de los medios de disolución.

- pKa:

$$= 3.49 \pm 0.02^{(18)}$$

3.7.2 FARMACOLOGÍA ^(10, 15, 19, 20)

El ketorolaco pertenece a la familia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), dentro de la subclasificación de arilpropiónicos. A este grupo pertenecen otros AINES ampliamente utilizados como el naproxeno, el ibuprofeno y el ketoprofeno. El ketorolaco comparte las siguientes características estructurales con los fármacos de su tipo:

- 1) Grupo de ácido carboxílico el cual se une al sitio de acción
- 2) Grupo fenilo
- 3) Estructura plana conformada por un nitrógeno que le confiere estabilidad en la unión a la ciclooxigenasa (COX), complejo enzimático sobre el que actúa, como el resto de los AINES.

La ciclooxigenasa es una enzima que cuenta con dos isoformas diferentes (COX-1 y COX-2) y es responsable de sintetizar prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico.

Los tejidos en los que cada isoforma se expresa son diferentes: la COX-1 forma parte constitutiva de la mayoría de las células en el organismo, entre las que se destacan las células parietales, cardíacas, renales y epiteliales y tiene como finalidad sintetizar PG protectoras de la mucosa gástrica, de la homeostasis electrolítica en casos de hipovolemia, PG involucradas en la vasodilatación y las facilitadoras de agregación plaquetaria.

Por otro lado COX-2 además de ser constitutiva en menor cantidad, también es inducida por los procesos inflamatorios, ya que además de la síntesis de prostaglandinas, es catalizadora de la producción de prostaciclina y tromboxano responsables de la regulación vasoconstricción/vasodilatación, fibrinólisis, sensibilización de receptores nociceptivos periféricos y otros eventos que ocurren durante la inflamación.

El ketorolaco, al no ser selectivo para alguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de PGs pro-inflamatorias y PGs en nociceptores periféricos (antiinflamación y analgesia: efectos farmacológicos deseados) así como la producción de PG "protectoras" provenientes de COX-1. Este fenómeno explica muchos de los efectos adversos secundarios a la administración del ketorolaco.

3.7.3 FARMACOCINÉTICA

Después de la administración oral de una dosis única de 10mg de ketorolaco la absorción se lleva a cabo de manera rápida y completa en el tracto gastrointestinal. Cuando se combina con una dieta rica en grasas, la absorción se puede retrasar, reflejándose en un control inadecuado del dolor, por lo que se recomienda al paciente evitar consumir alimentos de esta naturaleza al mismo tiempo de la administración oral del medicamento. El ketorolaco se distribuye de forma selectiva por el organismo; difunde poco a través de la barrera hematoencefálica pero lo hace con facilidad a través de la placentaria (10% aproximadamente).

- Distribución: Se une a las proteínas plasmáticas en un 99%.

La acción analgésica por vía oral ocurre entre los 30 y 60 minutos, alcanzando el efecto máximo al cabo de 1.5 - 4 horas y se mantiene entre 6 y 8 horas.

- Metabolismo: El ketorolaco se metaboliza por el hígado. La principal vía metabólica del ketorolaco es su conjugación con ácido glucurónico. La p-hidroxilación es otra vía metabólica de menor importancia.
- Eliminación: La eliminación de ketorolaco y sus metabolitos se lleva a cabo por vía renal. Se excreta ya sea como fármaco inalterado (60.2%), como un metabolito conjugado (21.9%) o bien hidroxilado (11.5%). El hecho de que en su mayoría el fármaco se excrete inalterado sustenta la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y geriátricos, además de estar contraindicado para aquellos que padecen insuficiencia renal moderada o severa, con depuración menor de 30 mL/min.

3.7.4 INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Las indicaciones aprobadas por la FDA para el uso del ketorolaco son: tratamiento del dolor postoperatorio, artralgia (dolor de articulaciones), mialgia (dolores musculares), dolor ocular, fotofobia, sensación de quemazón secundarios a cirugía ocular, prurito secundario a conjuntivitis alérgica.

Las siguientes no están aprobadas por la FDA: dolor óseo, dolor dental, cefalea aguda severa incluyendo migraña.

En México, el ketorolaco trometamina se clasifica entre los analgésicos y esta indicado para el alivio de dolor a corto plazo tal es el caso del dolor postoperatorio, migraña, dolor dental, dolor después de cirugía ginecológica^(15,20) y en conjuntivitis alérgicas.⁽²²⁾

3.7.5 CONTRAINDICACIONES

El ketorolaco puede exacerbar la hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva y puede aumentar el riesgo de eventos tromboticos como infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral. El riesgo aumenta de manera directa con la duración del tratamiento.

Está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad hacia salicilatos u otros AINES.

Puede causar gastritis y úlcera en cualquier momento de su administración, por lo que está contraindicado en pacientes con historia de enfermedad ácido-péptica, colitis ulcerativa, sangrado de tubo digestivo o perforación. El uso por más de 5 días aumenta el riesgo. Debe ser usado con precaución en los pacientes con hepatopatía, ya que puede ocurrir daño hepático severo.

Debe discontinuarse si hay elevación en los parámetros de las pruebas de función hepática y/o ictericia. Hay además mayor riesgo en estos pacientes, de toxicidad por ketorolaco, ya que la hipoalbuminemia aumenta la concentración del fármaco activo en la sangre.

Debe ser usado con precaución en pacientes con falla renal, ya que sus metabolitos son excretados por esta vía. No debe ser usado por lo mismo, en pacientes deshidratados. El ketorolaco disminuye la producción de prostaglandinas (dosis dependiente) lo que ocasiona disminución en el flujo sanguíneo renal.

Comúnmente se administra por vía oral o intramuscular, sin embargo su uso prolongado por estas rutas puede causar ulceración gastrointestinal y falla renal aguda, por lo que su empleo ha quedado restringido en otros países.

3.8 PRESENTACIONES COMERCIALES ⁽¹⁵⁾

El ketorolaco trometamina se encuentra en el mercado en las siguientes presentaciones: solución inyectable, solución oftálmica, gel, cápsulas, tabletas recubiertas, tabletas sublinguales y tabletas de liberación inmediata.

En la forma farmacéutica de tabletas de liberación inmediata se encuentran las siguientes presentaciones:

DOBELOR. 10mg. GRIN
DOKET. 10mg. IQFA
DOLAC. 10mg. ROCHE-SYNTEX
DOLIKAN. 10mg. COLLINS
ESTOPEIN. 10mg. DIBA
FINLAC. 10mg. QUIMICA SON'S
GLICIMA. 10mg. ATLANTIS
ITALKER. 10mg. ITALMEX
KENDOLIT-T. 10mg. KENDRICK
LACDOL. 10mg. WERMAR
LACOMIN. 10mg. BEST
MAVIDOL. 10mg. MAVI
ROLESEN. 10mg. AMSA
SUPRADOL. 10mg. LIOMONT
TOLORAN. 10mg. RAYERE
TORAL. 10mg. IVAX
TORKOL. 10mg. NOVARTIS SANDOZ

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 PRODUCTOS ESTUDIADOS

Para llevar a cabo el estudio, se seleccionaron los siguientes productos conteniendo 10mg de ketorolaco:

Tabla 7. Productos estudiados

Marca Comercial	Lote	Caducidad	Laboratorio
DOLAC®	X85470	Abril 2013	SYNTEX
DOBELOR	8H088	Agosto 2010	GRIN
Ketorolaco GI	0808137	Agosto 2010	BEST

4.2 SUSTANCIAS, REACTIVOS, MATERIAL Y EQUIPO

4.2.1 SUSTANCIAS DE REFERENCIA

- Ketorolaco trometamina. Estándar secundario. Lote: TB07003. Pureza: 100.75% BH.
- Naproxeno, FEUM. Estándar primario. Lote: 031096. Pureza 100% BH.

4.2.2 REACTIVOS

Agua destilada

Agua desionizada

Metanol HPLC, CH₃OH. Mallinckrodt Chemicals. Lote: C34D04

Ácido clorhídrico concentrado, HCl. J.T. Baker. Lote: E37C30

Acetato de sodio trihidratado. CH₃COONa.3H₂O. J.T. Baker. Lote: C17C06

Ácido acético glacial, CH₃COOH J.T. Baker. Lote: Y45C60

Fosfato monobásico de potasio. KH₂PO₄. J.T. Baker. Lote: A19C12.

Hidróxido de Sodio. NaOH. J.T. Baker. Lote: A38C62

4.2.3 MATERIAL

- Espátula
- Nave
- Piseta
- Propipeta
- Pipetas graduadas de 1mL y 5mL
- Matraces volumétricos de 10mL, 100mL, 200mL, 250mL, 500mL y 1000mL.
- Vaso de precipitados de 50mL y 100mL
- Micropipetas Eppendorf de 1000 μ L y 5000 μ L
- Pipeta Pasteur con bulbo
- Gradillas
- Filtro con porosidad de 0.45 μ m
- Tubos de ensayo de 13x100mm
- Probeta de vidrio de 50mL
- Probeta de plástico de 1000mL

4.2.4 INSTRUMENTOS Y EQUIPO

- Balanza analítica Sartorius. Serie: A210P
- Sonificador FS60. Fisher Scientific. Serie: 1862730
- Potenciómetro ThermoOrion, 410 A Plus. Serie: 058090
- Parrilla eléctrica con magneto, Barnstead Thermolyne, Nouva. SP18425
- Cronómetro
- Termómetro calibrado Brannan V07-0163 (0-150°C)
- Termómetro VWR International, Mercurio (-1 – 51°C)
- Filtros de teflón de 35 μ m. Serie: 17-4010
- Filtro de membrana de 0.45 μ m. Whatman 4
- Centrífuga Eppendorf 5416B01202
- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Shimadzu LC-10AT, UV-VIS
- Columna Nova-Pack[®] C18, 4 μ m. Dimensiones: 3.9x150mm
- Espectrofotómetro: Thermo Scientific, Evolution 60, serie: 2QILI89001
- Celdas de cuarzo de 1cm de diámetro
- Disolutor Vankel. Modelo:VK 7000. Serie: 1-3471-1094

4.3 PRUEBA DE CONTROL DE CALIDAD

4.3.1 VALORACIÓN ⁽¹⁷⁾

La valoración se llevó a cabo de acuerdo a lo establecido en la monografía de ketorolaco trometamina en tabletas, de la USP 30.

4.3.1.1 PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES

- Mezcla de disolventes: Metanol-Agua (1:1)
- Solución del estándar interno, naproxeno (0.3mg/mL)
 - Pesar con exactitud el equivalente a 15mg de la sustancia de referencia de naproxeno y transferirlos a un matraz volumétrico de 50mL.
 - Llevar a volumen con metanol (concentración aproximada a 0.3mg/mL).
- Solución del estándar de ketorolaco trometamina, (0.24mg/mL)
 - Pesar con exactitud el equivalente a 12mg del estándar de ketorolaco trometamina y transferirlos a un matraz volumétrico de 50mL.
 - Llevar a volumen con metanol y mezclar (concentración aproximada a 0.24mg/mL)
 - Proteger esta solución de la luz.
- Solución estándar de ketorolaco trometamina y naproxeno
 - Transferir 5mL de la solución del estándar interno y 5mL de la solución del estándar de Ketorolaco Trometamina a un matraz volumétrico de 50mL.
 - Diluir a volumen con la mezcla de disolventes.
 - Mezclar y proteger de la luz.
- Preparación de la muestra
 - Transferir 10 tabletas a un matraz volumétrico de 500mL para obtener una solución aproximada de 0.2mg de ketorolaco trometamina por mL.
 - Añadir 50mL de agua y sonicar hasta que las tabletas se desintegren.

- Añadir 200mL de metanol grado HPLC y sonicar durante 10min.
- Enfriar a temperatura ambiente y diluir a volumen con metanol, mezclar.
- Centrifugar 10mL de la solución anterior durante 5min. a 2000rpm.
- Transferir 5mL del sobrenadante y 5mL de la solución del estándar interno (0.3mg/mL) a un matraz de 50mL.
- Llevar a volumen con la mezcla de disolventes.
- Mezclar y proteger de la luz.

4.3.1.2 PROCEDIMIENTO

- Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de la solución estándar de ketorolaco trometamina y naproxeno y de la preparación de la muestra, por triplicado.
- Registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales.
- Calcular la cantidad, en mg, de ketorolaco trometamina por cada tableta.

4.3.1.3 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

Columna: Nova Pak® C18, 4 µm; 3.9x150mm

Fase móvil: Metanol, agua y ácido acético glacial (55:44:1)

Velocidad de flujo: 1.2mL/min.

Detección: UV, $\lambda=254\text{nm}$

Estándar interno: Naproxeno

Volumen inyectado de muestra: 100µL

Tiempo de retención: 3 minutos para ketorolaco trometamina y 6 minutos para naproxeno.

4.3.1.4 CÁLCULO DEL % DE KETOROLACO EN CADA TABLETA

La ecuación para el cálculo es la siguiente:

$$(CV/10)(R_u/R_s)$$

Donde:

C = Concentración de la solución del estándar de ketorolaco trometamina

V = Volumen del matraz volumétrico utilizado en el paso inicial de disolución de las tabletas

R_u = Cociente entre la respuesta del pico de ketorolaco y del pico de naproxeno en la preparación de la muestra.

R_s = Cociente entre la respuesta del pico de ketorolaco y del pico de naproxeno en la solución estándar de ketorolaco trometamina y naproxeno

Especificación:

Las tabletas de ketorolaco trometamina deben contener no menos del 90.0 por ciento y no más del 110.0 por ciento de la cantidad indicada en el marbete de ketorolaco trometamina.⁽¹⁷⁾

4.4 ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS CONTENIENDO KETOROLACO TROMETAMINA

4.4.1 PREPARACIÓN DE LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN:

4.4.1.1 SOLUCIÓN DE HCl, pH=1.2

En un matraz volumétrico de 1000mL, verter 300mL de agua destilada y posteriormente agregar 8.5mL de HCl concentrado, mezclar y llevar a volumen con agua destilada.

4.4.1.2 SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE ACETATOS, pH=4.5

Disolver en un matraz volumétrico de 1000mL, 2.99g de acetato de sodio trihidratado con agua destilada y agregar posteriormente 1.66mL de ácido acético glacial, mezclar y llevar a volumen con agua destilada. Ajustar el pH con solución 0.5M de NaOH, si es necesario.

4.4.1.3 SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS, pH=6.8

Disolver en un matraz volumétrico de 1000mL, 6.8045g de fosfato monobásico de potasio con agua destilada, agregar posteriormente 50mL de solución de NaOH 0.5M, mezclar y llevar a volumen con agua destilada.

- Preparación de la solución 0.5M de NaOH.

En un matraz volumétrico de 100mL, disolver 2g de perlas de NaOH con agua destilada y llevar a volumen.

4.4.2 REVALIDACIÓN DEL SISTEMA ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE KETOROLACO TROMETAMINA EN LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN ^(6,13)

4.4.2.1. PREPARACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN EN SOLUCIÓN DE HCl, pH=1.2

1) Solución stock de ketorolaco trometamina de 80µg/mL

Pesar 20mg del estándar de ketorolaco y transferirlos a un matraz volumétrico de 250mL con 10mL de agua desionizada y agregar solución de HCl, 0,1N. Llevar a volumen y mezclar.

2) A partir de la solución stock, preparar dos curvas de calibración a siete niveles de concentración.

La metodología utilizada se muestra en la tabla 8:

Tabla 8. Curva de calibración de ketorolaco trometamina en solución de HCl, pH=1.2

A partir de:	Alícuota (µL)	Aforo con el medio de disolución (mL)	Concentración final (µg/mL)
Solución stock de Ketorolaco trometamina 80µg/mL	125	10	1.0
	250	10	2.0
	500	10	4.0
	750	10	6.0
	1000	10	8.0
	2000	10	16.0
	2250	10	18.0

4.4.2.2 PREPARACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN EN SA DE ACETATOS, pH=4.5 Y SA DE FOSFATOS, pH=6.8

1) Solución stock de ketorolaco trometamina de 200µg/mL

Pesar 20mg del estándar de ketorolaco y transferirlos a un matraz volumétrico de 100mL. Llevar a volumen con la solución del medio correspondiente.

2) A partir de la solución stock, preparar dos curvas de calibración a siete niveles de concentración.

La metodología utilizada se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Curva de calibración de ketorolaco trometamina en SA de acetatos, pH=4.5 y en SA de fosfatos, pH=6.8

A partir de:	Alícuota (µL)	Aforo con el medio de disolución (mL)	Concentración final (µg/mL)
Sol. de 8µg/mL	1250	10	1.0
Solución stock de Ketorolaco trometamina 200µg/mL	100	10	2.0
	200	10	4.0
	300	10	6.0
	400	10	8.0
	800	10	16.0
	900	10	18.0

4.4.2.3 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA

Se determinaron los siguientes parámetros analíticos:

- Linealidad
- Precisión

4.4.2.3.1 LINEALIDAD DEL SISTEMA

Para demostrar la linealidad del sistema se determinó la absorbancia de cada una de las concentraciones preparadas por duplicado a una longitud de onda de 322nm utilizando como blanco el medio de disolución correspondiente (HCl, pH=1.2; acetatos, pH=4.5; fosfatos, pH=6.8).

De la gráfica de absorbancia contra concentración, se calculó la pendiente (m), el intercepto (b), el coeficiente de regresión (r) y el error relativo debido a la regresión (ERDR).

Cálculos para determinar el ERDR:

Desviación estándar de la regresión ($S_{y/x}$):

$$S_{y/x} = \left[\frac{\sum y^2 - (m)(\sum yx) - (b)(\sum y)}{N-2} \right]^{1/2}$$

Donde:

x = Concentración

y = Absorbancia

m = Pendiente

b = Intercepto

N = Número de muestras

$$\text{ERDR (\%)} = \frac{S_{y/x}}{\bar{y}} \times 100$$

Donde:

$S_{y/x}$ = Desviación estándar de la regresión

\bar{y} = Promedio de la respuesta

$S_{y/x}$ = ERDR = Error relativo debido a la regresión

Especificación:

El sistema es lineal si el coeficiente de regresión es mayor o igual a 0.99 y el error relativo debido a la regresión no es mayor que el 2%.⁽¹³⁾

4.4.2.3.2 PRECISIÓN DEL SISTEMA

A partir de los datos de absorbancia de la curva de calibración en cada uno de los medios de disolución, se determinó el coeficiente de variación del factor de respuesta.

Cálculos para determinar el factor de respuesta:

$$\text{Factor de respuesta} = \frac{\text{ABS}}{\text{Concentración}}$$

$$\%CV_{FR} = \frac{\text{DE}}{\text{Promedio}} \times 100$$

Donde:

$\%CV_{FR}$ = Coeficiente de variación del factor de respuesta

Especificación:

De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.⁽¹³⁾

4.4.3 REVALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE KETOROLACO TROMETAMINA EN LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN ^(6,13)

4.4.3.1. PREPARACIÓN DE LAS CURVAS DE CALIBRACIÓN

- 1) Pesar con exactitud 10 tabletas del producto comercial de prueba y determinar el peso promedio.
- 2) En un mortero triturar las tabletas hasta obtener un polvo fino y homogéneo.
- 3) Pesar el equivalente a 20mg de ketorolaco trometamina.
- 4) En un matraz volumétrico de 100mL transferir el polvo y llevar a volumen con la solución del medio correspondiente (acetatos, pH=4.5 o fosfatos, pH=6.8).
- 5) Filtrar la solución con un filtro de membrana de 45µm desechando la primera porción (aproximadamente 5mL) y recolectar el volumen restante en un matraz Erlenmeyer de 250mL.
- 6) Preparar las soluciones de 1, 2, 4, 6, 8, 16 y 18µg/mL utilizando como solución stock la solución filtrada y siguiendo la metodología descrita en las tablas 8 y 9.
- 7) Determinar la absorbancia de cada una de las concentraciones preparadas a la longitud de onda de 322nm utilizando como blanco el medio de disolución correspondiente.

NOTA: En el caso de la preparación de la curva de calibración con el medio de HCl, 0.1N, el polvo equivalente a 20mg de ketorolaco se transfiere a un matraz volumétrico de 250mL y se agregan 10mL de agua desionizada para disolver la mayor cantidad posible de ketorolaco y, a continuación se lleva a volumen con el medio de HCl, pH=1.2

4.4.3.2 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO

Debido a que en un estudio previo se llevó a cabo la validación del método analítico para la cuantificación de ketorolaco trometamina en los productos comerciales DOLAC[®] y BEST ⁽⁶⁾, en el presente trabajo se validó el método para el producto comercial DOBELOR.

Las determinaciones que se llevaron a cabo fueron:

- Linealidad
- Exactitud
- Precisión:
 - Repetibilidad
 - Reproducibilidad
- Selectividad

4.4.3.2 1 LINEALIDAD DEL MÉTODO

Para demostrar la linealidad del método se prepararon 3 curvas de calibración en cada uno de los medios de disolución (HCl, pH=1.2; acetatos, pH=4.5; fosfatos, pH=6.8).

De la gráfica de absorbancia contra concentración, se calculó la pendiente (m), el intercepto (b), el coeficiente de regresión (r) y el error relativo debido a la regresión (ERDR).

Especificación

El coeficiente de regresión deberá ser mayor o igual a 0.99 y el error relativo debido a la regresión no deberá ser mayor que 3%. ⁽¹³⁾

4.4.3.2.2 EXACTITUD DEL MÉTODO

- A partir de la curva de calibración se determinó la ecuación de la recta correspondiente en cada medio de disolución.
- Se sustituyeron los valores de absorbancia para determinar los valores de concentración correspondientes a cada muestra.
- Se calculó el promedio de las concentraciones en cada punto de la curva en cada medio de disolución.
- Y se determinó el promedio de la %DEA con la siguiente ecuación:

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

Especificación:

El promedio del porcentaje de la recuperación no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más del 3%.⁽¹³⁾

4.4.3.2.3 PRECISIÓN DEL MÉTODO

4.4.3.2.3.1 REPETIBILIDAD

- Con la ecuación de la recta de la curva de calibración en cada medio de disolución, se determinaron los valores de concentración de cada muestra.
- Se calculó el promedio, así como la DE y el %CV en cada punto de las tres curvas de calibración.

Especificación:

El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.⁽¹³⁾

4.4.3.2.3.2 REPRODUCIBILIDAD

Para demostrar la reproducibilidad, se evaluó la variación del método analítico a partir de las determinaciones independientes de absorbancia de la curva de calibración hecha por triplicado cada día en dos días diferentes.

- Siguiendo las determinaciones para repetibilidad, se calculó el promedio, la DE y el %CV en cada punto de las seis curvas de calibración.

Especificación:

Reproducibilidad: El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.⁽¹³⁾

4.4.3.2.4 SELECTIVIDAD DEL MÉTODO

Método 1

Se prepararon soluciones con una concentración de 2 µg/mL y 18 µg/mL de acuerdo al procedimiento descrito en el punto 4.4.3.1 y siguiendo la metodología descrita en las tablas 8 y 9. Así mismo, se prepararon las soluciones para el estándar de ketorolaco de acuerdo al procedimiento descrito en los puntos 4.4.2.1 y 4.4.2.2.

La selectividad del método se evaluó realizando un barrido espectrofotométrico en el intervalo de 200-400nm, para cada una de las concentraciones preparadas en los tres medios de disolución con el fin de obtener los valores de longitud de onda de máxima absorbancia, utilizando como blanco el medio de disolución correspondiente.

El espectro de absorción del producto de prueba en cada medio de disolución se comparó con el espectro de absorción del estándar de ketorolaco correspondiente.

Método 2

Se comparó la respuesta obtenida en cada uno de los medios de disolución de las diferentes concentraciones del sistema contra la respuesta obtenida al preparar la misma curva con el producto de prueba.

Criterio de aceptación:

No debe haber interferencias en la medición de ketorolaco trometamina ante otros componentes de la muestra. ⁽¹³⁾

4.4.4 EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

4.4.4.1 CONDICIONES DE LA DISOLUCIÓN

Para evaluar los perfiles de disolución de los productos conteniendo ketorolaco trometamina se siguieron los lineamientos descritos en la tabla 10.

Tabla 10. Metodología empleada para la realización de los perfiles de disolución

Medio de disolución	Solución HCl, pH=1.2 SA Acetatos, pH=4.5 SA Fosfatos, pH=6.8
Volumen de disolución	900mL
Temperatura del medio	37°C±0.5
Aparato de disolución	II (paletas)
Velocidad de agitación	75rpm
Tiempos de muestreo (min)	10, 15, 20, 30, 45, 60
Volumen de la muestra	10mL
Método de análisis	Espectrofotométrico
Longitud de onda	322nm

Dichas condiciones fueron establecidas con base en lo indicado por la OMS en sus guías para la evaluación de perfiles de disolución^(3, 4).

4.4.4.2 PROCEDIMIENTO

- Encender el disolutor y termocirculador. Ajustar la velocidad de agitación de los vástagos a 75rpm y la temperatura a $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5$
- Verificar manualmente la velocidad de agitación.
- Colocar cada vaso del disolutor vacío en su respectivo contenedor y sujetarlo con el seguro de retención.
- Llenar cada vaso con 900mL del medio de disolución, colocar el seguro de retención y tapar los vasos.
- Cuando la temperatura del medio de disolución en cada vaso alcance la temperatura de $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5$, retirar las tapas, bajar el cabezal con las paletas previamente posicionadas y colocar nuevamente a cada vaso su respectiva tapa.
- Activar el controlador de velocidad de agitación de los vástagos y al mismo tiempo encender el cronómetro. Esperar 30 segundos, luego colocar una tableta del producto a evaluar dentro del vaso 1, después de otros 30 segundos colocar una segunda tableta dentro del vaso 2 y así sucesivamente.
- Preparar las seis unidades de filtración para la extracción del volumen de muestra. Conectar el filtro de teflón a una manguera de plástico y ésta a su vez a una jeringa. Identificar cada unidad de filtración con el número de vaso correspondiente.
- Al momento de extraer el volumen de muestra de 10mL, procurar que la zona de extracción sea la parte intermedia dentro del vaso.
- Purgar la jeringa 10 segundos antes de cada toma de muestra posterior a los primeros 10 minutos, para evitar la alteración de resultados provocados por la mezcla de dos muestras tomadas a distintos tiempos.
- Retirar el volumen de muestra a los siguientes tiempos de muestreo: 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos.
- Medir las absorbancia de cada muestra en el espectrofotómetro a una $\lambda=322\text{nm}$.

4.4.4.3 CÁLCULOS PARA EL % DISUELTO DE KETOROLACO TROMETAMINA

- 1) A partir de los datos de absorbancia obtenidos para cada muestra, determinar la concentración correspondiente utilizando la ecuación derivada de la curva de calibración del estándar de ketorolaco.
- 2) Calcular los miligramos de ketorolaco presentes en cada muestra en los diferentes tiempos de muestreo, para ello es necesario considerar el valor de la concentración determinado en el punto 1, así como el volumen de muestra, para sustituirlos en la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} (\text{Concentración})(\text{Volumen de muestra})(1\text{mg}/1000\mu\text{g}) &= \text{mg de ketorolaco} \\ (\mu\text{g}/\text{mL})(10\text{mL})(1\text{mg}/1000\mu\text{g}) &= \text{mg de ketorolaco} \end{aligned}$$

- 3) Calcular los miligramos de ketorolaco disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo

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

Donde: $V_i = V_0 - [(N-1) v]$

D_i = mg de ketorolaco disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo

X_i = Concentración del ketorolaco al i-ésimo tiempo de muestreo

F_d = Factor de dilución de la muestra

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

E_i = mg de ketorolaco disueltos en el volumen de la muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo

V_0 = Volumen inicial del medio de disolución

N = Número de extracciones

v = Volumen de la muestra tomada

- 4) Cálculo del % de ketorolaco disuelto en cada tiempo de muestreo

$$\% D_i = \frac{D_i}{\text{Dosis}} \times 100$$

Donde:

D_i = mg de ketorolaco disueltos en cada tiempo de muestreo

Dosis = mg de ketorolaco indicados en la etiqueta del producto

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 CONTROL DE CALIDAD

En la tabla 11, se muestran los resultados de la valoración de la cantidad de ketorolaco en los productos de estudio expresada en mg y porcentaje de valoración:

Tabla 11. El % de ketorolaco en los productos de estudio

Producto	Lote	Contenido de ketorolaco (mg)	% de ketorolaco
DOLAC®	X85470	10.2	102
DOBELOR	8H088	10.3	103
BEST	0808137	10.4	104

Los valores encontrados indican que el porcentaje de valoración de los productos bajo estudio se encuentra dentro de los límites farmacopéicos (90.0-110.0%).

5.2 REVALIDACIÓN DEL SISTEMA ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE KETOROLACO TROMETAMINA EN DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCIÓN

5.2.1 LINEALIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA

En las tablas 12, 13 y 14 se presentan los resultados de la linealidad del sistema: la pendiente (m), el intercepto (b), el coeficiente de regresión (r) y el error relativo debido a la regresión (ERDR o Sy/xy), de las curvas preparadas en los tres medios de disolución.

Así mismo, se muestran los valores de %CV del factor de respuesta para cada punto de la curva de calibración en cada uno de los diferentes medios para estimar la precisión del sistema.

Tabla 12. Revalidación del sistema para cuantificar ketorolaco en solución de HCl, pH=1.2

C ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda=322\text{nm}$		FACTOR DE RESPUESTA		%CV _{FR}
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2	
1	0.049	0.049	0.0490	0.0490	0.00
2	0.098	0.099	0.0490	0.0495	0.72
4	0.194	0.196	0.0485	0.0490	0.73
6	0.296	0.295	0.0493	0.0492	0.24
8	0.389	0.389	0.0486	0.0486	0.00
16	0.762	0.762	0.0476	0.0476	0.00
18	0.850	0.850	0.0472	0.0472	0.00
m	0.0471	0.0471	Media	0.0485	
b	0.0065	0.0071	DE	0.0008	
r	0.9999	0.9999	%CV _{promedio}	1.61	
r ²	0.9998	0.9998			
Sy/xy	1.35	1.25			
Sy/xy_{promedio}	1.30				

Tabla 13. Revalidación del sistema para cuantificar ketorolaco en SA de acetatos, pH=4.5

C (µg/mL)	Absorbancia λ=322nm		FACTOR DE RESPUESTA		%CV _{FR}
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2	
1	0.052	0.051	0.0520	0.0510	1.37
2	0.107	0.108	0.0535	0.0540	0.66
4	0.215	0.216	0.0538	0.0540	0.33
6	0.311	0.313	0.0518	0.0522	0.45
8	0.420	0.422	0.0525	0.0528	0.34
16	0.834	0.835	0.0521	0.0522	0.08
18	0.921	0.923	0.0512	0.0513	0.15
M	0.0513	0.0514	Media	0.0524	
B	0.0052	0.0057	DE	0.0010	
R	0.9999	0.9999	%CV _{promedio}	1.95	
R ²	0.9997	0.9997			
Sy/xy	1.49	1.53			
Sy/xy _{promedio}	1.50				

Tabla 14. Revalidación del sistema para cuantificar ketorolaco en SA de fosfatos, pH=6.8

C (µg/mL)	Absorbancia λ=322nm		FACTOR DE RESPUESTA		%CV _{FR}
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2	
1	0.055	0.056	0.0550	0.0560	1.27
2	0.114	0.115	0.0570	0.0575	0.62
4	0.224	0.227	0.0560	0.0568	0.94
6	0.333	0.334	0.0555	0.0557	0.21
8	0.444	0.443	0.0555	0.0554	0.16
16	0.875	0.878	0.0547	0.0549	0.24
18	0.972	0.972	0.0540	0.0540	0.00
M	0.0540	0.0540	Media	0.0556	
B	0.0067	0.0079	DE	0.0010	
R	0.9999	0.9999	%CV _{promedio}	1.87	
r ²	0.9998	0.9998			
Sy/xy	1.18	1.30			
Sy/xy _{promedio}	1.23				

Dado que el coeficiente de regresión (r) para cada una de las curvas en los diferentes medios de disolución es mayor a 0,99 y el valor del ERDR para cada curva en cada medio y para la curva promedio es menor al 2%, se establece que el sistema es lineal en el intervalo de concentración nominal de 1 µg/mL a 18 µg/mL.

Respecto a la precisión del sistema, se observa que en cada uno de los diferentes medios de disolución, el %CV del factor de respuesta de cada concentración fue menor al 2%, cumpliendo así con el criterio de aceptación.

5.3 REVALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE KETOROLACO TROMETAMINA EN DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCIÓN

5.3.1 LINEALIDAD, EXACTITUD Y PRECISIÓN DEL MÉTODO

En las tablas 15, 16, 17, 18, 19 y 20 se presentan los resultados relacionados con la linealidad del método para la cuantificación de ketorolaco en DOBELOR, en dos días consecutivos, en los tres medios de disolución.

De acuerdo a los resultados, el método para la cuantificación de ketorolaco trometamina de 1 $\mu\text{g/mL}$ a 18 $\mu\text{g/mL}$ fue lineal; ya que el coeficiente de regresión (r) fue mayor a 0,99 y el valor del ERDR fue menor al 3% para cada curva en cada medio y también para la curva promedio.

Tabla 15. Linealidad del método para DOBELOR en solución de HCl, pH=1.2

DIA 1				
C ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda=322\text{nm}$			% CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	0.050	0.051	0.051	1.14
2	0.094	0.095	0.095	0.61
4	0.190	0.189	0.190	0.30
6	0.281	0.280	0.280	0.21
8	0.358	0.357	0.361	0.58
16	0.727	0.726	0.738	0.91
18	0.821	0.821	0.832	0.77
m	0.0452	0.0451	0.0459	
b	0.0051	0.0052	0.0032	
r	0.9998	0.9998	0.9998	
Sy/xy	1.38	1.40	1.30	
Sy/xy	2.74			

Tabla 16. Linealidad del método para DOBELOR en solución de HCl, pH=1.2

DIA 2				
C (µg/mL)	Absorbancia λ=322nm			% CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	0.051	0.051	0.051	0.00
2	0.096	0.096	0.095	0.60
4	0.190	0.190	0.189	0.30
6	0.283	0.284	0.282	0.35
8	0.376	0.376	0.375	0.15
16	0.741	0.740	0.740	0.08
18	0.829	0.829	0.826	0.21
m	0.0458	0.0458	0.0457	
b	0.0064	0.0067	0.0060	
r	0.9998	0.9998	0.9998	
Sy/xy	0.60	0.63	0.72	
Sy/xy	0.64			

Tabla 17. Linealidad del método para DOBELOR en SA de acetatos, pH=4.5

DIA 1				
C (µg/mL)	Absorbancia λ=322nm			% CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	0.043	0.042	0.042	1.36
2	0.094	0.094	0.094	0.00
4	0.192	0.190	0.194	1.04
6	0.288	0.281	0.290	1.65
8	0.392	0.385	0.391	0.97
16	0.791	0.793	0.803	0.81
18	0.890	0.891	0.891	0.06
m	0.0499	0.0500	0.0502	
b	-0.0074	-0.0106	-0.0080	
r	0.9998	0.9998	0.9998	
Sy/xy	0.49	1.35	1.17	
Sy/xy	0.87			

Tabla 18. Linealidad del método para DOBELOR en SA de acetatos, pH=4.5

DIA 2				
C (µg/mL)	Absorbancia λ=322nm			% CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	0.042	0.043	0.043	1.35
2	0.096	0.095	0.095	0.61
4	0.193	0.195	0.194	0.52
6	0.293	0.293	0.290	0.59
8	0.391	0.391	0.394	0.44
16	0.797	0.796	0.796	0.07
18	0.899	0.902	0.902	0.19
m	0.0503	0.0504	0.0504	
b	-0.0080	-0.0078	-0.0082	
r	0.9998	0.9998	0.9998	
Sy/xy	0.60	0.73	0.72	
Sy/xy	0.62			

Tabla 19. Linealidad del método para Dobelor en SA de fosfatos, pH=6.8

DIA 1				
C (µg/mL)	Absorbancia λ=322nm			% CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	0.047	0.046	0.047	1.24
2	0.099	0.098	0.099	0.59
4	0.200	0.201	0.201	0.29
6	0.299	0.296	0.298	0.51
8	0.398	0.396	0.395	0.39
16	0.802	0.803	0.802	0.07
18	0.904	0.904	0.905	0.06
m	0.0503	0.0504	0.0503	
b	-0.0026	-0.0040	-0.0031	
r	0.9998	0.9998	0.9998	
Sy/xy	0.32	0.63	0.68	
Sy/xy	0.53			

Tabla 20. Tabla 19. Linealidad del método para Dobelor en SA de fosfatos, pH=6.8

DIA 2				
C(μg/mL)	Absorbancia λ=322nm			% CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	0.048	0.047	0.048	1.21
2	0.100	0.100	0.101	0.58
4	0.200	0.201	0.200	0.29
6	0.301	0.300	0.300	0.19
8	0.399	0.399	0.399	0.00
16	0.803	0.803	0.804	0.07
18	0.908	0.906	0.907	0.11
m	0.0504	0.0503	0.0504	
b	-0.0021	-0.0021	-0.0019	
r	0.9998	0.9998	0.9998	
Sy/xy	0.46	0.40	0.41	
Sy/xy	0.40			

En las tablas 21, 22, 23, se muestran los valores de %CV para cada concentración en las curvas de calibración. Además se presenta %DEA para demostrar la exactitud del método.

Los resultados indican que el método es exacto ya que en cada uno de los diferentes medios de disolución el %DEA de cada punto es menor al 3%, cumpliendo así con el criterio de aceptación.

Así mismo, el método es preciso debido a que los valores del %CV del porcentaje de recuperación son menores al 3% tanto para repetibilidad como para reproducibilidad.

Tabla 21. Precisión y exactitud del método para Dobelor en solución de HCl, pH=1.2

C (µg/mL)	REPETIBILIDAD				REPRODUCIBILIDAD		EXACTITUD			
	DIA 1		DIA 2		DÍA 1 Y 2		DIA 1		DIA 2	
	Cexp promedio	% CV	Cexp promedio	% CV	Cexp promedio	% CV	C (µg/mL)	% DEA	C (µg/mL)	% DEA
1	1.02	2.32	0.97	0.80	0.996	2.78	1.02	1.66	0.97	2.50
2	2.01	0.97	1.95	0.25	1.980	1.75	2.01	0.46	1.95	2.49
4	4.10	0.23	4.00	0.07	4.050	1.29	4.10	2.43	4.00	0.07
6	6.09	0.62	6.04	0.20	6.065	0.61	6.09	1.50	6.04	0.68
8	7.81	0.09	8.06	0.03	7.938	1.75	7.81	2.36	8.06	0.80
16	15.98	0.13	16.03	0.11	16.003	0.20	15.98	0.13	16.03	0.17
18	18.05	0.06	17.94	0.08	17.996	0.34	18.05	0.29	17.94	0.33

Tabla 22. Precisión y exactitud del método para Dobelor en SA de acetatos, pH=4.5

C (µg/mL)	REPETIBILIDAD				REPRODUCIBILIDAD		EXACTITUD			
	DIA 1		DIA 2		DÍA 1 Y 2		DIA 1		DIA 2	
	c promedio	% CV	c promedio	% CV	C promedio	% CV	C (µg/mL)	% DEA	C (µg/mL)	% DEA
1	1.01	3.56	1.00	1.46	1.004	2.58	1.01	1.18	1.00	0.33
2	2.05	1.67	2.05	0.64	2.052	1.13	2.05	2.61	2.05	2.62
4	4.00	0.30	4.00	0.41	4.005	0.32	4.00	0.12	4.00	0.11
6	5.89	0.91	5.95	0.55	5.922	0.88	5.89	1.81	5.95	0.80
8	7.95	0.63	7.94	0.44	7.945	0.49	7.95	0.61	7.94	0.76
16	16.08	0.43	15.98	0.15	16.026	0.45	16.08	0.48	15.98	0.15
18	17.98	0.35	18.06	0.11	18.017	0.33	17.98	0.12	18.06	0.31

Tabla 23. Precisión y exactitud del método para Dobelor en SA de fosfatos, pH=6.8

C (µg/mL)	REPETIBILIDAD				REPRODUCIBILIDAD		EXACTITUD			
	DIA 1		DIA 2		DÍA 1 Y 2		DIA 1		DIA 2	
	c promedio	% CV	c promedio	% CV	C promedio	% CV	C (µg/mL)	% DEA	C (µg/mL)	% DEA
1	0.99	0.49	0.99	1.04	0.989	0.77	0.99	0.87	0.99	1.32
2	2.02	0.22	2.03	0.47	2.028	0.39	2.02	1.20	2.03	1.58
4	4.04	0.39	4.02	0.18	4.028	0.44	4.04	1.02	4.02	0.39
6	5.97	0.42	6.00	0.18	5.984	0.40	5.97	0.52	6.00	0.01
8	7.93	0.41	7.96	0.04	7.943	0.32	7.93	0.87	7.96	0.55
16	16.00	0.08	15.98	0.08	15.988	0.10	16.00	0.00	15.98	0.15
18	18.03	0.08	18.03	0.05	18.030	0.06	18.03	0.15	18.03	0.18

5.3.2 SELECTIVIDAD DEL MÉTODO

Método 1

En las figuras 5 a 10, se presenta el espectro del ketorolaco estándar en color azul junto con el espectro del ketorolaco contenido en el producto DOBELOR en color rojo.

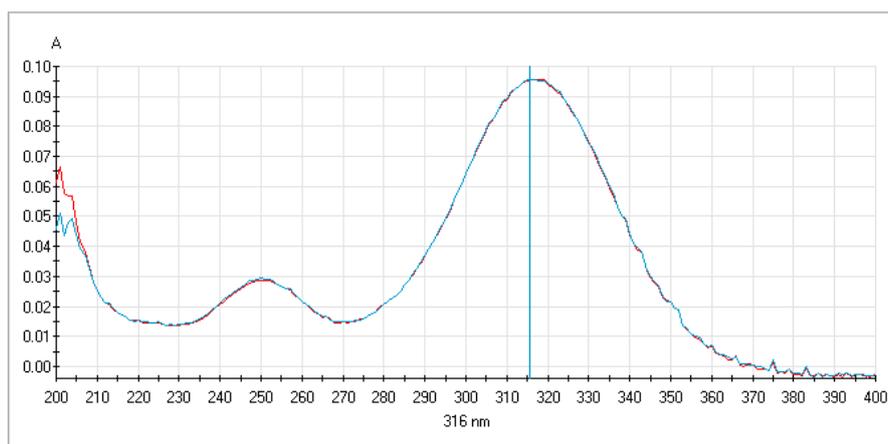


Figura 5. Espectro de absorción de la solución de 2µg/mL de ketorolaco en pH=1.2

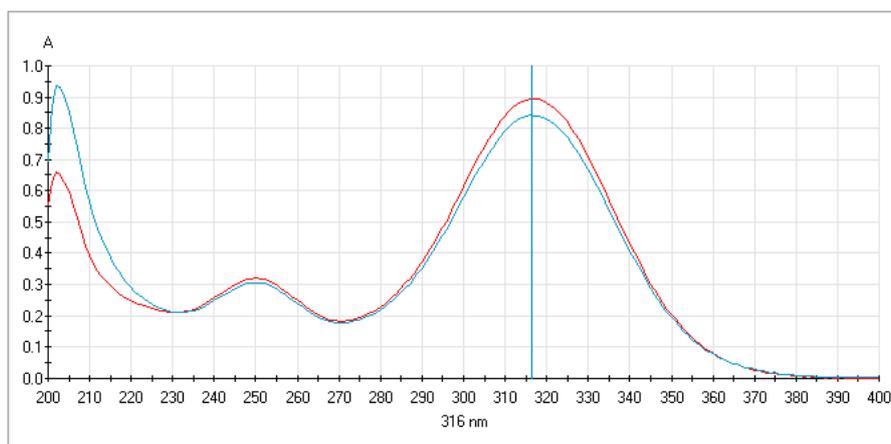


Figura 6. Espectro de absorción de la solución de 18µg/mL de ketorolaco en pH=1.2

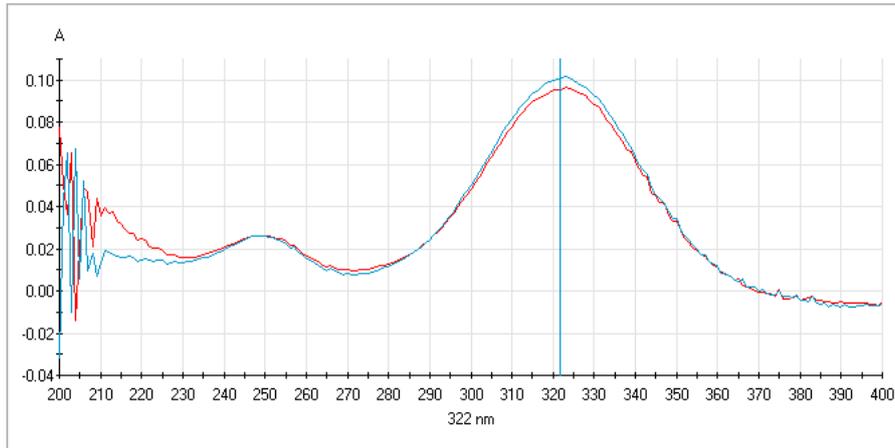


Figura 7. Espectro de absorción de la solución de 2µg/mL de ketorolaco en pH=4.5

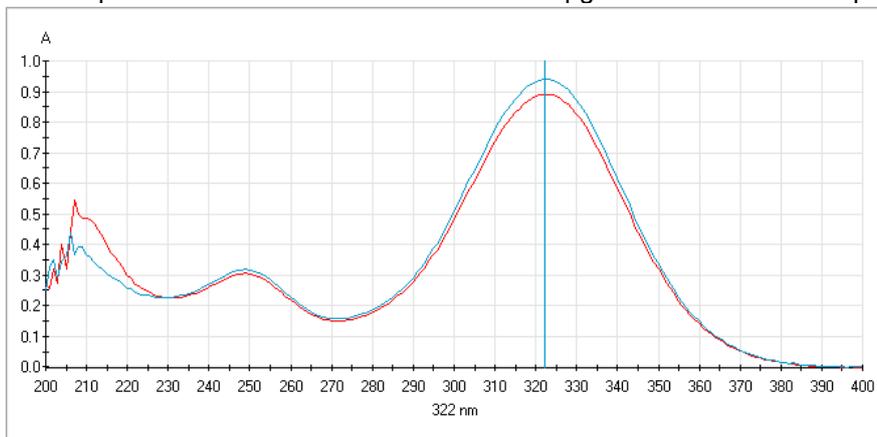


Figura 8. Espectro de absorción de la solución de 18µg/mL de ketorolaco en pH=4.5

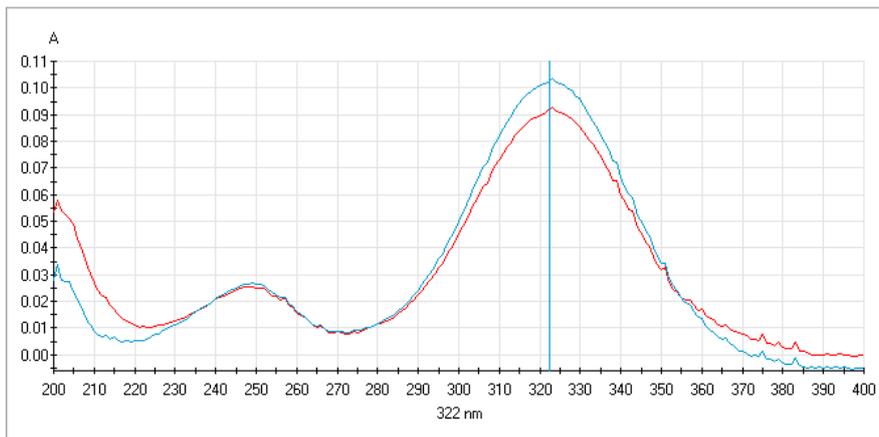


Figura 9. Espectro de absorción de la solución de 2µg/mL de ketorolaco en pH=6.8

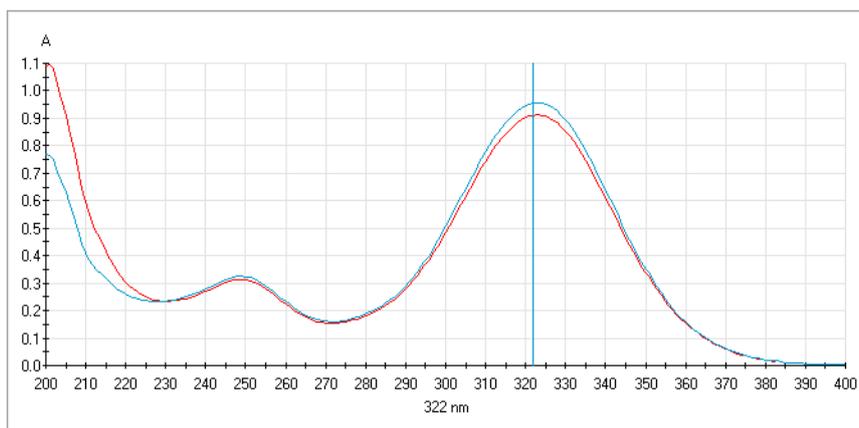


Figura 10. Espectro de absorción de la solución de 18µg/mL de ketorolaco en pH=6.8

Como se observa, los espectros presentan un pico característico que marca la longitud de onda máxima. El comportamiento del espectro en el intervalo de 200-400nm para cada una de las concentraciones, en los diferentes medios, es semejante. Esto indica que no hay interferencia por parte de la formulación del producto para llevar a cabo el análisis del principio activo ketorolaco trometamina.

En la tabla 24 se presentan los valores de longitud de onda de máxima absorbancia determinados en los diferentes medios de disolución de las soluciones de 2µg/mL y 18µg/mL del estándar de ketorolaco en comparación con el producto DOBELOR.

Tabla 24. Longitud de onda de máxima absorbancia del estándar de ketorolaco y DOBELOR

C (µg/mL)	pH=1.2				pH=4.5				pH=6.8			
	STD		DOBELOR		STD		DOBELOR		STD		DOBELOR	
	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS
2	316	0.096	316	0.095	322	0.101	322	0.095	322	0.102	322	0.092
	317	0.096	317	0.096	323	0.102	323	0.096	323	0.103	323	0.093
18	316	0.841	316	0.894	322	0.940	322	0.891	322	0.956	322	0.911
	317	0.841	317	0.894	323	0.940	323	0.891	323	0.957	323	0.912

A partir de los valores de longitud de onda de máxima absorbancia se puede observar que en el medio de HCl, pH=1.2 la longitud de onda de máxima absorbancia así como la respuesta son menores con respecto a la respuesta obtenida en el medio de SA de acetatos y el medio de SA de fosfatos.

Ello se puede atribuir a que el ketorolaco es un ácido débil y por lo tanto su solubilidad disminuye al disminuir el pH.

Método 2

En la tabla 25 se presentan los valores promedio de la pendiente, intercepto y coeficiente de regresión de las curvas de calibración del estándar de ketorolaco en comparación con los valores promedio de las curvas de calibración del producto de prueba en los diferentes medios de disolución.

En las figuras 11, 12 y 13 se detallan las curvas de calibración promedio para el estándar de ketorolaco y el producto de prueba.

Los valores determinados indican que no existe diferencia significativa entre la pendiente promedio de las curvas de calibración del estándar de ketorolaco y la pendiente promedio de las curvas de calibración del método.

Tabla 25 Valores promedio de las curvas de calibración del estándar de ketorolaco y Dobelor

Medio de disolución	m		b		r²	
	Estándar	Dobelor	Estándar	Dobelor	Estándar	Dobelor
pH=1.2	0.0471	0.0458	0.0068	0.0063	0.9998	1.00
pH=4.5	0.0513	0.0504	0.0065	-0.008	1.00	1.00
pH=6.8	0.0540	0.0504	0.0073	-0.0021	0.9998	1.00

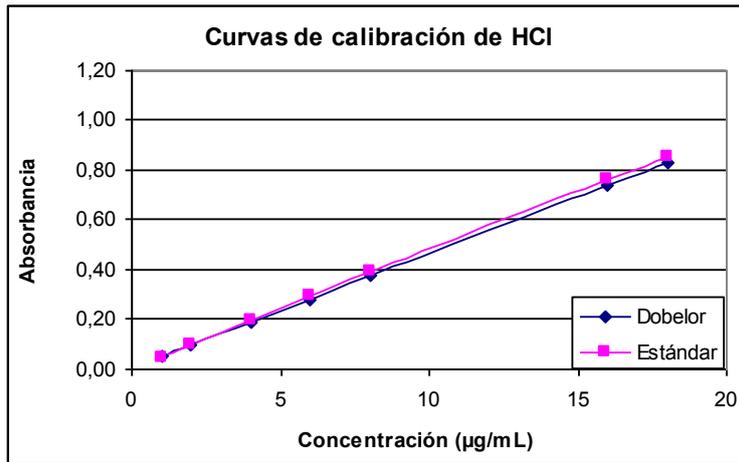


Figura 11. Selectividad del método para la cuantificación de ketorolaco a pH=1.2

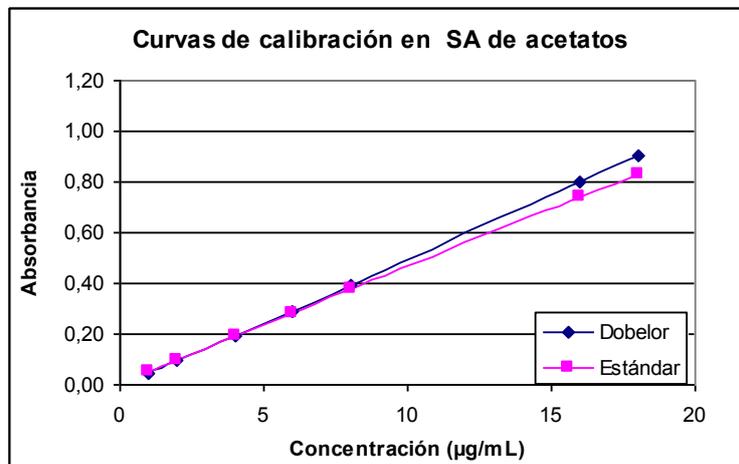


Figura 12. Selectividad del método para la cuantificación de ketorolaco a pH=4.5

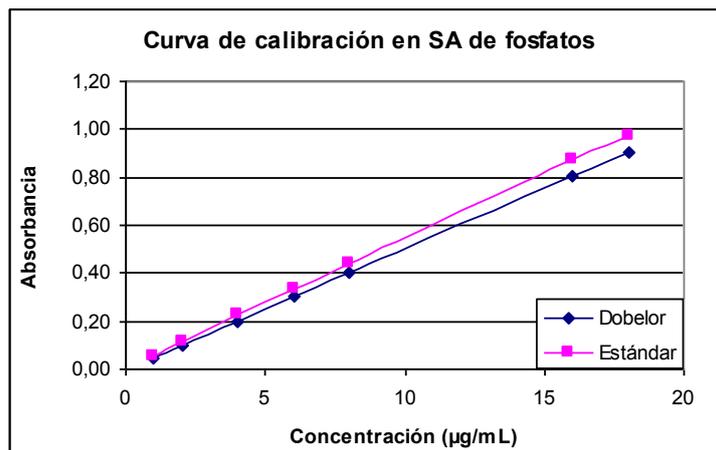


Figura 13. Selectividad del método para la cuantificación de ketorolaco a pH=6.8

Con base en estos resultados, se demuestra que el método analítico es selectivo

5.4 ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

En las tablas 26 a 28 se presentan los resultados de los valores promedio del % disuelto a los diferentes tiempos de muestreo de los productos conteniendo ketorolaco trometamina, en los diferentes medios de disolución, utilizando el aparato II (paletas) a 75 rpm y en las figuras 14 a 16 se muestran los perfiles de disolución correspondientes.

5.4.1 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE KETOROLACO EN HCl, pH=1.2 a 75rpm

Tabla 26. % Disuelto de ketorolaco en los productos de estudio en solución de HCl, pH=1.2

Tiempo (min)	DOLAC			DOBELOR			BEST		
	% Disuelto	DE	% CV	% Disuelto	DE	% CV	% Disuelto	DE	% CV
10	97.74	2.25	2.31	75.14	3.85	5.12	65.67	3.35	5.10
15	101.70	1.30	1.28	88.30	2.51	2.84	86.37	4.70	5.44
20	102.14	1.14	1.12	93.03	3.25	3.49	93.99	2.57	2.73
30	101.22	0.87	0.86	96.00	2.90	3.02	94.21	2.35	2.49
45	100.39	0.57	0.57	97.97	2.04	2.08	94.04	2.27	2.41
60	99.30	0.50	0.51	98.41	1.30	1.32	93.65	2.05	2.19

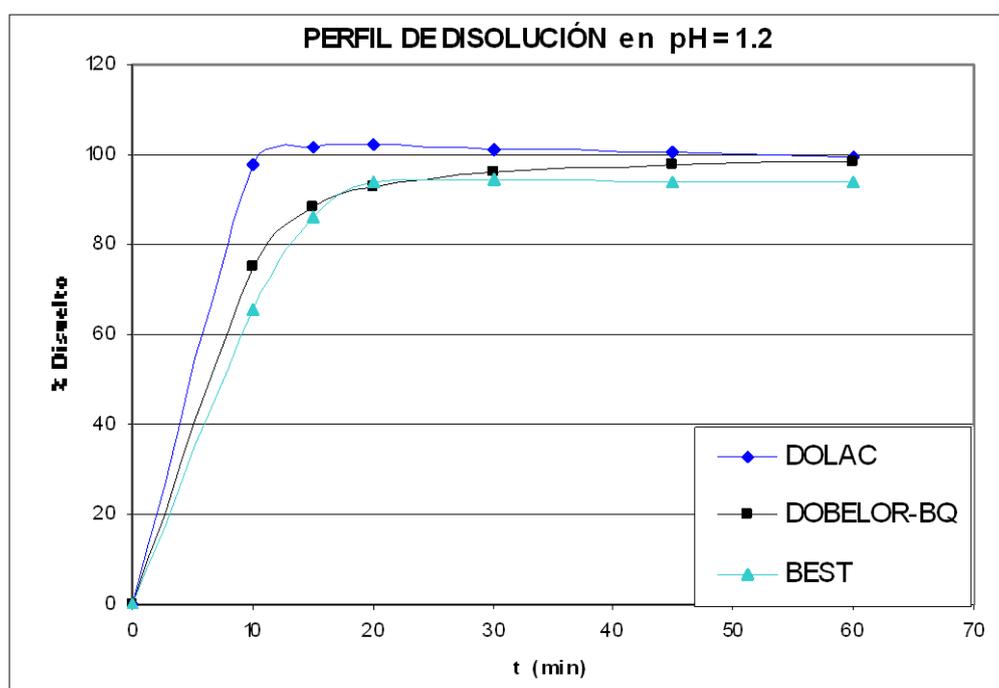


Figura 14. Perfil de disolución de los productos de estudio en pH=1.2

5.4.2 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE KETOROLACO EN SA DE ACETATOS, pH=4.5 a 75rpm

Tabla 27. % Disuelto de ketorolaco en los productos de estudio en SA acetatos, pH=4.5

Tiempo (min)	DOLAC			DOBELOR			BEST		
	% Disuelto	DE	% CV	% Disuelto	DE	% CV	% Disuelto	DE	% CV
10	101.97	1.75	1.71	96.90	3.29	3.39	104.76	1.50	1.43
15	102.97	0.86	0.84	101.89	0.68	0.67	104.95	1.53	1.46
20	101.87	0.88	0.87	100.86	0.77	0.77	103.93	1.46	1.40
30	100.72	0.87	0.87	99.81	0.74	0.74	102.84	1.46	1.42
45	99.58	0.86	0.87	98.68	0.73	0.74	101.84	1.61	1.58
60	98.75	0.78	0.79	97.97	0.81	0.82	100.67	1.60	1.59

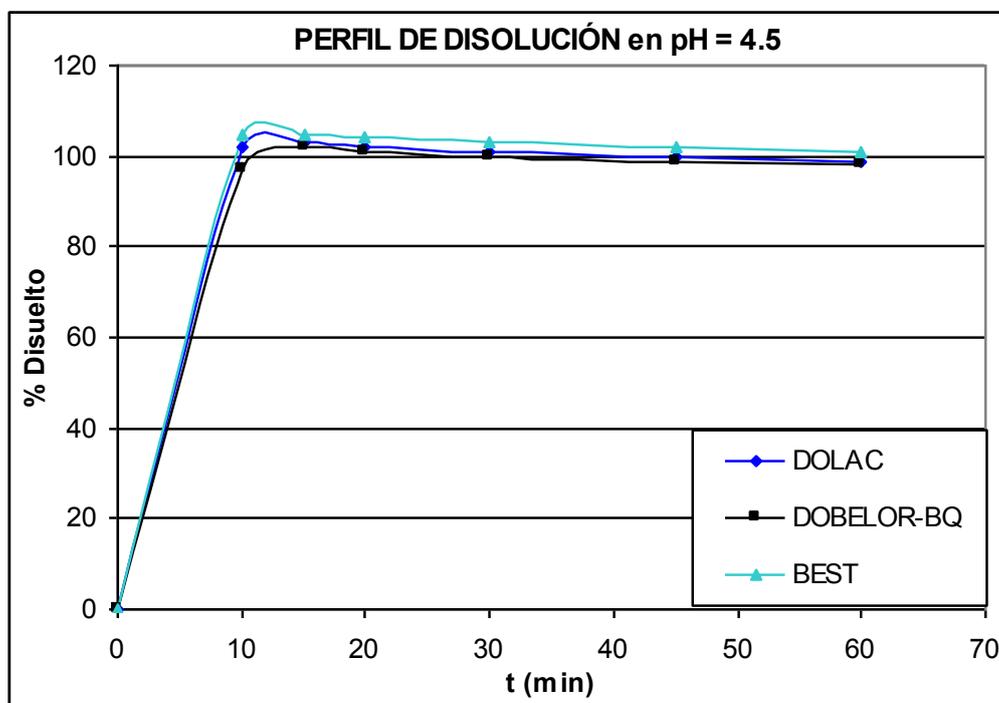


Figura 15. Perfil de disolución de los productos de estudio en pH=4.5

5.4.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE KETOROLACO EN SA DE FOSFATOS, pH=6.8 a 75rpm

Tabla 28. % Disuelto de ketorolaco en los productos de estudio en SA fosfatos, pH=6.8

Tiempo (min)	DOLAC			DOBELOR			BEST		
	% Disuelto	DE	% CV	% Disuelto	DE	% CV	% Disuelto	DE	% CV
10	102.42	1.81	1.77	94.46	4.70	4.97	97.61	1.55	1.59
15	102.58	1.80	1.76	100.31	0.29	0.29	98.02	1.64	1.68
20	101.55	1.88	1.86	99.48	0.19	0.19	97.12	1.63	1.68
30	100.55	1.86	1.85	98.44	0.28	0.29	96.06	1.63	1.69
45	99.54	1.76	1.76	97.33	0.28	0.29	94.97	1.61	1.69
60	98.47	1.78	1.81	96.21	0.28	0.29	94.06	1.77	1.88

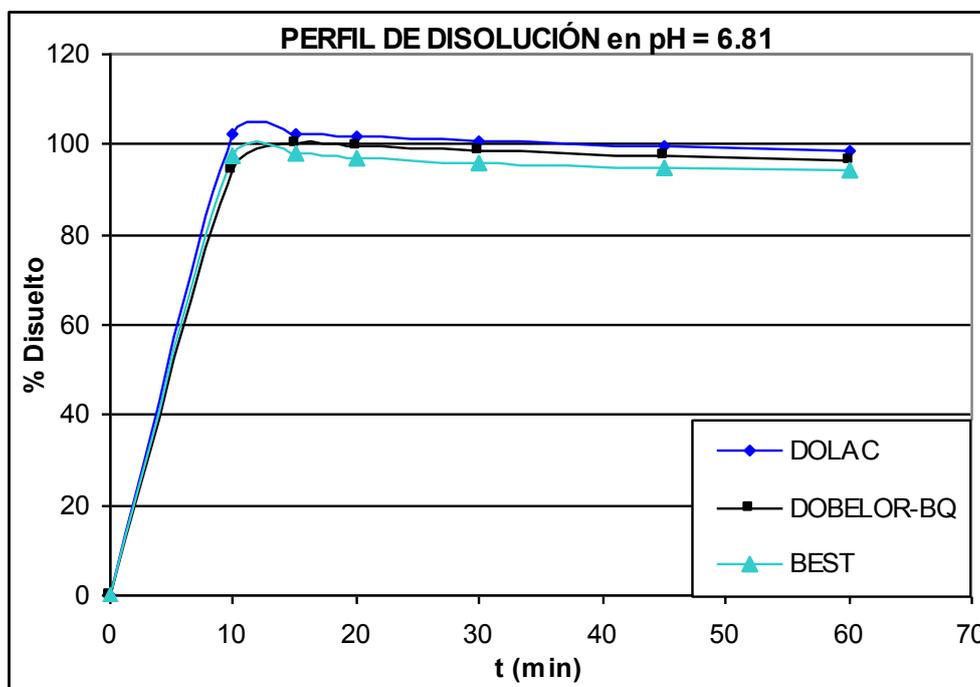


Figura 16. Perfil de disolución de los productos de estudio en pH=6.8

Con base en estos resultados, se aprecia que el perfil de disolución del producto de referencia y de prueba, presentan muy rápida disolución en los tres medios de estudio. Aún considerando que la solubilidad del ketorolaco disminuye al disminuir el pH del medio por ser un ácido débil con $pK_a=3.49$.

Dado que más del 85% del principio activo se disolvió a los 15 minutos, no fue necesario calcular el factor de similitud.

Ello hace pensar que el principio activo puede comportarse como una solución y estará disponible para ser absorbido a lo largo del tracto gastrointestinal.

5.5 ANÁLISIS COMPARATIVO DE ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN UTILIZANDO 50rpm y 75rpm

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, se aplica para justificar la bioexención de principios activos altamente solubles y altamente permeables (Clase 1) en las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata que presenten una disolución “*in vitro*” rápida usando los métodos de prueba recomendados.

La bioexención de un producto de los estudios de bioequivalencia permite que éste sea aprobado más rápido para su uso, reduciendo costos.

Anteriormente se realizó un estudio de perfiles de disolución a cinco productos conteniendo ketorolaco trometamina en los medios de disolución, con una velocidad de agitación de 50rpm, utilizando el aparato II (paletas); sin embargo con los resultados obtenidos no se pudo establecer si el perfil de disolución a los tres pH's es representativo de lo que sucede *in vivo*⁽⁹⁾ ya que la disolución en HCl fue menor.

En el presente trabajo se llevó a cabo el estudio de disolución a productos conteniendo ketorolaco trometamina a una velocidad de agitación de 75rpm como lo sugiere la OMS.

El producto BEST se estudió ampliando la velocidad de agitación de 50rpm y 75rpm con el propósito de analizar las diferencias en su perfil de disolución.

En las tablas 29, 30 y 31 se presentan en conjunto los resultados de los valores promedio del % disuelto de ketorolaco a los diferentes tiempos de muestreo encontrados para BEST a 75rpm y 50rpm.

Así mismo, en las figuras 17, 18 y 19 se muestran los perfiles de disolución correspondientes.

5.5.1 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE BEST EN HCl, pH=1.2 a 50rpm y 75rpm

Tabla 29. % Disuelto de ketorolaco en BEST a 75rpm y 50rpm en solución de HCl, pH=1.2

Vel. Disolución	75rpm	50rpm
Tiempo(min)	% Disuelto	
10	65.67	52.52
15	86.37	57.97
20	93.99	60.61
30	94.21	62.22
45	94.04	63.17
60	93.65	63.88

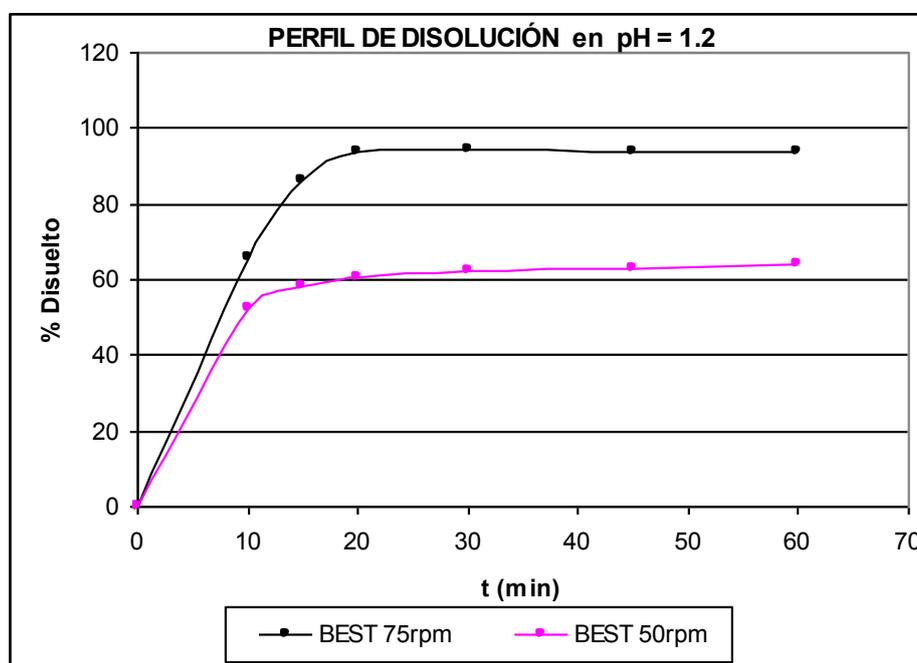


Figura 17. Comparación de los perfiles de disolución a 75 y 50rpm en pH=1.2

5.5.2 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE BEST EN SA DE ACETATOS, pH=4.5 a 50rpm y 75rpm

Tabla 30. % Disuelto de ketorolaco en BEST a 75rpm y 50rpm en SA acetatos, pH=4.5

Vel. Disolución	75rpm	50rpm
Tiempo(min)	% Disuelto	
10	104.76	77.19
15	104.95	90.55
20	103.93	95.69
30	102.84	98.73
45	101.84	99.78
60	100.67	100.49

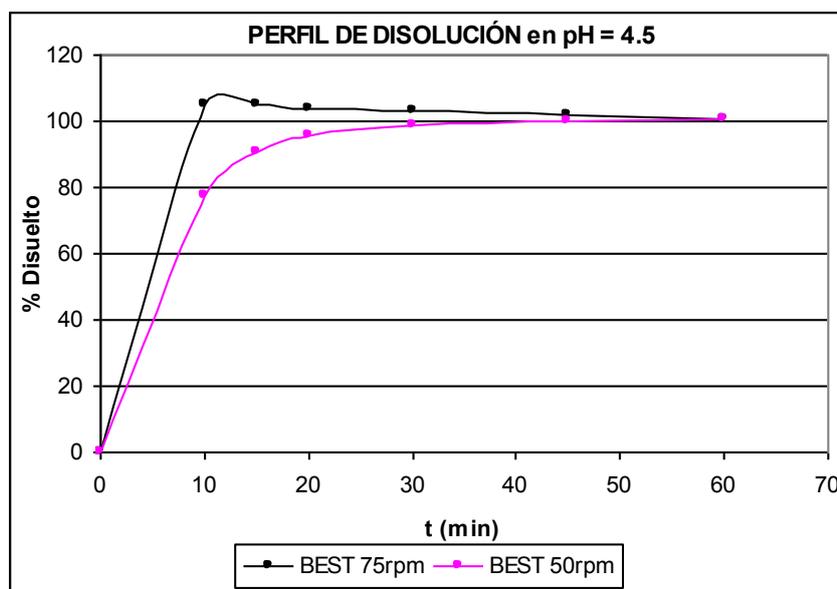


Figura 18. Comparación de los perfiles de disolución a 75 y 50rpm en pH=4.5

5.5.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE BEST EN SA DE FOSFATOS, pH=6.8 a 50rpm y 75rpm

Tabla 31. % Disuelto de ketorolaco en BEST a 75rpm y 50rpm en SA fosfatos, pH=6.8

Vel. Disolución	75rpm	50rpm
Tiempo(min)	% Disuelto	
10	97.61	78.99
15	98.02	88.23
20	97.12	91.79
30	96.06	95.14
45	94.97	96.08
60	94.06	96.13

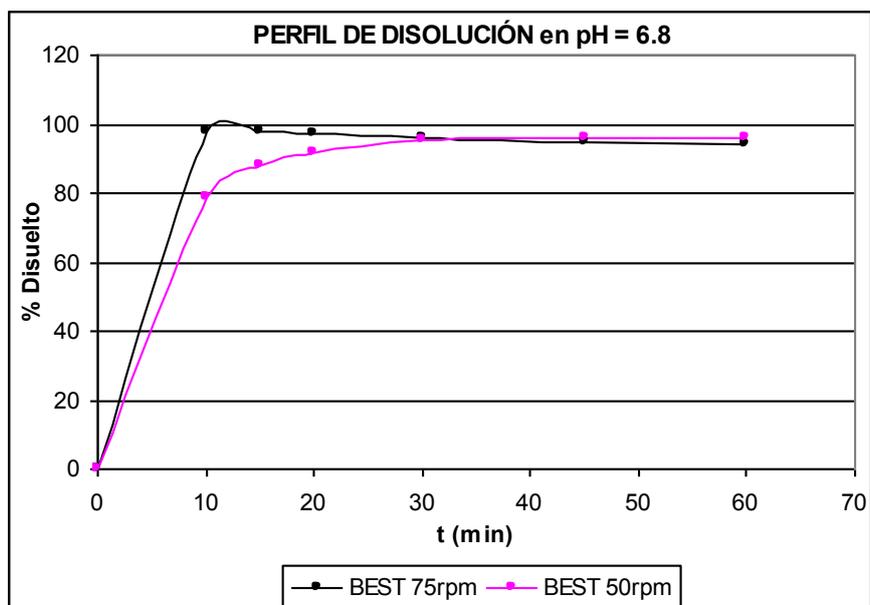


Figura 19. Comparación de los perfiles de disolución a 75 y 50rpm en pH=6.8

De acuerdo a los resultados obtenidos, se observa que el producto BEST, presenta muy rápida disolución cuando la velocidad de agitación es a 75rpm.

Este mismo producto presentó muy rápida disolución en los medios de SA de acetatos y en la SA de fosfatos a 50rpm, más no en el medio de HCl, al presentar 57.97% del fármaco disuelto en 15 minutos. Esta diferencia puede ser explicada con base en las propiedades fisicoquímicas del ketorolaco, ya que por ser un ácido débil, su solubilidad disminuye al disminuir el pH.

Así pues, la velocidad de agitación de 75rpm favorece la disolución del ácido débil ketorolaco trometamina en el medio de solución de HCl, pH=1.2, por lo que se considera que esta sería una velocidad más adecuada para llevar a cabo el perfil de disolución

Además es importante señalar que la absorción del principio activo se lleva a cabo principalmente en la porción intestinal donde el pH varía de 5 a 8 (Tabla 1); condiciones en las que el ketorolaco presenta muy rápida disolución.

5.6 ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

Los resultados *in vitro* se compararon con los resultados *in vivo* del estudio de bioequivalencia llevado a cabo en el Centro Analítico para Estudios Biofarmacéuticos (CAEBIO) con los mismos productos presentados en este trabajo:

DOLAC®	Lote: X85470	Referencia
DOBELOR	Lote: 8H088	Prueba

El estudio de bioequivalencia se llevó a cabo con las siguientes características:

- 26 voluntarios sanos de ambos géneros
- Diseño cruzado, balanceado, al azar
- Tiempos de muestreo: 0, 16min, 33min, 50min, 75min, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 12h, 24h.
- Método analítico: LCMSMS previamente validado

En la tabla 32 se muestran los valores de concentración plasmática promedio para ambos productos y en la figura 20 se presenta la curva de concentración plasmática vs. tiempo correspondiente.

Tabla 32. Concentración plasmática de los productos de estudio

	Dolac®	Dobelor®
Tiempo	Cp(ng/mL)	
0.00	0.000	0.000
0.16	269.830	304.614
0.33	878.910	998.406
0.50	1081.655	1093.754
0.75	993.163	1003.814
1.00	870.993	884.871
2.00	588.233	587.660
3.00	419.592	426.135
4.00	304.021	310.394
6.00	163.104	157.435
8.00	111.129	102.864
12.00	90.562	59.529
24.00	29.490	24.119

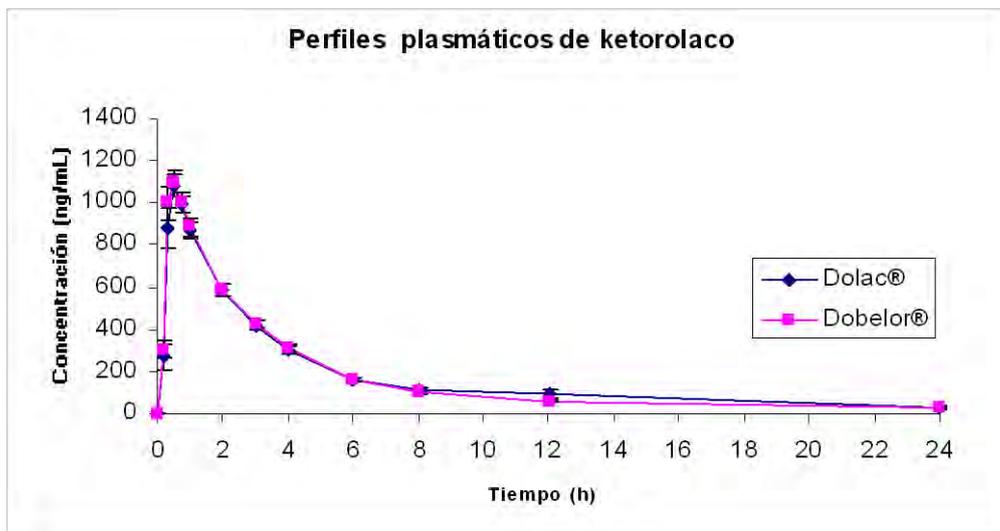


Figura 20. Curvas de concentración plasmática vs. tiempo de ketorolaco.

Con base en estos resultados, se observa que las dos formulaciones, al ser administradas en la misma dosis, presentan una absorción rápida y completa, lo cual se relaciona con la rápida disolución en los medios de disolución de las figuras 14, 15 y 16.

A continuación se presentan los parámetros farmacocinéticos del estudio de bioequivalencia y los resultados del análisis estadístico para establecer la bioequivalencia de ambos productos.

Tabla 33. Parámetros farmacocinéticos

Parámetro farmacocinético	Formulación de referencia (promedio ± DE)	Formulación de prueba (promedio ± DE)
ABC _{0→t} (ng·h/mL)	4191.2578 ± 1365.9166	3855.0147 ± 1011.4616
ABC _{0→∞} (ng·h/mL)	4472.503 ± 1535.8567	4118.6953 ± 1184.4386
C _{max} (ng/mL)	1174.2775 ± 273.4569	1187.0636 ± 228.3664
T _{max} (h)	0.5108 ± 0.1797	0.5113 ± 0.1891
t _{1/2} (h ⁻¹)	6.363 ± 1.8527	6.1696 ± 2.2158

Tabla 34. Análisis estadístico

Variable	Intervalo de confianza	Anderson Hauck	Potencia
C _{max}	95.2368 - 109.0339	0.000015	0.99
ABC _{0→t}	86.6151 - 101.2016	0.001084	0.99
ABC _{0→∞}	86.4794 - 101.5815	0.001348	0.99
t _½	82.2936 - 108.0152	0.024094	0.85

Los valores resultantes del análisis estadístico demuestran que los parámetros farmacocinéticos del producto de prueba se encuentran dentro del intervalo de confianza de 80-125% lo cual establece la bioequivalencia entre ambos productos.

Debido a la relación existente entre la velocidad de disolución del principio activo *in vitro* y la absorción *in vivo*, se establece que la disolución refleja lo que sucede *in vivo* lo cual confirma que el estudio de disolución permite predecir los resultados *in vivo* para éste principio activo de clase I.

Dado lo anterior, es posible exentar al ketorolaco de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

6. CONCLUSIONES

- Los productos comerciales de liberación inmediata conteniendo 10mg de ketorolaco trometamina estudiados en este trabajo cumplieron con los criterios de valoración de contenido químico establecidos en la USP 30.
- El método analítico empleado para la cuantificación de ketorolaco trometamina en los diferentes medios de disolución fue lineal, exacto, preciso, repetible, reproducible y selectivo.
- Los productos DOLAC, DOBELOR y BEST son productos que de acuerdo a los criterios de disolución sugeridos por la OMS, presentaron disolución muy rápida, es decir, más del 85% del principio activo se disolvió en 15 minutos en los medios de disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, con una velocidad de agitación de 75rpm en el aparato II (paletas).
- Con base en el estudio de bioequivalencia se demostró que el producto de prueba es bioequivalente al producto de referencia.
- Los resultados muestran que es posible la bioexención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia a las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata que contengan ketorolaco como principio activo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Amidon G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P., Crison, J.R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, Vol. 12, Núm. 3, pp: 413-420, 1995.
2. Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. FDA, 2000.
3. Anexo 7. Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Technical Report Series, Núm. 937, 2006.
4. Anexo 8. Proposal to Waive In Vivo Bioequivalence Requeriments for WHO Model List of Essential Medicines Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms. WHO Technical Report Series, Núm. 937, 2006.
5. Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. FDA, 1997
6. Wu, C. Y, Benet, L. Z. Predicting Drug Disposition via Application of BSC:Transport/Absorption/Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharmaceutical Research*, Vol. 22, Núm. 1, pp. 11-23, 2005
7. Anexo 8. Proposal to Waive In Vivo Bioequivalence Requeriments for WHO Model List of Essential Medicines Immediate-Release, Solid Oral Dosage Forms. WHO Technical Report Series, Núm. 937, 2006.
8. Remington, J. *Farmacía*. Tomo I. 20ª Edición. Editorial Panamericana. México, pp. 764-775, 1308-1321, 2003
9. Quiroz, P. Evaluación del perfil de disolución del ketorolaco de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico. México. 2009
10. Goodman & Gilman. *Las Bases farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª Edición. Vol. I. McGraw-Hill Interamericana, pp. 683, 1998
11. Wagner, J. *Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist*. Technomic, Basilea. *Biofarmacia y farmacocinética*. Vol. 2, 1993.
12. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products. Department of Health and Human Services. FDA, 2003.

13. Norma NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. México, 1999
14. Guidance for Industry. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation, Center for Drug Evaluation and Research. FDA, 1995.
15. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Volumen I. Editorial Thomson. 52^a Edición, pp. 177, 1288-1290, 2006
16. www.thomsonplm.com. Fecha de consulta: 17 de agosto 2009.
17. USP 30-NF 25, Vol. I y III, pp. 38, 65, 303-311, 886-887, 895-896, 942-912, 2716-2718, 2007.
18. The Merck Index. 14ava. Edición. Merck Research Laboratories, USA, pp. 5302-5311, 2006
19. Zavaleta, M., Zavala, C. Ketorolaco. Mediagraphic, Vol. 14, Número 1. Enero-Marzo, pp. 14-20. 2007
20. McVan, Bárbara. Índice de Medicamentos. Editorial El Manual Moderno. México, 882-883, 1997
21. FEUM 8va. edición. Vol. I y II. Secretaría de Salud. Mexico. 2004
22. González, Jaime R., et. al. Estudio clínico comparativo del diclofenaco vs ketorolaco en el manejo sintomático de las conjuntivitis alérgicas en niños. Revista Mexicana de Oftalmología; 80(1):16-20, Enero-Febrero 2006
23. Blume H. H., Chung B.S. The Biopharmaceutics Classification System (BCS): Class III Drugs better Candidates for BE/BA Waiver? European Journal of Pharmaceutical Sciences. 9, 117-121, 2009
24. Yu L. X. Amidon G. L, et. al. Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions. Pharmaceutical Research, Vol. 19, Número 7. Julio 2002.
25. Carrión, Dayamí, et. al., Bioequivalencia. Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Parte I. Revista Cubana de Farmacia. Vol.;33, Núm 2, pp.137-142, 1999.
26. Carrión, Dayamí, et. al., Bioequivalencia. Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Parte II. Revista Cubana de Farmacia. Vol.;33, Núm 3, pp.201-207, 1999.
27. Shein-Chung Chow and Jen-pei Liu; Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies, 2nd Edition; Marcel Dekker, Inc., 2000.

8. APÉNDICE

A I. Porcentaje disuelto de ketorolaco por unidad de dosis de los productos bajo estudio

DOLAC X85470	Solución de HCl, pH=1.2						% Disuelto			
	Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
		1	2	3	4	5	6			
	10	98.81	94.23	96.61	100.46	96.98	99.36	97.74	2.25	2.31
	15	101.90	99.67	101.15	103.00	101.33	103.17	101.70	1.30	1.28
	20	101.52	100.78	102.59	102.43	101.51	104.04	102.14	1.14	1.12
	30	100.92	99.84	101.46	101.81	100.92	102.36	101.22	0.87	0.86
	45	99.95	100.29	100.31	100.66	99.78	101.37	100.39	0.57	0.57
	60	98.80	99.16	99.16	99.51	98.98	100.21	99.30	0.50	0.51
DOLAC X85470	Solución amortiguadora de acetatos, pH=4.5						% Disuelto			
	Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
		1	2	3	4	5	6			
	10	101.91	104.28	102.08	98.87	102.25	102.42	101.97	1.75	1.71
	15	102.42	104.45	102.25	103.55	102.42	102.76	102.97	0.86	0.84
	20	101.28	103.29	101.12	102.62	101.28	101.62	101.87	0.88	0.87
	30	100.15	102.13	99.98	101.47	100.15	100.48	100.72	0.87	0.87
	45	99.01	100.97	98.84	100.31	99.01	99.33	99.58	0.86	0.87
	60	98.19	99.97	97.87	99.32	98.83	98.35	98.75	0.78	0.79
DOLAC X85470	Solución amortiguadora de fosfatos, pH=6.8						% Disuelto			
	Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
		1	2	3	4	5	6			
	10	100.79	100.79	104.59	104.76	101.95	101.62	102.42	1.81	1.77
	15	100.79	101.28	104.76	104.92	102.11	101.62	102.58	1.80	1.76
	20	99.84	100.16	103.60	104.24	100.98	100.49	101.55	1.88	1.86
	30	99.03	99.04	102.75	103.08	99.85	99.52	100.55	1.86	1.85
	45	97.91	98.23	101.59	101.91	99.03	98.55	99.54	1.76	1.76
	60	96.94	97.10	100.73	100.74	97.89	97.42	98.47	1.78	1.81

DOBELOR 8H088	Solución de HCl, pH=1.2						% Disuelto		
Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
	1	2	3	4	5	6			
10	76.24	70.19	78.81	70.74	75.88	79.00	75.14	3.85	5.12
15	84.77	91.06	89.34	86.53	87.31	90.79	88.30	2.51	2.84
20	87.87	95.30	92.77	96.86	90.95	94.40	93.03	3.25	3.49
30	91.01	97.48	95.85	99.27	94.77	97.64	96.00	2.90	3.02
45	94.05	99.39	98.84	98.18	97.78	99.56	97.97	2.04	2.08
60	95.96	99.32	98.97	98.96	97.91	99.32	98.41	1.30	1.32
DOBELOR 8H088	Solución amortiguadora de acetatos, pH=4.5						% Disuelto		
Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
	1	2	3	4	5	6			
10	95.32	99.89	96.50	96.00	92.28	101.41	96.90	3.29	3.39
15	101.84	103.06	101.52	101.51	101.14	102.24	101.89	0.68	0.67
20	100.78	102.28	100.45	100.45	100.11	101.12	100.86	0.77	0.77
30	99.81	101.14	99.32	99.65	98.99	99.98	99.81	0.74	0.74
45	98.68	99.99	98.19	98.52	97.86	98.84	98.68	0.73	0.74
60	98.98	98.84	97.22	97.70	97.06	98.03	97.97	0.81	0.82
DOBELOR 8H088	Solución amortiguadora de fosfatos, pH=6.8						% Disuelto		
Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
	1	2	3	4	5	6			
10	98.64	89.72	95.34	95.67	87.90	99.47	94.46	4.70	4.97
15	99.95	100.51	100.41	100.41	100.65	99.96	100.31	0.29	0.29
20	99.18	99.51	99.51	99.67	99.67	99.34	99.48	0.19	0.19
30	98.07	98.39	98.87	98.55	98.55	98.23	98.44	0.28	0.29
45	96.95	97.27	97.75	97.43	97.43	97.11	97.33	0.28	0.29
60	95.84	96.16	96.63	96.31	96.31	96.00	96.21	0.28	0.29

BEST 75rpm	Solución de HCl, pH=1.2						% Disuelto		
Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
	1	2	3	4	5	6			
10	63.24	70.07	67.92	67.74	63.42	61.63	65.67	3.35	5.10
15	91.86	87.13	91.02	84.62	84.39	79.22	86.37	4.70	5.44
20	96.42	96.19	95.71	91.95	93.53	90.13	93.99	2.57	2.73
30	96.79	95.92	95.57	92.40	93.98	90.64	94.21	2.35	2.49
45	96.22	95.87	95.52	91.36	94.13	91.17	94.04	2.27	2.41
60	95.80	95.29	94.77	91.33	93.74	90.99	93.65	2.05	2.19
BEST 50rpm	Solución de HCl, pH=1.2						% Disuelto		
Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
	1	2	3	4	5	6			
10	52.82	53.54	49.05	55.16	46.71	57.85	52.52	4.06	7.73
15	57.09	59.05	54.38	59.24	53.11	64.96	57.97	4.22	7.28
20	58.96	60.74	58.05	63.20	55.40	67.31	60.61	4.19	6.92
30	60.41	61.99	61.09	64.28	57.94	67.62	62.22	3.36	5.40
45	61.63	62.34	62.33	63.57	59.03	70.13	63.17	3.73	5.90
60	62.65	63.33	62.99	64.36	59.39	70.55	63.88	3.67	5.75
BEST 75rpm	Solución amortiguadora de acetatos, pH=4.5						% Disuelto		
Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
	1	2	3	4	5	6			
10	103.70	105.92	106.61	102.50	104.56	105.24	104.76	1.50	1.43
15	103.87	105.92	106.95	102.67	104.72	105.58	104.95	1.53	1.46
20	103.05	105.25	105.59	101.70	103.56	104.41	103.93	1.46	1.40
30	101.90	104.24	104.41	100.56	102.73	103.24	102.84	1.46	1.42
45	100.74	103.38	103.71	99.42	101.73	102.06	101.84	1.61	1.58
60	99.58	102.20	102.52	98.27	100.56	100.89	100.67	1.60	1.59
BEST 50rpm	Solución amortiguadora de acetatos, pH=4.5						% Disuelto		
Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
	1	2	3	4	5	6			
10	79.07	59.40	90.02	77.02	71.03	86.60	77.19	11.05	14.32
15	94.12	70.23	100.33	92.24	81.35	105.03	90.55	12.80	14.13
20	101.94	75.92	101.51	102.76	85.58	106.41	95.69	12.09	12.64
30	102.88	86.22	103.53	103.71	89.80	106.23	98.73	8.46	8.57
45	102.22	91.57	102.88	102.56	94.07	105.37	99.78	5.56	5.57
60	101.54	96.09	102.19	102.19	96.60	104.32	100.49	3.35	3.33

BEST 75rpm	Solución amortiguadora de fosfatos, pH=6.8						% Disuelto		
Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
	1	2	3	4	5	6			
10	98.55	96.55	97.05	98.55	99.55	95.38	97.61	1.55	1.59
15	98.72	97.04	97.38	98.88	100.38	95.71	98.02	1.64	1.68
20	97.95	95.97	96.30	98.28	99.27	94.98	97.12	1.63	1.68
30	97.01	94.89	95.22	97.18	98.16	93.91	96.06	1.63	1.69
45	95.91	93.81	94.14	96.07	97.04	92.85	94.97	1.61	1.69
60	95.91	92.74	93.05	94.97	95.93	91.78	94.06	1.77	1.88
BEST 50rpm	Solución amortiguadora de fosfatos, pH=6.8						% Disuelto		
Tiempo (min)	Tableta						PROM	DE	% CV
	1	2	3	4	5	6			
10	99.72	64.49	68.50	96.21	73.67	71.33	78.99	15.06	19.06
15	101.54	79.51	84.51	98.36	80.61	84.87	88.23	9.37	10.62
20	100.43	86.63	90.45	97.62	87.30	88.33	91.79	5.82	6.34
30	99.30	94.47	94.83	96.52	91.89	93.84	95.14	2.53	2.66
45	98.17	94.93	96.37	95.43	94.26	97.31	96.08	1.49	1.55
60	97.04	94.33	96.23	94.33	97.63	97.19	96.13	1.46	1.52