



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**“ESTUDIO DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE IBUPROFENO DE
ACUERDO AL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

SOFÍA GUADALUPE CAMPOS CAMPOS



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Inés Fuentes Noriega**

VOCAL: **Profesor: Helgi Helene Jung Cook**

SECRETARIO: **Profesor: Lauro Misael del Rivero Ramírez**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Juan Manuel Rodríguez**

2º SUPLENTE: **Profesor: María de Lourdes Mayet Cruz**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIOS 112 Y 113, DEPARTAMENTO DE FARMACIA, CONJUNTO E, FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA:

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. EN C. MARÍA DE LOURDES MAYET CRUZ

SUSTENTANTE:

SOFÍA GUADALUPE CAMPOS CAMPOS

ÍNDICE GENERAL

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
Objetivo General	2
Objetivos Específicos.....	2
CAPITULO II.GENERALIDADES	3
2.1 Absorción de fármacos en el organismo	3
2.1.1 Liberación del Principio Activo ¹	3
2.2 Disolución ^{2, 4, 5}	3
2.2.1 Factores que Influyen en la Velocidad de Disolución ^{2, 4, 6, 7}	5
2.2.2 Condiciones SINK ^{1, 8}	6
2.2.3 Disolución Intrínseca y Disolución Aparente ^{2, 6, 7, 8, 9}	6
2.2.4 Aparatos para Estudios de Disolución ^{6, 10, 11}	9
2.2.5 Factores Críticos en los Estudios de Disolución <i>in vitro</i> ^{6, 10, 11, 13}	11
2.2.6 Comparación de Perfiles de Disolución ^{6, 14, 15}	12
2.3 Biodisponibilidad ^{4, 16}	13
2.4 Bioequivalencia ¹⁶	14
2.5 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) ^{17, 18, 19, 21}	14
2.5.1 Solubilidad ¹⁷	15
2.5.2 Permeabilidad ¹⁷	15
2.6 Bioexención ^{16, 21, 22, 23}	16
2.6.1 Criterios de FDA para la Bioexención de acuerdo con SCB ^{16, 14, 19}	16
2.6.2 Criterios de la OMS para la Bioexención de acuerdo con SCB ^{14, 18, 22, 24}	17
2.6.3 Criterios de Health Canada para la Bioexención de acuerdo con SCB ²⁵	19
2.6.4 Criterios de EMA para la Bioexención de productos genéricos de acuerdo con SCB ²⁶ ...	20
2.6.5 Criterios de ANVISA Brasil para la Bioexención de productos genéricos de acuerdo con SCB ²⁷	21
2.6.6 SCB en México 2013 ^{15, 28}	22
2.6.7 Bioexención para fármacos Clase II ²⁹	22
2.7 Ibuprofeno Monografía	23
2.7.1 Propiedades Físicoquímicas	23
2.7.2 Indicaciones Terapéuticas	24

2.7.3 Farmacodinamia ^{32, 33}	24
2.7.4 Farmacocinética ^{32, 33, 34}	24
2.7.5 Reacciones Adversas ³⁵	25
2.7.6 Datos de Solubilidad en Agua ³²	26
2.7.7 Estudios Recientes de Disolución y Bioequivalencia de Ibuprofeno.....	27
CAPITULO III. DESARROLLO EXPERIMENTAL	29
3.1 Productos Estudiados.....	29
3.2 Sustancias de Referencia.....	30
3.3 Reactivos	30
3.4 Equipos	30
3.5 Material	31
3.6 Pruebas de Control de Calidad	31
3.6.1 Identidad	31
3.6.2 Peso Promedio	31
3.6.3 Valoración del Principio Activo	32
3.6.4 Uniformidad de Dosificación.....	33
3.6.5 Prueba de Disolución Farmacopéica.....	33
3.7 Medios de Disolución del SCB.....	34
3.7.1 Preparación de Soluciones	34
3.8 Validación del Método Analítico para la cuantificación de Ibuprofeno en los Medios del SCB	35
3.8.1 Validación del Sistema en los Medios del SCB.....	36
3.8.2 Validación del Método en los Medios del SCB.....	37
3.9 Estudio de Perfiles de Disolución de los Productos Conteniendo 400 mg de Ibuprofeno.....	42
3.10 Cálculos	44
3.10.1 Cálculo de % de Dosis Disuelto.....	44
3.10.2 Comparación de Perfiles de Disolución.....	45
CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
4.1 Resultados de Pruebas de Control Farmacéutico.	46
4.2 Validación del método analítico para la cuantificación de Ibuprofeno en los Medios de Disolución del SCB.....	47
4.2.1 Validación del sistema para la cuantificación de Ibuprofeno en los medios del SCB	47

4.2.2 Evaluación de la Influencia del filtro, estabilidad y selectividad de los productos bajo estudio en los Medios del SCB	48
4.2.3 Validación del Método analítico para cuantificar Ibuprofeno en los diferentes productos a pH 1.2	49
4.2.4 Validación del Método analítico para cuantificar ibuprofeno en los diferentes productos a pH 4.5	51
4.2.5 Validación del Método analítico para cuantificar ibuprofeno en los diferentes productos a pH 6.8	53
4.3 Resultados de Perfiles de Disolución a pH 1.2	55
4.4 Resultados de Perfiles de Disolución a pH 4.5	57
4.5 Resultados de Perfiles de Disolución en pH 6.8	59
4.6 Resultados de Perfiles de Disolución en pH 7.2	60
CAPITULO V. CONCLUSIONES	64
CAPITULO VI BIBLIOGRAFÍA	65
ANEXO 1. RESULTADOS DE PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD	68
ANEXO 2. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA A pH 1.2	70
ANEXO 3. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA A pH 4.5	71
ANEXO 4. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA A pH 6.8	72
ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2	73
ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5	87
ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8	101
ANEXO 8. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 1.2	115
ANEXO 9. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 4.5	122
ANEXO 10. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 6.8	129
ANEXO 11. PERFILES DE DISOLUCIÓN EN MEDIO FARMACOPÉICO pH 7.2	136

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos de Solubilidad ³²	26
Tabla 2. Resultados de Cuatro Estudios de Bioequivalencia ³⁶	27
Tabla 3. Productos Estudiados	29
Tabla 4. Metodología de Valoración	32
Tabla 5. Condiciones para Prueba de Disolución en Medio Farmacopéico	34
Tabla 6. Curvas de Calibración para Validación del Sistema en Medios del SCB	36
Tabla 7. Curvas de Calibración para Validación del Método en Medios del SCB.....	40
Tabla 8. Condiciones de Disolución en los Medios del SCB.....	42
Tabla 9. Resultados de Pruebas de Control de Calidad.....	46
Tabla 10. Resultados de Validación de Sistemas de Ibuprofeno en los Medios del SCB.	47
Tabla 11. Resultados de evaluación de la Influencia del Filtro, Estabilidad y Selectividad de los productos bajo estudio en los Medios del SCB.....	48
Tabla 12. Validación del Método para Cuantificar Ibuprofeno a pH 1.2.....	49
Tabla 13. Validación del Método para cuantificar Ibuprofeno a pH 1.2	50
Tabla 14. Validación del Método para Cuantificar Ibuprofeno a pH 4.5.....	51
Tabla 15. Validación del Método para Cuantificar Ibuprofeno a pH 4.5.....	52
Tabla 16. Validación del Método para Cuantificar Ibuprofeno a pH 6.8.....	53
Tabla 17. Validación del Método para Cuantificar Ibuprofeno a pH 6.8.....	54
Tabla 18. Perfiles de Disolución de los Productos a pH 1.2	55
Tabla 19. Perfiles de Disolución de los Productos a pH 4.5	57
Tabla 20. Perfiles de Disolución de los Productos a pH 6.8	59
Tabla 21. Perfiles de Disolución de los Productos en Medio Farmacopéico.....	61

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comportamiento Observado en una Disolución Intrínseca.....	7
Figura 2. Comportamiento Observado en una Disolución Aparente.....	9
Figura 3. Imagen Comparativa del Aparato 1 y Aparato 2 ¹²	10
Figura 4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB).....	15
Figura 5. Fórmula Estructural del Ibuprofeno.....	23
Figura 6. Perfiles de Disolución de Productos Conteniendo Ibuprofeno en Medio de Disolución de pH 1.2.....	56
Figura 7. Perfiles de Disolución de Productos de Ibuprofeno en Medio de Disolución de pH 4.5.....	58
Figura 8. Perfiles de Disolución de Productos de Ibuprofeno en Medio de Disolución de pH 6.8.....	60
Figura 9. Perfiles de Disolución de Productos de Ibuprofeno en Medio de Disolución pH 7.2.....	61
Figura 10. Perfiles de Disolución de Productos de Ibuprofeno en Medios de Disolución de pH 6.8 y 7.2.....	63

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Para que un fármaco presente un efecto terapéutico, es necesario que alcance el sitio de acción a una concentración y velocidad adecuadas.²

Es por ello que la industria farmacéutica ha desarrollado una amplia variedad de formas farmacéuticas que buscan facilitar la administración y dosificación de fármacos. En la actualidad, las formas farmacéuticas administradas por vía oral constituyen el mercado más amplio de medicamentos debido a las ventajas que existen en su proceso fabricación, así como la comodidad que representan para el paciente.

En el caso de esta vía de administración, la llegada del fármaco al sitio de acción depende principalmente de la biodisponibilidad, es decir, de la fracción de fármaco inalterado que logra alcanzar la circulación sistémica y dirigirse al sitio de acción.²

Entre los factores más importantes que afectan este proceso se encuentran, la liberación del fármaco de la forma farmacéutica, la solubilidad del mismo bajo condiciones fisiológicas y su permeabilidad en el tracto gastrointestinal.

Considerando lo anterior y bajo la premisa de que un fármaco para ser absorbido debe encontrarse disuelto; la Farmacopea de los Estados Unidos (USP por sus siglas en inglés), introdujo por primera vez la prueba de disolución en 1969.¹⁹ Posteriormente en 1995 se desarrolló el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS), que utiliza bases científicas para clasificar a los fármacos de acuerdo con su solubilidad y permeabilidad. Este sistema se ha convertido en una herramienta que permite predecir a grandes rasgos la farmacocinética de un fármaco que se administra por vía oral.

Hoy en día, el sistema es utilizado por diversas instancias regulatorias (Organización Mundial de la Salud OMS, Food and Drug Administration FDA, Health Canada) para determinar los casos en que los perfiles de disolución *in vitro* son suficientes para reemplazar los estudios de bioequivalencia.⁴

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La guía para estudios de bioequivalencia publicada por la OMS en 2006 (*Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines Immediate-release, solid oral dosage forms*)²² establece que las formulaciones orales de liberación inmediata que contengan fármacos de Clase I, podrán ser eximidos del estudio de bioequivalencia si demuestran una rápida disolución *in vitro* en tres medios de disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, mientras que los fármacos Clase II podrán ser exentados siempre y cuando se disuelvan rápidamente a pH 6.8 y de manera similar al producto de referencia a pHs 1.2 y 4.5.

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) perteneciente al subgrupo de los derivados del ácido propiónico. Se utiliza ampliamente en la práctica clínica por su actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética.³³ Es un fármaco comúnmente prescrito para la fiebre infantil, dolores musculares, cefalea y cólico menstrual, lo que lo hace un medicamento de uso frecuente en la población mexicana. Por ser un ácido débil y pertenecer a la Clase II (baja solubilidad y alta permeabilidad), además de sus características de seguridad y eficacia, se consideró de interés evaluar el comportamiento del ibuprofeno, en tres medios de disolución, siendo los objetivos los que se presentan a continuación.

Objetivo General

Evaluar los perfiles de disolución de cinco productos comerciales del mercado mexicano de tabletas que contienen ibuprofeno como único fármaco, empleando tres medios que simulan el pH del tracto gastrointestinal.

Objetivos Específicos

- Realizar un control farmacéutico de los productos a estudiar.
- Validar los métodos analíticos para cuantificar el ibuprofeno en tres medios de disolución.
- Comparar los perfiles de disolución de los productos estudiados con los obtenidos con el producto innovador.

CAPITULO II.GENERALIDADES

CAPITULO II.GENERALIDADES

2.1 Absorción de fármacos en el organismo

Para que un fármaco administrado por vía oral presente su acción terapéutica, primero debe liberarse de la forma farmacéutica que lo contiene y disolverse en condiciones fisiológicas.¹ Posteriormente se absorbe y alcanza el torrente sanguíneo para transportarse hasta su sitio de acción y ejercer su efecto terapéutico.^{2,3}

De manera clínica, la velocidad absorción de un fármaco determinará la rapidez con la que se observa el efecto terapéutico, mientras que la cantidad absorbida y presente en el sitio de acción determina la duración del efecto. Cada una de las etapas por las que atraviesa la forma farmacéutica presenta diversas limitantes y el conjunto de todas ellas definirán los niveles de fármaco en el sitio de acción.⁴

2.1.1 Liberación del Principio Activo¹

La liberación del principio activo de la forma farmacéutica depende principalmente de la formulación y del proceso de fabricación. Esta etapa inicia con la humectación de la forma sólida, seguida de la desintegración. Una vez que la forma farmacéutica se encuentra desintegrada, los sólidos se disgregan y dispersan en pequeños gránulos, y finalmente en partículas de polvo.

2.2 Disolución^{2,4,5}

La disolución es un proceso mediante el cual un sólido interactúa con un disolvente, hasta dispersarse molecularmente en éste y generar así una solución. Este proceso constituye uno de los pasos limitantes para que se lleve a cabo la absorción de un fármaco en el organismo y se encuentra estrechamente relacionado con las propiedades fisicoquímicas del fármaco y de la forma farmacéutica.¹

CAPITULO II.GENERALIDADES

En 1897, Arthur A. Noyes y Willis R. Whitney estudiaron la velocidad de disolución de un sólido en un líquido en términos cuantitativos. Se percataron de que la velocidad de disolución (dC/dt) depende la diferencia entre la concentración de saturación (C_s) y la concentración en el medio al tiempo t (C_t). El modelo matemático que explica su propuesta es el siguiente:

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

Ellos atribuían el mecanismo de disolución a la formación de una capa delgada de difusión que se forma alrededor de una partícula sólida y a través de la cual las moléculas difunden hacia el medio de disolución.

En 1900, Erich Brunner y Stanislaus von Tolloczko retomaron el modelo de Noyes Whitney, y basados en una serie de experimentos, demostraron que la superficie de exposición (S) al igual que otros factores controlables (k_i) como la velocidad de agitación y la temperatura, influyen en la velocidad de disolución de un sólido:

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

En 1904, Brunner y Nernst, concluyeron que al considerar la Ley de difusión de Flick, el principio activo que se encuentra disuelto en la capa estacionaria difundirá hacia una región de menor concentración, de tal forma que la velocidad de disolución se expresa de la siguiente forma:

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

Donde D es un coeficiente de difusión (cm^2/s), S es el área superficial efectiva del fármaco expuesto al medio de disolución (cm^2). V es el volumen de disolución, h es el grosor de la capa de difusión. Bajo condiciones controladas de agitación, temperatura y volumen de disolución, estos términos, forman una constante K .

CAPITULO II.GENERALIDADES

2.2.1 Factores que Influyen en la Velocidad de Disolución^{2,4,6,7}

Considerando la ecuación de Noyes-Nernst-Brunner, podemos ver que existen factores en relación con la superficie del fármaco que aunque son controlables, también pueden estar afectando la velocidad de disolución. Estos factores se dividen en dos grandes rubros:

*Factores atribuibles
a la forma
farmacéutica*

- a. Agentes desintegrantes y granulares: La disolución del fármaco suele ser más rápida a mayor concentración de desintegrantes y menor concentración de agentes granulares.
- b. Tamaño y distribución de gránulos: Cuanto menor sea el tamaño del granulo y mayor sea la uniformidad en la fórmula, mayor será su velocidad de disolución.
- c. Humedad durante el proceso: Cuanto mayor sea la humedad en el proceso, mayor será la velocidad de disolución.
- d. Métodos de fabricación: (Compresión directa, granulación vía húmeda/vía seca) Influyen de manera directa en la porosidad y dureza de la forma farmacéutica.
- e. Fuerza de compresión en el proceso: Cuanto mayor sea la fuerza de compresión, habrá mayor dureza y el tiempo de humectación será más prolongado. Las tabletas con mayor porosidad se humectarán fácilmente y la disolución del activo será más rápida.

CAPITULO II.GENERALIDADES

*Factores atribuibles
al fármaco*

- a. Polimorfismo: Las formas amorfas son más solubles que sus formas cristalinas.
- b. Grado de hidratación de la molécula: Las formas anhidras son generalmente más solubles, que las formas hidratadas.
- c. Área superficial o tamaño de partícula: A menor tamaño de partícula, el fármaco suele presentar mayor solubilidad.
- d. Estado químico del fármaco: Las sales presentan mayor solubilidad. Así mismo un fármaco ácido es más soluble en un medio básico, y un fármaco básico presenta mayor solubilidad en un medio ácido.

2.2.2 Condiciones SINK^{1,8}

El concepto de Condiciones SINK se deriva de la ecuación de Noyes-Nernst-Brunner. Un fármaco se encuentra en condiciones SINK cuando el volumen del medio de disolución es cuando menos tres veces mayor que el volumen requerido para preparar una solución saturada.

Esto quiere decir que cuando la concentración del fármaco (C_t) es considerablemente menor que la concentración de saturación del mismo (C_s), el proceso de disolución no se verá impedido por la saturación de la solución.

$$C_t \lll C_s \quad \therefore \quad (C_s - C_t) \approx C_s$$

2.2.3 Disolución Intrínseca y Disolución Aparente^{2, 6, 7, 8, 9}

De la ecuación de Noyes-Nernst-Brunner también se derivan dos términos importantes relacionados con la disolución de sólidos:

CAPITULO II.GENERALIDADES

2.2.3.1 Disolución Intrínseca:

El área superficial que corresponde al término S en la ecuación permanece constante, de tal forma que bajo condiciones controladas de temperatura, velocidad de agitación y volumen de disolución, su comportamiento se describe con la siguiente ecuación:

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

Los estudios de disolución intrínseca, evalúan las características de disolución de un fármaco puro. Se llevan a cabo principalmente durante el desarrollo de fármacos y se realizan bajo condiciones controladas de superficie expuesta, temperatura, velocidad de agitación, volumen y medio de disolución. El tiempo es la variable independiente, mientras que la concentración es la variable dependiente. Al graficar los datos experimentales se obtiene una recta, cuya pendiente corresponde a una constante de disolución (K_0), como se muestra en la Figura 1.



Figura 1. Comportamiento Observado en una Disolución Intrínseca.

Al dividir la constante K_0 entre el área superficial expuesta se obtiene la constante de disolución intrínseca k_{dis} . El valor de ésta constante es un indicador teórico que ayuda a predecir el comportamiento de disolución que tiene un principio activo. Los valores de k_{dis}

CAPITULO II.GENERALIDADES

entre 0.01 y 0.1 indican una disolución muy baja, mientras que los valores de K_{dis} superiores a 1.0 indican una buena disolución. Por otro lado, cuando se obtienen valores entre 0.1 y 1.0, no es posible predecir el comportamiento de disolución del fármaco.

2.2.3.2 Disolución Aparente:

Aún bajo condiciones controladas, el área superficial S es variable, su comportamiento se describe con la siguiente ecuación:

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

Los estudios de disolución aparente se emplean para determinar el comportamiento de disolución de un principio activo contenido en una forma farmacéutica. La prueba suele cumplir diferentes objetivos de acuerdo al número de tiempos de muestreo que se establezcan en la prueba.

Cuando se realiza un único muestreo se emplea la prueba como parte de un control de calidad para verificar uniformidad de lote a lote. Por otro lado, los perfiles de disolución se emplean como una herramienta de comparación entre diferentes productos, procesos de fabricación y/o cambios de formulación. También se emplean en la etapa de desarrollo de formulaciones para caracterizar la liberación, las propiedades físicas y biofarmacéuticas del principio activo.

La variable dependiente es una determinación experimental de la concentración, expresada en porcentaje de fármaco disuelto (calculado en base a la cantidad nominal que contiene la forma farmacéutica), el tiempo es la variable independiente. Dada la naturaleza del proceso, los gráficos se observan generalmente como una hipérbola, como se muestra en la Figura 2.

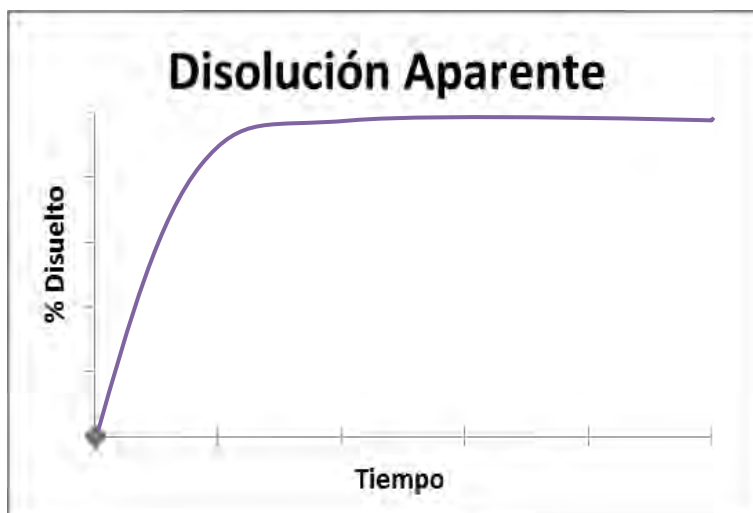


Figura 2. Comportamiento Observado en una Disolución Aparente.

2.2.4 Aparatos para Estudios de Disolución^{6, 10, 11}

Para llevar a cabo los estudios de disolución, tanto la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) como la USP describen los siguientes aparatos oficiales:

Aparato 1: Canastillas

Aparato 5: Paleta Sobre Disco

Aparato 2: Paletas

Aparato 6: Cilindro Giratorio

Aparato 3: Cilindro Reciprocante

Aparato 7: Disco Reciprocante

Aparato 4: Celda de Flujo Continuo

De todos ellos, los Aparatos 1 y 2 son los de primera elección por tener un sistema más simple, robusto y estandarizado para caracterizar las formas farmacéuticas sólidas orales, ya sean de liberación inmediata o de liberación controlada. En ellos, el equipo está diseñado para controlar la velocidad de agitación, la temperatura y el volumen del medio.

Ambos aparatos consisten en un vaso cilíndrico y fondo semiesférico de vidrio u otro material transparente e inerte cuya capacidad nominal es de 1 L. El vaso cilíndrico se encuentra parcialmente sumergido en un baño de agua capaz de garantizar un

CAPITULO II.GENERALIDADES

movimiento suave y un flujo constante para mantener una temperatura de $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Así mismo cuentan con un motor propulsor que controla la velocidad de rotación de un vástago que se sumerge en el medio de disolución. Dadas sus similitudes, es posible que en un mismo equipo se tengan ambos aparatos. La Figura 3 muestra las diferencias básicas entre ambos.

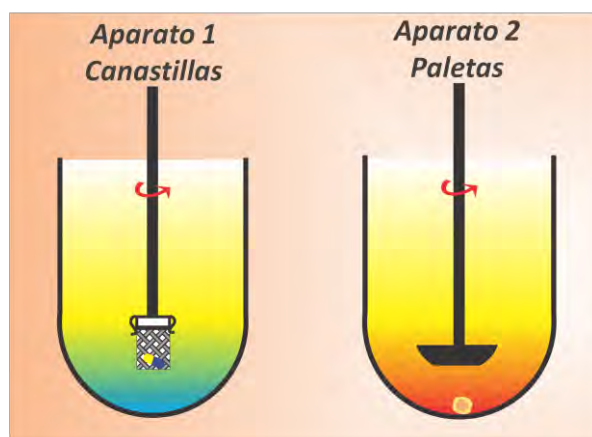


Figura 3. Imagen Comparativa del Aparato 1 y Aparato 2¹²

En el Aparato 1 el vástago se une a una canastilla cilíndrica hecha de malla de acero inoxidable 316 dentro de la cual se coloca la forma farmacéutica. Este aparato generalmente se emplea a una velocidad de 50 o 100 rpm

Por su parte, el Aparato 2 consiste en un aspa y un eje, el cual es por lo general el mismo vástago. En este caso, la forma farmacéutica se agrega por las paredes del vaso y se desliza hasta el fondo del mismo. Este aparato generalmente se emplea a velocidades entre 25 y 100 rpm. Ocasionalmente las paletas se encuentran recubiertas de polímeros para evitar su desgaste.

CAPITULO II.GENERALIDADES

2.2.5 Factores Críticos en los Estudios de Disolución *in vitro*^{6, 10, 11,13}

Por tratarse de una evaluación *in vitro*, existen diversos factores que se deben controlar para que los resultados sean confiables. A continuación se presentan aquellos que han demostrado ser críticos en el desempeño y la confiabilidad del estudio:

- a. Excentricidad del equipo: Es uno de los factores más importantes que se debe evaluar durante la calificación del equipo para evitar que exista bamboleo durante la ejecución de la prueba.
- b. Vibración del equipo: Este parámetro también debe contemplarse durante la calificación del equipo, ya que puede generar turbulencia durante la ejecución de las pruebas.
- c. Alineación del vástago: Una alineación incorrecta del vástago suele provocar una agitación poco uniforme y por lo tanto impactar la velocidad de disolución de la unidad que se esté analizando.
- d. Centrado del vástago con respecto al vaso: Al igual que la alineación, una falta de concentricidad puede resultar en un flujo turbulento durante la prueba.
- e. Velocidad de agitación: La velocidad de agitación debe generar un flujo uniforme que modifique de manera continua la interfase sólido-líquido. Así mismo, existe una relación directamente proporcional entre la velocidad de agitación y la velocidad de disolución.
- f. Gas disuelto: Pueden existir gases disueltos en el medio de disolución, que con la agitación se liberan como burbujas de aire y alteran el patrón de flujo de la agitación, además de interferir con la interfase sólido líquido de la prueba.
- g. Medio de disolución: La gran mayoría de los medios de disolución buscan simular, en la medida de lo posible, las condiciones *in vivo* a las que se someterá el medicamento. La elección de un medio de disolución apropiado para la prueba dependerá principalmente de las características del fármaco y sobre él influyen los siguientes factores:

CAPITULO II.GENERALIDADES

- i. Tensión superficial: La adición de tensoactivos y agentes humectantes incrementa la velocidad de disolución de los sólidos.
- ii. pH: De acuerdo con la solubilidad del fármaco el pH puede incrementar o disminuir la velocidad de disolución.
- iii. Viscosidad: El incremento en la viscosidad de los medios de disolución generalmente disminuye la velocidad de disolución
- h. Almacenamiento: Cuando se emplean grandes cantidades de medio de disolución es importante controlar las condiciones de almacenamiento para evitar la evaporación ya que esta puede generar cambios de pH.
- i. Temperatura: La solubilidad es una propiedad que depende directamente de la temperatura, y para asemejar las condiciones fisiológicas, el medio debe mantenerse a $37 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$

2.2.6 Comparación de Perfiles de Disolución ^{6, 14, 15}

Debido a la relevancia actual de los estudios de disolución, el análisis de los datos ha adquirido importancia. Los estudios de disolución pueden interpretarse mediante un análisis de varianza, con métodos de modelo dependiente, o bien métodos de modelo independiente.

Hoy en día los más utilizados son los métodos de modelo independiente entre los que se encuentran los siguientes:

2.2.6.1 Factor de la Diferencia

El factor de la diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual entre dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre ambos perfiles, la ecuación de éste modelo es la siguiente:

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

CAPITULO II.GENERALIDADES

Donde n es el número de tiempos de muestreo, R_t es el valor de disolución del producto de prueba en el tiempo t y T_t es el valor de disolución del producto de prueba en el tiempo t .

2.2.6.2 Factor de Similitud

El factor de similitud es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual entre dos perfiles de disolución. La ecuación con la que se representa este modelo es la siguiente:

$$f_2 = 50 \text{ Log} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Donde n corresponde al número de tiempos de muestreo, R_t corresponde al porcentaje disuelto en el tiempo t del medicamento de referencia y P_t es el porcentaje disuelto en el tiempo t del medicamento de prueba.

Para emplear éste modelo, es necesario determinar el perfil de disolución de los productos de referencia y de prueba con no menos de 12 unidades de cada uno bajo las mismas condiciones experimentales. Para realizar el cálculo se deben emplear los valores promedio de disolución de ambos perfiles en cada intervalo de tiempo, además para que los perfiles de disolución se consideren similares. Los valores de f_2 deben ser superiores a 50.

2.3 Biodisponibilidad ^{4, 16}

De manera experimental es prácticamente imposible determinar *in vivo* las concentraciones de un fármaco en un tejido determinado. Por ello, para un producto de administración por vía oral, la biodisponibilidad se define como la velocidad en que la fracción activa de una dosis administrada logra absorberse y alcanzar la circulación sistémica.

CAPITULO II.GENERALIDADES

Desde los años 50, la disolución de la forma farmacéutica fue identificada como un factor crítico en la biodisponibilidad de fármacos. Sin embargo, fue hasta 1993 con las investigaciones de Oh, Curl y Amidon que la disolución, la absorción y la solubilidad de la dosis fueron identificadas como los tres pilares de la biodisponibilidad.⁵

2.4 Bioequivalencia¹⁶

Los estudios de bioequivalencia son estudios de biodisponibilidad comparativa entre dos equivalentes farmacéuticos.

Se considera que existe bioequivalencia entre medicamentos a la ausencia de una diferencia significativa entre la cantidad y la velocidad a la que el fármaco se encuentra disponible en el sitio de acción cuando se administra una misma dosis en condiciones similares.

2.5 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) ^{17, 18, 19, 21}

Como resultado de los esfuerzos matemáticos por elucidar el proceso cinético y dinámico de los fármacos en el tracto gastrointestinal. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico fue introducido por el Dr. Gordon Amidon y sus colaboradores en 1995. Se trata de un marco científico que clasifica a los fármacos de acuerdo con su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal.

Bajo este esquema, los fármacos están distribuidos en cuatro categorías:

Clase I- Alta Solubilidad y Alta Permeabilidad

Clase II- Baja Solubilidad y Alta Permeabilidad

Clase III- Alta Solubilidad y Baja Permeabilidad

Clase IV Baja Solubilidad y Baja Permeabilidad

CAPITULO II.GENERALIDADES

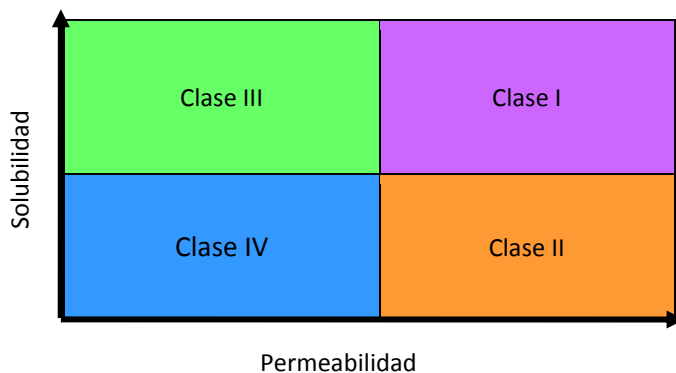


Figura 4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)

2.5.1 Solubilidad ¹⁷

La solubilidad es la cantidad máxima de sustancia sólida que pasa hacia una solución cuando se alcanza una condición de equilibrio. Para el SCB, la solubilidad de un fármaco debe delimitarse en base a su dosis más alta en un volumen de 250 mL.

Actualmente, existen muchas metodologías para determinar la solubilidad de un fármaco, la más común es la denominada “matraz agitado”. En ella se coloca una cantidad en exceso del fármaco, el cual se pone en contacto con el disolvente (agua/solución acuosa) y se mantiene bajo condiciones de agitación constante. Una vez alcanzada una condición de equilibrio (transcurridas entre 60 y 72 h) se evalúa la cantidad de fármaco en solución para determinar su solubilidad en ese medio.

2.5.2 Permeabilidad ¹⁷

La permeabilidad está basada directamente en el grado de absorción de un fármaco en el intestino delgado. De manera indirecta, esto se mide como la porción de una dosis de fármaco que logra atravesar la membrana intestinal humana.

Actualmente existen diversas metodologías que han ayudado a determinar la permeabilidad de los fármacos. Entre las más sencillas se encuentra el coeficiente de partición del fármaco en estudio, algunos de los más complejos son los estudios *in vivo* en humanos.

CAPITULO II.GENERALIDADES

Este sistema permite mejorar la eficiencia del desarrollo farmacéutico, al favorecer la búsqueda de nuevas moléculas y fórmulas que permitan a los fármacos llegar al sitio de acción sin que su concentración alcance niveles tóxicos.

Diversos autores coinciden en que una de las grandes aportaciones del SCB es permitir el reemplazo de estudios de Bioequivalencia empleando estudios de disolución. De esta manera es posible reducir la exposición innecesaria de voluntarios sanos a medicamentos innecesarios y disminuir los tiempos durante el desarrollo de productos.

2.6 Bioexención ^{16, 21,22, 23}

Este término hace referencia a la aprobación de medicamentos de fuentes múltiples, conocidos también como genéricos, a los cuales se les puede eximir de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia concediendo la aprobación del producto en base a estudios comparativos de disolución.

Con base en los principios científicos del SCB, organizaciones regulatorias como la FDA, European Medicines Agency (EMA), Health Canada, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de Brazil, y la OMS han adoptado esta clasificación bajo determinadas consideraciones.

2.6.1 Criterios de FDA para la Bioexención de acuerdo con SCB ^{16, 14, 19}

Bajo el marco del SCB, la FDA publicó la guía para la industria referente a la bioexención de las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata. Esta guía clasifica a los fármacos en base a las siguientes definiciones:

- Alta Solubilidad: Un fármaco se considera de alta solubilidad si la dosis más alta del fármaco es soluble en un volumen menor o igual a 250 mL en el intervalo de pH entre 1.0 - 7.5 a 37°C.
- Alta Permeabilidad: Se considera de alta permeabilidad cuando más del 90% de la dosis administrada se absorbe en el tracto gastrointestinal.

CAPITULO II.GENERALIDADES

En ésta guía se estipula que se pueden exentar de estudios *in vivo* a aquellos productos que contengan Fármacos de Clase I y puedan demostrar lo siguiente:

- Estabilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal.
- Se debe contar con evidencia clínica de que el fármaco es seguro y eficaz, al igual que información respecto a los efectos adversos que se presentan con las dosis más altas.
- Rápida Disolución: Tanto el producto de prueba como el producto de referencia deben demostrar una rápida disolución, es decir que al menos el 85% del fármaco se disuelve en un volumen de 900 mL en 30 minutos, empleando el Aparato 1 a 100 rpm o el Aparato 2 a 50 rpm, a 37°C en los siguientes medios de pH fisiológico:
 - Solución de ácido clorhídrico (HCL) pH 1.2 o fluido gástrico simulado de la USP sin enzimas
 - Solución amortiguadora pH 4.5
 - Solución amortiguadora pH 6.8 o fluido intestinal simulado USP sin enzimas
- Se debe demostrar que los excipientes empleados en la formulación no tienen un efecto significativo en la velocidad o la cantidad absorbida. La FDA cuenta con una lista de excipientes aprobados para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.²⁰
- Esta guía no aplica a:
 - Fármacos con estrecho margen terapéutico.
 - Formulaciones diseñadas para absorberse en la cavidad oral.

2.6.2 Criterios de la OMS para la Bioexención de acuerdo con SCB ^{14, 18, 22, 24}

En 2006, la OMS publicó los Anexos 7 y 8 de la Guía para la evaluación de Preparaciones Farmacéuticas.^{12, 13}. En ellos, adopta el SCB y establece que existen diferentes categorías de medicamentos que son candidatos a Bioexención. Para este propósito considera las siguientes definiciones:

CAPITULO II.GENERALIDADES

- Alta Solubilidad: La dosis más alta del fármaco (De acuerdo con la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS) debe disolverse en un volumen igual o menor a 250 mL de solución acuosa dentro del intervalo de pH entre 1.2 - 6.8, a 37°C. La OMS considera que la dosis debe estar disuelta antes de alcanzar la región del yeyuno, para asegurar la máxima absorción, es por ello que establece como límite el pH 6.8.
- Alta Permeabilidad: Se considera que el fármaco es de alta permeabilidad cuando más del 85% de la dosis administrada oralmente se absorbe en el intestino delgado, cuando se compara con una dosis intravenosa.

En términos de disolución, la OMS considera la siguiente clasificación para los productos farmacéuticos de dosificación oral

- Muy Rápida Disolución: Cuando no menos del 85% de la dosis indicada en el marbete se disuelve en 15 minutos, empleando el Aparato 1 a 100 rpm o el Aparato 2 a 75 rpm, a una temperatura de 37°C, en un volumen de 900 mL en los siguientes medios:
 - Solución de ácido clorhídrico pH1.2
 - Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5
 - Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8
- Rápida Disolución: Cuando no menos del 85% de la dosis indicada en el marbete del producto se disuelve en 30 minutos, empleando el Aparato 1 a 100 rpm o el Aparato 2 a 75 rpm, a una temperatura de 37°C, en un volumen de 900 mL en los siguientes medios:
 - Solución de ácido clorhídrico pH 1.2
 - Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5
 - Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

Considerando las definiciones anteriores, la OMS sugiere conceder Bioexención tomando como base los siguientes criterios:

CAPITULO II.GENERALIDADES

1. Medicamentos que contengan Fármacos de Clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad) que demuestren Rápida Disolución y cumplan con el factor de similitud f2 en todos los medios. En caso de que tanto el producto de referencia como el de prueba sean de Muy Rápida Disolución, ambos productos se considerarán equivalentes y no será necesaria la comparación de los perfiles.
2. Medicamentos que contengan Fármacos de Clase III (alta solubilidad, baja permeabilidad) demuestren que tanto el producto de referencia como el producto de prueba son de Muy Rápida Disolución.
3. Medicamentos que contengan Fármacos Clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad) generalmente ácidos débiles. Al compararse con el producto de referencia deben presentar Rápida Disolución a pH 6.8 y una disolución similar en términos del factor de similitud en los medios de pH 1.2 y pH 4.5.
4. Los excipientes presentes en la fórmula deben ser revisados cuidadosamente en términos cualitativos y cuantitativos. Generalmente se solicita evidencia de que los excipientes en la fórmula no afectan la motilidad intestinal o algún otro proceso de absorción. Esto puede documentarse cuando los excipientes empleados se encuentran presentes en el producto de referencia o en otros productos aprobados que contengan el mismo fármaco, o por otro lado cuando los excipientes se encuentran presentes en cantidades comunes para la forma farmacéutica.

Adicional a lo anterior la OMS sugiere realizar una evaluación Riesgo-Beneficio, en la cual se considere el riesgo de una decisión incorrecta en términos de salud pública.

2.6.3 Criterios de Health Canada para la Bioexención de acuerdo con SCB ²⁵

En Agosto de 2012, Health Canada publicó *Release of Draft Guidance Document Biopharmaceutics Classification System Based Biowaiver*, en ella adopta las definiciones de disolución, solubilidad y permeabilidad de la OMS y establece que son candidatos a Bioexención los productos que cumplan los siguientes criterios:

CAPITULO II.GENERALIDADES

1. El producto debe ser de dosificación oral y liberación inmediata.
2. Los productos de referencia y de prueba deben contener la misma dosis del fármaco.
3. Medicamentos que contengan Fármacos de Clase I si el producto de prueba y el de referencia presentan Muy Rápida Disolución y la similitud entre ambos productos se demuestra bajo los criterios del factor de similitud f_2 . Se evaluarán que las diferencias cualitativas y cuantitativas que existan entre los excipientes empleados en el producto de referencia y en el de prueba, no afecten la biodisponibilidad.
4. Medicamentos que contengan Fármacos de Clase III si el producto de prueba y el producto de referencia presentan Muy Rápida Disolución y los excipientes en la fórmula de prueba deberán ser cualitativamente los mismos y cuantitativamente muy similares.
5. El fármaco no debe presentar características complicadas (efectos críticos relacionados con la dosis, estrecho margen terapéutico o absorción sitio-específica).

Las evaluaciones entre el producto de referencia y el producto de prueba deben realizarse empleando el Aparato 1 de Disolución a 100 rpm, o el Aparato 2 a 100 rpm, debe emplearse un volumen de disolución de 900 mL a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, empleando no menos de 12 unidades del mismo lote.

2.6.4 Criterios de EMA para la Bioexención de productos genéricos de acuerdo con SCB ²⁶

La Comunidad Europea publicó su postura respecto a los productos candidatos a Bioexención a través de su *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*, de la cual se resume lo siguiente:

Para productos de liberación inmediata que contengan fármacos Clase I:

1. Se debe demostrar alta solubilidad y absorción completa del fármaco.
2. Se requiere demostrar que tanto el producto de referencia como el de prueba presentan muy rápida disolución.

CAPITULO II.GENERALIDADES

3. Se requiere evidencia de que los excipientes no tienen un impacto relevante en la biodisponibilidad.

Para productos de liberación inmediata que contengan fármacos Clase III:

1. Presentar evidencia de que el fármaco presenta alta solubilidad y absorción limitada.
2. Se debe demostrar que ambos productos presentan muy rápida disolución *in vitro*.
3. Los excipientes del producto de prueba deben ser cualitativamente los mismos y cuantitativamente muy similares a los del producto de referencia.

Al igual que la OMS, la EMA también sugiere que debe llevarse a cabo una evaluación de los riesgos implicados en una decisión equivocada de Bioexención. Por otro lado, a diferencia de la OMS, la EMA considera que la solubilidad debe evaluarse en un rango de pH de 1 a 6.8. Así mismo, establece que la absorción debe demostrarse con datos en seres humanos de estudios de biodisponibilidad absoluta o estudios de balance de masa.

2.6.5 Criterios de ANVISA Brasil para la Bioexención de productos genéricos de acuerdo con SCB²⁷

Otra de las agencias regulatorias que ha adoptado el esquema de Bioexención en base al SCB es ANVISA de Brasil. A diferencia de otras agencias, ANVISA establece que los medicamentos de liberación inmediata que contengan los siguientes fármacos podrán ser candidatos a bioexención:

- | | |
|-------------------------------|------------------|
| 1. Ácido acetilsalicílico | 7. Isoniazida |
| 2. Clorhidrato de propanolol | 8. Levofloxacino |
| 3. Clorhidrato de doxiciclina | 9. Metoprolol |
| 4. Dipirona (Metamizol) | 10. Metronidazol |
| 5. Estavudina | 11. Paracetamol |
| 6. Fluconazol | 12. Sotalol |

CAPITULO II.GENERALIDADES

Cada uno de estos fármacos presenta una fracción de dosis absorbida mayor o igual al 85% de la dosis administrada (demostrada en base a datos provenientes de estudios en seres humanos) y en ausencia de evidencia documental de bioinequivalencia no se detectan problemas de biodisponibilidad considerando los estudios de disolución previstos por el SCB.

2.6.6 SCB en México 2013^{15, 28}

La normativa mexicana a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) aún no tiene una postura definida respecto al concepto de Bioexención con base en el SCB.

Las Normas más actuales como la NOM-059-SSA1-2013 y la NOM 177-SSA1-2013, aún busca regular el mercado de los medicamentos y elevar los estándares de calidad de los medicamentos genéricos que se encuentran en el mercado. Sin embargo, aún se busca que el SCB sea evaluado y considerado por las autoridades mexicanas.

2.6.7 Bioexención para fármacos Clase II²⁹

Considerando los criterios de las diversas agencias regulatorias, todas ellas coinciden en que con fines de Bioexención las características de solubilidad, permeabilidad y disolución son de vital importancia. De todas ellas, únicamente la OMS considera bioexentables a los Fármacos Clase II.

Por otra parte diversas investigaciones concluyen que los fármacos Clase II, en especial los AINE's podrían evaluarse bajo dicho esquema dadas sus características fisicoquímicas y terapéuticas.

CAPITULO II.GENERALIDADES

2.7 Monografía de Ibuprofeno

2.7.1 Propiedades Fisicoquímicas.^{3, 30, 31, 32}

Nombre químico: Acido (RS)-2-(4-Isobutil-fenil)propiónico

Peso Molecular: 206.3 g/mol

pka: 4.5- 4.6

Fórmula Condensada: C₁₃H₁₈O₂

Log P (n-octano/agua): 3.68

No. CAS: 15687-27-1

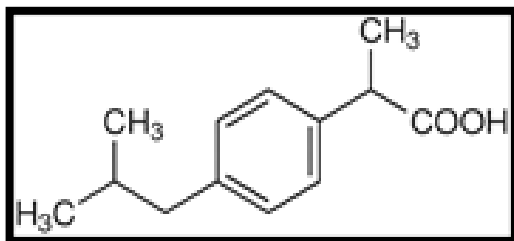


Figura 5. Fórmula Estructural del Ibuprofeno

Formula Estructural: Al contar con un centro quiral, el ibuprofeno tiene dos enantiomeros, sin embargo, por lo general el compuesto se comercializa y se encuentra disponible en su forma racémica.

Descripción: Polvo blanco, casi cristalino de olor ligeramente característico con punto de fusión entre 75 y 78°C. Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en alcohol, acetona, diclorometano, cloroformo, metanol y soluciones alcalinas como hidróxidos y carbonatos. Ligeramente soluble acetato de etilo.

Hasta ahora no se ha reportado que el compuesto presente polimorfismo

CAPITULO II.GENERALIDADES

2.7.2 Indicaciones Terapéuticas

El Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo y analgésico indicado para aliviar el dolor (cefalea, dolor dental, ótico, muscular, torceduras y contusiones, lumbalgias, dismenorrea primaria) y la fiebre. Así como para el alivio temporal de molestias y dolores asociados con el resfriado común.³⁵

Dada su amplia ventana terapéutica actualmente se encuentra disponible en la mayoría de los países como medicamento de venta sin receta (OTC) en presentaciones entre 200 y 400 mg.³⁴

2.7.3 Farmacodinamia^{32, 33}

La forma racémica del compuesto es un inhibidor no selectivo de las ciclooxigenasas (COX). Sin embargo, se encontró que el enantiomero S(+) es un inhibidor selectivo de la COX-1, mientras que el enantiomero R(-) tiene muy poca eficacia.

Al actuar como inhibidor de las COX, impide que éstas catalicen la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina G₂, el cual es el primer paso de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

De esta manera, regula la respuesta inflamatoria disminuyendo la actividad de mediadores en los receptores del dolor, bloqueando la generación de impulsos dolorosos. Su efecto antipirético deriva de la acción a nivel central, en el centro termorregulador hipotalámico, produciendo pérdida de calor bajo dilatación periférica y sudoración.

2.7.4 Farmacocinética^{32, 33, 34}

El ibuprofeno muestra una farmacocinética de tipo lineal al administrar dosis entre 200 y 400mg.³¹ Se une extensamente a la albumina del plasma de manera concentración dependiente, es por ello que a dosis mayores a 600 mg, la farmacocinética es no lineal, ya que se incrementa la depuración del fármaco.

Después de la administración oral, el ibuprofeno se absorbe completamente; una parte de la dosis es absorbida en el estomago y el resto se absorbe en el intestino delgado con una

CAPITULO II.GENERALIDADES

biodisponibilidad cercana al 100%. No se ha detectado que la farmacocinética se vea alterada con la ingesta de antiácidos, así mismo la mayoría de los estudios muestran que la concentración máxima de la dosis suele encontrarse entre uno y dos horas después de la administración oral, esto varía dependiendo de la concentración administrada y del tipo de sal empleada en la formulación.³⁴

De acuerdo a datos publicados en la literatura, tras la administración oral de 200 mg de ibuprofeno, las concentraciones plasmáticas máximas fueron 23.4 µg/mL después de 30 a 45 minutos.³⁵

El volumen de distribución aparente después de la administración oral se estima entre 0.14 L/kg en humanos.³⁴ El fármaco se ha detectado en fluido sinovial y líquido cefalorraquídeo.³⁴

El ibuprofeno es metabolizado en el hígado por el sistema microsomal enzimático conjugándose con ácido glucorónico. Todos los metabolitos identificados hasta ahora son farmacológicamente inactivos.³³ La vida media de eliminación es de 2 horas, con una depuración plasmática de 0.05 L/h/kg³⁵.

Se estima que de una dosis administrada por vía oral entre el 70 y el 90% se recupera en orina como metabolitos conjugados con una pequeña proporción inalterada en el transcurso de 24 horas. Así mismo se ha encontrado que el enantiómero R se elimina de manera más rápida que el enantiómero S.³⁴

2.7.5 Reacciones Adversas³⁵

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno a altas dosis (2,400 mg al día) y por largos períodos de tratamiento (mayores a 7 días), está asociada un aumento en el riesgo de eventos adversos como:

- Reacciones de hipersensibilidad al ibuprofeno o a componentes de la fórmula.
- Alteraciones del sistema nervioso como cefalea, mareo e insomnio.

CAPITULO II.GENERALIDADES

- Irritación estomacal, vómito, diarrea, úlcera gastrointestinal recurrente, sangrado o perforación de la misma.
- Alteraciones en sangre como hipertensión.
- Edema por daño en la función renal y daño hepático.

Dichos estudios epidemiológicos no sugieren esta asociación con dosis bajas de ibuprofeno (<1,200 mg al día). Sin embargo, no se recomienda la prescripción del medicamento a niños menores de 6 años y mujeres embarazadas o lactantes.

2.7.6 Datos de Solubilidad en Agua ³²

Por su naturaleza ácida la solubilidad en agua es variable y se incrementa conforme aumenta el pH del medio, así mismo se observan distintos resultados dependiendo de la composición del medio, o del método empleado para la determinación.

Tabla 1. Datos de Solubilidad ³²						
pH	20°C (mg/mL)			37°C (mg/mL)		
	Higgins et al. ⁷	Stippler ⁸	Calculated ⁷	Experimental	Dose/solubility ratio	
					For 400 mg	For 800 mg
1	<0.1		0.027	0.038	10526 ^a	21053 ^a
1.2		0.037				
2			0.027			
3	<0.1		0.028	0.043	9302 ^a	18605 ^a
4	<0.1		0.037			
4.5				0.084	4762 ^a	954 ^a
5			0.13			
5.5		0.0894		0.685	584 ^a	1168 ^a
6	1.0		1.1			
6.8		2.472		3.37	119	237
7			10			
7.2		4.52				
7.4				3.44	116	233
8	>100		80			

^a Dose/solubility values outside the critical limit of <250 mL

Adicionalmente se ha reportado que la solubilidad en Fluido Gástrico simulado 0.2 mg/mL, mientras que en el medio FeSSIF es de 0.65 mg/mL y en el medio de disolución FaSSIF es de 1.46 mg/mL.¹⁹

CAPITULO II.GENERALIDADES

2.7.7 Estudios Recientes de Disolución y Bioequivalencia de Ibuprofeno.

Álvarez y colaboradores³⁶, publicaron en 2011 un artículo donde reportan datos de Bioequivalencia, de productos de Ibuprofeno en España, dos de tipo genérico y dos de referencia, estos datos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de Cuatro Estudios de Bioequivalencia ³⁶			
Study	T/R	90% Confidence Interval	Coefficient of Variation (%)
Study 4 (n= 24) ^a			
AUC _{0-t}	99.76	94.97- 104.79	9.95
AUC _{0-∞}	100.33	95.82-105.06	9.31
C _{max}	84.54	77.85-91.81	16.76
C _{max} /AUC _{0-t}	84.75	79.73-90.08	12.36
T _{max}	2.22 vs 1.66		
Study 2 (n= 24) ^b			
AUC _{0-t}	104.28	101.16-107.50	6.13
AUC _{0-∞}	105.08	101.87-108.39	6.26
C _{max}	79.23	73.25-85.70	15.93
C _{max} /AUC _{0-t}	75.97	70.45-81.93	15.32
T _{max}	1.88 vs. 1.00		
Study 3 (n= 10) ^c			
AUC _{0-t}	100.48	96.03-105.14	5.45
AUC _{0-∞}	100.41	96.03-104.98	5.36
C _{max}	90.82	85.71-96.24	6.97
C _{max} /AUC _{0-t}	90.39	85.93-95.08	6.09
T _{max}	1.50 vs. 1.25		
Study 4 (n= 18) ^d			
AUC _{0-t}	102.43	98.83-106.16	6.15
AUC _{0-∞}	102.14	98.37-106.05	6.46
C _{max}	95.92	87.48-105.18	15.93
C _{max} /AUC _{0-t}	93.65	85.36-102.73	16.02
T _{max}	1.75 vs. 1.77		
^a Test 1 versus Ref 1		^c Test 3(batch P0406) versus Ref 3	
^b Test 2 versus Ref 2		^d Test 3(batch Z-1) versus Ref 3	

Los autores reportan datos de disolución llevados a cabo con 12 unidades de cada producto empleando en el Aparato II a 75 ± 1 rpm, 900 mL de solución amortiguadora de acetatos a distintos pH's (4.5, 5.0, 5.5, 6.0) y solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2. Así mismo realizaron las mismas pruebas a pHs 1.2, 4.5 y 6.8 como lo indica la guía de la OMS. Adicionalmente las mismas pruebas se realizaron empleando 50 rpm como lo marca la Guía de Disolución de la FDA.

CAPITULO II.GENERALIDADES

A pH 1.2 y 4.5 se encontró una disolución incompleta con valores máximos de 10% y 25% respectivamente, mientras que a pH 6.8 se encontró una disolución completa en 20 minutos.

Shohin I.E y colaboradores llevaron a cabo un estudio de disolución de dos productos comerciales de la India.³⁷ Los autores reportaron que, a pH 6.8 el producto de referencia presentó una “Rápida Disolución” mientras que el producto de prueba presentó “Muy Rápida Disolución” así mismo no se cumplió el factor de similitud. Al evaluar la disolución a pH 4.5 se observó que se cumplía el factor de similitud, sin embargo en pH 1.2 la disolución fue casi nula.

En Agosto de 2012, Rivera Leyva y colaboradores, publicaron un estudio de disolución comparativo de una suspensión y tabletas empleando diferentes pH's a una velocidad de agitación de 50 rpm.³⁸ Los resultados mostraron que a pH 7.2 ambos productos alcanzaron una disolución completa, a pH 6.8 y 4.5 la disolución de la suspensión alcanzó el 66 y 68% respectivamente, mientras que a pH 1.2 se alcanzó únicamente el 20% disuelto. El comportamiento de las tabletas y la suspensión en pH 6.8 y 7.2 fue muy similar, mientras que el pH 4.5 resultó ser el que mejor discriminó entre los productos.

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

CAPITULO III. DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.1 Productos Estudiados

Para llevar a cabo el estudio, se seleccionaron seis productos comerciales conteniendo Ibuprofeno en presentación tabletas de 400 mg, que de acuerdo con la OMS se considera la dosis más alta para éste fármaco¹²:

Denominación Distintiva	Laboratorio Fabricante:	Reg No.	No. Lote	Caducidad
Farmacom	Química y Farmacia, S.A. de C.V.	027M200 SSA IV	2C016	MAR 14
Primer Nivel	Biomep, S.A. de C.V.	251M2001 SSA IV	SD1259	ABR 14
Gobrosan	Protein, S.A. de C.V.	012M82 SSA IV	0064A12B	ENE 14
GenPlus	Industrias Químico Farmacéuticas Americanas, S.A. de C.V.	577M96 SSA IV	HAY0161	OCT 13
Diprodol	Laboratorios Química Son's, S.A. de C.V.	414M95 SSA IV	12060823	JUN 14
Motrin	Pfizer, S.A. de C.V.	74737 SSA IV	125509	DIC 14

El producto designado como Referencia para tabletas de Ibuprofeno de 400 mg se llama IBUFLAM® cuyo titular del registro es Laboratorios Dermatológicos Darier, sin embargo debido a que no se encontró en el mercado, se empleo como producto de referencia el producto MOTRIN® el cual está designado para tabletas recubiertas, de acuerdo con la Relación de Medicamentos Innovadores emitida por la COFEPRIS (Abril 2012).

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.2 Sustancias de Referencia

- Estándar secundario de Ibuprofeno, Lote 98643, Pureza 100.2% BH, Fecha de Caducidad 21/02/2014. Donado por Sanofi Aventis.
- Estándar de Referencia USP de Ketorolaco, Lote G35666 Clave ET-KET-042.

3.3 Reactivos

- Agua grado HPLC
- Agua Destilada
- Ácido Cloracético,
- Hidróxido de amonio, J. T. Baker
- Acetonitrilo, J. T. Baker grado HPLC
- Etanol Anhidro, J. T. Baker
- Fosfato monobásico de potasio cristal, J. T. Baker
- Hidróxido de sodio, Tecsiquim S. A.
- Acetato de sodio trihidratado, J. T. Baker
- Ácido acético glacial, J. T. Baker
- Ácido clorhídrico concentrado, J. T. Baker

3.4 Equipos

- Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución, Shimadzu Mod.LC- 10 ADVP, con Detector UV-VIS Mod.SPD-10AVP
- Columna Li Chrosorb 100 RP-18,
- Balanza Analítica Sartorius
- Baño de Ultrasonido
- Potenciómetro
- Centrifuga
- Espectrofotómetro Shimadzu Mod. UV-1601, Serie 60121R
- Agitador tipo Vortex
- Pipeta Repipeteadora
- Disolutor Vankel 700
- Parrilla de Calentamiento
- Termómetro
- Cronómetro
- Micro pipetas Eppendorf 200 μ L, 1000 μ L y 5000 μ L

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.5 Material

- Celdas de Cuarzo
- Espátula
- Pesafiltro
- Pipetas Pasteur con bulbo
- Pizeta
- Vaso de Precipitados 100 mL y 250 mL
- Frascos de vidrio para Fase Móvil.
- Membrana Milipore de de Nylon (SunSriCatalog No. 24745-NN)
- Puntas para micropipeta de 100 μ L - 5000 μ L
- Matraces volumétricos de 5 mL, 10 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL y 500 mL
- Probetas de vidrio de 10 mL, 100 mL y 1000 mL
- Jeringas de plástico de 5 mL y 10 mL
- Filtros de teflón 35 μ m, Full Flow Filters, Marca Varian, lote 21024A
- Tubos Falcon 50 mL
- Tubos de ensayo de 13x100 mm
- Gradilla

3.6 Pruebas de Control de Calidad

Se realizó un control de calidad a los productos estudiados de acuerdo con los lineamientos de la USP 34 en la Monografía para Tabletas de Ibuprofeno, versión vigente al momento de la realización del estudio. Las pruebas realizadas fueron: Identidad, Peso Promedio, Valoración, Uniformidad de Contenido y Prueba de Disolución.

3.6.1 Identidad

El tiempo de retención del estándar de ibuprofeno, corresponde con el de la muestra en la prueba de valoración.

3.6.2 Peso Promedio

Para cada uno de los productos estudiados, se pesaron con precisión 10 tabletas de manera individual y se calculó su masa promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

Criterio de Aceptación

El Coeficiente de variación de los pesos obtenidos por producto debe ser menor al 3%.

3.6.3 Valoración del Principio Activo

La valoración del principio activo se llevó a cabo por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución, de acuerdo al procedimiento de la Tabla 4.

Tabla 4. Metodología de Valoración	
Fase Móvil	Se pesaron 4.0 g de ácido cloroacético (ClCH ₂ COOH) y se disolvieron en 100 mL de agua HPLC. Se agregaron 300 mL más de agua HPLC y se ajustó a pH 3.0 con hidróxido de amonio (NH ₄ OH). Se agregaron 600 mL de acetonitrilo y se filtró la solución al vacío por una membrana Milipore de nylon de 0.45 µm. La solución se colocó en un frasco para fase móvil y se desgasificó en el baño de ultrasonido durante 10 minutos.
Solución Estándar Interno	Se pesaron exactamente 25 mg de Ketorolaco (sustancia de referencia) y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó al aforo con fase móvil.
Solución de Referencia	Se pesaron exactamente 60 mg de Ibuprofeno (sustancia de referencia) y se colocaron en un matraz volumétrico de 5.0 mL y se llevó al aforo con solución estándar interno.
Preparación de la Muestra	Se pesaron 10 tabletas de y se trituraron hasta obtener un polvo fino y uniforme. Se pesó una cantidad de polvo equivalente a 60 mg de Ibuprofeno y se colocó en un matraz volumétrico de 5.0 mL, se llevo al aforo con solución estándar interno y se mezcló durante 5 minutos en un agitador tipo vortex. La solución se centrifugó a 5000 rpm durante 10 minutos y se colocó el sobrenadante en viales para cromatografía.
Condiciones Cromatográficas.	Cromatógrafo de líquidos Shimadzu, equipado con detector UV-Vis ajustado a una longitud de onda (λ) de 254 nm. Columna Li Chrosorb 100 RP-18 (C ₁₈), 5 µm, 250 x 4 mm. El análisis se realizó a flujo isocrático de 2 mL/min con volúmenes de inyección de 5 µL y 8 minutos de tiempo de corrida.

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

Criterios de Aceptación

La resolución entre Ibuprofeno y Ketorolaco debe ser mayor a 2.5. Los valores de coeol para ambos picos deben ser menores 2.5 y la desviación estándar relativa para cada replica de inyección debe ser no mayor al 2%.

De acuerdo con la USP 34³¹, la valoración del principio activo debe ser no menor a 90% y no mayor del 110% de la cantidad declara en los marbetes de cada producto (400 mg).

3.6.4 Uniformidad de Dosificación

La uniformidad de dosificación se determinó por el método de variación de peso, dado que las tabletas contienen más de 25 mg de principio activo y la concentración de éste representa más del 25% del peso de las tabletas.

El contenido se calculó a partir del peso de la tableta individual y del resultado de la valoración.

Criterio de Aceptación

De acuerdo con la USP el contenido debe estar dentro del intervalo del 85 - 115% de la cantidad indicada en el marbete y con un coeficiente de variación menor al 6.0%.

En caso de existir una tableta fuera del intervalo del 95 - 105%, si ninguna se encuentra fuera del rango del 75 - 125%, o si el coeficiente de variación es mayor al 6%, deben evaluarse 20 unidades adicionales.

3.6.5 Prueba de Disolución Farmacopéica

3.6.5.1 Preparación del Medio de Disolución Farmacopéico

- Solución amortiguadora de Fosfatos pH 7.2

En un matraz volumétrico se agregaron 250 mL de solución de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) 0.2M y se agregaron 70 mL de hidróxido de sodio (NaOH) 0.5M. Se

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

ajustó el pH con ácido fosfórico (H_3PO_4) e hidróxido de sodio 0.5M; se llevó al aforo con agua destilada.

La prueba de disolución se realizó empleando equipos calificados y sistemas de medición calibrados, se evaluaron 6 unidades de cada producto bajo las siguientes condiciones:

Tabla 5. Condiciones para Prueba de Disolución en Medio Farmacopéico	
Medio	Solución Amortiguadora de Fosfatos pH7.2
Aparto de disolución	2 (Paletas)
Volumen	900 mL
Temperatura	37 ± 0.5 °C
Velocidad de agitación	50 rpm \pm 4%
Volumen de alícuota	5 mL
Tiempos de muestreo	10, 20, 30, 45, 60, 90 min
Reposición de medio	Sin Reposición del medio
Dilución de la muestra	1 mL en 25 mL
Longitud de onda de lectura (nm)	222 nm
Tipo de filtro	Filtros de teflón 35 μ m

Criterio de Aceptación

El Q+5% de la cantidad declarada en el marbete debe estar disuelto a los 60 minutos.
Q=80%

3.7 Medios de Disolución del SCB

3.7.1 Preparación de Soluciones

- Solución de hidróxido de sodio 0.5M

Se pesaron 20 g de hidróxido de sodio y se colocaron en un matraz volumétrico de 1 L. Se agregaron 500 mL de agua destilada para disolver el sólido y se llevó al aforo con el mismo disolvente.

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

- Solución de Fosfato Monobásico de Potasio (KH_2PO_4) 0.2M

Se pesaron 27.22 g de fosfato monobásico de potasio y se colocaron en un matraz volumétrico de 1 L. Se disolvió el sólido con 500 mL de agua destilada y se llevo al aforo con el mismo disolvente.

- Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

En un matraz volumétrico se agregaron 250 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2M y se agregaron 50 mL de hidróxido de sodio 0.5M. Se ajustó el pH con ácido fosfórico (H_3PO_4) e hidróxido de sodio 0.5M y se llevo al aforo con agua destilada.

- Solución Amortiguadora de Acetatos 0.5M pH 4.5

Se pesaron 3.0 g de acetato de sodio trihidratado ($\text{CH}_3\text{COONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$) y se colocaron en un matraz volumétrico de 1 L y se agregaron 300 mL de agua destilada para disolver. Se adicionaron 1.6 mL de ácido acético glacial y se añadieron 200 mL de agua destilada. Se determinó el pH de la solución antes de llevar al aforo y en caso necesario el pH se ajustó empleando ácido acético glacial (CH_3COOH) o hidróxido de sodio 0.5M.

- Solución de Acido Clorhídrico (HCl) 0.1 N pH 1.2

Se tomaron 8.5 mL de ácido clorhídrico concentrado (HCl 36.5%, $\rho = 1.18\text{ g/mL}$) y se disolvieron en 300 mL de agua destilada contenidos en un matraz volumétrico de 1 L, se mezcló y se llevó al aforo con agua destilada.

3.8 Validación del Método Analítico para la cuantificación de Ibuprofeno en los Medios del SCB

De acuerdo con lo que establece la NOM-177-SSA1-2013, para asegurar la validez de los resultados de los estudios de perfiles de disolución, las metodologías analíticas deben estar debidamente validadas y cumplir con los siguientes parámetros respectivamente:

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

- Validación del Sistema: Linealidad y Precisión.
- Validación del Método: Linealidad, Precisión evaluada en base a la Repetibilidad y Reproducibilidad, Exactitud, Selectividad, Influencia del Filtro y Estabilidad.

3.8.1 Validación del Sistema en los Medios del SCB

3.8.1.1 Preparación de Soluciones Estándar

Se pesaron cuantitativamente 10 mg de Sustancia de Referencia de Ibuprofeno y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL. Se agregaron 15 mL de Etanol, se agitó hasta completa disolución y se llevó al aforo con el medio de disolución en estudio. La solución obtenida tiene una concentración de 200 µg/mL.

3.8.1.2 Linealidad del sistema

A partir de las soluciones estándar se prepararon dos curvas de calibración, las cuales se analizaron a la longitud de onda máxima absorción, misma que se determinó para cada medio realizando un barrido en el espectro UV. Con dichas curvas se calculó la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (R^2) y error relativo de la regresión (ERR).

Tabla 6. Curvas de Calibración para Validación del Sistema en Medios del SCB		
Volumen de Alicuota (µL) (Conc. 200 µg/mL)	Volumen de Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
100	10	2
200	10	4
400	10	8
600	10	12
800	10	16
1000	10	20

Criterio de Aceptación.

La linealidad se demuestra con un coeficiente de correlación mayor o igual al 0.99 y un ERR menor o igual al 2.0%

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

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

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

4.8.1.3 Precisión del Sistema

Este criterio se evaluó a partir de los datos de absorbancia obtenidos en las curvas de calibración. Para lo cual se calculó el factor de respuesta y el coeficiente de variación entre ellos.

Criterio de Aceptación

La precisión del sistema se demuestra si el coeficiente de variación global entre dos curvas menor al 2.0%.

$$Factor\ de\ respuesta = \frac{Absorbancia\ de\ muestra}{Concentración\ de\ muestra}$$

3.8.2 Validación del Método en los Medios del SCB

Previo a la validación del método analítico para la cuantificación de los diversos productos, se evaluó la especificidad, la influencia del filtro, la estabilidad del fármaco en cada uno de los medios propuestos

3.8.2.1 Especificidad

Para demostrar la especificidad del método se tomaron 600 µL de la solución estándar del sistema, se colocó en un matraz de 10 mL y se llevaron al aforo con el medio de disolución bajo estudio. La concentración de la solución fue de 12 µg/mL. Se prepararon soluciones estándar de los productos en estudio tal como lo describe el numeral 3.8.2.4 y se realizó la misma dilución para obtener soluciones de prueba de 12 µg/mL.

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los espectros de absorción de las soluciones generadas a partir de los productos se compararon con el espectro de absorción de la solución de Ibuprofeno.

Criterio de Aceptación

Cualquier interferencia detectada a la longitud de onda de máxima absorción no debe producir un error mayor al 4.0%. Es decir los siguientes cocientes deben encontrarse dentro del intervalo de 0.96 - 1.04

$$\frac{Abs \lambda \max \text{ Productos}}{Abs \lambda \max \text{ Sistema}}$$

3.8.2.2 Influencia del Filtro sobre el Sistema

Para evaluar que no hubiese retención significativa del fármaco en el filtro. Se preparó una solución conteniendo 200 µg/mL de Ibuprofeno siguiendo el procedimiento descrito en el numeral 3.8.1.1. A partir de ella se prepararon soluciones de dos concentraciones distintas:

1. Concentración Alta: Se tomó una alícuota de 5000 µL de la disolución, se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó al aforo con el medio de disolución en estudio. La disolución obtenida tiene una concentración de 20 µg/mL.
2. Concentración Baja: Se tomó una alícuota de 500 µL de la disolución, se colocó en un matraz aforado de 50 mL y se llevó al aforo con el medio de disolución en estudio. La solución obtenida tiene una concentración de 2 µg/mL.

En un tubo de 13x100, se colocó un volumen de 5 mL de la solución correspondiente. La muestra se filtró utilizando una jeringa con una cánula y filtro de teflón de 35 µm y se colocó en otro tubo. Este procedimiento se repitió durante seis veces de acuerdo con el número de tiempos de muestreo a evaluar.

Las muestras se analizaron en el espectrofotómetro a 220 nm para el medio de ácido clorhídrico y a 222 nm para los medios de acetatos y fosfatos empleando como blanco el medio de disolución correspondiente.

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

Criterio de Aceptación

La diferencia entre la muestra sin filtrar y el promedio de las muestras filtradas no debe dar un error mayor al 4%

$$\%Ibuprofeno\ retenida = 100 - \left[\frac{100\%}{Abs_{muestras\ sin\ filtrar}} * Abs_{prom\ muestras\ filtradas} \right]$$

3.8.2.3 Estabilidad

La estabilidad de la muestra se evaluó con el fin de garantizar integridad del fármaco en los medios de disolución durante el periodo que dura el estudio. Para ello se preparó una curva de calibración de con la solución stock del fármaco.

Las muestras se analizaron en el espectrofotómetro a 220 nm para el medio de ácido clorhídrico y a 222 nm para los medios de acetatos y fosfatos empleando como blanco el medio de disolución correspondiente. Una vez analizadas, las muestras se dejaron a temperatura ambiente durante cuatro horas, tiempo máximo estimado que podría transcurrir entre la ejecución de la prueba y el análisis.

Transcurrido este tiempo las muestras se analizaron nuevamente bajo las mismas condiciones.

Criterio de Aceptación

El promedio de la diferencia entre ambas mediciones de absorbancia, no debe ser mayor al 2.0%.

Una vez evaluados los parámetros anteriores se procedió a evaluar los parámetros de linealidad, precisión y exactitud del método, para cada uno de los productos bajo estudio.

3.8.2.4 Preparación de Soluciones Estándar para la validación del método

Se pesó una cantidad de polvo de tableta equivalente a 10 mg de Ibuprofeno y se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL. Se agregaron 15 mL de etanol y aproximadamente 15

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

mL del medio de disolución en estudio. La solución se colocó en el baño ultrasónico durante 5 minutos, se llevo al aforo con el medio de disolución y se filtró con un filtro de teflón de 35 µm. La disolución resultante tiene una concentración de 200 µg/mL.

3.8.2.5 Linealidad del método

A partir de las disoluciones estándar se prepararon tres curvas de calibración, y se determinó la absorbancia a 220 nm para el medio de ácido clorhídrico y a 222 nm para los medios de acetatos y fosfatos.

Tabla 7. Curvas de Calibración para Validación del Método en Medios del SCB		
Volumen de Alicuota (µL) (Conc. 200 µg/mL)	Volumen de Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
100	10	2
200	10	4
400	10	8
600	10	12
800	10	16
1000	10	20

Con los datos obtenidos, se calculó la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (R^2) y error relativo a la regresión (ERR) para las curvas obtenidas.

Criterio de Aceptación.

La linealidad del método se demuestra si el coeficiente de correlación es mayor o igual al 0.99 y un ERR es menor o igual al 3.0%

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

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

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.8.2.6 Precisión del Método

La precisión del método se demuestra con el cumplimiento de los criterios de Repetibilidad y Reproducibilidad.

3.8.2.7 Repetibilidad

Con las curvas generadas para linealidad, se calculó el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación a partir de los datos de concentración obtenidos.

Criterio de Aceptación

El coeficiente de variación para cada punto debe ser menor al 3.0%

3.8.2.8 Reproducibilidad

Se prepararon tres curvas en dos días distintos y se analizaron espectrofotométricamente a 220 nm para el medio de ácido clorhídrico y a 222 nm para los medios de acetatos y fosfatos. Los valores de absorbancia obtenidos se extrapolaron para obtener las concentraciones recuperadas correspondientes de acuerdo a la siguiente fórmula. Con los datos obtenidos, se calculó el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación

$$\text{Concentración extrapolada} = \frac{y - b}{m}$$

Criterio de Aceptación

La reproducibilidad se demuestra con un coeficiente de variación para cada punto menor al 3.0%, tomando en cuenta las respuestas de ambos días.

3.8.2.9 Exactitud del Método

En base a los cálculos realizados para el criterio de reproducibilidad, se tomó para cada concentración de las curvas el promedio de las concentraciones obtenidas y se calculó la desviación estándar absoluta para cada concentración

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

Criterio de Aceptación

La exactitud del método se demuestra con un valor de DEA menor al 3.0%.

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

3.9 Estudio de Perfiles de Disolución de los Productos Conteniendo 400 mg de Ibuprofeno.

Se realizaron los perfiles de disolución de los productos estudiados, empleando 12 unidades de dosificación en los tres diferentes medios de disolución y las condiciones experimentales que se muestran en Tabla 8.

Tabla 8. Condiciones de Disolución en los Medios del SCB			
Medio	Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8	Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5	Solución Amortiguadora de Ácido Clorhídrico pH 1.2
Aparato de disolución	II (Paletas)		
Volumen	900 mL		
Temperatura	37 ± 0.5 °C		
Velocidad de Agitación	50 rpm ± 4%		
Volumen de Alícuota	5 mL		
Tiempos de Muestreo	10, 15, 20, 30, 45, 60 min		
Reposición de Medio	Sin reposición del medio		
Tipo de Filtro	Filtros de teflón 35 µm		
Dilución de la muestra	1 mL en 25 mL	1 mL en 10 mL	1 mL en 5 mL
Longitud de Onda de lectura	222 nm	222 nm	220 nm

Procedimiento:

- 1) Preparar el volumen necesario del medio de disolución correspondiente.
- 2) Degasificar el medio de disolución, calentándolo a 45°C, y filtrándolo al vacío por una membrana de 0.45 µm.
- 3) Encender el disolutor y fijar la temperatura del baño a 37°C.

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

- 4) Colocar los vasos del disolutor en su posición correspondiente y fijarlos con los sujetadores.
- 5) Subir el cabezal para colocar las paletas y sujetarlas hasta el tope. Posteriormente bajar el cabezal y ajustar la altura de las paletas con el medidor de altura y subir el cabezal nuevamente.
- 6) Utilizar una probeta medir para cada vaso 900 mL de medio de disolución y transferirlos al vaso del disolutor correspondiente evitando generar turbulencia.
- 7) Colocar las tapas del vaso y una vez que la temperatura de baño haya alcanzado los 37°C, corroborar con el termómetro que los medios de disolución se encuentran a la misma temperatura.
- 8) Bajar el cabezal hasta el límite dejando que las paletas entren en contacto con el medio y ajustar el controlador a 50 rpm.
- 9) Iniciar la agitación y transcurrido un minuto accionar el cronometro al mismo tiempo que se deja caer una tableta en el Vaso #1. Transcurridos 30 segundos realizar dejar caer una tableta en el Vaso #2 y así sucesivamente hasta concluir con el Vaso #6.
- 10) Utilizando una jeringa de 10 mL adaptada con una cánula y un filtro de teflón realizar una purga del sistema 10 segundos antes del tiempo de muestreo. Intercambiar la jeringa de 10 mL por una de 5 mL para retirar la muestra en los tiempos de muestreo establecidos.
- 11) El volumen tomado para la purga se devuelve cuidadosamente al vaso de disolución y la muestra se coloca en tubos de ensayo de 13x100. Utilizando la pipeta repipetadora se realiza la dilución correspondiente.
- 12) Obtener lectura de absorbancia de las muestras empleando como blanco el medio de disolución correspondiente.
- 13) Para determinar la concentración de Ibuprofeno en la muestra, extrapolar las absorbancias obtenidas en una curva de calibración de la Sustancia de Referencia de Ibuprofeno en el mismo medio de disolución. Dicha curva se prepara el mismo día que se realizan los perfiles de disolución.

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

- 14) Realizar los cálculos correspondientes para obtener el perfil de disolución de cada medicamento con un total de 12 unidades de dosificación en cada medio de disolución.

3.10 Cálculos

3.10.1 Cálculo de % de Dosis Disuelto

El % D_i corresponde al porcentaje de dosis disuelto para cada tiempo de muestreo. Para el cálculo se consideró sin reposición del medio.

Bajo estas consideraciones, para obtener % D_i primero se calculó C_i , que es la concentración del fármaco en la i -ésima muestra de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$C_i = \frac{Abs\ i - b}{m}$$

En la fórmula $Abs\ i$ es la absorbancia de la i -ésima muestra; m corresponde a la pendiente y b la ordenada al origen de la curva de calibración preparada.

Posteriormente se calculó E_i que corresponde a la cantidad de fármaco en la alícuota tomada:

$$E_i = C_i * FD * V$$

Donde FD es el factor de dilución de la muestra y V es el volumen tomado de la muestra.

La cantidad de fármaco disuelto en el medio al i -ésimo tiempo de muestreo D_i , se calculó en base a la siguiente ecuación:

$$D_i = C_i * FD * V_i + \sum_{i=0}^{N-1} E_i$$

En ella, V_i es el volumen de medio de disolución en el vaso en el i -ésimo tiempo de muestreo.

CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL

Por último, el porcentaje de dosis disuelto %Di, se calculó dividiendo Di entre la dosis nominal del fármaco en estudio (400 mg) y se multiplicó por 100, como se muestra en la siguiente fórmula:

$$\%Di = \left(\frac{Di}{Dosis} \right) * 100$$

3.10.2 Comparación de Perfiles de Disolución

Cálculo de Factor de Similitud (f₂)

De acuerdo con el marco teórico, para comparar los perfiles de disolución se empleó el cálculo del factor de similitud de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$f_2 = 50 \text{ Log} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Donde *n* corresponde al número de tiempos de muestreo, *R_t* corresponde al porcentaje disuelto promedio en el tiempo *t* del medicamento de referencia y *P_t* es el porcentaje disuelto promedio en el tiempo *t* del medicamento de prueba.

Esta ecuación es válida si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual al 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual al 10% para los tiempos subsecuentes.

Criterio de aceptación:

Un valor de *f₂* entre 50 y 100 indica que los perfiles de disolución son similares.

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Resultados de Pruebas de Control Farmacéutico.

En la Tabla 9 se muestra los resultados de las pruebas de control farmacéutico realizadas a todos los productos estudiados.

Tabla 9. Resultados de Pruebas de Control de Calidad								
Parámetro	Criterio de Aceptación	Resultados						Dictamen
		Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E	
Identidad	$T_{\text{retención}} = 2.3$ min	2.3 min	2.3 min	2.3 min	2.3 min	2.3 min	2.3 min	Cumple
Peso Promedio	CV < 3.0%	1.20	1.15	1.25	1.09	0.33	0.66	Cumple
Valoración de Productos	Contenido de Ibuprofeno 90-110%	100.30	103.70	107.80	104.90	100.70	98.20	Cumple
Uniformidad de Contenido	Contenido Individual de Ibuprofeno 85-115%	99.93	103.97	108.97	103.51	100.68	97.93	Cumple
		99.67	105.09	107.58	104.47	101.11	97.69	
		101.68	102.37	107.14	105.92	100.73	99.39	
		100.36	101.43	105.72	105.34	100.48	97.10	
		100.70	105.42	108.91	107.00	100.34	98.20	
		99.39	104.00	107.91	104.40	100.21	98.93	
		100.32	103.94	108.32	103.44	101.23	98.22	
		99.91	102.99	110.17	105.67	100.94	97.93	
		98.33	104.16	106.26	105.58	100.81	98.09	
	102.66	103.84	106.97	104.11	100.44	98.60		
	Coefficiente de Variación CV < 6.0%	1.2005	1.1480	1.2499	1.0939	0.3313	0.6561	Cumple
Disolución	Q+5% Disuelto a los 60 min Q=80%	99.57	95.16	89.67	97.29	92.55	95.04	Cumple

De acuerdo con los resultados de valoración y uniformidad de contenido, todos los productos cumplen con el contenido de ibuprofeno declarado en el marbete, así como con la especificación farmacopéica de disolución, que establece que debe disolverse al menos, Q+5%, del fármaco a los 60 minutos.

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Sin embargo, considerando que de acuerdo con NOM-177-SSA1-2013¹⁵, el porcentaje de valoración debe estar dentro de los límites farmacopéicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia, lo que significa que producto B estaría fuera de los límites permitidos por la Norma. A pesar de éste resultado se consideró seguir adelante con la evaluación de éste producto para conocer su tendencia respecto al resto de los productos. Los resultados individuales de estas pruebas se encuentran en el Anexo 1.

4.2 Validación del método analítico para la cuantificación de Ibuprofeno en los Medios de Disolución del SCB

4.2.1 Validación del sistema para la cuantificación de Ibuprofeno en los medios del SCB

La Tabla 10 muestra los resultados de la validación de Ibuprofeno en sistema a los pH's seleccionados. En ella se puede observar que los parámetros cumplen con lo establecido en la normatividad, lo que demuestra que el sistema es lineal y preciso en los tres medios de disolución. Los resultados individuales se encuentran en los Anexos 2, 3 y 4.

Tabla 10. Resultados de Validación de Sistemas de Ibuprofeno en los Medios del SCB.						
Parámetro		Criterio de Aceptación	Resultados			Dictamen
			pH=1.2	pH= 4.5	pH= 6.8	
Linealidad del Sistema	Coeficiente de Correlación de Dos Curvas	$R^2 > 0.99$	0.9998	0.9999	0.9998	Cumple
			0.9999	0.9999	0.9995	
	Error debido a la Regresión	$EER \leq 2.0\%$	0.0772	0.6576	1.4317	Cumple
Precisión del Sistema	Factor de Respuesta de Dos curvas	$CV < 2.0\%$	1.5086	1.1595	1.7567	Cumple

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.2.2 Evaluación de la Influencia del filtro, estabilidad y selectividad de los productos bajo estudio en los Medios del SCB

La Tabla 11 muestra que en los tres medios bajo estudio, el fármaco no se retiene en el filtro de teflón, por lo que se consideró adecuado para llevar a cabo el estudio. Los resultados primarios se pueden consultar los Anexos 5, 6 y 7.

Tabla 11. Resultados de evaluación de la Influencia del Filtro, Estabilidad y Selectividad de los productos bajo estudio en los Medios del SCB.							
Parámetro		Criterio de Aceptación	Resultados			Dictamen	
			pH=1.2	pH=4.5	pH=6.8		
Influencia del filtro	Concentración Alta	Ibuprofeno Retenido < 4%	1.2239	1.1675	1.7365	Cumple	
	Concentración Baja	Ibuprofeno Retenido < 4%	2.4074	2.5773	2.8620	Cumple	
Estabilidad	Promedio de la diferencia entre Mediciones de Absorbancia de la misma curva	Promedio < 2.0%	1.0497	1.0624	1.1933	Cumple	
SELECTIVIDAD	Producto Referencia	Cociente de Absorbancia del Sistema en λ_{max}	ERR < 4% (0.96-1.04)	0.96	0.96	0.97	Cumple
	Producto A			0.96	0.96	0.96	
	Producto B			0.96	0.96	0.96	
	Producto C			0.96	0.96	0.97	
	Producto D			0.96	0.98	0.96	
	Producto E			0.97	0.97	0.96	

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.2.3 Validación del Método analítico para cuantificar Ibuprofeno en los diferentes productos a pH 1.2

Los resultados presentados en la Tablas 12 y 13 muestran que el método analítico a pH 1.2 es lineal, preciso y exacto, ya que para todos los productos, cumple con los parámetros de validación de manera consistente.

Tabla 12. Validación del Método para Cuantificar Ibuprofeno a pH 1.2

Parámetro		Criterio de Aceptación	Resultados						Dictamen	
			Referencia		Producto A		Producto B			
			DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2		
Linealidad del Sistema	Coeficiente de Correlación	$R^2 > 0.99$	0.9998	0.9997	1.0000	0.9993	0.9998	0.9996	Cumple	
	Error debido a la Regresión	$EER \leq 3.0\%$	0.9999	0.9998	0.9999	0.9994	0.9997	0.9993		
			0.9999	0.9992	0.9997	0.9993	0.9997	0.9991	Cumple	
Precisión	Repetibilidad	Coeficiente de variación de valores de Absorbancia	$CV < 3.0\%$	0.6586	0.6611	0.6586	0.6739	1.3532	1.7625	Cumple
				1.8405	0.6211	0.6135	0.6211	0.6928	0.9110	
				0.4667	0.7027	0.1773	0.4769	0.7897	0.4799	
				0.5422	2.1904	1.2073	0.3113	0.3103	0.4186	
				0.4719	0.8153	0.5894	0.3170	0.3880	0.8508	
				0.3144	0.4975	0.1918	0.1916	0.5428	1.6270	
	Reproducibilidad	Coeficientes de variación de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos	$CV < 3.0\%$	2.2713		1.1813		1.2648		Cumple
				0.9479		0.5884		0.6760		
				0.4112		1.0724		0.5417		
				1.5473		0.6617		0.7039		
				0.5446		0.8215		0.1913		
				0.2127		0.4720		0.3035		
Exactitud	Desviación Estándar Absoluta de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos	$DEA < 3.0\%$	1.8163		1.2605		0.4286		Cumple	
			2.4333		2.0940		0.5788			
			0.7597		0.5274		2.3552			
			0.1543		0.8198		1.8822			
			0.5036		0.9463		0.3719			
			0.3091		0.7453		0.5576			

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 13. Validación del Método para cuantificar Ibuprofeno a pH 1.2

Parámetro		Criterio de Aceptación	Resultados						Dictamen	
			Producto C		Producto D		Producto E			
			DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2		
Linealidad del Sistema	Coeficiente de Correlación	$R^2 > 0.99$	0.9997	0.9998	0.99989	0.99961	0.9998	0.9999	Cumplen	
	Error debido a la Regresión	$EER \leq 3.0\%$	0.9999	0.9999	0.99986	0.99988	0.9999	0.9998		
			0.9999	0.9993	0.99989	0.99981	0.9997	0.9998	Cumplen	
Precisión	Repetibilidad	Coeficiente de variación de valores de Absorbancia de Tres Curvas	CV < 3.0%	1.8257	1.8478	1.1765	1.1628	0.6536	0.6586	Cumplen
				0.3685	0.9587	1.2121	1.2150	0.3430	0.9276	
				2.0832	0.9781	0.3475	1.0025	0.7475	0.9702	
				0.3304	0.4274	0.4263	0.3103	0.2330	1.1542	
				0.3403	0.5595	0.5556	0.3072	0.2334	0.3148	
	Reproducibilidad	Coeficientes de variación de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos.	CV < 3.0%	0.6468	1.5332	0.4695	0.3690	0.3688	0.4349	Cumplen
				1.9500	1.4155	2.4376				
				1.5681	2.3508	0.6364				
				1.4754	2.1841	0.8918				
				0.2652	0.4641	0.8094				
0.8308	0.1527	0.5532								
0.5050	0.2271	0.2470								
Exactitud	Desviación Estándar Absoluta de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos	DEA < 3.0 %	0.1823	1.2384	2.5299					
			0.8923	0.7593	0.9484					
			0.1341	0.4110	0.5022					
			0.1269	0.3313	0.5018					
			0.3983	0.0569	0.4752					
			0.2882	0.1079	0.4171					

Los resultados primarios pueden consultarse en el Anexo 5.

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.2.4 Validación del Método analítico para cuantificar ibuprofeno en los diferentes productos a pH 4.5

Los resultados presentados en las Tablas 14 y 15 muestran que el método analítico a pH 4.5 es lineal, preciso y exacto, ya que para todos los productos, cumple con los parámetros de validación de manera consistente.

Tabla 14. Validación del Método para Cuantificar Ibuprofeno a pH 4.5									
Parámetro		Criterio de Aceptación	Resultados						Dictamen
			Referencia		Producto A		Producto B		
			DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2	
Linealidad del Sistema	Coeficiente de Correlación	$R^2 > 0.99$	0.9999	0.9992	0.9998	0.9997	0.9998	0.9999	Cumplen
	Error debido a la Regresión	$EER \leq 3.0\%$	1.1099	1.8261	1.8870	1.1638	0.9133	0.9035	
Precisión	Repetibilidad	Coeficiente de variación de valores de Absorbancia.	0.6662	0.6611	1.6910	1.6664	0.6687	1.9909	Cumplen
	Reproducibilidad	Coeficientes de variación de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos.	$CV < 3.0\%$	0.6135	0.7202	1.1976	0.9074	1.2565	
0.6211				0.4769	1.3903	0.6302	0.6498	0.6231	
0.4818				0.4280	0.4316	1.0392	0.6342	0.7943	
0.2430				1.2306	1.9396	0.3955	0.6908	0.7262	
0.5816				0.5808	0.6758	0.3831	0.7741	0.8507	
Exactitud	Desviación Estándar Absoluta de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos	$DEA < 3.0\%$	2.4172	2.1506	1.5941	Cumplen			
			0.6087	0.8879	0.9561				
			0.5988	1.2504	0.2107				
			0.7455	0.6697	0.6544				
			1.2469	0.9442	0.6325				
0.6852	0.3747	0.3881							
Exactitud	Desviación Estándar Absoluta de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos	$DEA < 3.0\%$	0.9884	2.4006	2.0016	Cumplen			
			2.2016	1.7056	0.1575				
			0.4731	0.6905	0.2681				
			1.8272	0.6919	0.1266				
			0.6929	0.9823	0.3764				
0.1921	0.8960	0.3157							

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 15. Validación del Método para Cuantificar Ibuprofeno a pH 4.5										
Parámetro		Criterio de Aceptación	Resultados						Dictamen	
			Producto C		Producto D		Producto E			
			DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2		
Linealidad del Sistema	Coefficiente de Correlación	$R^2 > 0.99$	0.9998	0.9998	0.9991	0.9993	0.9998	0.9998	Cumplen	
	Error debido a la Regresión	$EER \leq 3.0\%$	1.2405	1.2173	1.5859	1.5178	1.4101	0.9283		
Precisión	Repetibilidad	Coefficiente de variación de valores de Absorbancia.	CV < 3.0%	1.2048	1.2048	1.7901	2.2989	1.2346	1.8781	Cumplen
	Reproducibilidad	Coefficientes de variación de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos.	CV < 3.0%	0.7012	1.2490	0.9587	0.9507	0.0000	0.9567	
				1.9384	0.8217	0.6574	0.8268	0.5481	0.6498	
				0.5455	0.7543	0.6963	0.8485	0.9476	0.6112	
				0.2359	0.6309	0.3431	2.3607	0.6173	0.4206	
				0.3914	0.9515	0.4875	0.0741	0.8562	0.4458	
				2.1984		1.7246		0.8725		Cumplen
				1.1960		1.3997		1.7458		
				1.3615		0.5455		0.3807		
				0.4873		1.0417		1.1831		
				0.1409		1.2723		0.8454		
				0.1053		0.8797		0.7416		
Exactitud	Desviación Estándar Absoluta de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos	DEA < 3.0 %		0.4997		0.8466		2.5352		Cumplen
				1.1958		1.3332		0.4393		
				0.7151		1.0506		1.2687		
				0.7843		0.1721		0.4716		
				0.8108		0.9771		0.2090		
				0.6440		0.4401		0.1083		

Los resultados primarios pueden consultarse en el Anexo 6.

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.2.5 Validación del Método analítico para cuantificar ibuprofeno en los diferentes productos a pH 6.8

Los resultados presentados en las Tablas 16 y 17 muestran que el método analítico a pH 6.8 es lineal, preciso y exacto, ya que para todos los productos, cumple con los parámetros de validación de manera consistente.

Tabla 16. Validación del Método para Cuantificar Ibuprofeno a pH 6.8										
Parámetro		Criterio de Aceptación	Resultados						Dictamen	
			Referencia		Producto A		Producto B			
			DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2		
Linealidad del Sistema	Coeficiente de Correlación	$R^2 > 0.99$	0.9999	0.9993	1.0000	0.9993	1.0000	0.9998	Cumplen	
	Error debido a la Regresión	$EER \leq 3.0\%$	0.6400	1.1853	0.6229	1.2194	0.9448	0.6502		
Precisión	Repetibilidad	Coeficiente de variación de valores de Absorbancia.	CV < 3.0%	1.1863 0.8198 0.4811 0.2811 0.3236 0.1126	1.5857 1.0995 0.4758 0.2117 0.5682 0.6736	0.5793 0.8198 0.4251 0.4872 0.1602 0.3407	0.5852 0.3066 1.4993 0.5435 0.6842 1.3909	0.5911 0.6131 2.5713 0.3728 0.4814 0.2242	0.5911 0.9068 0.3057 0.8877 0.1344 0.3799	Cumplen
	Reproducibilidad	Coeficientes de variación de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos.	CV < 3.0%	1.1037 1.1768 0.4417 0.2996 0.8208 0.5120	2.3655 0.9333 0.8105 0.4833 0.6737 0.5949	2.5931 1.0922 1.6090 0.5984 0.4239 0.1968				
Exactitud	Desviación Estándar Absoluta de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos	DEA < 3.0 %	1.3263 0.7810 0.3754 0.7807 0.6428 0.1725	1.5231 0.0886 0.9864 0.2361 0.3572 0.1675	0.1537 0.0572 0.0175 0.3247 0.4316 0.1614			Cumplen		

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 17. Validación del Método para Cuantificar Ibuprofeno a pH 6.8										
Parámetro		Criterio de Aceptación	Resultados						Dictamen	
			Producto C		Producto D		Producto E			
			DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2		
Linealidad del Sistema	Coeficiente de Correlación	$R^2 > 0.99$	0.9999	0.9999	0.9999	1.0000	0.9996	0.9999	Cumplen	
	Error debido a la Regresión	$EER \leq 3.0\%$	0.6554	0.9670	0.8322	1.1353	1.1304	1.3737		
Precisión	Repetibilidad	Coeficiente de variación de valores de Absorbancia.	CV < 3.0%	2.2304 0.3126 0.3213 0.8714 0.3184 0.1283	1.6136 0.5348 1.5636 1.7249 0.1387 0.4635	1.6023 1.8877 0.8847 0.7911 0.4181 0.2287	0.5852 0.2997 1.2405 0.3115 0.1351 1.2484	1.0526 1.1334 0.7036 0.9909 0.7074 0.9738	1.2461 0.5464 2.4185 0.1859 1.7149 0.1729	Cumplen
	Reproducibilidad	Coeficientes de variación de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos.	CV < 3.0%	1.7902 0.2842 1.2317 1.2333 0.1900 0.3119		1.0581 1.6199 0.9969 0.7233 0.5865 0.4703		1.7492 1.2942 1.4866 0.8674 0.9041 0.5154		
Exactitud	Desviación Estándar Absoluta de las Concentraciones correspondientes a Seis Curvas de Dos días distintos	DEA < 3.0 %	0.5535 1.0317 0.4115 0.2741 0.3079 0.0683		2.0618 1.3425 0.7331 0.3615 0.3747 0.2857		1.7063 0.5516 0.5165 1.0345 0.3688 0.0588	Cumplen		

Los resultados primarios pueden consultarse en el Anexo 7.

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.3 Resultados de Perfiles de Disolución a pH 1.2

La Tabla 18 muestra los valores promedio de porcentaje disuelto obtenidos a partir de 12 unidades de dosificación de los productos bajo estudio al utilizar HCL 0.1N como medio de disolución. Hay que hacer notar que ninguno de los productos presentó un valor mayor al 15% del fármaco disuelto. Para el cálculo de f_2 , se emplearon todos los tiempos de muestreo, encontrándose que los productos B, D y E fueron similares al producto de referencia, ya que los valores de f_2 se encontraron entre 50 y 100. Sin embargo, es importante considerar que el producto B no cumple con el criterio de NOM-177-SSA1-2013 que establece que como producto de prueba su contenido no debe diferir más 5% del medicamento de referencia. En el caso de los productos A y C, el coeficiente de variación del porcentaje disuelto fue mayor al 20%, por lo que no se calculó este parámetro. El comportamiento de disolución de los productos se aprecia de en la Figura 6.

Tiempo (min)	% Disuelto					
	Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
0	0	0	0	0	0	0
10	6.64	2.82	6.05	4.44	5.08	5.16
15	8.46	4.26	7.73	6.41	7.13	7.01
20	9.15	5.52	8.91	7.89	8.33	8.41
30	9.80	7.55	10.38	9.70	10.15	10.10
45	10.24	9.53	11.54	10.92	11.99	11.45
60	10.65	10.70	12.17	11.89	12.75	12.15
Calculo f_2		No es posible calcular f_2	93.148	No es posible calcular f_2	87.787	90.314

La baja disolución encontrada en este medio, es atribuible a la naturaleza acida del Ibuprofeno, ya que a este pH la mayor parte del fármaco se encuentran en su forma no ionizada.

Tomando como base el valor de solubilidad del Ibuprofeno reportado a pH 1.2, que es de 0.037 mg/mL³¹ y el volumen de disolución empleado, se calculó el porcentaje máximo del fármaco puro a disolverse en este medio de disolución, siendo el valor de 8.32%:

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

$$0.037 \frac{mg}{mL} * 900mL * \left(\frac{100\%}{400}\right) = 8.32\%$$

El cálculo muestra que a la dosis empleada, éste medio de disolución se satura y por lo tanto no se pueden mantener las condiciones SINK. De ésta manera sin importar la cantidad de fármaco que haya sido liberada de la forma farmacéutica, el medio solo tiene capacidad para disolver una cantidad constante del fármaco disponible.

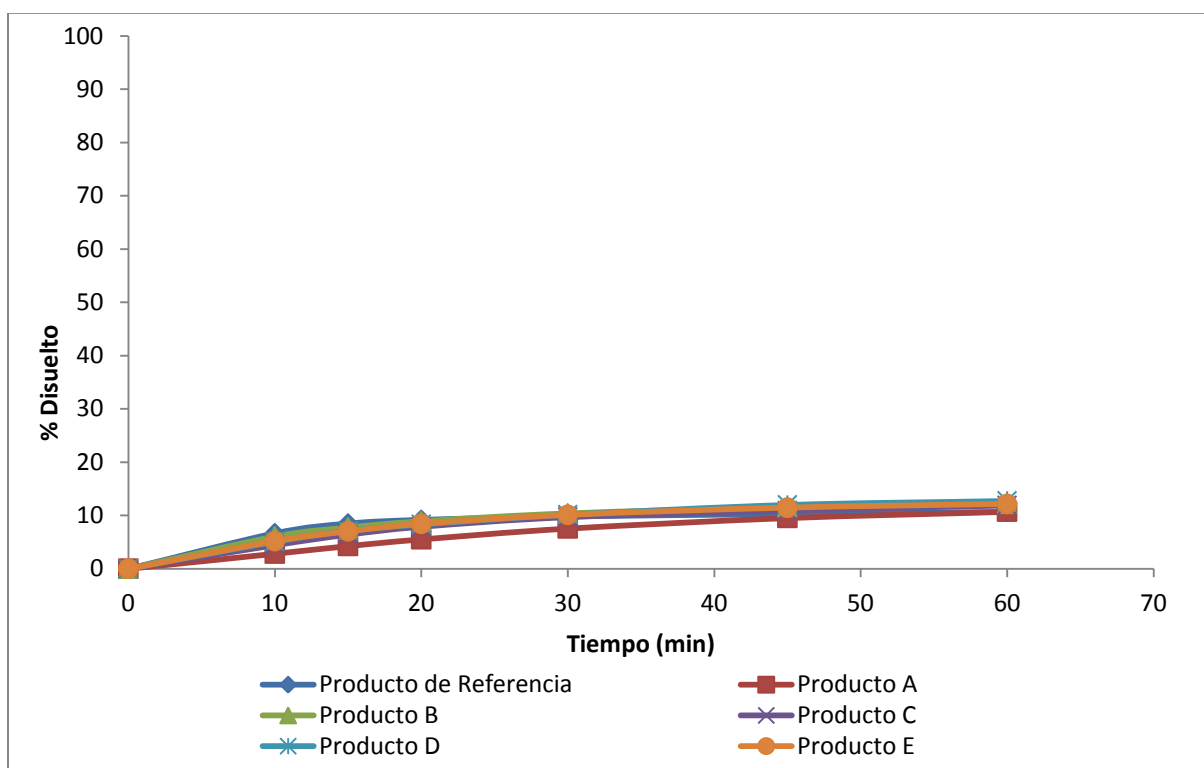


Figura 6. Perfiles de Disolución de Productos Conteniendo Ibuprofeno en Medio de Disolución de pH 1.2

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.4 Resultados de Perfiles de Disolución a pH 4.5

Tabla 19. Perfiles de Disolución de los Productos a pH 4.5						
Tiempo (min)	% Disuelto					
	Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	14.56	6.96	12.31	6.93	5.20	11.33
15	19.19	10.76	16.25	10.64	7.87	15.30
20	21.80	13.70	19.28	12.84	9.75	18.26
30	24.53	18.23	23.39	16.12	12.91	21.96
45	25.81	21.96	27.03	18.43	15.98	25.11
60	25.95	24.45	28.79	19.44	17.31	27.01
Calculo f2		No es posible calcular f2	80.269	No es posible calcular f2	48.752	76.480

En el caso del medio de disolución de acetatos pH 4.5, en la Tabla 19 se observa que los porcentajes de disolución de todos los productos se incrementaron de manera considerable.

Dado que el pka del Ibuprofeno es de 4.5 - 4.6, ello significa que el medio de disolución tiene este mismo pH, y la mitad de las moléculas del fármaco se encontrarán en su forma ionizada mientras que la otra mitad, se encontrarán en su forma no-ionizada.

En este medio de disolución, el producto que presentó el mayor porcentaje disuelto en el primer tiempo de muestreo fue el Producto de Referencia, seguido del Producto B, el cual a su vez presenta un porcentaje disuelto mayor en el último tiempo de muestreo.

En este medio, se emplearon todos tiempos de muestreo para hacer el cálculo de f2. Por los valores obtenidos de dicho parámetro, se concluye que los productos que presentan similitud con el Producto de Referencia fueron los Productos B y E.

Sin embargo se debe considerar que el resultado del producto B es atribuible al contenido de fármaco, mismo que se encuentra por encima de los límites permitidos por la NOM-177-SSA1-2013 para los productos de prueba.

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

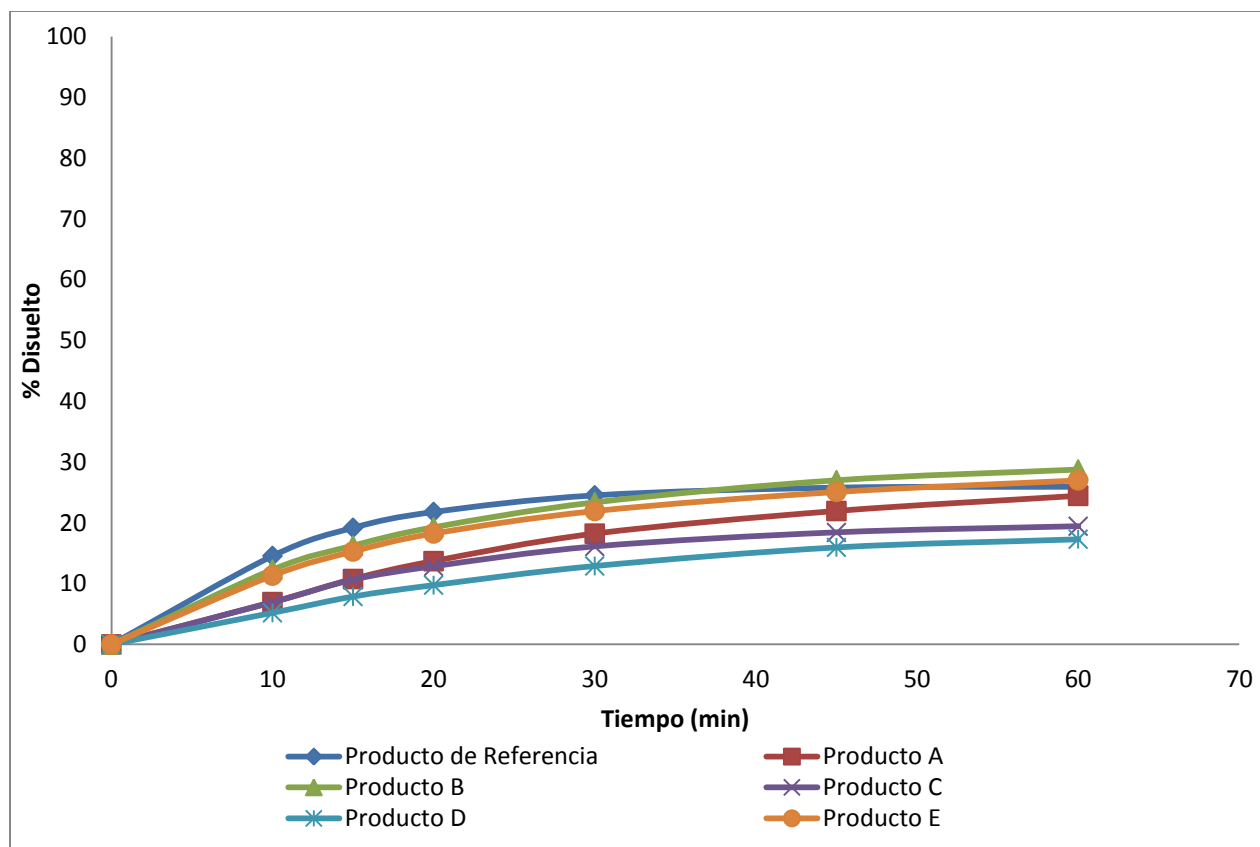


Figura 7. Perfiles de Disolución de Productos de Ibuprofeno en Medio de Disolución de pH 4.5

En la Figura 7 se aprecia que los porcentajes disueltos del Producto D son significativamente inferiores a los que presenta el Producto de Referencia por lo que no se consideran similares. Por otro lado los productos A y C no cumplieron con el coeficiente de variación establecido en la normatividad y por ende no se pudo calcular el factor de similitud.

Por la solubilidad que presenta el Ibuprofeno en el medio de Disolución pH 4.5³¹, también se alcanza un punto de saturación, tal como lo demuestra el siguiente cálculo:

$$0.084 \frac{mg}{mL} * 900mL * \left(\frac{100\%}{400} \right) = 18.9\%$$

Los resultados obtenidos experimentalmente son superiores a lo que se calcula teóricamente como el porcentaje máximo disuelto por lo que en este medio tampoco el fármaco se encuentra en condiciones SINK.

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.5 Resultados de Perfiles de Disolución en pH 6.8

El medio de disolución de Fosfatos pH 6.8 es alusivo a las condiciones que existen en el tracto gastrointestinal una vez que el producto ha alcanzado la segunda porción del intestino (yeyuno), se predice que en ésta etapa ocurrirá la mayor parte de la absorción debido a la cantidad de fármaco disuelto, así como al área superficial que existe en esta porción del intestino.

En éste medio, el comportamiento de los productos estudiados fue completamente distinto al observado en los medios ácidos (pH 1.2 y pH 4.5), lo cual puede deberse a que el pH es prácticamente neutro. En él la mayor parte del Ibuprofeno se encontrará en su forma ionizada, lo que favorece su disolución. De manera general los porcentajes de disolución fueron mucho más altos.

Al analizar los resultados, se encontró que en éste medio, únicamente el producto de referencia es de muy rápida disolución, mientras que los productos A, C y D se comportaron como de rápida disolución. Los Productos B y E por su parte no cumplieron ninguno de los criterios y dado que no fue posible realizar el cálculo de f_2 , no se consideran similares.

Tiempo (min)	% Disuelto					
	Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
0	0	0	0	0	0	0
10	90.58	76.66	63.72	72.47	66.83	67.71
15	92.16	82.53	71.68	84.32	78.00	77.10
20	92.21	84.44	75.99	87.50	83.48	82.02
30	92.20	85.59	79.52	88.82	88.16	84.58
45	92.21	86.33	81.78	89.09	90.20	85.72
60	91.61	86.63	82.82	89.26	90.82	86.34

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

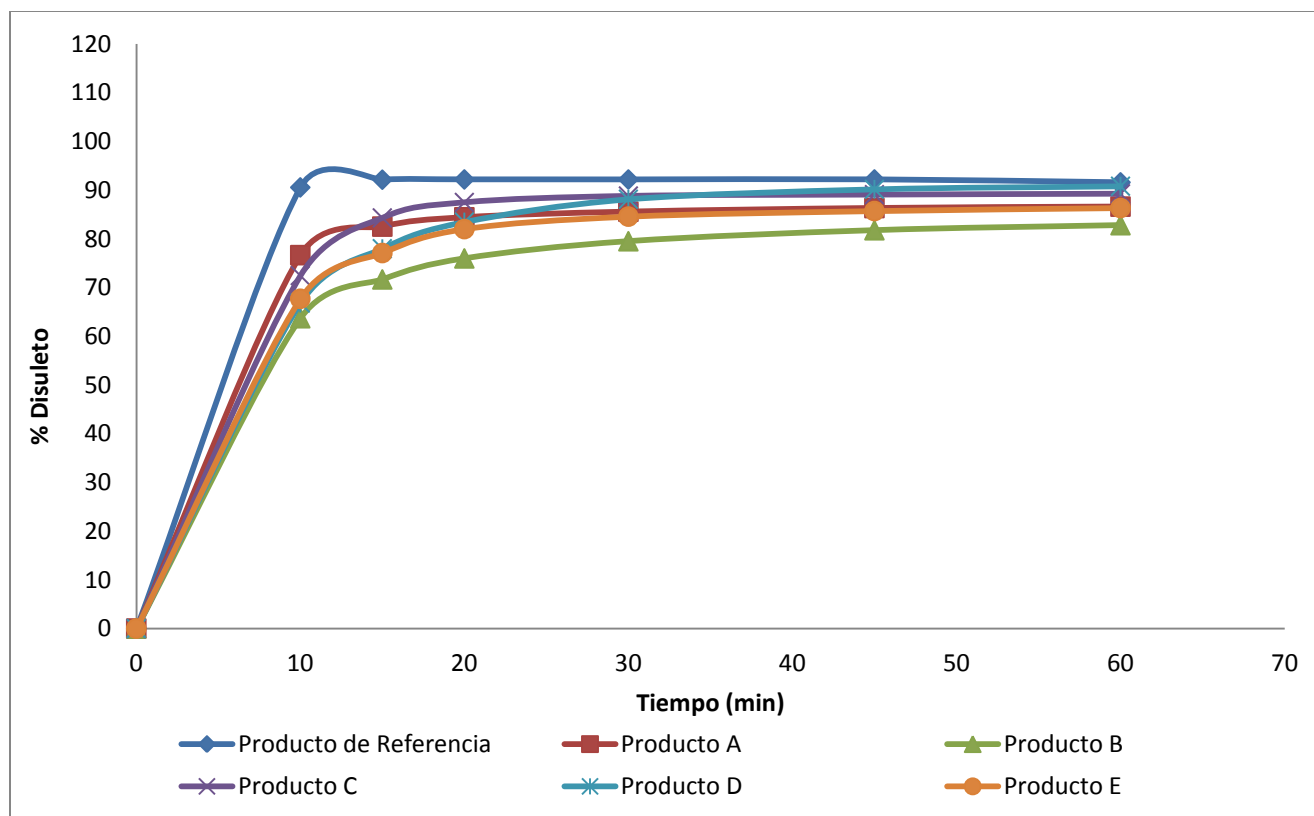


Figura 8. Perfiles de Disolución de Productos de Ibuprofeno en Medio de Disolución de pH 6.8

4.6 Resultados de Perfiles de Disolución en pH 7.2

Con el objetivo de complementar el estudio, se analizaron los datos de los perfiles de disolución de disolución obtenidos en el medio farmacopéico de Fosfatos pH 7.2.

La Figura 9 nos revela que aun cuando todos los productos cumplen con la especificación farmacopéica, la formulación y el proceso de fabricación tienen un impacto en la velocidad en que el principio activo se libera de la forma farmacéutica y se encuentra disponible ve en el medio de disolución. En este medio todos los productos a excepción del producto B presentan Muy Rápida disolución por lo que el cálculo de f_2 no es necesario para demostrar su similitud y únicamente el producto B se considera no similar.

El efecto observado es atribuible a la solubilidad que presenta el activo en el medio de disolución, sin embargo es importante recalcar que el medio farmacopéico difícilmente se

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

relaciona con las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, ya que aún cuando en el colón se tienen intervalos de pH entre 7.0 y 8.0 la absorción en esta región es muy limitada.

Tiempo (min)	% Disuelto					
	Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
10	98.01	79.62	73.23	84.61	76.49	86.02
20	99.24	93.03	83.39	95.60	87.02	92.06
30	100.04	95.11	86.51	96.13	90.15	93.24
45	99.64	95.67	88.69	96.46	91.38	93.95
60	99.57	95.16	89.67	97.29	92.55	95.04
90	99.78	96.76	91.19	96.94	93.71	95.12

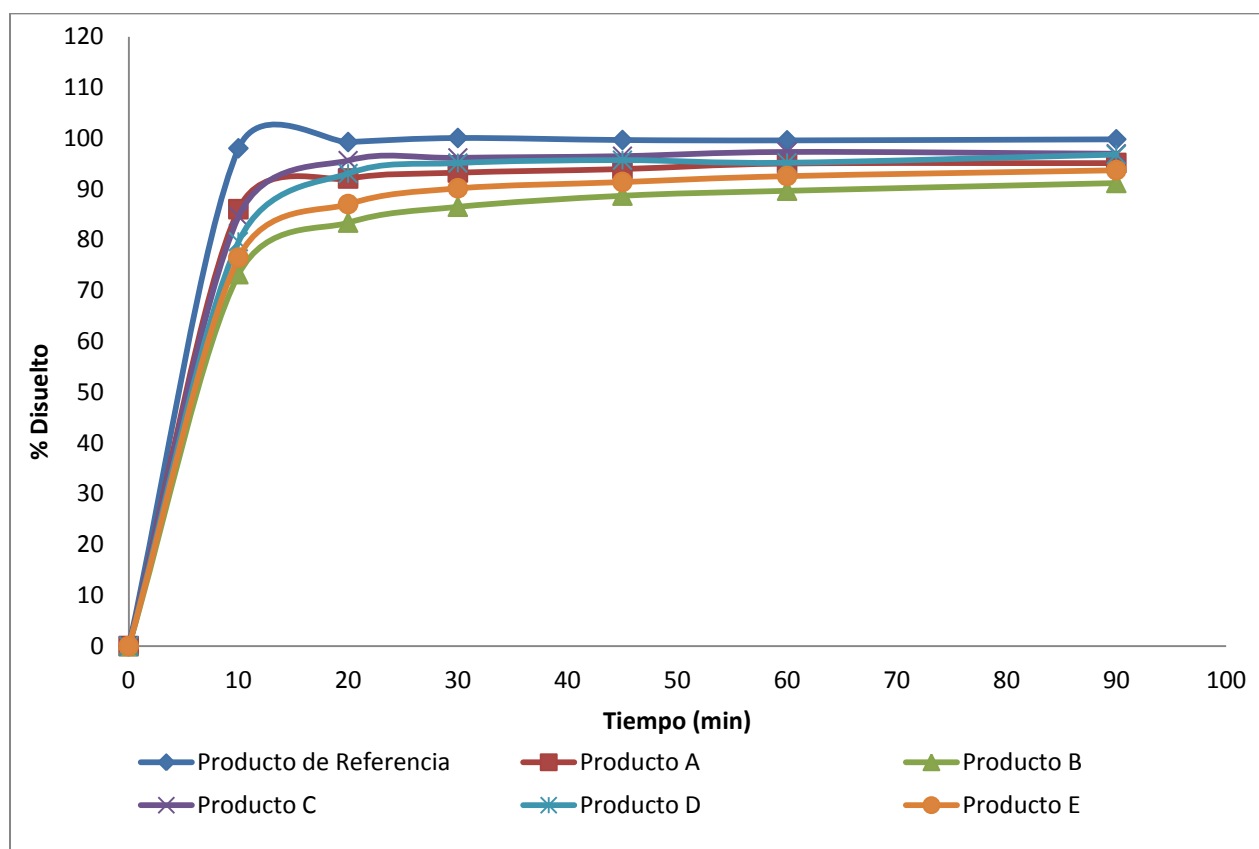


Figura 9. Perfiles de Disolución de Productos de Ibuprofeno en Medio de Disolución pH 7.2

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con base en los perfiles de disolución encontrados a los diferentes valores de pH, se encontró que el medio de ácido clorhídrico (pH 1.2) resulta poco útil para discernir entre una formulación y otra (Anexo 8), por lo tanto resulta poco útil y confiable para evaluar el efecto que tienen las diferencias entre procesos de fabricación y excipientes, sobre la liberación y la disolución del activo. El medio de acetatos (pH 4.5) presentó mayor capacidad de discriminación, y a diferencia del medio de pH 1.2 permitió observar variaciones que ocurren en el proceso de liberación del principio activo (Anexo 9). Continuando de manera ascendente, el medio de disolución de fosfatos pH 6.8, fue el que proporcionó más información respecto al comportamiento de las formulaciones, ya que en él es posible observar variabilidad entre los productos.

En el caso del medio de disolución farmacopéico, éste cumple con el objetivo garantizar una disolución completa del Ibuprofeno manteniendo las condiciones SINK y puede ayudar a detectar las diferencias entre algunas formulaciones.

Al observar la Figura 10 que conjunta los perfiles de disolución obtenidos en pH 6.8 y pH 7.2, se puede observar que la velocidad de disolución fue similar para la mayoría de los productos, particularmente en el caso del producto de referencia, ya que en ambos casos se comportó como producto de muy rápida disolución.

Tomando como base los criterios de la OMS para conceder Bioexención, se encontró que los productos mostraron similitud a pH 1.2 y a pH 4.5, sin embargo al ser evaluados a pH 6.8, la disolución no fue similar. Así, los productos que B y E cumplen con similitud a pH 4.5, pero no presentaron comportamiento similar al producto de referencia a pH 6.8.

El criterio de la OMS establece que para la Bioexención de fármacos ácidos débiles, que pertenecen a la Clase II, el producto de referencia y de prueba deben presentar Rápida Disolución a pH 6.8 y una disolución similar en términos del factor de similitud en los medios de pH 1.2 y pH 4.5. Con base en los resultados obtenidos y considerando los estudios realizados anteriormente^{36, 37, 38} se puede observar que para el Ibuprofeno, la Bioexención no sería aplicable.

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

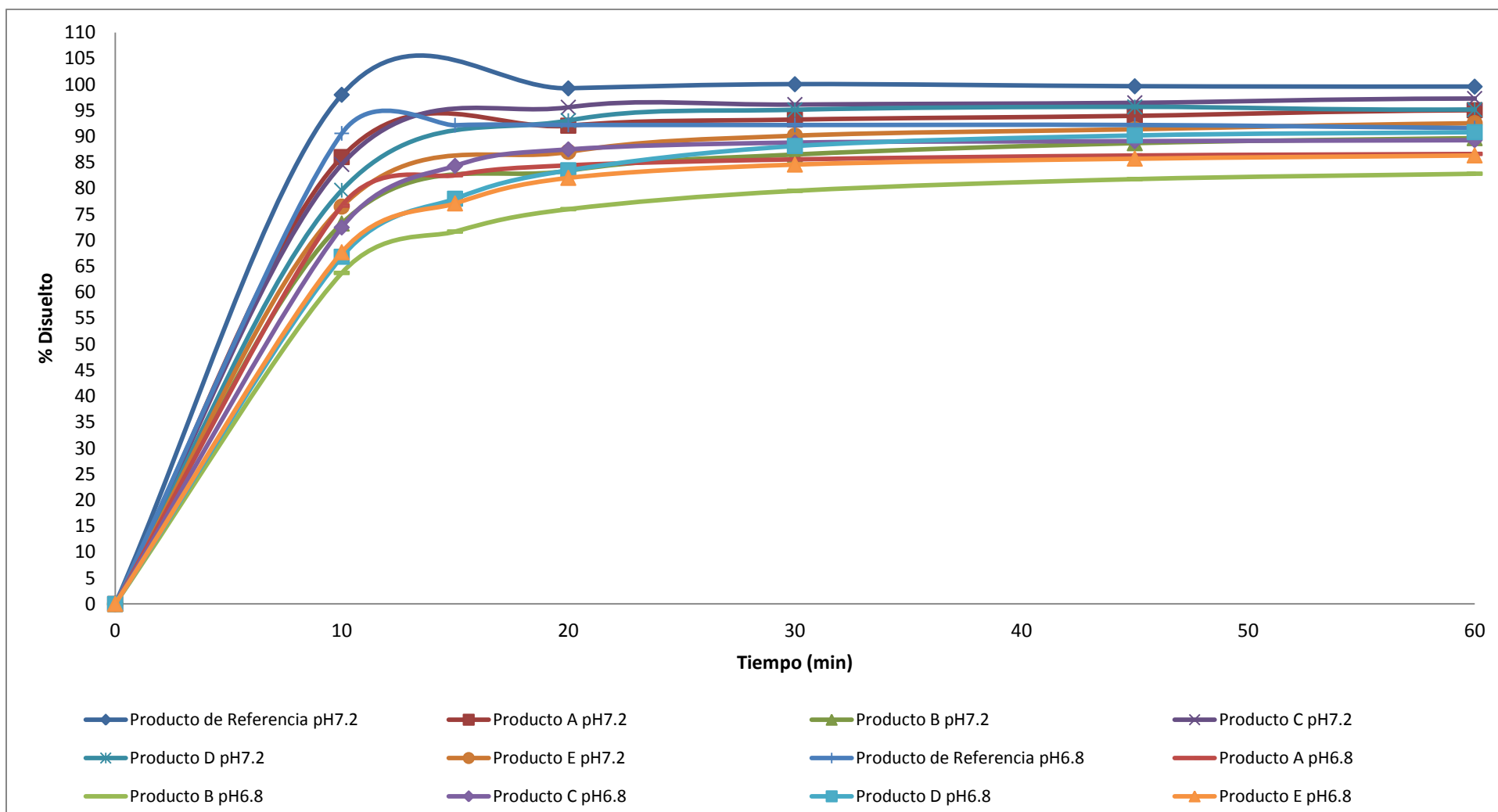


Figura 10. Perfiles de Disolución de Productos de Ibuprofeno en Medios de Disolución de pH 6.8 y 7.2

CAPITULO V CONCLUSIONES

CAPITULO V. CONCLUSIONES

- ✓ Los productos bajo estudio, conteniendo 400 mg de ibuprofeno, cumplieron con las pruebas de Calidad a las que fueron sometidos.
- ✓ El método espectrofotométrico empleado para la cuantificación de Ibuprofeno fue lineal, preciso y exacto en los diferentes medios bajo estudio.
- ✓ Todos los productos estudiados presentaron muy baja disolución al emplear HCl 0.1N como medio de disolución
- ✓ A pesar de que en el medio de disolución, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, la disolución no fue completa, el medio permitió discernir entre los productos conteniendo ibuprofeno, por lo que algunos productos no cumplieron con el factor de similitud.
- ✓ Al emplear solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, el producto de referencia presentó una muy rápida disolución, lo cual no se observó con ninguno de los productos de prueba; sin embargo, es probable que estas diferencias en el perfil pudieran no ser significativas *in vivo*.
- ✓ Para el Ibuprofeno el llevar a cabo los perfiles de disolución de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, no sería adecuado para productos genéricos, y resultaría arriesgado que fuese empleado para sustituir estudios de Bioequivalencia.

CAPITULO VI. BIBLIOGRAFÍA

CAPITULO VI BIBLIOGRAFÍA

1. K. Gowthamarajan and S.K. Singh, *Dissolution Testing for Poorly Soluble Drugs: A Continuing Perspective*. Dissolution Technologies, 2010, vol 17, no 3, pp. 24-32
2. D. B. Troy, P. Beringer, *Remington The Science and Practice of Pharmacy*. 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2006, Capítulo 35, pp. 672- 688.
3. L. L. Brunton, J.S. Lazo, y K.L. Parker, *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica*, 11^a Edición; 2006, Mc Graw-Hill, pp. 2-5.
4. M.N. Martinez and G.L. Amidon, *A Mechanistic Approach to Understanding the Factors Affecting Drug Absorption. A Review of Fundamentals*. Journal of Clinical Pharmacology, 2002, vol. 42, no 6, pp 620-643.
5. A. Dokoumetzidis, P. Macheras, *A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System*. International Journal of Pharmaceutics, 2006, vol.321, no 1, pp 1-11.
6. Guidance for Industry, *Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1997
7. J.B. Dressman, G. L. Amidon, C. Reppas, and V.P. Shah, *Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms*. Pharmaceutical Research, 1998, vol 15, no 1, pp.13-18.
8. B.R. Rohrs. *Dissolution Method Development for Poorly Soluble Compounds*. Dissolution Technologies.2001, vol 8, no 3, pp1-5
9. M. G. Issa and H. G. Ferraz, *Intrinsic Dissolution as a Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with the Biopharmaceutics Classification System*. Dissolution Technologies. 2011, vol 18, pp 6-13.
10. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Décima Edición 2011, Método General de Análisis, Disolución.
11. United States Pharmacopeia (USP) 34, Edición en Español 2011, Pruebas físicas/ 711 Disolución.
12. Drug Dissolution Testing, visitado Diciembre 2013 <http://www.drug-dissolution-testing.com/?m=201212>
13. Particle Sciences Drug Development Services. *In Vitro Dissolution Testing for Solid Oral Dosage Forms., Technical Brief*, 2010, de: <http://www.particlesciences.com>
14. Guidance for Industry: *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 2000
15. *Norma Oficial Mexicana NOM 177-SSA1-2013*, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de Intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

CAPITULO VI. BIBLIOGRAFÍA

16. Guidance for Industry: *Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products- General Considerations*. U.S Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2003,pp. 2-4.
17. B.B. Kumar Reddy and A. Karunakar, *Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach*.Dissolution Technologies. 2011, vol 18, no 1, pp 31-37.
18. M. Lindenberg, S. Kopp, J. B. Dressman, *Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model List of Essential Medicines according to biopharmaceutics classification system*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2004, vol 58, no 2, pp.265-278.
19. M. Yazdanian, K. Briggs, C. Jankovsky and A. Hawi, *The "High Solubility" Definition of the Current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System May Be Too Strict for Acidic Drugs*. Pharmaceutical Research. 2004, vol 21, no 2,pp 293-299
20. Inactive Ingredients in FDA Approved Drugs, visitado Enero 2014 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm>
21. P. Prashant K., K.S. Ashok, G. D. Dilip, M. Prabha R., *Biopharmaceutical Classification System and Biowaiver: An Overview*. International Research Journal of Pharmacy. 2011,vol 2, no 5, pp.66-71.
22. Fortieth report of the: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, WHO Technical Report Series No. 937, World Health Organization WHO, Geneva 2006, Annex 8, pp 349-350,378-381.
23. Lawrence X. Yu, G.L. Amidon, J. E. Polli et al. *Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions*. Pharmaceutical Research. 2002,vol 19, no 7, pp. 921- 925.
24. Fortieth report of the: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Annex 8 Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO model list of Essential Medicines, immediate-release solid oral dosage forms*. WHO Technical Report Series No. 937, World Health Organization WHO, Geneva. 2006, pp 395-398,400-401, 409
25. *Draft Guidance Document: Biopharmaceutics Classification System Based Biowaiver*, Minister of Public Works and Government Services Canada 2012. Health Products and Food Branch, Health Canada July 2012, pp 3-7.
26. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence, Apendix IIIBCS-based Biowaiver*, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency (CHMP). European Medicines Agency (EMA), London, January 2010.
27. *Instrução Normativa - In n° 2*, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA, Brasil 14 de Março de 2013
28. *Norma Oficial Mexicana NOM 059-SSA1-2013*, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.
29. E. Rinaki, A. Dokoumetzidis, G. Valsami and P. Macheras,*Identification of Biowaivers Among Class II Drugs: Theoretical Justification and Practical Examples*. Pharmaceutical Research, 2004, vol 21, no 9, pp1567-1572.
30. The European Pharmacopoeia, 7th Edition, 6.1 , Monographs Ibuprofen, pp.3497-3480
31. *United States Pharmacopeia (USP) 34*, Edición en Español 2011, Monografías Ibuprofeno.pp3099-3101

CAPITULO VI. BIBLIOGRAFÍA

32. H. Potthast, J.B. Dressman, H.E. Junginer, K.K. Midha, H.Oeser, V.P. Shah, H. Vogelpoel, D.M. Barends, *Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005, vol 94, no 10, pp2121-2131
33. P.F. Bejarano, *Revisión Concisa: Ibuprofeno y analgesia*, EMB (Ed. Español) 2006, Vol 5, no 1, pp 39-42
34. N.M. Davies, *Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. The First 30 Years*. Clin Pharmacokinet 1998, vol 34, no 2, pp. 101-154
35. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Edición 54 2008, MOTRIN Tabletas Ibuprofeno, pp3182.
36. C. Álvarez, I. Níñez, J.J.Torrado, J.Gordon, H. Potthast, A. García Arieta. *Investigation on the Possibility of Biowaivers for Ibuprofen*. Journal of Pharmaceutical Sciences.2011,vol 100, no 6, pp.2343-2349
37. I.E. Shohin, G.F. Vasilenko, G.V. Ramenskaya, *Interchangeability evaluation of multisource ibuprofen drug products using Biowaiver Procedure*. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011, vol 73, no 4, pp 443-446.
38. J.C Rivera Leyva, M. García Flores, A. Valladares- Méndez, L.M. Orozco-Castellanos y M. Martinez – Alfaro, *Comparative Studies on the Dissolution Profiles of Oral Ibuprofen Suspension and Commercial Tablets using Biopharmaceutcal Calssification System Criteria*. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012, vol 74, no 4, pp 312-318.

ANEXO 1. RESULTADOS DE PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

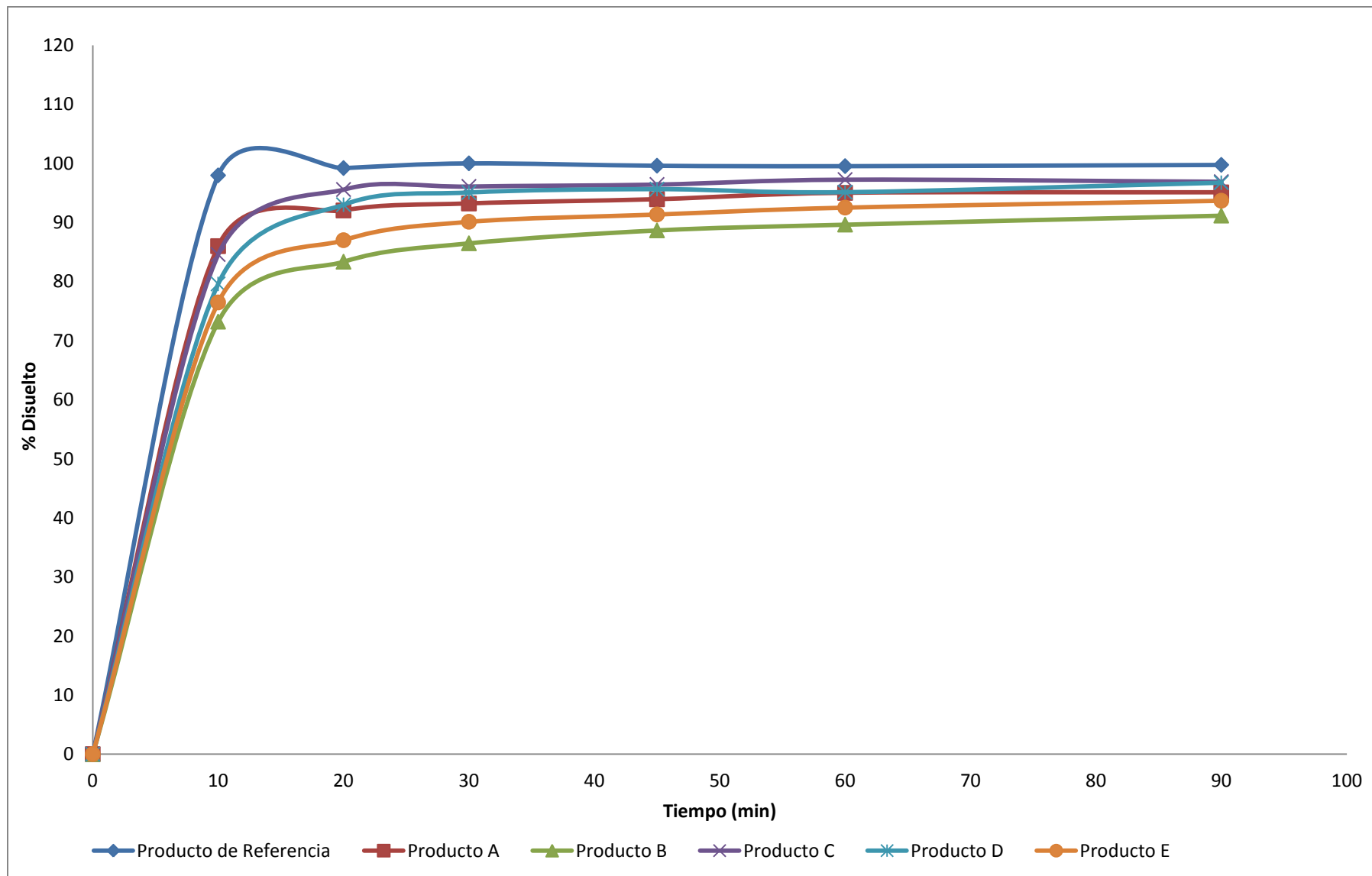
ANEXO 1. RESULTADOS DE PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Pesos Promedio de Productos Estudiados						
No. Tableta	Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
1	581.1	638.5	708.5	603.5	603.8	685.1
2	579.6	645.4	699.5	609.1	606.4	683.4
3	591.3	628.7	696.6	617.6	604.1	695.3
4	583.6	622.9	687.4	614.2	602.6	679.3
5	585.6	647.4	708.1	623.9	601.8	687.0
6	578.0	638.7	701.6	608.7	601.0	692.1
7	583.4	638.3	704.3	603.1	607.1	687.1
8	581.0	632.5	716.3	616.1	605.4	685.1
9	571.8	639.7	690.9	615.6	604.6	686.2
10	597	637.7	695.5	607	602.4	689.8
PROM (mg)	583.24	636.98	700.87	611.88	603.92	687.04
DE	7.0016	7.3127	8.7601	6.6932	2.0010	4.5073
CV	1.2005	1.1480	1.2499	1.0939	0.3313	0.6561

Resultado de Valoración de Productos						
Producto	Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
[Std USP] mg/mL	12.02	12.02	12.02	12.02	12.02	12.02
Peso Prom mg	583.24	636.98	700.87	611.88	603.92	687.04
Peso muestra mg	87.50	96.00	105.50	92.30	90.90	103.80
R muestra	0.779352044	0.809684856	0.840458694	0.819951331	0.7850669	0.76854601
R std referencia	0.779801359	0.779801359	0.779801359	0.779801359	0.779801359	0.77980136
T retención	2.283	2.283	2.275	2.283	2.283	2.267
% Valorado	100.30	103.70	107.80	104.90	100.70	98.20

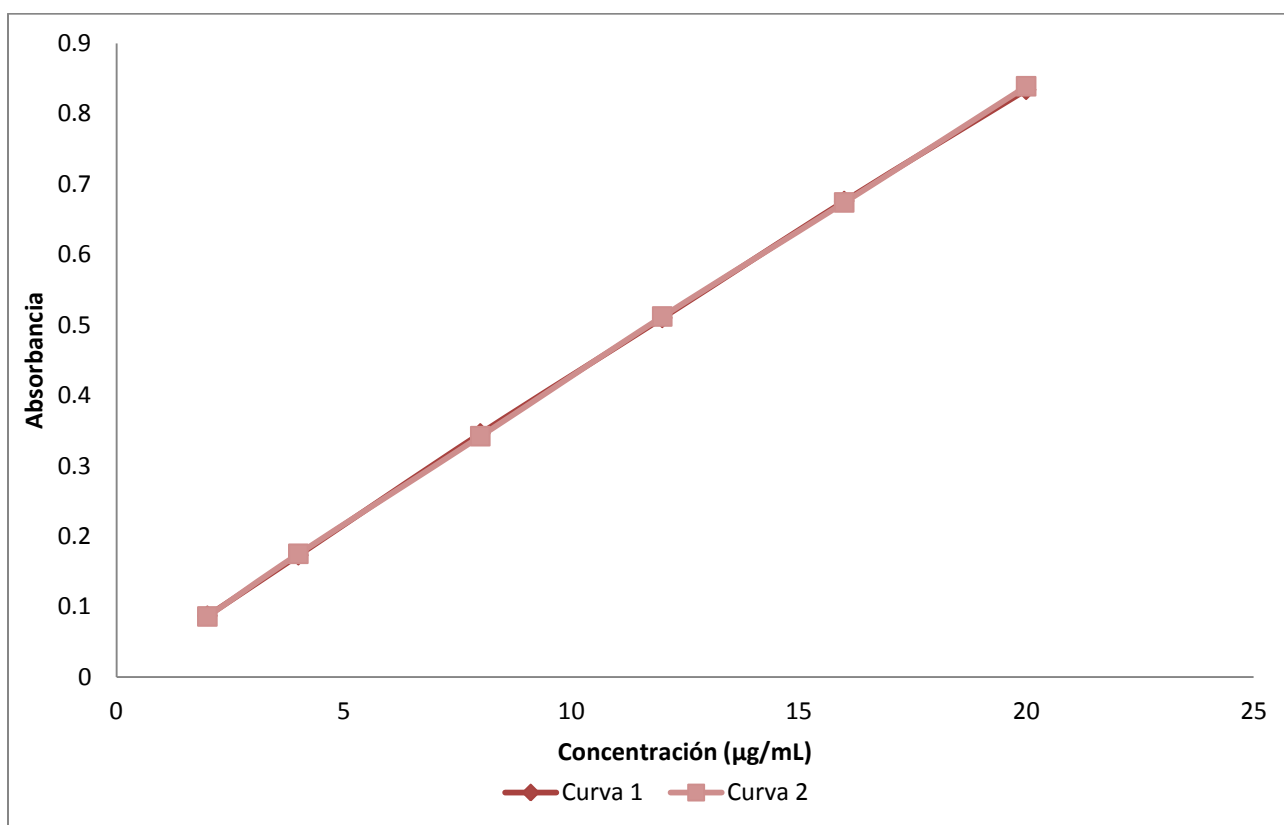
Uniformidad de Contenido %						
No. Tableta	Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
1	99.93	103.97	108.97	103.51	100.68	97.93
2	99.67	105.09	107.58	104.47	101.11	97.69
3	101.68	102.37	107.14	105.92	100.73	99.39
4	100.36	101.43	105.72	105.34	100.48	97.10
5	100.70	105.42	108.91	107.00	100.34	98.20
6	99.39	104.00	107.91	104.40	100.21	98.93
7	100.32	103.94	108.32	103.44	101.23	98.22
8	99.91	102.99	110.17	105.67	100.94	97.93
9	98.33	104.16	106.26	105.58	100.81	98.09
10	102.66	103.84	106.97	104.11	100.44	98.60
PROM	100.29	103.72	107.80	104.94	100.70	98.21
DE	1.2040	1.1907	1.3473	1.1479	0.3336	0.6443
CV	1.2005	1.1480	1.2499	1.0939	0.3313	0.6561

ANEXO 1. RESULTADOS DE PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD



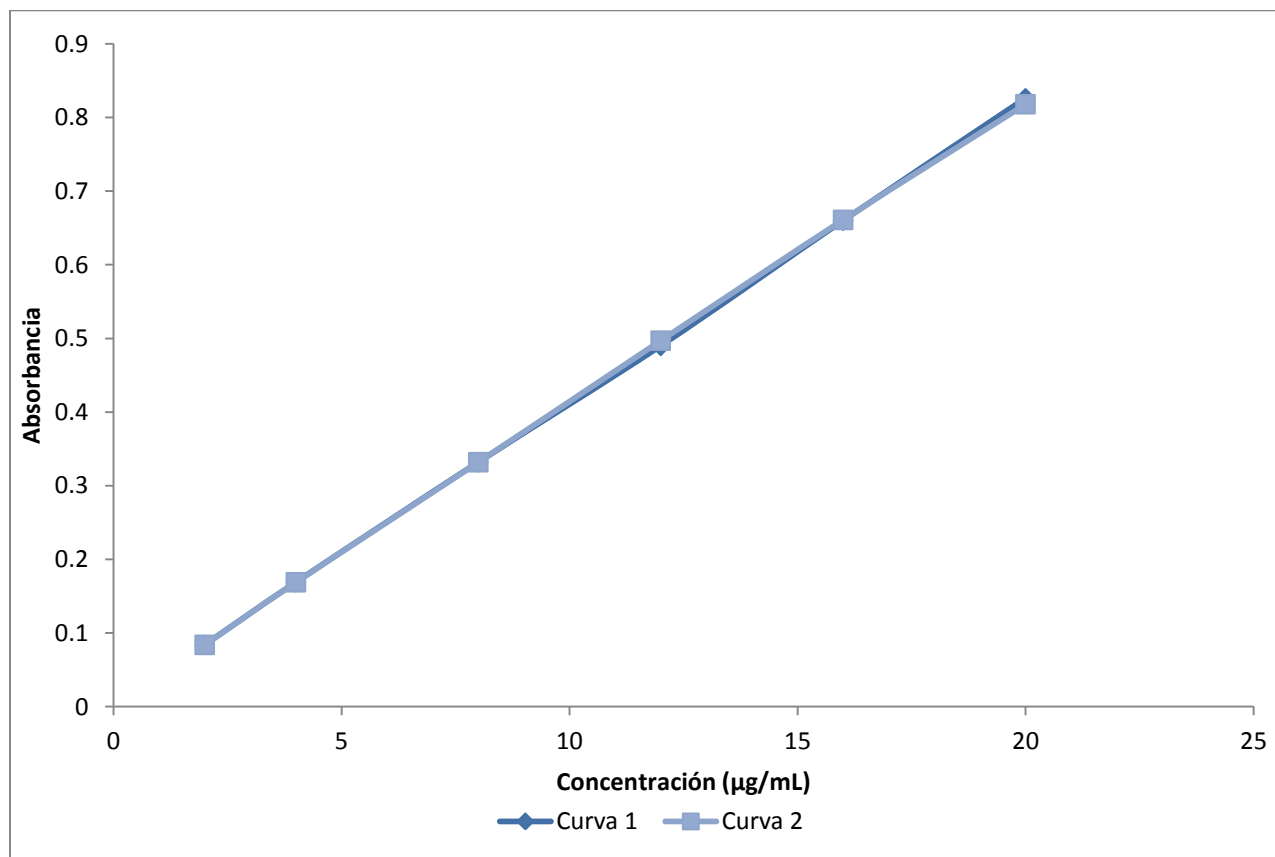
ANEXO 2. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA A pH 1.2

Linealidad y Precisión del Sistema pH 1.2							
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$		Factor de Respuesta (Abs/Conc)				
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2	Promedio	DE	% CV
2	0.087	0.086	0.0435	0.0430	0.0433	0.00035	0.8175
4	0.173	0.175	0.0433	0.0438	0.0435	0.00035	0.8128
8	0.346	0.342	0.0433	0.0428	0.0430	0.00035	0.8222
12	0.51	0.512	0.0425	0.0427	0.0426	0.00012	0.2768
16	0.676	0.674	0.0423	0.0421	0.0422	0.00009	0.2095
20	0.834	0.839	0.0417	0.0420	0.0418	0.00018	0.4227
Pendiente =	0.0416	0.0418	Promedio=	0.0427			
Ordenada=	0.0081	0.0065	DE=	0.0006			
R² =	0.9998	0.9999	% CV=	1.5086			
% ERR=	0.8772						



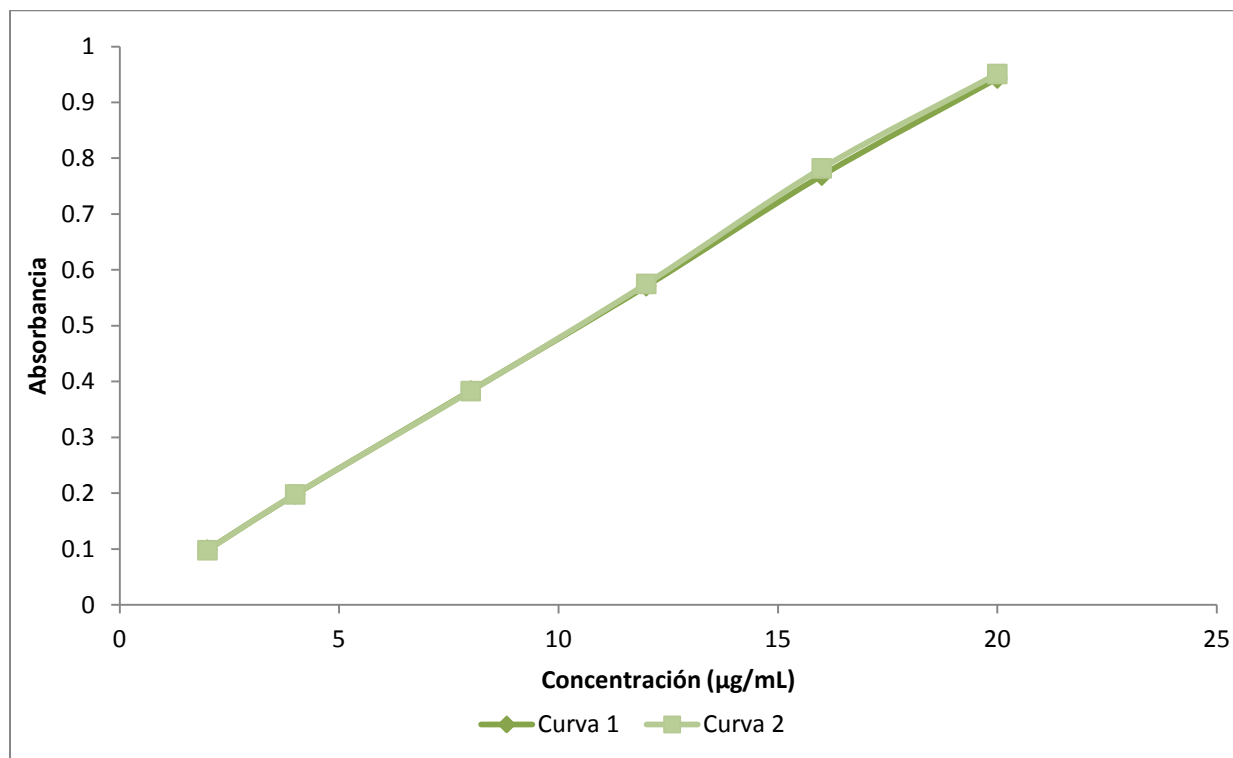
ANEXO 3. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA A pH 4.5

Linealidad y Precisión del Sistema pH 4.5							
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$		Factor de Respuesta (Abs/Conc)				
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2	Promedio	DE	% CV
2	0.084	0.084	0.0420	0.0420	0.0420	0.00000	0.0000
4	0.169	0.169	0.0423	0.0423	0.0423	0.00000	0.0000
8	0.332	0.332	0.0415	0.0415	0.0415	0.00000	0.0000
12	0.49	0.497	0.0408	0.0414	0.0411	0.00041	1.0030
16	0.66	0.661	0.0413	0.0413	0.0413	0.00004	0.1071
20	0.826	0.818	0.0413	0.0409	0.0411	0.00028	0.6882
Pendiente =	0.0411	0.0408	Promedio=	0.0415			
Ordenada=	0.0023	0.0049	DE=	0.0005			
$R^2 =$	0.9999	0.9999	% CV=	1.1595			
% ERR=	0.6576						



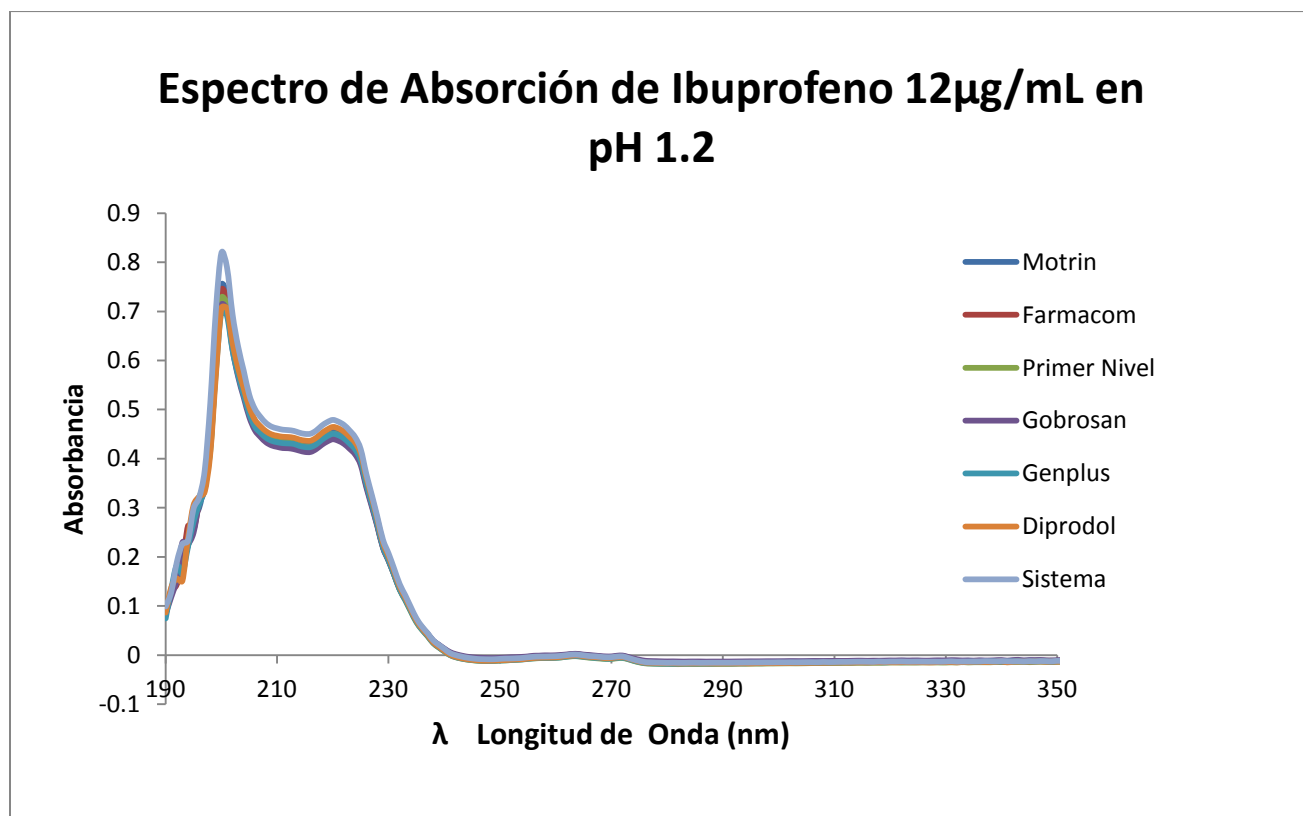
ANEXO 4. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA A pH 6.8

Linealidad y Precisión del Sistema pH 6.8							
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$		Factor de Respuesta (Abs/Conc)				
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2	Promedio	DE	% CV
2	0.099	0.098	0.04950	0.0490	0.0493	0.0004	0.7179
4	0.198	0.198	0.04950	0.0495	0.0495	0.0000	0.0000
8	0.384	0.383	0.04800	0.0479	0.0479	0.0001	0.1844
12	0.571	0.575	0.04758	0.0479	0.0478	0.0002	0.4936
16	0.769	0.782	0.04806	0.0489	0.0485	0.0006	1.1853
20	0.943	0.951	0.04715	0.0476	0.0474	0.0003	0.5973
Pendiente =	0.0471	0.0477	Promedio=	0.0484			
Ordenada=	0.0078	0.0045	DE=	0.0008			
$R^2 =$	0.9998	0.9995	% CV=	1.7567			
% ERR=	1.4317						



ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Especificidad de los Métodos a pH 1.2								
Longitudes de Onda (nm)		Absorbancias de Soluciones de Ibuprofeno (12µg/mL) pH1.2						
		Sistema	Producto de Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
MAX	220	0.4780	0.4578	0.4567	0.4571	0.4583	0.4575	0.4646
MIN	215	0.4496	0.4315	0.4306	0.4334	0.4324	0.4306	0.4368
Amax Productos/Amax Sistema			0.958	0.955	0.956	0.959	0.957	0.972
Amin Productos/Amin Sistema			0.960	0.958	0.964	0.962	0.958	0.972



ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Influencia del Filtro a pH 1.2		
Numero de Filtrados	Absorbancia $\lambda= 220$ nm	
	Concentración Baja (2 μ g/mL)	Concentración Alta (20 μ g/mL)
0	0.090	0.926
1	0.085	0.899
2	0.089	0.926
3	0.088	0.914
4	0.087	0.916
5	0.089	0.915
6	0.089	0.918
Promedio	0.0878	0.9147
DE	0.0017	0.0091
%CV	1.9083	0.9955
% Retenido	2.4074	1.2239

Estabilidad de las Muestras a pH 1.2			
Concentración (μ g/mL)	Absorbancia $\lambda= 220$		% Diferencia
	Curva	Curva 4 h	
2	0.087	0.085	0.0230
4	0.173	0.170	0.0173
8	0.346	0.340	0.0173
12	0.510	0.512	-0.0039
16	0.676	0.673	0.0044
20	0.834	0.830	0.0048
% Promedio=			1.0497

ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto de Referencia

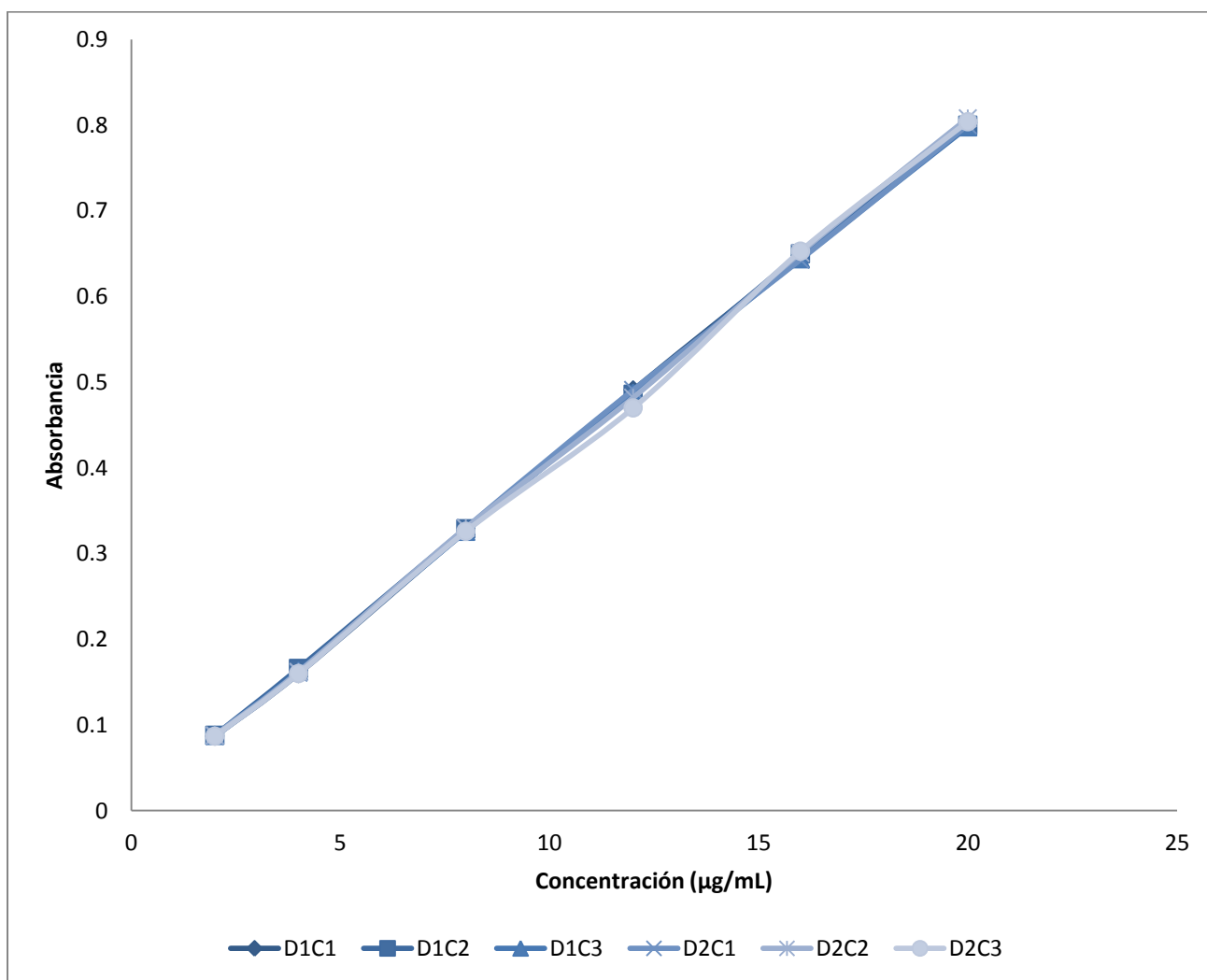
Linealidad del Método para el Producto de Referencia, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.087	0.088	0.088	0.0877	0.0006	0.6586
4	0.160	0.166	0.163	0.1630	0.0030	1.8405
8	0.327	0.329	0.326	0.3273	0.0015	0.4667
12	0.491	0.486	0.487	0.4880	0.0026	0.5422
16	0.648	0.650	0.644	0.6473	0.0031	0.4719
20	0.803	0.800	0.798	0.8003	0.0025	0.3144
Pendiente =	0.0401	0.0398	0.0397			
Ordenada=	0.0052	0.0090	0.0079			
R²=	0.9998	0.9999	0.9999			
% ERR=	0.8411					

Linealidad del Método para el Producto de Referencia, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.087	0.088	0.087	0.0873	0.0006	0.6611
4	0.161	0.162	0.160	0.1610	0.0010	0.6211
8	0.330	0.330	0.326	0.3287	0.0023	0.7027
12	0.491	0.482	0.470	0.4810	0.0105	2.1904
16	0.643	0.651	0.653	0.6490	0.0053	0.8153
20	0.800	0.808	0.804	0.8040	0.0040	0.4975
Pendiente =	0.0398	0.0402	0.0401			
Ordenada=	0.0076	0.0051	0.0023			
R²=	0.9997	0.9998	0.9992			
% ERR=	1.3705					

ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto de Referencia

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto de Referencia, pH 1.2										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)									% DEA
	Día 1			Día 2			Promedio	DE	% CV	
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	2.0403	1.9869	2.0193	1.9966	2.0634	2.1114	2.0363	0.0463	2.2713	1.8163
4	3.8620	3.9488	3.9108	3.8566	3.9058	3.9320	3.9027	0.0370	0.9479	2.4333
8	8.0293	8.0487	8.0216	8.1046	8.0885	8.0721	8.0608	0.0331	0.4112	0.7597
12	12.1217	11.9976	12.0819	12.1515	11.8728	11.6635	11.9815	0.1854	1.5473	0.1543
16	16.0394	16.1226	16.0413	15.9722	16.0804	16.2275	16.0806	0.0876	0.5446	0.5036
20	19.9073	19.8955	19.9251	19.9185	19.9892	19.9935	19.9382	0.0424	0.2127	0.3091



ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto A

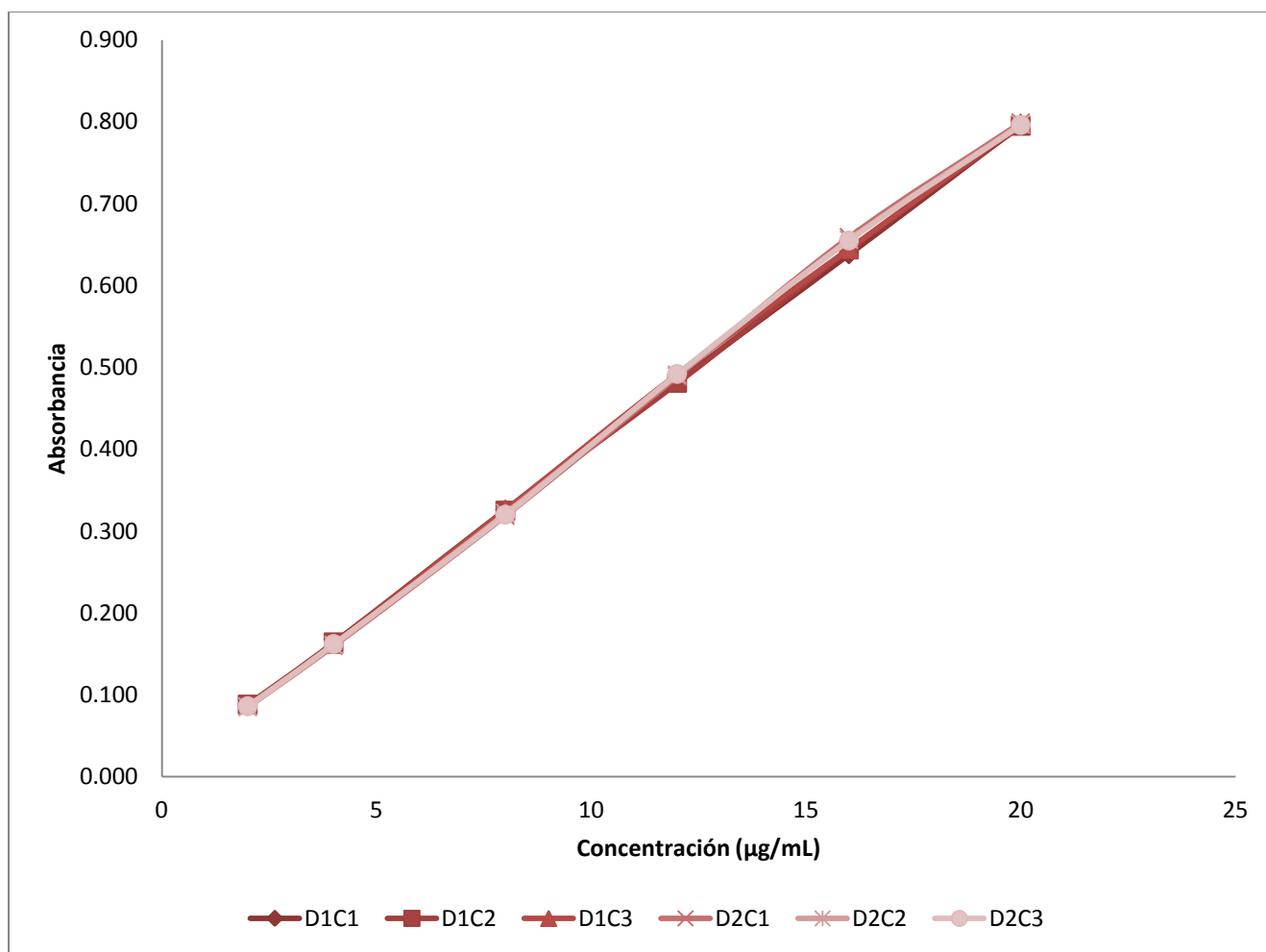
Linealidad del Método para el Producto A, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.087	0.088	0.088	0.0877	0.0006	0.6586
4	0.163	0.164	0.162	0.1630	0.0010	0.6135
8	0.326	0.325	0.326	0.3257	0.0006	0.1773
12	0.483	0.481	0.492	0.4853	0.0059	1.2073
16	0.638	0.644	0.645	0.6423	0.0038	0.5894
20	0.796	0.795	0.798	0.7963	0.0015	0.1918
Pendiente =	0.0394	0.0395	0.0397			
Ordenada=	0.0080	0.0083	0.0079			
R²=	1.0000	0.9999	0.9997			
% ERR=	0.8326					

Linealidad del Método para el Producto A, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.086	0.085	0.086	0.0857	0.0006	0.6739
4	0.160	0.161	0.162	0.1610	0.0010	0.6211
8	0.319	0.322	0.320	0.3203	0.0015	0.4769
12	0.489	0.491	0.492	0.4907	0.0015	0.3113
16	0.659	0.656	0.655	0.6567	0.0021	0.3170
20	0.799	0.797	0.796	0.7973	0.0015	0.1916
Pendiente =	0.0403	0.0401	0.0400			
Ordenada=	0.0026	0.0042	0.0050			
R²=	0.9993	0.9994	0.9993			
% ERR=	1.6964					

ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto A

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto A, pH 1.2										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)									% DEA
	Día 1			Día 2			Promedio	DE	% CV	
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	2.0042	2.0201	2.0159	2.0721	2.0150	2.0240	2.0252	0.0239	1.1813	1.2605
4	3.9312	3.9454	3.8782	3.9098	3.9097	3.9232	3.9162	0.0230	0.5884	2.0940
8	8.0640	8.0239	8.0054	7.8583	7.9234	7.8718	7.9578	0.0853	1.0724	0.5274
12	12.0448	11.9757	12.1831	12.0799	12.1366	12.1701	12.0984	0.0800	0.6617	0.8198
16	15.9749	16.1049	16.0335	16.3016	16.2501	16.2436	16.1514	0.1327	0.8215	0.9463
20	19.9810	19.9300	19.8840	19.7783	19.7652	19.7673	19.8509	0.0937	0.4720	0.7453



ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto B

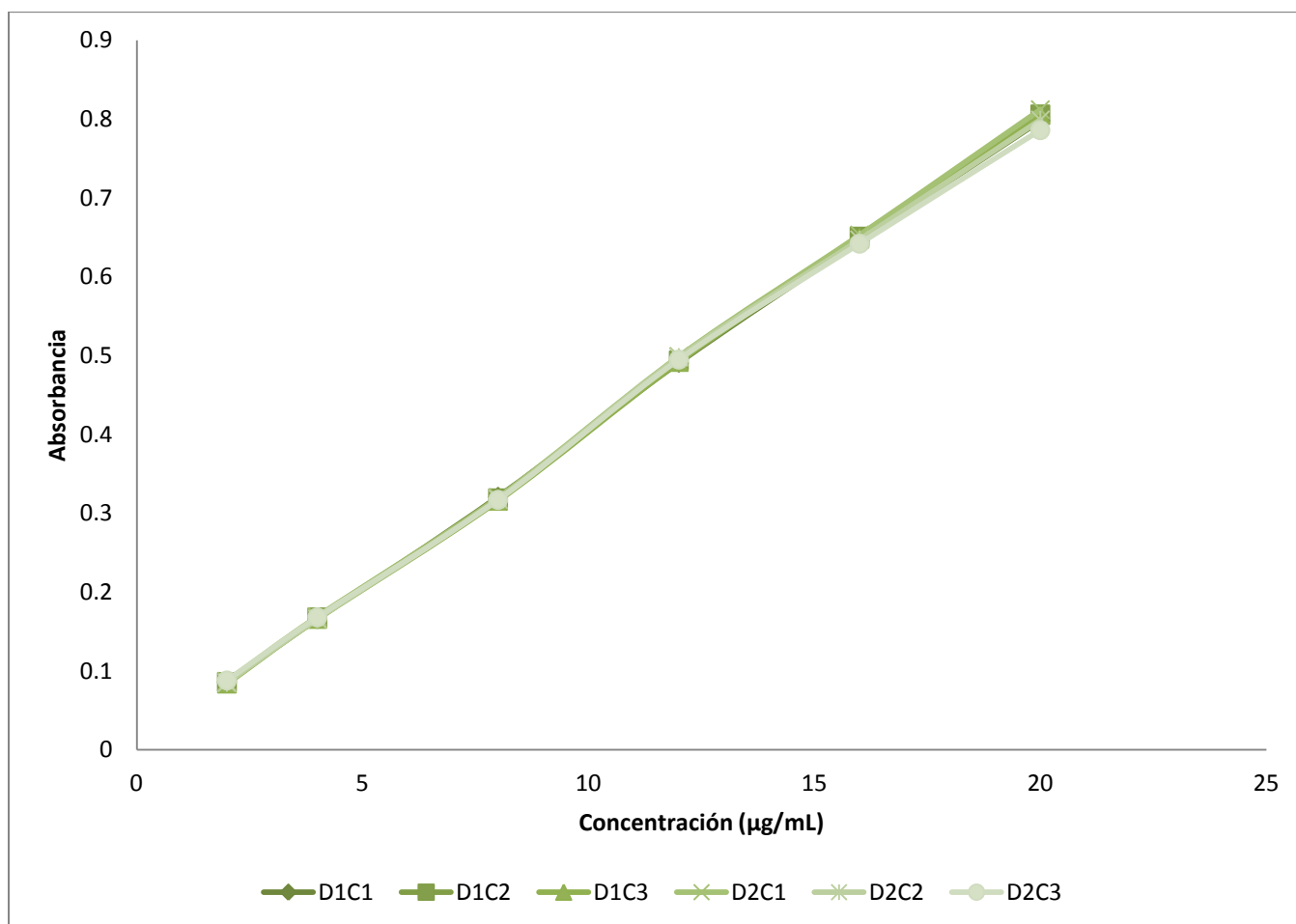
Linealidad del Método para el Producto B, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.086	0.086	0.084	0.0853	0.0012	1.3532
4	0.166	0.168	0.166	0.1667	0.0012	0.6928
8	0.321	0.319	0.316	0.3187	0.0025	0.7897
12	0.491	0.494	0.492	0.4923	0.0015	0.3103
16	0.646	0.651	0.649	0.6487	0.0025	0.3880
20	0.798	0.806	0.805	0.8030	0.0044	0.5428
Pendiente =	0.0398	0.0402	0.0402			
Ordenada=	0.0071	0.0054	0.0029			
R²=	0.9998	0.9997	0.9997			
% ERR=	1.1964					

Linealidad del Método para el Producto B, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.087	0.085	0.088	0.0867	0.0015	1.7625
4	0.169	0.166	0.168	0.1677	0.0015	0.9110
8	0.32	0.318	0.317	0.3183	0.0015	0.4799
12	0.499	0.498	0.495	0.4973	0.0021	0.4186
16	0.653	0.647	0.642	0.6473	0.0055	0.8508
20	0.812	0.799	0.786	0.7990	0.0130	1.6270
Pendiente =	0.0404	0.0399	0.0391			
Ordenada=	0.0055	0.0061	0.0116			
R²=	0.9996	0.9993	0.9991			
% ERR=	2.0001					

ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto B

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto B, pH 1.2										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)									% DEA
	Día 1			Día 2			Promedio	DE	% CV	
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	1.9842	2.0055	2.0157	2.0156	1.9746	1.9531	1.9914	0.0252	1.2648	0.4286
4	3.9960	4.0460	4.0537	4.0435	4.0027	3.9971	4.0232	0.0272	0.6760	0.5788
8	7.8940	7.8034	7.7817	7.7778	7.8086	7.8039	7.8116	0.0423	0.5417	2.3552
12	12.1691	12.1582	12.1559	12.2046	12.3156	12.3517	12.2259	0.0861	0.7039	1.8822
16	16.0671	16.0650	16.0579	16.0131	16.0463	16.1075	16.0595	0.0307	0.1913	0.3719
20	19.8896	19.9220	19.9351	19.9453	19.8522	19.7866	19.8885	0.0604	0.3035	0.5576



ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto C

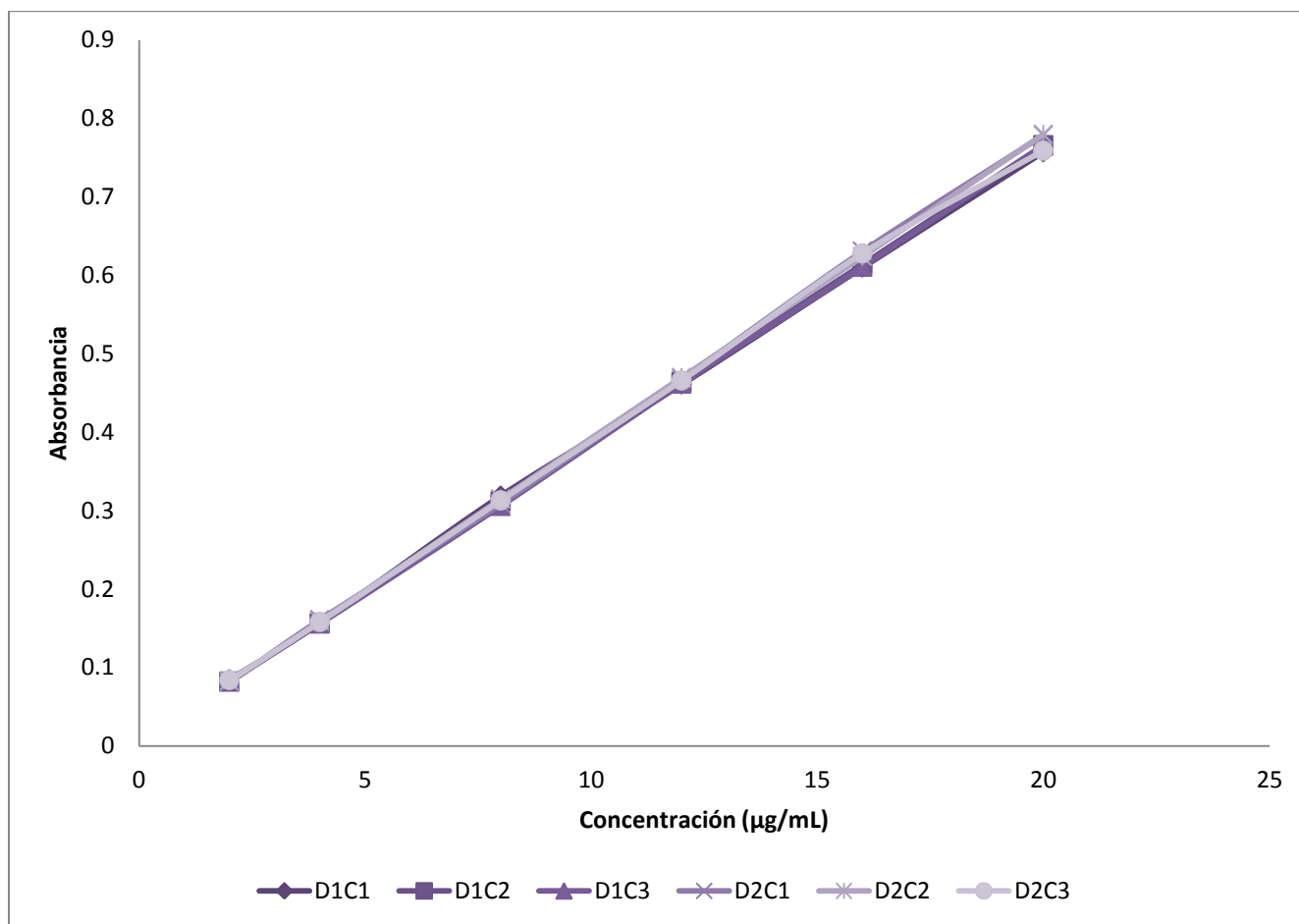
Linealidad del Método para el Producto C, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.085	0.082	0.084	0.0837	0.0015	1.8257
4	0.157	0.157	0.156	0.1567	0.0006	0.3685
8	0.319	0.312	0.306	0.3123	0.0065	2.0832
12	0.461	0.464	0.462	0.4623	0.0015	0.3304
16	0.610	0.614	0.611	0.6117	0.0021	0.3403
20	0.757	0.766	0.765	0.7627	0.0049	0.6468
Pendiente =	0.0374	0.0380	0.0379			
Ordenada=	0.0119	0.0063	0.0056			
R²=	0.9997	0.9999	0.9999			
% ERR=	0.8655					

Linealidad del Método para el Producto C, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.081	0.083	0.084	0.0827	0.0015	1.8478
4	0.161	0.159	0.158	0.1593	0.0015	0.9587
8	0.309	0.315	0.313	0.3123	0.0031	0.9781
12	0.468	0.470	0.466	0.4680	0.0020	0.4274
16	0.631	0.624	0.628	0.6277	0.0035	0.5595
20	0.779	0.780	0.759	0.7727	0.0118	1.5332
Pendiente =	0.0389	0.0387	0.0380			
Ordenada=	0.0027	0.0049	0.0089			
R²=	0.9998	0.9999	0.9993			
% ERR=	1.3558					

ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto C

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto C, pH 1.2										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)						Promedio	DE	% CV	% DEA
	Día 1			Día 2						
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	1.9553	1.9914	2.0687	2.0127	2.0163	1.9776	2.0036	0.0391	1.9500	0.1823
4	3.8815	3.9640	3.9678	4.0682	3.9783	3.9261	3.9643	0.0622	1.5681	0.8923
8	8.2154	8.0407	7.9243	7.8710	8.0056	8.0074	8.0107	0.1182	1.4754	0.1341
12	12.0143	12.0386	12.0390	11.9564	12.0071	12.0361	12.0152	0.0319	0.2652	0.1269
16	16.0004	15.9838	15.9691	16.1445	15.9827	16.3017	16.0637	0.1335	0.8308	0.3983
20	19.9331	19.9816	20.0311	19.9473	20.0100	19.7510	19.9424	0.1007	0.5050	0.2882



ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto D

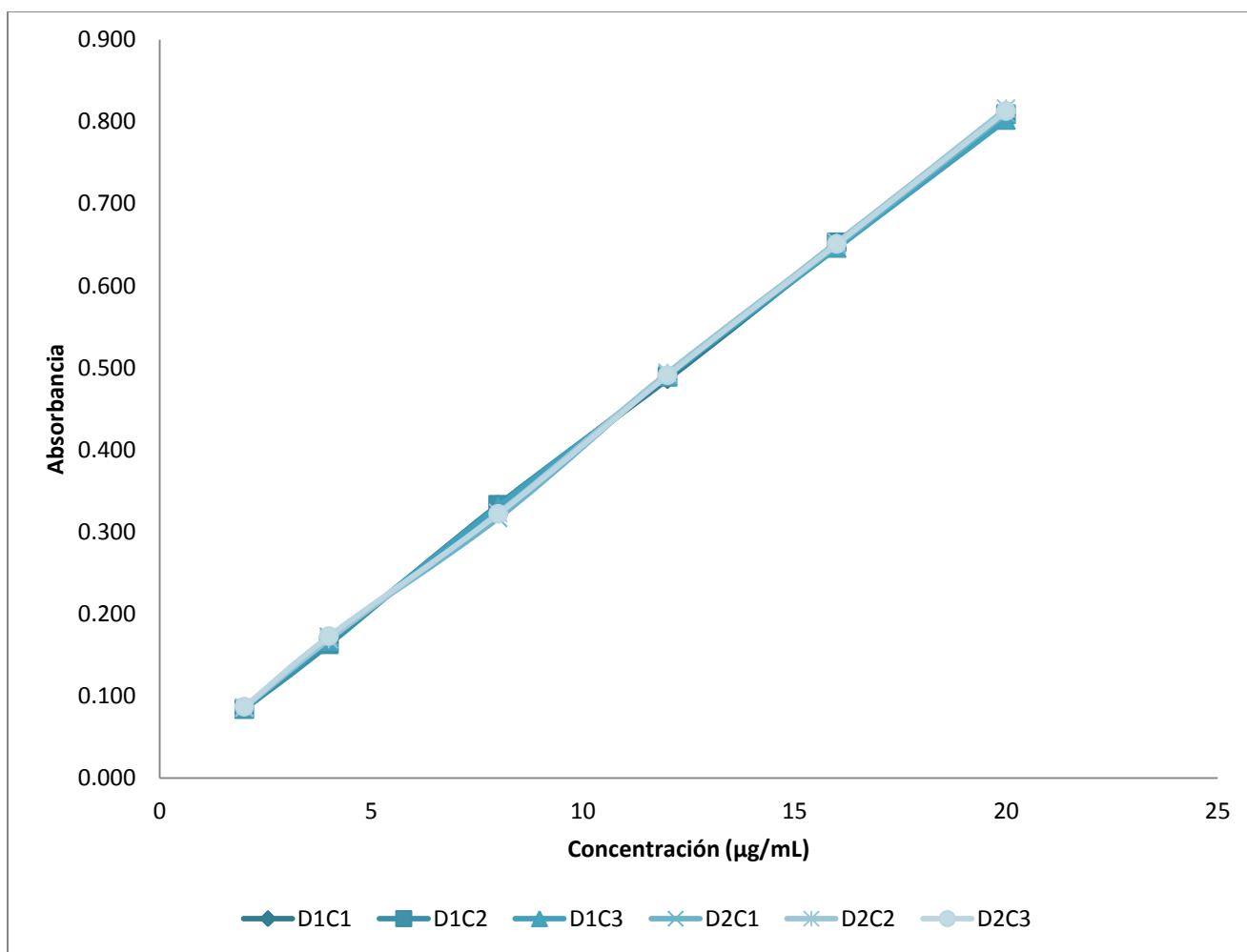
Linealidad del Método para el Producto D, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.085	0.084	0.086	0.0850	0.0010	1.1765
4	0.165	0.163	0.167	0.1650	0.0020	1.2121
8	0.333	0.333	0.331	0.3323	0.0012	0.3475
12	0.486	0.489	0.490	0.4883	0.0021	0.4263
16	0.648	0.653	0.646	0.6490	0.0036	0.5556
20	0.808	0.809	0.802	0.8063	0.0038	0.4695
Pendiente =	0.04012	0.04038	0.03979			
Ordenada=	0.00627	0.00455	0.00912			
R²=	0.99989	0.99986	0.99989			
% ERR=	0.8162					

Linealidad del Método para el Producto D, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.085	0.086	0.087	0.0860	0.0010	1.1628
4	0.172	0.169	0.173	0.1713	0.0021	1.2150
8	0.317	0.323	0.322	0.3207	0.0032	1.0025
12	0.492	0.494	0.491	0.4923	0.0015	0.3103
16	0.649	0.653	0.651	0.6510	0.0020	0.3072
20	0.810	0.816	0.813	0.8130	0.0030	0.3690
Pendiente =	0.04023	0.04057	0.04025			
Ordenada=	0.00508	0.00432	0.00691			
R²=	0.99961	0.99988	0.99981			
% ERR=	1.0545					

ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto D

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto D, pH 1.2										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)									% DEA
	Día 1			Día 2			Promedio	DE	% CV	
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	1.9624	1.9674	1.9318	1.9864	2.0135	1.9898	1.9752	0.0280	1.4155	1.2384
4	3.9565	3.9237	3.9673	4.1487	4.0596	4.1264	4.0304	0.0947	2.3508	0.7593
8	8.1440	8.1335	8.0885	7.7526	7.8559	7.8282	7.9671	0.1740	2.1841	0.4110
12	11.9577	11.9966	12.0840	12.1021	12.0713	12.0269	12.0398	0.0559	0.4641	0.3313
16	15.9956	16.0578	16.0041	16.0043	15.9908	16.0020	16.0091	0.0244	0.1527	0.0569
20	19.9837	19.9209	19.9243	20.0059	20.0090	20.0268	19.9784	0.0454	0.2271	0.1079



ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto E

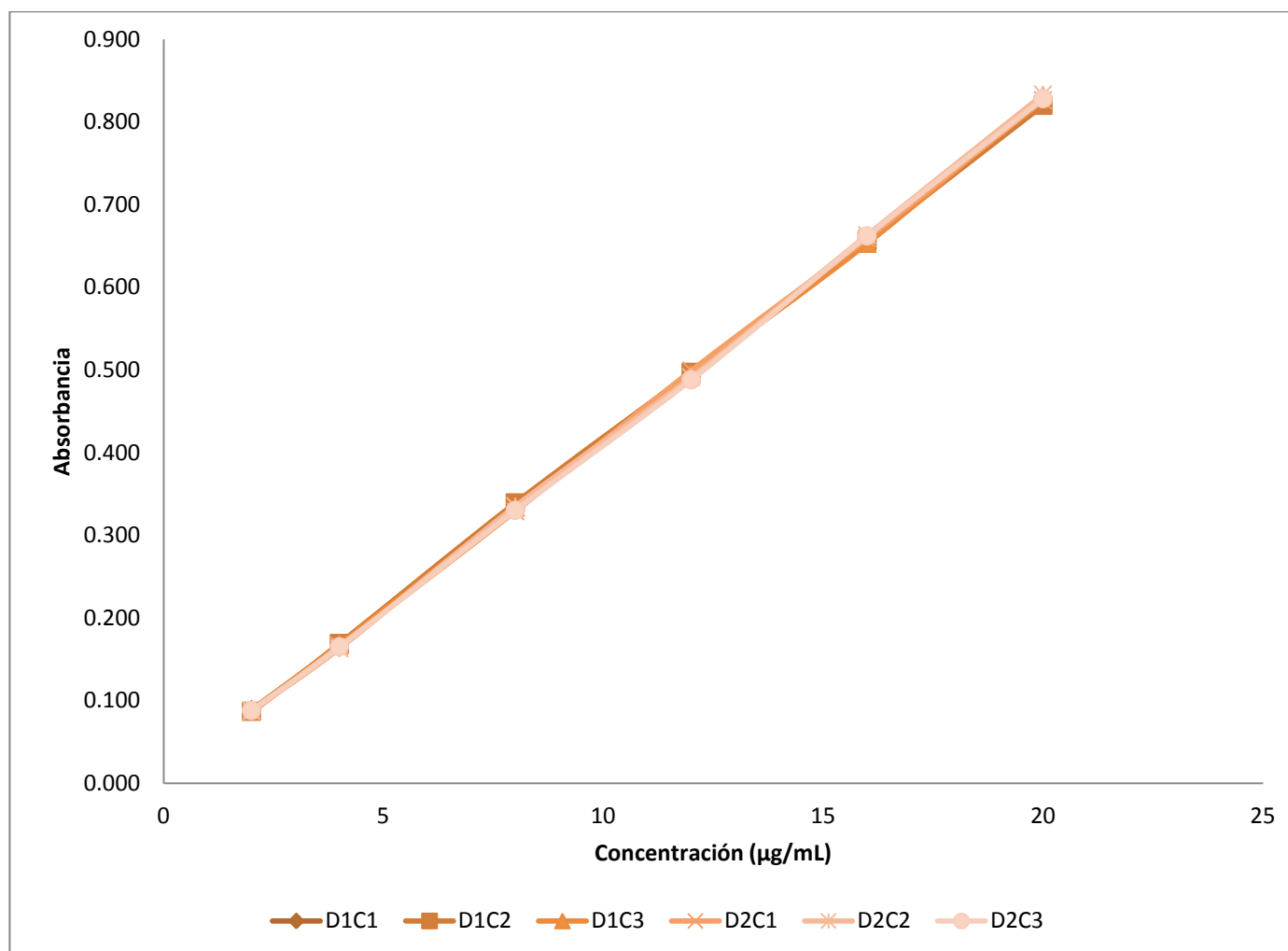
Linealidad del Método para el Producto E, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.089	0.088	0.088	0.0883	0.0006	0.6536
4	0.168	0.169	0.168	0.1683	0.0006	0.3430
8	0.337	0.339	0.334	0.3367	0.0025	0.7475
12	0.495	0.497	0.495	0.4957	0.0012	0.2330
16	0.654	0.656	0.653	0.6543	0.0015	0.2334
20	0.829	0.825	0.831	0.8283	0.0031	0.3688
Pendiente =	0.0409	0.0408	0.0410			
Ordenada=	0.0060	0.0075	0.0043			
R²=	0.9998	0.9999	0.9997			
%ERR=	0.9265					

Linealidad del Método para el Producto E, pH 1.2						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 220$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.087	0.088	0.088	0.0877	0.0006	0.6586
4	0.166	0.163	0.165	0.1647	0.0015	0.9276
8	0.329	0.335	0.33	0.3313	0.0032	0.9702
12	0.499	0.491	0.488	0.4927	0.0057	1.1542
16	0.659	0.663	0.662	0.6613	0.0021	0.3148
20	0.826	0.833	0.828	0.8290	0.0036	0.4349
Pendiente =	0.0411	0.0414	0.0412			
Ordenada=	0.0027	0.0008	0.0013			
R²=	0.9999	0.9998	0.9998			
ERR=	0.9029					

ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 1.2

Producto E

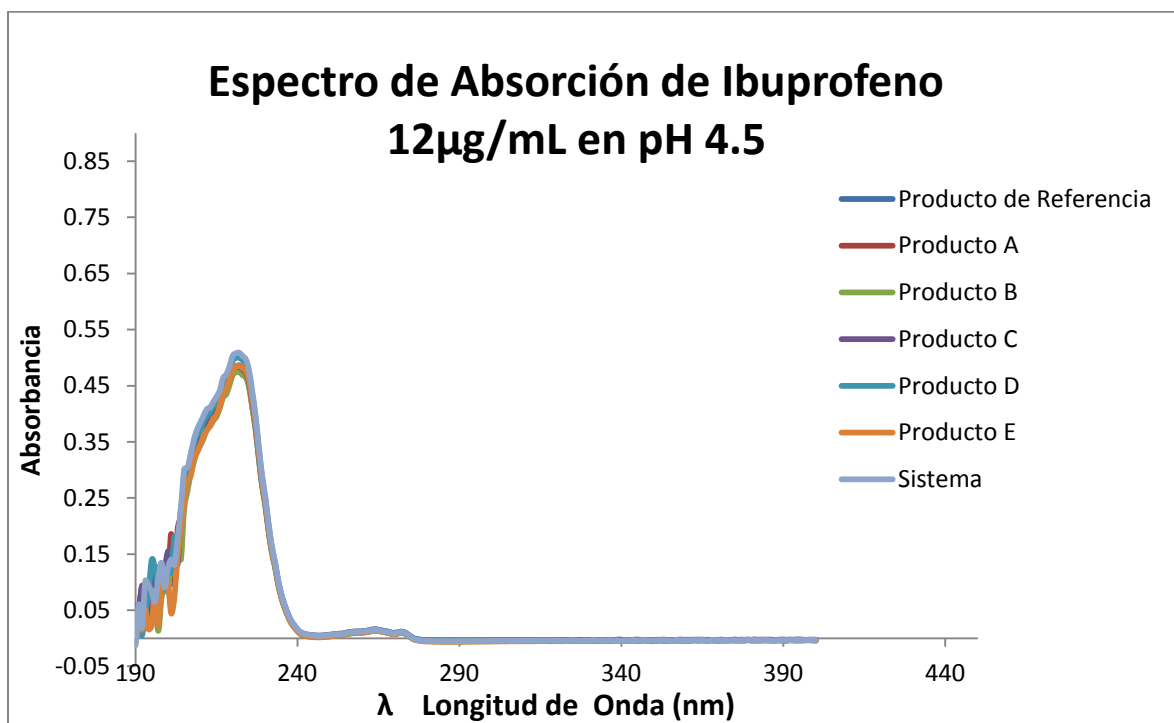
Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto E, pH 1.2										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)									% DEA
	Día 1			Día 2			Promedio	DE	% CV	
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	2.0288	1.9738	2.0407	2.0493	2.1058	2.1051	2.0506	0.0500	2.4376	2.5299
4	3.9603	3.9595	3.9910	3.9704	3.9163	3.9750	3.9621	0.0252	0.6364	0.9484
8	8.0922	8.1270	8.0377	7.9340	8.0683	7.9818	8.0402	0.0717	0.8918	0.5022
12	11.9551	12.0003	11.9626	12.0680	11.8340	11.8187	11.9398	0.0966	0.8094	0.5018
16	15.8425	15.8982	15.8143	15.9587	15.9860	16.0441	15.9240	0.0881	0.5532	0.4752
20	20.1211	20.0412	20.1536	20.0197	20.0897	20.0752	20.0834	0.0496	0.2470	0.4171



ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Especificidad de los Métodos Analíticos a pH 4.5								
Longitudes de Onda (nm)		Absorbancias de Soluciones de Ibuprofeno (12µg/mL) pH4.5						
		Sistema	Producto de Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
MAX	222	0.5079	0.4895	0.4896	0.488	0.4872	0.4996	0.4941
Amax Productos/Amax Sistema			0.964	0.964	0.961	0.959	0.984	0.973



ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Influencia del Filtro a pH 4.5		
Numero de Filtrados	Absorbancia $\lambda= 222$ nm	
	Concentración Baja (2 μ g/mL)	Concentración Alta (20 μ g/mL)
0	0.097	0.985
1	0.094	0.971
2	0.093	0.975
3	0.095	0.973
4	0.092	0.97
5	0.097	0.975
6	0.096	0.977
Promedio	0.0945	0.9735
DE	0.0020	0.0050
% CV	2.0654	0.5117
% Retenido	2.5773	1.1675

Estabilidad de las muestras a pH 4.5			
Concentración (μ g/mL)	Absorbancia $\lambda= 222$		% Diferencia
	Curva	Curva 4 h	
2	0.084	0.082	0.0238
4	0.169	0.170	-0.0059
8	0.332	0.340	-0.0241
12	0.490	0.513	-0.0469
16	0.660	0.663	-0.0045
20	0.826	0.831	-0.0061
% Promedio=			1.0624

ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto de Referencia

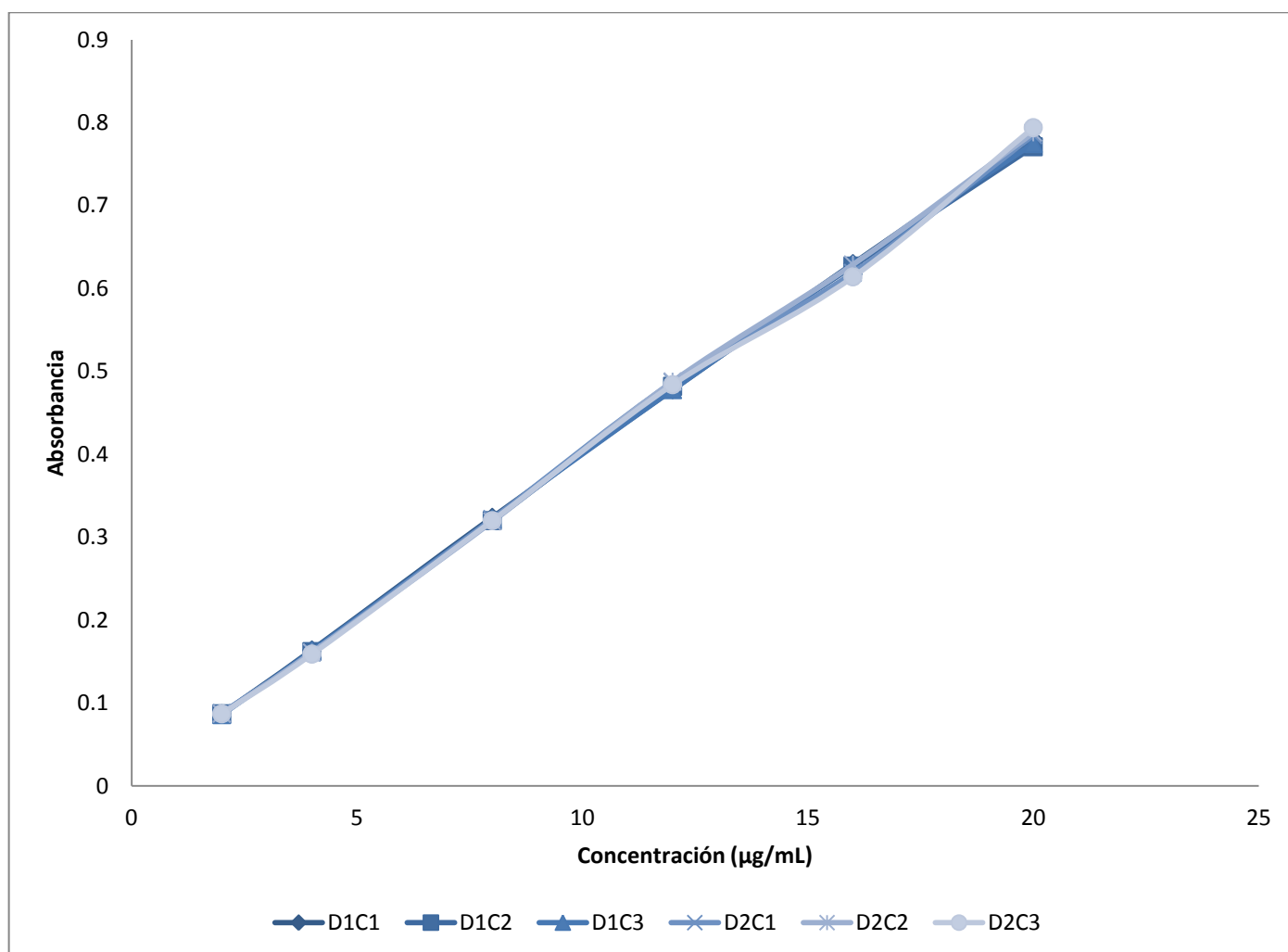
Linealidad del Método para el Producto de Referencia, pH 4.5						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.087	0.087	0.086	0.0867	0.0006	0.6662
4	0.164	0.162	0.163	0.1630	0.0010	0.6135
8	0.324	0.32	0.322	0.3220	0.0020	0.6211
12	0.478	0.482	0.478	0.4793	0.0023	0.4818
16	0.63	0.627	0.629	0.6287	0.0015	0.2430
20	0.78	0.771	0.775	0.7753	0.0045	0.5816
Pendiente =	0.0386	0.0383	0.0384			
Ordenada=	0.0119	0.0127	0.0117			
R²=	0.9999	0.9995	0.9998			
% ERR=	1.1099					

Linealidad del Método para el Producto de Referencia, pH 4.5						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.088	0.087	0.087	0.0873	0.0006	0.6611
4	0.161	0.161	0.159	0.1603	0.0012	0.7202
8	0.322	0.319	0.32	0.3203	0.0015	0.4769
12	0.487	0.488	0.484	0.4863	0.0021	0.4280
16	0.619	0.629	0.614	0.6207	0.0076	1.2306
20	0.785	0.788	0.794	0.7890	0.0046	0.5808
Pendiente =	0.0386	0.0391	0.0390			
Ordenada=	0.0110	0.0083	0.0070			
R²=	0.9992	0.9996	0.9988			
% ERR=	1.8261					

ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto de Referencia

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto de Referencia, pH 4.5										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)						Promedio	DE	% CV	% DEA
	Día 1			Día 2						
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	1.9474	1.9406	1.9337	1.9922	2.0140	2.0534	1.9802	0.0479	2.4172	0.9884
4	3.9435	3.9005	3.9371	3.8812	3.9083	3.9010	3.9119	0.0238	0.6087	2.2016
8	8.0910	8.0294	8.0741	8.0475	7.9527	8.0324	8.0379	0.0481	0.5988	0.4731
12	12.0831	12.2628	12.1329	12.3173	12.2788	12.2408	12.2193	0.0911	0.7455	1.8272
16	16.0233	16.0519	16.0617	15.7331	15.8881	15.5767	15.8891	0.1981	1.2469	0.6929
20	19.9117	19.8149	19.8604	20.0287	19.9581	20.1957	19.9616	0.1368	0.6852	0.1921



ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto A

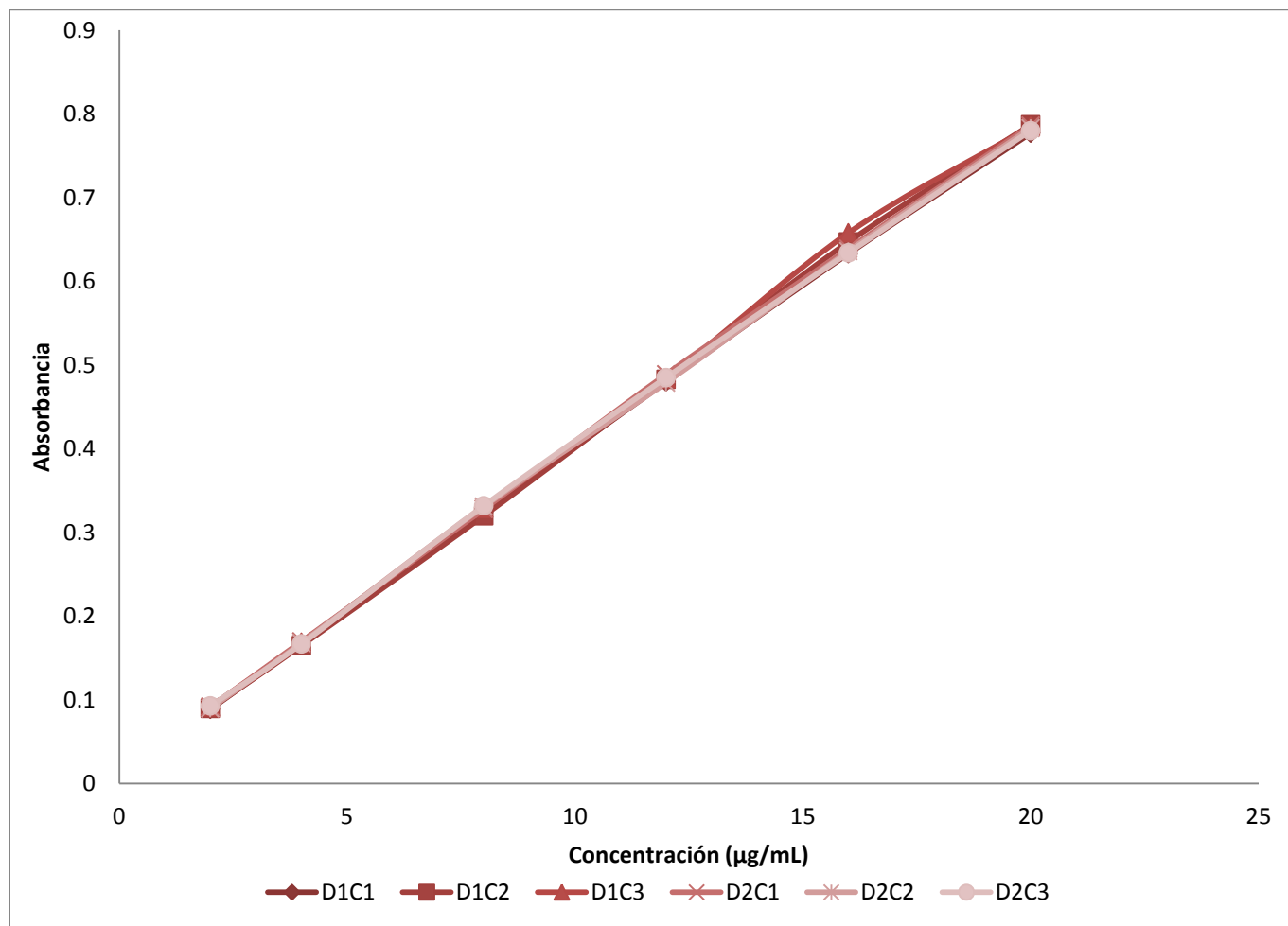
Linealidad del Método para el Producto A, pH 4.5						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.089	0.09	0.092	0.0903	0.0015	1.6910
4	0.167	0.165	0.169	0.1670	0.0020	1.1976
8	0.324	0.32	0.329	0.3243	0.0045	1.3903
12	0.48	0.483	0.484	0.4823	0.0021	0.4316
16	0.633	0.647	0.658	0.6460	0.0125	1.9396
20	0.777	0.787	0.785	0.7830	0.0053	0.6758
Pendiente =	0.0384	0.0392	0.0391			
Ordenada=	0.0149	0.0103	0.0153			
R²=	0.9998	0.9995	0.9988			
% ERR=	1.8870					

Linealidad del Método para el Producto A, pH 4.5						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.092	0.09	0.093	0.0917	0.0015	1.6664
4	0.17	0.168	0.167	0.1683	0.0015	0.9074
8	0.328	0.331	0.332	0.3303	0.0021	0.6302
12	0.489	0.479	0.485	0.4843	0.0050	1.0392
16	0.639	0.636	0.634	0.6363	0.0025	0.3955
20	0.786	0.783	0.78	0.7830	0.0030	0.3831
Pendiente =	0.0387	0.0386	0.0384			
Ordenada=	0.0171	0.0160	0.0188			
R²=	0.9997	0.9998	0.9996			
% ERR=	1.1638					

ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto A

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto de Referencia, pH 4.5										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)						Promedio	DE	% CV	% DEA
	Día 1			Día 2						
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	1.9294	2.0329	1.9615	1.9342	1.9197	1.9343	1.9520	0.0420	2.1506	2.4006
4	3.9609	3.9464	3.9298	3.9479	3.9421	3.8635	3.9318	0.0349	0.8879	1.7056
8	8.0500	7.9010	8.0199	8.0270	8.1684	8.1651	8.0552	0.1007	1.2504	0.6905
12	12.1131	12.0598	11.9821	12.1835	12.0057	12.1539	12.0830	0.0809	0.6697	0.6919
16	16.0980	16.2440	16.4301	16.0561	16.0764	16.0384	16.1572	0.1526	0.9442	0.9823
20	19.8486	19.8160	19.6766	19.8512	19.8878	19.8447	19.8208	0.0743	0.3747	0.8960



ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto B

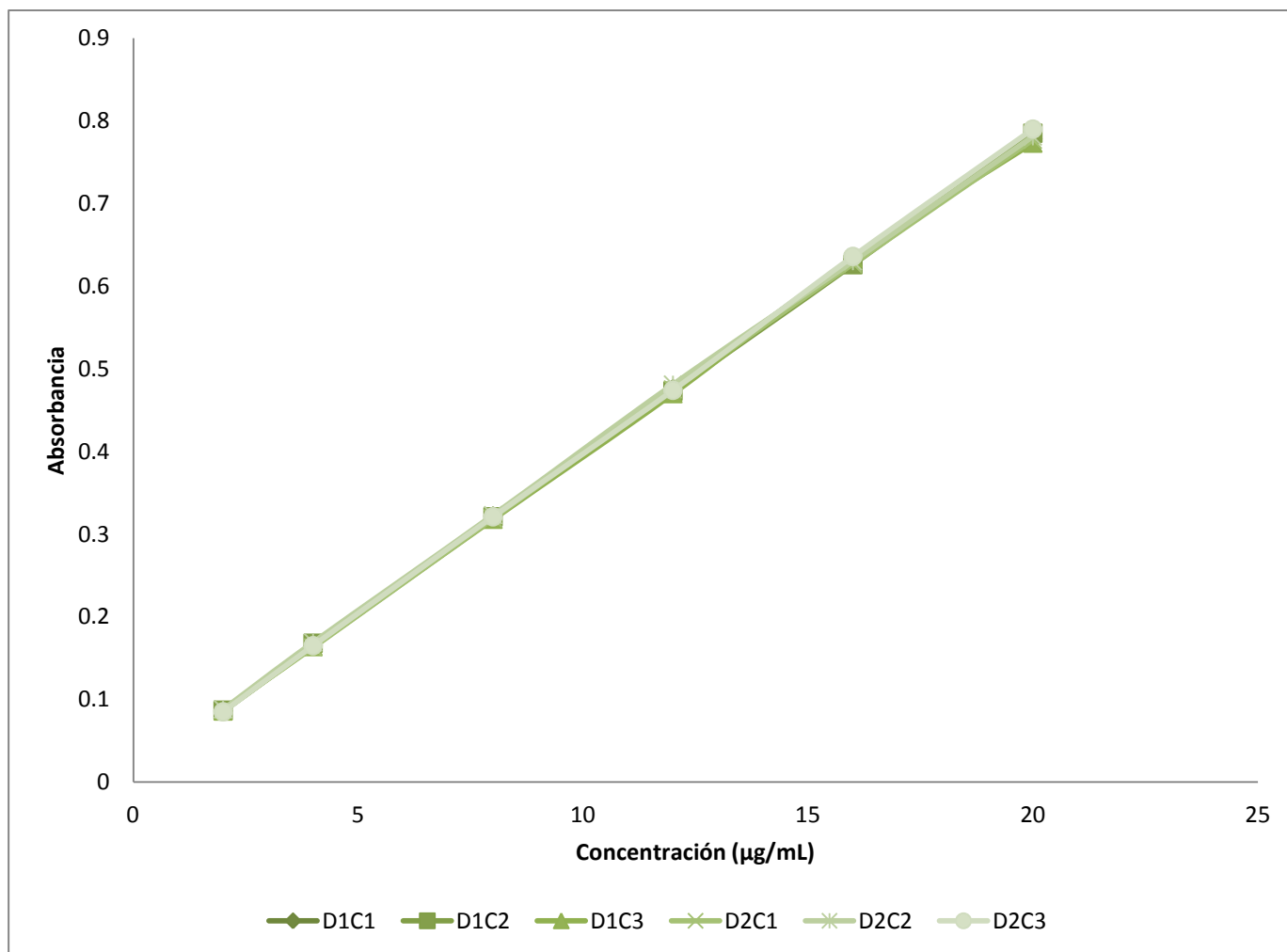
Linealidad del Método para el Producto B, pH 4.5						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.086	0.087	0.086	0.0863	0.0006	0.6687
4	0.165	0.168	0.164	0.1657	0.0021	1.2565
8	0.322	0.321	0.318	0.3203	0.0021	0.6498
12	0.476	0.473	0.47	0.4730	0.0030	0.6342
16	0.633	0.626	0.634	0.6310	0.0044	0.6908
20	0.778	0.785	0.773	0.7787	0.0060	0.7741
Pendiente =	0.0386	0.0386	0.0384			
Ordenada=	0.0113	0.0114	0.0104			
R²=	0.9998	0.9999	0.9997			
% ERR=	0.9133					

Linealidad del Método para el Producto B, pH 4.5						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.088	0.088	0.085	0.0870	0.0017	1.9909
4	0.163	0.169	0.165	0.1657	0.0031	1.8441
8	0.319	0.323	0.321	0.3210	0.0020	0.6231
12	0.475	0.481	0.474	0.4767	0.0038	0.7943
16	0.627	0.63	0.636	0.6310	0.0046	0.7262
20	0.777	0.781	0.79	0.7827	0.0067	0.8507
Pendiente =	0.0384	0.0385	0.0392			
Ordenada=	0.0113	0.0144	0.0072			
R²=	0.9999	0.9999	1.0000			
% ERR=	0.9035					

ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto B

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto B, pH 4.5										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)						Promedio	DE	% CV	% DEA
	Día 1			Día 2						
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	1.9354	1.9595	1.9672	1.9971	1.9139	1.9867	1.9600	0.0312	1.5941	2.0016
4	3.9830	4.0595	3.9969	3.9499	4.0187	4.0297	4.0063	0.0383	0.9561	0.1575
8	8.0524	8.0260	8.0043	8.0117	8.0206	8.0136	8.0214	0.0169	0.2107	0.2681
12	12.0440	11.9666	11.9597	12.0735	12.1264	11.9209	12.0152	0.0786	0.6544	0.1266
16	16.1134	15.9332	16.2274	16.0311	15.9983	16.0581	16.0602	0.1016	0.6325	0.3764
20	19.8718	20.0553	19.8444	19.9367	19.9222	19.9909	19.9369	0.0774	0.3881	0.3157



ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto C

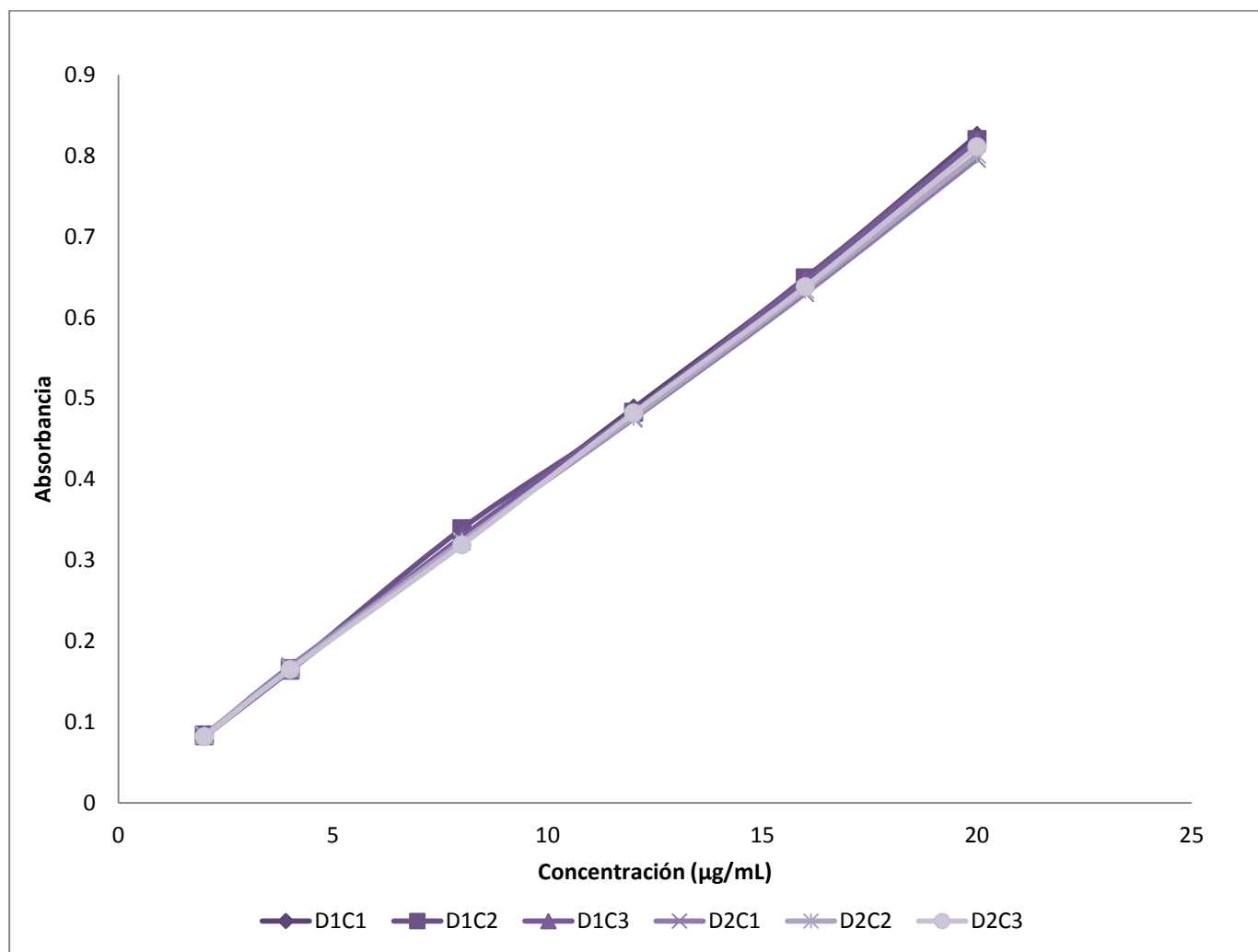
Linealidad del Método para el Producto C, pH 4.5						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.082	0.084	0.083	0.0830	0.0010	1.2048
4	0.164	0.166	0.164	0.1647	0.0012	0.7012
8	0.327	0.339	0.329	0.3317	0.0064	1.9384
12	0.488	0.483	0.484	0.4850	0.0026	0.5455
16	0.648	0.649	0.646	0.6477	0.0015	0.2359
20	0.825	0.82	0.819	0.8213	0.0032	0.3914
Pendiente =	0.0410	0.0405	0.0406			
Ordenada=	-0.0013	0.0045	0.0010			
R²=	0.9998	0.9995	0.9998			
% ERR=	1.2405					

Linealidad del Método para el Producto C, pH 4.5						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.083	0.084	0.082	0.0830	0.0010	1.2048
4	0.169	0.166	0.165	0.1667	0.0021	1.2490
8	0.324	0.323	0.319	0.3220	0.0026	0.8217
12	0.475	0.477	0.482	0.4780	0.0036	0.7543
16	0.63	0.634	0.638	0.6340	0.0040	0.6309
20	0.796	0.801	0.811	0.8027	0.0076	0.9515
Pendiente =	0.0392	0.0396	0.0402			
Ordenada=	0.0078	0.0054	0.0006			
R²=	0.9998	0.9999	0.9997			
% ERR=	1.2173					

ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto C

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto C, pH 4.5										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)									% DEA
	Día 1			Día 2			Promedio	DE	%CV	
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	2.0314	1.9608	2.0182	1.9189	1.9868	2.0238	1.9900	0.0437	2.1984	0.4997
4	4.0317	3.9830	4.0119	4.1129	4.0598	4.0877	4.0478	0.0484	1.1960	1.1958
8	8.0078	8.2495	8.0730	8.0671	8.0287	7.9172	8.0572	0.1097	1.3615	0.7151
12	11.9352	11.8007	11.8881	11.9193	11.9217	11.9704	11.9059	0.0580	0.4873	0.7843
16	15.8381	15.8945	15.8754	15.8735	15.8906	15.8495	15.8703	0.0224	0.1409	0.8108
20	20.1558	20.1116	20.1335	20.1083	20.1123	20.1514	20.1288	0.0212	0.1053	0.6440



ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto D

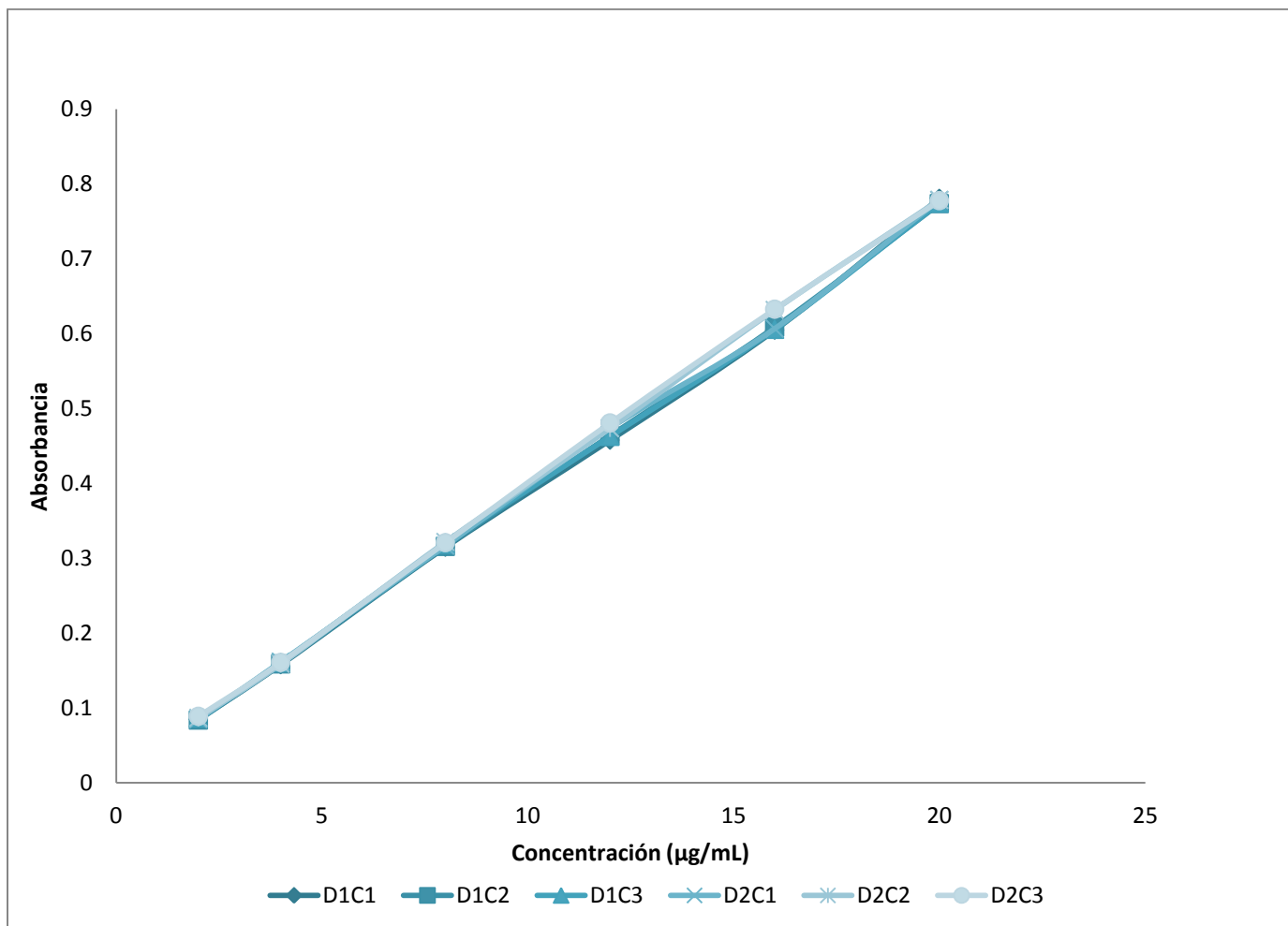
Linealidad del Método para el Producto D, pH 4.5						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.085	0.084	0.087	0.0853	0.0015	1.7901
4	0.158	0.159	0.161	0.1593	0.0015	0.9587
8	0.315	0.316	0.319	0.3167	0.0021	0.6574
12	0.458	0.464	0.463	0.4617	0.0032	0.6963
16	0.605	0.609	0.606	0.6067	0.0021	0.3431
20	0.781	0.774	0.775	0.7767	0.0038	0.4875
Pendiente =	0.0382	0.0381	0.0378			
Ordenada=	0.0055	0.0077	0.0108			
R²=	0.9991	0.9997	0.9994			
% ERR=	1.5859					

Linealidad del Método para el Producto D, pH 4.5						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.085	0.087	0.089	0.0870	0.0020	2.2989
4	0.162	0.159	0.161	0.1607	0.0015	0.9507
8	0.317	0.322	0.321	0.3200	0.0026	0.8268
12	0.474	0.474	0.481	0.4763	0.0040	0.8485
16	0.607	0.632	0.633	0.6240	0.0147	2.3607
20	0.779	0.779	0.778	0.7787	0.0006	0.0741
Pendiente =	0.0382	0.0387	0.0386			
Ordenada=	0.0097	0.0089	0.0114			
R²=	0.9993	0.9998	0.9997			
% ERR=	1.5178					

ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto D

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto D, pH4.5										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)						Promedio	DE	% CV	% DEA
	Día 1			Día 2						
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	2.0803	2.0050	2.0138	1.9742	2.0184	2.0099	2.0169	0.0348	1.7246	0.8466
4	3.9909	3.9755	3.9692	3.9919	3.8786	3.8740	3.9467	0.0552	1.3997	1.3332
8	8.1000	8.1002	8.1444	8.0536	8.0899	8.0162	8.0840	0.0441	0.5455	1.0506
12	11.8426	11.9885	11.9497	12.1676	12.0170	12.1585	12.0207	0.1252	1.0417	0.1721
16	15.6899	15.7980	15.7285	15.6528	16.0991	16.0937	15.8437	0.2016	1.2723	0.9771
20	20.2963	20.1329	20.1944	20.1600	19.8970	19.8476	20.0880	0.1767	0.8797	0.4401



ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto E

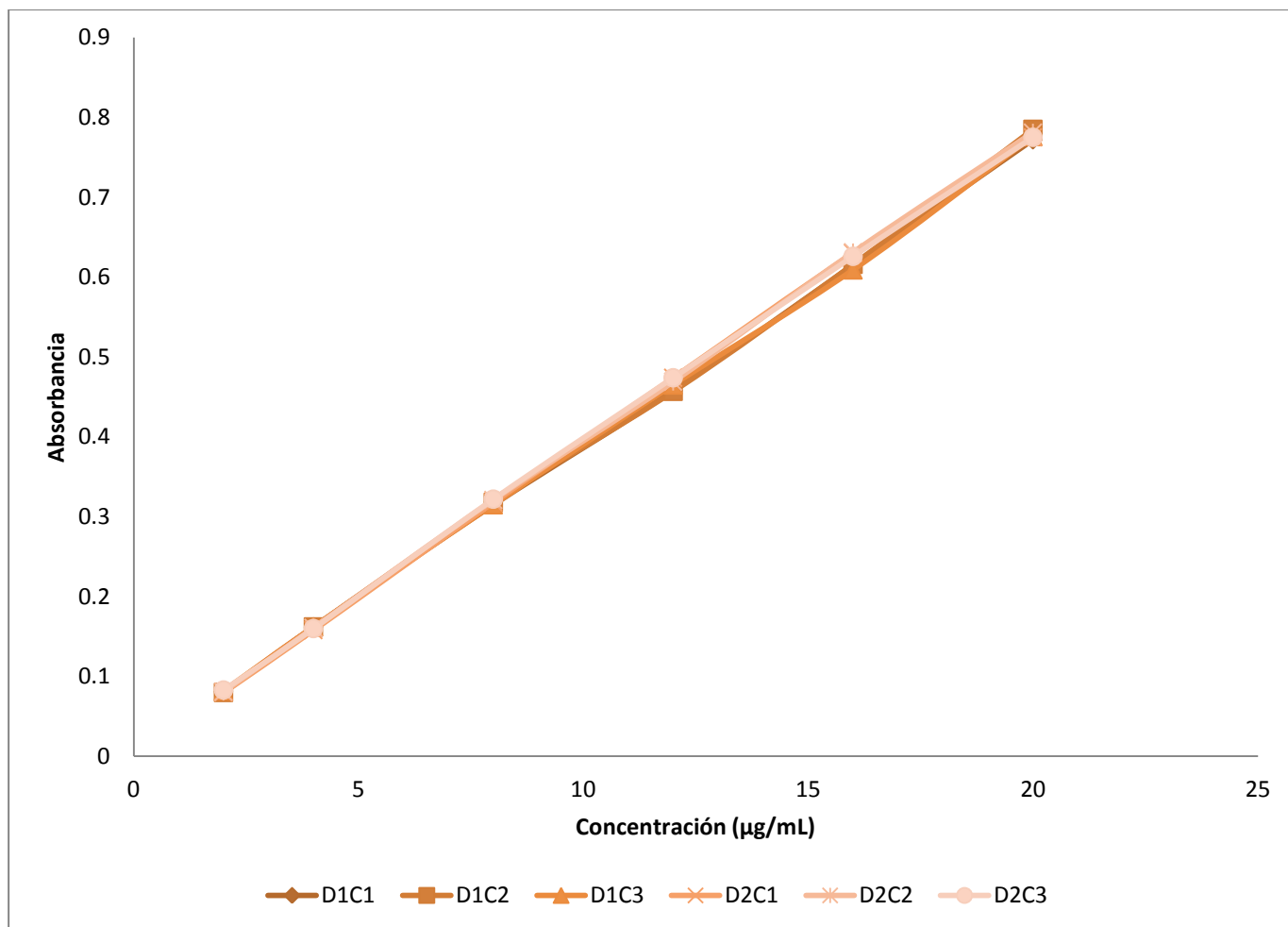
Linealidad del Método para el Producto E, pH 4.5						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.081	0.08	0.082	0.0810	0.0010	1.2346
4	0.162	0.162	0.162	0.1620	0.0000	0.0000
8	0.315	0.318	0.315	0.3160	0.0017	0.5481
12	0.458	0.457	0.465	0.4600	0.0044	0.9476
16	0.615	0.616	0.609	0.6133	0.0038	0.6173
20	0.772	0.785	0.776	0.7777	0.0067	0.8562
Pendiente =	0.0381	0.0387	0.0381			
Ordenada=	0.0066	0.0036	0.0073			
R²=	0.9998	0.9993	0.9997			
% ERR=	1.4101					

Linealidad del Método para el Producto E, pH 4.5						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.08	0.081	0.083	0.0813	0.0015	1.8781
4	0.158	0.161	0.16	0.1597	0.0015	0.9567
8	0.318	0.321	0.322	0.3203	0.0021	0.6498
12	0.474	0.469	0.474	0.4723	0.0029	0.6112
16	0.63	0.631	0.626	0.6290	0.0026	0.4206
20	0.775	0.781	0.775	0.7770	0.0035	0.4458
Pendiente =	0.0388	0.0389	0.0385			
Ordenada=	0.0049	0.0055	0.0086			
R²=	0.9998	0.9999	0.9998			
% ERR=	0.9283					

ANEXO 6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 4.5

Producto E

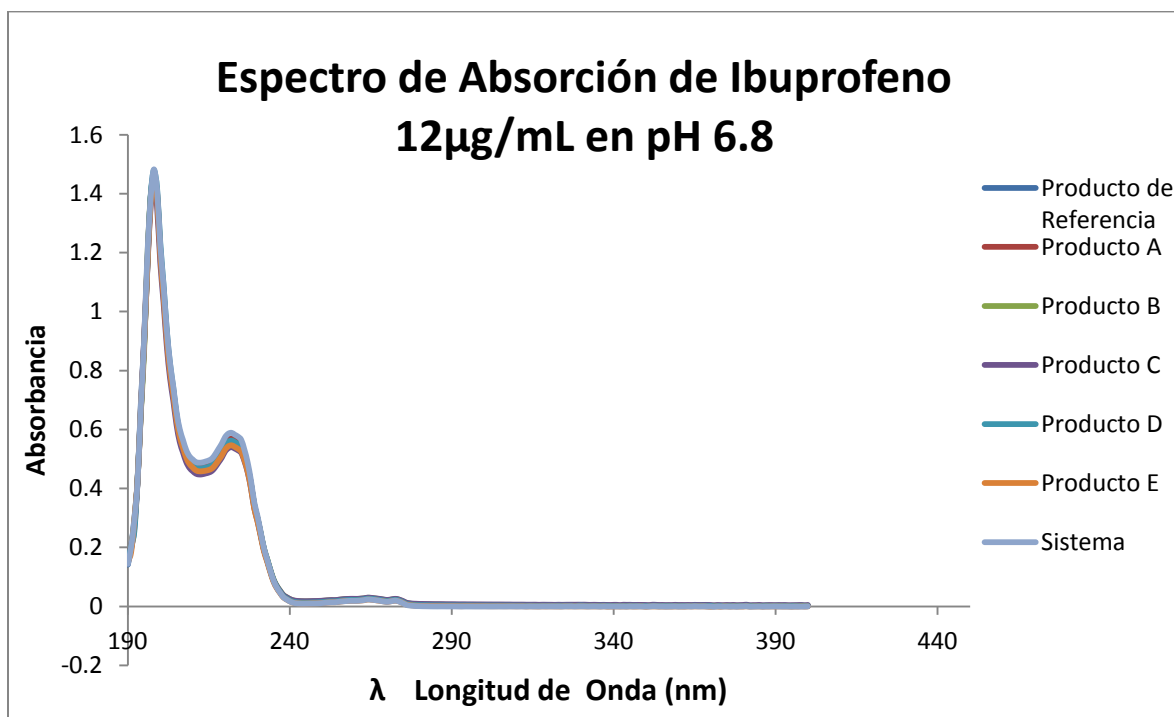
Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto E, pH=4.5										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)									% DEA
	Día 1			Día 2			Promedio	DE	% CV	
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	1.9511	1.9773	1.9583	1.9365	1.9422	1.9303	1.9493	0.0170	0.8725	2.5352
4	4.0762	4.0987	4.0554	3.9466	3.9993	3.9294	4.0176	0.0701	1.7458	0.4393
8	8.0902	8.1344	8.0659	8.0698	8.1134	8.1352	8.1015	0.0308	0.3807	1.2687
12	11.8419	11.7303	11.9978	12.0900	11.9190	12.0814	11.9434	0.1413	1.1831	0.4716
16	15.9608	15.8436	15.7725	16.1102	16.0845	16.0277	15.9666	0.1350	0.8454	0.2090
20	20.0798	20.2157	20.1500	19.8469	19.9415	19.8960	20.0217	0.1485	0.7416	0.1083



ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Especificidad de los Métodos Analíticos a pH 6.8								
Longitudes de Onda (nm)		Absorbancias de Disoluciones de Ibuprofeno (12µg/mL) pH 6.8						
		Sistema	Producto de Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
MAX	222	0.589	0.569	0.568	0.565	0.569	0.563	0.563
MIN	212	0.488	0.474	0.473	0.474	0.477	0.468	0.476
Amax Productos/Amax Sistema			0.966	0.964	0.959	0.967	0.956	0.957
Amin Productos/Amin Sistema			0.971	0.969	0.970	0.976	0.959	0.975



ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Influencia del Filtro a pH 6.8		
Numero de Filtrados	Absorbancia $\lambda= 222$ nm	
	Concentración Baja (2 μ g/mL)	Concentración Alta (20 μ g/mL)
0	0.099	0.979
1	0.093	0.953
2	0.096	0.962
3	0.095	0.974
4	0.097	0.976
5	0.097	0.965
6	0.099	0.962
Promedio	0.0962	0.9673
DE	0.0021	0.0093
% CV	2.2349	0.9656
% Retenido	2.8620	1.7365

Estabilidad de las muestras a pH 6.8			
Concentración (μ g/mL)	Absorbancia $\lambda= 222$		% Diferencia
	Curva	Curva 4 h	
2	0.099	0.097	0.0202
4	0.198	0.199	-0.0051
8	0.384	0.370	0.0365
12	0.571	0.565	0.0105
16	0.769	0.756	0.0169
20	0.943	0.950	-0.0074
% Promedio=			1.1933

ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto de Referencia

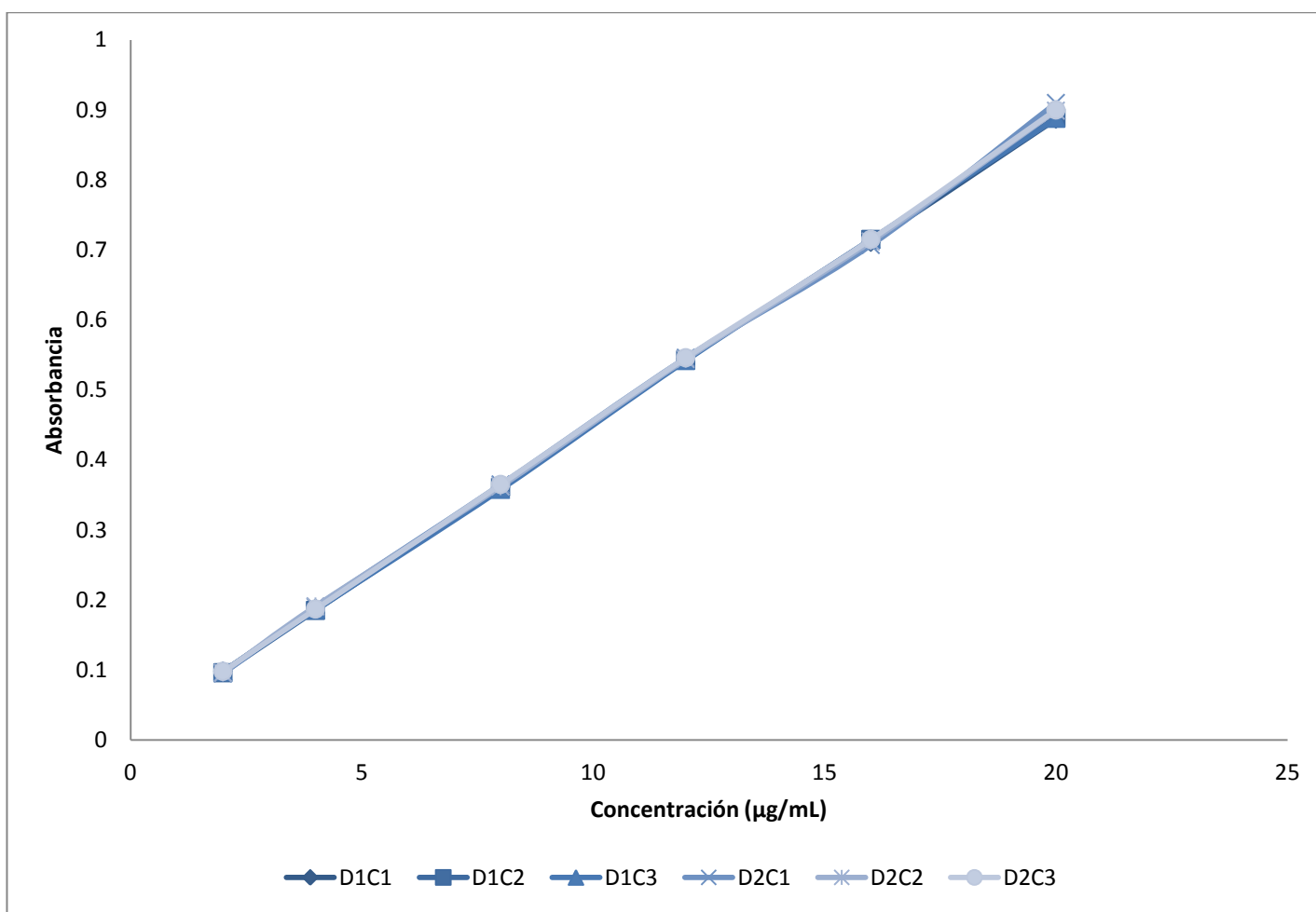
Linealidad del Método para el Producto de Referencia, pH 6.8						
Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.098	0.096	0.098	0.0973	0.0012	1.1863
4	0.188	0.185	0.186	0.1863	0.0015	0.8198
8	0.361	0.361	0.358	0.3600	0.0017	0.4811
12	0.545	0.543	0.542	0.5433	0.0015	0.2811
16	0.711	0.715	0.715	0.7137	0.0023	0.3236
20	0.887	0.889	0.888	0.8880	0.0010	0.1126
Pendiente =	0.0438	0.0441	0.0440			
Ordenada=	0.0122	0.0089	0.0097			
R²=	0.9999	0.9999	0.9999			
% ERR=	0.6400					

Linealidad del Método para el Producto de Referencia, pH 6.8						
Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.095	0.096	0.098	0.0963	0.0015	1.5857
4	0.19	0.191	0.187	0.1893	0.0021	1.0995
8	0.365	0.362	0.365	0.3640	0.0017	0.4758
12	0.546	0.544	0.546	0.5453	0.0012	0.2117
16	0.707	0.712	0.715	0.7113	0.0040	0.5682
20	0.91	0.899	0.9	0.9030	0.0061	0.6736
Pendiente =	0.0447	0.0443	0.0444			
Ordenada=	0.0074	0.0097	0.0095			
R²=	0.9993	0.9998	0.9999			
%ERR=	1.1853					

ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto de Referencia

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto de Referencia, pH 6.8										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)						Promedio	DE	% CV	% DEA
	Día 1			Día 2						
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	1.9575	1.9739	2.0056	1.9620	1.9493	1.9926	1.9735	0.0218	1.1037	1.3263
4	4.0115	3.9911	4.0052	4.0893	4.0942	3.9962	4.0312	0.0474	1.1768	0.7810
8	7.9598	7.9800	7.9134	8.0082	7.9551	8.0033	7.9700	0.0352	0.4417	0.3754
12	12.1591	12.1049	12.0943	12.0614	12.0643	12.0780	12.0937	0.0362	0.2996	0.7807
16	15.9477	16.0032	16.0253	15.6667	15.8575	15.8826	15.8971	0.1305	0.8208	0.6428
20	19.9644	19.9468	19.9562	20.2125	20.0796	20.0473	20.0345	0.1026	0.5120	0.1725



ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto A

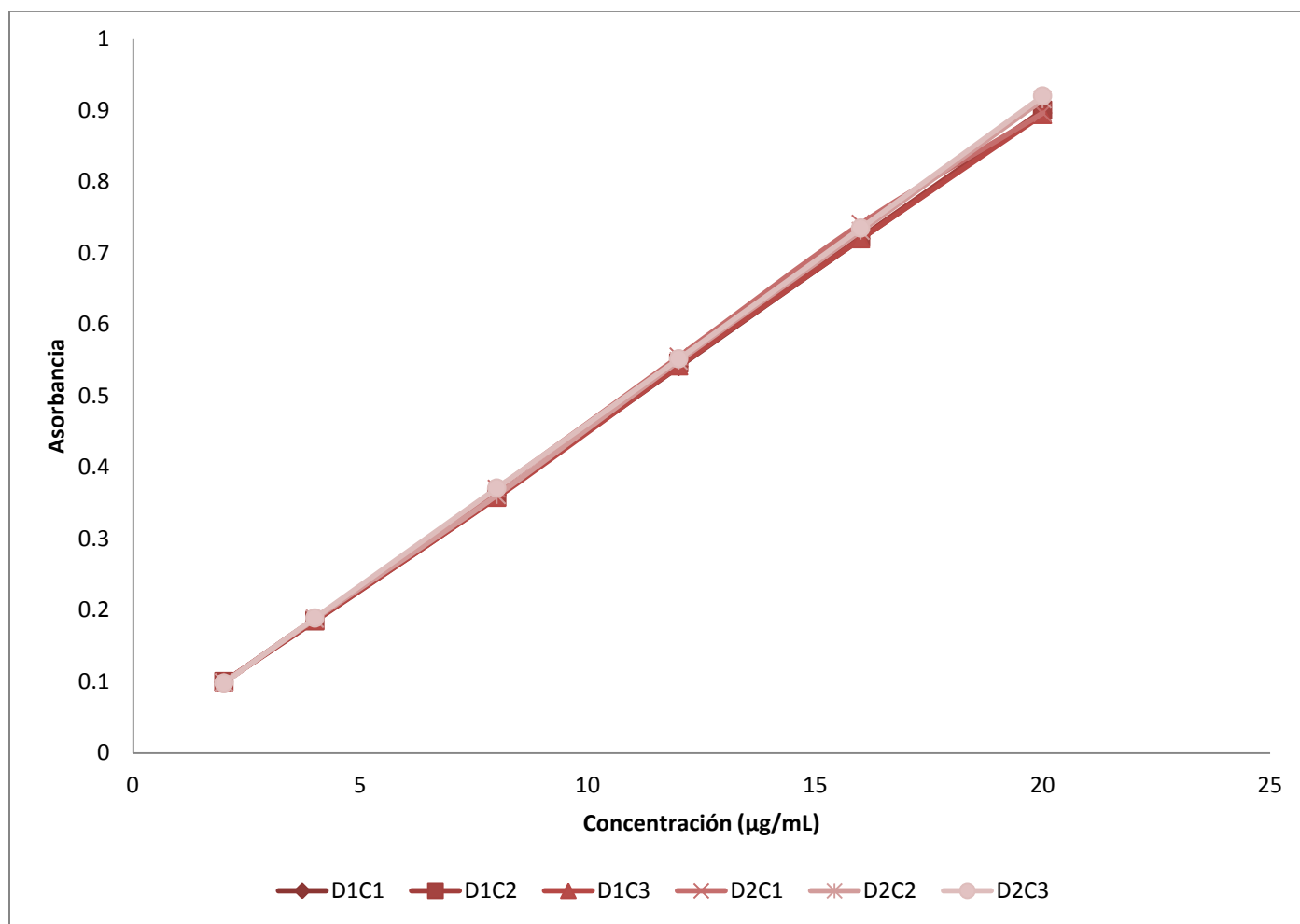
Linealidad del Método para el Producto A, pH 6.8						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.099	0.1	0.1	0.0997	0.0006	0.5793
4	0.188	0.185	0.186	0.1863	0.0015	0.8198
8	0.361	0.359	0.358	0.3593	0.0015	0.4251
12	0.541	0.546	0.542	0.5430	0.0026	0.4872
16	0.72	0.722	0.72	0.7207	0.0012	0.1602
20	0.896	0.9	0.894	0.8967	0.0031	0.3407
Pendiente =	0.0443	0.0446	0.0443			
Ordenada=	0.0095	0.0075	0.0089			
R²=	1.0000	0.9999	0.9999			
% ERR=	0.6229					

Linealidad del Método para el Producto A, pH 6.8						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.099	0.099	0.098	0.0987	0.0006	0.5852
4	0.188	0.188	0.189	0.1883	0.0006	0.3066
8	0.370	0.361	0.371	0.3673	0.0055	1.4993
12	0.555	0.549	0.552	0.5520	0.0030	0.5435
16	0.741	0.731	0.735	0.7357	0.0050	0.6842
20	0.896	0.915	0.920	0.9103	0.0127	1.3909
Pendiente =	0.0448	0.0454	0.0456			
Ordenada=	0.0117	0.0048	0.0062			
R²=	0.9993	0.9999	1.0000			
% ERR=	1.2194					

ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto A

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto A, pH 6.8										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)									% DEA
	Día 1			Día 2			Promedio	DE	% CV	
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	2.0192	2.0718	2.0557	1.9480	2.0748	2.0132	2.0305	0.0480	2.3655	1.5231
4	4.0272	3.9766	3.9972	3.9337	4.0357	4.0083	3.9965	0.0373	0.9333	0.0886
8	7.9305	7.8758	7.8801	7.9944	7.8473	7.9984	7.9211	0.0642	0.8105	0.9864
12	11.9917	12.0663	12.0340	12.1219	11.9894	11.9667	12.0283	0.0581	0.4833	0.2361
16	16.0303	16.0103	16.0524	16.2718	15.9993	15.9787	16.0572	0.1082	0.6737	0.3572
20	20.0012	19.9991	19.9806	19.7301	20.0533	20.0347	19.9665	0.1188	0.5949	0.1675



ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto B

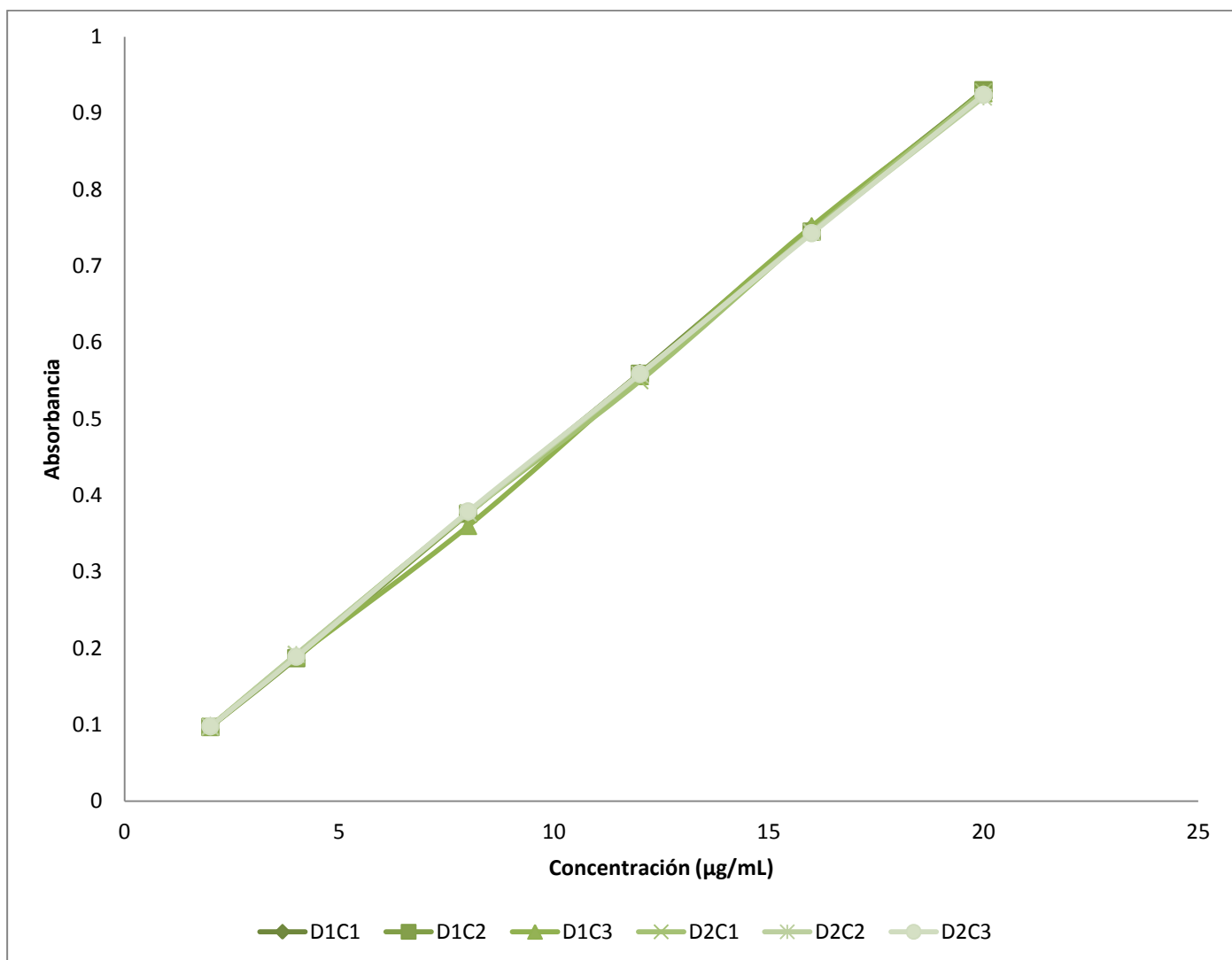
Linealidad del Método para el Producto B, pH 6.8						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.098	0.097	0.098	0.0977	0.0006	0.5911
4	0.189	0.187	0.189	0.1883	0.0012	0.6131
8	0.377	0.376	0.360	0.3710	0.0095	2.5713
12	0.560	0.559	0.556	0.5583	0.0021	0.3728
16	0.750	0.745	0.752	0.7490	0.0036	0.4814
20	0.929	0.930	0.926	0.9283	0.0021	0.2242
Pendiente =	0.0463	0.0463	0.0464			
Ordenada=	0.0052	0.0036	0.0009			
R²=	1.0000	1.0000	0.9995			
% ERR=	0.9448					

Linealidad del Método para el Producto B, pH 6.8						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.098	0.097	0.098	0.0977	0.0006	0.5911
4	0.192	0.192	0.189	0.1910	0.0017	0.9068
8	0.377	0.377	0.379	0.3777	0.0012	0.3057
12	0.550	0.558	0.559	0.5557	0.0049	0.8877
16	0.745	0.744	0.743	0.7440	0.0010	0.1344
20	0.928	0.921	0.924	0.9237	0.0035	0.3799
Pendiente =	0.0460	0.0458	0.0459			
Ordenada=	0.0062	0.0082	0.0074			
R²=	0.9998	0.9999	0.9999			
% ERR=	0.6502					

ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto B

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto B, pH 6.8										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)									% DEA
	Día 1			Día 2			Promedio	DE	% CV	
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	2.0030	2.0160	2.0933	1.9952	1.9384	1.9726	2.0031	0.0519	2.5931	0.1537
4	3.9677	3.9586	4.0554	4.0381	4.0126	3.9539	3.9977	0.0437	1.0922	0.0572
8	8.0267	8.0381	7.7424	8.0586	8.0517	8.0907	8.0014	0.1287	1.6090	0.0175
12	11.9778	11.9882	11.9684	11.8184	12.0036	12.0098	11.9610	0.0716	0.5984	0.3247
16	16.0800	16.0030	16.1944	16.0563	16.0646	16.0160	16.0691	0.0681	0.4239	0.4316
20	19.9448	19.9962	19.9461	20.0333	19.9291	19.9569	19.9677	0.0393	0.1968	0.1614



ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto C

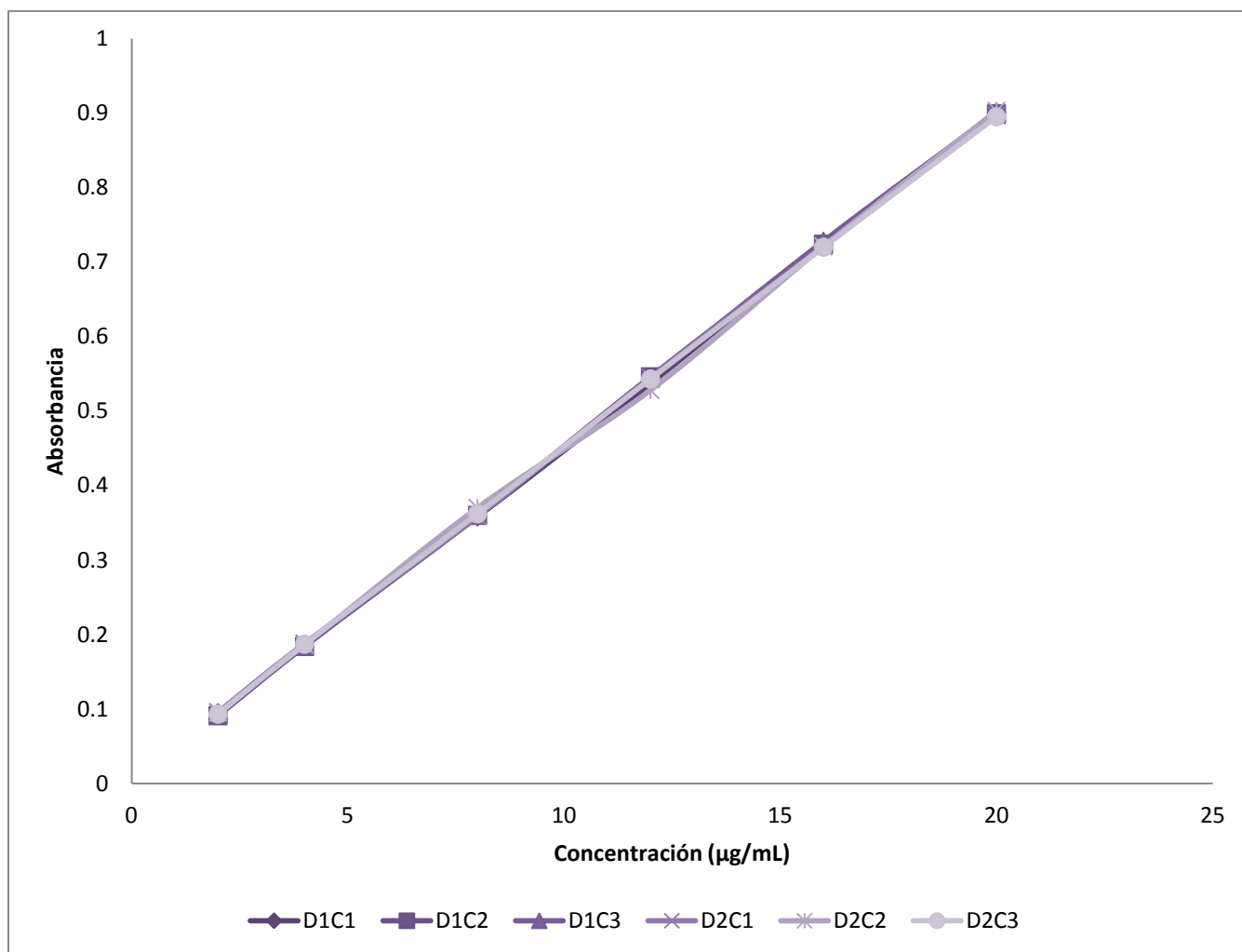
Linealidad del Método para el Producto C, pH 6.8						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.095	0.091	0.094	0.0933	0.0021	2.2304
4	0.185	0.184	0.185	0.1847	0.0006	0.3126
8	0.358	0.36	0.36	0.3593	0.0012	0.3213
12	0.537	0.546	0.544	0.5423	0.0047	0.8714
16	0.724	0.724	0.728	0.7253	0.0023	0.3184
20	0.901	0.899	0.901	0.9003	0.0012	0.1283
Pendiente =	0.0448	0.0450	0.0450			
Ordenada=	0.0034	0.0028	0.0038			
R²=	0.9999	0.9999	0.9999			
% ERR=	0.6554					

Linealidad del Método para el Producto C, pH 6.8						
Concentración (µg/mL)	Absorbancia λ= 222					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.096	0.095	0.093	0.0947	0.0015	1.6136
4	0.188	0.186	0.187	0.1870	0.0010	0.5348
8	0.359	0.37	0.362	0.3637	0.0057	1.5636
12	0.545	0.528	0.543	0.5387	0.0093	1.7249
16	0.722	0.721	0.72	0.7210	0.0010	0.1387
20	0.897	0.903	0.895	0.8983	0.0042	0.4635
Pendiente =	0.0446	0.0446	0.0445			
Ordenada=	0.0074	0.0059	0.0066			
R²=	0.9999	0.9995	1.0000			
% ERR=	0.9670					

ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto C

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto C, pH 6.8										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)						Promedio	DE	% CV	% DEA
	Día 1			Día 2						
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	2.0428	1.9622	2.0049	1.9883	1.9957	1.9397	1.9889	0.0356	1.7902	0.5535
4	4.0504	4.0309	4.0277	4.0531	4.0344	4.0512	4.0413	0.0115	0.2842	1.0317
8	7.9094	7.9458	7.9178	7.8908	8.1565	7.9822	7.9671	0.0981	1.2317	0.4115
12	11.9022	12.0832	12.0079	12.0652	11.6962	12.0480	11.9671	0.1476	1.2333	0.2741
16	16.0735	16.0426	16.0981	16.0376	16.0199	16.0239	16.0493	0.0305	0.1900	0.3079
20	20.0218	19.9353	19.9437	19.9651	20.0973	19.9550	19.9863	0.0623	0.3119	0.0683



ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto D

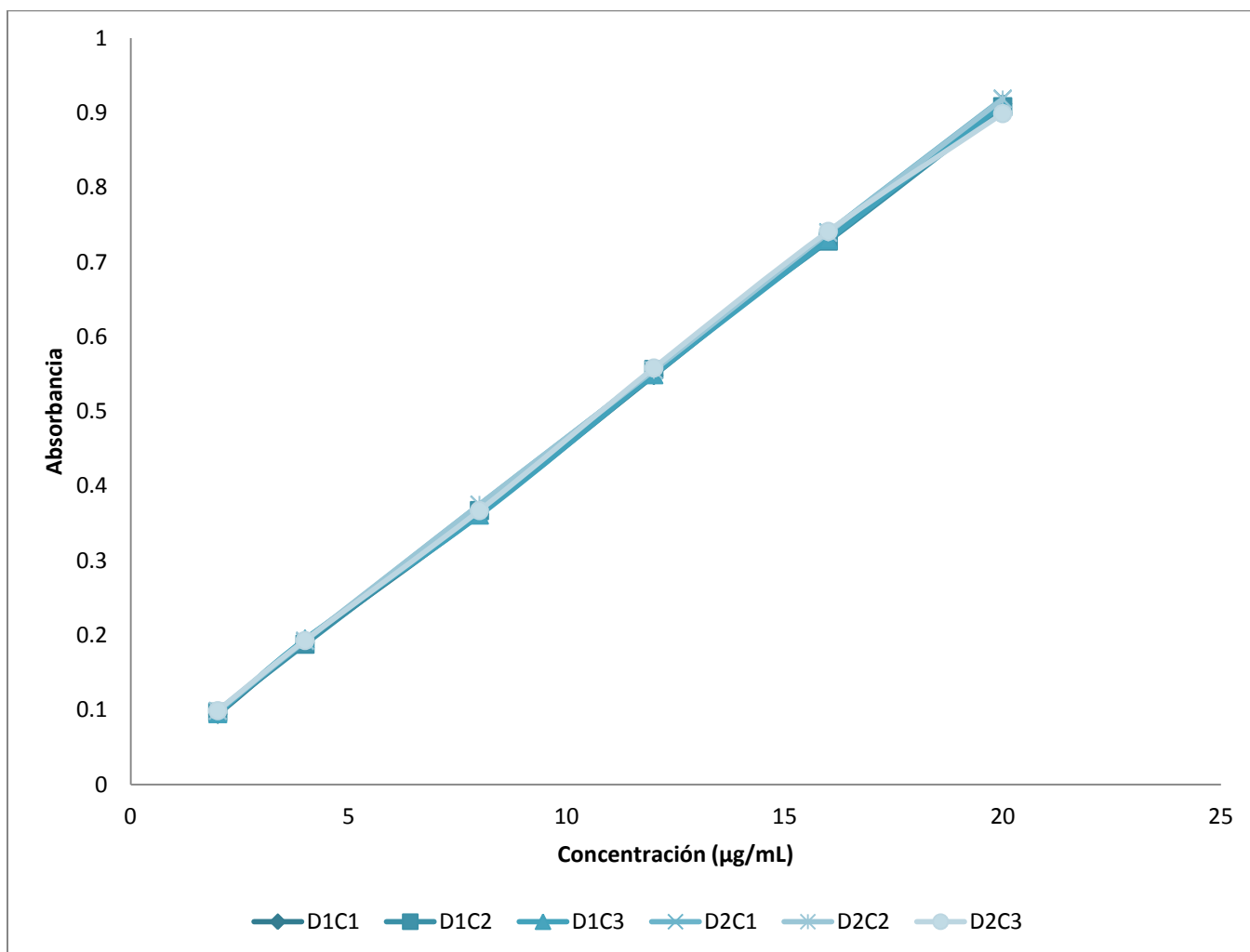
Linealidad del Método para el Producto D, pH 6.8						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.0940	0.0970	0.0950	0.0953	0.0015	1.6023
4	0.1900	0.1880	0.1950	0.1910	0.0036	1.8877
8	0.3620	0.3670	0.3610	0.3633	0.0032	0.8847
12	0.5480	0.5560	0.5490	0.5510	0.0044	0.7911
16	0.7340	0.7280	0.7300	0.7307	0.0031	0.4181
20	0.9120	0.9080	0.9110	0.9103	0.0021	0.2287
Pendiente =	0.0454	0.0451	0.0452			
Ordenada=	0.0038	0.0080	0.0068			
R²=	0.9999	0.9999	0.9998			
% ERR=	0.8322					

Linealidad del Método para el Producto D, pH 6.8						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.0980	0.0990	0.0990	0.0987	0.0006	0.5852
4	0.1920	0.1930	0.1930	0.1927	0.0006	0.2997
8	0.3750	0.3750	0.3670	0.3723	0.0046	1.2405
12	0.5550	0.5550	0.5580	0.5560	0.0017	0.3115
16	0.7400	0.7390	0.7410	0.7400	0.0010	0.1351
20	0.9190	0.9180	0.8988	0.9119	0.0114	1.2484
Pendiente =	0.0456	0.0455	0.0449			
Ordenada=	0.0087	0.0100	0.0127			
R²=	1.0000	1.0000	0.9994			
% ERR=	1.1353					

ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto D

Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto D, pH 6.8										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)						Promedio	DE	%CV	% DEA
	Día 1			Día 2						
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	1.9855	1.9739	1.9521	1.9585	1.9578	1.9247	1.9588	0.0207	1.0581	2.0618
4	4.0982	3.9917	4.1664	4.0203	4.0251	4.0206	4.0537	0.0657	1.6199	1.3425
8	7.8833	7.9608	7.8422	8.0340	8.0278	7.9001	7.9414	0.0792	0.9969	0.7331
12	11.9765	12.1516	12.0052	11.9820	11.9864	12.1586	12.0434	0.0871	0.7233	0.3615
16	16.0697	15.9654	16.0131	16.0396	16.0331	16.2388	16.0600	0.0942	0.5865	0.3747
20	19.9869	19.9567	20.0211	19.9656	19.9698	19.7571	19.9429	0.0938	0.4703	0.2857



ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto E

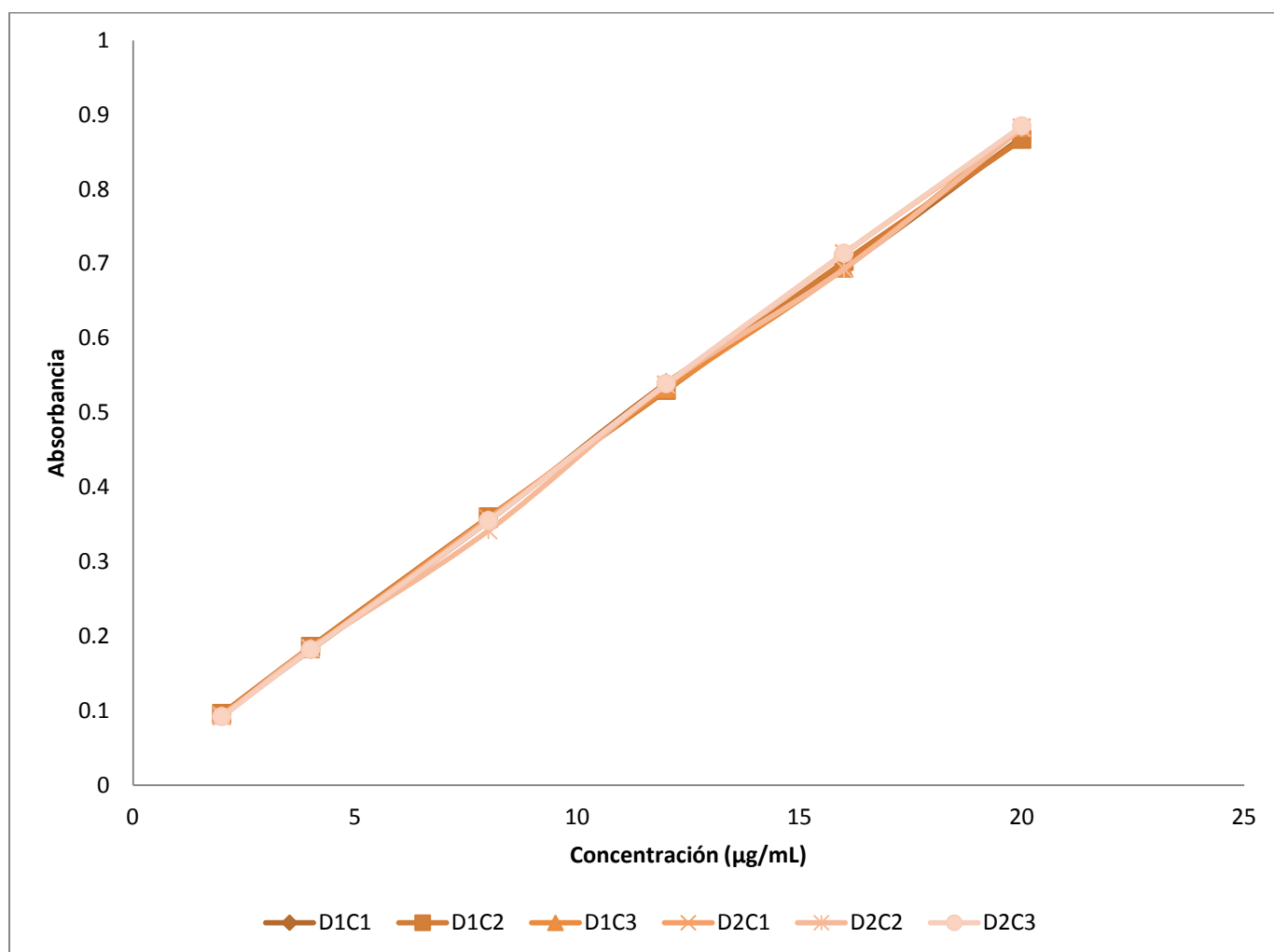
Linealidad del Método para el Producto E, pH 6.8						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.095	0.096	0.094	0.0950	0.0010	1.0526
4	0.182	0.186	0.183	0.1837	0.0021	1.1334
8	0.355	0.36	0.358	0.3577	0.0025	0.7036
12	0.54	0.53	0.532	0.5340	0.0053	0.9909
16	0.695	0.703	0.694	0.6973	0.0049	0.7074
20	0.87	0.867	0.883	0.8733	0.0085	0.9738
Pendiente =	0.0431	0.0429	0.0435			
Ordenada=	0.0113	0.0141	0.0082			
R²=	0.9996	0.9999	0.9997			
% ERR=	1.1304					

Linealidad del Método para el Producto E, pH 6.8						
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 222$					
	DÍA 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	% CV
2	0.094	0.092	0.092	0.0927	0.0012	1.2461
4	0.183	0.184	0.182	0.1830	0.0010	0.5464
8	0.358	0.342	0.355	0.3517	0.0085	2.4185
12	0.537	0.538	0.539	0.5380	0.0010	0.1859
16	0.714	0.693	0.714	0.7070	0.0121	1.7149
20	0.883	0.882	0.885	0.8833	0.0015	0.1729
Pendiente =	0.0440	0.0436	0.0442			
Ordenada=	0.0072	0.0042	0.0046			
R²=	0.9999	0.9992	0.9999			
% ERR=	1.3737					

ANEXO 7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A pH 6.8

Producto E

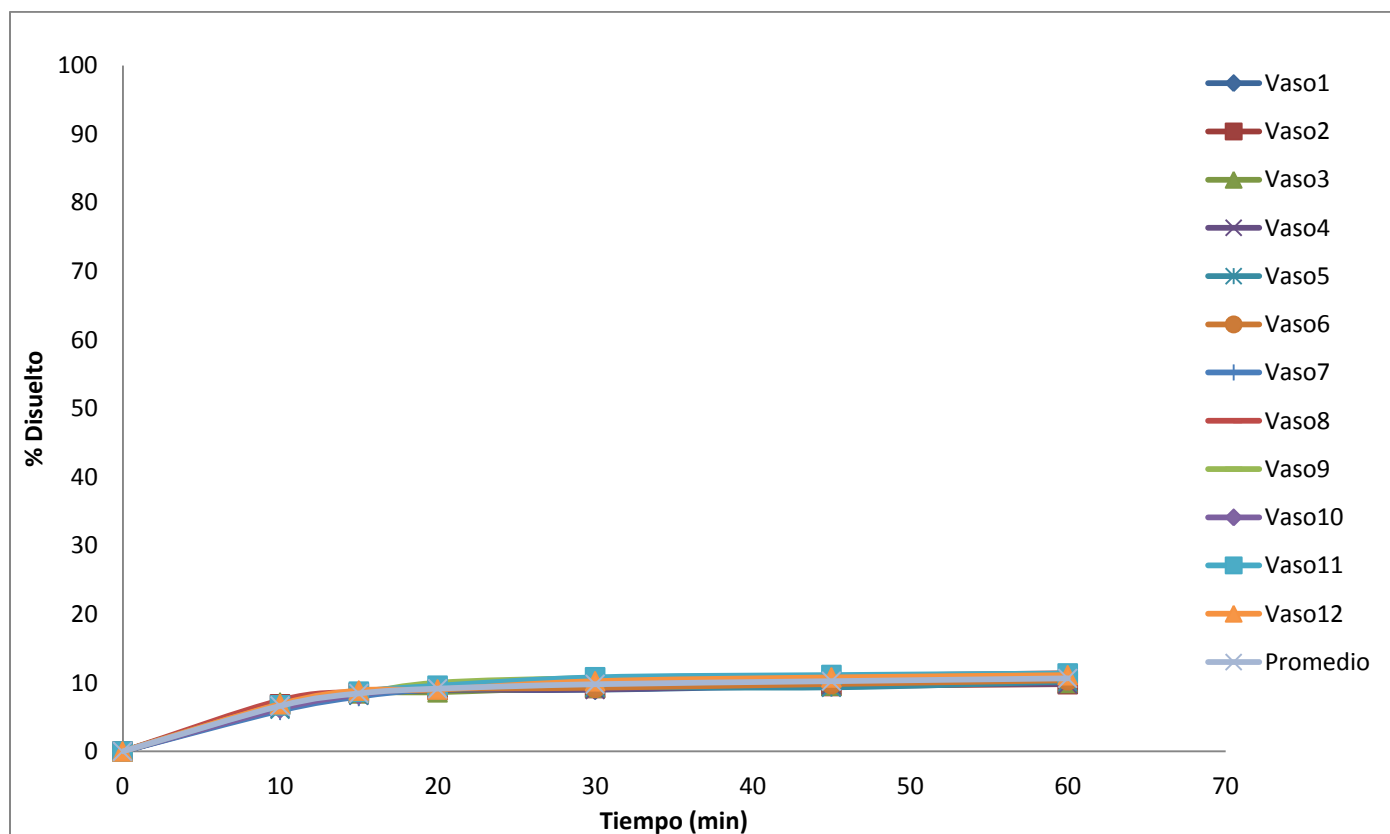
Repetibilidad, Reproducibilidad y Exactitud del Método para el Producto E, pH 6.8										
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)									% DEA
	Día 1			Día 2			Promedio	DE	% CV	
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
2	1.9440	1.9112	1.9748	1.9751	2.0119	1.9783	1.9659	0.0344	1.7492	1.7063
4	3.9649	4.0109	4.0222	3.9993	4.1200	4.0152	4.0221	0.0521	1.2942	0.5516
8	7.9834	8.0703	8.0482	7.9794	7.7403	7.9306	7.9587	0.1183	1.4866	0.5165
12	12.2807	12.0364	12.0511	12.0505	12.2313	12.0949	12.1241	0.1052	0.8674	1.0345
16	15.8811	16.0725	15.7779	16.0761	15.7829	16.0555	15.9410	0.1441	0.9041	0.3688
20	19.9460	19.8987	20.1259	19.9197	20.1136	19.9256	19.9882	0.1030	0.5154	0.0588



ANEXO 8. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 1.2

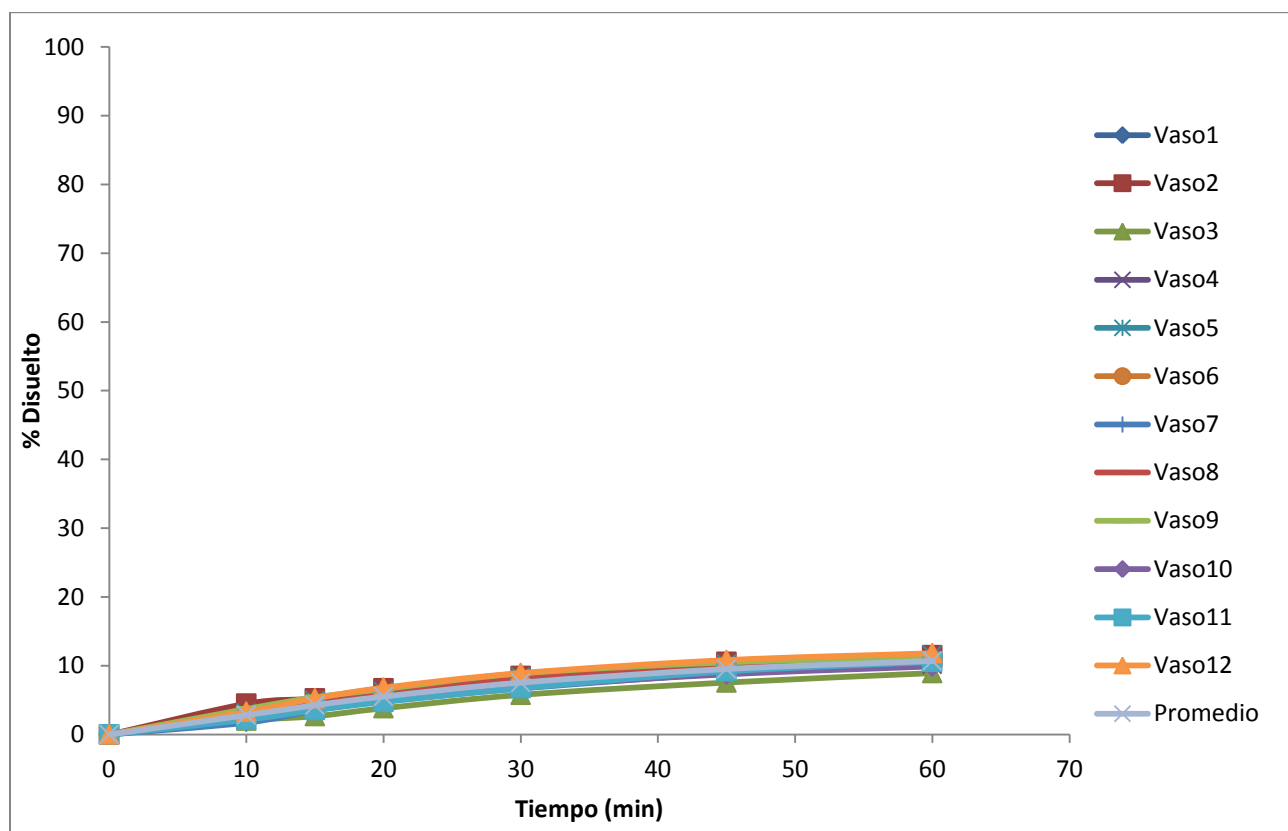
ANEXO 8. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 1.2

Perfiles de Disolución a pH 1.2 de Producto de Referencia							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	7	8	9	9	10	10
	Vaso2	7	9	9	9	10	10
	Vaso3	7	8	9	9	10	10
	Vaso4	6	8	9	9	10	10
	Vaso5	6	8	9	9	9	10
	Vaso6	7	9	9	9	10	10
	Vaso7	6	8	9	10	11	11
	Vaso8	7	9	9	10	11	11
	Vaso9	7	8	10	11	11	11
	Vaso10	6	8	9	10	11	11
	Vaso11	7	9	10	11	11	11
	Vaso12	7	9	9	10	11	11
Promedio	6.64	8.46	9.15	9.80	10.24	10.65	
DE	0.429	0.257	0.364	0.657	0.683	0.670	
% CV	6.5	3.0	4.0	6.7	6.7	6.3	



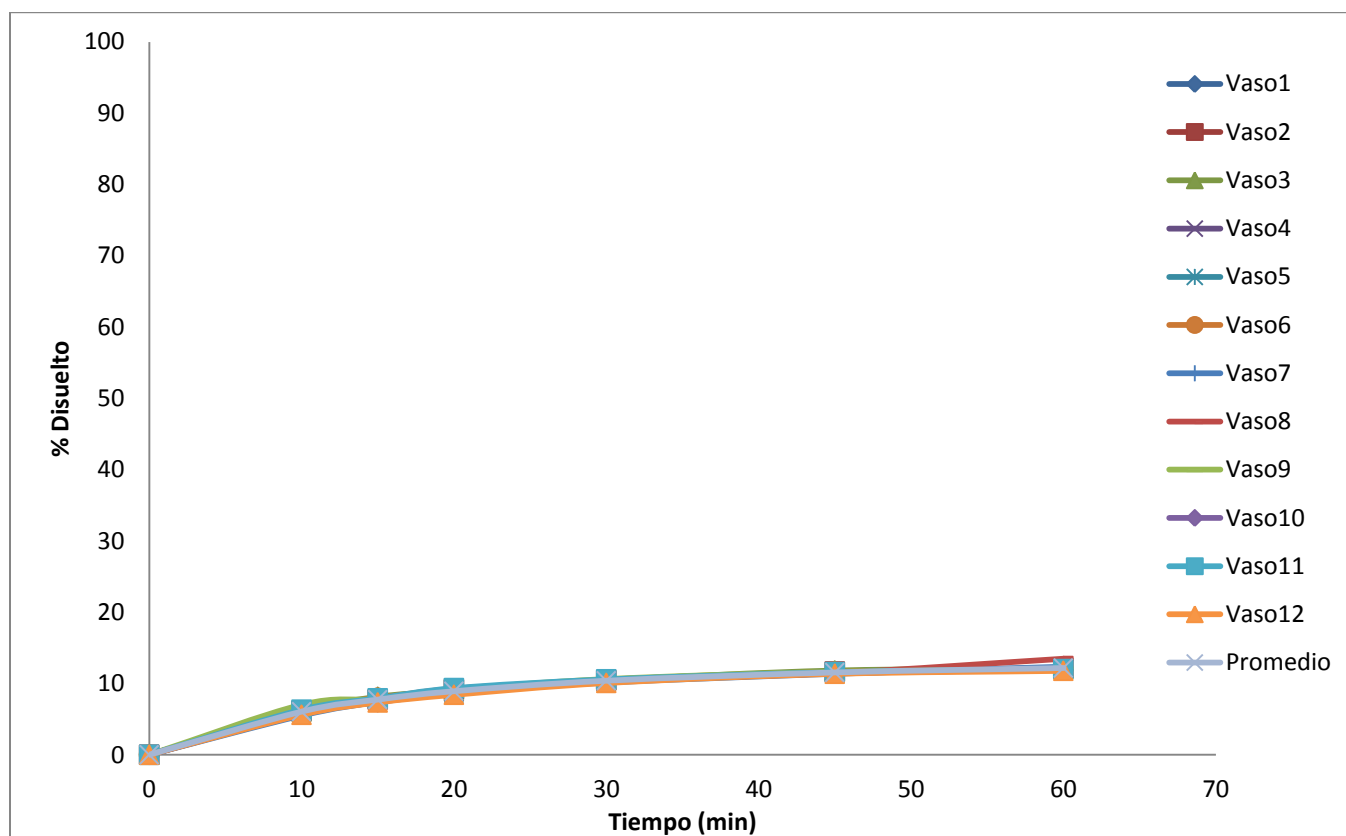
ANEXO 8. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 1.2

Perfiles de Disolución a pH 1.2 de Producto A							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	3	4	5	8	10	11
	Vaso2	4	5	7	8	11	12
	Vaso3	2	3	4	6	8	9
	Vaso4	3	4	5	7	9	10
	Vaso5	3	5	6	8	10	12
	Vaso6	2	4	5	7	9	10
	Vaso7	2	4	5	7	9	10
	Vaso8	3	5	6	8	10	11
	Vaso9	4	5	7	9	10	11
	Vaso10	3	4	5	7	9	10
	Vaso11	2	4	5	7	9	11
	Vaso12	3	5	7	9	11	12
Promedio	2.82	4.26	5.52	7.55	9.53	10.70	
DE	0.770	0.845	0.937	1.014	0.956	0.867	
% CV	27.3	19.8	17.0	13.4	10.0	8.1	



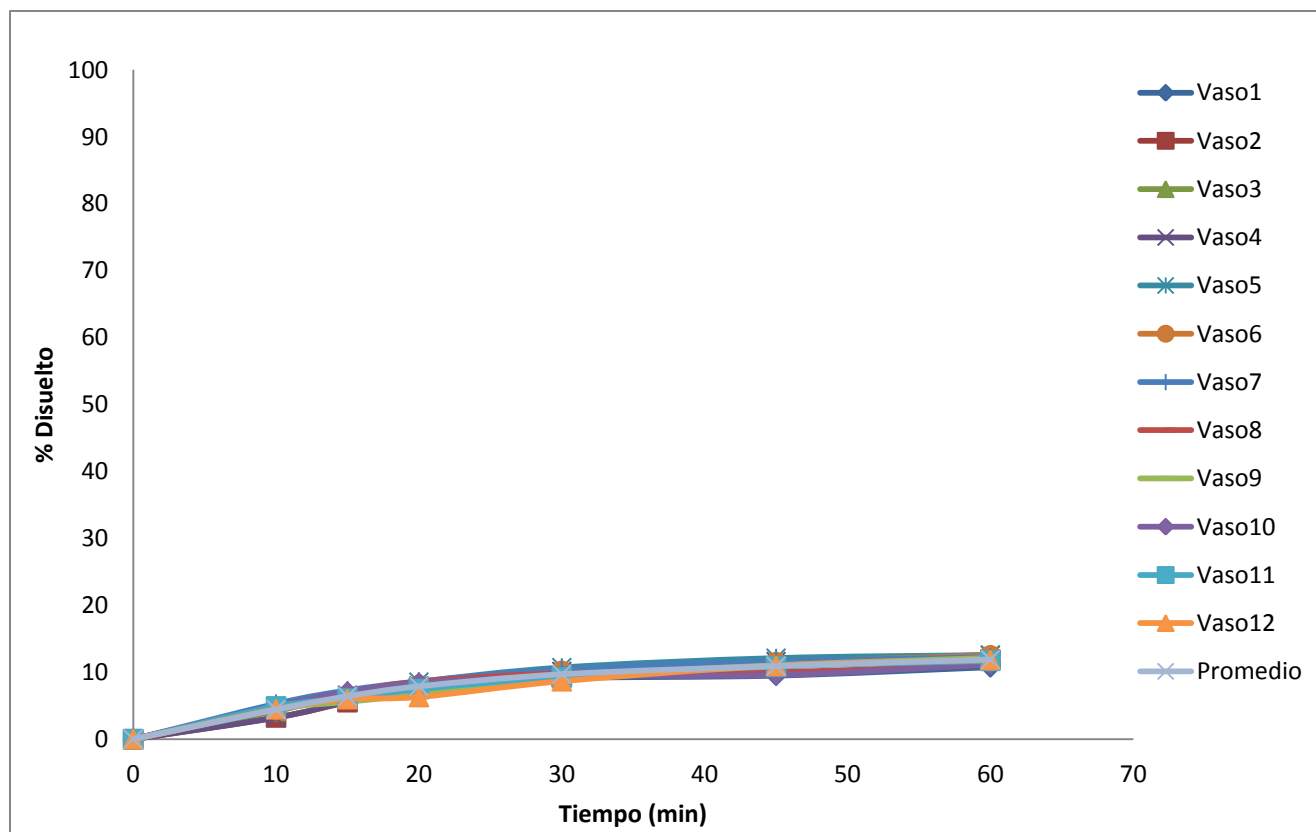
ANEXO 8. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 1.2

Perfiles de Disolución a pH 1.2 de Producto B							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	6	8	9	11	12	12
	Vaso2	6	8	9	10	12	12
	Vaso3	6	8	9	10	12	12
	Vaso4	6	8	9	10	11	12
	Vaso5	6	8	9	10	12	12
	Vaso6	6	8	9	10	12	12
	Vaso7	5	7	9	10	11	12
	Vaso8	6	8	9	10	11	13
	Vaso9	7	8	9	11	12	12
	Vaso10	6	7	9	10	11	12
	Vaso11	6	8	9	11	12	12
	Vaso12	6	7	8	10	11	12
Promedio	6.05	7.73	8.91	10.38	11.54	12.17	
DE	0.404	0.254	0.289	0.175	0.134	0.440	
% CV	6.7	3.3	3.3	1.7	1.2	3.6	



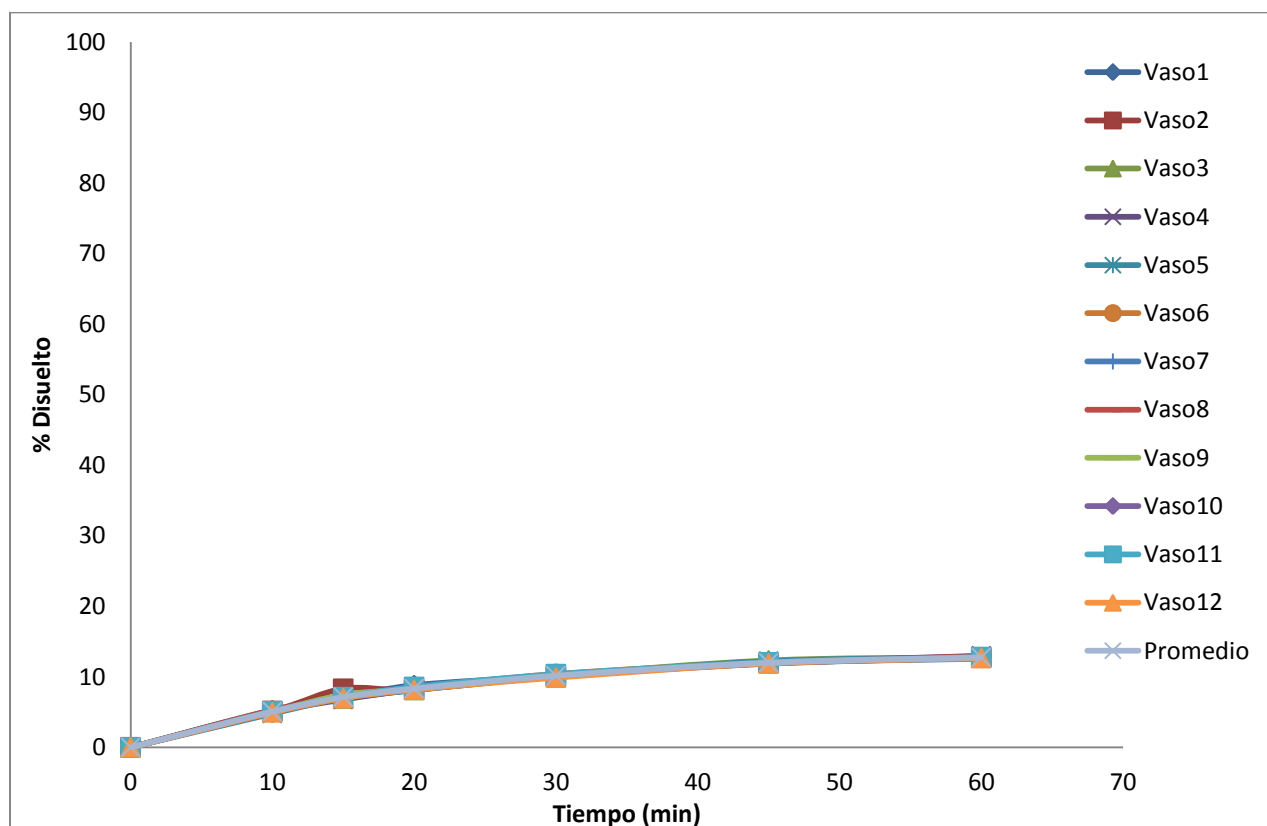
ANEXO 8. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 1.2

Perfiles de Disolución a pH 1.2 de Producto C							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	5	7	8	9	9	11
	Vaso2	3	6	8	9	11	12
	Vaso3	4	7	8	10	11	12
	Vaso4	3	6	8	10	12	13
	Vaso5	4	7	9	11	12	13
	Vaso6	4	6	8	10	12	13
	Vaso7	5	7	9	10	12	12
	Vaso8	5	7	9	10	10	11
	Vaso9	4	6	7	9	11	12
	Vaso10	5	7	8	9	10	11
	Vaso11	5	6	7	9	11	12
	Vaso12	4	6	6	9	11	12
Promedio	4.44	6.41	7.89	9.70	10.92	11.89	
DE	0.645	0.635	0.744	0.619	0.835	0.612	
% CV	14.5	9.9	9.4	6.4	7.6	5.1	



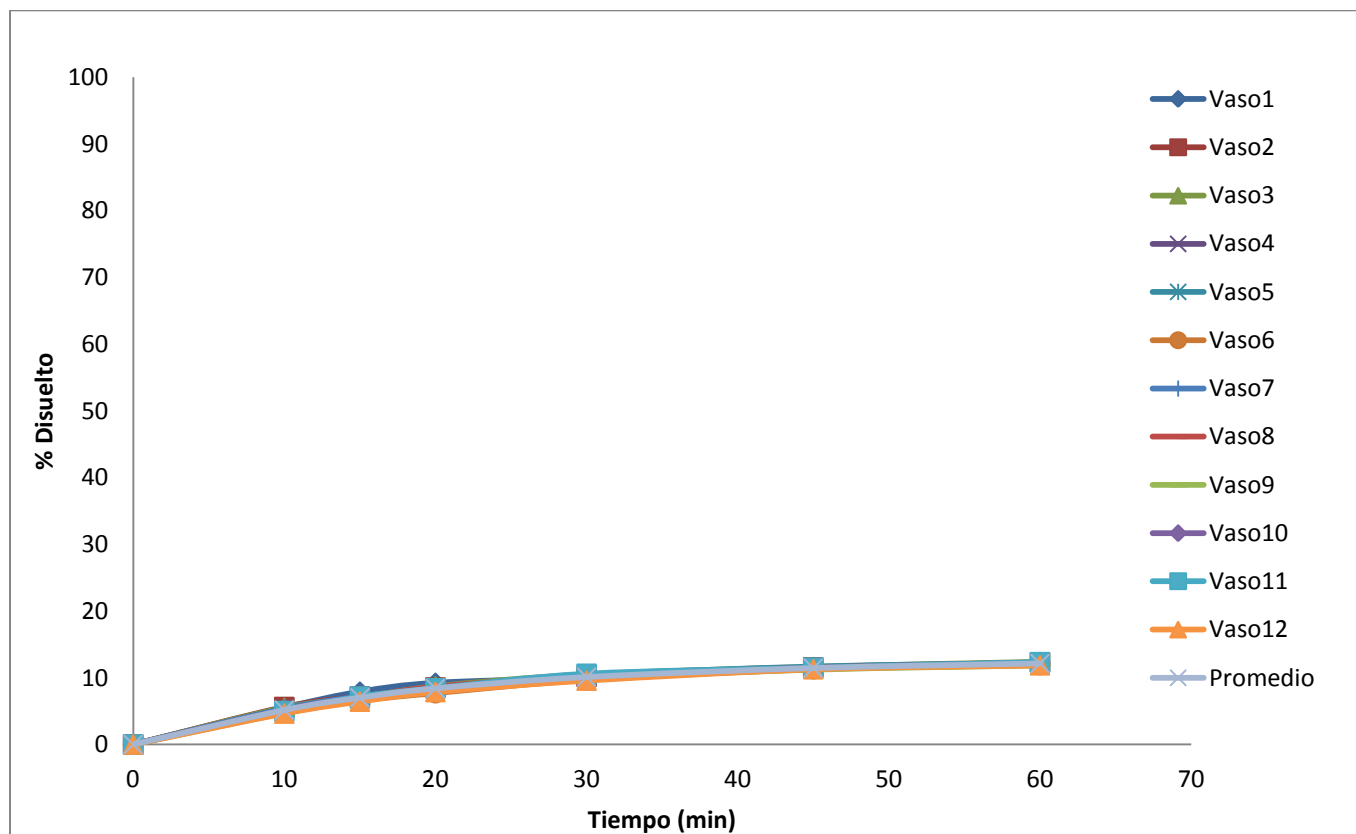
ANEXO 8. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 1.2

Perfiles de Disolución a pH 1.2 de Producto D							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	5	7	9	10	12	13
	Vaso2	5	8	8	10	12	13
	Vaso3	5	7	8	10	12	13
	Vaso4	5	7	8	10	12	13
	Vaso5	5	7	8	10	12	13
	Vaso6	5	7	8	10	12	13
	Vaso7	5	7	9	10	12	13
	Vaso8	5	7	8	10	12	13
	Vaso9	5	7	8	10	12	13
	Vaso10	5	7	8	10	12	13
	Vaso11	5	7	9	10	12	13
	Vaso12	5	7	8	10	12	13
Promedio	5.08	7.13	8.33	10.15	11.99	12.75	
DE	0.147	0.396	0.210	0.142	0.137	0.110	
% CV	2.9	5.6	2.5	1.4	1.1	0.9	



ANEXO 8. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 1.2

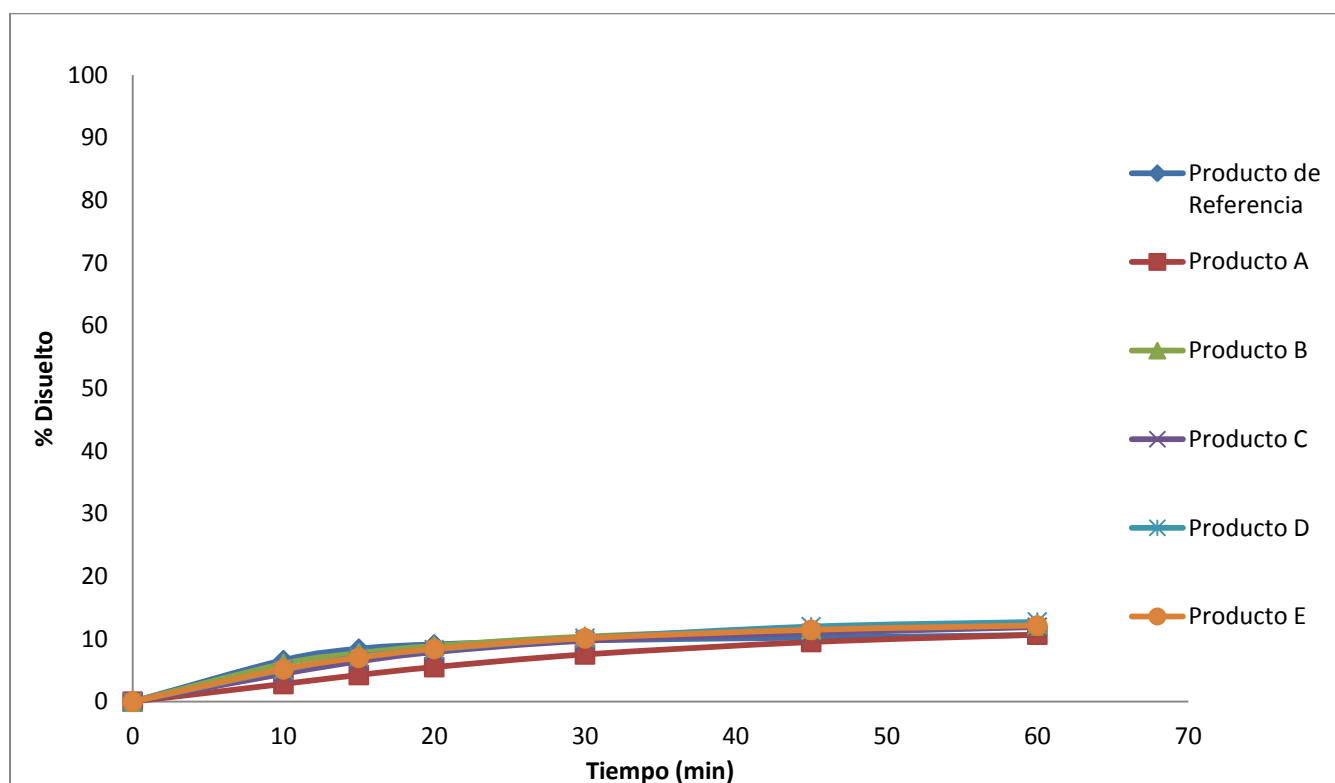
Perfiles de Disolución a pH 1.2 de Producto E							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	6	8	9	10	12	12
	Vaso2	6	7	9	10	12	12
	Vaso3	6	7	9	10	12	12
	Vaso4	5	7	8	10	11	12
	Vaso5	5	7	8	10	12	12
	Vaso6	5	7	8	10	11	12
	Vaso7	5	7	8	10	11	12
	Vaso8	5	7	9	10	12	12
	Vaso9	5	7	8	10	11	12
	Vaso10	5	7	8	10	11	12
	Vaso11	5	7	8	11	11	12
	Vaso12	5	6	8	10	11	12
Promedio	5.16	7.01	8.41	10.10	11.45	12.15	
DE	0.325	0.394	0.395	0.303	0.147	0.188	
% CV	6.3	5.6	4.7	3.0	1.3	1.5	



ANEXO 8. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 1.2

Perfiles de Disolución de Productos en pH 1.2						
Tiempo (min)	% Disuelto					
	Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
0	0	0	0	0	0	0
10	6.64	2.82	6.05	4.44	5.08	5.16
15	8.46	4.26	7.73	6.41	7.13	7.01
20	9.15	5.52	8.91	7.89	8.33	8.41
30	9.80	7.55	10.38	9.70	10.15	10.10
45	10.24	9.53	11.54	10.92	11.99	11.45
60	10.65	10.70	12.17	11.89	12.75	12.15
Calculo f2			93.148		87.787	90.314

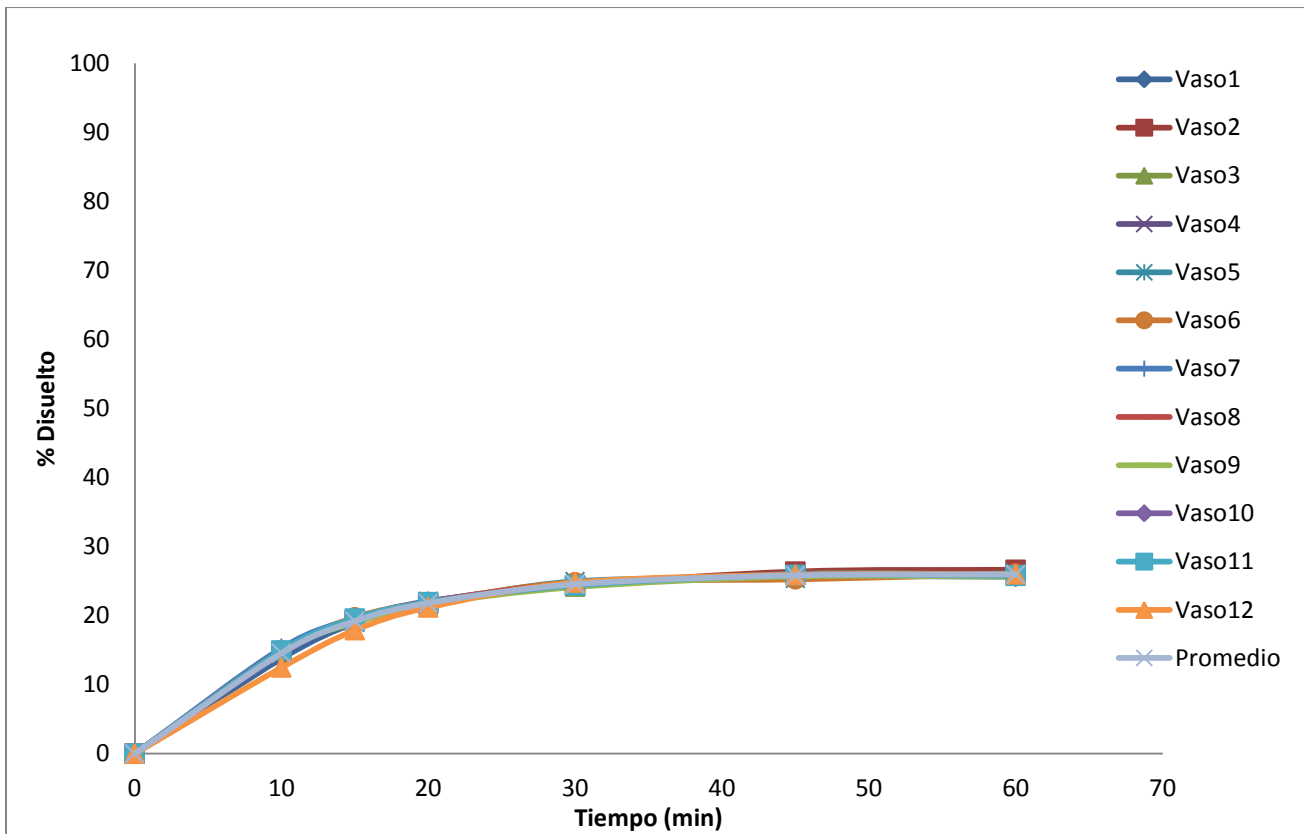
*No Aplica prueba f2 porque las unidades de dosificación no cumplen con coeficientes de variación.



ANEXO 9. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 4.5

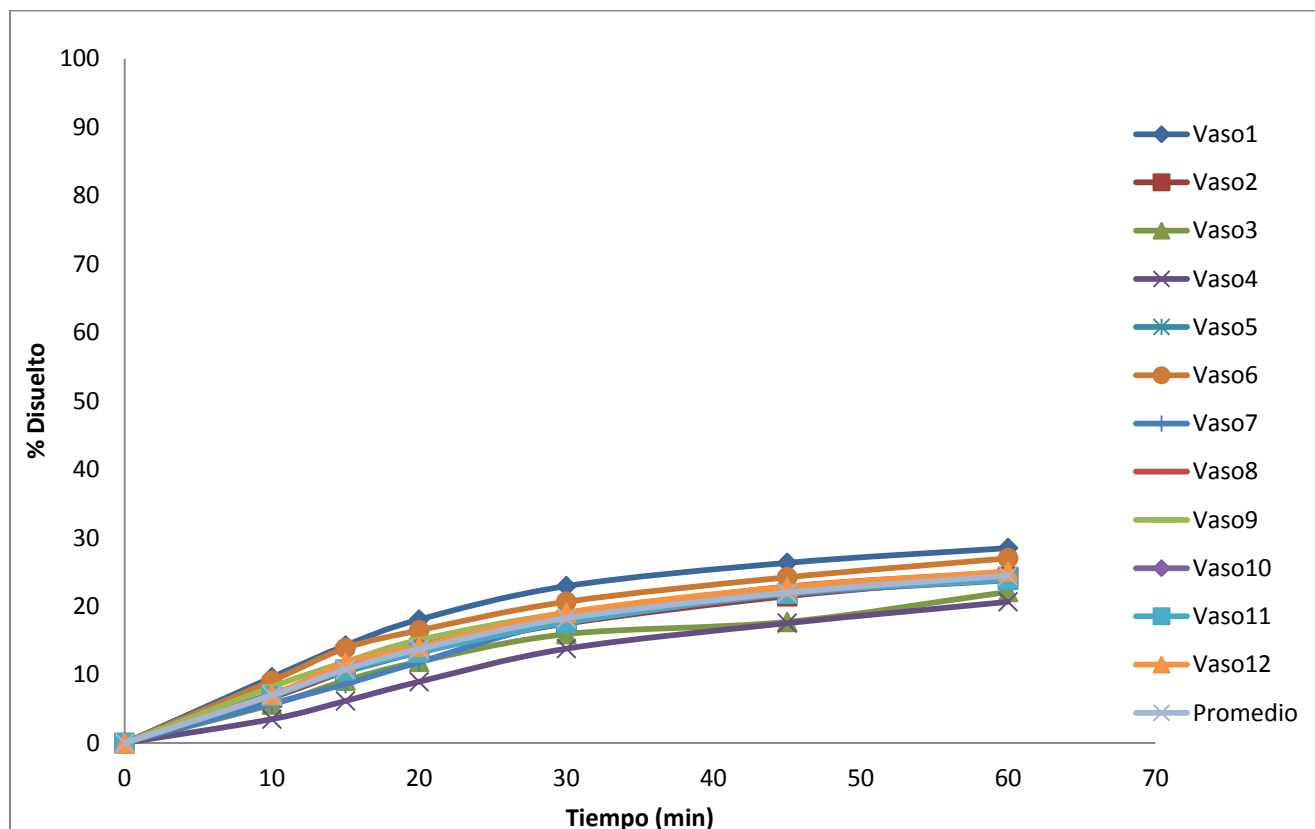
ANEXO 9. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 4.5

Perfiles de Disolución a pH 4.5 de Producto de Referencia							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	14	19	22	25	26	26
	Vaso2	15	19	22	24	26	27
	Vaso3	15	19	22	24	26	26
	Vaso4	15	20	22	24	26	26
	Vaso5	15	19	22	25	25	26
	Vaso6	15	20	22	25	25	26
	Vaso7	15	20	22	25	26	26
	Vaso8	15	19	22	25	26	26
	Vaso9	15	19	22	24	26	26
	Vaso10	14	19	22	24	26	26
	Vaso11	15	20	22	24	26	26
	Vaso12	12	18	21	25	26	26
Promedio	14.56	19.19	21.80	24.53	25.81	25.95	
DE	0.750	0.478	0.246	0.256	0.294	0.274	
% CV	5.2	2.5	1.1	1.0	1.1	1.1	



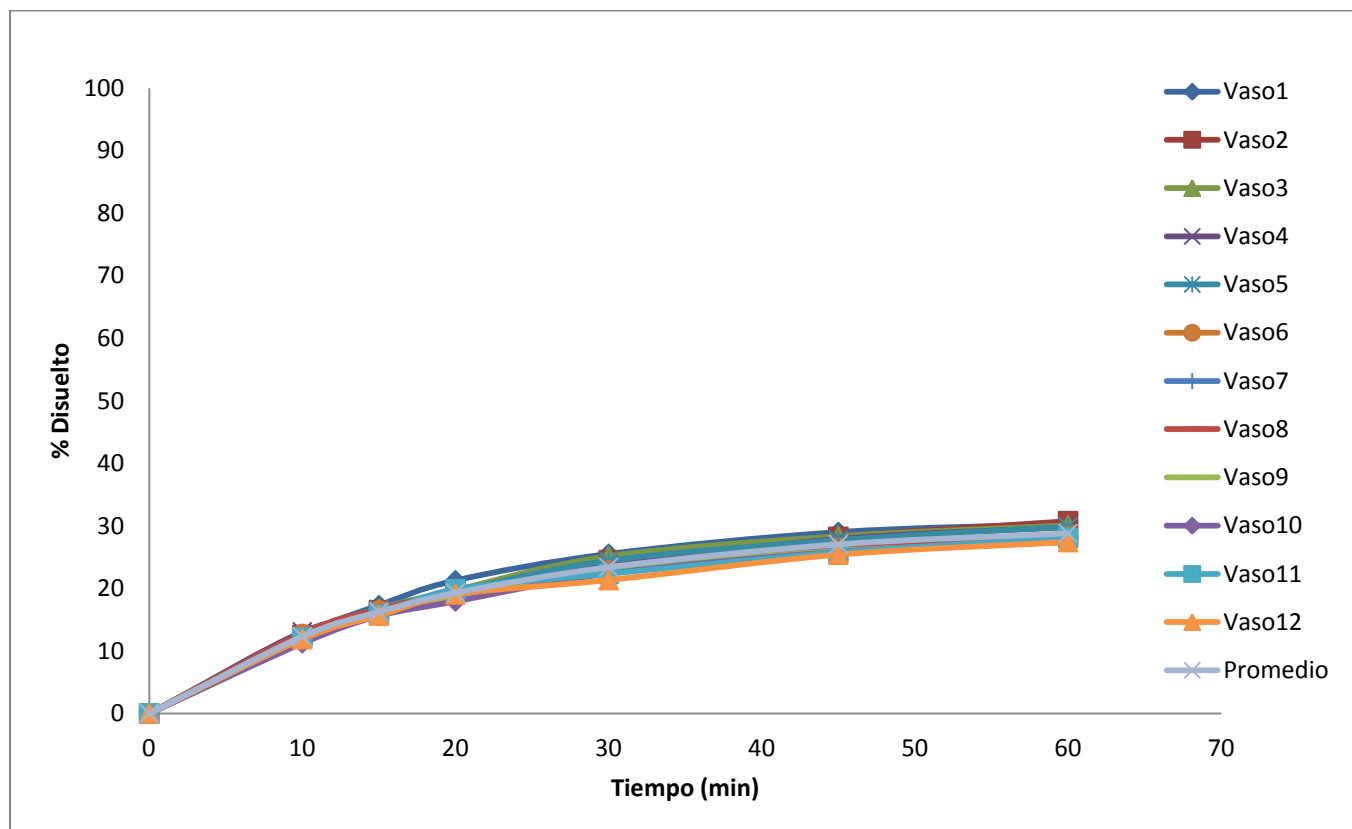
ANEXO 9. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 4.5

Perfiles de Disolución a pH 4.5 de Producto A							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	10	14	18	23	26	28
	Vaso2	7	10	13	17	21	24
	Vaso3	6	9	12	16	18	22
	Vaso4	3	6	9	14	18	21
	Vaso5	7	10	13	18	22	24
	Vaso6	9	14	16	21	24	27
	Vaso7	6	9	12	18	22	25
	Vaso8	7	11	14	19	23	25
	Vaso9	8	12	15	19	23	25
	Vaso10	7	11	14	18	22	24
	Vaso11	7	11	13	18	22	24
	Vaso12	7	12	14	19	23	25
Promedio	6.96	10.76	13.714	18.23	21.96	24.45	
DE	1.612	2.192	2.314	2.258	2.427	2.018	
% CV	23.2	20.4	16.9	12.4	11.1	8.3	



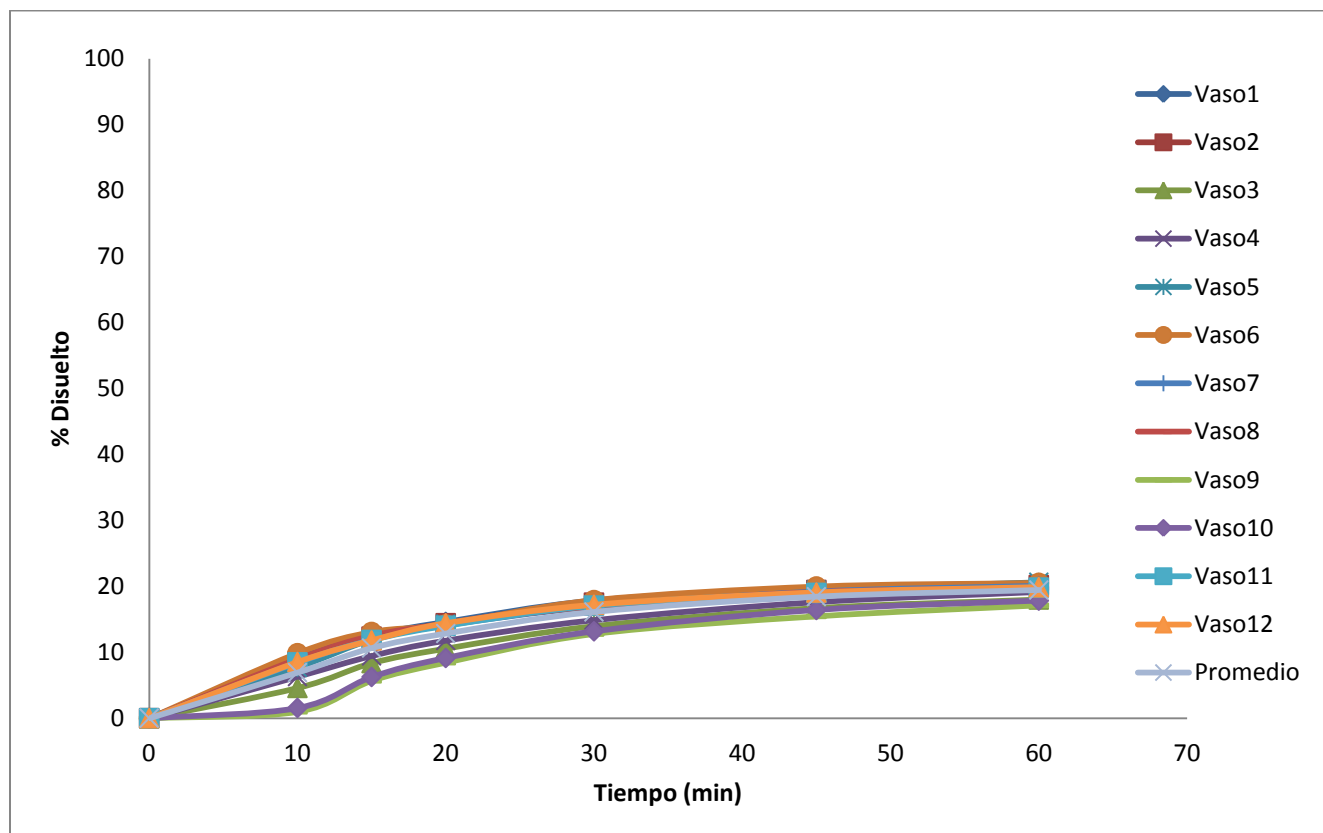
ANEXO 9. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 4.5

Perfiles de Disolución a pH 4.5 de Producto B							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	13	17	21	26	29	30
	Vaso2	13	16	20	25	28	31
	Vaso3	13	17	20	25	28	30
	Vaso4	13	16	20	24	28	30
	Vaso5	12	17	19	24	28	30
	Vaso6	13	16	19	23	27	28
	Vaso7	12	16	19	22	27	28
	Vaso8	13	17	19	23	27	28
	Vaso9	12	16	18	23	26	27
	Vaso10	11	16	18	22	26	28
	Vaso11	12	16	20	22	26	28
	Vaso12	12	16	19	21	25	27
Promedio	12.31	16.25	19.28	23.39	27.03	28.79	
DE	0.530	0.549	0.876	1.288	1.194	1.268	
% CV	4.3	3.4	4.5	5.5	4.4	4.4	



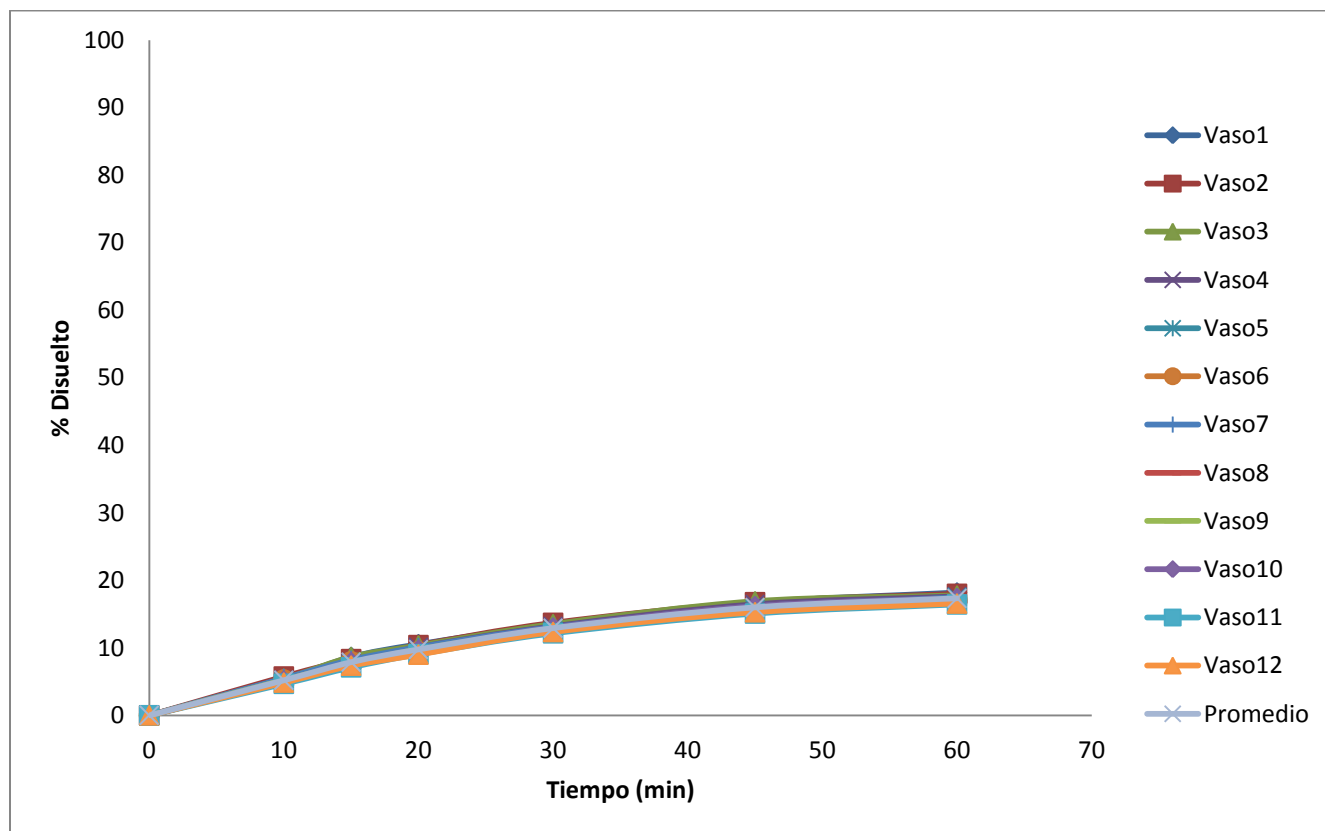
ANEXO 9. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 4.5

Perfiles de Disolución a pH 4.5 de Producto C							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	9	13	15	18	20	20
	Vaso2	9	12	14	18	19	20
	Vaso3	5	8	11	14	17	18
	Vaso4	6	9	12	15	18	19
	Vaso5	8	12	14	17	19	21
	Vaso6	10	13	14	18	20	21
	Vaso7	8	12	14	17	19	20
	Vaso8	9	12	14	17	19	20
	Vaso9	1	6	8	13	15	17
	Vaso10	2	6	9	13	16	18
	Vaso11	8	12	14	17	19	20
	Vaso12	9	12	14	17	19	20
Promedio	6.93	10.64	12.84	16.12	18.43	19.44	
DE	2.989	2.571	2.263	1.876	1.496	1.168	
% CV	43.2	24.2	17.6	11.6	8.1	6.0	



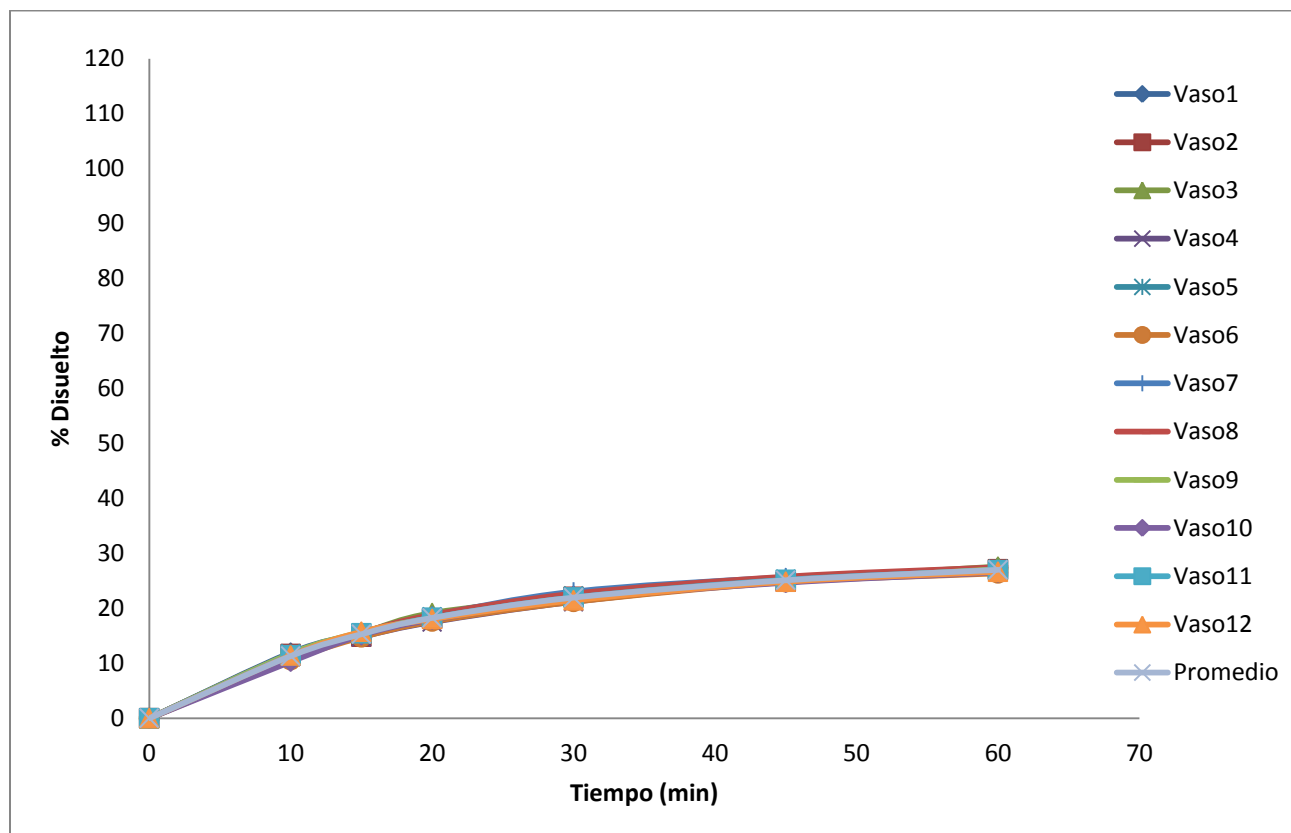
ANEXO 9. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 4.5

Perfiles de Disolución a pH 4.5 de Producto D							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	5	9	11	13	17	18
	Vaso2	6	8	10	14	17	18
	Vaso3	5	9	10	14	17	18
	Vaso4	5	8	10	13	16	18
	Vaso5	5	7	9	12	16	17
	Vaso6	5	8	10	13	15	17
	Vaso7	5	8	10	13	16	17
	Vaso8	5	7	9	13	15	17
	Vaso9	5	8	10	13	16	17
	Vaso10	5	8	10	13	16	17
	Vaso11	5	7	9	12	15	16
	Vaso12	5	7	9	12	15	17
Promedio	5.20	7.87	9.75	12.91	15.98	17.31	
DE	0.298	0.493	0.527	0.487	0.615	0.536	
% CV	5.7	6.3	5.4	3.8	3.9	3.1	



ANEXO 9. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 4.5

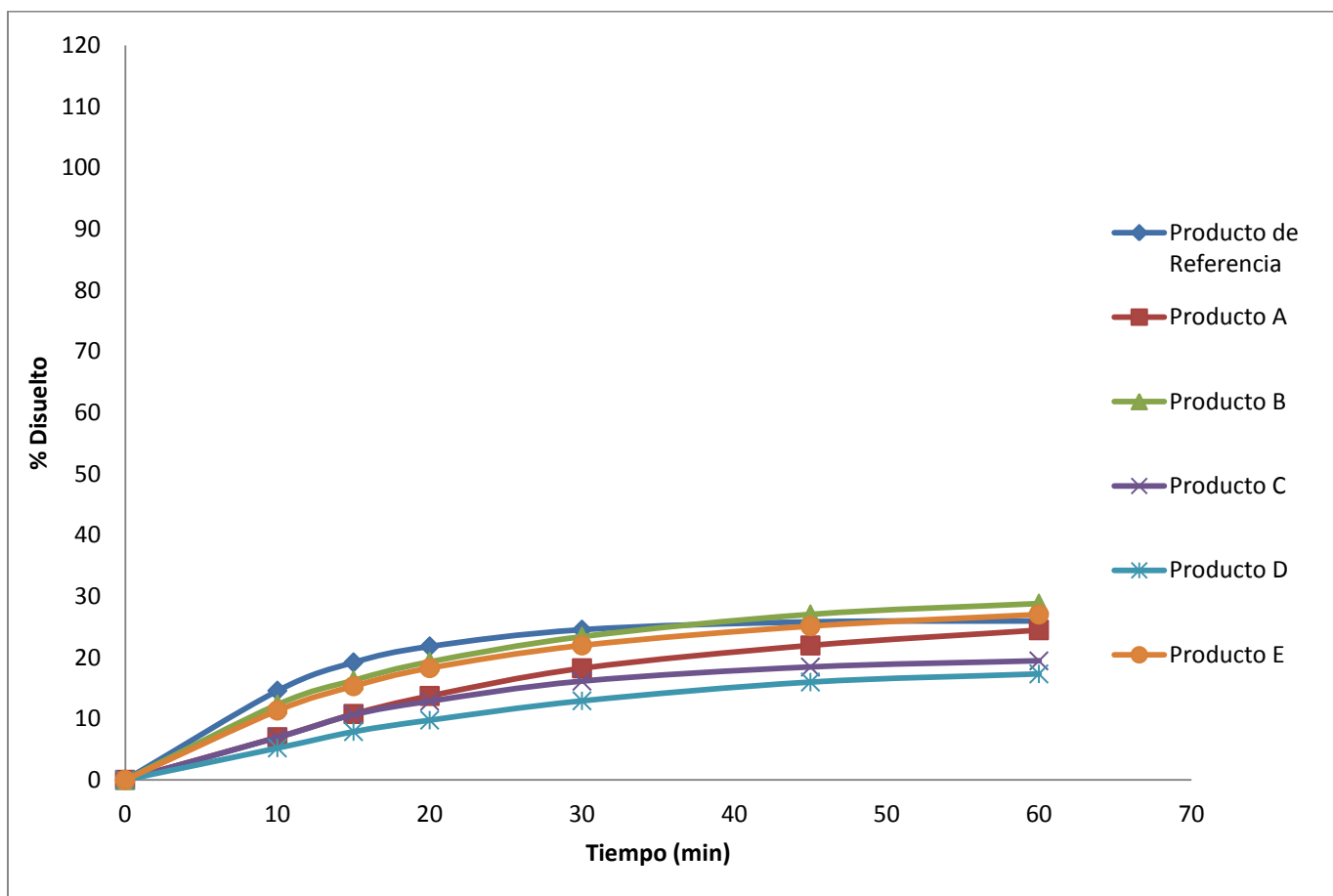
Perfiles de Disolución a pH 4.5 de Producto E							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	12	15	18	22	25	27
	Vaso2	12	15	18	22	25	27
	Vaso3	11	15	19	22	25	28
	Vaso4	11	15	17	21	25	27
	Vaso5	12	15	18	22	25	27
	Vaso6	11	15	18	21	25	26
	Vaso7	11	16	19	23	26	27
	Vaso8	11	16	19	23	26	27
	Vaso9	12	16	18	22	25	27
	Vaso10	10	15	18	22	25	27
	Vaso11	11	15	18	22	25	27
	Vaso12	11	16	18	21	25	27
Promedio	11.33	15.30	18.26	21.96	25.11	27.01	
DE	0.491	0.348	0.470	0.557	0.343	0.366	
% CV	4.3	2.3	2.6	2.5	1.4	1.4	



ANEXO 9. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 4.5

Perfiles de Disolución de Productos en pH 4.5						
Tiempo (min)	% Disuelto					
	Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	14.56	6.96	12.31	6.93	5.20	11.33
15	19.19	10.76	16.25	10.64	7.87	15.30
20	21.80	13.70	19.28	12.84	9.75	18.26
30	24.53	18.23	23.39	16.12	12.91	21.96
45	25.81	21.96	27.03	18.43	15.98	25.11
60	25.95	24.45	28.79	19.44	17.31	27.01
Calculo f2			80.269		48.752	76.480

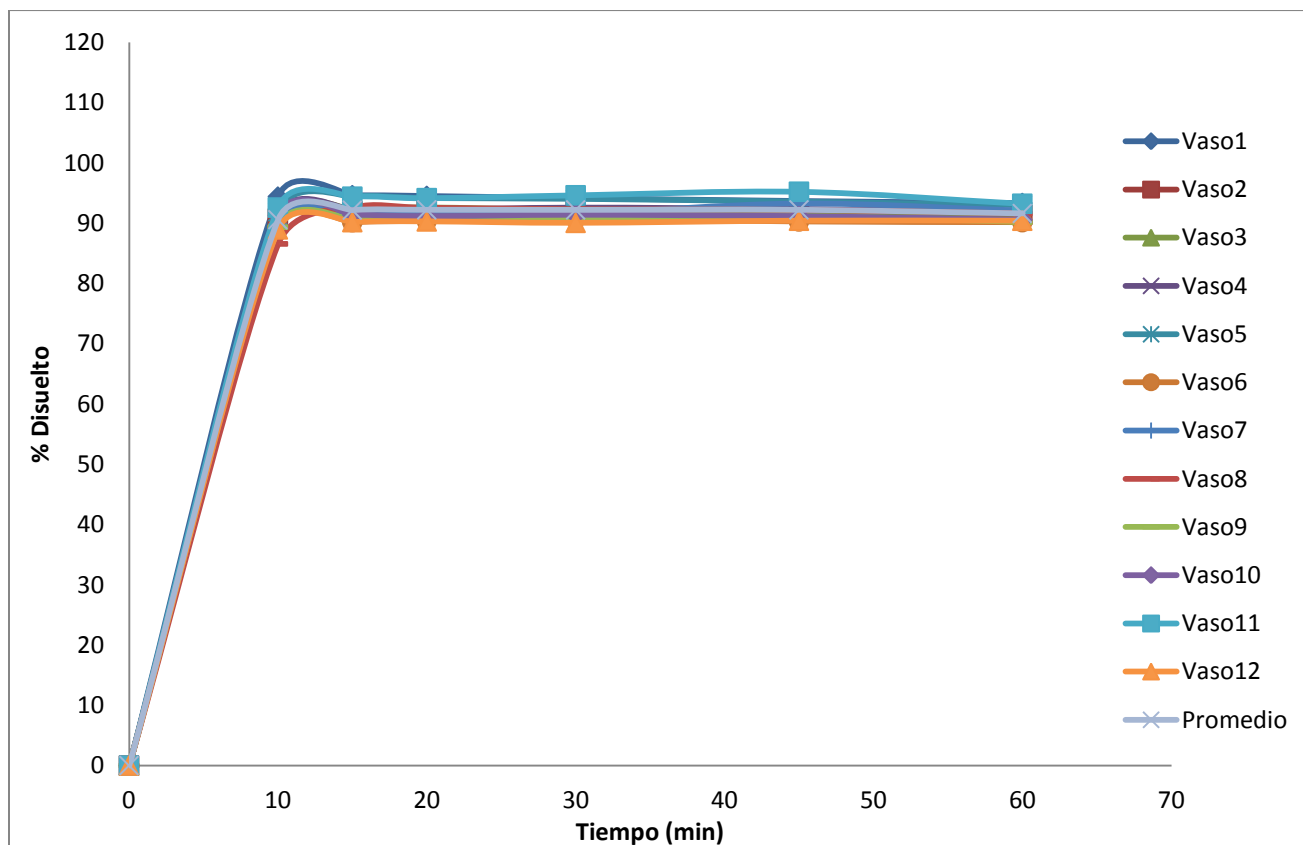
*No aplica Prueba f2 porque la unidades de dosificación no cumple con coeficientes de variación.



ANEXO 10. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 6.8

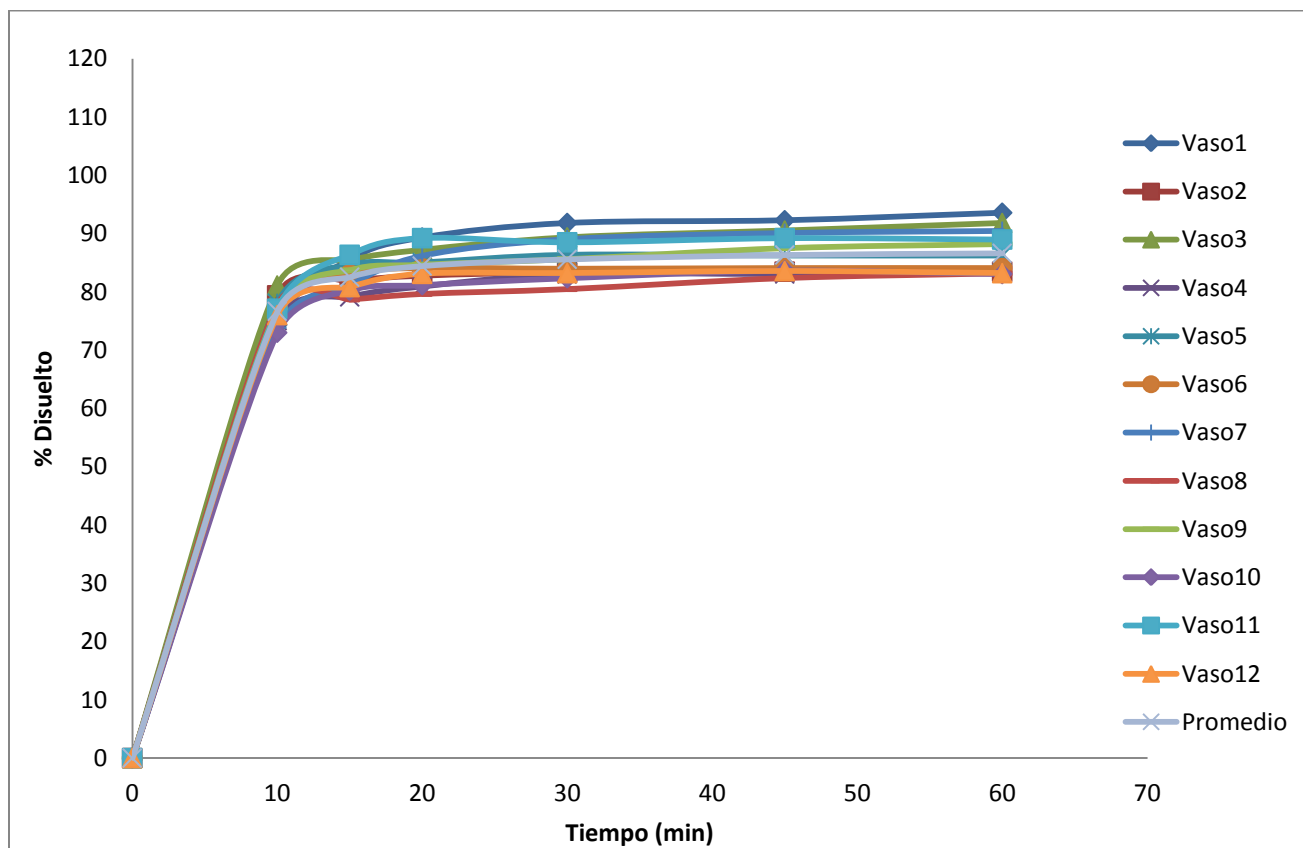
ANEXO 10. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 6.8

Perfiles de Disolución a pH 6.8 de Producto de Referencia							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	94	95	95	94	94	93
	Vaso2	91	92	92	92	92	91
	Vaso3	91	92	93	92	92	92
	Vaso4	91	92	92	93	92	92
	Vaso5	92	94	94	94	94	93
	Vaso6	89	90	90	91	90	90
	Vaso7	90	91	92	92	93	92
	Vaso8	87	93	93	92	92	92
	Vaso9	89	91	91	91	91	90
	Vaso10	91	91	91	91	91	91
	Vaso11	93	94	94	95	95	93
	Vaso12	89	90	90	90	90	90
Promedio	90.58	92.16	92.21	92.20	92.21	91.61	
DE	2.002	1.596	1.471	1.467	1.479	1.145	
% CV	2.2	1.7	1.6	1.6	1.6	1.2	



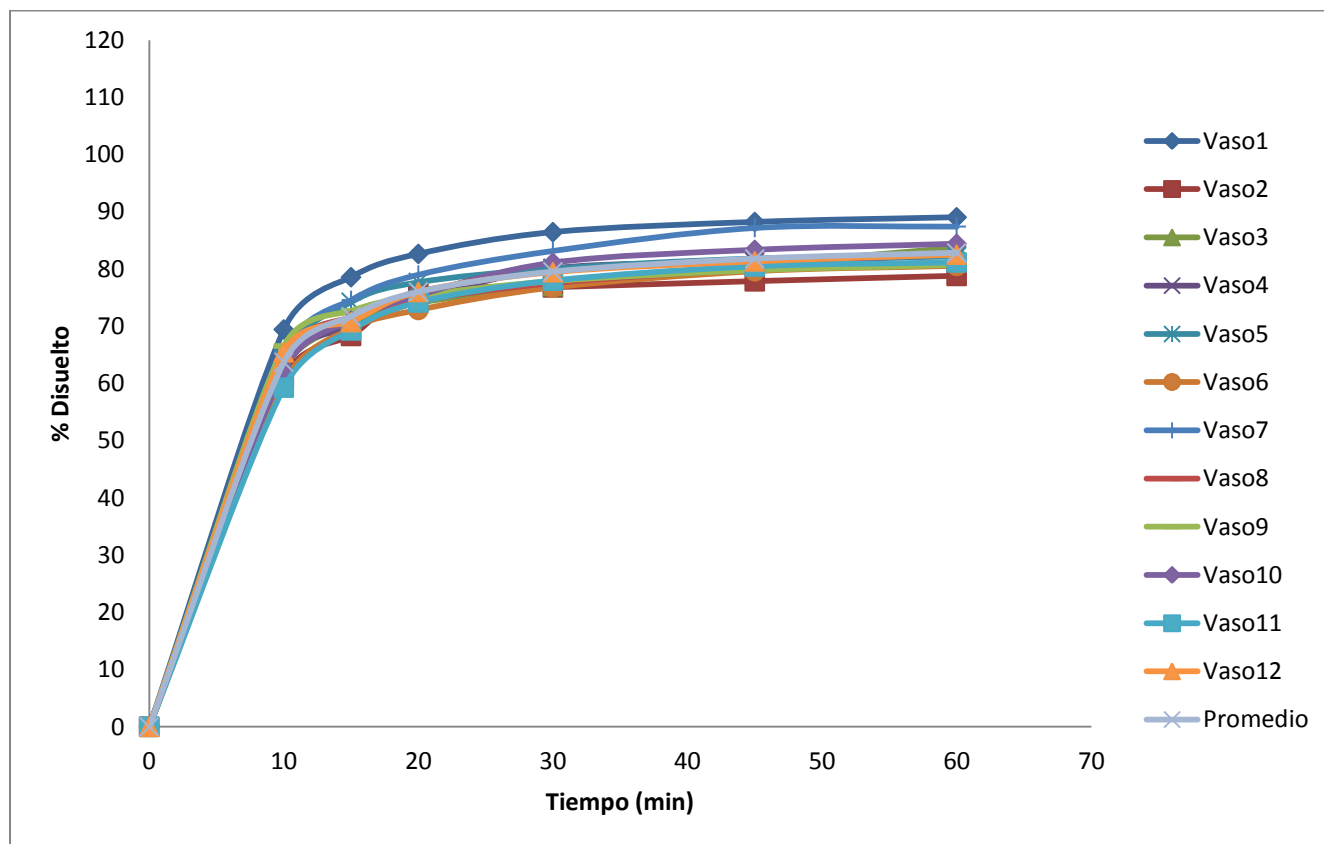
ANEXO 10. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 6.8

Perfiles de Disolución a pH 6.8 de Producto A							
Tiempo (min)	10	15	20	30	45	60	
%Disuelto	Vaso1	74	85	89	92	92	94
	Vaso2	79	82	83	83	83	83
	Vaso3	81	85	87	89	91	92
	Vaso4	75	79	81	83	83	83
	Vaso5	78	85	85	86	86	86
	Vaso6	77	83	84	84	84	84
	Vaso7	74	81	86	89	90	90
	Vaso8	78	79	80	80	82	83
	Vaso9	77	84	85	86	88	88
	Vaso10	73	80	81	82	84	83
	Vaso11	77	86	89	89	89	89
	Vaso12	76	81	83	83	84	83
Promedio	76.66	82.53	84.44	85.59	86.34	86.63	
DE	2.353	2.604	3.145	3.443	3.460	3.838	
% CV	3.1	3.2	3.7	4.0	4.0	4.4	



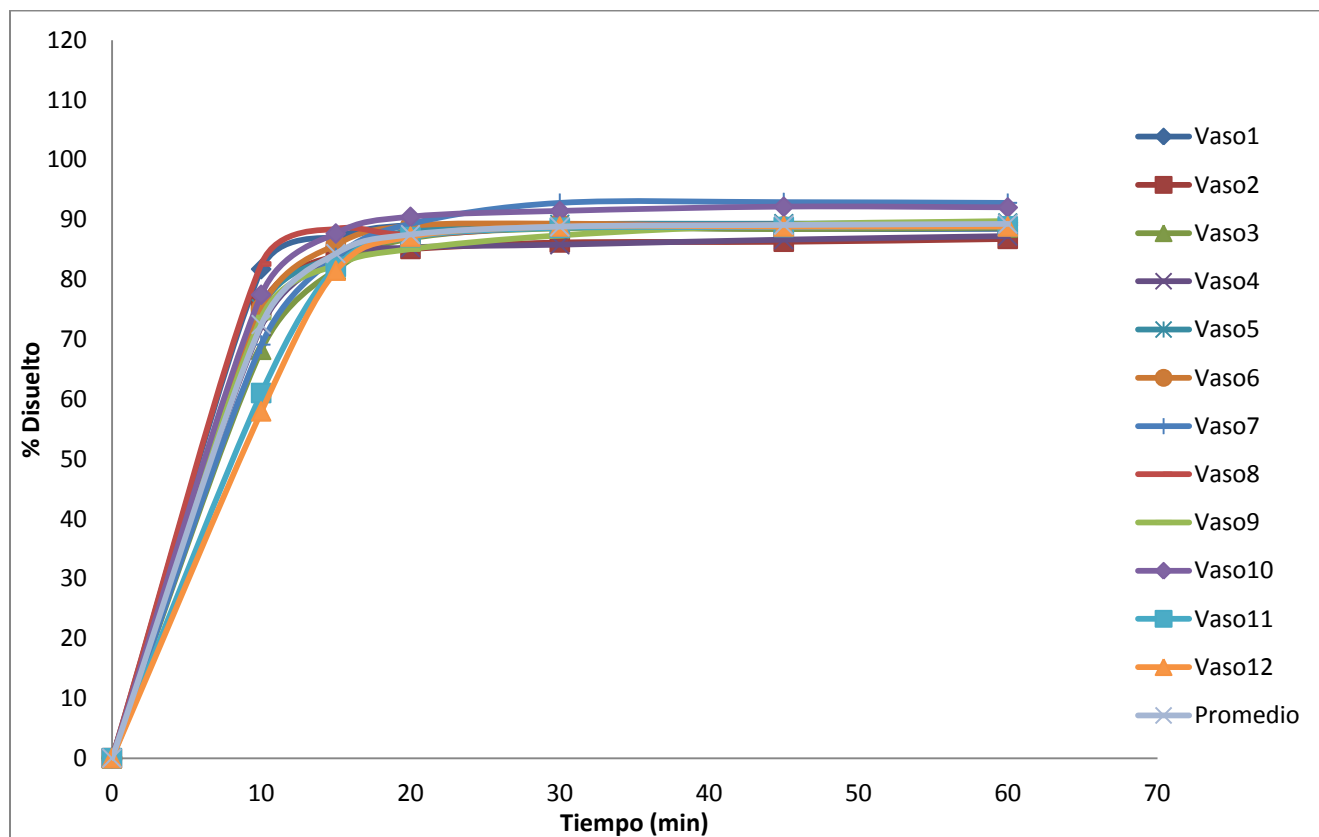
ANEXO 10. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 6.8

Perfiles de Disolución a pH 6.8 de Producto B							
Tiempo (min)		10	15	20	30	45	60
%Disuelto	Vaso1	69	79	83	86	88	89
	Vaso2	61	68	76	77	78	79
	Vaso3	62	70	74	77	81	84
	Vaso4	63	70	74	80	81	82
	Vaso5	64	74	78	80	82	82
	Vaso6	60	69	73	77	80	81
	Vaso7	66	75	79	83	87	87
	Vaso8	65	72	74	78	80	81
	Vaso9	67	73	75	78	80	81
	Vaso10	62	71	75	81	83	84
	Vaso11	59	69	74	78	80	81
	Vaso12	65	71	76	79	81	83
Promedio		63.72	71.68	75.99	79.52	81.78	82.82
DE		2.887	2.907	2.676	2.930	3.076	2.951
% CV		4.5	4.1	3.5	3.7	3.8	3.6



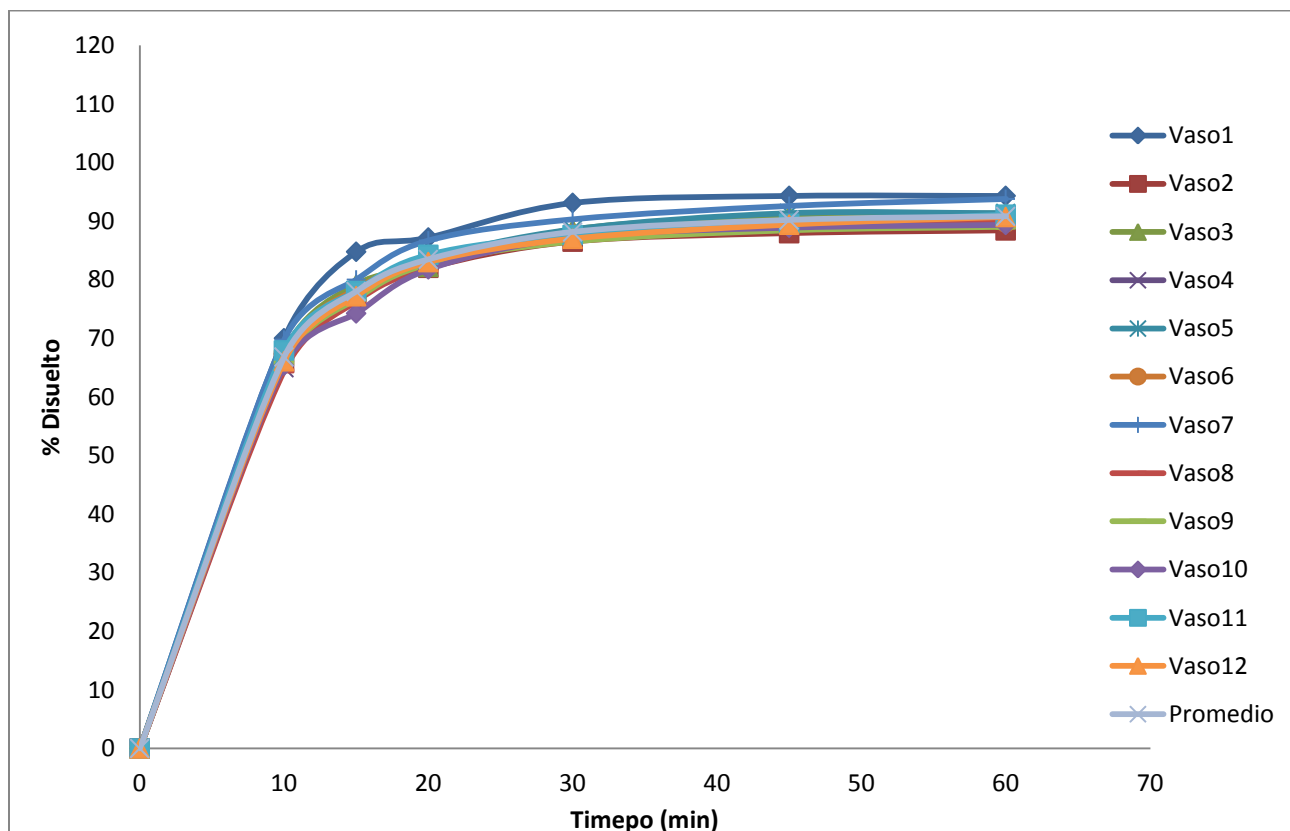
ANEXO 10. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 6.8

Perfiles de Disolución a pH 6.8 de Producto C							
Tiempo (min)		10	15	20	30	45	60
%Disuelto	Vaso1	82	87	89	89	88	88
	Vaso2	75	84	85	86	86	87
	Vaso3	68	82	87	89	88	89
	Vaso4	72	84	85	86	87	87
	Vaso5	75	84	88	89	89	89
	Vaso6	75	86	89	89	89	89
	Vaso7	69	84	89	93	93	93
	Vaso8	83	88	87	89	89	89
	Vaso9	74	82	85	87	89	90
	Vaso10	77	88	90	91	92	92
	Vaso11	61	82	87	89	89	89
	Vaso12	58	81	87	89	89	89
Promedio		72.47	84.32	87.50	88.82	89.09	89.26
DE		7.435	2.396	1.759	1.938	1.881	1.709
% CV		10.3	2.8	2.0	2.2	2.1	1.9



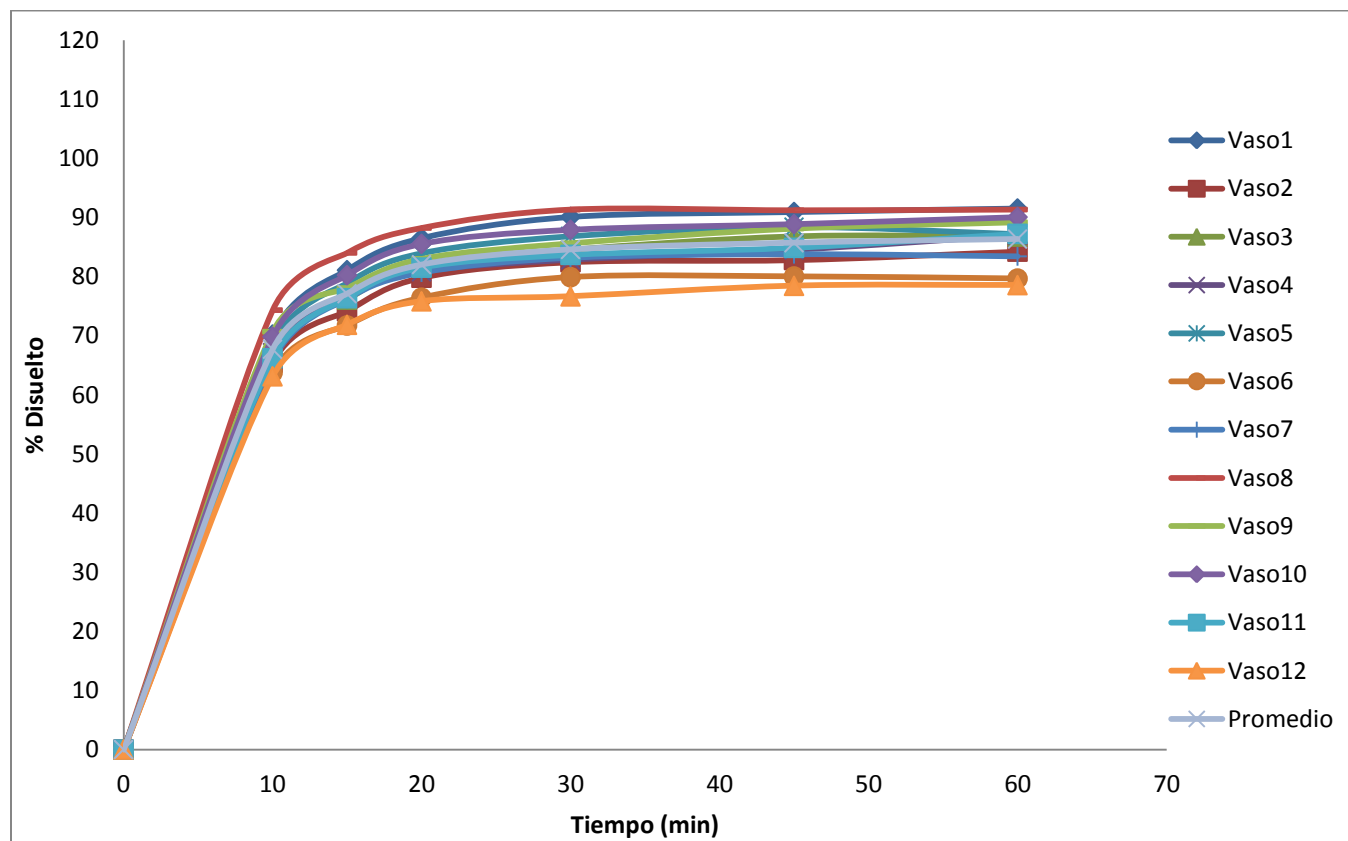
ANEXO 10. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 6.8

Perfiles de Disolución a pH 6.8 de Producto D							
Tiempo (min)		10	15	20	30	45	60
%Disuelto	Vaso1	70	85	87	93	94	94
	Vaso2	66	77	82	87	88	88
	Vaso3	68	79	82	89	91	91
	Vaso4	65	77	83	87	90	91
	Vaso5	66	77	83	89	91	91
	Vaso6	68	78	83	88	90	90
	Vaso7	70	80	87	90	93	94
	Vaso8	65	76	82	87	89	90
	Vaso9	66	77	83	87	88	89
	Vaso10	65	74	82	87	89	89
	Vaso11	68	78	84	88	90	91
	Vaso12	66	77	83	87	89	91
Promedio		66.83	78.00	83.48	88.16	90.20	90.82
DE		1.785	2.591	1.773	1.889	1.823	1.773
% CV		2.7	3.3	2.1	2.1	2.0	2.0



ANEXO 10. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 6.8

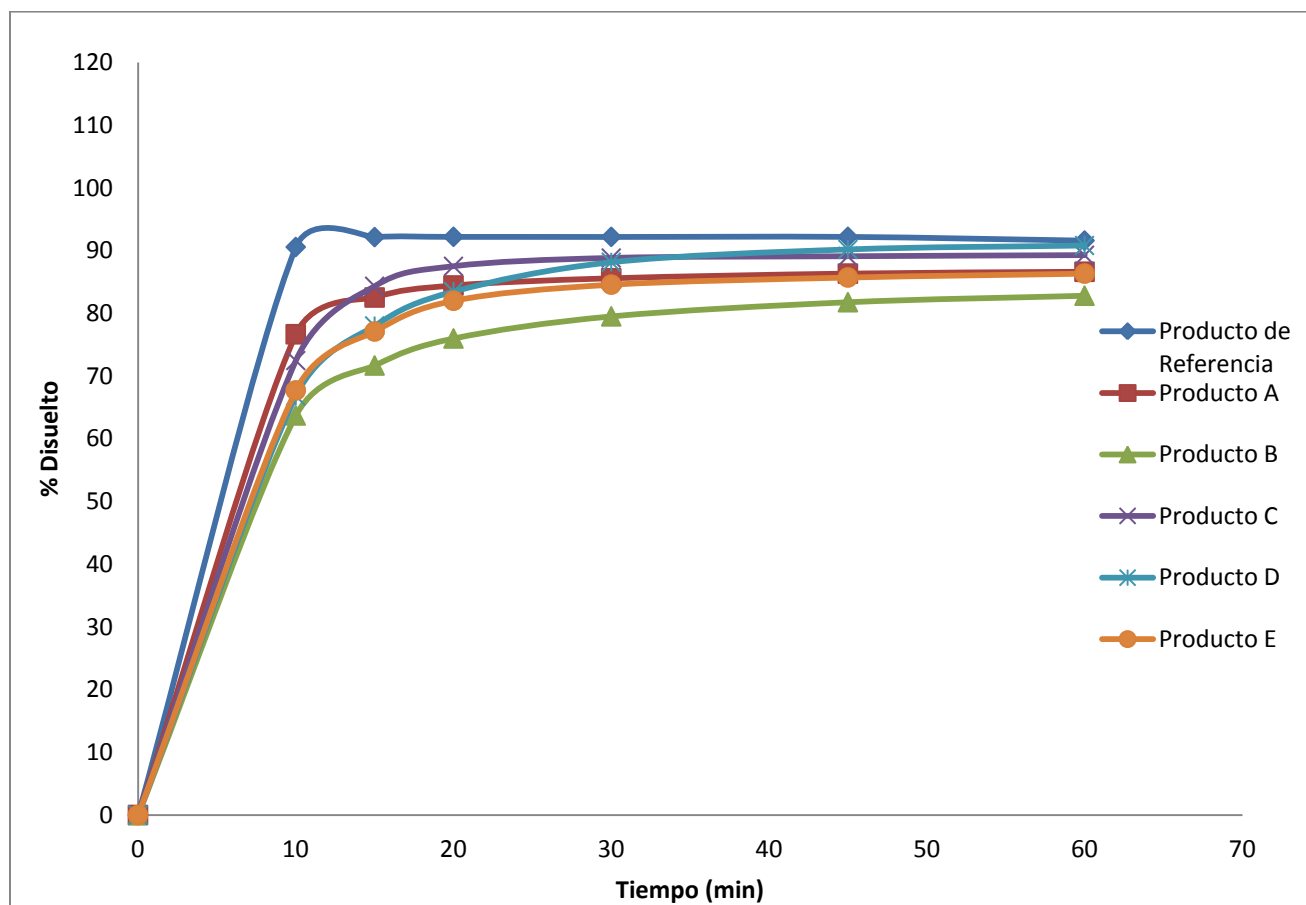
Perfiles de Disolución a pH 6.8 de Producto E							
Tiempo (min)		10	15	20	30	45	60
%Disuelto	Vaso1	70	81	86	90	91	92
	Vaso2	65	74	80	82	83	84
	Vaso3	68	76	82	85	87	87
	Vaso4	67	77	81	83	84	87
	Vaso5	68	79	84	87	88	87
	Vaso6	64	72	76	80	80	80
	Vaso7	66	76	81	83	84	83
	Vaso8	74	84	88	91	91	91
	Vaso9	71	78	83	86	88	89
	Vaso10	70	80	86	88	89	90
	Vaso11	66	76	82	84	85	87
	Vaso12	63	72	76	77	78	79
Promedio		67.71	77.10	82.02	84.58	85.72	86.34
DE		3.191	3.634	3.738	4.138	4.058	4.199
% CV		4.7	4.7	4.6	4.9	4.7	4.9



ANEXO 10. PERFILES DE DISOLUCIÓN A pH 6.8

Perfiles de Disolución de Productos en pH 6.8						
Tiempo (min)	% Disuelto					
	Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
0	0	0	0	0	0	0
10	90.58	76.66	63.72	72.47	66.83	67.71
15	92.16	82.53	71.68	84.32	78.00	77.10
20	92.21	84.44	75.99	87.50	83.48	82.02
30	92.20	85.59	79.52	88.82	88.16	84.58
45	92.21	86.33	81.78	89.09	90.20	85.72
60	91.61	86.63	82.82	89.26	90.82	86.34
Calculo f2		*	*	*	*	*

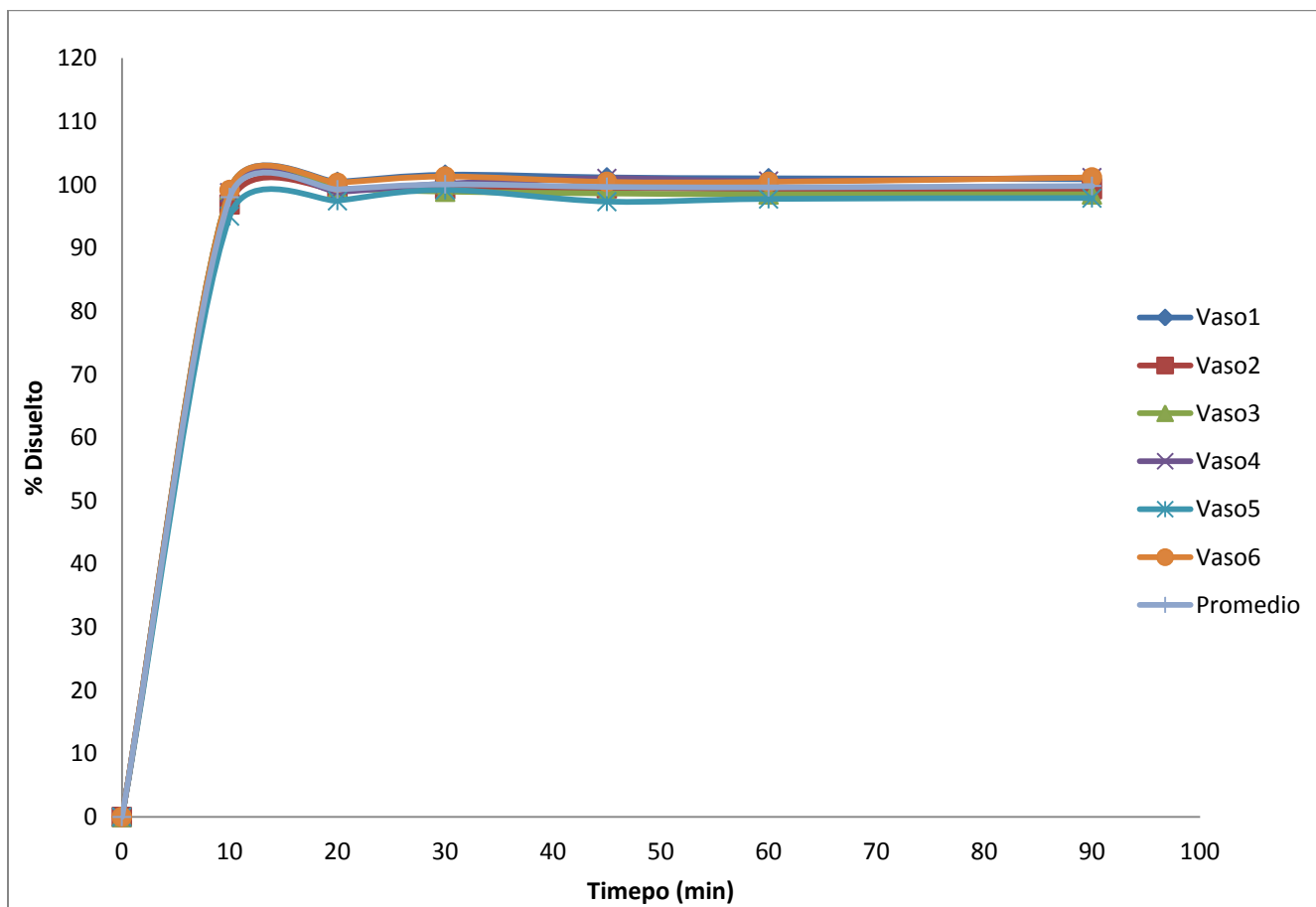
*No Aplica prueba f2



ANEXO 11. PERFILES DE DISOLUCIÓN EN MEDIO FARMACOPÉICO pH 7.2

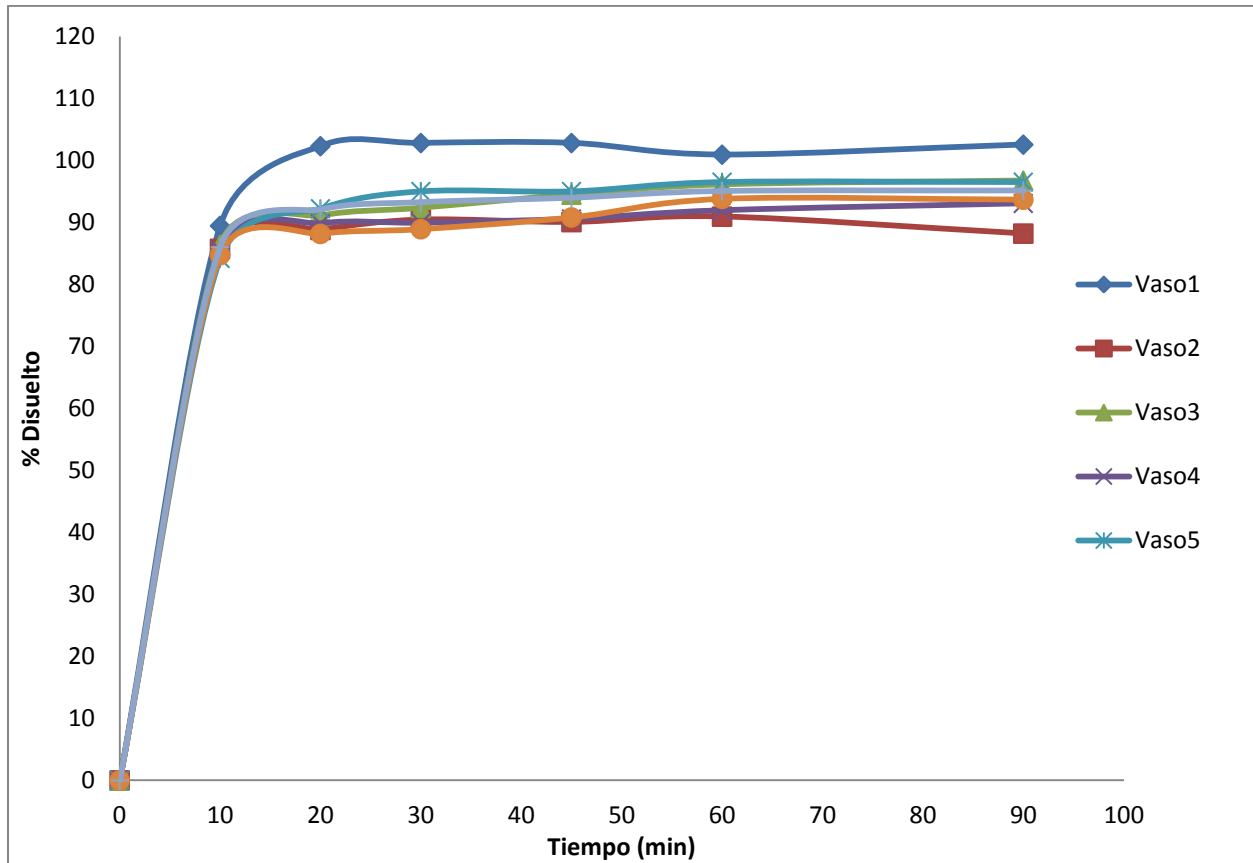
ANEXO 11. PERFILES DE DISOLUCIÓN EN MEDIO FARMACOPÉICO pH 7.2

Perfiles de Disolución en Medio Farmacopéico pH 7.2, Producto de Referencia							
Tiempo (min)	10	20	30	45	60	90	
% Disuelto	Vaso1	99	100	102	101	101	101
	Vaso2	97	99	99	99	99	99
	Vaso3	99	99	99	99	98	98
	Vaso4	99	99	100	101	101	101
	Vaso5	95	97	99	97	98	98
	Vaso6	99	100	101	100	100	101
Promedio	98.01	99.24	100.04	99.64	99.57	99.78	
DE	1.717	1.092	1.153	1.507	1.309	1.451	
% CV	1.8	1.1	1.2	1.5	1.3	1.5	



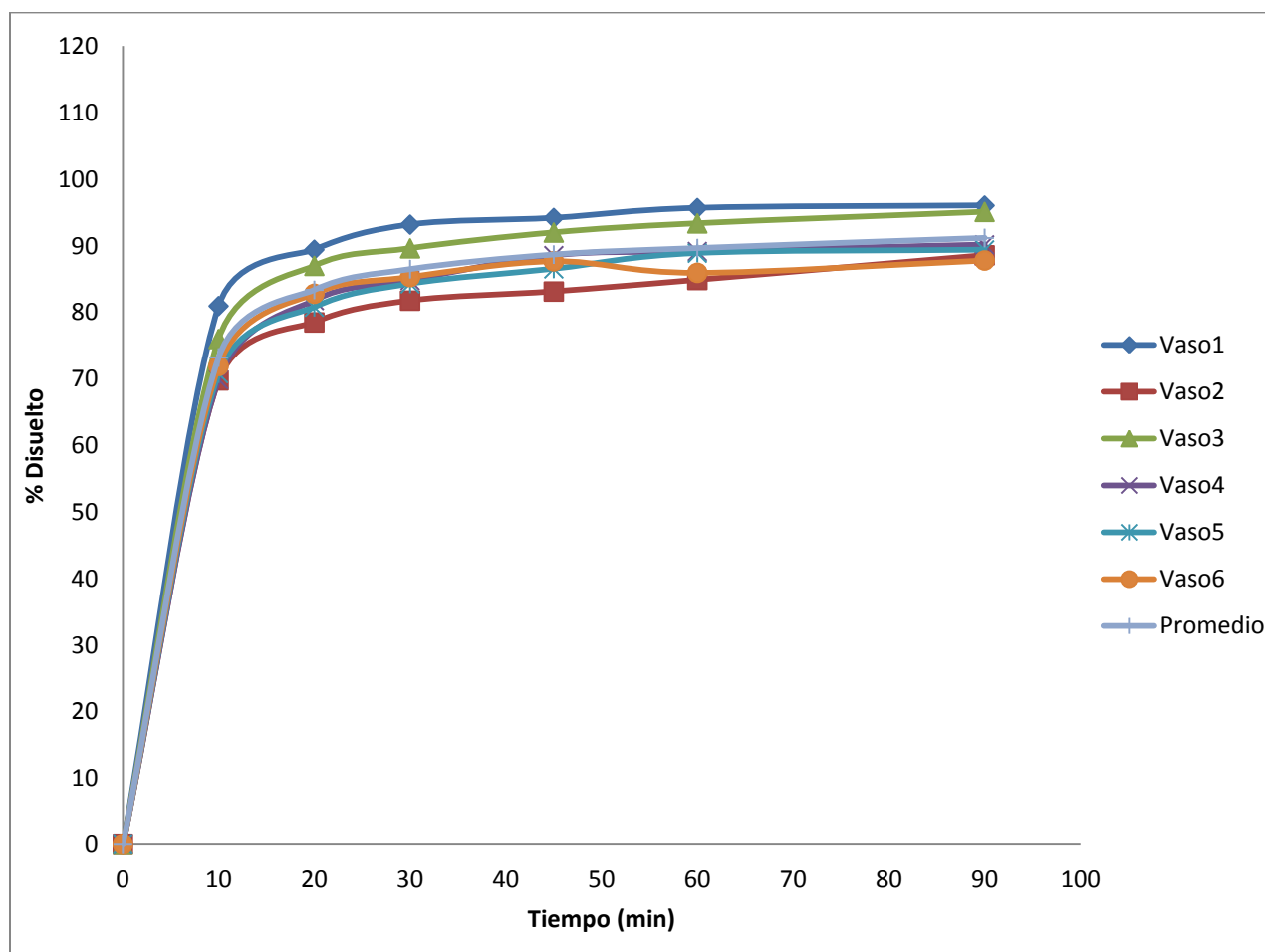
ANEXO 11. PERFILES DE DISOLUCIÓN EN MEDIO FARMACOPÉICO pH 7.2

Perfiles de Disolución en Medio Farmacopéico pH 7.2, Producto A							
Tiempo (min)	10	20	30	45	60	90	
% Disuelto	Vaso1	89	102	103	103	101	103
	Vaso2	86	89	90	90	91	88
	Vaso3	86	91	92	94	96	97
	Vaso4	86	90	90	91	92	93
	Vaso5	84	92	95	95	97	97
	Vaso6	85	88	89	91	94	94
Promedio	86.02	92.06	93.24	93.95	95.04	95.12	
DE	1.851	5.231	5.156	4.824	3.632	4.773	
% CV	2.2	5.7	5.5	5.1	3.8	5.0	



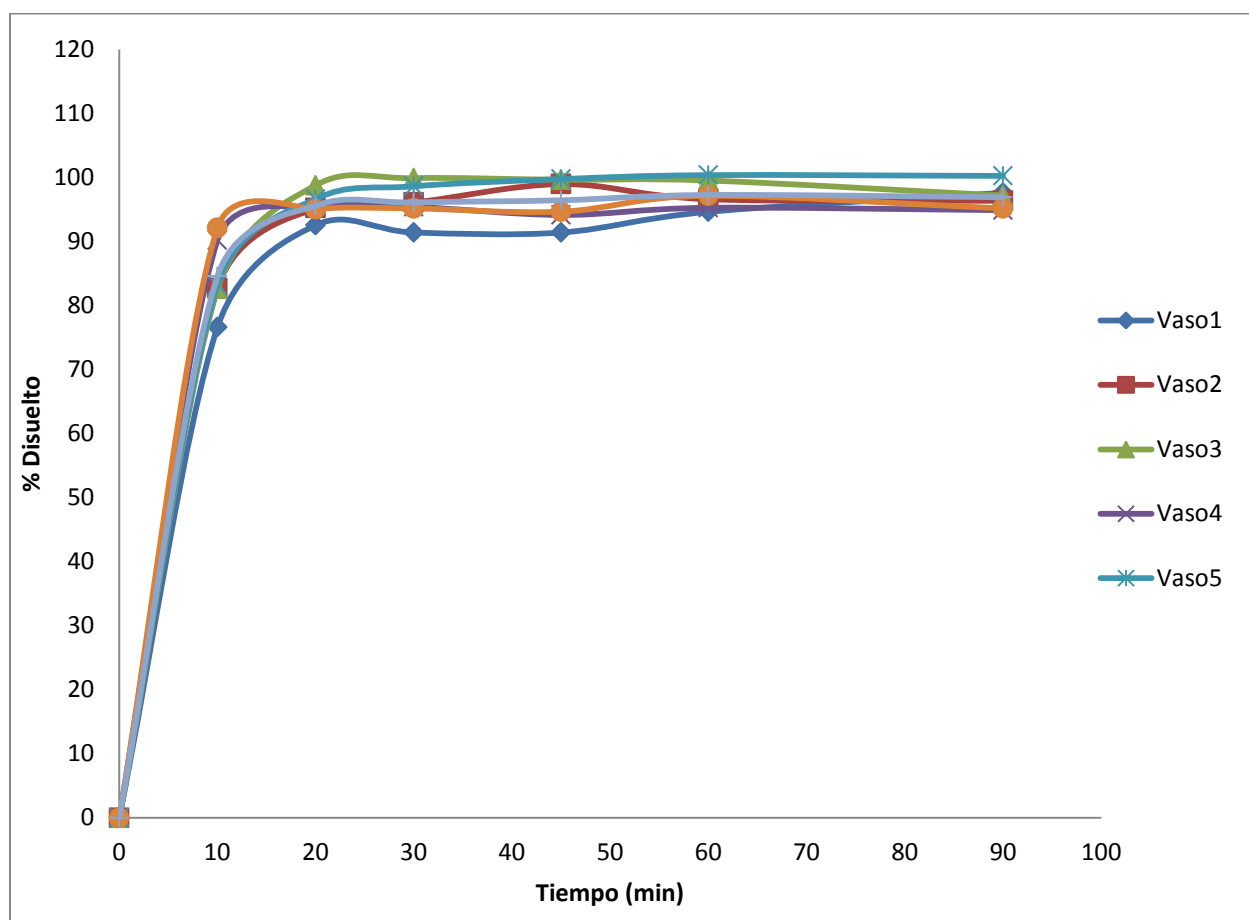
ANEXO 11. PERFILES DE DISOLUCIÓN EN MEDIO FARMACOPÉICO pH 7.2

Perfiles de Disolución en Medio Farmacopéico pH 7.2, Producto B							
Tiempo (min)		10	20	30	45	60	90
% Disuelto	Vaso1	81	89	93	94	96	96
	Vaso2	70	78	82	83	85	89
	Vaso3	76	87	90	92	93	95
	Vaso4	70	82	85	89	89	90
	Vaso5	71	81	84	87	89	89
	Vaso6	72	83	85	88	88	88
Promedio		73.23	83.39	86.51	88.69	89.67	91.19
DE		4.428	4.078	4.154	3.944	4.185	3.509
% CV		6.0	4.9	4.8	4.4	4.7	3.8



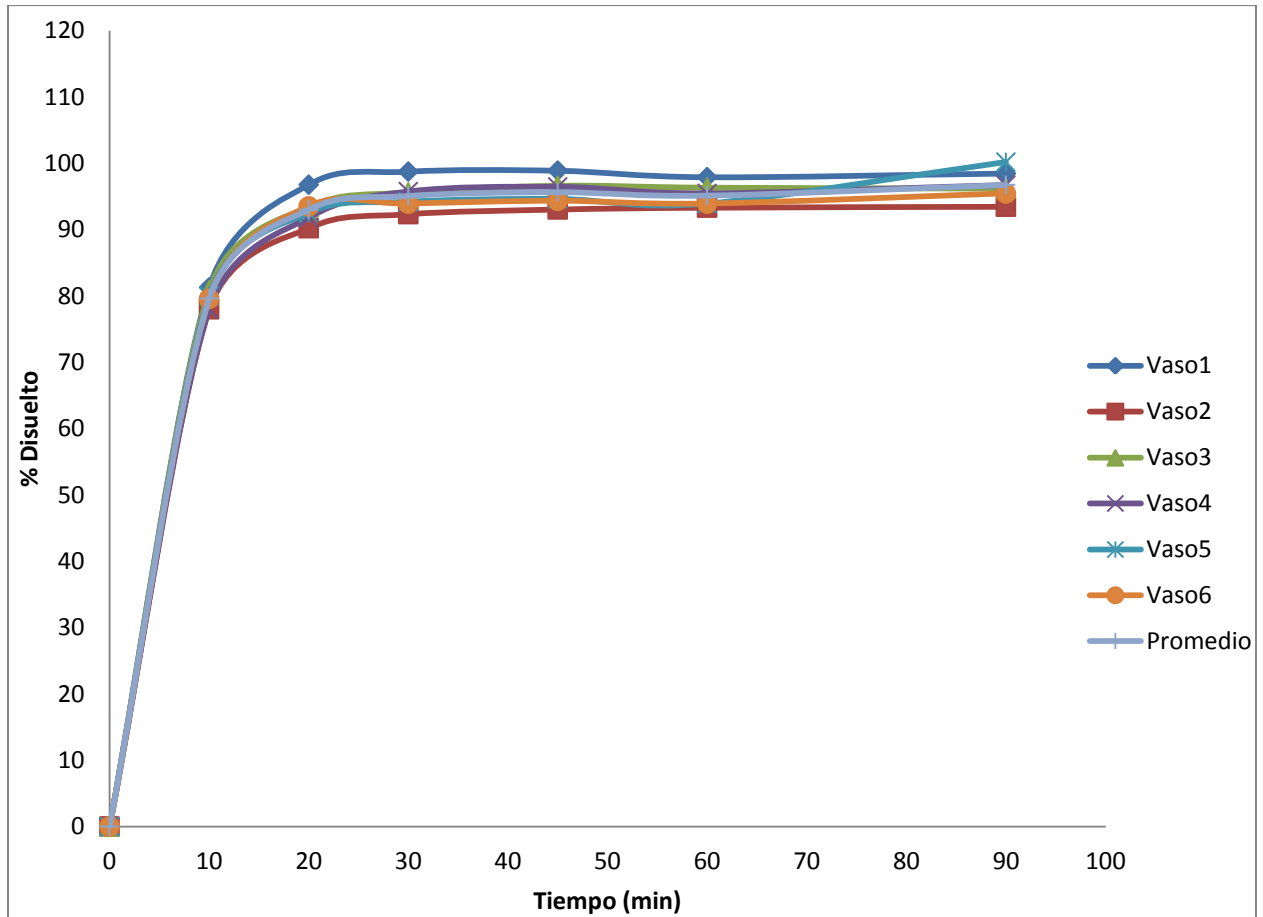
ANEXO 11. PERFILES DE DISOLUCIÓN EN MEDIO FARMACOPÉICO pH 7.2

Perfiles de Disolución en Medio Farmacopéico pH 7.2, Producto C							
Tiempo (min)	10	20	30	45	60	90	
% Disuelto	Vaso1	77	93	91	91	95	98
	Vaso2	83	95	96	99	97	96
	Vaso3	83	99	100	100	100	97
	Vaso4	90	95	95	94	95	95
	Vaso5	83	97	99	100	100	100
	Vaso6	92	95	95	95	97	95
Promedio	84.61	95.60	96.12	96.46	97.29	96.94	
DE	5.680	2.049	2.974	3.508	2.285	1.957	
% CV	6.7	2.1	3.1	3.6	2.3	2.0	



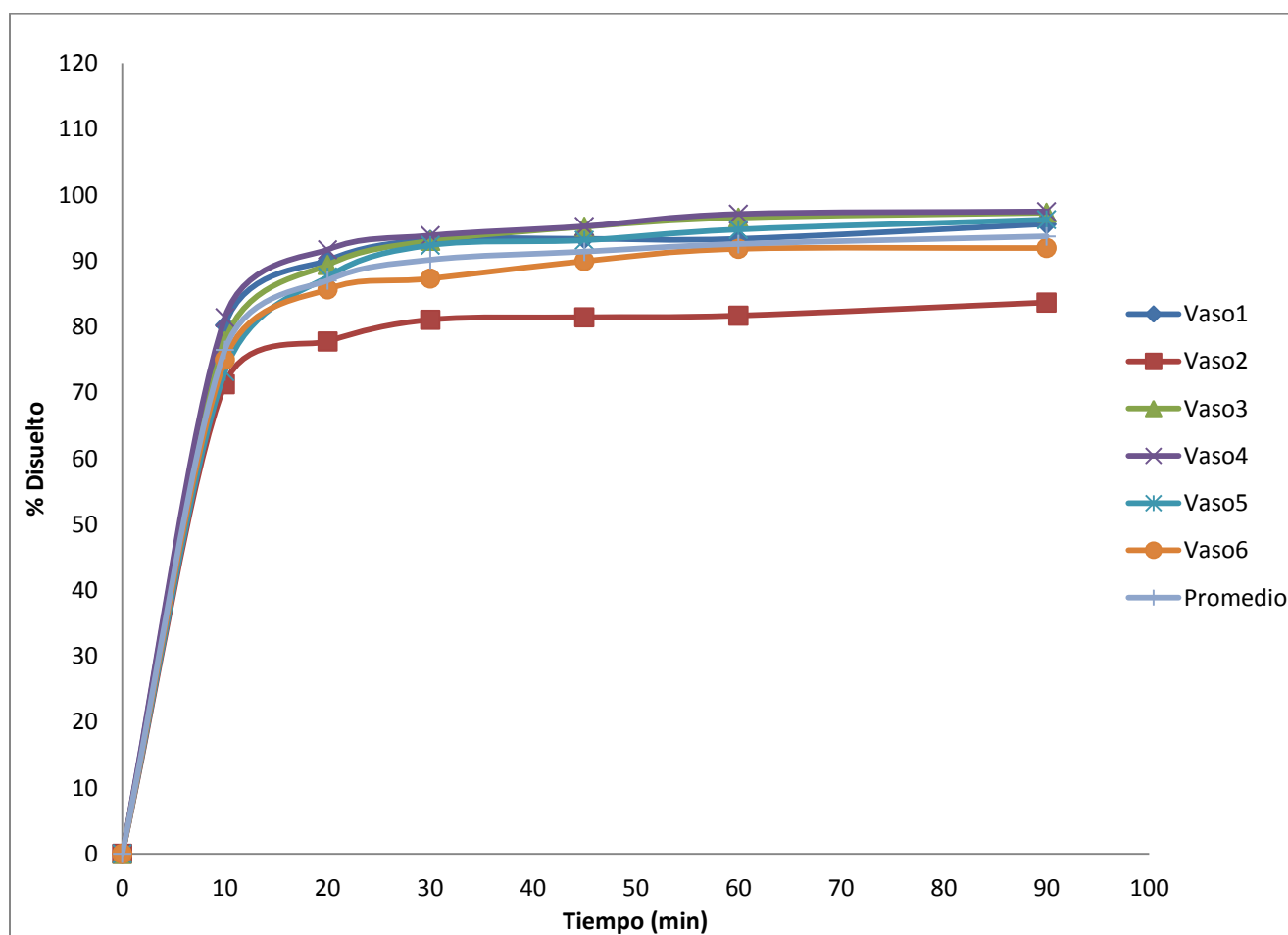
ANEXO 11. PERFILES DE DISOLUCIÓN EN MEDIO FARMACOPÉICO pH 7.2

Perfiles de Disolución en Medio Farmacopéico pH 7.2, Producto D							
Tiempo (min)		10	20	30	45	60	90
% Disuelto	Vaso1	81	97	99	99	98	98
	Vaso2	78	90	92	93	93	93
	Vaso3	81	93	96	97	96	96
	Vaso4	78	92	96	96	95	97
	Vaso5	80	93	94	95	94	100
	Vaso6	80	94	94	94	94	95
Promedio		79.62	93.03	95.11	95.67	95.16	96.76
DE		1.393	2.195	2.185	2.081	1.760	2.350
% CV		1.7	2.4	2.3	2.2	1.8	2.4



ANEXO 11. PERFILES DE DISOLUCIÓN EN MEDIO FARMACOPÉICO pH 7.2

Perfiles de Disolución en Medio Farmacopéico pH 7.2, Producto E							
Tiempo (min)	10	20	30	45	60	90	
% Disuelto	Vaso1	80	90	93	93	93	96
	Vaso2	71	78	81	81	82	84
	Vaso3	78	89	93	95	97	97
	Vaso4	81	92	94	95	97	97
	Vaso5	73	88	92	93	95	96
	Vaso6	75	86	87	90	92	92
Promedio	76.49	87.02	90.14	91.38	92.55	93.71	
DE	3.999	4.983	5.039	5.236	5.673	5.306	
% CV	5.2	5.7	5.6	5.7	6.1	5.7	



ANEXO 11. PERFILES DE DISOLUCIÓN EN MEDIO FARMACOPÉICO pH 7.2

Perfiles de Disolución de Productos en Medio Farmacopéico, pH 7.2						
Tiempo (min)	% Disuelto					
	Referencia	Producto A	Producto B	Producto C	Producto D	Producto E
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
10	98.01	79.62	73.23	84.61	76.49	86.02
20	99.24	93.03	83.39	95.60	87.02	92.06
30	100.04	95.11	86.51	96.13	90.15	93.24
45	99.64	95.67	88.69	96.46	91.38	93.95
60	99.57	95.16	89.67	97.29	92.55	95.04
90	99.78	96.76	91.19	96.94	93.71	95.12
Calculo f2		*	*	*	*	*

*No Aplica prueba f2.

