



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE
DIFERENTES FORMAS FARMACÉUTICAS CONTENIENDO
MESALAZINA”**

TESIS MANCOMUNADA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTAN

CHRISTIAN ITZEL CALLEJAS ALDANA

STEPHANY CELESTE GUTIÉRREZ RUIZ

MÉXICO, D.F. 2016





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.



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: Dra. Helgi Helene Jung Cook
- VOCAL:** Profesor: M. en C. Lauro Misael del Rivero Ramírez
- SECRETARIO:** Profesor: M. en F. Liz Jannet Medina Reyes
- 1er SUPLENTE:** Profesor: M. en C. Kenneth Rubio Carrasco
- 2° SUPLENTE:** Profesor: M. en C. María de Lourdes Beatriz Mayet Cruz

SITIO DONDE SE REALIZÓ EL TEMA:

LABORATORIO 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 BEATRIZ MAYET CRUZ

SUSTENTANTES:

CHRISTIAN ITZEL CALLEJAS ALDANA

STEPHANY CELESTE GUTIÉRREZ RUIZ

| ÍNDICE GENERAL | Pág. |
|--|------|
| 1. Introducción y Objetivos | 1 |
| 2. Marco Teórico | 3 |
| 2.1. Sistema Digestivo | 3 |
| 2.1.1. Anatomía y fisiología del tracto gastrointestinal | 4 |
| 2.1.1.1. Intestino delgado | 4 |
| 2.1.1.1.1. Estructura macroscópica | 4 |
| 2.1.1.1.2. Tránsito en el intestino delgado | 4 |
| 2.1.1.2. Intestino grueso | 5 |
| 2.1.1.2.1. Estructura macroscópica | 5 |
| 2.1.1.2.2. Tránsito en el intestino grueso | 6 |
| 2.2. Enfermedad Inflamatoria Intestinal | 8 |
| 2.2.1. Etiología | 9 |
| 2.2.2. Síntomas | 9 |
| 2.2.3. Diagnóstico | 10 |
| 2.2.4. Tratamiento | 11 |
| 2.2.5. Aminosalicilatos | 12 |
| 2.3. Mesalazina | 13 |
| 2.3.1. Propiedades fisicoquímicas | 14 |
| 2.3.2. Farmacología | 14 |
| 2.3.3. Farmacodinamia | 14 |
| 2.3.4. Farmacocinética | 16 |

| | |
|---|----|
| 2.3.5. Efectos adversos | 19 |
| 2.3.6. Interacciones Farmacocinéticas y Farmacodinámicas | 20 |
| 2.3.7. Presentaciones farmacéuticas | 20 |
| 2.4. Pruebas y estudios de disolución de diferentes formas farmacéuticas conteniendo mesalazina. | 24 |
| 2.5. Perfiles de disolución | 31 |
| 2.5.1. Condiciones para la prueba de disolución | 31 |
| 2.5.2. Factor de similitud | 33 |
| 2.6. Validación | 34 |
| 3. Metodología | 36 |
| 3.1. Productos estudiados | 36 |
| 3.2. Materiales y Métodos | 38 |
| 3.2.1. Sustancia de referencia | 38 |
| 3.2.2. Reactivos | 38 |
| 3.2.3. Equipos | 38 |
| 3.2.4. Material | 38 |
| 3.3. Pruebas de control de calidad para formulaciones vía oral | 39 |
| 3.3.1. Identidad | 39 |
| 3.3.2. Peso promedio | 39 |
| 3.3.3. Valoración | 39 |
| 3.3.3.1. Preparación de la fase móvil | 40 |
| 3.3.3.2. Preparación de la solución de referencia | 40 |
| 3.3.3.3. Preparación y procesamiento de las muestras de los | 40 |

| | |
|--|----|
| productos de forma farmacéutica oral | |
| 3.3.4. Uniformidad de dosis | 41 |
| 3.3.5. Prueba de disolución para grageas con capa entérica | 41 |
| 3.4. Estudio de perfil de disolución de productos conteniendo mesalazina | 42 |
| 3.4.1. Preparación de soluciones | 42 |
| 3.4.2. Preparación de medios de disolución | 43 |
| 3.4.3. Validación del método analítico para la cuantificación de mesalazina en pH=1.2, 6.0, 6.8, 7.2 y 7.5 | 45 |
| 3.4.3.1. Validación del sistema | 45 |
| 3.4.3.2. Validación del método | 48 |
| 3.5. Estudio de perfiles de disolución de productos conteniendo mesalazina | 54 |
| 4. Resultados y Discusión | 58 |
| 4.1. Control de calidad | 58 |
| 4.2. Validación del método analítico para la cuantificación de mesalazina en pH=1.2, 6.0, 6.8, 7.2 y 7.5 | 59 |
| 4.2.1. Validación del sistema | 59 |
| 4.2.2. Validación del método | 64 |
| 4.3. Perfiles de disolución de productos conteniendo mesalazina | 75 |
| 5. Conclusiones | 85 |
| 6. Bibliografía | 86 |
| ANEXO 1. Resultados de validación del sistema con base en la metodología establecido por la FEUM (pH 1.2, 6.0 y 7.2) | 92 |
| ANEXO 2. Resultados de validación del sistema con base a las condiciones establecidas por Schellekens et al. | 96 |

| | |
|--|-----|
| ANEXO 3. Resultados de validación del sistema a pH 7.5 para supositorios con base a lo establecido por la FDA | 102 |
| ANEXO 4. Resultados de la validación del método analítico empleando las condiciones de la feum para grageas con capa entérica | 104 |
| ANEXO 5. Resultados de validación del método analítico con base a lo establecido en el artículo publicado por Schellekens et al. | 108 |
| ANEXO 6. Resultados de validación del método analítico para supositorios | 133 |
| ANEXO 7. Perfiles de disolución de grageas con capa entérica empleando las condiciones establecidas por la FEUM | 137 |
| ANEXO 8. Perfiles de disolución con base a las condiciones propuestas por Schellekens et al. | 139 |
| ANEXO 9. Perfiles de disolución de supositorios empleando las condiciones propuestas por la FDA | 143 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | Pág. |
|--|------|
| Tabla 1. Comparación de las características de las diferentes regiones del tracto gastrointestinal. | 7 |
| Tabla 2. Criterios de Truelove y Witts. | 10 |
| Tabla 3. Tratamiento médico para la colitis ulcerosa. | 11 |
| Tabla 4. Tratamiento médico para la enfermedad de Crohn. | 11 |
| Tabla 5. Aminosalicilatos disponibles para el tratamiento de Enfermedad Intestinal Inflamatoria, principalmente para Colitis Ulcerosa. | 12 |
| Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas de la mesalazina. | 14 |
| Tabla 7. Características farmacocinéticas de los distintos medicamentos evaluados conteniendo mesalazina. | 16 |
| Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de mesalazina de diferentes presentaciones farmacéuticas. | 18 |
| Tabla 9. Efectos adversos reportados tras la administración de mesalazina. | 19 |
| Tabla 10. Principales interacciones de mesalazina. | 20 |
| Tabla 11. Información general de los medicamentos conteniendo mesalazina. | 22 |
| Tabla 12. Productos bajo estudio conteniendo mesalazina. | 36 |
| Tabla 13. Criterio de aceptación establecido por la FEUM, para la disolución de grageas con capa entérica conteniendo mesalazina. | 42 |
| Tabla 14. Concentraciones empleadas para la preparación de curvas de calibración para validación del sistema. | 46 |
| Tabla 15. Curvas de calibración para la cuantificación de Salofalk gragea de capa entérica 500 mg. | 51 |
| Tabla 16. Curvas de calibración para la cuantificación de Pentasa tabletas de liberación prolongada 500 mg. | 51 |
| Tabla 17. Curvas de calibración para la cuantificación de Asacol gragea de capa entérica 400 mg. | 52 |
| Tabla 18. Curvas de calibración para la cuantificación de Pentasa sobres 1 g. | 52 |
| Tabla 19. Condiciones empleadas para las pruebas de disolución para los productos bajo estudio. | 55 |
| Tabla 20. Resultados de las pruebas de control de calidad de productos conteniendo mesalazina. | 58 |
| Tabla 21. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de | 59 |

| | |
|--|----|
| mesalazina en los medios pH=1.2, 6.0 y 7.2. Analista 1. | |
| Tabla 22. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina en los medios pH=1.2, 6.0 y 7.2. Analista 2. | 60 |
| Tabla 23. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina en los medios pH=1.2, 6.0 y 7.2 .Entre analistas. | 60 |
| Tabla 24. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina en los medios pH, 1.2, 6.0, 6.8 y 7.5. Analista 1. | 61 |
| Tabla 25. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina en medios pH=1.2, 6.0, 6.8 y 7.5. Analista 2. | 61 |
| Tabla 26. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina en pH=1.2, 6.0, 6.8 y 7.5. Entre analistas. | 62 |
| Tabla 27. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina pH= 7.5. Analista 1. | 62 |
| Tabla 28. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina pH=7.5. Analista 2. | 63 |
| Tabla 29. Resultados de validación del sistema la cuantificación de mesalazina para pH=7.5. Entre analistas. | 63 |
| Tabla 30. Resultados de la evaluación de la influencia del filtro y estabilidad a pH= 7.2 y 7.5. | 64 |
| Tabla 31. Resultados de la evaluación de la influencia del filtro y estabilidad pH=1.2, 6.8, 7.5 y 6.0. | 64 |
| Tabla 32. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=7.2. | 65 |
| Tabla 33. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=1.2. | 66 |
| Tabla 34. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=1.2. | 67 |
| Tabla 35. Resultados de validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=6.8. | 68 |
| Tabla 36. Resultados de validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=6.8. | 69 |
| Tabla 37. Resultados de validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=7.5. | 70 |
| Tabla 38. Resultados de validación del método analítico para cuantificar | 71 |

| | |
|--|-----|
| mesalazina a pH=7.5. | |
| Tabla 39. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=6.0. | 72 |
| Tabla 40. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=6.0. | 73 |
| Tabla 41. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=7.5. | 74 |
| Tabla 42. Porcentaje disuelto promedio de mesalazina de grageas con capa entérica empleando la metodología establecida en la FEUM. | 75 |
| Tabla 43. Porcentaje disuelto promedio de las grageas con capa entérica Salofalk y Asacol empleando metodología propuesta por Schellekens et al. | 77 |
| Tabla 44. Porcentaje disuelto promedio de las tabletas y gránulos de Pentasa empleando la metodología establecida en por Schellekens et al. | 80 |
| Tabla 45. Porcentaje disuelto promedio de los supositorios de Salofalk y Pentasa empleando la metodología propuesta por la FDA. (pH 7.5, 40°C y 125 rpm) | 83 |
| Tabla 46. Linealidad y precisión del sistema pH 1.2 del día 1 para el analista 1 | 92 |
| Tabla 47. Linealidad y precisión del sistema pH 6.0.día 1. Analista 1. | 93 |
| Tabla 48. Influencia del filtro a pH 7.2. | 94 |
| Tabla 49. Estabilidad de mesalazina pH 7.2, a una concentración de 60µg/mL. | 94 |
| Tabla 50. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.2 .Día 1. Analista 1. | 95 |
| Tabla 51. Influencia del filtro a pH 1.2. | 96 |
| Tabla 52. Estabilidad de la muestra a pH 1.2. | 96 |
| Tabla 53. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 1.2. Día 1. Analista 1. | 97 |
| Tabla 54. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 6.8. Día 1. Analista 1. | 98 |
| Tabla 55. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina pH 6.0. Día 1. Analista 1. | 99 |
| Tabla 56. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.5. Día 1. Analista 1. | 100 |
| Tabla 57. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.5. | 102 |
| Tabla 58. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina | 103 |

a pH 7.5.

| | |
|--|-----|
| Tabla 59. Linealidad y precisión del método para la cuantificación de Salofalk a pH 7.2. Día 1. Analista 1. | 104 |
| Tabla 60. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método, para la cuantificación de Salofalk a pH=7.2. Un analista, tres días. | 105 |
| Tabla 61. Selectividad del método analítico para Salofalk grageas con capa entérica. | 105 |
| Tabla 62. Linealidad y precisión del método para la cuantificación de Asacol a pH 7.2. Día 1. Analista 1. | 106 |
| Tabla 63. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método para la cuantificación de mesalazina. Asacol a pH=7.2. Un analista. Tres días diferentes. | 107 |
| Tabla 64. Selectividad del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 7.2. | 107 |
| Tabla 65. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica. pH 1.2. Día 1. Analista 1. | 108 |
| Tabla 66. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud de del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica a pH 1.2. Un analista. Tres días diferentes. | 109 |
| Tabla 67. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica a pH 6.0. Día 1. Analista 1. | 109 |
| Tabla 68. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud de Salofalk, capa entérica a pH 6.0. Un analista. Tres días diferentes. | 110 |
| Tabla 69. Linealidad y precisión de del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica a pH 6.8. Día 1. Analista 1. | 110 |
| Tabla 70. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica a pH 6.8. Un analista. Tres días diferentes. | 111 |
| Tabla 71. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica a pH 7.5. Día 1. Analista 1 | 111 |
| Tabla 72. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica a pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes | 112 |
| Tabla 73. Selectividad del método analítico para cuantificar mesalazina Salofalk, capa entérica, a ser empleado en el método de Schellekens. | 113 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 74. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 1.2. Día 1. Analista 1. | 114 |
| Tabla 75. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 1.2. Un analista. Tres días diferentes. | 115 |
| Tabla 76. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 6.0. Día 1. Analista 1. | 115 |
| Tabla 77. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 6.0. Un analista. Tres días diferentes. | 116 |
| Tabla 78. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 6.8. Día 1. Analista 1. | 116 |
| Tabla 79. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 6.8. Un analista. Tres días diferentes. | 117 |
| Tabla 80. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol capa entérica a pH 7.5. Día 1. Analista 1. | 118 |
| Tabla 81. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes. | 119 |
| Tabla 82. Selectividad del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Asacol capa entérica, a ser empleando en el método de Schellekens | 119 |
| Tabla 83. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa tabletas a pH 1.2. Día 1. Analista 1. | 120 |
| Tabla 84. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, tabletas a pH 1.2. Un analista. Tres días diferentes. | 121 |
| Tabla 85. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, tabletas a pH 6.0. Día 1. Analista 1 | 121 |
| Tabla 86. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, tabletas a pH 6.0. Un analista. Tres días diferentes. | 122 |
| Tabla 87. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa tabletas a pH 6.8. Día 1. Analista 1. | 122 |
| Tabla 88. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la | 123 |

| | |
|--|-----|
| cuantificación de mesalazina. Pentasa tabletas a pH 6.8. Un analista. Tres días diferentes. | |
| Tabla 89. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa tabletas a pH 7.5. Día 1. Analista 1. | 124 |
| Tabla 90. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, tabletas a pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes. | 125 |
| Tabla 91. Selectividad del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, tabletas de liberación prolongada, a ser empleado en el método de Schellekens. | 125 |
| Tabla 92. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos a pH 1.2. Día 1. Analista 1. | 126 |
| Tabla 93. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos a pH 1.2. Un analista. Tres días diferentes. | 127 |
| Tabla 94. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos a pH 6.0. Día 1. Analista 1. | 127 |
| Tabla 95. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud de del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos a pH 6.0. Un analista. Tres días diferentes. | 128 |
| Tabla 96. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina Pentasa, gránulos a pH 6.8. Día 1. Analista 1. | 129 |
| Tabla 97. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos a pH 6.8. Un analista. Tres días diferentes. | 130 |
| Tabla 98. Linealidad y precisión de del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos a pH 7.5. Día 1. Analista 1. | 130 |
| Tabla 99. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos a pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes. | 131 |
| Tabla 100. Selectividad del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos de liberación prolongada, a ser empleado en el método de Schellekens. | 132 |
| Tabla 101. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de | 133 |

| | |
|---|-----|
| mesalazina. Salofalk supositorios a pH 7.5. Día 1. Analista 1. | |
| Tabla 102. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud de del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Salofalk supositorios pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes. | 134 |
| Tabla 103. Selectividad del método analítico para Salofalk supositorios. | 134 |
| Tabla 104. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa supositorios a pH 7.5. Día 1. Analista 1. | 135 |
| Tabla 105. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa Supositorios a pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes. | 136 |
| Tabla 106. Selectividad del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Salofalk supositorios. | 136 |
| Tabla 107. Porcentaje disuelto de Salofalk grageas con capa entérica 500 mg. | 137 |
| Tabla 108. Porcentaje disuelto de Asacol grageas con capa entérica 400 mg. | 138 |
| Tabla 109. Porcentaje disuelto de Salofalk grageas con capa entérica 500 mg. | 139 |
| Tabla 110. Porcentaje disuelto de Asacol grageas con capa entérica 400 mg. | 140 |
| Tabla 111. Porcentaje disuelto de Pentasa tabletas de liberación prolongada 500 mg. | 141 |
| Tabla 112. Porcentaje disuelto de Pentasa gránulos de liberación prolongada 1000 mg. | 142 |
| Tabla 113. Porcentaje disuelto de Salofalk supositorios 250 mg a pH 7.5. | 143 |
| Tabla 114. Porcentaje disuelto de Pentasa supositorios 500 mg a pH 7.5. | 143 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | Pág. |
|--|------|
| Figura 1. Perfiles de disolución de mesalazina a) gránulos de Pentasa: ○ pH=1, ■ pH= 6.0 y □ pH=7.5; b) Asacol grageas: ● pH =7.5 después de 2 h de pretratamiento en pH 1.0, □ pH=7.5 y c) Salofalk grageas: ○ pH=1, ● pH=7.5 después de 2 h de pretratamiento en pH 1.0, ■ pH= 6.0 y □ pH=7.5. | 25 |
| Figura 2. Perfil de disolución de diferentes formulaciones conteniendo mesalazina utilizando el método de gradientes de pH. | 26 |
| Figura 3. Perfil de disolución de diferentes formas farmacéuticas evaluadas en pH= 1.2, 6.0, 7.5 y 6.8. | 27 |
| Figura 4. Perfiles de disolución usando a) las metodologías descritas en la USP, b) método propuesto por Chuong, con duración de 12 h (2 h en pH=6.0), y c) duración de 14 h (duración de 4 h en pH=6.0). | 28 |
| Figura 5. Perfil de disolución de Asacol grageas a) usando diferentes medios USP con pH intestinal (pH= 6.5, 6.8, 7.0, 7.2, 7.5), b) usando diferentes condiciones de simulación del tránsito en el tracto gastrointestinal. | 29 |
| Figura 6. Perfiles de disolución de Pentasa cápsulas de liberación prolongada y Asacol grageas con capa entérica; usando el método de disolución establecido en USP y el nuevo método propuesto. | 30 |
| Figura 7. Perfil de disolución de grageas con capa entérica: Salofalk y Asacol, empleando las condiciones establecidas en la FEUM. | 76 |
| Figura 8. Perfil de disolución de grageas con capa entérica a pH= 1.2, 6.8, 7.5 y 6.0. | 77 |
| Figura 9. Perfiles de disolución de grageas con capa entérica, comparando los dos métodos de la FEUM y el propuesto por Schellekens. | 78 |
| Figura 10. Perfiles de disolución de Pentasa en dos formas farmacéuticas diferentes evaluadas en pH= 1.2, 6.8, 7.5 y 6.0. | 80 |
| Figura 11. Perfiles de disolución de las diferentes formas farmacéuticas bajo estudio en pH=1.2, 6.0, 7.5 y 6.8. | 82 |
| Figura 12. Perfiles de disolución de Salofalk (250 mg) y Pentasa (1000 mg) evaluados en pH=7.5. | 84 |
| Figura 13. Linealidad del sistema a pH 1.2 para la cuantificación de mesalazina. | 92 |
| Figura 14. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 6.0. | 93 |
| Figura 15. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.2. | 95 |
| Figura 16. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 1.2. | 98 |

| | |
|---|-----|
| Figura 17. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 6.8. | 99 |
| Figura 18. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 6.0. | 100 |
| Figura 19. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.5. | 101 |
| Figura 20. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.5 en el rango de 3 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 102 |
| Figura 21. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.5, en el rango de 5 a 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 103 |

ÍNDICE DE IMÁGENES

| | Pág. |
|--|------|
| Imagen 1. Anatomía del sistema digestivo | 3 |
| Imagen 2. Características generales de la Colitis Ulcerosa y enfermedad de Crohn | 8 |
| Imagen 3. Estructura molecular de la mesalazina | 13 |
| Imagen 4. Grageas de Asacol después de haber finalizado la prueba de disolución, en tres diferentes vasos, empleando las condiciones de la FEUM. | 79 |
| Imagen 5. Gránulos de Pentasa al finalizar la prueba de disolución, en dos diferentes vasos al emplear la prueba de Schellekens. | 81 |

ABREVIATURAS

- ❖ **COFEPRIS:** Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de la Secretaría de Salud
- ❖ **CU:** Colitis ulcerosa
- ❖ **EC:** Enfermedad de Crohn
- ❖ **EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- ❖ **FDA :** Food and Drug Administration (Agencia de Alimentos y Medicamentos o Agencia de Drogas y Alimentos)
- ❖ **FEUM:** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
- ❖ **f2:** Factor de similitud
- ❖ **GI:** Gastrointestinal
- ❖ **GISS:** Sistema de simulación gastrointestinal
- ❖ **MMX:** Sistema de Multi-matriz
- ❖ **MnSOD:** Superóxido de manganeso dismutasa
- ❖ **NFk beta:** Factor de Necrosis Tisular Beta
- ❖ **NOM:** Norma Oficial Mexicana
- ❖ **rpm:** Revoluciones por minuto
- ❖ **USP:** United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)
- ❖ **5-AAS:** ácido 5-aminosalicílico
- ❖ **s:** segundos
- ❖ **h:** horas
- ❖ **min:** minutos
- ❖ **m:** metro
- ❖ **m²:** metro cuadrado
- ❖ **nM:** Concentración nano molar
- ❖ **μL:** microlitro
- ❖ **mL:** mililitro
- ❖ **HPLC:** High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía líquida de alta resolución)



1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La mesalazina es un fármaco antiinflamatorio, utilizado como de primera elección para el tratamiento de Enfermedades Intestinales Inflammatorias Crónicas, entre las que se encuentran colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Aun cuando su mecanismo de acción es incierto, es probable que tenga efecto sobre distintos sistemas: la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, inhibición de la movilización de leucocitos a la mucosa intestinal y acción antioxidante actuando tanto como secuestrador de radicales libres como inhibidor de su producción; lo cual favorece, en gran medida, la reparación tisular.

Una de las grandes ventajas del tratamiento con mesalazina es la excelente tolerancia y la gran seguridad de este fármaco, hecho que cobra importancia ante su curso crónico en esta enfermedad ya que se requiere tratamiento de por vida.

En México se comercializan diferentes formas farmacéuticas conteniendo mesalazina para su administración por vía oral (grageas con capa entérica, gránulos y tabletas de liberación prolongada) y rectal (supositorios).

El desarrollo de formulaciones orales conteniendo este fármaco, tiene como objetivo minimizar su absorción antes de llegar a la porción final del intestino delgado o bien al colon, es por ello que es importante evaluar el comportamiento de disolución de los productos comerciales conteniendo mesalazina.

En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) se encuentra la monografía para grageas con capa entérica, sin embargo no existe información acerca de las pruebas de disolución para los supositorios, granulados o tabletas de liberación prolongada, por lo que se llevó a cabo el presente trabajo, cuyos objetivos fueron los siguientes:

**Objetivo general:**

Evaluar los perfiles de disolución de diferentes presentaciones farmacéuticas conteniendo mesalazina, empleando diferentes condiciones que simulan los pH's del tracto gastrointestinal.

Objetivos particulares:

- ✓ Determinar si los productos cumplen con pruebas de control de calidad.
- ✓ Validar los métodos analíticos para la cuantificación de mesalazina a diferentes valores de pH.
- ✓ Determinar si las grageas con capa entérica conteniendo mesalazina cumplen con las especificaciones de disolución establecidas en FEUM.
- ✓ Utilizar el método que simula las condiciones de pH del tracto gastrointestinal, para evaluar la liberación de mesalazina de productos de liberación prolongada en presentación tabletas y gránulos, y grageas con capa entérica.
- ✓ Utilizar el método de disolución propuesto por la FDA para estimar el comportamiento de disolución de mesalazina en presentación supositorios.
- ✓ Comparar los perfiles de disolución de formas farmacéuticas orales y rectales conteniendo mesalazina.



2. MARCO TEÓRICO

2.1. Sistema Digestivo

La misión principal del sistema digestivo es procesar los nutrientes de los alimentos para que puedan ser incorporados al organismo y distribuidos a través de la circulación a las células para su correcto funcionamiento.

El sistema digestivo está formado por el tracto gastrointestinal que incluye la boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y recto, y las glándulas anejas con función secretora (glándulas salivales, páncreas, hígado) ¹.

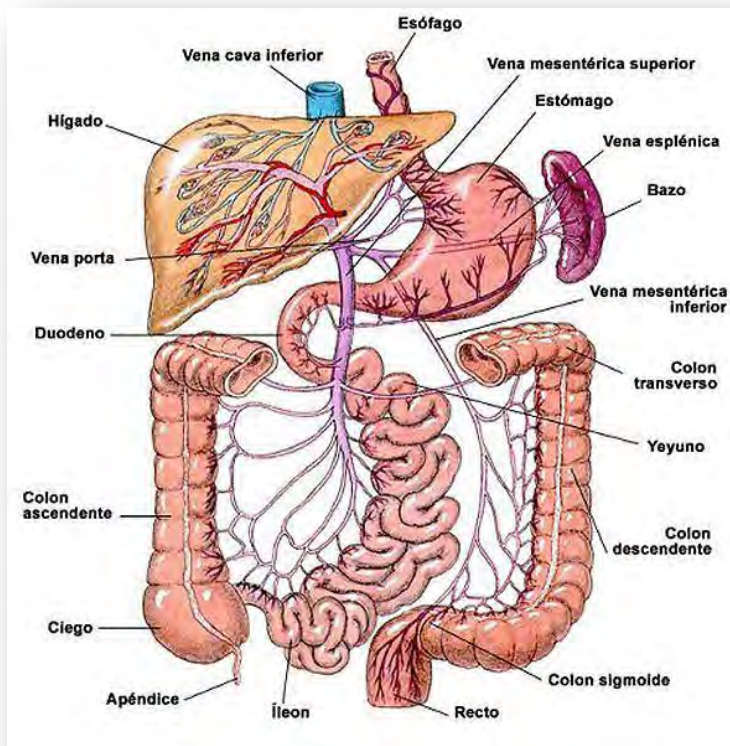


Imagen 3. Anatomía del Sistema Digestivo¹



2.1.1. Anatomía y Fisiología del tracto gastrointestinal

2.1.1.1. Intestino delgado

El intestino delgado tiene entre 4 y 6 metros de largo y sus principales funciones son la mezcla de alimentos con enzimas para facilitar la digestión, mezclar los contenidos intestinales con las secreciones de este, para permitir la absorción, e impulsar los materiales no absorbidos en una dirección aboral. El epitelio del intestino delgado tiene la mayor capacidad de absorción de nutrientes y fármacos, debido a la gran área superficial proporcionada por el plegado epitelial y las estructuras vellosas de las células de absorción.

2.1.1.1.1. Estructura macroscópica^{2, 3}

El intestino delgado es un tubo estrecho que se extiende desde el estómago hasta el colon. Consta de 3 partes, duodeno, yeyuno e íleon.

El duodeno es la porción más proximal del intestino delgado tiene unos 25 cm de longitud. Recibe el quimo del estómago, las secreciones del páncreas y la bilis del hígado. El yeyuno y el íleon tienen en conjunto más de 4.5 m de longitud y debido a que sus características morfológicas y funcionales son parecidas entre sí se les puede considerar como una unidad. La desembocadura del íleon en el colon, se produce en el ciego, en el orificio íleocecal a través del cual pasa el contenido del intestino delgado al intestino grueso, y que está rodeado por la válvula íleo-cecal cuya función principal es evitar el reflujo de materias fecales desde el colon al intestino delgado. En los últimos centímetros de íleon, que preceden a la válvula, la pared intestinal posee una pared muscular engrosada, el esfínter íleocecal que, en condiciones normales, se encuentra medianamente contraído y no permite que el contenido del íleon se vacíe en el ciego de un modo brusco y continuado.

2.1.1.1.2. Tránsito en el intestino delgado^{2, 4}

El quimo atraviesa todo el intestino delgado en unas 3-5 horas en promedio, aunque puede ser en más tiempo. Los pliegues circulares de la mucosa intestinal, debido a su forma, fuerzan al quimo a seguir un trayecto en espiral a medida que va avanzando. Este movimiento en espiral enlentece el movimiento del quimo y facilita el mezclado con los líquidos intestinales, optimizando las condiciones para



la digestión y la absorción. El vaciamiento del intestino delgado es regulado a partir de señales reguladoras procedentes del estómago y señales reguladoras procedentes del ciego. Las señales que provienen del estómago son facilitadoras de la motilidad y el vaciamiento intestinal. Constituyen el reflejo gastroentérico, que es iniciado por la distensión del estómago y conducido a lo largo de la pared del intestino delgado, intensificando el peristaltismo intestinal y facilitando el vaciamiento del contenido del íleon en el ciego, al relajar el esfínter íleocecal. Al llegar a este esfínter, el quimo a veces queda bloqueado varias horas hasta que la persona toma otro alimento. Entonces el reflejo gastroentérico intensifica el peristaltismo en el íleon y manda el resto del quimo al interior del ciego. Las señales que provienen del ciego son señales reflejas inhibitorias de la motilidad y del vaciamiento intestinal. En todos los casos en que se distiende el ciego, se inhibe el peristaltismo del íleon y se intensifica el grado de contracción del esfínter íleocecal, con lo que se retrasa el vaciamiento del quimo desde el íleon al ciego.

2.1.1.2. Intestino grueso

El intestino grueso es responsable de la conservación de agua y electrolitos, la formación de heces sólidas, y el almacenamiento de las heces hasta una hora conveniente para la defecación. El tránsito a través del colon es más lenta que otras áreas del tracto gastrointestinal⁴.

2.1.1.2.1. Estructura macroscópica ²

El intestino grueso o colon tiene 1.5 m de longitud y es más ancho y corto que el intestino delgado. Consta de: ciego, apéndice, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoide, recto y conducto anal, ver figura 1.

- El ciego es un fondo de saco de unos 8 cm de longitud y 8 cm de ancho que comunica con el íleon a través de la válvula íleocecal. En los seres humanos, sus funciones están relacionadas con la absorción de fluidos y sales que permanecen después de finalizar la digestión y absorción, y mezclar su contenido con el moco para la lubricación.



- El apéndice vermiforme sirve como receptáculo para bacterias intestinales del colon. Es una protrusión similar a un dedo de guante de unos 8 cm de longitud. Comunica con el ciego, a unos 3 cm por debajo de la válvula íleo-cecal y es muy móvil.
- El colon se subdivide en: colon derecho o ascendente que tiene unos 15 cm de longitud, colon transverso que tiene unos 50 cm de longitud, colon izquierdo o descendente que es la porción más estrecha del colon y tiene unos 30 cm de longitud, colon sigmoide con unos 40 cm de longitud y el recto que tiene unos 12 cm de longitud y se extiende desde el colon sigmoide hasta el conducto anal.
- El conducto anal es la porción terminal del tubo digestivo, se encuentra fuera de la cavidad abdominal y en la unión recto-ano hay una transición brusca del epitelio de la mucosa intestinal, que pasa a ser plano estratificado no queratinizado, ya que es una zona más expuesta a las abrasiones. Este conducto tiene unos 4 cm de longitud, se abre al exterior por un orificio llamado ano y en él se distinguen 2 esfínteres, el esfínter anal interno y el esfínter anal externo. El esfínter anal interno es un engrosamiento de la musculatura lisa circular del recto y rodea los 2/3 inferiores del conducto anal. Es involuntario. El esfínter anal externo rodea el conducto anal y se superpone, en parte, al esfínter interno. Está integrado en la musculatura estriada esquelética del suelo de la pelvis. Es un esfínter voluntario desde los 18 meses de edad aproximadamente. En la lámina propia y submucosa del conducto anal se encuentra una red venosa (el plexo hemorroidal) formada por la anastomosis o conexión de venas rectales superiores (que van a drenar a la vena porta) y venas rectales medias e inferiores (que van a drenar a la vena cava inferior).

2.1.1.2.2. Tránsito en el intestino grueso⁴

En el colon, la actividad predominante es segmentaria, con una propulsión del movimiento que ocurre con poca frecuencia (3-4 veces al día, normalmente). Una



vez que los residuos de alimentos llegan al colon sigmoide, permanece allí hasta que esté listo para ser excretados del cuerpo. Cuando el material fecal entra en el recto, las paredes se distienden. Cuando se produce una presión suficiente dentro de la cavidad rectal distendida, el impulso para eliminar los desechos comienza. Cuando los receptores del sistema nervioso dentro de la pared del recto son estimulados por el estiramiento, envían impulsos al canal, el pecho y la pared abdominal anal, músculos y la médula del cerebro, lo que hace que el individuo sea consciente de la necesidad de defecar.

En la tabla 1 se presentan los tiempos de tránsito a lo largo del tracto gastrointestinal.

Tabla 1. Comparación de las características de las diferentes regiones del tracto gastrointestinal ^{4, 5, 6, 7, 8, 9}

| | Estado de ayuno | | Con alimentos | | Longitud (m) | Área (m ²) | Concentración iónica (nM) | | |
|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------------|--------------|------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Ph | Tiempo de residencia | pH | Tiempo de residencia | | | Na ⁺ | HCO ₃ ⁻ | Cl ⁻ |
| Esófago | 6.8 | >30s | | | 0.3 | 0.02 | | | |
| Estómago | 1-2 | 1-5 h | 2-5 [*] | * | 0.2 | 0.2 | 70 | <20 | 100 |
| Duodeno | 4.9 | >5 min | 5.2 | 1h | 0.3 | 0.02 | | | |
| | 6.1 | | 5.4 | | | | | | |
| | 6.3 | | 5.1 | | | | | | |
| | 6.4 | | 5.5 | | | | | | |
| Yeyuno | 4.4-6.5 | 1-2 h | 5.2-6.0 | 2 h | 3 | 100 | 140 | 50-110 | 130 |
| | 6.6 | | 6.2 | | | | | | |
| Íleon | 6.5 | 2-3 h | 6.8-7.8 | * | 4 | 100 | | | |
| | 6.8-8.0 | | 6.8-8.0 | | | | | | |
| | 7.4 | | 7.5 | | | | | | |
| Colon ascendente | 6.4 (5.8-7.0) | 15-48 h | *' | Hasta 72 h | 1.5 | 3 | | | |
| Colon transverso | 6.6 (5.8-7.4) | | | | | | | | |
| Colon descendente | 7.0±0.7 (6.3-7.7) | | | | | | | | |

*Dependiendo del volumen, pH y capacidad amortiguadora del alimento.

*' No hay cambio drástico o significativo del pH.



2.2. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

El término “Enfermedad Inflamatoria Intestinal” (EII), incluye una amplia variedad de presentaciones y manifestaciones clínicas, cuya característica principal es la inflamación crónica del tracto gastrointestinal (GI) en diferentes localizaciones¹¹.

La EII se clasifica bajo dos nombres principales: colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC).

La colitis ulcerosa afecta solamente el colon (intestino grueso), pero la enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tracto GI, generalmente, el extremo final del intestino delgado y el comienzo del colon¹². En la CU la inflamación es superficial, simétrica, continua, se localiza casi exclusivamente en el recto y en el colon y en ella también hay potencialmente compromiso sistémico¹³.

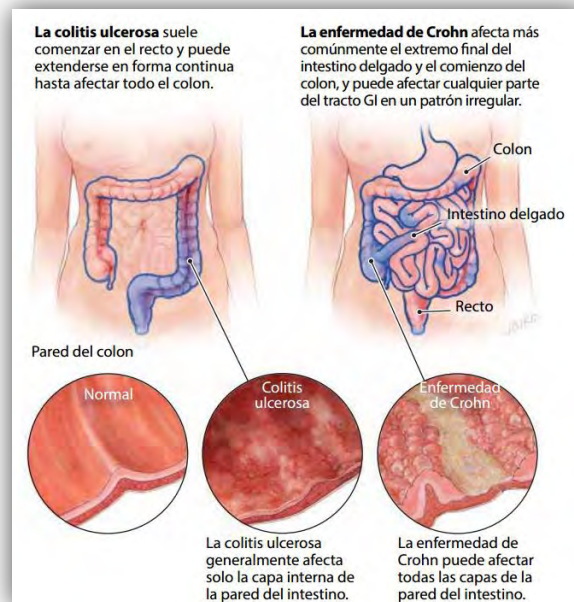


Imagen 4. Características generales de la colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn¹²



2.2.1. Etiología

La etiología de la EII aún se desconoce y su patogenia no está muy bien comprendida.

Existen 4 factores que están relacionados con la enfermedad: la genética, el medio ambiente, las bacterias intestinales y una respuesta inmunitaria anormal en el intestino¹².

2.2.2. Síntomas

La enfermedad intestinal inflamatoria se presenta con mayor frecuencia en personas de entre 15 y 30 años. Los síntomas de la enfermedad intestinal inflamatoria pueden variar de muy leves a muy severos. Incluyen diarrea, sangre en las heces, dolor abdominal, fiebre, fatiga y pérdida de peso. Algunos otros síntomas incluyen dolor en las articulaciones (artritis), problemas en los ojos (vista), determinados tipos de erupciones y enfermedad hepática.

Generalmente, los síntomas suelen mantenerse estables, para, luego empeorar repentinamente durante un brote. Los brotes pueden ser muy peligrosos, incluso pueden representar un riesgo para la vida, si no se tratan, ya que pueden provocar infección severa, sangrado o perforación intestinal¹².

Las complicaciones intestinales incluyen: abscesos intra-abdominales, fístulas y patología perianal en EC; hemorragia, estenosis, megacolon tóxico, neoplasia maligna, obstrucción y perforación intestinal, tanto en EC como en CU¹⁴.

La EC y la CU tienen patrones de presentación clínica similares, pero existen algunas diferencias que pueden ayudar a su clasificación. La EC se caracteriza por el compromiso transmural y fistulizante, que puede afectar todo el tracto digestivo y la región perineal, a diferencia de la CU donde el compromiso es mucoso, limitado al colon. El síntoma cardinal de la CU es la diarrea sanguinolenta, en la EC es más frecuente la diarrea con o sin sangre, asociada a dolor abdominal y disminución de peso. Las manifestaciones extra-intestinales son más frecuentes en EC especialmente cuando afecta el colon¹⁵.



2.2.3. Diagnóstico

La enfermedad intestinal inflamatoria se diagnostica mediante una combinación de una cuidadosa historia clínica del paciente, pruebas de diagnóstico por imágenes, como radiografía o tomografía computarizada, y la evaluación endoscópica, la cual puede incluir endoscopia superior, colonoscopia o ambas, según dónde se encuentran los síntomas y si se sospecha de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Durante este procedimiento, se toman biopsias del tracto GI, que generalmente confirman el diagnóstico.

Aun cuando no es posible diagnosticar la EII con un solo análisis de sangre, en la EII se han encontrado algunas anormalidades, las cuales incluyen anemia, marcadores inflamatorios elevados, anormalidades electrolíticas debido a diarrea, albúmina baja debido a inflamación y absorción deficiente de nutrientes, y deficiencias¹³.

El enfoque diagnóstico, terapéutico y de pronóstico de la CU se debe basar en la gravedad de la enfermedad (remisión clínica o asintomático, leve, moderada o grave) de acuerdo con los criterios de Truelove y Witts (tabla 2); y por su extensión (proctitis ulcerosa, colitis izquierda o colitis ulcerosa distal y colitis ulcerosa extensa o Pancolitis) por la clasificación de Montreal. Los cuales son simples y fáciles de usar y han demostrado ser una guía valiosa de la severidad de la enfermedad a través del tiempo^{13, 15}.

Tabla 2. Criterios de Truelove y Witts¹⁵

| | Leve | Moderada | Severa |
|-------------------------------------|-------------|-----------------|---------------|
| Deposiciones con sangre/ día | < 4 | 5 | > 6 |
| Pulso/minuto | < 90 | ≤ 90 | > 90 |
| Temperatura (°C) | < 37.5 | ≤ 37.8 | > 37.8 |
| Hemoglobina (g/dL) | > 14 | 10-14 | <10 |
| VSG* (mm/h) | < 20 | 20-30 | > 30 |
| Proteína C reactiva (mg/L) | Normal | ≤ 30 | > 30 |

*Velocidad de sedimentación globular



2.2.4. Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la EII consiste en llevar la enfermedad activa a la remisión, seguida por la prevención de la recaída¹⁵.

En las tablas 3 y 4, se presentan los tratamientos utilizados para la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Los pacientes con enfermedad severa que no presentan mejoría con medicamentos pueden requerir cirugía¹².

Tabla 3. Tratamiento médico para la colitis ulcerosa¹³

| Enfermedad leve moderada | Enfermedad moderada grave | Enfermedad grave fulminante | Terapia de mantenimiento |
|--|--|--|--|
| <i>Colitis distal</i> -Sulfasalazina o 5-AAS (vía oral o tópica). -Glucocorticoides tópicos. | <i>Colitis distal</i> -Sulfasalazina o 5-AAS tópica y oral -Glucocorticoides tópicos. -Prednisona | <i>Colitis distal o extensa</i> -Glucocorticoides intravenosos -Ciclosporina intravenosa | <i>Colitis distal</i> -Sulfasalazina o 5-AAS (vía oral o tópica). -Azatioprina o 6-MP (6-mercaptopurina) |
| <i>Colitis extensa</i> -Sulfasalazina o 5-AAS oral | <i>Colitis extensa</i> -Prednisona | | <i>Colitis extensa</i> -Sulfasalazina o 5-AAS oral. -Azatioprina o 6-MP (6-mercaptopurina) |
| Probióticos | | | |

Tabla 4. Tratamiento médico para la enfermedad de Crohn¹³

| Enfermedad leve moderada | Enfermedad grave | Enfermedad perianal o fistulante | Tratamiento de mantenimiento |
|----------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Sulfasalazina o 5-AAS oral | Prednisona | Metronidazol u otros antibióticos | Sulfasalazina o 5-AAS |
| Metronidazol | Glucocorticoides intravenosos | Azatioprina o 6-MP (6-mercaptopurina) | Metronidazol |
| Ciprofloxacina | Prueba del parche atópico (APT) o dieta elemental | Infliximab | Azatioprina o 6-MP (6-mercaptopurina) |
| Prednisona | Infliximab | Ciclosporina intravenosa | Metotrexato |
| Azatioprina o 6-MP | Ciclosporina intravenosa | | |



2.2.5. Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos incluyen un grupo de derivados que contienen ácido 5-aminosalicílico (5-AAS). Algunos ejemplos son la sulfasalazina, mesalazina, olsalazina y balsalazida. A excepción de la mesalazina, estos fármacos no han sido aprobados por la FDA para la enfermedad de Crohn ya que presentan mayor acción en el colon y no son particularmente efectivos si la enfermedad está limitada al intestino delgado¹⁶.

En la tabla 5 se presentan los aminosalicilatos disponibles para su uso en EII.

Tabla 5. Aminosalicilatos disponibles para el tratamiento de Enfermedad Intestinal Inflamatoria, principalmente para Colitis Ulcerosa¹³

| Fármaco | Mecanismo de liberación | Dosis fase aguda (g/día) | Dosis de mantenimiento (g/día) |
|-----------------------|--|--------------------------|--------------------------------|
| Sulfasalazina | Rotura bacteriana de la unión "AZO" | 4 – 6 | 2 |
| Mesalazina (Asacol) | Eudragit S- Liberación a partir de pH=7 | 2 - 4.8 | 1.2 – 2.4 |
| Mesalazina (Salofalk) | Eudragit L- Liberación a partir de pH=6 | 2 – 4.5 | 1.5 |
| Olsalazina sódica | Rotura bacteriana de la unión "AZO" dímero 5-AAS | 2 – 3 | 1 |
| Balsalazina | 4-amino benzoil B alamina | 6 | |
| Mesalazina (Pentasa) | Etilcelulosa liberación dependiente del tiempo y pH. | 1.5 – 4 | 1.5 – 4 |

Para enfermedad clínicamente leve o moderada pero anatómicamente extensa (extendida en todo el colon) la terapia de primera línea ha sido tradicionalmente la mesalazina. Alrededor del 80% de los pacientes que reciben dosis de 4-6 gramos vía oral al día manifiestan completa remisión clínica o mejoría significativa a las 4 semanas y aproximadamente la mitad tiene mejoría endoscópica. Una revisión sistemática reciente demostró que los derivados 5-AAS son más efectivos que el placebo en lograr inducción de la remisión.¹⁵



La administración de mesalazina rectal ofrece la ventaja de la liberación y el tratamiento directo en el sitio de máxima inflamación y con el mínimo de efectos adversos. La dosis adecuada varía entre 1 y 4 g/día. Varios estudios han mostrado que la vía tópica es superior a la oral en el tratamiento de la CU distal o del lado izquierdo con buena tolerancia al medicamento. De igual manera el 5-AAS tiene importancia en el mantenimiento de la remisión en la CU^{13, 15}. Las ventajas de la terapia tópica incluyen generar respuesta más rápida y menor frecuencia de la dosis que la vía oral, así como menor absorción sistémica. La combinación de mesalazina oral y tópica puede ser más efectiva en lograr la mejoría clínica, como también una respuesta más temprana que por una sola vía¹⁵.

2.3. Mesalazina



Imagen 3. Estructura molecular de la mesalazina¹⁷

Nombre químico: Ácido 5-amino-2-hidróxibenzoico.

Sinónimos: Ácido 5-aminosalicílico, mesalamina, mesalazina, 5-ASA o 5-AAS



2.3.1. Propiedades fisicoquímicas

Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas de la mesalazina^{17, 18, 19, 20, 21}

| Aspecto | Polvo de color marrón claro a gris |
|-------------------------|---|
| Peso molecular | 153.1g/mol |
| Punto de fusión | 275-283°C |
| Punto de descomposición | 280°C |
| Solubilidad | Insoluble en etanol, ligeramente soluble en agua (0.84 g / L a 25° C y 1.41 g/L a 37°C), muy poco soluble en metanol, prácticamente insoluble en cloroformo, y soluble en ácido clorhídrico e hidróxidos alcalinos diluidos. La solubilidad incrementa a pH<2 y pH >5.5 y se reduce de pH 2.0 a pH 5.5. |
| Log P | 0.47 predicción generada por ACD/Labs |
| Estabilidad | Inestable en presencia de agua y luz |
| pka (carboxilo) | 1.9 predicción generada por ACD/Labs 2.30 experimental |
| pka (amino) | 5.43 predicción generada por ACD/Labs 5.69 experimental |
| Especie molecular | Ácido |

2.3.2. Farmacología

La mesalazina es un fármaco antiinflamatorio utilizado para tratar la inflamación del tracto digestivo. Como un derivado de ácido salicílico, 5-AAS es también un antioxidante que atrapa radicales libres, que son potencialmente dañinos, subproductos del metabolismo^{22, 28}.

2.3.3. Farmacodinamia

Aunque no se ha definido el mecanismo específico de acción del 5-AAS, el fármaco presenta numerosas propiedades antiinflamatorias con actividad potencial en la EII, y basado en los resultados clínicos, el valor terapéutico de la mesalazina después de la administración oral y/o rectal parece deberse a un efecto local sobre el tejido intestinal inflamado más que a un efecto sistémico²³.

Se ha prestado particular atención a la cascada de mediadores inflamatorios del ácido araquidónico, debido a la inflamación en el tejido presentes en la EII, es posible que 5-AAS disminuya la inflamación mediante el bloqueo de la ciclooxigenasa y la inhibición de la producción de prostaglandinas en el colon¹³.



Otros posibles mecanismos de acción son: inhibición de la producción de radicales libres de oxígeno, inhibe la producción de interleucina 1 y 6, altera la función de leucocitos y monocitos, reduce la producción de inmunoglobulinas por las células plasmáticas y estimula la apoptosis de las células cancerígenas, con lo cual probablemente se ejerce un efecto preventivo del cáncer de colon²³. Más recientemente se ha encontrado que inhibe el Factor de Necrosis Tisular Beta (NFk beta) e induce la expresión de MnSOD (superóxido de manganeso dismutasa)¹⁷.



2.3.4 Farmacocinética

En la tabla 7 se presenta las propiedades de liberación y absorción de las diferentes formas farmacéuticas conteniendo mesalazina, así como las características de distribución, metabolismo y excreción del fármaco. En la tabla 8 se presentan los valores de los parámetros farmacocinéticos de mesalazina reportados en la literatura, de diferentes formas farmacéuticas.

Tabla 7. Características farmacocinéticas de los distintos medicamentos evaluados conteniendo mesalazina^{19, 24, 25, 35-38}

| Producto comercial | Liberación | Absorción | Distribución | Metabolismo | Excreción |
|--|---|----------------|--|---|---|
| Salofalk (gragea de capa entérica) | La liberación de la 5-AAS ocurre a un pH superior a 6, generalmente en el íleon terminal y en colon proximal debido a la cubierta entérica del polímero llamado Eudragit-L. | 45% | La mesalazina y la acetil-mesalazina no atraviesan la barrera hematoencefálica. La unión de la mesalazina a las proteínas es de aproximadamente un 50% y la de la acetil-mesalazina de un 80%. | La vía metabólica de mesalazina no se ha establecido claramente. El fármaco sufre una rápida N-acetilación, probablemente en el hígado, mucosa intestinal y el epitelio del colon, para formar ácido N-acetil-5-aminosalicílico, por la N-acetiltransferasa 1 (NAT1). También pueden presentar conjugación con el ácido glucurónico. La flora intestinal probablemente también está implicada en esta acetilación, y la extensa | Se ha estimado que aproximadamente el 44 % de 5-AAS se excreta en orina, principalmente en forma del metabolito acetilado. Una excreción fecal del 35 % corresponde tanto al fármaco no absorbido y el metabolito acetilado. La excreción total de mesalazina toma alrededor de 24- 96 h. La vida media de 5-AAS es de 0.6 a 1.4 h, mientras que la vida media del metabolito es de 6 a 10 h. |
| Asacol (gragea de capa entérica) | La liberación de 5-AAS ocurre a pH superior de 7 que libera selectivamente la sustancia activa en el íleon terminal y colon, focos de la enfermedad inflamatoria intestinal, además de impedir su absorción en las zonas más proximales del tubo digestivo debido a su cubierta entérica, Eudragit-S. | 21% | | | |
| Pentasa (tabletas de liberación prolongada) | Después de la administración y desintegración de las tabletas, los microgránulos individuales liberan continuamente la 5-AAS en el | Del 30% al 50% | | | |



| | | | | | |
|--|--|---------------|--|--|--|
| | tracto gastrointestinal, bajo cualquier condición del pH entérico. | | | | |
| Pentasa (gránulos de liberación prolongada) | Después de la administración y desintegración de éstos, los microgránulos individuales liberan continuamente la mesalazina en el tracto gastrointestinal, en cualquier condición del pH entérico. Aproximadamente el 18%-20% de la dosis administrada se libera en el segmento yeyuno-ileal del intestino delgado mientras que la liberación acumulativa en el colon es del 82% (cerca del 75% en forma de microgránulos intactos) durante las 7 horas siguientes a su administración. | Del 30-50% | | | acetilación floral puede afectar negativamente a la eficacia clínica del fármaco. No existe correlación entre el fenotipo acetilador de los pacientes que recibieron mesalazina y el grado de N-acetilación. Aunque se ha sugerido que el ácido N-acetil-5-aminosalicílico puede ser farmacológicamente activo, la respuesta terapéutica ha sido pobre en algunos pacientes tratados por vía rectal con este metabolito y tampoco inhibió la lipoxigenasa in vitro. Por lo tanto, la contribución relativa de este metabolito al efecto terapéutico de mesalazina sigue siendo cuestionable. |
| Pentasa (supositorios) | Está diseñado para liberar altas concentraciones 5-AAS en la parte distal del tracto intestinal y una lenta absorción sistémica. | Del 10 a 20 % | | | |
| Salofalk (supositorios) | Permite la liberación de 5 - AAS a los sitios de inflamación a lo largo del lumen de la mucosa del recto, sigmoides y colon distal. | Del 5 a 15 % | | | |



Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de mesalazina de diferentes presentaciones farmacéuticas ^{26, 27, 28, 29.}

| | Tmax (h) | Cmax (nmol/mL) | ABC (nmol•h/mL) | Excreción total en orina | Excreción total fecal |
|--|----------|----------------|-----------------|--------------------------|-----------------------|
| Salofalk (gragea de capa entérica) | 5.5 | 13.7 | 38.3 | 31-55% | 23-35% |
| Asacol (gragea de capa entérica) | 5.3-14.7 | 6.53 | 21.5-25.1 | 18-40% | 40-64% |
| Pentasa (tabletas de liberación prolongada) | 1-4 | 6.5 | 28.5 | 23-52% | 12-47% |
| Pentasa (gránulos de liberación prolongada) | 3.3-4.1 | 2.61 | 40.95-111.33 | 15-53% | 39-59% |
| Pentasa (supositorio) | 3-12 | 1.16-4.3 | 11.10-15.2 | 10-13% | 45% |
| Salofalk (supositorio) | 2.2-12 | 1.57-2.35 | * | 5-35% | * |

*Valores no encontrados en publicaciones anteriores

En el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica mesalazina pertenece a la clase IV³⁰, es decir, baja solubilidad y baja permeabilidad.



2.3.5 Efectos adversos

Aun cuando su acción es predominantemente local, se han reportado algunos efectos adversos, los cuales se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Efectos adversos reportados tras la administración de mesalazina.^{17, 22, 24}

| Sistema implicado | Frecuencia | Tipo de reacción |
|--|------------|---|
| Sistema Gastrointestinal | Común | En presentaciones rectales adicionalmente pueden presentar prurito anal, molestias rectales y sensación de urgencia de defecar; diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos |
| | Raro | Flatulencias |
| Sistema Nervioso Central | Común | Cefalea |
| | Raro | Mareos |
| | Muy raro | Neuropatía periférica |
| Piel | Muy raro | Eritema, prurito, urticaria, irritación local (uso rectal), alopecia |
| Sistema renal y urinario | Muy raro | Deterioro de la función renal (nefritis intersticial aguda y crónica, síndrome nefrótico, insuficiencia renal). Decoloración de la orina. |
| Sistema sanguíneo y linfático | Muy raro | Eosinofilia, conteos sanguíneos alterados, (anemia, anemia aplásica, leucopenia, granulocitopenia y neutropenia), trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia. |
| Sistema inmunológico | Muy raro | Reacciones de la pancolitis, hipersensibilidad como exantema alérgico. |
| Trastornos cardíacos | Raro | Miocarditis y pericarditis |
| Sistema respiratorio | Muy raro | Las reacciones alérgicas y pulmonares fibróticas (disnea, tos, broncoespasmo alveolitis alérgica, eosinofilia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, neumonitis). |
| Hepatobiliar | Muy raro | Aumento de las enzimas hepáticas, parámetros colestatis y bilirrubina, hepatotoxicidad (hepatitis, hepatitis colestásica, cirrosis, insuficiencia hepática). |
| Musculo esquelético y tejido conjuntivo | Muy raro | Mialgia, artralgia y reacciones Lupus eritematoso similares. |
| Aparato reproductor | Muy raro | Oligospermia (reversible) |
| Otros | Muy raro | Fiebre |

Común $\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$; Raro $\geq 1 / 10.000$ a $\leq 1 / 1000$; Muy raro $\leq 1 / 10.000$.



2.3.6 Interacciones Farmacocinéticas y Farmacodinámicas

En la tabla 10 se presentan las principales interacciones de mesalazina al administrarse en conjunto con otros fármacos.

Tabla 10. Principales interacciones de mesalazina^{17, 22,23}

| Fármaco | Resultado de la interacción |
|--------------------------------|---|
| Anticoagulantes cumarínicos | Disminuye el efecto anticoagulante |
| Sulfonilureas | Potenciación del efecto hipoglucemiante |
| Espironolactona | Disminuir el efecto natriurético |
| Metotrexato | Retrasa la excreción de metotrexato |
| Azatioprina o 6-mercaptopurina | Aumenta el riesgo de leucopenia |
| Glucocorticoides | Aumento de los efectos colaterales gastrointestinales |
| Sulfipirazona | Reducción de los efectos uricosúricos |
| Rifampicina | Reducción de efecto tuberculostáticos |
| Laxantes | Disminuye la biodisponibilidad de la mesalazina |

2.3.7 Presentaciones farmacéuticas

Las formas farmacéuticas diseñadas para liberar la mesalazina en diferentes áreas del intestino son las siguientes³¹:

- **Tabletas, gránulos y capsulas de liberación retardada:** Diseñadas para retardar la liberación del principio activo hasta el íleon terminal y/o del colon, de esta manera evitar la absorción en el intestino proximal³².
- **Supositorios:** Liberan la mesalazina desde el colon sigmoide hasta el recto (la parte más baja del intestino grueso).
- **Suspensión rectal y espumas rectales:** En la espuma rectal, la liberación del fármaco puede llegar al sigmoide o hasta el colon descendente. Mientras que la suspensión rectal o enema puede alcanzar hasta el ángulo esplénico.
- **Tabletas, gránulos y capsulas de liberación prolongada:** Diseñados para liberar la mesalazina de una forma continua y gradual a través del tracto GI. El fármaco se libera principalmente en el segmento yeyuno-ileal



del intestino delgado mientras que la liberación acumulativa es en el colon²⁷.

- **Nueva formulación de mesalazina oral MMX:** utiliza un Sistema de Multi-matriz (MMX) para liberar el fármaco a lo largo del colon. Esta forma de entrega, permite una liberación más homogénea del fármaco activo en el colon ascendente, transversal y descendente, junto con el sigmoide y el recto^{30, 32}.

Actualmente en México se comercializan tres marcas^{34, 35}, cuyas características más importantes se resumen en la tabla 11:



Tabla 11. Información general de los medicamentos conteniendo mesalazina. ^{22-24,37, 38}

| Denominación comercial/ Laboratorio | Forma Farmacéutica | Excipientes | Indicación terapéutica | Dosis | Vía de administración |
|---|---|--|---|--|-----------------------|
| Salofalk/ Farmasa Schwabe | Grageas con capa entérica 500 mg | Estearato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, copolímero de metilacrilato butilado básico (Eudragit E), copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L), glicina, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, macrogol 6000, carbonato sódico anhidro, povidona K25, talco. Agentes colorantes: dióxido de titanio (E171), óxido de hierro hidrato (E172) | En el tratamiento y prevención (brotes) de los episodios agudos de una enfermedad inflamatoria crónica del intestino grueso (colitis ulcerosa), y en la enfermedad de Crohn. | En la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, tanto en los episodios agudos como para mantener la enfermedad en remisión es entre 3 y 4 g al día. Deben de administrarse por la mañana, mediodía y noche, 1 hora antes de las comidas. | Oral |
| Asacol/ Takeda | Grageas con capa entérica 400 mg | Dióxido de silicio coloidal, ftalato de dibutilo, tinta comestible negro, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, copolímero de ácido metacrílico B (Eudragit S), polietilenglicol, povidona, almidón glicolato de sodio, y talco. | Para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal; para la inducción y el mantenimiento de la remisión en colitis ulcerosa leve a moderada y para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn. | Tratamiento de enfermedad activa. La dosis habitual en adultos es de dos grageas de 400 mg que deben tomarse tres veces al día para una dosis diaria total de 2.4 gramos por una duración de 6 semanas. Para el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa. La dosis recomendada en adultos es 1.6 gramos al día, en dosis divididas. La duración del tratamiento en el estudio prospectivo, bien controlado fue de 6 meses. | Oral |
| Pentasa/ Ferring Pharmaceuticals | Tableta de liberación prolongada 500 mg | Povidona, etilcelulosa, estearato magnésico, talco, celulosa microcristalina. | Para el tratamiento de colitis ulcerosa de leve a moderada, proctitis ulcerativa y la terapia adjunta en colitis ulcerativa grave y enfermedad de Crohn. | Tratamiento en enfermedad activa. Adultos: dosis individual hasta 4 g diarios en dosis divididas. Niños: dosis individual 20-30 mg/Kg de peso diarios en dosis divididas. Mantenimiento del tratamiento: Colitis ulcerativa. Adultos: dosis individual hasta 1.5-2 g | Oral |



| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--------|
| | | | | <p>diarios en dosis divididas. Niños: dosis individual 20-30 mg/Kg de peso diarios en dosis divididas. Enfermedad de Crohn Adultos: dosis individual hasta 4 g diarios en dosis divididas. Niños: dosis individual 20-30 mg/Kg de peso diarios en dosis divididas.</p> | |
| Pentasa/Ferring Pharmaceuticals | Granulado de liberación prolongada 1 g | Etilcelulosa y povidona | Indicado para el tratamiento de la fase aguda de la colitis ulcerosa leve a moderada y para el tratamiento de mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa, tanto en pacientes con enfermedad distal como en los que presentan Pancolitis. Incluyendo pacientes que no toleren sulfasalazina. | <p>Para tratar un ataque de colitis, el médico normalmente prescribirá una dosis de hasta 4 g de mesalazina al día que puede administrarse bien una vez al día o dividida en dosis. Para ayudarlo a mantenerse libre de más brotes, su médico puede prescribirle generalmente 2 g de mesalazina al día, administrado en forma de un sobre de Pentasa 2 g o dos sobres de Pentasa 1 g una vez al día.</p> | Oral |
| Pentasa/Ferring Pharmaceuticals | Supositorio 1g | Macrogol 6000, povidona, estearato magnésico, talco. | Tratamiento de la proctitis ulcerosa. | Uno a dos supositorios una o dos veces al día. | Rectal |
| Salofalk/Farmasa Schwabe | Supositorio 250 mg | Grasa dura | Para el tratamiento en la colitis ulcerosa crónica limitada al recto y en proctitis y proctosigmoiditis de cualquier etiología. En el tratamiento de inflamación de hemorroides internas. | En la presencia de síntomas agudos inflamatorios, se recomienda aplicar 2 supositorios 3 veces al día. En casos particularmente severos la dosis puede ser duplicada. En tratamiento prolongado se recomienda 1 supositorio 3 veces al día. | Rectal |



2.4. Pruebas y estudios de disolución de diferentes formas farmacéuticas conteniendo mesalazina.

En la FEUM se encuentra la monografía para mesalazina, grageas con capa entérica, la cual, establece que la prueba debe llevarse a cabo en 500 mL de HCl 0.1 N a 100 rpm durante 2 horas, 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 6.0 a 100 rpm durante 1 hora y posteriormente 900 mL en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 a 50 rpm durante 90 minutos. En la USP se encuentra la monografía para mesalazina, tabletas de liberación retardada, la cual es la misma que la FEUM, así como la monografía para cápsulas de liberación prolongada, la cual establece que la prueba debe llevarse a cabo en 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.5 durante 8 horas.

Considerando la importancia de la mesalazina para el tratamiento de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales, diferentes autores han evaluado el comportamiento de disolución de las diferentes presentaciones farmacéuticas conteniendo mesalazina. En 1990, Stolk et al.,³⁹ evaluaron el perfil de disolución de tres productos de mesalazina de liberación modificada (Pentasa, Asacol y Salofalk), empleando el aparato IV a 37°C y los siguientes pH's: 1.0 (HCl 0.1 N), 6.0 (fluido intestinal simulado sin pancreatina) y 7.5 (fluido intestinal simulado sin pancreatina). Encontraron que Pentasa gránulos liberaba el principio activo en los tres pH's, sin embargo la velocidad de disolución fue menor a pH 6.0 tal y como se observa en la figura 1a. En el caso de Asacol, solo liberó la mesalazina a pH 7.5 después de 1 h (figura 1b) mientras que los comprimidos de Salofalk liberaron el fármaco en pH 6.0 y 7.5 (figura 1c). Los autores establecen que, a pesar de las diferencias encontradas in vitro, se debe tener cuidado en extrapolar los resultados a las condiciones in vivo, ya que existen estudios indicando que los valores reales de pH varían entre pH de 6.6 a 7.5 en intestino delgado y 6.4 a 7.0 en el colon.

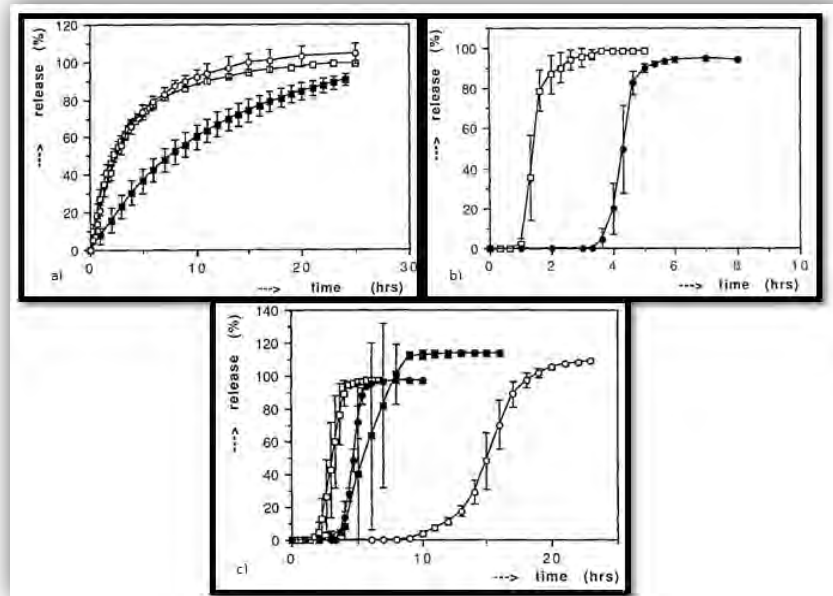


Figura 1. Perfiles de disolución de mesalazina a) gránulos de Pentasa: \circ pH=1, \blacksquare pH= 6.0 y \square pH=7.5; b) grageas de Asacol: \bullet pH =7.5 después de 2 h de pretratamiento en pH 1.0, \square pH=7.5 y c) grageas de Salofalk: \circ pH=1, \bullet pH=7.5 después de 2 h de pretratamiento en pH 1.0, \blacksquare pH= 6.0 y \square pH=7.5³⁹.

Klein et al,⁴⁰ realizaron un estudio de grageas con capa entérica conteniendo mesalazina, empleando el aparato III y los siguientes medios de disolución: pH=1.2 por 2 h, solución amortiguadora de fosfatos pH= 6.0 por 10 min, solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8 por 2 h, solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2 por 0.5 h y fluido intestinal simulado sin pancreatina pH=7.5 por 0.5 h. Los autores indican que el método de gradientes de pH es capaz de discriminar entre productos conteniendo mesalazina y podría ser útil para llevar a cabo estudios comparativos para evaluar las características de liberación de diferentes preparado conteniendo este fármaco. El perfil se muestra en la figura 2.

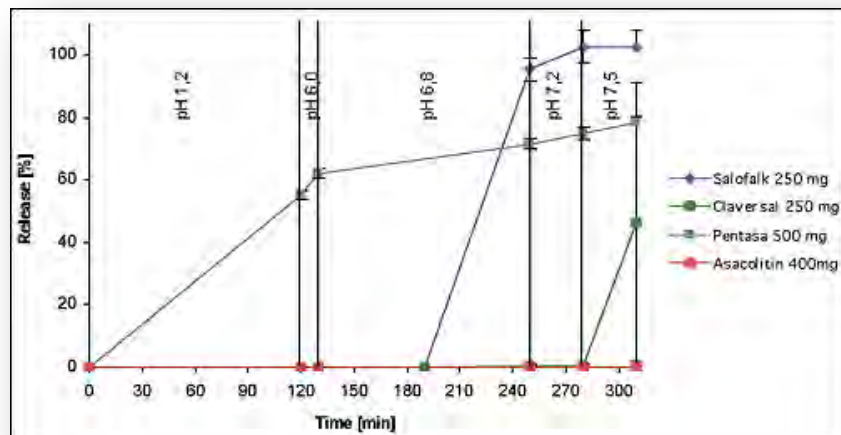


Figura 2. Perfil de disolución de diferentes formulaciones conteniendo mesalazina utilizando el método de gradientes de pH⁴⁰.

En 2007, Schellekens et al.⁴¹, desarrollaron un nuevo método para evaluar la disolución para diferentes presentaciones farmacéuticas conteniendo mesalazina. Las condiciones de la prueba fueron denominadas: GISS (sistema de simulación gastrointestinal). Los autores indican que el método GISS se basa en los 4 parámetros que son relevantes para la liberación in vivo: tiempo de tránsito, pH, osmolalidad y agitación. Las especificaciones para las 4 fases del GISS fueron: **fase I:** 500 mL de fluido gástrico simulado pH 1.2 durante 2 horas, **fase II:** 629 mL de fluido intestinal simulado pH 6.8 durante 2 horas, **fase III:** 940 mL de fluido intestinal simulado pH 7.5 durante 0.5 horas y **fase IV:** 1000 mL de fluido colonico simulado pH 6.0, durante 1.5 horas. Los autores sustentan que el pH colonico es menor que el pH en el íleon distal, debido a que en este sitio, los polisacáridos se fermentan, convirtiéndose en ácidos grasos de cadena corta y por ende seleccionaron un pH más bajo para la prueba. El aparato utilizado fue el aparato II de la USP a 50 rpm ya que esta condición refleja mejor lo que sucede in vivo.

Los autores evaluaron diferentes productos conteniendo mesalazina: Asacol capa entérica, Pentasa gránulos, Pentasa liberación prolongada, Salofalk liberación prolongada y Salofalk gránulos de capa entérica. Los autores encontraron que la liberación de los productos estuvo de acuerdo con sus características tecnológicas. Así, los productos Salofalk y Asacol, al contener un recubrimiento



sensible a pH, no liberaron el fármaco en pH ácido, mientras los productos Pentasa, al contener como excipiente etilcelulosa, se disolvieron desde el pH 1.2, ya que la velocidad de liberación no es pH dependiente, sino tiempo dependiente. Los autores concluyen que el método GISS es un sistema robusto, capaz de discriminar entre productos de liberación modificada conteniendo mesalazina. De igual forma indican que, para aquellos productos de liberación modificada con selectividad en colon, sería conveniente adecuar la prueba in vitro, con el fin de semejar las condiciones in vivo.

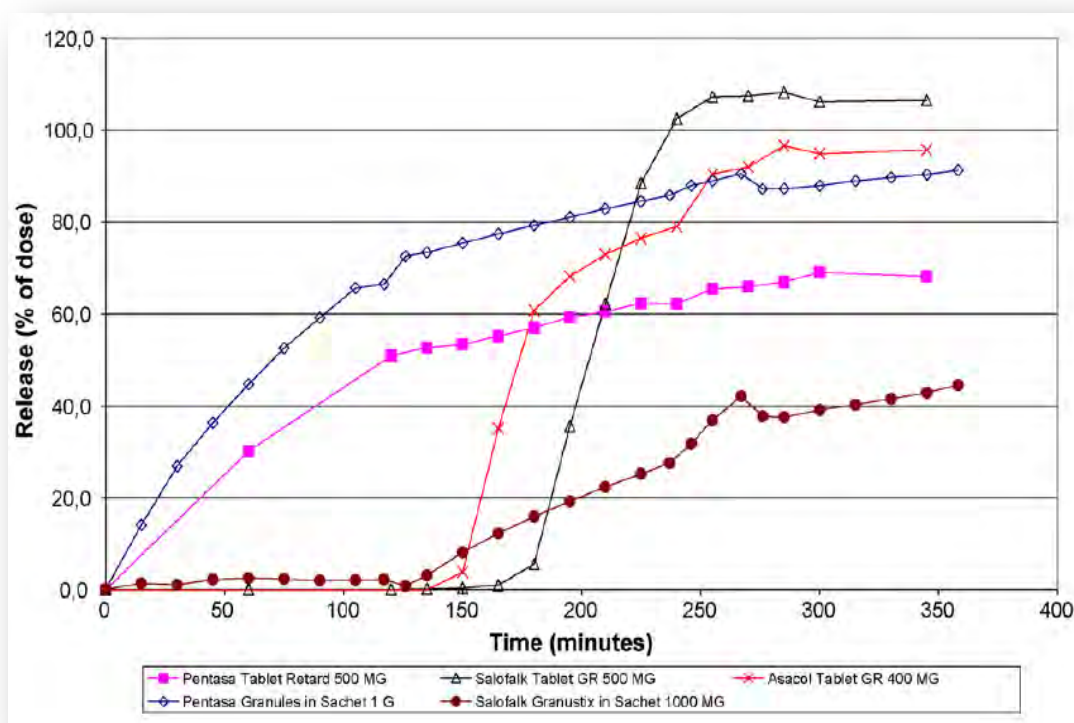


Figura 3. Perfil de disolución de diferentes formas farmacéuticas evaluadas en pH= 1.2, 6.8, 7.5 y 6.0⁴¹

Chuong et al.¹⁰, realizaron un estudio en el cual compararon los métodos descritos por la USP para cápsulas de liberación controlada (pH 7.5 durante 8 horas) y tabletas de liberación retardada (pH 1.2, 6.0 y 7.2), con un nuevo método el cual proponen que puede ser utilizado para ambas presentaciones farmacéuticas. Emplearon el aparato II a 37°C y 100 rpm y las condiciones de disolución fueron



las siguientes: en la primera etapa se emplearon 500 mL de HCl pH=1.4 por 2 h, en la segunda etapa se adicionaron al medio anterior 245 mL de fosfato de sodio 0.05M, para llevar a pH=6 y se mantuvo la forma farmacéutica durante 2 o 4 h y en la tercera etapa se adicionaron al medio anterior 100 mL de NaOH o bien 887 mL de fosfato de sodio para llevar a pH=7.3 por 8 h. Finalizado el estudio concluyeron que con el método propuesto, los productos presentan un comportamiento similar que el obtenido con los métodos de la USP (figura 4), siendo un método más sencillo, el cual emplea condiciones que mimetizan las del tracto gastrointestinal.

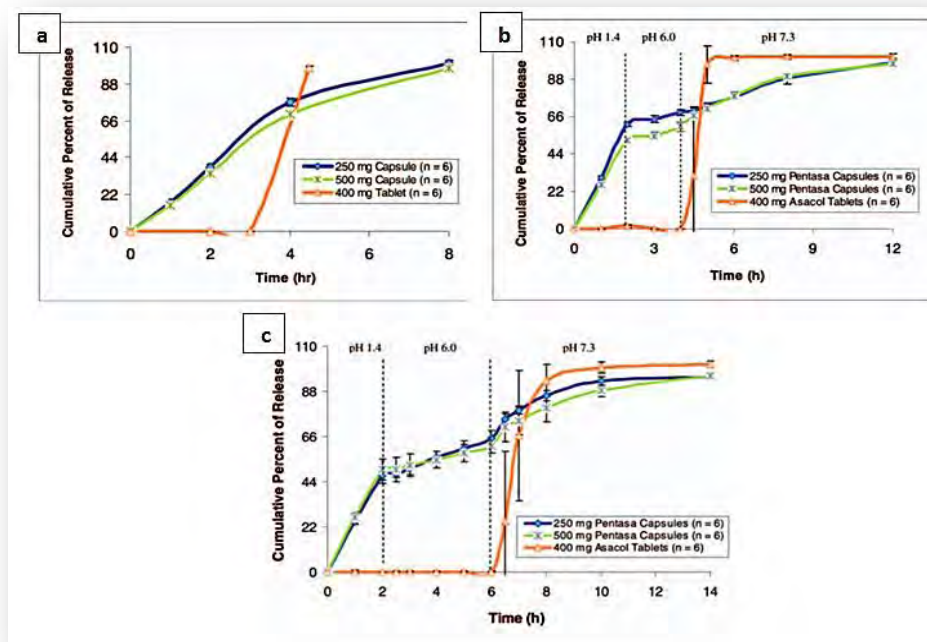


Figura 4. Perfiles de disolución usando a) las metodologías descritas en la USP, b) método propuesto por Chuong¹⁰, con duración de 12 h (2 h en pH=6.0), y c) duración de 14 h (duración de 4 h en pH=6.0).

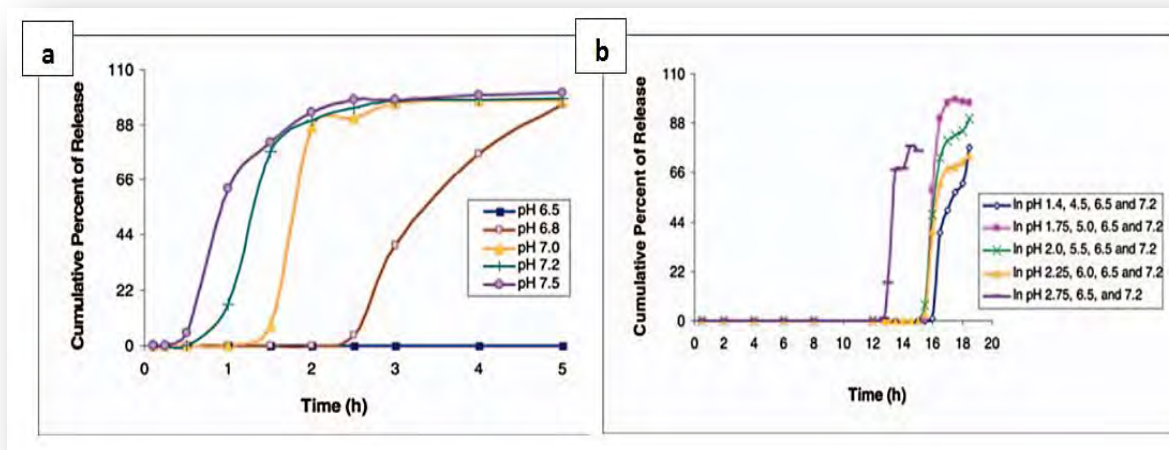


Figura 5. Perfil de disolución de Asacol grageas a) usando diferentes medios USP con pH intestinal (pH= 6.5, 6.8, 7.0, 7.2, 7.5), b) usando diferentes condiciones de simulación del tránsito en el tracto gastrointestinal¹⁰.

Chuong et al.⁴², publicaron otro artículo en el cual evaluaron el comportamiento de liberación de un fármaco oral dirigido exclusivamente al colon. Trabajaron con dos productos disponibles en el mercado (Pentasa, cápsulas de liberación prolongada y Asacol, grageas con capa entérica) y una nueva formulación elaborada por su equipo de trabajo. Para el estudio, emplearon el método establecido por la USP para cápsulas de liberación prolongada así como el método para tabletas de liberación retardada. Los autores propusieron también un nuevo método, con el fin de simular los verdaderos tiempos de residencia en las regiones del tracto gastrointestinal y especialmente en presencia de alimentos. Para esta metodología usaron el aparato II a 100 rpm y 37 °C, iniciando con 500 mL de fluido gástrico (2g/L de NaCl ajustado a pH=1.4 con HCl 1.0 N) por 2 h; seguido por la adición de 245 mL de fosfato de sodio 0.05M para subir el pH a 6.0 y así simular el fluido del intestino delgado, por un tiempo de 2 h para Asacol y 4h para Pentasa; por último adicionaron 100 ml de NaOH 0.3 M o 87 mL de fosfato de sodio 0.05 M para ajustar a un pH de 7.3, la duración en este medio fue el restante para cumplir las 12 h, con la finalidad de simular las condiciones del intestino grueso. Los autores encontraron que el comportamiento de liberación fue semejante en ambos procedimientos (figura 6).

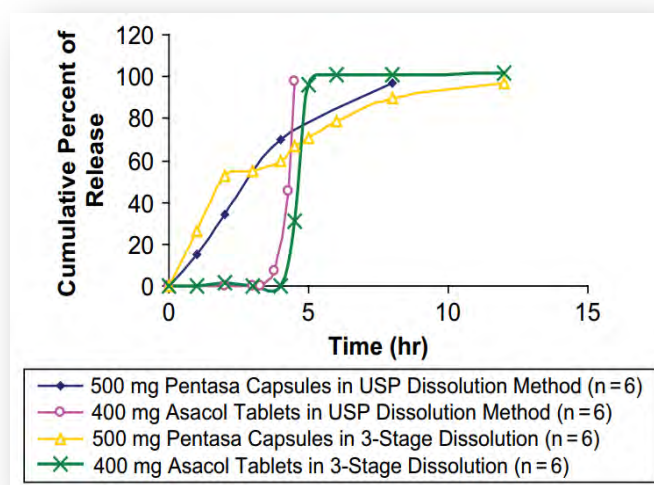


Figura 6. Perfiles de disolución de Pentasa cápsulas de liberación prolongada y Asacol tabletas de liberación retardada; usando el método de disolución establecido en USP y el nuevo método propuesto⁴².

En la base de datos de métodos de disolución de la FDA ⁴³, se han propuesto diferentes condiciones para llevar a cabo estudios de disolución de las diferentes dosis y presentaciones de productos conteniendo mesalazina. Entre ellas se encuentran las pruebas de disolución de supositorios, el cual emplea el aparato II y 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.2 M pH 7.5 durante 2.5 h. Para supositorios de 500 mg la velocidad de agitación es 75 rpm a 37 °C y para los de 1000 mg la velocidad de agitación requerida es 125 rpm a 40 °C. En otro estudio, Gauthier et al.⁴⁴ emplearon solución amortiguadora de fosfatos 0.2 M, pH 7.5 a 125 rpm, 40 °C y un sinker de tres vueltas, mientras que Mishra et al ⁴⁸, emplearon el aparato 1 a 50 rpm y 37 °C con 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 por 30 min.



2.5. Perfiles de disolución⁴⁵

La absorción de un fármaco desde una forma farmacéutica sólida tras la administración oral, depende de la liberación del fármaco, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y su permeabilidad en el tracto gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando este paso sea el limitante para la absorción.

Los perfiles de disolución (estudio *in vitro*) determinan la velocidad (cantidad/tiempo) y extensión (cantidad total), a la cual un fármaco se libera de la forma farmacéutica.

En base a esta consideración general, las pruebas de disolución *in vitro* se utilizan para las formas farmacéuticas sólidas para:

- Evaluar la calidad de un producto farmacéutico lote a lote
- Guiar el desarrollo de nuevas formulaciones
- Asegurar la calidad y el rendimiento continuo del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación.

2.5.1. Condiciones para la prueba de disolución⁴⁵

Las condiciones de la prueba, tienen gran influencia en los resultados de los perfiles de disolución, los cuales se resumen a continuación:

- **Aparatos**

Los métodos de prueba de disolución utilizados más comúnmente son el aparato I (canastas) y el aparato II (paletas). Estos métodos son sencillos, robustos, están estandarizados y se utilizan en todo el mundo. De hacer falta, se puede considerar los procedimientos de disolución *in vitro*, como el cilindro recíprocante (aparato III)



o el aparato de celda de flujo continuo (aparato IV). Se deberán considerar estas metodologías u otras alternativas/modificaciones en base a su superioridad probada para un producto en particular.

La geometría del equipo como su horizontalidad, puede dar variabilidad en los resultados. Es por ello que las medidas se encuentran ya establecidas, las cuales deben de ser respetadas para obtener resultados confiables y reproducibles.

- **Medio de disolución**

En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento *in vivo* del producto. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas de la forma farmacéutica y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta tras la administración oral.

Los gases no disueltos en el medio pueden modificar el comportamiento de la disolución, disminuyendo el área de contacto entre el sólido y el líquido, por depósito de las burbujas sobre la forma farmacéutica o sobre el vaso o la canastilla, por tal motivo, es necesario que el medio de disolución esté previamente desgasificado.

- **Agitación**

Por lo general, se deberán mantener condiciones de agitación suaves durante la prueba de disolución, para permitir un poder de discriminación máximo y para detectar productos con un pobre rendimiento *in vivo*. Con el método de paleta, la velocidad de agitación recomendada es de 50-75 rpm y de 100 rpm, con el método de canasta. En raras ocasiones se utilizan los Aparatos 3 y 4 para evaluar la disolución de productos farmacéuticos de liberación inmediata.



- **Otros parámetros**

La filtración es una operación que puede causar interferencias en la determinación de la disolución, causada por el efecto del material filtrante sobre el principio activo.

Existen formas farmacéuticas que tienden a flotar durante las pruebas de disolución con el método de paleta. En tales casos, se recomienda emplear una hélice de alambre (USP) o bien utilizar sinkers.

2.5.2. Factor de similitud ⁴⁵

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor de similitud (f_2), que es un valor puntual, que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica, la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba. Esta aproximación es válida bajo las siguientes consideraciones:

- Los tiempos de muestreo son idénticos para los dos productos bajo estudio.
- Deben seleccionarse por lo menos 5 tiempos de muestreo; únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y la inflexión.
- Los perfiles de disolución se realizan exactamente en las mismas condiciones operacionales.
- El coeficiente de variación del porcentaje disuelto no es mayor que el 20 por ciento para el primer tiempo de muestreo y no es mayor que el 10 por ciento para los tiempos subsecuentes.
- Deben realizarse los perfiles de disolución con 12 unidades en cada uno de los medios de disolución.
- En los medios de disolución en los que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelva en más del 85% en 15 min o menos, no es necesario emplear el f_2 .



- En cada uno de los medios de disolución se debe utilizar una curva de calibración del estándar de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

2.6. Validación

Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras provenientes de un perfil de disolución, deben estar validados⁴⁷.

La validación examina las características de desempeño de un método para identificar y establecer cualquier limitación que pueda esperarse del método cuando se aplique a un tipo específico de muestras. Por medio de examen y la provisión de evidencia objetiva de que se cumplen los requisitos particulares para un uso propuesto⁴⁷.

De acuerdo a la NOM 177-SSA1-2013, los métodos analíticos para cuantificar muestras de perfiles de disolución, deben evaluar al menos los siguientes parámetros de desempeño:

- **Validación del sistema. Parámetros de validación con el fármaco⁴⁷.**
- ❖ Linealidad: capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra.
- ❖ Precisión: grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea; se evalúa como repetibilidad.
- ❖ Estabilidad de la muestra: capacidad de un fármaco, biofármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.
- ❖ Influencia del filtro: demuestra que en la filtración no se adsorbe el principio activo ni se aportan interferencias al filtrado.



- **Validación del método. Parámetros de validación con el medicamento⁴⁷.**
 - ❖ Linealidad
 - ❖ Exactitud: concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.
 - ❖ Precisión:
 - ✓ Repetibilidad: precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo.
 - ✓ Reproducibilidad: precisión bajo las variaciones que comúnmente pueden ocurrir dentro del laboratorio: diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos.
 - ❖ Selectividad: a la capacidad de un método analítico para diferenciar y cuantificar el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos en la muestra.



3. METODOLOGÍA

3.1. Productos Estudiados

Para el estudio, se seleccionaron los productos que se encuentran en la tabla 12, los cuales fueron adquiridos directamente de la Farmacia.

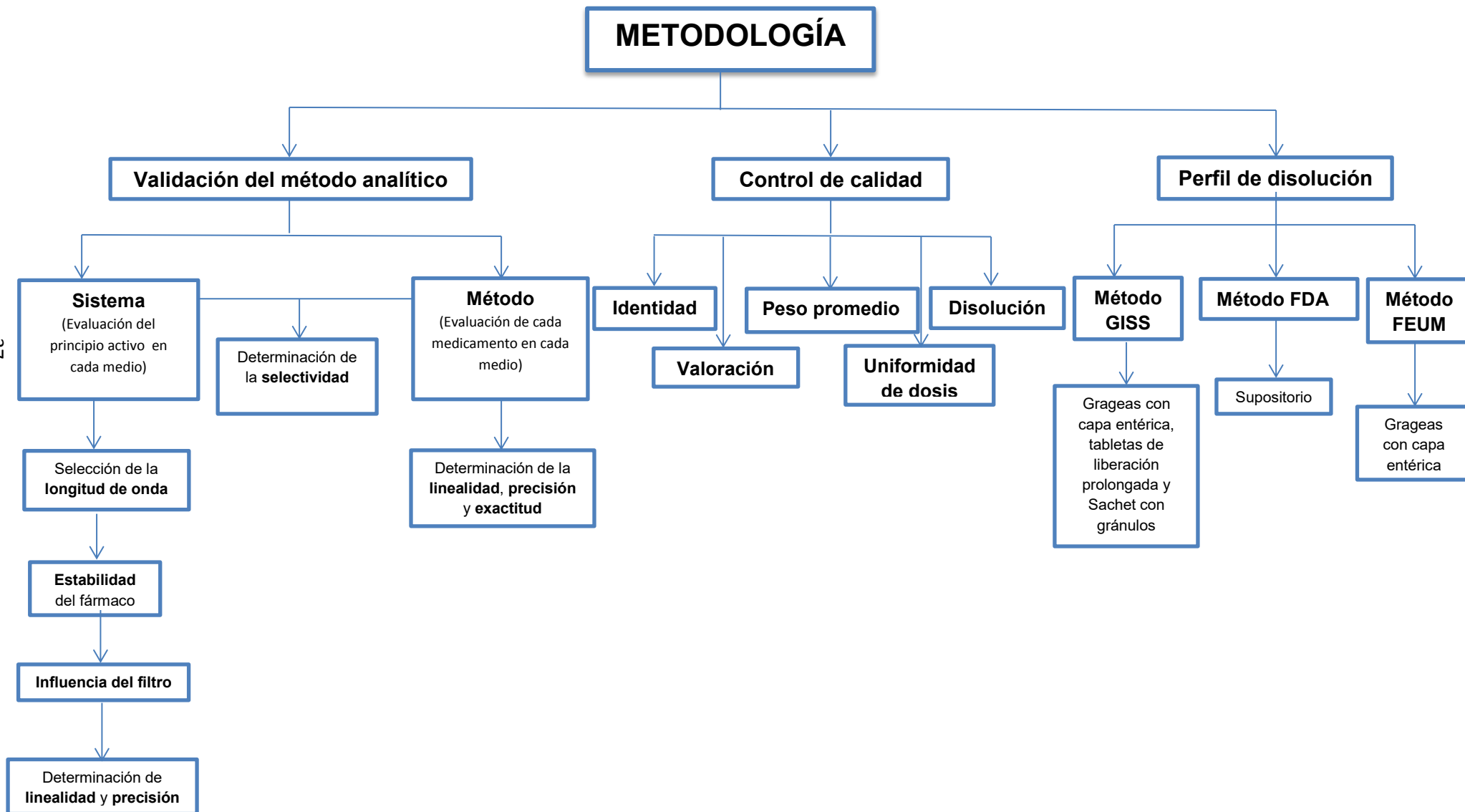
Tabla 12. Productos bajo estudio conteniendo mesalazina

| Nombre Comercial/ Forma Farmacéutica | Laboratorio Fabricante | Dosis (mg) | Reg. No. | No. Lote | Caducidad |
|--|------------------------------------|---------------|--------------------|----------|-----------|
| Salofalk®/ Grageas con capa entérica | Laboratorios Farmasa Schwabe | 500 | 046M89 SSA IV | 140533 | MAY 16 |
| Salofalk®/ Supositorios | Laboratorios Farmasa Schwabe | 250 | 014M90 SSA IV | 140810 | AGO 16 |
| Pentasa®/ Tabletas de liberación prolongada | FERRING Productos Farmacéuticos | 500 | 063M98 SSA IV | K12247A | DIC 16 |
| Pentasa®/ Supositorios | FERRING Productos Farmacéuticos | 1000 | 537M97 SSA IV | K14187A | FEB 16 |
| Pentasa®/ Gránulos de liberación prolongada | FERRING Productos Farmacéuticos | 1000 | 611M2004 SSA IV | H13828C | JUN 15 |
| Asacol®/ Grageas con capa entérica | Takeda | 400 | 025M97 SSA IV | 10902312 | MAR 16 |

En el siguiente diagrama de flujo se presenta de manera concisa, la metodología empleada durante el presente trabajo.



Diagrama de Flujo





3.2. Materiales y Métodos

3.2.1. Sustancia de Referencia

Estándar de Referencia de ácido 5-aminosalicílico (mesalazina), Lote#MKBL7537V, Pureza 95%, ALDRICH Chemistry.

3.2.2. Reactivos

- a. Agua Destilada
- b. Agua grado HPLC
- c. Hidróxido de sodio, J.T. Baker
- d. Fosfato monobásico de potasio cristal, J.T. Baker
- e. Ácido clorhídrico concentrado, J.T. Baker
- f. Fosfato dibásico de potasio, J.T. Baker
- g. Hidróxido de potasio, J.T. Baker
- h. Cloruro de sodio, J.T. Baker
- i. Acetonitrilo, J.T. Baker

3.2.3. Equipos

- a. Balanza Analítica Sartorius
- b. Baño de Ultrasonido
- c. Potenciómetro Thermo Scientific
- d. Espectrofotómetro Shimadzu Mod. UV-1601, Serie 20121
- e. Micropipetas Eppendorf
- f. Termómetro
- g. Cronómetro
- h. Disolutor Vankel 700
- i. Parrilla de Calentamiento
- j. Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución, Shimadzu 10 A

3.2.4. Material

- a. Celda de cuarzo 1 cm de paso óptico
- b. Espátula de acero inoxidable
- c. Nave de pesar
- d. Piseta
- e. Pipeta Pasteur con bulbo



- f. Vaso de precipitados de 50 mL, 100 mL, 200 mL y 250 mL
- g. Matraces volumétricos de 10 mL, 25 mL, 100 mL, 1000 mL, 2000 mL y 5000 mL
- h. Probetas de vidrio 100 mL, 500 mL y 1000 mL
- i. Jeringas de plástico de 5 mL
- j. Filtro de teflón 35 μ m, Full Flow
- k. Tubos de ensaye de 13x100 mm
- l. Gradilla
- m. Columna C18

3.3. Pruebas de Control de Calidad para formulaciones por vía oral

Se realizaron las siguientes pruebas de control de calidad: identidad, peso promedio, valoración, uniformidad de dosis y prueba de disolución.

3.3.1. Identidad

Para ello se utilizó el método cromatográfico indicado en el procedimiento de la valoración (sección 3.3.3)

Criterio de aceptación: El tiempo de retención obtenido de la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia.

3.3.2. Peso promedio

Se pesaron 10 unidades de cada producto de manera individual y se calculó el peso promedio. Cabe mencionar que las 10 unidades también fueron empleadas para realizar la prueba de uniformidad de dosis (variación de masa con base a lo establecido en la FEUM).

3.3.3. Valoración

La metodología empleada para la prueba de valoración fue por HPLC, de acuerdo a lo especificado en el artículo *“Development and Validation of HPLC Assay Method for Determination of Mesalamine in Bulk Drug and Tablet Formulation”*⁴⁹



3.3.3.1. Preparación de la Fase Móvil

La fase móvil consistió en una mezcla de solución amortiguadora de fosfatos 13 mM pH=6.5 y acetonitrilo, en una proporción volumen/volumen de 65:35, la cual se filtró con una membrana de 0.45 μ m y se sónico durante 30 minutos.

3.3.3.2. Preparación de la Solución de Referencia

Se pesó una cantidad aproximada al equivalente a 10 mg de mesalazina (0.0105 g de la sustancia de referencia), se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió y llevó al aforo con una mezcla de solución amortiguadora de fosfatos y acetonitrilo (65:35 v/v). La concentración de esta solución fue de 100 μ g/mL. Se tomó 1 mL de la solución anterior, se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, se llevó al aforo con la mezcla de solución amortiguadora de fosfatos: acetonitrilo. La concentración final de la solución Estándar de trabajo fue de 10 μ g/mL.

3.3.3.3. Preparación y procesamiento de las muestras

Se pesaron 10 unidades de la forma farmacéutica, se prosiguió a molerlas finamente en un mortero y con el peso del contenido neto promedio, se calculó la cantidad equivalente a 10 mg de mesalazina. Se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, se llevó al aforo y mezcló con fase móvil. La solución anterior se filtró a través un filtro de 0.45 μ m. Se tomó una alícuota de 1 mL y se transfirió a un matraz de 10 mL, se llevó al aforo con la solución amortiguadora de fosfatos y se mezcló. La concentración final fue de 10 μ g/mL.

Condiciones cromatográficas

- a. Fase móvil: Solución amortiguadora de fosfatos 13 mM pH 6.5: acetonitrilo (65:35 v/v)
- b. Flujo: 1.0 mL/min
- c. Columna: C18
- d. Cromatógrafo de líquidos Shimadzu acoplado a un detector UV de longitud de onda variable.
- e. Longitud de onda: 258 nm
- f. Volumen de inyección: 20 μ L



g. Tiempo de corrida: 10 minutos

3.3.4. Uniformidad de Dosis

Debido a que el número de unidades no era suficiente para realizar la prueba de uniformidad de contenido, tal y como la marca la NOM-177-SSA1-2013 se realizó la prueba de uniformidad de dosis por el método de variación de masa, conforme a lo establecido en la FEUM, ya que las formas farmacéuticas contenían más de 25 mg del principio activo y este contribuía más del 25 % de la masa total de la unidad de dosis.

Se pesaron 10 unidades individualmente de cada producto a estudiar. La masa de cada tableta se relacionó con el resultado de la valoración del principio activo.

Criterio de aceptación: Contiene no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad de mesalazina indicada en el marbete.

3.3.5. Prueba de Disolución para grageas con capa entérica.

Se determinó la Q de acuerdo a la prueba de disolución indicada en la FEUM undécima edición, que indica, el empleo del aparato 2 y los siguientes medios de disolución: 2 h en 500 mL de HCl= 0.1N a 100 rpm, 1 h en 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 6.0 a 100 rpm y 90 minutos en 900 mL solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 a 50 rpm (para esta última fase se retiró 50 mL del medio pH 6.0 y se agregaron 50 mL de NaOH, y se prosiguió a ajustar a pH 7.2). En la tabla 13 se presenta el criterio de aceptación.

Criterio de aceptación:

Tabla 13. Criterio de aceptación establecido por la FEUM, para la disolución de grageas con capa entérica conteniendo mesalazina.

| Fase | Q |
|----------------|-------------|
| Ácida: 2 h | $\leq 1\%$ |
| pH= 6.0. 1 h | $\leq 1\%$ |
| pH= 7.2. 1.5 h | $\geq 80\%$ |



3.4. Estudio de perfil de disolución de productos conteniendo Mesalazina

Para llevar a cabo los estudios de perfil de disolución, de las diferentes formas farmacéuticas, se emplearon las siguientes metodologías:

- **Grageas con capa entérica:** Se empleó el método de la FEUM⁴⁶ y el método publicado por Schellekens⁴¹.
- **Tabletas y gránulos de liberación Prolongada:** Considerando que no existe una prueba oficial para esta presentación farmacéutica, se seleccionó el método publicado por Schellekens, que simula las condiciones del tracto gastrointestinal
- **Supositorios:** Se emplearon las condiciones propuestas por la FDA, en la página de Dissolution Methods⁴³.

Dado que los estudios de disolución de productos conteniendo mesalazina, requieren de evaluar la liberación del fármaco bajo diferentes condiciones de pH, fue necesario validar el sistema y el método analítico en cada uno de ellos. En la sección 3.4.1, se presenta la preparación de las soluciones amortiguadoras utilizadas en el trabajo.

3.4.1. Preparación de Soluciones

Solución de hidróxido de sodio (1.67 M)

Se pesaron 133.6 g de hidróxido de sodio, se transfirió a un matraz volumétrico de 2000 mL, se disolvió y llevo al aforo con agua.

Solución de hidróxido de sodio 2.0 M

Se pesaron 80 g de hidróxido de sodio, se transfirió en un matraz volumétrico de 1000 mL, se disolvió y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se llevó al volumen con agua desionizada.

Solución de hidróxido de sodio 0.2 M

Se colocaron 100 mL de la solución de hidróxido de sodio 2.0 M en un matraz de 1000 mL, se llevó al volumen con agua desionizada y se mezcló.

**Solución de cambio de pH I (1.2→6.8)**

Se pesaron 4.08 g de fosfato monobásico de potasio, se adicionaron 30 mL de la solución de hidróxido de sodio 2.0 M en un vaso de precipitado de 250 mL, se disolvieron y se llevó a un volumen de 129 mL con agua desionizada.

Solución de cambio de pH II (6.8→7.5)

Se pesaron 2.04 g de fosfato monobásico de potasio, se adicionaron 12.0 mL de la solución de hidróxido de sodio 2.0 M en un vaso de precipitado de 500 mL, se disolvieron y llevaron a un volumen de 311 mL.

Solución de cambio de pH III (7.5→6.0)

Se colocaron 9 mL de ácido clorhídrico 3.0 M en un vaso de precipitado de 100 mL, se llevó a un volumen de 60 mL con agua desionizada.

Solución de ácido clorhídrico 3.0 M

En un matraz volumétrico de 1000 mL, se colocaron 200 mL de agua desionizada, se adicionaron 253 mL de ácido clorhídrico, se disolvió y dejó enfriar a temperatura ambiente. Se llevó al volumen con agua desionizada.

3.4.2. Preparación de medios de disolución**Solución amortiguadora de ácido clorhídrico 0.1 N**

En un matraz volumétrico de 1000 mL, se depositaron 200 mL de agua desionizada, se agregaron lentamente 8.5 mL de ácido clorhídrico. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se llevó al volumen con agua.

Solución amortiguadora de fosfatos pH= 6.0 ± 0.05

Se pesaron 43.35 g de fosfato monobásico de potasio y 1.65 g de hidróxido de sodio, se colocaron en un matraz volumétrico de 2000 mL, se disolvieron y se llevó al aforo con agua desionizada y se mezcló. Se ajustó el pH= 6.0 con solución de hidróxido de sodio 1.67 M o ácido fosfórico.

Solución amortiguadora de fosfatos pH= 7.2 ± 0.05

Se midieron 850 mL de solución de fosfatos pH= 6.0 y 50 mL de la solución de hidróxido de sodio (1.67 M), se colocaron en un vaso de precipitado de 1000 mL, se mezclaron y se ajustó el pH= 7.2 ± 0.05 con solución de hidróxido de sodio 1.67 M o ácido fosfórico.

**Solución amortiguadora de fosfatos 0.2 M pH= 7.5 ± 0.05**

Se pesaron 27.22 g de fosfato monobásico de potasio, se colocaron en matraz volumétrico de 1000 mL y se disolvieron en 930 mL de agua desionizada, se ajustó el pH= 7.5 ± 0.05 con una solución de hidróxido de sodio 2.0 M. Se llevó al volumen con agua desionizada.

Solución de fluido gástrico sin pepsina (pH= 1.2 ± 0.05)

Se disolvieron 2.0 g de cloruro de sodio en 100 mL de agua, se adicionaron 7.0 mL de ácido clorhídrico, se colocaron en un matraz volumétrico de 1000 mL, se llevó al volumen con agua desionizada. Esta solución tiene un pH= 1.2

Solución de fluido intestinal sin pepsina (pH= 6.8 ± 0.05)

Se colocaron 500 mL de la solución de fluido gástrico simulado y 129 mL de la solución de cambio I en un vaso de precipitado de 1000 mL, se disolvieron y se ajustó el pH= 6.8 ± 0.05 con solución de hidróxido de sodio 2.0 M o ácido clorhídrico. El volumen final fue de 629 mL.

Solución de fluido intestinal sin pepsina (pH= 7.5 ± 0.05)

Se colocaron 500 mL de la solución de fluido gástrico simulado, 129 mL de la solución de cambio I y 311 mL de la solución de cambio II en un vaso de precipitado de 1000 mL, se disolvieron y se ajustó el pH= 7.5 ± 0.05 con solución de hidróxido de sodio 2.0 M o ácido clorhídrico. El volumen final fue de 940 mL.

Solución de fluido de colon sin pepsina (pH= 6.0 ± 0.05)

Se colocaron 500 mL de la solución de fluido gástrico simulado, 129 mL de la solución de cambio I, 311 mL de la solución de cambio II y 60 mL de la solución de cambio III en un matraz Erlenmeyer de 2000 mL, se disolvieron y se ajustó el pH= 6.0 ± 0.05 con solución de hidróxido de sodio 2.0 M o ácido clorhídrico. El volumen final fue de 1000 mL.



3.4.3. Validación del método analítico para la cuantificación de mesalazina en pH= 1.2, 6.0, 6.8, 7.2, 7.5

De acuerdo a lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013, para asegurar la validez de los resultados de los estudios de perfiles de disolución; la metodología analítica debe estar debidamente validada, la cual debe cumplir con los siguientes parámetros:

- a. **Validación del sistema:** Linealidad, precisión, influencia del filtro y estabilidad.
- b. **Validación del método:** Linealidad, precisión (repetibilidad y reproducibilidad), exactitud y selectividad.

3.4.3.1. Validación del Sistema

Preparación de Solución de Referencia

Se pesaron 0.0105 g del estándar de mesalazina, se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL cubierto con papel aluminio, se disolvieron en cada uno de los medios, se colocó en el sonicador por 15 minutos, se dejó enfriar y se llevó al aforo con cada uno de los medios. Esta solución tenía una concentración de 100 µg/mL.

3.4.3.1.1. Parámetros de validación

3.4.3.1.1.1. Linealidad del Sistema

A partir de la solución estándar, se prepararon por duplicado curvas de calibración, en el rango de concentración establecido en las tablas 15 a 18, las cuales se analizaron espectrofotométricamente a las siguientes longitudes de onda, pH= 1.2 (303nm), pH= 6.0 (329nm), pH= 6.8 (331nm), pH= 7.5 (332nm) y pH= 7.2 (331nm). En la tabla 14 se presenta la metodología utilizada para la preparación de las diferentes concentraciones empleadas en las curvas de calibración en cada uno de los valores de pH.



Los rangos de las curvas de calibración fueron: HCl 0.1N y en solución de fosfatos pH 6.0 de 3-15 $\mu\text{g/mL}$, en fluido gástrico simulado de 1 – 50 $\mu\text{g/mL}$, en las soluciones de fluido de colon simulado pH 6.0, solución de fosfatos pH 6.8 y 7.2 el rango de la curva fue de 5- 60 $\mu\text{g/mL}$, en solución de fluido intestinal simulado pH 7.5 de 10 – 60 $\mu\text{g/mL}$ y solución amortiguadora de fosfatos pH 7.5 de 3-60 $\mu\text{g/mL}$. A partir de estas curvas, se calculó la pendiente, el intercepto y el coeficiente de correlación.

Tabla 14. Concentraciones empleadas para la preparación de curvas de calibración para validación del Sistema

| pH | Volumen de Alícuota μL (Estándar de 100 $\mu\text{g/mL}$) | Volumen de Aforo (mL) | Concentración final ($\mu\text{g/mL}$) |
|---|---|-----------------------|--|
| 1.2(FGS*) | 100 | 10 | 1 |
| 1.2(FGS*) | 250 | 10 | 2.5 |
| 1.2 (HCl 0.1 N), 6.0, 7.5(SAF [^]) | 300 | 10 | 3 |
| 1.2(FGS*) | 400 | 10 | 4 |
| 1.2 (HCl 0.1 N y FGS*), 6.0 (FCS ⁺), 6.8, 7.2, 7.5(SAF [^]) | 500 | 10 | 5 |
| 1.2, 6.8 | 600 | 10 | 6 |
| 1.2 (HCl 0.1 N), 6.0 | 700 | 10 | 7 |
| 1.2 | 800 | 10 | 8 |
| 1.2 (HCl 0.1 N Y FGS*), 6.0, 6.8, 7.5(FIS ^o y SAF [^]) | 1000 | 10 | 10 |
| 1.2 (HCl 0.1 N), 6.0 | 1300 | 10 | 13 |
| 1.2 (FGS*), 6.0 (FCS ⁺), 6.8, 7.2, 7.5 (SAF [^]) | 1500 | 10 | 15 |
| 1.2 (FGS*), 6.0, 6.8, 7.5(FIS ^o y SAF [^]) | 2000 | 10 | 20 |



| | | | |
|---|------|----|----|
| 7.5 (SAF [^]) | 2500 | 10 | 25 |
| 1.2 (FGS [*]), 6.0(FCS ⁺), 6.8, 7.2, 7.5(FIS ^o y SAF [^]) | 3000 | 10 | 30 |
| 1.2 (FGS [*]), 6.0 (FCS ⁺), 6.8, 7.2, 7.5(FIS ^o y SAF [^]) | 4000 | 10 | 40 |
| 1.2 (FGS [*]), 6.0(FCS ⁺), 6.8, 7.2, 7.5(FIS ^o SAF [^]) | 5000 | 10 | 50 |
| 6.0 (FCS ⁺),, 6.8, 7.2, 7.5(FIS ^o y SAF [^]) | 6000 | 10 | 60 |

*FGS: Solución de fluido gástrico sin pepsina; ⁺FS : Solución de fluido de colon simulado ;

^oFIS: Solución de fluido intestinal simulado; SAF[^] : Solución amortiguadora de fosfatos.

Criterio de aceptación: El coeficiente de correlación debe ser igual o mayor a 0.99 y un error relativo debido a la regresión menor o igual al 2%

3.4.3.1.1.2. Precisión del Sistema

Este criterio se evaluó a partir del factor respuesta, el cual se calculó

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

Criterio de aceptación: La precisión del sistema demuestra que el coeficiente de variación global es menor al 2%

3.4.3.1.1.3. Influencia del Filtro

Para documentar que no hubiese una retención significativa del fármaco en el filtro, se preparó una solución estándar de 100 µg/mL de mesalazina. A partir de ella se prepararon dos concentraciones, la más alta y la más baja en cada uno de los medios. Una vez preparadas las muestras, se leyó la muestra sin filtrar y seis muestras filtradas con Full Flow Filter 35-micron, adaptada a una jeringa de 10 mL y se determinó la absorbancia de las muestras filtradas a la longitud previamente establecida.



Criterio de aceptación: El porcentaje retenido no debe ser mayor al 2% entre las muestras.

3.4.3.1.1.4. Estabilidad

La prueba de estabilidad se realizó con el fin de garantizar que el fármaco es estable a determinado tiempo en los medios de disolución empleados y de esta forma obtener resultados confiables en la prueba de disolución.

Al igual que en la prueba de influencia del filtro se utilizaron dos concentraciones, la más baja y la más alta de cada uno de los medios de disolución. Una vez preparadas las muestras se realizaron lecturas durante 24 horas (almacenadas en condiciones de refrigeración) a la longitud de onda respectiva.

Criterio de aceptación: El promedio de la diferencia entre la medición inicial y la final, no debe ser mayor al 3%.

3.4.3.2. Validación del Método

3.4.3.2.1. Preparación de las soluciones Estándar para la validación del método

Se pesaron individualmente 10 unidades, se determinó el peso promedio y se calculó el peso equivalente a 10 mg de mesalazina, para con ello preparar las soluciones estándar de cada producto.

A continuación se presenta la preparación de las soluciones patrón y las curvas de calibración para cada uno de los productos bajo estudio.

- **Salofalk gragea de capa entérica 500 mg**

Se pesaron el equivalente a 10 mg de mesalazina, se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL recubierto con papel aluminio, se adicionaron aproximadamente 20 mL del medio de disolución y se colocó en el sonicador por 20 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se llevó al volumen con cada uno de los medios. La concentración final fue de 100 µg/mL.



- **Pentasa tabletas de liberación prolongada 500 mg**

Se pesaron el equivalente a 10 mg de mesalazina, se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL recubierto con papel aluminio, se adicionaron aproximadamente 20 mL del medio de disolución y se colocó en el sonicador por 20 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se llevó al volumen con cada uno de los medios. La concentración final fue de 100 µg/mL.

- **Asacol gragea de capa entérica 400 mg**

Se pesaron el equivalente a 10 mg de mesalazina, se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL recubierto con papel aluminio, se adicionaron aproximadamente 20 mL del medio de disolución y se colocó en el sonicador por 20 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se llevó al volumen con cada uno de los medios. La concentración final fue de 100 µg/mL.

- **Pentasa granulado 1g**

Se pesaron el equivalente a 10 mg de mesalazina, se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL recubierto con papel aluminio, se adicionaron aproximadamente 20 mL del medio de disolución y se colocó en el sonicador por 20 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se llevó al volumen con cada uno de los medios. La concentración final fue de 100 µg/mL.

- **Pentasa supositorio 1g**

Se pesó y colocó un supositorio en un matraz volumétrico de 1000 mL recubierto con papel aluminio, se adicionaron aproximadamente 200 mL del medio de disolución y se colocó en el sonicador por 20 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se llevó al aforo con medio de fosfatos 0.2 M pH=7.5±0.5 (fosfato monobásico-hidróxido de sodio). Posteriormente se tomó una alícuota de 10 mL y se llevó al aforo, con medio de fosfatos 0.2 M pH=7.5±0.5, en un matraz volumétrico de 100 mL. La concentración final fue de 100 µg/mL.



- **Salofalk supositorio 250 mg**

Se pesó y colocó un supositorio en un matraz volumétrico de 250 mL recubierto con papel aluminio, se adicionaron aproximadamente 50 mL del medio de disolución y se colocó en el sonicador por 20 minutos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se llevó al aforo con medio de fosfatos 0.2 M pH=7.5±0.5 (fosfato monobásico-hidróxido de sodio). Posteriormente se tomó una alícuota de 10 mL y se llevó al aforo, con medio de fosfatos 0.2 M pH=7.5±0.5, en un matraz volumétrico de 100 mL. La concentración final fue de 100 µg/mL.

3.4.3.2.2. Preparación de curvas de calibración

A partir de la solución stock de concentración de 100 µg/mL, se prepararon las curvas de calibración a las concentraciones que se presentan en las tablas 14, 15, 16 y 17.

Se seleccionaron concentraciones que abarcaran alrededor de un 10 a un 120 % de la concentración de cada producto (dosis establecida en marbete entre el volumen del medio para cada perfil de disolución), a excepción de las grageas con capa entérica (Asacol y Salofalk) en los medios de HCl 0.1 y solución de fosfatos pH 6.0 (para la metodología de la FEUM) en donde las concentraciones fueron seleccionadas para cuantificar aproximadamente hasta el 2% de la concentración.



Tabla 15. Curvas de calibración para la cuantificación de Salofalk gragea de capa entérica 500 mg

| Medio | Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Dilución de la muestra en la prueba de perfil de disolución |
|--|------------------------------------|--|
| HCl 0.1 N (FEUM) | 3, 5, 7, 10, 13 y 15 | Sin dilución |
| Solución de fosfatos pH=6.0 \pm 0.05 (FEUM) | 3, 5, 7, 10, 13 y 15 | Sin dilución |
| Solución de fosfatos pH=7.2 \pm 0.05 (FEUM) | 5, 15, 30, 40, 50 y 60 | Dilución 1:100 |
| Solución de fluido gástrico sin pepsina pH=1.2 \pm 0.05 | 1, 2.5, 5, 10, 15, 20 | Sin dilución |
| Solución de fluido intestinal simulado sin pepsina pH=6.8 \pm 0.05 | 5, 15, 30, 40, 50 y 60 | Dilución 1:10 a partir de los 210 min (6°. Tiempo de muestreo) |
| Solución de fluido intestinal simulado sin pepsina pH=7.5 \pm 0.05 | 10, 20, 30, 40, 50 y 60 | Dilución 1: 10 a los 255 min y 1:100 a los 270 minutos |
| Solución de fluido de colon simulado pH=6.0 \pm 0.05 | 5, 15, 30, 40, 50 y 60 | Dilución 1:10 |

Tabla 16. Curvas de calibración para la cuantificación de Pentasa tabletas de liberación prolongada 500 mg

| Medio | Concentración ($\mu\text{g/mL}$) |
|--|------------------------------------|
| Solución de fluido gástrico sin pepsina pH=1.2 \pm 0.05 | 5, 10, 20, 30, 40 y 50 |
| Solución de fluido intestinal simulado sin pepsina pH=6.8 \pm 0.05 | 5, 10, 20, 30, 40 y 50 |
| Solución de fluido intestinal simulado sin pepsina pH=7.5 \pm 0.05 | 10, 20, 30, 40, 50 y 60 |
| Solución de fluido de colon simulado pH=6.0 \pm 0.05 | 5, 15, 30, 40, 50 y 60 |



Tabla 17. Curvas de calibración para la cuantificación de Asacol gragea de capa entérica 400 mg

| Medio | Concentración ($\mu\text{g/mL}$) |
|--|------------------------------------|
| HCl 0.1 N (FEUM) | 3, 5, 7, 10, 13 y 15 |
| Solución de fosfatos $\text{pH}=6.0\pm 0.05$ (FEUM) | 3, 5, 7, 10, 13 y 15 |
| Solución de fosfatos $\text{pH}=7.2\pm 0.05$ (FEUM) | 5, 15, 30, 40, 50 y 60 |
| Solución de fluido gástrico sin pepsina $\text{pH}=1.2\pm 0.05$ | 1, 2.5, 4, 6, 8, 10 |
| Solución de fluido intestinal simulado sin pepsina $\text{pH}=6.8\pm 0.05$ | 10, 20, 30, 40, 50 y 60 |
| Solución de fluido intestinal simulado sin pepsina $\text{pH}=7.5\pm 0.05$ | 10, 20, 30, 40, 50 y 60 |
| Solución de fluido de colon simulado $\text{pH}=6.0\pm 0.05$ | 5, 15, 30, 40, 50 y 60 |

Tabla 18. Curvas de calibración para la cuantificación de Pentasa sobres 1 g

| Medio | Concentración ($\mu\text{g/mL}$) |
|--|------------------------------------|
| Solución de fluido gástrico sin pepsina $\text{pH}=1.2\pm 0.05$ | 10, 15, 20, 30, 40 y 50 |
| Solución de fluido intestinal simulado sin pepsina $\text{pH}=6.8\pm 0.05$ | 10, 20, 30, 40, 50 y 60 |
| Solución de fluido intestinal simulado sin pepsina $\text{pH}=7.5\pm 0.05$ | 10, 20, 30, 40, 50 y 60 |
| Solución de fluido de colon simulado $\text{pH}=6.0\pm 0.05$ | 10, 20, 30, 40, 50 y 60 |

- **Pentasa supositorios 1 g**

Las concentraciones a evaluar fueron 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 $\mu\text{g/mL}$ utilizando como medio solución amortiguadora de fosfatos $\text{pH}=7.5\pm 0.05$.

- **Salofalk supositorios 250 mg**

Las concentraciones a evaluar fueron 3, 10, 15, 20, 25, 30 $\mu\text{g/mL}$ utilizando como medio solución amortiguadora de fosfatos $\text{pH}=7.5\pm 0.05$.



3.4.3.2.3. Parámetros de validación

3.4.3.2.3.1. Linealidad del método

Para cada uno de los productos se prepararon por triplicado las curvas de calibración en los diferentes medios de disolución y se analizaron espectrofotométricamente. Con los datos obtenidos, se calculó la pendiente, la ordenada al origen, el coeficiente de correlación y ERR.

Criterio de aceptación: El coeficiente de correlación debe ser igual o mayor a 0.99 y presentar un ERR menor al 3%.

3.4.3.2.3.2. Precisión del método

Se evaluó mediante el cumplimiento de la repetibilidad y reproducibilidad.

3.4.3.2.3.3. Repetibilidad

Con los datos generados en la linealidad, se calculó el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación para cada punto debe ser menor al 3%

3.4.3.2.3.4. Reproducibilidad

Se prepararon por triplicado curvas de calibración en tres días distintos por cada uno de los dos analistas y se analizaron espectrofotométricamente. Los valores de absorbancia se extrapolaron para obtener las concentraciones recuperadas con ayuda de la ecuación de la recta. Se calculó el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación para cada punto debe ser menor al 3%, considerando la respuesta de los tres días.



3.4.3.2.3.5. Exactitud del método

En base a los resultados de la prueba de reproducibilidad, se calculó el promedio de las concentraciones y la desviación estándar absoluta para cada concentración, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\%DEA = \frac{\text{Concentración nominal} - \text{Concentración extrapolada}}{\text{Concentración nominal}} \times 100$$

Criterio de aceptación: La desviación estándar absoluta debe ser menor al 3%

3.4.3.2.3.6. Selectividad

La prueba fue evaluada mediante un análisis comparativo de pendientes y ordenadas al origen del fármaco puro y de los productos estudiados. De igual forma se calculó el intervalo de confianza al 95% de las ordenadas y las pendientes obtenidas.

3.5. Estudio de perfiles de disolución de productos comerciales conteniendo mesalazina

En la tabla 19 se presentan las diferentes condiciones empleadas para llevar a cabo los perfiles de disolución, de los productos bajo estudio.



Tabla 19. Condiciones empleadas para las pruebas de disolución para los productos bajo estudio

| Presentación farmacéutica conteniendo mesalazina | Prueba | Condiciones |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Salofalk, grageas con capa entérica. • Asacol, grageas con capa entérica. • Pentasa, tabletas de liberación prolongada. • Pentasa gránulos de liberación prolongada | Condiciones basadas en el artículo publicado por Schellekens ⁴¹ | <ul style="list-style-type: none"> • Aparato II a 50 rpm. • Temperatura a 37°C. • Cuantificación por espectrofotometría. <p>MEDIOS DE DISOLUCION</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primer medio: 500 mL de la solución de fluido gástrico sin pepsina pH=1.2±0.05. Tiempo: 2 horas • Segundo medio: 629 mL de la solución de fluido intestinal simulado sin pepsina pH=6.8±0.05. Tiempo: 2 horas • Tercer medio: 900 mL de la solución de fluido intestinal simulado sin pepsina pH=7.5±0.05. Tiempo 0.5 horas • Cuarto medio: 1000 mL de la solución de fluido de colon simulado pH=6.0±0.05. Tiempo 1.5 horas |
| <ul style="list-style-type: none"> • Salofalk grageas con capa entérica. • Asacol grageas con capa entérica. | Condiciones FEUM 11 ^o edición ⁴⁶ | <ul style="list-style-type: none"> • Aparato II. • Temperatura 37°C. • Cuantificación por espectrofotometría. <p>MEDIOS DE DISOLUCION</p> <ul style="list-style-type: none"> • 500 mL de HCl 0.1 N a 100 rpm. Tiempo 2 horas. • 900 mL de la solución de fosfatos pH=6.0±0.05 a 100 rpm. Tiempo 1 hora • 900 mL de la solución de fosfatos pH=7.2±0.05 a 50 rpm. Tiempo: 1.5 horas |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pentasa supositorios • Salofalk supositorios | Perfil de disolución basado en las condiciones propuestas por la FDA. ⁴³ | <ul style="list-style-type: none"> • Aparato II a 125 rpm. • Temperatura: 40°C. • Cuantificación por espectrofotometría. <p>MEDIO DE DISOLUCION</p> <p>900 mL de la solución amortiguadora de fosfatos 0.2 M pH=7.5±0.05.</p> <p>Tiempo: 2.5 horas</p> |

A continuación se describen las metodologías y tiempos de muestreo empleados para llevar a cabo las pruebas de perfil de disolución.



3.5.1 Condiciones basadas en el artículo “*A novel dissolution method relevant to intestinal release behaviour and its application in the evaluation of modified release mesalazine products*”⁴¹

En cada uno de los vasos se colocaron 500 mL del fluido gástrico sin pepsina, se bajaron las paletas en movimiento y se prosiguió a adicionar la forma farmacéutica con un minuto de diferencia entre cada vaso (velocidad de agitación: 50 rpm). Se dejó en medio ácido durante 2 horas y se tomaron muestras a los tiempos de 30, 60 y 120 minutos. Al finalizar las dos horas se adicionaron 129 mL de la solución I de cambio (pH 1.2→6.80), y ajustó el pH a 6.80 ± 0.05 con HCl o NaOH y se tomaron muestras a los 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225 y 240 minutos. Finalizado el tiempo, se adicionaron 311 mL de la solución II de cambio (pH 6.8→7.5), se ajustó a $pH = 7.50 \pm 0.05$ con HCl o NaOH y se tomaron muestras a los 245, 255 y 270 minutos. Al finalizar este tiempo se adicionó 60 mL de la solución III de cambio (pH 7.5→6.0), se ajustó a $pH = 6.00 \pm 0.05$ con HCl o NaOH y se tomaron muestras a los 285, 300, 315 y 360 minutos. En todos los casos, se tomaron 4 mL de medio con reemplazo del mismo, por lo que se tuvo que controlar la temperatura del medio de reemplazo. La adición de las soluciones de cambio se realizó de forma lenta para evitar la formación de burbujas.

3.5.2. Metodología establecida en la FEUM para grageas con capa entérica⁴⁶

Los medios de disolución utilizados fueron ácido clorhídrico 0.1 N, solución de fosfatos pH=6.0 y 7.2.

En cada uno de los vasos se colocaron 500 mL de ácido clorhídrico 0.1 N (pH 1.2), se bajaron las paletas en movimiento, y se prosiguió a adicionar la forma farmacéutica con un minuto de diferencia entre cada vaso. La velocidad de agitación fue de 100 rpm. Se tomaron muestras a los 120 minutos y se retiraron las tabletas. Se cambió el medio de disolución por 900 mL de solución de fosfatos pH 6.0 y se prosiguió a adicionar cada una de las tabletas en su vaso correspondiente con un minuto de diferencia entre cada una y se accionaron a 100 rpm. Se mantuvo en dicho medio por 1 hora tiempo al cual se tomó una muestra.



Se detuvo el disolutor y de cada uno de los vasos se retiraron 50 mL del medio, se adicionaron 50 mL de NaOH 1.67 M y se ajustó el pH a 7.20 ± 0.05 con HCl o NaOH. Se modificó la velocidad de agitación a 50 rpm y se tomaron muestras a los 15, 30, 40, 50, 60, 90 minutos. El volumen de muestra fue de 5 mL sin reemplazo del medio de disolución.

3.5.3. Supositorios. Condiciones propuestas por la FDA ⁴³

En cada uno de los vasos se colocaron 900 mL de medio, se bajaron las paletas en movimiento y se prosiguió a adicionar la forma farmacéutica con sinker, con un minuto de diferencia entre cada vaso. La velocidad de agitación fue de 125 rpm. Se tomaron muestras de 5 ml a los 10, 20, 30, 60, 90 y 150 minutos sin reposición del medio.

Análisis de muestras: Se determinó la absorbancia de las muestras en el espectrofotómetro, a las siguientes longitudes de onda: 303 nm a pH=1.2, 329 nm a pH=6.0, 331 nm a pH=6.8, 332 nm a pH=7.5 y 331 nm a pH=7.2. Los valores de absorbancia se interpolaron en la curva de calibración respectiva preparada el mismo día del análisis.



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Control de Calidad

En la tabla 20 se presentan los resultados de las pruebas de control de calidad. En ella se puede observar que todos los productos en forma farmacéutica sólida cumplieron con las pruebas de control de calidad, a excepción del producto C, el cual no cumplió con la especificación de disolución.

Tabla 20. Resultados de las pruebas de control de calidad de productos conteniendo mesalazina

| Parámetro | Criterio de aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen |
|--|--|------------|-------|-------|-------|---|---|----------------------|
| | | Producto | | | | | | |
| | | A | B | C | D | E | F | |
| Identidad | $T_{Retención} = 1.5$ (min) | 1.514 | 1.509 | 1.502 | 1.496 | - | - | Cumple |
| Valoración | Contenido de mesalazina 90.0%-110.0% | 98.3 | 94.1 | 96.6 | 92.4 | - | - | Cumple |
| Uniformidad de dosis por variación de masa | Contenido individual de Mesalazina 90.0%-110.0% | 97.9 | 94.1 | 98.6 | 92.5 | | | Cumple |
| | | 98.3 | 94.8 | 97.8 | 92.3 | | | |
| | | 98.3 | 92.8 | 96.0 | 91.7 | | | |
| | | 98.1 | 92.8 | 95.8 | 92.8 | | | |
| | | 99.5 | 93.7 | 96.4 | 90.1 | - | - | |
| | | 96.9 | 93.6 | 97.0 | 93.4 | | | |
| | | 99.3 | 94.7 | 97.7 | 93.3 | | | |
| | | 99.1 | 94.3 | 97.0 | 92.7 | | | |
| | | 96.7 | 94.2 | 96.0 | 93.7 | | | |
| | | 98.9 | 95.5 | 95.9 | 91.1 | | | |
| | VA* ≤ 15 | 2.5 | 6.5 | 4.0 | 8.8 | | | |
| Disolución | FEUM Q ≥ 80% | Q=107% | - | Q=44% | - | - | - | Cumple Producto A |

A: Salofalk grageas de capa entérica 500 mg, B: Pentasa tabletas de liberación prolongada 500 mg, C: Asacol grageas de capa entérica 400 mg, D: Pentasa sobres con granulado 1 g, E: Salofalk supositorio 250 mg y F: Pentasa supositorio 1 g.

*VA: Valor de aceptación



4.2. Validación del método analítico para la cuantificación de mesalazina en pH=1.2, 6.0, 6.8, 7.2, 7.5

En las tablas se presentan los datos globales obtenidos por cada analista en cada medio evaluado y para cada producto.

4.2.1. Validación del sistema

En las tablas 21 – 29 se presentan los resultados globales así como los datos de los 2 analistas, en los diferentes medios de disolución empleados para el estudio. De acuerdo a los resultados, se observa que el sistema es lineal y preciso, en todo el rango de pH.

Tabla 21. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina en los medios pH=1.2, 6.0 y 7.2. Analista 1.

| Parámetro | Criterio de Aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen |
|---------------------------------------|---|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | pH=1.2 | | pH=6.0 | | pH=7.2 | | |
| Linealidad del Sistema | R > 0.99 | 0.9999 | | 0.9998 | | 0.9999 | | Cumple |
| | | 0.9999 | | 0.9999 | | 0.9999 | | |
| | | 0.9998 | | 0.9997 | | 0.9999 | | |
| | ERR ≤ 2.0% | 1.2 % | | 1.4% | | 1.4% | | Cumple |
| Intervalo de confianza del intercepto | El Intervalo de confianza (95%) debe contener el cero | Superior | Inferior | Superior | Inferior | Superior | Inferior | Cumple |
| | | -0.0017 | 0.00598 | -0.0013 | 0.00366 | -0.0031 | 0.0116 | |
| Precisión del Sistema | CV < 2.0% | 2.0% | | 1.7% | | 1.4% | | Cumple |



Tabla 22. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina en los medios pH=1.2, 6.0 y 7.2. Analista 2

| Parámetro | Criterio de Aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen |
|---------------------------------------|---|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | pH=1.2 | | pH=6.0 | | pH=7.2 | | |
| Linealidad del Sistema | R > 0.99 | 0.9999 | | 0.9998 | | 0.9999 | | Cumple |
| | | 0.9999 | | 0.9999 | | 0.9999 | | |
| | | 0.9999 | | 0.9998 | | 0.9999 | | |
| | ERR ≤ 2.0% | 1.2 % | | 1.4% | | 1.2% | | Cumple |
| Intervalo de confianza del intercepto | El Intervalo de confianza (95%) debe contener el cero | Superior | Inferior | Superior | Inferior | Superior | Inferior | Cumple |
| | | -0.0018 | 0.0051 | -0.0003 | 0.0039 | -0.0042 | 0.0090 | |
| Precisión del Sistema | CV < 2.0% | 1.0% | | 1.7% | | 1.3% | | Cumple |

Tabla 23. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina en los medios pH=1.2, 6.0 y 7.2. Entre analistas

| Parámetro | Criterio de Aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen |
|---------------------------------------|---|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | pH=1.2 | | pH=6.0 | | pH=7.2 | | |
| Linealidad del Sistema | R > 0.99 | 0.9999 | | 0.9998 | | 0.9999 | | Cumple |
| | | 0.9999 | | 0.9999 | | 0.9999 | | |
| | | 0.9998 | | 0.9997 | | 0.9999 | | |
| | ERR ≤ 2.0% | 1.2 % | | 1.3% | | 1.1% | | Cumple |
| Intervalo de confianza del intercepto | El Intervalo de confianza (95%) debe contener el cero | Superior | Inferior | Superior | Inferior | Superior | Inferior | Cumple |
| | | -0.0006 | 0.0044 | -0.00003 | 0.0029 | -0.0015 | 0.0081 | |
| Precisión del Sistema | CV < 2.0% | 1.1% | | 1.5% | | 1.2% | | Cumple |



Tabla 24. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina en los medios pH, 1.2, 6.0, 6.8 y 7.5. Analista 1

| Parámetro | Criterio de Aceptación | Resultados | | | | Dictamen |
|---------------------------------------|---|------------|----------|----------|----------|----------|
| | | pH=1.2 | pH=6.8 | pH=7.5 | pH=6.0 | |
| Linealidad del Sistema | R > 0.99 | 0.9997 | 0.9999 | 0.9998 | 0.9999 | Cumple |
| | | 0.9998 | 0.9998 | 0.9999 | 0.9999 | |
| | | 0.9998 | 0.9999 | 0.9999 | 0.9998 | |
| | ERR ≤ 2.0% | 1.0 | 1.1 | 1.0 | 1.3 | |
| Intervalo de confianza del intercepto | El Intervalo de confianza (95%) debe contener el cero | Inferior | Inferior | Inferior | Inferior | Cumple |
| | | -0.00035 | -0.00074 | -0.0038 | -0.00199 | |
| | | Superior | Superior | Superior | Superior | |
| | | 0.0170 | 0.00968 | 0.00473 | 0.01659 | |
| Precisión del Sistema | CV < 2.0% | 1.2 | 1.0 | 1.0 | 1.3 | Cumple |

Tabla 25. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina en medios pH=1.2, 6.0, 6.8 y 7.5. Analista 2

| Parámetro | Criterio de Aceptación | Resultados | | | | Dictamen |
|---------------------------------------|---|------------|----------|----------|----------|----------|
| | | pH=1.2 | pH=6.8 | pH=7.5 | pH=6.0 | |
| Linealidad del Sistema | R > 0.99 | 0.9997 | 0.9999 | 0.9998 | 0.9999 | Cumple |
| | | 0.9998 | 0.9998 | 0.9999 | 0.9999 | |
| | | 0.9998 | 0.9999 | 0.9999 | 0.9998 | |
| | ERR ≤ 2.0% | 1.0 | 1.1 | 1.0 | 1.3 | |
| Intervalo de confianza del intercepto | El Intervalo de confianza (95%) debe contener el cero | Inferior | Inferior | Inferior | Inferior | Cumple |
| | | -0.00062 | -0.00159 | -0.00332 | -0.01507 | |
| | | Superior | Superior | Superior | Superior | |
| | | 0.01573 | 0.00779 | 0.00429 | 0.03874 | |
| Precisión del Sistema | CV < 2.0% | 1.2 | 1.0 | 1.0 | 1.3 | Cumple |



Tabla 26. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina en pH=1.2, 6.0, 6.8 y 7.5. Entre analistas

| Parámetro | Criterio de Aceptación | Resultados | | | | Dictamen |
|---------------------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
| | | pH=1.2 | pH=6.8 | pH=7.5 | pH=6.0 | |
| Linealidad del Sistema | R > 0.99 | 0.9997 | 0.9999 | 0.9998 | 0.9999 | Cumple |
| | | 0.9998 | 0.9998 | 0.9999 | 0.9999 | |
| | | 0.9998 | 0.9999 | 0.9999 | 0.9998 | |
| | ERR ≤ 2.0% | 1.0% | 1.1% | 1.0% | 1.3% | |
| Intervalo de confianza del intercepto | El Intervalo de confianza (95%) debe contener el cero | Inferior | Inferior | Inferior | Inferior | Cumple |
| | | -0.00264 | -0.00064 | -0.00256 | -0.00366 | |
| | | Superior | Superior | Superior | Superior | |
| | | 0.01326 | 0.00691 | 0.00342 | 0.0227 | |
| Precisión del Sistema | CV < 2.0% | 1.2% | 1.0% | 1.0% | 1.3% | Cumple |

Tabla 27. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina pH= 7.5. Analista 1

| Parámetro | Criterio de Aceptación | Resultados | | Dictamen |
|---------------------------------------|---|-----------------|-----------------|----------|
| Linealidad del Sistema | R > 0.99 | 0.9998 | | Cumple |
| | | 0.9998 | | |
| | | 0.9997 | | |
| | ERR ≤ 2.0% | 1.0 | | |
| Intervalo de confianza del intercepto | El Intervalo de confianza (95%) debe contener el cero | Superior | Inferior | Cumple |
| | | -0.00304 | 0.00376 | |
| Precisión del Sistema | CV < 2.0% | 1.3 | | Cumple |



Tabla 28. Resultados de validación del sistema para la cuantificación de mesalazina pH=7.5.

Analista 2

| Parámetro | Criterio de Aceptación | Resultados | | Dictamen |
|---------------------------------------|---|------------|----------|----------|
| Linealidad del Sistema | R > 0.99 | 0.9999 | | Cumple |
| | | 0.9997 | | |
| | | 0.9999 | | |
| | ERR ≤ 2.0% | 1.2 | | |
| Intervalo de confianza del intercepto | El Intervalo de confianza (95%) debe contener el cero | Inferior | Superior | Cumple |
| | | -0.00304 | 0.00297 | |
| Precisión del Sistema | CV < 2.0% | 1.1 | | Cumple |

Tabla 29. Resultados de validación del sistema la cuantificación de mesalazina para pH=7.5. Entre analistas

| Parámetro | Criterio de Aceptación | Resultados | | Dictamen |
|---------------------------------------|---|------------|----------|----------|
| Linealidad del Sistema | R > 0.99 | 0.9998 | | Cumple |
| | | 0.9999 | | |
| | | 0.9999 | | |
| | ERR ≤ 2.0% | 1.2 | | |
| Intervalo de confianza del intercepto | El Intervalo de confianza (95%) debe contener el cero | Inferior | Superior | Cumple |
| | | -0.002073 | 0.002395 | |
| Precisión del Sistema | CV < 2.0% | 1.3 | | Cumple |

En la tablas 30 y 31 se presentan los resultados de las pruebas de la influencia del filtro y estabilidad en cada uno de los medios empleados. En ellas se puede observar que se cumplen los criterios de aceptación establecidos.



Tabla 30. Resultados de la evaluación de la influencia del filtro y estabilidad a pH=7.2 y 7.5

| Parámetro | Criterio de aceptación | | Resultados | | |
|-----------------------|------------------------|-----------------------------|------------|--------|----------|
| | | | pH=7.2 | pH=7.5 | Dictamen |
| Influencia del filtro | Concentración alta | % Mesalazina retenida <2.0% | 1.8% | 1.5% | Cumple |
| | Concentración baja | | 0% | 0.4% | Cumple |
| Estabilidad (24h) | % Degradado <3.0% | | 0.9% | 1.5% | Cumple |

Tabla 31. Resultados de la evaluación de la influencia del filtro y estabilidad pH=1.2, 6.8, 7.5 y 6.0

| Parámetro | Criterio de aceptación | | Resultados | | | | Dictamen |
|-----------------------|------------------------|-----------------------------|------------|--------|--------|--------|----------|
| | | | pH=1.2 | pH=6.8 | pH=7.5 | pH=6.0 | |
| Influencia del filtro | Concentración alta | % Mesalazina retenida <2.0% | 1.2% | 1.2% | 1.6% | 1.5% | Cumple |
| | Concentración baja | | 0.5% | 1.0% | 1.5% | 1.1% | Cumple |
| Estabilidad (24 h) | % Degradado <3.0% | | 0.9% | 1.4% | 1.0% | 1.4% | Cumple |

4.2.2. Validación del método

En las tablas 32 – 41 se presentan los resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina en los diferentes productos bajo estudio y a los diferentes valores de pH. Se puede observar que en todos los casos, se cumplieron con los criterios de linealidad, precisión y exactitud, por lo que se consideraron confiables para llevar a cabo la evaluación de los perfiles de disolución.



Tabla 32. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=7.2

| Parámetro | | Criterio de aceptación | PRODUCTOS | | | | | | Dictamen | | |
|------------------|---|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | | | Salofalk (grageas) | | | Asacol (grageas) | | | | | |
| | | | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | | | |
| Linealidad | Coefficiente de correlación | R > 0.99 | 0.9998 0.9999 0.9999 | 0.9999 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9997 0.9997 | 0.9998 0.9998 0.9997 | 0.9997 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9997 0.9999 | Cumple | | |
| | Error Relativo debido a la Regresión | ERR ≤ 2.0% | 1.0% | 0.9% | 1.3% | 0.9% | 1.2% | 1.2% | Cumple | | |
| Precisión | Repetibilidad | Coefficiente de variación de las absorbancias | CV < 3.0% | 1.5% | 0.5% | 0.5% | 2.2% | 1.3% | 0.5% | Cumple | |
| | | | | 0.2% | 0.9% | 0.7% | 1.7% | 1.6% | 1.3% | | |
| Reproducibilidad | Coefficiente de variación de las concentraciones entre días | CV < 3.0% | 1.4% | | | 2.5% | | | Cumple | | |
| | | | 0.8% | | | 1.9% | | | | | |
| Exactitud | Desviación Estándar Absoluta | DEA < 3.0% | 0.5% | | | 1.3% | | | Cumple | | |
| | | | 0.7% | | | 0.8% | | | | | |
| Selectividad | Pendientes e intercepto | Comparación entre sistema y método | Sistema | | Método | | Sistema | | Método | | Cumple |
| | | | m | b | m | b | m | b | m | B | |
| | | | 0.0236 | 0.0019 | 0.0232 | 0.0030 | 0.0236 | 0.0019 | 0.0231 | 0.0012 | |



Tabla 33. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=1.2

| Parámetro | | Criterio de aceptación | PRODUCTOS | | | | | | Dictamen | | |
|--------------|--------------------------------------|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|---------------|---------------|---------------|
| | | | Pentasa (tabletas) | | | Pentasa (granulado) | | | | | |
| | | | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | | | |
| Linealidad | Coefficiente de correlación | R > 0.99 | 0.9999 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9998 0.9999 | 0.9998 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9999 0.9996 | 0.9997 0.9998 0.9998 | 0.9999 0.9998 0.9999 | Cumple | | |
| | Error Relativo debido a la Regresión | ERR ≤ 2.0% | 0.003% | 0.004% | 0.003% | 0.005% | 0.003% | 0.004% | Cumple | | |
| Precisión | Repetibilidad | CV < 3.0% | 0.4% 0.3% 0.7% 0.2% 0.1% 0.3% | 0.2% 0.3% 0.2% 0.1% 0.2% 0.2% | 0.5% 0.3% 0.3% 0.1% 0.3% 0.2% | 0.5% 0.4% 1.6% 0.1% 0.1% 0.4% | 0% 0% 0.2% 0.1% 0.2% 0.5% | 0% 0.4% 0.8% 0.2% 0.5% 0.2% | Cumple | | |
| | Reproducibilidad | | CV < 3.0% | 0.4% 0.3% 0.4% 0.2% 0.2% 0.2% | | | 0.4% 0.3% 1.0% 0.3% 0.3% 0.4% | | | Cumple | |
| Exactitud | Desviación Estándar Absoluta | DEA < 3.0% | 1.0% | | | 0.9% | | | Cumple | | |
| Selectividad | Pendientes e intercepto | Comparación entre sistema y método | Sistema | | Método | | Sistema | | Método | | Cumple |
| | | | m | b | m | b | M | b | m | b | |
| | | | 0.0236 | 0.0075 | 0.0227 | 0.0166 | 0.0236 | 0.0075 | 0.0241 | 0.0178 | |



Tabla 34. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=1.2

| Parámetro | | Criterio de aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen | | |
|--------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|--|--|--|--|--|----------|--------|--------|
| | | | Salofalk (grageas) | | | Asacol (grageas) | | | | | |
| | | | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | | | |
| Linealidad | Coefficiente de correlación | R > 0.99 | 0.9999 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9998 0.9999 | 0.9998 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9999 0.9996 | 0.9997 0.9998 0.9998 | 0.9999 0.9998 0.9999 | Cumple | | |
| | Error Relativo debido a la Regresión | ERR ≤ 2.0% | 0.003% | 0.004% | 0.003% | 0.005% | 0.003% | 0.004% | Cumple | | |
| Precisión | Repetibilidad | CV < 3.0% | 0.4% 0.4% 1.2% 0.4% 0.3% 0.7% | 0.3% 0.8% 0.4% 0.5% 0.2% 0.3% | 0.7% 0.5% 0.6% 0.2% 0.4% 0.2% | 0.6% 0.2% 0.9% 0.3% 0.2% 0.5% | 0.5% 0.3% 0.6% 0.3% 0.5% 0.8% | 0.4% 0.3% 0.7% 0.2% 0.5% 0.3% | Cumple | | |
| | Reproducibilidad | | CV < 3.0% | 0.6% 0.3% 1.0% 0.8% 0.4% 0.5% | | | 0.5% 0.2% 0.7% 0.4% 0.8% 1.2% | | | Cumple | |
| Exactitud | Desviación Estándar Absoluta | DEA < 3.0% | 1.2% | | | 1.1% | | | Cumple | | |
| Selectividad | Pendientes e interceptos | Comparación entre sistema y método. | Sistema | | Método | | Sistema | | Método | | Cumple |
| | | | m | b | m | b | m | b | M | b | |
| | | | 0.0236 | 0.0075 | 0.0238 | 0.0096 | 0.0236 | 0.0075 | 0.0240 | 0.0012 | |



Tabla 35. Resultados de validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=6.8

| Parámetro | | Criterio de aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen | | |
|--------------|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|---------------|--------|---------------|
| | | | Salofalk (grageas) | | | Asacol (grageas) | | | | | |
| | | | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | | | |
| Linealidad | Coefficiente de correlación | R > 0.99 | 0.9998 0.9999 0.9999 | 0.9998 0.9998 0.9999 | 0.9999 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9999 0.9997 | 0.9998 0.9999 0.9999 | Cumple | | |
| | Error Relativo debido a la Regresión | ERR ≤ 2.0% | 0.009% | 0.005% | 0.005% | 0.007% | 0.003% | 0.004% | Cumple | | |
| Precisión | Repetibilidad | CV < 3.0% | 0.5% 0.1% 0.2% 0.2% 0.1% 0.1% | 0.7% 0.9% 0.3% 0.2% 0.3% 0.2% | 0.4% 0.3% 0.7% 0.2% 0.1% 0.5% | 0.4% 0.3% 1.0% 0.3% 0.3% 0.4% | 0.3% 0.5% 0.3% 0.2% 0.3% 0.1% | 1.5% 0.2% 0.2% 0.3% 0.6% 1.2% | Cumple | | |
| | Reproducibilidad | CV < 3.0% | 0.7% 0.9% 0.8% 0.5% 0.6% 0.3% | | | 0.7% 0.5% 0.5% 0.8% 0.7% 0.4% | | | Cumple | | |
| Exactitud | Desviación Estándar Absoluta | DEA < 3.0% | 0.8% | | | 1.0% | | | Cumple | | |
| Selectividad | Pendientes e interceptos | Comparación entre sistema y método. | Sistema | | Método | | Sistema | | Método | | Cumple |
| | | | m | b | m | b | m | b | m | b | |
| | | | 0.0218 | 0.0004 | 0.0218 | 0.0007 | 0.0218 | 0.0004 | 0.0209 | 0.0006 | |



Tabla 36. Resultados de validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=6.8

| Parámetro | | Criterio de aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen | | |
|--------------|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|---------------|---------------|---------------|
| | | | Pentasa (tabletas) | | | Pentasa (granulado) | | | | | |
| | | | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | | | |
| Linealidad | Coeficiente de correlación | R > 0.99 | 0.9999 0.9999 0.9999 | 0.9999 0.9999 0.9999 | 0.9999 0.9999 0.9999 | 0.9998 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9998 0.9997 | 0.9997 0.9998 0.9998 | Cumple | | |
| | Error Relativo debido a la Regresión | ERR ≤ 2.0% | 0.004% | 0.005% | 0.007% | 0.003% | 0.003% | 0.004% | Cumple | | |
| Precisión | Repetibilidad | CV < 3.0% | 0.5% 0.1% 0.2% 0.1% 0.1% 0.1% | 0.9% 0.3% 0.2% 0.3% 0.3% 0.3% | 0.7% 0.1% 0.2% 0.2% 0.1% 0.1% | 0.3% 0.1% 0.2% 0.2% 0.1% 0.4% | 0% 0.1% 0.2% 0.2% 0.4% 0.1% | 0.5% 0.4% 0.2% 0.1% 0.3% 0.1% | Cumple | | |
| | Reproducibilidad | | CV < 3.0% | 0.8% 0.2% 0.3% 0.2% 0.2% 0.2% | | | 0.6% 0.3% 0.2% 0.3% 0.5% 0.3% | | | Cumple | |
| Exactitud | Desviación Estándar Absoluta | DEA < 3.0% | | 0.3% | | | 0.6% | | | Cumple | |
| Selectividad | Pendientes e interceptos | Comparación entre sistema y método. | Sistema | | Método | | Sistema | | Método | | Cumple |
| | | | m | b | m | b | m | B | m | b | |
| | | | 0.0218 | 0.0004 | 0.0215 | 0.0020 | 0.0218 | 0.0004 | 0.0218 | 0.0013 | |



Tabla 37. Resultados de validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=7.5

| Parámetro | | Criterio de aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen | | |
|--------------|--------------------------------------|--|----------------------------|--|--|--|--|--|--|---------------|---------------|
| | | | Salofalk (grageas) | | | Asacol (grageas) | | | | | |
| | | | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | | | |
| Linealidad | Coeficiente de correlación | R > 0.99 | 0.9998 0.9999 0.9999 | 0.9998 0.9998 0.9999 | 0.9999 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9999 0.9997 | 0.9998 0.9999 0.9999 | Cumple | | |
| | Error Relativo debido a la Regresión | ERR ≤ 2.0% | 0.004% | 0.003% | 0.003% | 0.005% | 0.003% | 0.004% | Cumple | | |
| Precisión | Repetibilidad | Coeficiente de variación de las absorbancias | CV < 3.0% | 0.4% 0.3% 0.7% 0.2% 0.1% 0.5% | 0.7% 0.7% 0.3% 0.2% 0.4% 0.2% | 0.5% 0.7% 0.4% 0.2% 0.3% 0.1% | 0.2% 0.3% 0.2% 0.1% 0.2% 0.2% | 0.3% 0.1% 0.2% 0.2% 0.1% 0.4% | 0.5% 0.6% 0.7% 0.5% 0.9% 0.3% | Cumple | |
| | Reproducibilidad | Coeficiente de variación de las concentraciones entre días | CV < 3.0% | 0.9% 0.5% 0.7% 0.5% 0.4% 0.6% | | | 0.4% 0.3% 0.4% 0.2% 0.2% 0.2% | | | Cumple | |
| Exactitud | Desviación Estándar Absoluta | DEA < 3.0% | 0.8% | | | 1.1% | | | Cumple | | |
| Selectividad | Pendientes e interceptos | Comparación entre sistema y método. | Sistema | | Método | | Sistema | | Método | | Cumple |
| | | | M | b | m | B | m | b | m | b | |
| | | | 0.0241 | 0.0109 | 0.0239 | 0.0126 | 0.0241 | 0.0109 | 0.0238 | 0.0173 | |



Tabla 38. Resultados de validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=7.5

| Parámetro | | Criterio de aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen | | |
|--------------|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|---------------|----------|--------|
| | | | Pentasa (tabletas) | | | Pentasa (granulado) | | | | | |
| | | | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | | | |
| Linealidad | Coeficiente de correlación | R > 0.99 | 0.9997 0.9996 0.9997 | 0.9996 0.9995 0.9996 | 0.9996 0.9995 0.9997 | 0.9999 0.9999 0.9998 | 0.9998 0.9999 0.9999 | 0.9998 0.9999 0.9999 | Cumple | | |
| | Error Relativo debido a la Regresión | ERR ≤ 2.0% | 0.006% | 0.007% | 0.007% | 0.003% | 0.003% | 0.003% | Cumple | | |
| Precisión | Repetibilidad | CV < 3.0% | 0.5% 0.2% 0.1% 0.2% 0.1% 0.1% | 0.3% 0.1% 0.2% 0.1% 0.1% 0.1% | 0.7% 0.4% 0.5% 0.3% 0.2% 0.2% | 0.7% 0.3% 0.2% 0.1% 0.1% 0.1% | 0.4% 0.2% 0.2% 0.1% 0.1% 0.1% | 0.7% 0.1% 0.1% 0.1% 0.1% 0.1% | Cumple | | |
| | Reproducibilidad | | CV < 3.0% | 0.6% 0.3% 0.3% 0.2% 0.2% 0.1% | | | 0.7% 0.3% 0.1% 0.1% 0.1% 0.1% | | | Cumple | |
| Exactitud | Desviación Estándar Absoluta | DEA < 3.0% | 0.9% | | | 0.5% | | | Cumple | | |
| Selectividad | Pendientes e interceptos | Comparación entre sistema y método. | Sistema | | Método | | Sistema | | Método | | Cumple |
| | | | m | b | m | b | m | b | m | b | |
| | | | 0.0241 | 0.0109 | 0.0237 | 0.0062 | 0.0241 | 0.0109 | 0.0237 | 0.0062 | |



Tabla 39. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=6.0

| Parámetro | | Criterio de aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen | | |
|--------------|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|---------------|---------------|---------------|
| | | | Salofalk (grageas) | | | Asacol (grageas) | | | | | |
| | | | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | | | |
| Linealidad | Coefficiente de correlación | R > 0.99 | 0.9998 0.9999 0.9999 | 0.9998 0.9998 0.9999 | 0.9999 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9999 0.9997 | 0.9998 0.9999 0.9999 | Cumple | | |
| | Error Relativo debido a la Regresión | ERR ≤ 2.0% | 0.009% | 0.005% | 0.005% | 0.007% | 0.003% | 0.004% | Cumple | | |
| Precisión | Repetibilidad | CV < 3.0% | 0.6% 0.2% 0.9% 0.3% 0.2% 0.5% | 1.5% 0.2% 0.2% 0.3% 0.6% 1.2% | 0.2% 0.3% 0.2% 0.1% 0.2% 0.2% | 0.7% 0.5% 0.6% 0.2% 0.4% 0.2% | 0.4% 0.3% 0.7% 0.2% 0.1% 0.5% | 0.5% 0.7% 0.4% 0.2% 0.3% 0.1% | Cumple | | |
| | Reproducibilidad | | CV < 3.0% | 0.4% 0.2% 0.3% 0.2% 0.7% 0.3% | | | 0.7% 0.3% 0.3% 0.2% 0.5% 0.7% | | | Cumple | |
| Exactitud | Desviación Estándar Absoluta | DEA < 3.0% | | 0.9% | | | 0.7% | | | Cumple | |
| Selectividad | Pendientes e interceptos | Comparación entre sistema y método. | Sistema | | Método | | Sistema | | Método | | Cumple |
| | | | M | b | m | B | m | b | m | b | |
| | | | 0.0152 | 0.0039 | 0.0156 | 0.0018 | 0.0152 | 0.0039 | 0.0149 | 0.0055 | |



Tabla 40. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=6.0

| Parámetro | | Criterio de aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen | | |
|--------------|--------------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|---------------|--------|---------------|
| | | | Pentasa (tabletas) | | | Pentasa (granulado) | | | | | |
| | | | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | | | |
| Linealidad | Coefficiente de correlación | R > 0.99 | 0.9998 0.9999 0.9999 | 0.9998 0.9998 0.9999 | 0.9999 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9999 0.9997 | 0.9998 0.9999 0.9999 | Cumple | | |
| | Error Relativo debido a la Regresión | ERR ≤ 2.0% | 0.002% | 0.002% | 0.002% | 0.003% | 0.002% | 0.001% | Cumple | | |
| Precisión | Repetibilidad | Coefficiente de variación de las absorbancias | 1.3% 0.2% 0.5% 0.1% 0.3% 0.7% | 0.3% 0.6% 0.3% 0.5% 0.4% 0.4% | 0.4% 0.5% 0.1% 0.2% 0.4% 0.2% | 0.7% 0.5% 0.1% 0.2% 0.1% 0.1% | 0.3% 0.3% 0.1% 0.4% 0.3% 0.2% | 0.4% 0.2% 0.2% 0.3% 0.2% 0.2% | Cumple | | |
| | Reproducibilidad | Coefficiente de variación de las concentraciones entre días | | 0.9% 0.4% 0.5% 0.4% 0.3% 0.4% | | 0.5% 0.4% 0.2% 0.3% 0.2% 0.2% | | Cumple | | | |
| Exactitud | Desviación Estándar Absoluta | DEA < 3.0% | 0.7% | | | 0.5% | | | Cumple | | |
| Selectividad | Pendientes e interceptos. | Comparación de sistema y método | Sistema | | Método | | Sistema | | Método | | Cumple |
| | | | m | b | m | B | m | b | m | b | |
| | | | 0.0152 | 0.0039 | 0.0150 | 0.0012 | 0.0152 | 0.0039 | 0.0166 | 0.0027 | |



Tabla 41. Resultados de la validación del método analítico para cuantificar mesalazina a pH=7.5

| Parámetro | | Criterio de aceptación | Resultados | | | | | | Dictamen | | |
|--------------|--------------------------------------|---|----------------------------|--|--|--|--|--|--|---------------|---------------|
| | | | Pentasa (supositorios) | | | Salofalk (supositorios) | | | | | |
| | | | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | | | |
| Linealidad | Coefficiente de correlación | R > 0.99 | 0.9999 0.9999 0.9998 | 0.9999 0.9999 0.9999 | 0.9999 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9998 0.9998 | 0.9998 0.9999 0.9997 | 0.9998 0.9999 0.9999 | Cumple | | |
| | Error Relativo debido a la Regresión | ERR ≤ 2.0% | 0.003% | 0.003% | 0.006% | 0.004% | 0.003% | 0.004% | Cumple | | |
| Precisión | Repetibilidad | Coefficiente de variación de las absorbancias | CV < 3.0% | 0.5% 0.9% 0.5% 0.5% 0.3% 0.1% | 0.5% 0.7% 0.3% 0.4% 0.1% 0.1% | 0.5% 0.5% 0.2% 1.6% 0.1% 0.4% | 0.4% 0.3% 0.7% 0.2% 0.1% 0.5% | 1.5% 0.2% 0.2% 0.3% 0.6% 1.2% | 0.5% 0.7% 0.4% 0.2% 0.3% 0.1% | Cumple | |
| | Reproducibilidad | Coefficiente de variación de las concentraciones entre días | CV < 3.0% | 0.5% 0.9% 0.5% 0.5% 0.3% 0.1% | | | 0.6% 0.3% 0.3% 0.2% 0.2% 0.1% | | | Cumple | |
| Exactitud | Desviación Estándar Absoluta | DEA < 3.0% | 0.8% | | | 1.0% | | | Cumple | | |
| Selectividad | Pendientes e interceptos | Comparación entre sistema y método. | Sistema | | Método | | Sistema | | Método | | Cumple |
| | | | m | b | m | b | m | B | m | b | |
| | | | 0.0229 | 0.0002 | 0.0230 | 0.0008 | 0.0229 | 0.0002 | 0.0220 | 0.0005 | |

Los resultados primarios se muestran en los anexos 1-6.



4.3. Perfil de Disolución de productos conteniendo mesalazina

4.3.1 Grageas con capa entérica

En la figura 7 y tabla 42 se presentan los perfiles de disolución obtenidos para los dos productos con capa entérica, empleando las condiciones de la FEUM (pH 1.2, 6.0 y 7.2). Se puede observar que para los dos productos, el principio activo no se liberó durante los primeros 180 min, tiempo correspondiente a los dos primeros medios de disolución, así como en el primer tiempo de muestreo del tercer medio (195 min). A los 270 min, en pH 7.2, el porcentaje disuelto de mesalazina del producto Salofalk fue alrededor del 100%, mientras que Asacol se disolvió un 63%. Las especificaciones de la FEUM para la primera y segunda fase (pH 1.2 y 6.0) son de $Q \leq 1\%$, mientras que para la tercera fase (pH 7.2) $Q \geq 80\%$; por lo tanto Salofalk cumple con las especificaciones descritas para las tres fases de la disolución, sin embargo Asacol no cumplió con el criterio establecido. Los resultados no concuerdan con lo reportado por Chuong et al.¹⁰, los cuales encontraron un porcentaje disuelto mucho mayor para este producto, lo que podría indicar que pueden existir variaciones entre los lotes, por lo cual sería conveniente evaluar más lotes del producto para comprobarlo.

Tabla 42. Porcentaje disuelto promedio de mesalazina de grageas con capa entérica empleando la metodología establecida en la FEUM.

| pH | Tiempo (min) | Salofalk grageas 500 mg | | Asacol grageas 400 mg | |
|-----|--------------|----------------------------|------|-----------------------------|------|
| | | % Disuelto | % CV | % Disuelto | % CV |
| 1.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6.0 | 180 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 195 | 1 | 6.8 | 0 | 0 |
| 7.2 | 210 | 16 | 8.9 | 11 | 46.3 |
| | 220 | 43 | 8.7 | 26 | 16.2 |
| | 230 | 78 | 6.4 | 36 | 12.2 |
| | 240 | 95 | 5.2 | 46 | 7.6 |
| | 270 | 104 | 0.6 | 63 | 3.9 |

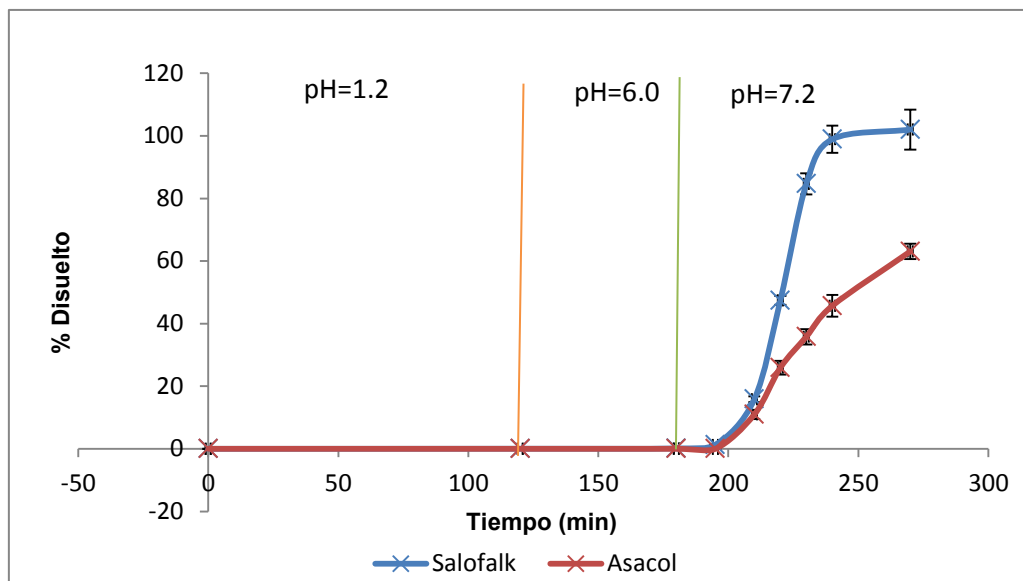


Figura 7. Perfil de disolución de grageas con capa entérica: Salofalk y Asacol, empleando las condiciones establecidas en la FEUM

Las otras condiciones empleadas para los productos, fueron las reportadas por Schellekens et al.⁴¹, empleando soluciones de pH 1.2, 6.8, 7.5 y 6.0 que semejan las condiciones in vivo del tracto gastrointestinal. Los resultados que se presentan en la figura 8 y tabla 43, muestran que durante los primeros 180 min, ninguno de los productos se disolvió. Al finalizar la prueba, a los 360 min en pH 6.0, el porcentaje disuelto fue bajo para Asacol, con un 44% disuelto. En el caso de Salofalk el fármaco se empezó a liberar a los 195 min en medio pH 6.8, llegando a un 107% al final de la prueba. Chuong et al.¹⁰, reportaron que el porcentaje de liberación de la mesalazina en Asacol capa entérica, depende del tamaño, forma y la posición de la ranura que se genera en la capa, ya que la liberación del principio activo se lleva a cabo a partir de la apertura en la superficie de la capa entérica. Este hecho también fue observado en nuestro trabajo tal y como se puede apreciar en la imagen 4.



Tabla 43. Porcentaje disuelto promedio de las grageas con capa entérica Salofalk y Asacol empleando metodología propuesta por Schellekens et al.⁴¹

| pH | Tiempo (min) | Salofalk grageas 500 mg | | Asacol grageas 400 mg | |
|-----|--------------|----------------------------|------|--------------------------|-------|
| | | % Disuelto | % CV | % Disuelto | % CV |
| 1.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 60 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6.8 | 135 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 150 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 165 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 180 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 195 | 3 | 3.7 | 0 | 0 |
| | 210 | 18 | 3.9 | 1 | 331.7 |
| | 225 | 53 | 6.2 | 1 | 331.7 |
| 7.5 | 245 | 69 | 8.8 | 2 | 331.7 |
| | 255 | 88 | 2.9 | 4 | 224.3 |
| 6.0 | 270 | 90 | 1.6 | 12 | 87.0 |
| | 285 | 108 | 1.1 | 22 | 26.0 |
| | 300 | 109 | 1.5 | 28 | 21.8 |
| | 315 | 107 | 1.6 | 34 | 18.8 |
| | 330 | 108 | 2.0 | 37 | 18.6 |
| | 360 | 107 | 2.2 | 44 | 18.7 |

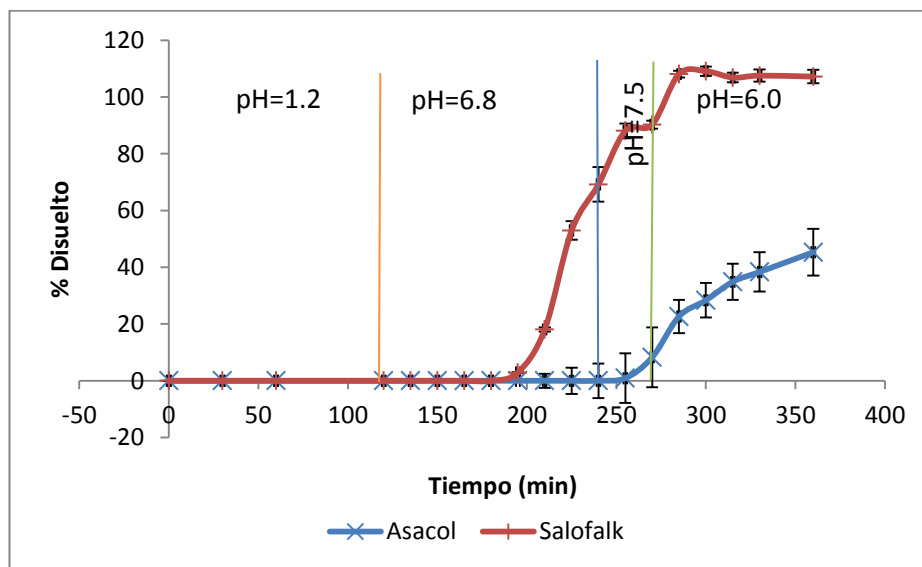


Figura 8. Perfil de Disolución de grageas con capa entérica a pH= 1.2, 6.8, 7.5 y 6.0



En la figura 9 se presenta de forma comparativa, los resultados provenientes de los dos métodos empleados para evaluar la disolución de grageas con capa entérica. En ella se puede observar que las grageas de Asacol presentaron una baja disolución, mientras que la disolución de Salofalk fue completa. En el caso de este último, el perfil de disolución fue semejante con ambas metodologías mientras que con Asacol, la disolución fue menor al emplear el método de Schellekens. Ello podría atribuirse a las características gastrorresistentes que atribuye Eudragit S, contenido en Asacol, el cual se ha reportado que se disuelve a partir de pH 7, por lo que el tiempo del producto en este medio de disolución no fue suficiente para disolver toda la capa entérica.

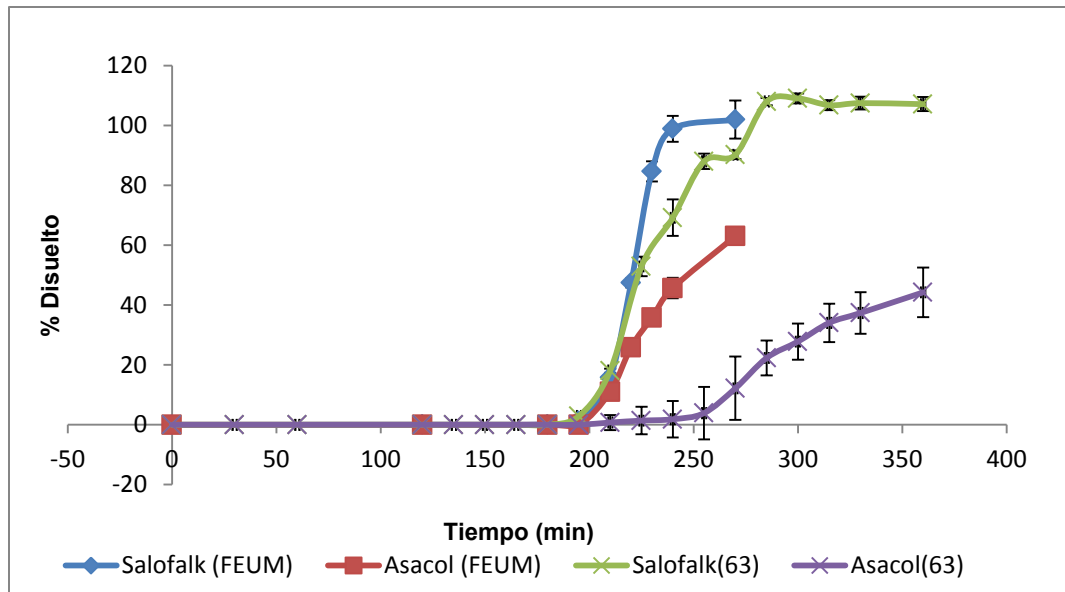


Figura 9. Perfiles de Disolución de grageas con capa entérica, comparando los dos métodos de la FEUM y el propuesto por Schellekens

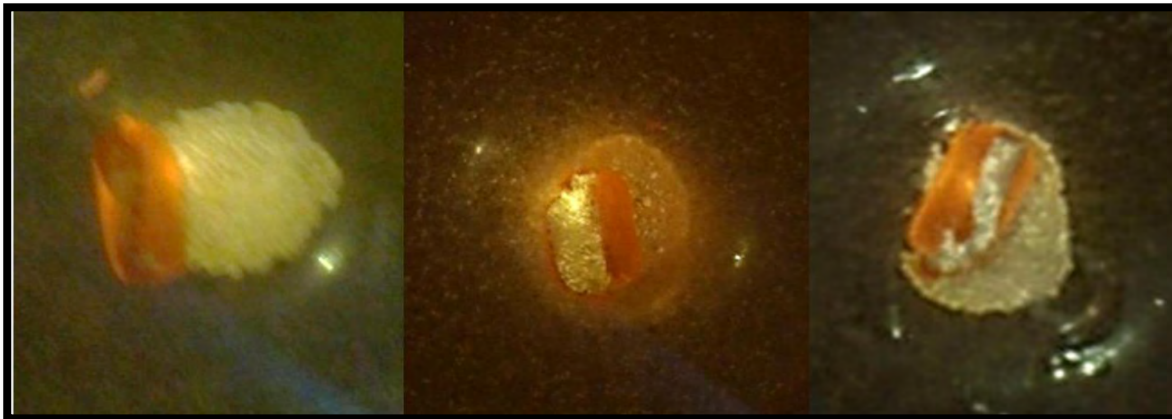


Imagen 4. Tabletas de Asacol después de haber finalizado la prueba de disolución, en tres diferentes vasos, empleando las condiciones de la FEUM.

4.3.2 Gránulos y tabletas de liberación prolongada de Pentasa

En la figura 10 y tabla 44, se presenta el perfil de disolución de las dos presentaciones farmacéuticas de Pentasa (tabletas y gránulos), empleando las condiciones de Schellekens⁴¹. Se puede observar que el perfil es similar, con una f_2 de 50.2. En el presente estudio, los coeficientes de variación para los gránulos fueron más altos que para las tabletas, lo cual podría deberse a una dispersión desigual de los gránulos en la superficie del vaso, ya que algunos flotaban, tal y como se puede apreciar en la Imagen 5, sin embargo, dado que los valores fueron menores al 10%, por lo que cumplieron con los criterios establecidos para calcular la f_2 .

En un estudio previo, Wilding et al⁵⁰ reportaron que tanto los gránulos como las tabletas de liberación prolongada de Pentasa presentaron un comportamiento de disolución similar a pH 7.5. Al evaluar estos mismos productos *in vivo* empleando la técnica de escintigrafía, los autores encontraron que la liberación *in vivo* fue semejante en ambas presentaciones. Los resultados obtenidos en el presente trabajo hacen pensar que el llevar a cabo el estudio de disolución en el rango de pH de 1.2-7.5, podría ser más confiable que el usar un solo pH, ya que permite evaluar la liberación del fármaco en las condiciones que se encontraría en el tracto gastrointestinal.



Tabla 44. Porcentaje disuelto promedio de las tabletas y gránulos de Pentasa empleando la metodología establecida por Schellekens et al.⁴¹

| pH | Tiempo (min) | Pentasa tabletas | | Pentasa gránulos | |
|-----|--------------|------------------|------|------------------|------|
| | | % Disuelto | % CV | % Disuelto | % CV |
| 1.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 15 | 7 | 5.4 | 10 | 8.3 |
| | 30 | 14 | 3.7 | 19 | 6.3 |
| | 45 | 21 | 2.9 | 27 | 5.7 |
| 6.8 | 60 | 26 | 2.8 | 32 | 6.8 |
| | 120 | 46 | 2.3 | 53 | 6.1 |
| | 135 | 48 | 3.2 | 62 | 9.8 |
| | 150 | 49 | 2.4 | 62 | 9.5 |
| | 165 | 51 | 3.0 | 62 | 9.2 |
| | 180 | 53 | 3.0 | 64 | 7.2 |
| | 240 | 59 | 3.6 | 71 | 10.0 |
| | 255 | 55 | 2.8 | 66 | 4.0 |
| 7.5 | 270 | 57 | 2.8 | 68 | 3.7 |
| | 285 | 69 | 4.5 | 76 | 2.6 |
| 6.0 | 300 | 69 | 3.6 | 79 | 3.6 |
| | 315 | 70 | 5.7 | 78 | 4.7 |
| | 330 | 70 | 3.8 | 78 | 5.1 |
| | 360 | 71 | 2.9 | 86 | 10.0 |

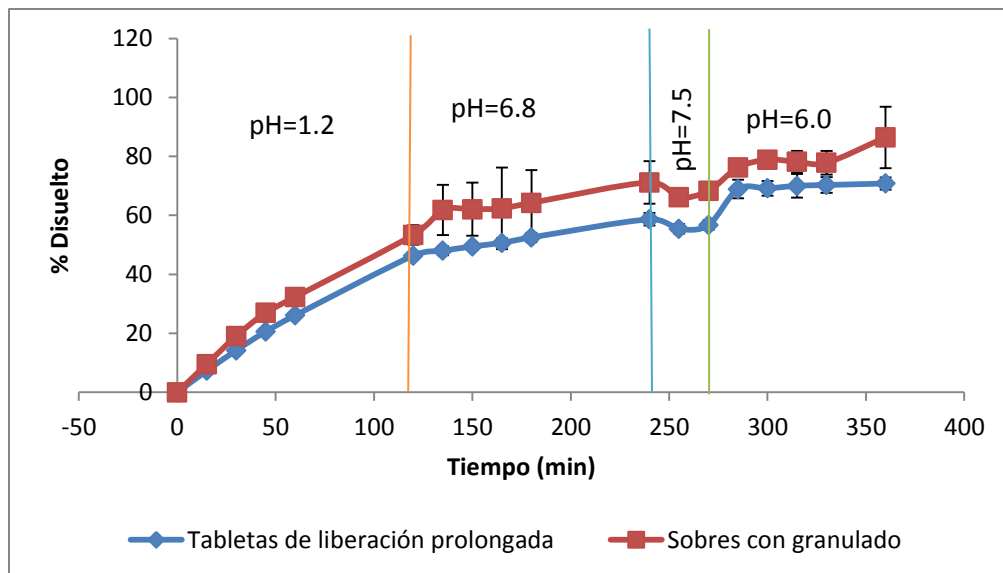


Figura 10. Perfiles de Disolución de Pentasa en dos formas farmacéuticas diferentes evaluadas en pH= 1.2, 6.8, 7.5 y 6.0.



Imagen 5. Gránulos de Pentasa al finalizar la prueba de disolución, en dos diferentes vasos al emplear la prueba de Schellekens

Comparación de los perfiles de disolución de las cuatro formas farmacéuticas conteniendo mesalazina

En la figura 11 se muestran los perfiles de disolución de las diferentes formas farmacéuticas orales de mesalazina, existentes en el mercado nacional. En ella se puede observar que los productos de liberación prolongada se disolvieron desde el primer tiempo de muestreo, de forma lenta pero continua, a comparación de los productos de capa entérica, que como se esperaba, presentaron una liberación dependiente del pH.

En el caso de los gránulos y las tabletas de liberación prolongada, estas presentaciones farmacéuticas están indicadas para afecciones inflamatorias como son la enfermedad de Crohn, las colitis ulcerosas y en lesiones del intestino grueso. En los productos Pentasa gránulos 1g y Pentasa tabletas de liberación prolongada 500 mg, la disolución no alcanzó el 80%, lo cual hace pensar que probablemente *in vivo* no llegue suficiente principio activo al colon para llevar a cabo el efecto terapéutico local.

Tanto Asacol como Salofalk, están prescritos para el tratamiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Estos productos con recubrimiento entérico han sido diseñados para liberar el fármaco hasta el íleon terminal y/o el colon, siendo



la capa gastrorresistente, lo que influye en la liberación de principio activo. De acuerdo a los valores de disolución obtenidos con Asacol, la liberación más significativa se llevó a cabo a pH 6.0, que simula las porciones iniciales del colon (ciego y colon proximal), liberándose cerca del 45%. Dado que el estudio se llevó a cabo durante 1.5 h y a que en el colon el tiempo de permanencia es largo, podría ser probable que *in vivo*, el recubrimiento pudiera desintegrarse y la disolución fuera mayor que lo encontrado *in vitro*.

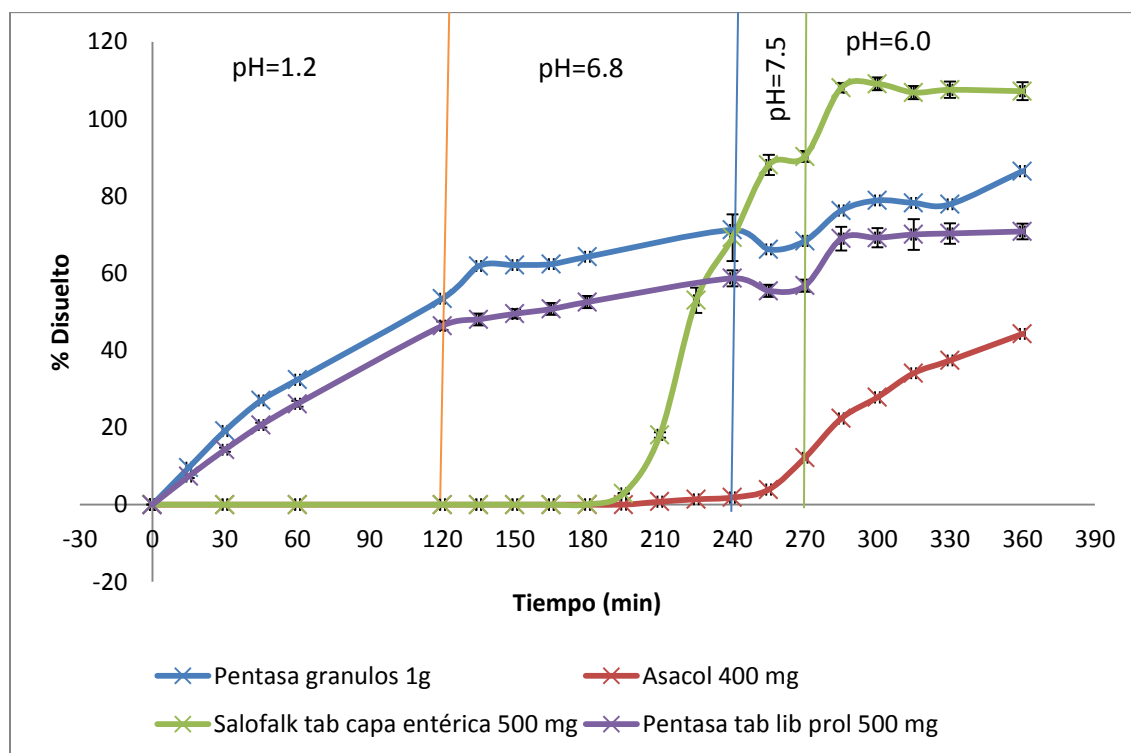


Figura 11. Perfiles de Disolución de las diferentes formas farmacéuticas bajo estudio en pH=1.2, 6.0, 7.5 y 6.8

4.3.3 Supositorios de Pentasa y Salofalk

Esta forma farmacéutica, aun cuando no es la de mayor preferencia, permite un efecto local en un menor tiempo y tener una mayor concentración del fármaco en las porciones finales del colon. A la fecha, la FDA⁴³ cuenta con recomendaciones para supositorios conteniendo 500 y 1000 mg de mesalazina, más no para 250



mg. Por lo anterior, se seleccionaron las condiciones establecidas para 1000 mg, (solución amortiguadora de fosfatos 0.2M, pH 7.5, 40° C y 125 rpm). La temperatura se considera justificable debido a la irritación que presenta el recto y la fiebre que ocasionalmente acompaña a las Enfermedades Inflammatorias Intestinales. En la figura 12 y tabla 45 se presentan los resultados del perfil de liberación para los dos productos en esta presentación: Pentasa 1000 mg y Salofalk 250mg. A pesar de que a los 150 minutos, la disolución fue semejante (93 y 98% para Salofalk y Pentasa respectivamente), en los primeros tiempos de muestreo, Salofalk se disolvió más lentamente, por lo que, al calcular el factor de similitud, este fue muy bajo ($f_2=24.79$). Las diferencias en la velocidad de liberación podrían deberse a las diferencias en la formulación, ya que Pentasa está elaborado con una base hidrosoluble, mientras que Salofalk está elaborado con una base lipofílica.

Los supositorios de Pentasa están indicados para el tratamiento de proctitis ulcerosa mientras que la indicación para Salofalk es para proctitis y proctosigmoiditis. Es quizás por ello que la velocidad de disolución fuera menor, para permitir que el principio activo alcance a llegar hasta el recto sigmoide. Sería necesario realizar más estudios para determinar si la disolución bajo estas condiciones, simula lo que sucede *in vivo*.

Tabla 45. Porcentaje disuelto promedio de los supositorios de Salofalk y Pentasa 5 empleando la metodología propuesta por la FDA. (pH 7.5, 40°C y 125 rpm)

| Tiempo (min) | Salofalk supositorios 250 mg | | Pentasa supositorios 1000 mg | |
|--------------|---------------------------------|------|---------------------------------|------|
| | % Disuelto | % CV | % Disuelto | % CV |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 21 | 13.8 | 56 | 14.0 |
| 20 | 51 | 8.8 | 85 | 9.2 |
| 30 | 69 | 7.8 | 95 | 5.3 |
| 60 | 85 | 4.9 | 99 | 5.1 |
| 90 | 90 | 2.3 | 97 | 6.1 |
| 150 | 93 | 2.4 | 98 | 5.5 |

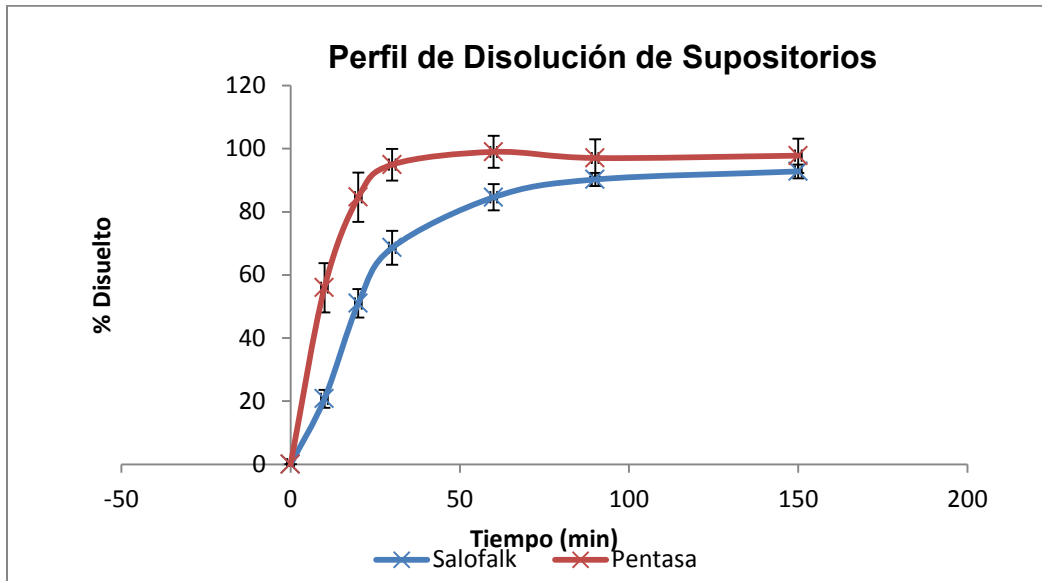


Figura 12. Perfiles de disolución de Salofalk (250 mg) y Pentasa (1000 mg) a pH=7.5



5. CONCLUSIONES

- ✓ Los productos Asacol y Salofalk en presentación grageas con capa entérica, así como Pentasa en presentación gránulos y tabletas de liberación prolongada, cumplieron con las pruebas de identidad, valoración y uniformidad de dosis.
- ✓ Al utilizar el método de la FEUM para grageas con capa entérica, uno de los productos no cumplió con la especificación de disolución.
- ✓ Los métodos analíticos para la cuantificación de mesalazina en los diferentes pH's, fueron lineales, precisos y exactos y pueden ser utilizados para estudios de perfil de disolución.
- ✓ El método de Schellekens que simula las condiciones del tracto gastrointestinal, fue capaz de discernir y evaluar el comportamiento de disolución de diferentes marcas conteniendo Mesalazina.
- ✓ Se encontraron diferencias en la velocidad de disolución en supositorios con base hidrofílica e hidrofóbica.



6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mataix J. y Martínez E. *Sistema Digestivo Bases Fisiológicas*. Consultado en: http://www.uco.es/master_nutricion/nb/Mataix/digestion.pdf
- 2) Reiriz J. *Sistema Digestivo: Anatomía, Enfermera Virtual*. Colegio Nacional de Enfermeras. Barcelona.
- 3) *The Small Intestine*. TeachMeAnatomy. Info. (2015). Consultado en: <http://teachmeanatomy.info/abdomen/gi-tract/small-intestine/>
- 4) Washington N., Washington C. & Wilson C. (2001) *Drug absorption from the small Intestine, large intestine and rectum* (p. 109-174). New York: Taylor and Francis.
- 5) Ungell A. & B. Abrahamsson (2004). Biopharmaceutical Support in Candidate Drug Selection (p.106-108). In *Pharmaceutical Preformulation and Formulation a Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. Florida: IHS Health Group.
- 6) Evans D., Pye G., Bramley R., Clark A., Dyson T. & Hardcastle J. (1988) Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. *Gut*. 24, p. 1035-1041.
- 7) Friedman S. y Blumberg R. (2013). Enteropatía Inflamatoria. En D. Longo y A. Fauci. *Gastroenterología y Hepatología* (p.174-190) México D.F: McGraw-Hill
- 8) Menchén P., Menchén L. y Colón A. Farmacología de la motilidad intestinal, del vómito y de la enfermedad inflamatoria intestinal .En P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lizasoain, J. Leza, M. Moro y A. Portolés. (2009). *Farmacología Básica y Clínica* (p.596-598). México D.F: Panamericana.



- 9) Dressman J., Amidon G., Reppas C. & Shah V. (1998). Dissolution testing as a Prognostic tool for oral drug absorption: Immediate Release Dosage Form. *Pharmaceutical Research*. 15, p. 11-22.
- 10) Chuong M., Christensen M. & Ayres J. (2008). New Dissolution Method for mesalamine tablets and capsules. *Dissolution Technologies*. p. 7-14.
- 11) Gassul A., Gomollón F., Obrador, A. y Hinojosa, J. (2007). Enfermedad Inflamatoria Intestinal, *ARAN*, tercera edición.
- 12) Levine J., & Burakoff R. (2012). Inflammatory bowel disease: Medical Considerations. In Blumberg R. & Burakoff R. *Current Diagnosis & Treatment: Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy*, McGraw-Hill.
- 13) Royero H. (2003). Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología. *Revista Colombiana Gastroenterología*. 18, p. 24-41.
- 14) *Enfermedad inflamatoria intestinal: una perspectiva global*. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología.
- 15) Albis H., (2012) Consenso colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, *Revista Colombiana de Gastroenterología*, Volumen 27. 1-35
- 16) CCFA, Vivir con la Enfermedad de Crohn.
- 17) DrugBank: Mesalazina.
- 18) PubChem: *ácido 5-aminosalicílico*.
- 19) French D. & Mauger J. (1993). Evaluation of the Physicochemical Properties and Dissolution Characteristics of Mesalamine: Relevance to Controlled Intestinal Drug Delivery. *Pharmaceuticals Research*. 10(9), p. 1285-1289.
- 20) Mesalamine. USP 38. US Pharmacopeial Convention. Mesalamine, p 4271.
- 21) *Ácido 5-aminosalicílico*. Sigma Aldrich. (2015).



- 22) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (2015). *Mesalazina*.
- 23) Vademécum Farmacéutico. (2015) *Mesalazina*.
- 24) ACCU España: *Mesalazina*.
- 25) Aumais G. & Lefebvre M. (2003). Rectal tissue, plasma and urine concentrations of mesalazine after single and multiple administration of 500 mg suppositories to healthy volunteers and ulcerative proctitis patients, *Aliment Pharmacology*. 17, p. 93–97.
- 26) Qureshi A. & Cohen R. (2005). Mesalamine delivery systems: do they really make much difference? *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57, p. 281 -302.
- 27) Klotz U. & Schwab M. (2005). Topical delivery of therapeutic agents in the treatment of inflammatory bowel disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57, p. 267–279
- 28) Dilger K., Trenk D., Rossle M., Cap M., Zahringer A., Wacheck V., Remmler C., Cascorbi I., Kreisel W & Novacek G. (2007). A clinical trial on absorption and N-acetylation of oral and rectal mesalazine. *European Journal of Clinical Investigation*, 37, p. 558–565.
- 29) Ham M. & Moss C. (2012). Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clinical Pharmacology*. 5 (2). p. 113–123.
- 30) TSRL, Inc. Provisional BCS Classification. (2015). Mesalamine.
- 31) AMINOSALICYLATES. (2015) CCFA Fact Sheet: New From the IBD Help Center.
- 32) Kedia P. & Cohen R. (2007). Once-daily MMX mesalamine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 3(5), p. 919–927



- 33) Cohen, R. (2006). Review article: evolutionary advances in the delivery of aminosalicylates for the treatment of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 24 (3), p.441-562
- 34) Farmacia San Pablo. Mesalazina. Revisado en <http://www.farmaciasanpablo.com.mx/#%21/productos>
- 35) Farmacia Especializada. Mesalazina. Revisado en <http://www.farmaciaspecializada.com/>
- 36) Sandborn W. & Hanauer S. (2003). Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis, *Aliment Pharmacology Ther*.17, p. 29–42.
- 37) *Eureka: Pentasa tabletas de liberación prolongada.*
- 38) AEMPS, Prospecto: información por el usuario.
- 39) Stolk L., Rietbroek R., Wiltink E. & Tukker J. (1990). Dissolution profiles of mesalazine formulations in vitro. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition*, 12(5), p. 200-204.
- 40) Klein S., Rudolph M. & Dressman J. (2002). Drug release characteristics of different mesalazine products using USP apparatus 3 to simulate passage through the GI Tract. *Dissolution Technology*. 9, p. 6 - 12
- 41) Schellekens R., Stuurman F., van der Weert F., Kosterink J. & Frijlink H. (2007). A novel dissolution method relevant to intestinal release behaviour and its application in the evaluation of modified release mesalazine products. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 30, p. 15-20.
- 42) Chuong M. (2009). Sustained Delivery of Intact Drug to the Colon: Mesalamine Formulation and Temporal Gastrointestinal Transit Analysis. *Pharmaceutical Development and Technology*.14, p.119–128.



- 43) FDA-Recommended Dissolution Methods. Mesalamine. US Food and Drug Administration (2015)
- 44) Gauthier C., Dumoulin Y. & Powell D. (2009). *Mesalamine Patents*. Consultado en: <http://www.google.com/patents/US20090022793>
- 45) U.S. Food and Drug Administration. (2010) *Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*.
- 46) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM. (2014). 11° Edición. p. 2050 y 2051.
- 47) *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.*
- 48) Mishra M. & Maskare R. (2013). Preliminary Evaluation of Mesalamine Suppositories Using Sal Fat as Novel Base. *Journal of Advanced Scientific Research*. 4(3), p. 37-40.
- 49) Sivarami, R. K., Ramacjandra, B., Naidu, N. V. S., (2014), Development and Validation of HPLC Assay Method for Determination of Mesalamine in Bulk Drug and Tablet Formulation. *International Journal of Scientific Engineering and Research*. 2, p. 52-56
- 50) Wilding I.R, Kenyon CJ, Hooper D. (2000). Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. *Aliment Pharmacology Therapeutics*. 14, p. 163-169
- 51) Qureshi A. & Cohen R. (2005) Mesalamine delivery systems: do they really make much difference? *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57, p. 281 – 302.



52) Azarmi S., Roa W. & Lobenberg R. (2007). Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*. 328, p.12-21.

53) *Asacol: Mesalamine*. (2010). Warner Chilcott Pharmaceuticals Inc. Consultado en: <http://www.allergan.com/news/news/warner-chilcott-is-now-actavis>



ANEXO 1. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA a pH 1.2, 6.0 y 7.2

Tabla 46. Linealidad y precisión del sistema pH 1.2 del día 1 para el analista 1

| Concentración (µg/mL) | Absorbancia λ=303 nm | | Factor de Respuesta (Abs/Conc) | |
|--------------------------|----------------------|-----------|-----------------------------------|---------|
| | Curva 1 | Curva 2 | Curva 1 | Curva 2 |
| 3 | 0.072 | 0.072 | 0.0239 | 0.0239 |
| 5 | 0.120 | 0.120 | 0.0240 | 0.0241 |
| 7 | 0.167 | 0.168 | 0.0239 | 0.0240 |
| 10 | 0.239 | 0.237 | 0.0239 | 0.0237 |
| 13 | 0.308 | 0.309 | 0.0237 | 0.0237 |
| 15 | 0.354 | 0.354 | 0.0236 | 0.0236 |
| M | 0.0235 | 0.0235 | Promedio (n=12) | 0.0240 |
| B | 0.0021 | 0.0021 | DE (n=12) | 0.00049 |
| R | 0.9998 | 0.9999 | CV (n=12) | 2.0% |
| IC intercepto (inferior) | -0.000369 | -0.000369 | | |
| IC intercepto (superior) | 0.004972 | 0.004972 | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0232 | 0.0232 | | |
| IC pendiente (superior) | 0.0237 | 0.0238 | | |
| ERR% | 1.21% | | | |

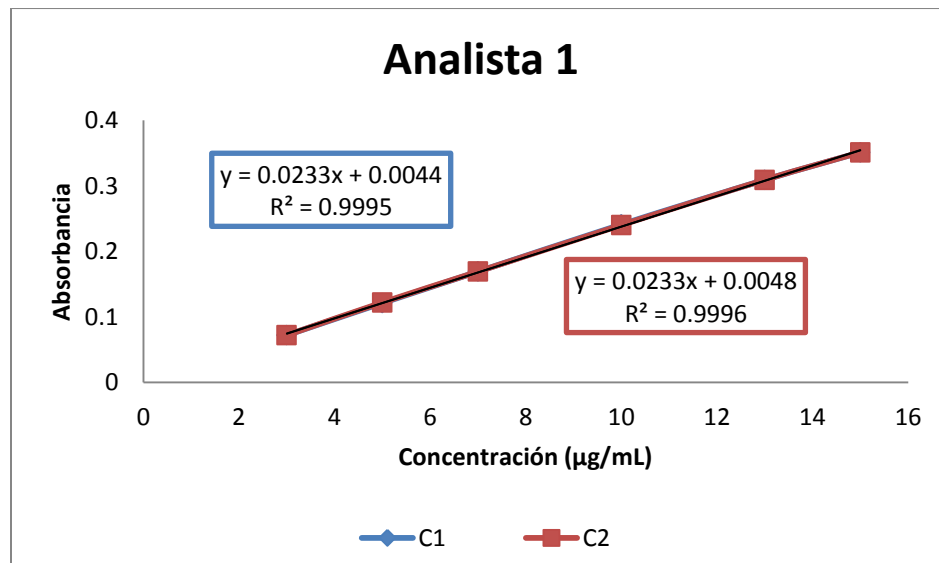


Figura 13. Linealidad del sistema a pH 1.2 para la cuantificación de mesalazina



Tabla 47. Linealidad y precisión del sistema pH 6.0. Día 1 Analista 1

| Concentración (µg/mL) | Absorbancia λ=329 nm | | Factor de Respuesta (Abs/Conc) | |
|--------------------------|----------------------|-----------|-----------------------------------|---------|
| | Curva 1 | Curva 2 | Curva 1 | Curva 2 |
| 3 | 0.050 | 0.051 | 0.0167 | 0.0169 |
| 5 | 0.085 | 0.084 | 0.0171 | 0.0168 |
| 7 | 0.118 | 0.120 | 0.0169 | 0.0172 |
| 10 | 0.166 | 0.169 | 0.0166 | 0.0169 |
| 13 | 0.216 | 0.216 | 0.0166 | 0.0166 |
| 15 | 0.249 | 0.250 | 0.0166 | 0.0166 |
| m | 0.0165 | 0.0165 | Promedio (n=12) | 0.0167 |
| b | 0.0017 | 0.0023 | DE (n=12) | 0.00028 |
| r | 0.9998 | 0.9998 | CV (n=12) | 1.7% |
| IC intercepto (inferior) | -0.000719 | -0.001641 | | |
| IC intercepto (superior) | 0.003953 | 0.006226 | | |
| IC pendiente (superior) | 0.0163 | 0.0161 | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0167 | 0.0169 | | |
| ERR% | 1.39% | | | |

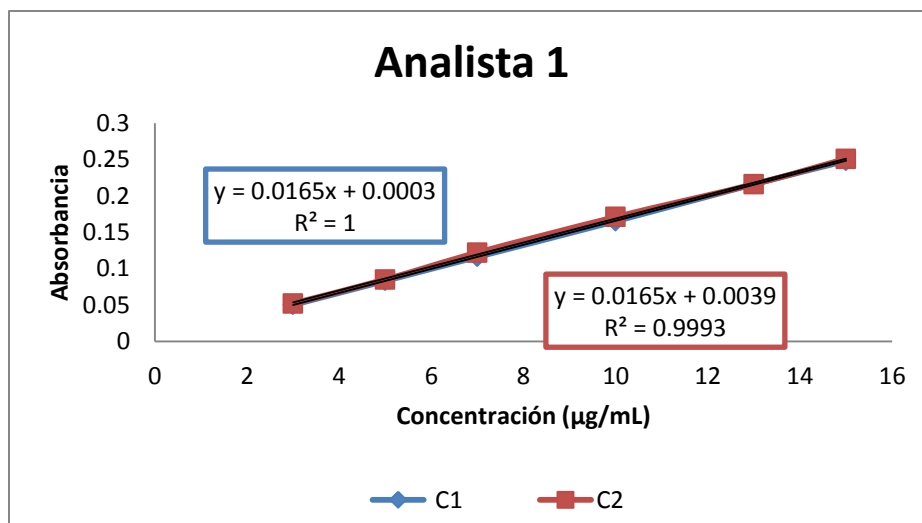


Figura 14. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 6.0



Tabla 48. Influencia del filtro a pH 7.2

| Muestra | Absorbancia a la $\lambda=331$ nm | |
|-------------|--|---|
| | Concentración baja (5 $\mu\text{g/mL}$) | Concentración alta (60 $\mu\text{g/mL}$) |
| Sin Filtrar | 0.113 | 1.306 |
| Filtradas | - | - |
| 1 | 0.113 | 1.293 |
| 2 | 0.113 | 1.284 |
| 3 | 0.114 | 1.278 |
| 4 | 0.113 | 1.280 |
| 5 | 0.113 | 1.273 |
| 6 | 0.112 | 1.289 |
| Promedio | 0.113 | 1.283 |
| DE | 6.325×10^{-4} | 7.359×10^{-3} |
| % CV | 0.6% | 0.6% |
| % Retenido | 0% | 1.8% |

Tabla 49. Estabilidad de mesalazina pH 7.2, a una concentración de 60 $\mu\text{g/mL}$.

| Tiempo (min) | Solución 1 | Solución 2 | Solución 3 | Promedio | DE | %CV | %Recuperado |
|--------------|------------|------------|------------|----------|------------|-------|-------------|
| 0 | 1.411 | 1.411 | 1.39 | 1.411 | 0.01212436 | 0.9% | 100 |
| 30 | 1.427 | 1.42 | 1.405 | 1.42 | 0.01123981 | 0.8% | 100.6378455 |
| 60 | 1.427 | 1.423 | 1.411 | 1.423 | 0.00832666 | 0.6% | 100.8504607 |
| 120 | 1.423 | 1.423 | 1.413 | 1.423 | 0.0057735 | 0.4% | 100.8504607 |
| 180 | 1.425 | 1.424 | 1.424 | 1.424 | 0.00057735 | 0.04% | 100.9213324 |
| 240 | 1.426 | 1.418 | 1.411 | 1.418 | 0.00750555 | 0.5% | 100.4961021 |
| 1440 | 1.417 | 1.413 | 1.414 | 1.414 | 0.00208167 | 0.2% | 100.2126152 |



Tabla 50. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.2.

Día 1. Analista 1

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=331$ nm | | Factor de Respuesta (Abs/Conc) | |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------|-----------------------------------|---------|
| | Curva 1 | Curva 2 | Curva 1 | Curva 2 |
| 5 | 0.113 | 0.116 | 0.0227 | 0.0231 |
| 15 | 0.342 | 0.339 | 0.0228 | 0.0226 |
| 30 | 0.686 | 0.684 | 0.0229 | 0.0228 |
| 40 | 0.913 | 0.911 | 0.0228 | 0.0228 |
| 50 | 1.143 | 1.135 | 0.0229 | 0.0227 |
| 60 | 1.356 | 1.346 | 0.0226 | 0.0224 |
| m | 0.0227 | 0.0225 | Promedio (n=12) | 0.0227 |
| b | 0.0031 | 0.0054 | DE (n=12) | 0.00031 |
| r | 0.9999 | 0.9999 | CV (n=12) | 1.4% |
| IC intercepto (inferior) | -0.010187 | -0.009445 | | |
| IC intercepto (superior) | 0.015233 | 0.020490 | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0224 | 0.0221 | | |
| IC pendiente (superior) | 0.0230 | 0.0229 | | |
| ERR% | 1.39% | | | |

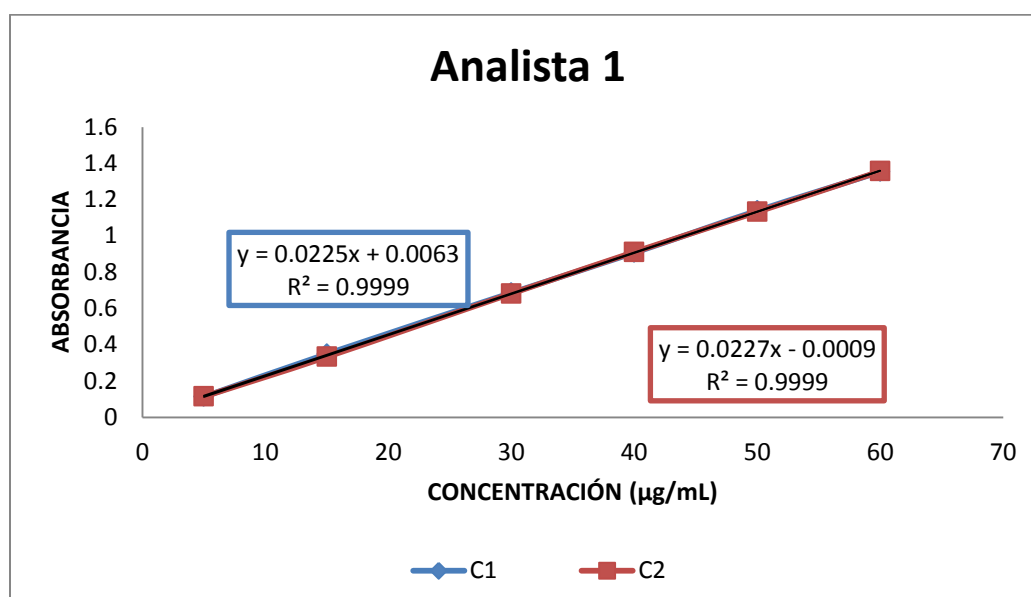


Figura 15. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.2



ANEXO 2. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA CON BASE A LAS CONDICIONES ESTABLECIDAS POR SCHELLEKENS ET AL.³⁹

Tabla 51. Influencia del filtro a pH 1.2

| Muestra | Absorbancia a la $\lambda=303$ nm | |
|-------------|--|---|
| | Concentración baja (1 $\mu\text{g/mL}$) | Concentración alta (20 $\mu\text{g/mL}$) |
| Sin Filtrar | 0.025 | 0.507 |
| Filtradas | - | - |
| 1 | 0.025 | 0.505 |
| 2 | 0.024 | 0.506 |
| 3 | 0.025 | 0.506 |
| 4 | 0.025 | 0.506 |
| 5 | 0.025 | 0.505 |
| 6 | 0.024 | 0.506 |
| Promedio | 0.025 | 0.506 |
| DE | 0.0005164 | 0.0005164 |
| % CV | 2.0% | 0.1% |
| % Retenido | 1.3% | 0.3% |

Tabla 52. Estabilidad de la muestra a pH 1.2

| Tiempo (min) | Solución 1 | Solución 2 | Solución 3 | Promedio | DE | %CV | %Recuperado |
|--------------|------------|------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------------|
| 0 | 0.477 | 0.479 | 0.478 | 0.478 | 0.001 | 0.2% | 100 |
| 30 | 0.481 | 0.48 | 0.48 | 0.48 | 0.00057735 | 0.1% | 100.41841 |
| 60 | 0.482 | 0.48 | 0.48 | 0.48 | 0.0011547 | 0.2% | 100.41841 |
| 120 | 0.482 | 0.484 | 0.482 | 0.482 | 0.0011547 | 0.2% | 100.83682 |
| 180 | 0.483 | 0.482 | 0.486 | 0.483 | 0.00208167 | 0.4% | 101.046025 |
| 240 | 0.48 | 0.483 | 0.486 | 0.483 | 0.003 | 0.6% | 101.046025 |



| | | | | | | | |
|------|------|-------|-------|--------------|-------|-------------|-------------------|
| 1440 | 0.48 | 0.486 | 0.483 | 0.483 | 0.003 | 0.6% | 101.046025 |
|------|------|-------|-------|--------------|-------|-------------|-------------------|

**Tabla 53. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 1.2.
Día 1. Analista 1**

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=303$ nm | | Factor de Respuesta (Abs/Conc) | |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------|-----------------------------------|----------------|
| | Curva 1 | Curva 2 | Curva 1 | Curva 2 |
| 1 | 0.024 | 0.024 | 0.0240 | 0.0237 |
| 2.5 | 0.061 | 0.061 | 0.0243 | 0.0244 |
| 5 | 0.120 | 0.122 | 0.0240 | 0.0244 |
| 10 | 0.244 | 0.244 | 0.0244 | 0.0244 |
| 15 | 0.364 | 0.363 | 0.0243 | 0.0242 |
| 20 | 0.479 | 0.480 | 0.0240 | 0.0240 |
| m | 0.0240 | 0.0240 | Promedio (n=12) | 0.0242 |
| b | 0.0008 | 0.0013 | DE (n=12) | 0.00037 |
| r | 0.9999 | 0.9999 | CV (n=12) | 1.6% |
| IC pendiente (inferior) | -0.003479 | -0.001968 | | |
| IC pendiente (superior) | 0.005435 | 0.004771 | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0236 | 0.0237 | | |
| IC pendiente (superior) | 0.0244 | 0.0243 | | |
| ERR% | 0.1% | | | |

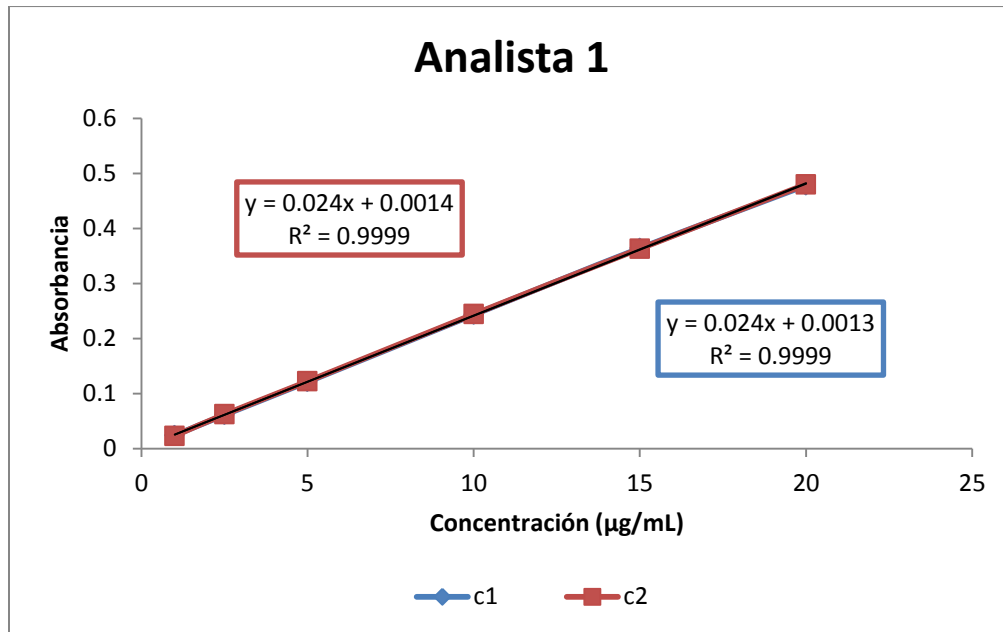


Figura 16. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 1.2

Tabla 54. Linealidad y Precisión del Sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 6.8
Día 1. Analista 1

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=331$ nm | | Factor de Respuesta (Abs/Conc) | |
|---------------------------------------|------------------------------|---------------|-----------------------------------|----------------|
| | Curva 1 | Curva 2 | Curva 1 | Curva 2 |
| 5 | 0.109 | 0.108 | 0.0218 | 0.0217 |
| 15 | 0.328 | 0.328 | 0.0219 | 0.0219 |
| 30 | 0.662 | 0.661 | 0.0221 | 0.0220 |
| 40 | 0.886 | 0.885 | 0.0221 | 0.0221 |
| 50 | 1.092 | 1.091 | 0.0218 | 0.0218 |
| 60 | 1.314 | 1.309 | 0.0219 | 0.0218 |
| m | 0.0219 | 0.0219 | Promedio (n=12) | 0.0219 |
| b | 0.0017 | 0.0022 | DE (n=12) | 0.00020 |
| r | 0.9999 | 0.9999 | CV (n=12) | 0.9% |
| IC intercepto (inferior) | -0.01071 | -0.011376 | | |
| IC intercepto (superior) | 0.01366 | 0.015147 | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0216 | 0.0215 | | |
| IC pendiente (superior) | 0.0222 | 0.0222 | | |
| ERR% | 0.2% | | | |

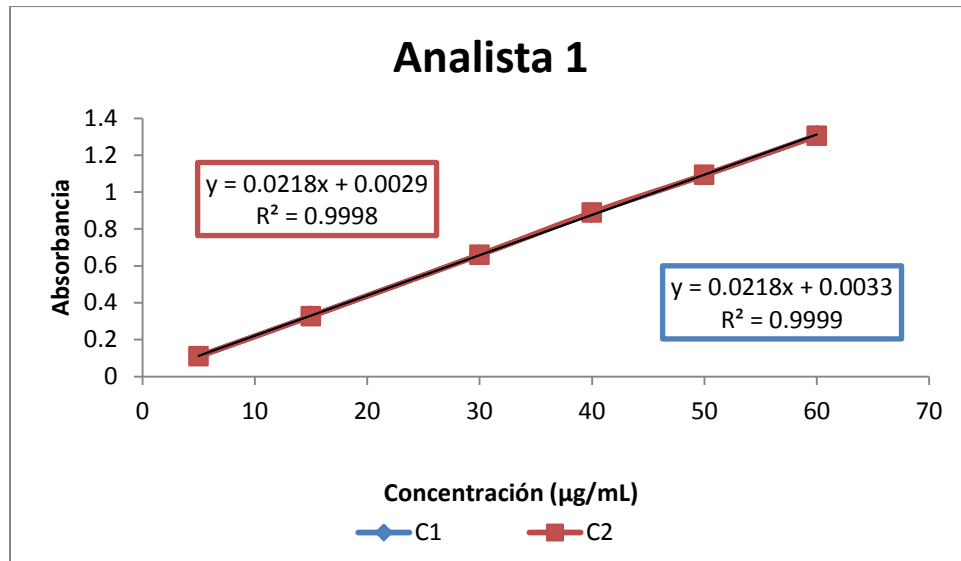


Figura 17. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 6.8

Tabla 55. Linealidad y Precisión del Sistema para la cuantificación de mesalazina pH 6.0. Día 1. Analista 1

| Concentración (µg/mL) | Absorbancia $\lambda=329$ nm | | Factor de Respuesta (Abs/Conc) | |
|--------------------------|------------------------------|------------------|--------------------------------|----------------|
| | Curva 1 | Curva 2 | Curva 1 | Curva 2 |
| 5 | 0.075 | 0.076 | 0.0151 | 0.0151 |
| 15 | 0.226 | 0.227 | 0.0151 | 0.0151 |
| 30 | 0.464 | 0.464 | 0.0155 | 0.0155 |
| 40 | 0.611 | 0.612 | 0.0153 | 0.0153 |
| 50 | 0.761 | 0.762 | 0.0152 | 0.0152 |
| 60 | 0.919 | 0.921 | 0.0153 | 0.0154 |
| m | 0.0153 | 0.0153 | Promedio (n=12) | 0.0153 |
| b | -0.0012 | -0.0009 | DE (n=12) | 0.00016 |
| r | 0.9999 | 0.9999 | CV (n=12) | 1.0% |
| IC intercepto (inferior) | -0.009710 | -0.008556 | | |
| IC intercepto (superior) | 0.007054 | 0.006983 | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0151 | 0.0151 | | |
| IC pendiente (superior) | 0.0155 | 0.0155 | | |
| ERR% | 0.1% | | | |

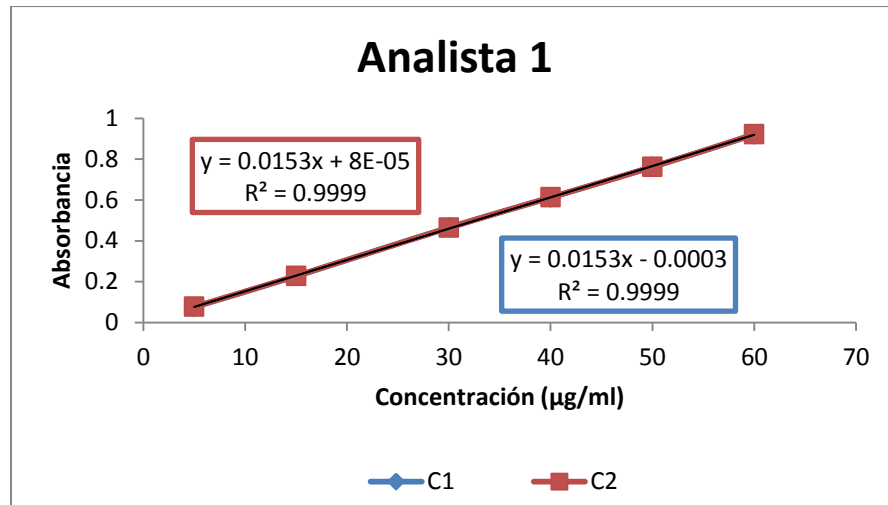


Figura 18. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 6.0

Tabla 56. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.5
Día 1. Analista 1

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=332$ nm | | Factor de Respuesta (Abs/Conc) | |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------|-----------------------------------|----------------|
| | Curva 1 | Curva 2 | Curva 1 | Curva 2 |
| 10 | 0.246 | 0.247 | 0.0246 | 0.0247 |
| 20 | 0.497 | 0.495 | 0.0249 | 0.0248 |
| 30 | 0.740 | 0.739 | 0.0247 | 0.0246 |
| 40 | 0.992 | 0.993 | 0.0248 | 0.0248 |
| 50 | 1.232 | 1.231 | 0.0246 | 0.0246 |
| 60 | 1.473 | 1.473 | 0.0246 | 0.0245 |
| m | 0.0246 | 0.0245 | Promedio (n=12) | 0.0246 |
| b | 0.00416 | 0.00431 | DE (n=12) | 0.00013 |
| r | 0.99996 | 0.99996 | CV (n=12) | 0.5% |
| IC intercepto (inferior) | -0.006578 | -0.007270 | | |
| IC intercepto (superior) | 0.014845 | 0.014870 | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0243 | 0.0243 | | |
| IC pendientes (superior) | 0.0248 | 0.0248 | | |
| ERR% | 0.1% | | | |

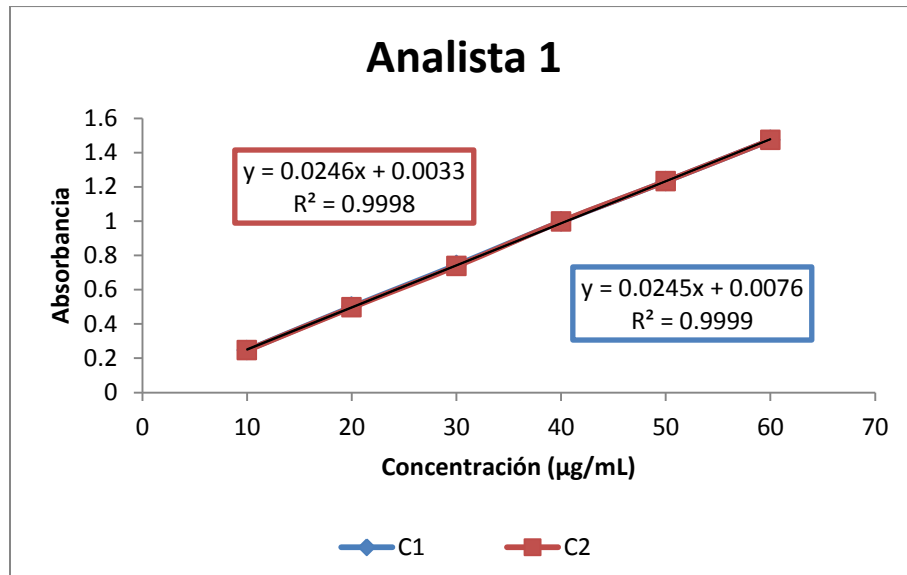


Figura 19. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.5



ANEXO 3. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA A pH 7.5 PARA SUPOSITORIOS CON BASE A LO ESTABLECIDO POR LA FDA.

Tabla 57. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.5

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=332$ nm | | Factor de Respuesta (Abs/Conc) | |
|---------------------------------------|------------------------------|---------------|-----------------------------------|----------------|
| | Curva 1 | Curva 2 | Curva 1 | Curva 2 |
| 3 | 0.232 | 0.233 | 0.0232 | 0.0233 |
| 10 | 0.462 | 0.462 | 0.0231 | 0.0231 |
| 15 | 0.684 | 0.679 | 0.0228 | 0.0226 |
| 20 | 0.913 | 0.912 | 0.0228 | 0.0228 |
| 25 | 1.150 | 1.144 | 0.0230 | 0.0229 |
| 30 | 1.373 | 1.373 | 0.0229 | 0.0229 |
| m | 0.0431 | 0.0429 | Promedio (n=12) | 0.0229 |
| b | 0.0631 | 0.0631 | DE (n=12) | 0.00021 |
| r | 0.9979 | 0.9977 | CV (n=12) | 0.9% |
| IC intercepto (inferior) | -0.011539 | -0.014094 | | |
| IC intercepto (superior) | 0.137786 | 0.140392 | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0392 | 0.0389 | | |
| IC pendiente (superior) | 0.0469 | 0.0469 | | |
| ERR% | 0.2% | | | |

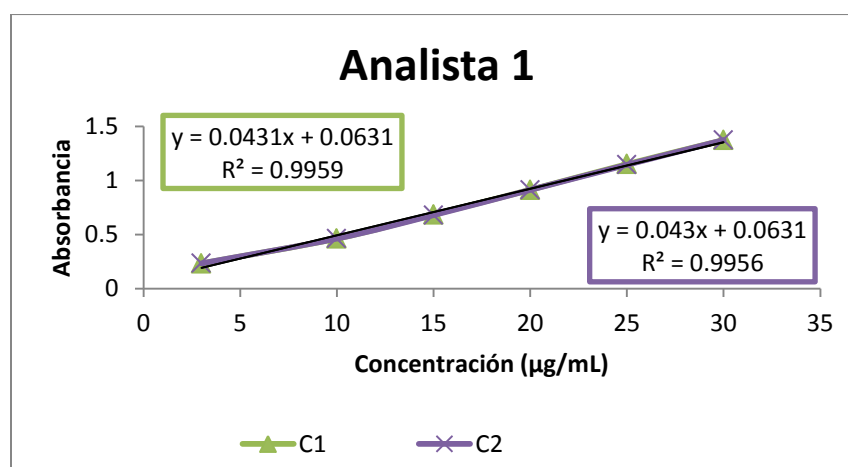


Figura 20. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.5 en el rango de 3 a 30 $\mu\text{g/mL}$



Tabla 58. Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.5

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=332$ nm | | Factor de Respuesta (Abs/Conc) | |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------|-----------------------------------|---------|
| | Curva 1 | Curva 2 | Curva 1 | Curva 2 |
| 5 | 0.111 | 0.111 | 0.0223 | 0.0221 |
| 10 | 0.232 | 0.233 | 0.0232 | 0.0233 |
| 20 | 0.462 | 0.462 | 0.0231 | 0.0231 |
| 30 | 0.684 | 0.679 | 0.0228 | 0.0226 |
| 40 | 0.913 | 0.912 | 0.0228 | 0.0228 |
| 50 | 1.150 | 1.144 | 0.0230 | 0.0229 |
| 60 | 1.373 | 1.373 | 0.0229 | 0.0229 |
| m | 0.0229 | 0.0229 | Promedio (n=12) | 0.0228 |
| b | -0.00011 | 0.00003 | DE (n=12) | 0.00033 |
| r | 0.99995 | 0.99994 | CV (n=12) | 1.5% |
| IC intercepto (inferior) | -0.007530 | -0.008539 | | |
| IC intercepto (superior) | 0.007315 | 0.008644 | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0227 | 0.0226 | | |
| IC pendiente (superior) | 0.0231 | 0.0231 | | |
| ERR% | 0.2% | | | |

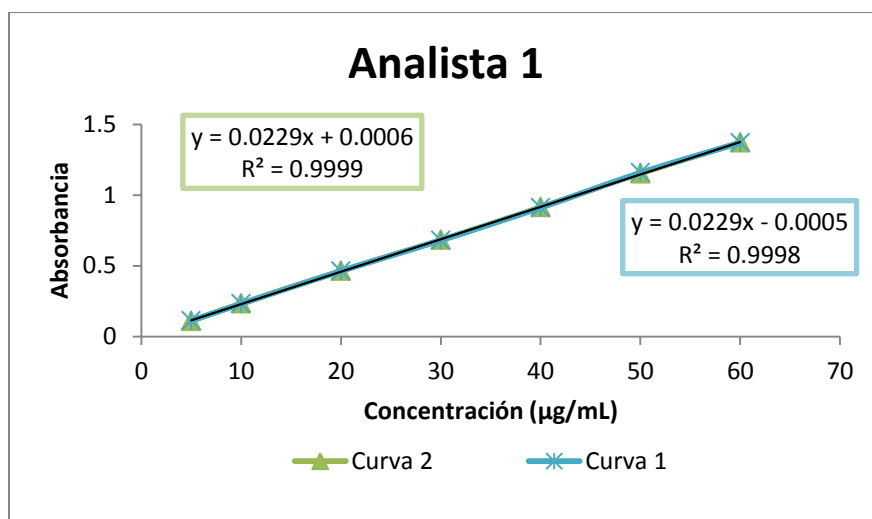


Figura 21. Linealidad del sistema para la cuantificación de mesalazina a pH 7.5, en el rango de 5 a 60 $\mu\text{g/mL}$



**ANEXO 4. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO
EMPLEANDO LAS CONDICIONES DE LA FEUM PARA GRAGEAS CON
CAPA ENTÉRICA.**

➤ **Salofalk gragea de capa entérica 500 mg**

**Tabla 59. Linealidad y Precisión del método para la cuantificación de Salofalk a pH 7.2. Día 1.
Analista 1**

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=331$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|----------|-------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 5 | 0.113 | 0.116 | 0.116 | 0.116 | 0.001732 | 1.5% |
| 15 | 0.341 | 0.341 | 0.342 | 0.341 | 0.000577 | 0.2% |
| 30 | 0.685 | 0.685 | 0.683 | 0.685 | 0.001155 | 0.2% |
| 40 | 0.905 | 0.91 | 0.907 | 0.907 | 0.002517 | 0.3% |
| 50 | 1.116 | 1.129 | 1.122 | 1.122 | 0.006506 | 0.6% |
| 60 | 1.326 | 1.354 | 1.355 | 1.354 | 0.016462 | 1.2% |
| m | 0.0221 | 0.0225 | 0.0224 | | | |
| b | 0.010924 | 0.005172 | 0.005363 | | | |
| r | 0.9998 | 0.9999 | 0.9999 | | | |
| IC intercepto (inferior) | -0.012362 | -0.003014 | -0.004354 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.034209 | 0.013358 | 0.015079 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.021495 | 0.022306 | 0.022211 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.022708 | 0.022733 | 0.022717 | | | |
| ERR (%) | 1.0% | | | | | |



Tabla 60. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método, para la cuantificación de Salofalk a pH=7.2. Un analista, tres días.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|--------------|-------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 5 | 4.867 | 4.855 | 4.878 | 4.837 | 0.068125 | 1.41% | 2.7% |
| 15 | 14.929 | 15.018 | 14.800 | 14.857 | 0.126267 | 0.85% | 0.6% |
| 30 | 30.312 | 30.197 | 30.082 | 30.153 | 0.158309 | 0.53% | 0.7% |
| 40 | 40.240 | 40.273 | 40.226 | 40.305 | 0.297411 | 0.74% | 0.6% |
| 50 | 49.854 | 49.996 | 50.592 | 50.325 | 0.596473 | 1.19% | 0.5% |
| 60 | 60.229 | 59.411 | 59.274 | 59.724 | 0.625472 | 1.05% | 0.9% |

Tabla 61. Selectividad del método analítico para Salofalk grageas con capa entérica.

| pH 7.2 (FEUM) | | Sistema | | Método | |
|------------------------|----------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | m | b | m | B |
| | | 0.02355143 | 0.00189293 | 0.0232464 | 0.00308609 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02329343 | -0.00063718 | 0.02219761 | -0.00220749 |
| | Superior | 0.02380943 | 0.00442304 | 0.02345167 | 0.01096469 |



➤ **Asacol grageas con capa entérica 400 mg**

**Tabla 62. Linealidad y precisión del método para la cuantificación de Asacol a pH 7.2. Día 1.
Analista 1.**

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=331$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 5 | 0.119 | 0.117 | 0.116 | 0.117 | 0.001528 | 1.3 |
| 15 | 0.327 | 0.325 | 0.327 | 0.326 | 0.001155 | 0.4 |
| 30 | 0.649 | 0.655 | 0.649 | 0.651 | 0.003464 | 0.5 |
| 40 | 0.865 | 0.867 | 0.867 | 0.866 | 0.001155 | 0.1 |
| 50 | 1.06 | 1.062 | 1.059 | 1.060 | 0.001528 | 0.1 |
| 60 | 1.273 | 1.28 | 1.284 | 1.279 | 0.005568 | 0.4 |
| m | 0.0210 | 0.0211 | 0.0211 | | | |
| b | 0.0155 | 0.012985 | 0.011275 | | | |
| r | 0.9999 | 0.9998 | 0.9998 | | | |
| IC intercepto (inferior) | 0.001363 | -0.004178 | -0.005401 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.029636 | 0.030147 | 0.027950 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.020631 | 0.020693 | 0.020737 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.021368 | 0.021587 | 0.021605 | | | |
| ERR (%) | 0.003% | | | | | |



Tabla 63. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método para la cuantificación de mesalazina. Asacol capa entérica a pH=7.2. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|------------|-------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 5 | 4.867 | 4.855 | 4.878 | 4.933 | 0.084506 | 1.7 | 1.6% |
| 15 | 14.929 | 15.018 | 14.800 | 14.836 | 0.09156 | 0.6 | 1.2% |
| 30 | 30.312 | 30.197 | 30.082 | 30.276 | 0.187312 | 0.6 | 0.8% |
| 40 | 40.240 | 40.273 | 40.226 | 40.363 | 0.088806 | 0.2 | 0.9% |
| 50 | 49.854 | 49.996 | 50.592 | 49.556 | 0.137848 | 0.3 | 1.0% |
| 60 | 60.229 | 59.411 | 59.274 | 60.037 | 0.176912 | 0.3 | 0.1% |

Tabla 64. Selectividad del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Asacol capa entérica a pH 7.2

| pH 7.2 (FEUM) | | Sistema | | Método | |
|------------------------|----------|------------|-------------|----------|-----------|
| | | m | B | m | B |
| | | 0.02355143 | 0.00189293 | 0.023167 | 0.001159 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02329343 | -0.00063718 | 0.022068 | -0.007808 |
| | Superior | 0.02380943 | 0.00442304 | 0.023265 | 0.015383 |



**ANEXO 5. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO CON
BASE A LO ESTABLECIDO EN EL ARTICULO PUBLICADO POR
SCHELLEKENS ET AL³⁹**

➤ **Salofalk grageas con capa entérica 500 mg**

**Tabla 65. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk,
capa entérica. pH 1.2. Día 1. Analista 1**

| Concentración (µg/mL) | Absorbancia $\lambda=303$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|---------------------------------|------------------------------|------------------|------------------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 1 | 0.025 | 0.024 | 0.025 | 0.025 | 0.000577 | 2.3 |
| 2.5 | 0.064 | 0.065 | 0.062 | 0.064 | 0.001528 | 2.4 |
| 5 | 0.128 | 0.127 | 0.127 | 0.127 | 0.000577 | 0.5 |
| 10 | 0.248 | 0.252 | 0.252 | 0.251 | 0.002309 | 0.9 |
| 15 | 0.378 | 0.379 | 0.378 | 0.378 | 0.000577 | 0.2 |
| 20 | 0.505 | 0.506 | 0.507 | 0.506 | 0.001 | 0.2 |
| M | 0.025179 | 0.025275 | 0.025333 | | | |
| B | 0.000155 | 0.000132 | -0.00072 | | | |
| R | 0.999938 | 0.999983 | 0.999987 | | | |
| IC intercepto (inferior) | -0.004205 | -0.002155 | -0.002753 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.004515 | 0.002418 | 0.001311 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.024790 | 0.025071 | 0.025152 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.025567 | 0.025478 | 0.025514 | | | |
| ERR (%) | 0.0005% | | | | | |



Tabla 66. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud de del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica a pH 1.2. Un analista. Tres días diferentes

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 5 | 0.982 | 0.978 | 1.000 | 0.987 | 0.019774 | 2.0 | 0.9 |
| 15 | 2.526 | 2.482 | 2.500 | 2.503 | 0.039548 | 1.6 | 0.9 |
| 30 | 5.046 | 5.056 | 5.065 | 5.056 | 0.020843 | 0.4 | 1.2 |
| 40 | 9.928 | 9.953 | 9.866 | 9.916 | 0.07428 | 0.7 | 1.0 |
| 50 | 14.982 | 15.074 | 15.075 | 15.044 | 0.099744 | 0.7 | 0.5 |
| 60 | 20.036 | 19.958 | 19.995 | 19.996 | 0.083893 | 0.4 | 0.4 |

Tabla 67. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica a pH 6.0. Día 1. Analista 1.

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=329$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|------------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 5 | 0.099 | 0.1 | 0.101 | 0.100 | 0.001 | 1.0 |
| 15 | 0.263 | 0.269 | 0.268 | 0.267 | 0.003215 | 1.2 |
| 30 | 0.494 | 0.492 | 0.494 | 0.493 | 0.001155 | 0.2 |
| 40 | 0.668 | 0.676 | 0.671 | 0.672 | 0.004041 | 0.6 |
| 50 | 0.835 | 0.832 | 0.837 | 0.835 | 0.002517 | 0.3 |
| 60 | 0.998 | 1 | 1.003 | 1.000 | 0.002517 | 0.3 |
| m | 0.016356 | 0.016321 | 0.016373 | | | |
| b | 0.014309 | 0.017454 | 0.016557 | | | |
| r | 0.999868 | 0.999726 | 0.999787 | | | |
| IC intercepto (inferior) | 0.000123 | -0.002935 | -0.001475 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.028494 | 0.037844 | 0.034590 | | | |
| IC pendiente | 0.015986 | 0.015790 | 0.015903 | | | |



| | | | |
|-------------------------|---------------|----------|----------|
| (inferior) | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.016725 | 0.016852 | 0.016842 |
| ERR (%) | 0.004% | | |

Tabla 68. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud de Salofalk, capa entérica a pH 6.0. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 5 | 5.131 | 5.111 | 5.125 | 5.122 | 0.052984 | 1.0 | 1.9 |
| 15 | 15.325 | 15.396 | 15.400 | 15.373 | 0.116261 | 0.8 | 2.4 |
| 30 | 29.188 | 29.191 | 29.120 | 29.166 | 0.101457 | 0.3 | 2.7 |
| 40 | 40.095 | 39.945 | 40.007 | 40.016 | 0.164734 | 0.4 | 0.1 |
| 50 | 50.064 | 50.149 | 50.139 | 50.117 | 0.190491 | 0.4 | 0.2 |
| 60 | 60.197 | 60.209 | 60.210 | 60.205 | 0.22059 | 0.4 | 0.6 |

Tabla 69. Linealidad y Precisión de del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica a pH 6.8. Día 1. Analista 1.

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=331$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|------------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 5 | 0.121 | 0.122 | 0.122 | 0.122 | 0.000577 | 0.5 |
| 15 | 0.342 | 0.343 | 0.327 | 0.337 | 0.008963 | 2.7 |
| 30 | 0.671 | 0.679 | 0.655 | 0.668 | 0.01222 | 1.8 |
| 40 | 0.89 | 0.895 | 0.898 | 0.894 | 0.004041 | 0.5 |
| 50 | 1.108 | 1.104 | 1.102 | 1.105 | 0.003055 | 0.3 |
| 60 | 1.308 | 1.309 | 1.311 | 1.309 | 0.001528 | 0.1 |
| m | 0.021685 | 0.021648 | 0.021837 | | | |
| b | 0.017176 | 0.020397 | 0.00792 | | | |



| | | | |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| r | 0.999898 | 0.999846 | 0.999764 |
| IC intercepto (inferior) | 0.000627 | 0.000147 | -0.017383 |
| IC intercepto (superior) | 0.033723 | 0.040646 | 0.033223 |
| IC pendiente (inferior) | 0.021253 | 0.021120 | 0.021178 |
| IC pendiente (superior) | 0.02211 | 0.022175 | 0.022496 |
| ERR (%) | 0.005% | | |

Tabla 70. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica a pH 6.8. Un analista. Tres días diferentes

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 5 | 4.903 | 4.942 | 4.906 | 4.917 | 0.05671 | 1.2 | 2.1 |
| 15 | 14.831 | 14.891 | 14.941 | 14.887 | 0.2406 | 1.6 | 0.8 |
| 30 | 30.068 | 30.295 | 30.187 | 30.183 | 0.313192 | 1.0 | 0.6 |
| 40 | 40.471 | 39.997 | 40.284 | 40.251 | 0.405285 | 1.0 | 0.9 |
| 50 | 50.153 | 49.932 | 49.653 | 49.913 | 0.447002 | 0.9 | 0.3 |
| 60 | 59.575 | 59.943 | 60.029 | 59.848 | 0.073212 | 0.1 | 0.3 |

Tabla 71. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica a pH 7.5. Día 1. Analista 1

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=332$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|------------------------------------|------------------------------|-------|-------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 10 | 0.237 | 0.237 | 0.236 | 0.237 | 0.000577 | 0.2 |
| 20 | 0.468 | 0.471 | 0.467 | 0.469 | 0.000222 | 0.4 |
| 30 | 0.695 | 0.706 | 0.703 | 0.701 | 0.005686 | 0.8 |
| 40 | 0.928 | 0.921 | 0.92 | 0.923 | 0.004359 | 0.5 |



| | | | | | | |
|---------------------------------|---------------|-----------|-----------|--------------|----------|------------|
| 50 | 1.153 | 1.154 | 1.153 | 1.153 | 0.000577 | 0.1 |
| 60 | 1.403 | 1.403 | 1.389 | 1.398 | 0.008083 | 0.6 |
| m | 0.023194 | 0.023126 | 0.022971 | | | |
| b | 0.0022 | 0.005933 | 0.007333 | | | |
| r | 0.9999 | 0.999838 | 0.999945 | | | |
| IC intercepto (inferior) | -0.015517 | -0.016587 | -0.005712 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.019917 | 0.028454 | 0.020379 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.022739 | 0.022547 | 0.022636 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.023649 | 0.023704 | 0.023306 | | | |
| ERR (%) | 0.003% | | | | | |

Tabla 72. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método del método analítico para cuantificar mesalazina. Salofalk, capa entérica pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes

| Concentración nominal (µg/mL) | Concentración Experimental (µg/mL) | | | | | | % DEA |
|-------------------------------|------------------------------------|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 10 | 10.023 | 9.953 | 9.965 | 9.981 | 0.028974 | 0.3 | 0.4 |
| 20 | 20.068 | 20.029 | 20.123 | 20.073 | 0.172482 | 0.9 | 0.8 |
| 30 | 30.141 | 30.206 | 30.151 | 30.166 | 0.129981 | 0.4 | 0.5 |
| 40 | 39.738 | 39.803 | 39.728 | 39.757 | 0.10744 | 0.3 | 0.6 |
| 50 | 49.711 | 49.894 | 49.770 | 49.791 | 0.056574 | 0.1 | 0.4 |
| 60 | 60.318 | 60.115 | 60.262 | 60.232 | 0.327406 | 0.5 | 0.4 |



Tabla 73. Selectividad del método analítico del método analítico para cuantificar mesalazina Salofalk, capa entérica, a ser empleado en el método de Schellekens ³⁹

| pH 1.2 | | Sistema | | Método | |
|------------------------|----------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | m | b | m | b |
| | | 0.02358802 | 0.00755589 | 0.02379259 | 0.00964604 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02336964 | -0.00062748 | 0.02366385 | -0.0013208 |
| | Superior | 0.02380641 | 0.01573926 | 0.02392132 | 0.02208408 |
| pH 6.0 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.01524429 | 0.00386667 | 0.01561594 | 0.00182222 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.01513773 | -0.00028326 | 0.01549639 | -0.00246118 |
| | Superior | 0.01535085 | 0.00801659 | 0.01573549 | 0.00610563 |
| pH 6.8 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.0218025 | 0.0004328 | 0.02179503 | 0.00072222 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02172257 | -0.00256208 | 0.02172427 | -0.01018698 |
| | Superior | 0.02188242 | 0.00342769 | 0.02186579 | 0.01525747 |
| pH 7.5 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.02413524 | 0.01098889 | 0.02386545 | 0.01257407 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02382725 | -0.00928722 | 0.02372725 | -0.00100534 |
| | Superior | 0.02444322 | 0.01586093 | 0.02394322 | 0.02298312 |



➤ **Asacol gragea de capa entérica 400 mg**

Tabla 74. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 1.2. Día 1. Analista 1

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=303$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 1 | 0.025 | 0.024 | 0.024 | 0.024 | 0.000577 | 2.5 |
| 2.5 | 0.06 | 0.062 | 0.062 | 0.061 | 0.001155 | 1.9 |
| 4 | 0.099 | 0.1 | 0.098 | 0.099 | 0.001 | 1.0 |
| 6 | 0.153 | 0.151 | 0.151 | 0.152 | 0.001155 | 0.8 |
| 8 | 0.202 | 0.202 | 0.199 | 0.201 | 0.001732 | 0.9 |
| 10 | 0.246 | 0.247 | 0.246 | 0.246 | 0.000577 | 0.2 |
| m | 0.025093 | 0.025032 | 0.024778 | | | |
| b | -0.00124 | -0.00059 | -0.000082 | | | |
| r | 0.999501 | 0.999764 | 0.999845 | | | |
| IC intercepto (inferior) | -0.006722 | -0.004313 | -0.003775 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.006455 | 0.004244 | 0.003611 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.023865 | 0.024257 | 0.024172 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.026026 | 0.025660 | 0.025383 | | | |
| ERR (%) | 0.0017% | | | | | |



Tabla 75. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 1.2. Un analista. Tres días diferentes

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|-------|-------|--------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 1 | 0.981 | 0.972 | 0.973 | 0.975 | 0.021206 | 2.2 | 2.0 |
| 2.5 | 2.467 | 2.516 | 2.476 | 2.486 | 0.049278 | 2.0 | 1.1 |
| 4 | 3.980 | 4.020 | 4.060 | 4.020 | 0.046941 | 1.2 | 0.7 |
| 6 | 6.096 | 5.952 | 5.979 | 6.009 | 0.080749 | 1.3 | 0.8 |
| 8 | 8.078 | 8.100 | 8.073 | 8.084 | 0.046941 | 0.6 | 1.3 |
| 10 | 9.899 | 9.939 | 9.939 | 9.925 | 0.037337 | 0.4 | 0.7 |

Tabla 76. Linealidad y Precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 6.0. Día 1. Analista 1.

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=329$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|------------------------------------|------------------------------|----------|----------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 6 | 0.146 | 0.145 | 0.15 | 0.147 | 0.002646 | 1.8 |
| 15 | 0.287 | 0.287 | 0.285 | 0.286 | 0.001155 | 0.4 |
| 30 | 0.492 | 0.491 | 0.493 | 0.492 | 0.001 | 0.2 |
| 40 | 0.651 | 0.651 | 0.65 | 0.651 | 0.000577 | 0.1 |
| 50 | 0.808 | 0.807 | 0.806 | 0.807 | 0.001 | 0.1 |
| 60 | 0.957 | 0.954 | 0.958 | 0.956 | 0.002082 | 0.2 |
| m | 0.014984 | 0.014953 | 0.014941 | | | |
| b | 0.054884 | 0.054908 | 0.05646 | | | |
| r | 0.999744 | 0.999743 | 0.999768 | | | |
| IC intercepto (inferior) | 0.036789 | 0.036817 | 0.039296 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.072979 | 0.072998 | 0.073624 | | | |



| | | | |
|--------------------------------|---------------|----------|----------|
| IC pendiente (inferior) | 0.014512 | 0.014482 | 0.014494 |
| IC pendiente (superior) | 0.015454 | 0.015423 | 0.015388 |
| ERR (%) | 0.004% | | |

Tabla 77. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 6.0. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|-------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 6 | 6.122 | 6.175 | 6.161 | 6.117 | 0.093296 | 1.53 | 2.1 |
| 15 | 15.436 | 15.455 | 15.382 | 15.454 | 0.13793 | 0.89 | 2.9 |
| 30 | 29.185 | 29.084 | 29.190 | 29.170 | 0.145818 | 0.50 | 2.7 |
| 40 | 39.791 | 39.844 | 39.903 | 39.852 | 0.105787 | 0.27 | 0.3 |
| 50 | 50.242 | 50.065 | 50.037 | 50.111 | 0.211574 | 0.42 | 0.4 |
| 60 | 60.224 | 60.376 | 60.327 | 60.296 | 0.257198 | 0.43 | 0.6 |

Tabla 78. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 6.8. Día 1. Analista 1

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=331$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|------------------------------------|------------------------------|----------|----------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 6 | 0.146 | 0.145 | 0.15 | 0.147 | 0.002646 | 1.8 |
| 15 | 0.287 | 0.287 | 0.285 | 0.286 | 0.001155 | 0.4 |
| 30 | 0.492 | 0.491 | 0.493 | 0.492 | 0.001 | 0.2 |
| 40 | 0.651 | 0.651 | 0.65 | 0.651 | 0.000577 | 0.1 |
| 50 | 0.808 | 0.807 | 0.806 | 0.807 | 0.001 | 0.1 |
| 60 | 0.957 | 0.954 | 0.958 | 0.956 | 0.002082 | 0.2 |
| m | 0.014984 | 0.014953 | 0.014941 | | | |



| | | | |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| b | 0.054884 | 0.054908 | 0.05646 |
| r | 0.999744 | 0.999743 | 0.999768 |
| IC intercepto (inferior) | 0.036789 | 0.036817 | 0.039296 |
| IC intercepto (superior) | 0.072979 | 0.072998 | 0.073624 |
| IC pendiente (inferior) | 0.014512 | 0.014482 | 0.014494 |
| IC pendiente (superior) | 0.015454 | 0.015423 | 0.015388 |
| ERR (%) | 0.004% | | |

Tabla 79. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 6.8. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal (µg/mL) | Concentración Experimental (µg/mL) | | | | | | % DEA |
|-------------------------------|------------------------------------|--------|--------|---------------|----------|-------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 6 | 6.122 | 6.068 | 6.161 | 6.117 | 0.093296 | 1.53 | 2.1 |
| 15 | 15.436 | 15.545 | 15.382 | 15.454 | 0.13793 | 0.89 | 2.9 |
| 30 | 29.185 | 29.134 | 29.190 | 29.170 | 0.145818 | 0.50 | 2.7 |
| 40 | 39.791 | 39.863 | 39.903 | 39.852 | 0.105787 | 0.27 | 0.3 |
| 50 | 50.242 | 50.055 | 50.037 | 50.111 | 0.211574 | 0.42 | 0.4 |
| 60 | 60.224 | 60.336 | 60.327 | 60.296 | 0.257198 | 0.43 | 0.6 |



**Tabla 80. Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar mesalazina.
Asacol, capa entérica a pH 7.5. Día 1. Analista 1.**

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=332$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------|----------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 10 | 0.231 | 0.23 | 0.228 | 0.230 | 0.001528 | 0.7 |
| 20 | 0.453 | 0.451 | 0.449 | 0.451 | 0.002 | 0.4 |
| 30 | 0.673 | 0.675 | 0.671 | 0.673 | 0.002 | 0.3 |
| 40 | 0.896 | 0.893 | 0.888 | 0.892 | 0.004041 | 0.5 |
| 50 | 1.102 | 1.092 | 1.099 | 1.098 | 0.005132 | 0.5 |
| 60 | 1.321 | 1.315 | 1.313 | 1.316 | 0.004163 | 0.3 |
| m | 0.021771 | 0.021617 | 0.021691 | | | |
| b | 0.017333 | 0.0194 | 0.015467 | | | |
| r | 0.999936 | 0.999858 | 0.99995 | | | |
| IC intercepto (inferior) | 0.00403 | -0.000262 | 0.003713 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.030633 | 0.039062 | 0.027219 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.021429 | 0.021112 | 0.021389 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.022112 | 0.022122 | 0.021993 | | | |
| ERR (%) | 0.002% | | | | | |



Tabla 81. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método para cuantificar mesalazina. Asacol, capa entérica a pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 10 | 9.785 | 9.767 | 9.854 | 9.802 | 0.108085 | 1.1 | 2.0 |
| 20 | 19.988 | 20.023 | 19.859 | 19.957 | 0.191416 | 1.0 | 0.3 |
| 30 | 30.221 | 30.278 | 30.341 | 30.280 | 0.126216 | 0.4 | 0.8 |
| 40 | 40.332 | 40.277 | 40.281 | 40.297 | 0.170571 | 0.4 | 0.7 |
| 50 | 49.797 | 49.684 | 49.707 | 49.729 | 0.217395 | 0.4 | 0.7 |
| 60 | 59.877 | 59.970 | 59.958 | 59.935 | 0.307827 | 0.5 | 0.3 |

Tabla 82. Selectividad del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Asacol capa entérica, a ser empleando en el método de Schellekens³⁹

| pH 1.2 | | Sistema | | Método | |
|------------------------|----------|------------|-------------|----------|-----------|
| | | m | b | m | b |
| | | 0.02358802 | 0.00655589 | 0.024093 | 0.00124 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02336964 | -0.00062748 | 0.023805 | -0.006722 |
| | Superior | 0.02380641 | 0.01573926 | 0.024826 | 0.006455 |
| pH 6.0 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.01524429 | 0.00386667 | 0.014984 | 0.005488 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.01513773 | -0.00028326 | 0.014512 | -0.036789 |
| | Superior | 0.01535085 | 0.00801659 | 0.015454 | 0.007297 |
| pH 6.8 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.0218025 | 0.0004328 | 0.020984 | 0.000588 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02172257 | -0.00256208 | 0.020512 | -0.036789 |
| | Superior | 0.02188242 | 0.00342769 | 0.021454 | 0.072979 |
| pH 7.5 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.02413524 | 0.01098889 | 0.023771 | 0.017333 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02382725 | -0.00928722 | 0.022929 | -0.00403 |
| | Superior | 0.02444322 | 0.01586093 | 0.024112 | 0.030633 |



➤ **Pentasa tabletas de liberación prolongada 500 mg**

Tabla 83. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina.

Pentasa tabletas a pH 1.2. Día 1. Analista 1.

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=303$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------|----------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 1 | 0.121 | 0.124 | 0.122 | 0.122 | 0.001528 | 1.2 |
| 2.5 | 0.228 | 0.227 | 0.227 | 0.227 | 0.000577 | 0.3 |
| 5 | 0.46 | 0.461 | 0.458 | 0.460 | 0.001528 | 0.3 |
| 10 | 0.686 | 0.688 | 0.68 | 0.685 | 0.004163 | 0.6 |
| 15 | 0.875 | 0.857 | 0.862 | 0.865 | 0.009292 | 1.1 |
| 20 | 1.113 | 1.112 | 1.108 | 1.111 | 0.002646 | 0.2 |
| m | 0.021921 | 0.021708 | 0.021708 | | | |
| b | 0.014219 | 0.017378 | 0.015378 | | | |
| r | 0.999619 | 0.999002 | 0.999437 | | | |
| IC intercepto (inferior) | 0.019738 | 0.018591 | 0.020854 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.238850 | 0.244219 | 0.237637 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.040850 | 0.0400621 | 0.040473 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.060354 | 0.060146 | 0.059770 | | | |
| ERR (%) | 0.016% | | | | | |



Tabla 84. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, tabletas liberación prolongada, a pH 1.2. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|----------|----------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 5 | 4.898104 | 4.875508 | 4.93386 | 4.903 | 0.058437 | 1.2 | 1.5 |
| 15 | 9.719303 | 9.682207 | 9.762104 | 9.721 | 0.055332 | 0.6 | 2.7 |
| 30 | 20.38716 | 20.31568 | 20.39647 | 20.367 | 0.121808 | 0.6 | 1.9 |
| 40 | 30.71831 | 30.6864 | 30.46549 | 30.623 | 0.170372 | 0.6 | 2.0 |
| 50 | 38.98322 | 39.51156 | 39.12883 | 39.207 | 0.29279 | 0.7 | 2.0 |
| 60 | 50.29391 | 49.92865 | 50.31325 | 50.179 | 0.553481 | 1.1 | 0.7 |

Tabla 85. Linealidad y Precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, tabletas liberación prolongada, a pH 6.0. Día 1. Analista 1

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=329$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|------------------------------------|------------------------------|------------|------------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 5 | 0.088 | 0.087 | 0.087 | 0.087 | 0.000577 | 0.7 |
| 15 | 0.232 | 0.233 | 0.232 | 0.232 | 0.000577 | 0.2 |
| 30 | 0.469 | 0.463 | 0.463 | 0.465 | 0.003464 | 0.7 |
| 40 | 0.615 | 0.617 | 0.619 | 0.617 | 0.002 | 0.3 |
| 50 | 0.765 | 0.785 | 0.759 | 0.770 | 0.013614 | 1.8 |
| 60 | 0.909 | 0.904 | 0.908 | 0.907 | 0.002646 | 0.3 |
| m | 0.015014 | 0.015125 | 0.01499 | | | |
| b | 0.012542 | 0.01066 | 0.011664 | | | |
| r | 0.999903 | 0.999447 | 0.999901 | | | |
| IC intercepto (inferior) | 0.0013863 | -0.016162 | 0.00041948 | | | |
| IC intercepto | 0.0236976 | 0.03748324 | 0.02290876 | | | |



| | | | |
|-------------------------|-----------|------------|------------|
| (superior) | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0147232 | 0.01442678 | 0.01469729 |
| IC pendiente (superior) | 0.0153042 | 0.0158236 | 0.01528286 |
| ERR (%) | 0.004% | | |

Tabla 86. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, tabletas liberación prolongada a pH 6.0. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|----------|----------|-----|-------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 5 | 5.033 | 4.943 | 5.017 | 4.998 | 0.040007 | 0.8 | 0.6 |
| 15 | 14.672 | 14.675 | 14.629 | 14.659 | 0.044384 | 0.3 | 2.3 |
| 30 | 30.139 | 30.375 | 30.354 | 30.289 | 0.166441 | 0.5 | 1.0 |
| 40 | 40.243 | 40.352 | 40.255 | 40.283 | 0.139033 | 0.3 | 0.6 |
| 50 | 50.392 | 49.951 | 50.000 | 50.114 | 0.542687 | 1.1 | 0.3 |
| 60 | 59.521 | 59.705 | 59.745 | 59.657 | 0.180631 | 0.3 | 0.6 |

Tabla 87. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa tabletas liberación prolongada, a pH 6.8. Día 1. Analista 1.

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=331$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|------------------------------------|------------------------------|-------|-------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 5 | 0.094 | 0.091 | 0.091 | 0.092 | 0.001732 | 1.9 |
| 10 | 0.198 | 0.202 | 0.203 | 0.201 | 0.002646 | 1.3 |
| 20 | 0.415 | 0.416 | 0.422 | 0.418 | 0.003786 | 0.9 |
| 30 | 0.621 | 0.619 | 0.618 | 0.619 | 0.001528 | 0.2 |
| 50 | 1.073 | 1.074 | 1.065 | 1.071 | 0.004933 | 0.5 |
| 60 | 1.283 | 1.28 | 1.278 | 1.280 | 0.002517 | 0.2 |



| | | | |
|---------------------------------|---------------|------------|------------|
| m | 0.021712 | 0.021676 | 0.021542 |
| b | -0.01925 | -0.01854 | -0.01547 |
| r | 0.999917 | 0.999886 | 0.999897 |
| IC intercepto (inferior) | -17.89445 | -17.856932 | -17.923654 |
| IC intercepto (superior) | 7.8989038 | 7.85023766 | 7.93905093 |
| IC pendiente (inferior) | 0.6891273 | 0.6904165 | 0.68807031 |
| IC pendiente (superior) | 1.3607291 | 1.3597742 | 1.3614777 |
| ERR (%) | 0.004% | | |

Tabla 88. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa tabletas liberación prolongada, a pH 6.8. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 5 | 5.071 | 5.130 | 5.142 | 5.114 | 0.067447 | 1.3 | 1.9 |
| 15 | 10.107 | 10.041 | 10.142 | 10.097 | 0.096009 | 1.0 | 1.0 |
| 30 | 20.118 | 20.173 | 20.063 | 20.118 | 0.144946 | 0.7 | 0.5 |
| 40 | 29.436 | 29.453 | 29.441 | 29.443 | 0.117841 | 0.4 | 1.8 |
| 50 | 50.290 | 50.027 | 49.936 | 50.085 | 0.3367 | 0.7 | 0.3 |
| 60 | 59.977 | 60.175 | 60.277 | 60.143 | 0.113968 | 0.2 | 0.3 |



**Tabla 89. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina.
Pentasa tabletas liberación prolongada, a pH 7.5. Día 1. Analista 1.**

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=332$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------|-----------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 10 | 0.21 | 0.212 | 0.21 | 0.211 | 0.001155 | 0.5 |
| 20 | 0.43 | 0.429 | 0.432 | 0.430 | 0.001528 | 0.4 |
| 30 | 0.643 | 0.644 | 0.647 | 0.645 | 0.002082 | 0.3 |
| 40 | 0.857 | 0.857 | 0.857 | 0.857 | 1.36E-16 | 0.0 |
| 50 | 1.081 | 1.081 | 1.084 | 1.182 | 0.001732 | 0.1 |
| 60 | 1.299 | 1.297 | 1.296 | 1.297 | 0.001528 | 0.1 |
| m | 0.022606 | 0.022554 | 0.02256 | | | |
| b | -0.0212 | -0.0194 | -0.0186 | | | |
| r | 0.9959 | 0.995802 | 0.995573 | | | |
| IC intercepto (inferior) | -0.016312 | -0.01347 | -0.015830 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.0005787 | 0.0013370 | 0.005297 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0215317 | 0.0215070 | 0.021431 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.0219654 | 0.0218872 | 0.021974 | | | |
| ERR (%) | 0.09% | | | | | |



Tabla 90. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, tabletas liberación prolongada, a pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal (µg/mL) | Concentración Experimental (µg/mL) | | | | | | % DEA |
|-------------------------------|------------------------------------|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 10 | 9.996 | 10.004 | 9.992 | 9.997 | 0.046098 | 0.5 | 0.2 |
| 20 | 20.111 | 20.108 | 20.059 | 20.092 | 0.072887 | 0.4 | 0.3 |
| 30 | 29.981 | 29.905 | 30.064 | 29.983 | 0.088604 | 0.3 | 0.2 |
| 40 | 39.758 | 39.794 | 39.715 | 39.756 | 0.068288 | 0.2 | 0.6 |
| 50 | 50.119 | 50.251 | 50.182 | 50.184 | 0.09809 | 0.2 | 0.3 |
| 60 | 60.035 | 59.940 | 59.988 | 59.988 | 0.106735 | 0.2 | 0.1 |

Tabla 91. Selectividad del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, tabletas de liberación prolongada, a ser empleado en el método de Schellekens³⁹

| pH 1.2 | | Sistema | | Método | |
|------------------------|----------|------------|-------------|----------|-----------|
| | | m | b | m | b |
| | | 0.02358802 | 0.00655589 | 0.022721 | 0.016623 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02336964 | -0.00062748 | 0.021521 | -0.010556 |
| | Superior | 0.02380641 | 0.01573926 | 0.022921 | 0.022691 |
| pH 6.0 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.01524429 | 0.00386667 | 0.01502 | 0.0012044 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.01513773 | -0.00028326 | 0.014943 | -0.009075 |
| | Superior | 0.01535085 | 0.00801659 | 0.015098 | 0.015013 |
| pH 6.8 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.0218025 | 0.0004328 | 0.021544 | 0.00202 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02172257 | -0.00256208 | 0.021454 | -0.0202 |
| | Superior | 0.02188242 | 0.00342769 | 0.021631 | 0.003392 |
| pH 7.5 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.02413524 | 0.01098889 | 0.023693 | 0.0062 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02382725 | -0.00928722 | 0.022639 | -0.00829 |
| | Superior | 0.02444322 | 0.01586093 | 0.024047 | 0.0411 |



➤ **Pentasa gránulos de liberación prolongada 1000 mg**

**Tabla 92. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina.
Pentasa, gránulos de liberación prolongada, a pH 1.2. Día 1. Analista 1.**

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=303$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|------------|------------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 10 | 0.24 | 0.242 | 0.242 | 0.241 | 0.001155 | 0.5 |
| 15 | 0.355 | 0.356 | 0.358 | 0.356 | 0.001528 | 0.4 |
| 20 | 0.474 | 0.472 | 0.486 | 0.477 | 0.007572 | 1.6 |
| 40 | 0.938 | 0.939 | 0.94 | 0.939 | 0.001 | 0.1 |
| 50 | 1.168 | 1.168 | 1.171 | 1.169 | 0.001732 | 0.1 |
| 60 | 1.376 | 1.381 | 1.37 | 1.376 | 0.005508 | 0.4 |
| m | 0.022887425 | 0.022939 | 0.022722 | | | |
| b | 0.014658683 | 0.014152 | 0.022697 | | | |
| r | 0.999859406 | 0.999909 | 0.999699 | | | |
| IC intercepto (inferior) | -0.00530816 | -0.0019114 | -0.0062904 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.03462553 | 0.03021489 | 0.05168367 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.02235458 | 0.02251025 | 0.02194859 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.02342027 | 0.02336759 | 0.02349572 | | | |
| ERR (%) | 0.005% | | | | | |



Tabla 93. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos de liberación prolongada, a pH 1.2. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 10 | 9.810 | 9.833 | 9.879 | 9.841 | 0.040684 | 0.4 | 1.6 |
| 15 | 14.843 | 14.843 | 14.889 | 14.858 | 0.049558 | 0.3 | 0.9 |
| 20 | 20.139 | 20.072 | 20.060 | 20.090 | 0.195385 | 1.0 | 0.5 |
| 40 | 40.344 | 40.402 | 40.232 | 40.326 | 0.10072 | 0.2 | 0.8 |
| 50 | 50.409 | 50.450 | 50.398 | 50.419 | 0.145407 | 0.3 | 0.9 |
| 60 | 59.454 | 59.400 | 59.542 | 59.465 | 0.212532 | 0.4 | 0.7 |

Tabla 94. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos de liberación prolongada, a pH 6.0. Día 1. Analista 1.

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=329$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|------------------------------------|------------------------------|-----------|-----------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 10 | 0.163 | 0.166 | 0.167 | 0.165 | 0.002082 | 1.3 |
| 20 | 0.328 | 0.327 | 0.327 | 0.327 | 0.000577 | 0.2 |
| 30 | 0.488 | 0.483 | 0.485 | 0.485 | 0.002517 | 0.5 |
| 40 | 0.65 | 0.649 | 0.649 | 0.649 | 0.000577 | 0.1 |
| 50 | 0.808 | 0.804 | 0.905 | 0.839 | 0.057193 | 6.8 |
| 60 | 0.972 | 0.985 | 0.977 | 0.978 | 0.006557 | 0.7 |
| m | 0.016134 | 0.016263 | 0.016994 | | | |
| b | 0.003467 | -0.0002 | -0.0098 | | | |
| r | 0.999985 | 0.999774 | 0.99408 | | | |
| IC intercepto (inferior) | -0.001242 | -0.018887 | -0.110222 | | | |
| IC intercepto | 0.0081755 | 0.0184873 | 0.0906221 | | | |



| | | | |
|-------------------------|--------------|-----------|-----------|
| (superior) | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.01601337 | 0.0157830 | 0.0144156 |
| IC pendiente (superior) | 0.0162552 | 0.0167427 | 0.0195728 |
| ERR (%) | 0.04% | | |

Tabla 95. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud de del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos de liberación prolongada, a pH 6.0. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 10 | 10.175 | 10.082 | 10.094 | 10.117 | 0.087681 | 0.9 | 1.2 |
| 20 | 20.014 | 20.084 | 20.160 | 20.085 | 0.082099 | 0.4 | 0.3 |
| 30 | 29.611 | 29.692 | 29.627 | 29.643 | 0.159974 | 0.5 | 1.3 |
| 40 | 39.572 | 40.274 | 40.167 | 40.001 | 0.142569 | 0.4 | 0.5 |
| 50 | 51.093 | 49.633 | 49.675 | 50.140 | 2.07238 | 4.1 | 1.3 |
| 60 | 59.535 | 60.236 | 60.277 | 60.013 | 0.267412 | 0.4 | 0.7 |



Tabla 96. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina Pentasa, gránulos de liberación prolongada, a pH 6.8. Día 1. Analista 1.

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=331$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|------------|------------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 10 | 0.223 | 0.223 | 0.221 | 0.222 | 0.001155 | 0.5 |
| 20 | 0.432 | 0.433 | 0.432 | 0.432 | 0.000577 | 0.1 |
| 30 | 0.643 | 0.644 | 0.641 | 0.643 | 0.001528 | 0.2 |
| 40 | 0.857 | 0.858 | 0.859 | 0.858 | 0.001 | 0.1 |
| 50 | 1.054 | 1.056 | 1.053 | 1.054 | 0.001528 | 0.1 |
| 60 | 1.274 | 1.273 | 1.271 | 1.273 | 0.001528 | 0.1 |
| m | 0.020957 | 0.020951 | 0.020946 | | | |
| b | 0.013667 | 0.014533 | 0.013067 | | | |
| r | 0.99994 | 0.999954 | 0.999919 | | | |
| IC intercepto (inferior) | 0.00129643 | 0.00366634 | -0.0013057 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.0260369 | 0.02540033 | 0.02743903 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0206395 | 0.02067239 | 0.02057667 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.02127478 | 0.02123047 | 0.02131476 | | | |
| ERR (%) | 0.001% | | | | | |



Tabla 97. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos de liberación prolongada, a pH 6.8. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 10 | 9.955 | 9.983 | 10.000 | 9.980 | 0.078188 | 0.8 | 0.3 |
| 20 | 19.978 | 20.039 | 20.025 | 20.014 | 0.04829 | 0.2 | 0.1 |
| 30 | 30.018 | 29.951 | 29.940 | 29.969 | 0.075731 | 0.3 | 0.2 |
| 40 | 40.295 | 40.165 | 40.219 | 40.226 | 0.088403 | 0.2 | 0.5 |
| 50 | 49.666 | 49.744 | 49.642 | 49.684 | 0.089113 | 0.2 | 0.6 |
| 60 | 60.087 | 60.117 | 60.174 | 60.126 | 0.137045 | 0.2 | 0.2 |

Tabla 98. Linealidad y precisión de del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos de liberación prolongada, a pH 7.5. Día 1. Analista 1.

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=332$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|------------------------------------|------------------------------|-----------|-----------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 10 | 0.225 | 0.225 | 0.227 | 0.226 | 0.001155 | 0.5 |
| 20 | 0.444 | 0.443 | 0.445 | 0.444 | 0.001 | 0.2 |
| 30 | 0.671 | 0.67 | 0.671 | 0.671 | 0.000577 | 0.1 |
| 40 | 0.876 | 0.879 | 0.879 | 0.878 | 0.001732 | 0.2 |
| 50 | 1.077 | 1.075 | 1.078 | 1.077 | 0.001528 | 0.1 |
| 60 | 1.319 | 1.321 | 1.321 | 1.320 | 0.001155 | 0.1 |
| m | 0.02164 | 0.021671 | 0.021649 | | | |
| b | 0.011267 | 0.010333 | 0.012467 | | | |
| r | 0.999713 | 0.999657 | 0.999717 | | | |
| IC intercepto (inferior) | -0.016767 | -0.020356 | -0.015392 | | | |



| | | | |
|---------------------------------|---------------|-----------|-----------|
| IC intercepto (superior) | 0.0393003 | 0.0410227 | 0.0403261 |
| IC pendiente (inferior) | 0.0209201 | 0.0208834 | 0.0209332 |
| IC pendiente (superior) | 0.0223598 | 0.0224594 | 0.0223639 |
| ERR (%) | 0.006% | | |

Tabla 99. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos de liberación prolongada, a pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 10 | 9.897 | 9.879 | 9.863 | 9.880 | 0.057185 | 0.6 | 1.3 |
| 20 | 19.981 | 19.945 | 19.986 | 19.971 | 0.052297 | 0.3 | 0.1 |
| 30 | 30.448 | 30.489 | 30.512 | 30.483 | 0.088926 | 0.3 | 1.5 |
| 40 | 40.024 | 40.123 | 40.034 | 40.060 | 0.091885 | 0.2 | 0.1 |
| 50 | 49.198 | 49.108 | 49.139 | 49.149 | 0.085864 | 0.2 | 1.7 |
| 60 | 60.452 | 60.455 | 60.467 | 60.458 | 0.069398 | 0.1 | 0.8 |



Tabla 100. Selectividad del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa, gránulos de liberación prolongada, a ser empleado en el método de Schellekens ³⁹

| pH 1.2 | | Sistema | | Método | |
|------------------------|----------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | m | b | m | b |
| | | 0.02358802 | 0.00655589 | 0.02409187 | 0.01788989 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02336964 | -0.00062748 | 0.02370724 | -0.01497242 |
| | Superior | 0.02380641 | 0.01573926 | 0.02437649 | 0.02080735 |
| pH 6.0 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.01524429 | 0.00386667 | 0.016695 | 0.002722 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.01513773 | -0.00028326 | 0.016324 | -0.010187 |
| | Superior | 0.01535085 | 0.00801659 | 0.016866 | 0.015257 |
| pH 6.8 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.0218025 | 0.0004328 | 0.021795 | 0.001272 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02172257 | -0.00256208 | 0.021724 | -0.010187 |
| | Superior | 0.02188242 | 0.00342769 | 0.021866 | 0.015257 |
| pH 7.5 | | Sistema | | Método | |
| | | m | b | m | b |
| | | 0.02413524 | 0.01098889 | 0.023477 | 0.012574 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02382725 | -0.00928722 | 0.023385 | -0.009329 |
| | Superior | 0.02444322 | 0.01586093 | 0.023568 | 0.017008 |



ANEXO 6. RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA SUPOSITORIOS

➤ Salofalk supositorios 250 mg

Tabla 101. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina.
Salofalk supositorios a pH 7.5. Día 1. Analista 1.

| Concentración ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbancia $\lambda=332$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|------------|------------|--------------|----------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 3 | 0.059 | 0.057 | 0.057 | 0.057 | 0.001155 | 2.0 |
| 10 | 0.23 | 0.228 | 0.231 | 0.230 | 0.001528 | 0.7 |
| 15 | 0.362 | 0.362 | 0.361 | 0.362 | 0.000577 | 0.2 |
| 20 | 0.476 | 0.476 | 0.478 | 0.476 | 0.001155 | 0.2 |
| 25 | 0.609 | 0.611 | 0.615 | 0.611 | 0.003055 | 0.5 |
| 30 | 0.73 | 0.733 | 0.73 | 0.730 | 0.001732 | 0.2 |
| m | 0.024894 | 0.025092 | 0.02504924 | | | |
| b | -0.01635 | -0.01957 | -0.0180119 | | | |
| r | 0.999883 | 0.999855 | 0.99984476 | | | |
| IC intercepto (inferior) | -0.0266245 | -0.0311002 | -0.0299024 | | | |
| IC intercepto (superior) | -0.0060831 | -0.0080474 | -0.0061213 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.02436508 | 0.02449765 | 0.02443643 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.02542372 | 0.02568571 | 0.02566204 | | | |
| ERR (%) | 0.002% | | | | | |



Tabla 102. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud de del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Salofalk supositorios a pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|----------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 3 | 2.998 | 3.045 | 3.032 | 3.034 | 0.033866 | 1.1 | 0.9 |
| 10 | 9.915 | 9.965 | 10.029 | 9.961 | 0.06771 | 0.7 | 0.5 |
| 15 | 15.192 | 15.005 | 14.987 | 15.070 | 0.087144 | 0.6 | 0.5 |
| 20 | 19.750 | 19.844 | 19.746 | 19.780 | 0.047506 | 0.2 | 1.1 |
| 25 | 25.147 | 25.164 | 25.264 | 25.205 | 0.078764 | 0.3 | 0.8 |
| 30 | 29.905 | 29.924 | 29.942 | 29.950 | 0.097576 | 0.3 | 0.3 |

Tabla 103. Selectividad del método analítico para Salofalk supositorios

| pH 7.5 | | Sistema | | Método | |
|------------------------|----------|------------|-------------|----------|----------|
| | | m | b | m | b |
| | | 0.02285406 | 0.000161 | 0.023007 | 0.000831 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02279216 | -0.00207374 | 0.022894 | -0.02050 |
| | Superior | 0.02291596 | 0.00239574 | 0.023120 | 0.00611 |



➤ **Pentasa supositorios 500 mg**

**Tabla 104. Linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de mesalazina.
Pentasa supositorios a pH 7.5. Día 1. Analista 1.**

| Concentración (µg/mL) | Absorbancia $\lambda=332$ nm | | | Promedio | DE | CV (%) |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------|------------|--------------|------------|------------|
| | C1 | C2 | C3 | | | |
| 5 | 0.111 | 0.111 | 0.11 | 0.111 | 0.00057735 | 0.5 |
| 10 | 0.22 | 0.222 | 0.224 | 0.222 | 0.002 | 0.9 |
| 20 | 0.442 | 0.446 | 0.446 | 0.446 | 0.0023094 | 0.5 |
| 30 | 0.655 | 0.65 | 0.649 | 0.65 | 0.00321455 | 0.5 |
| 40 | 0.872 | 0.87 | 0.875 | 0.872 | 0.00251661 | 0.3 |
| 50 | 1.106 | 1.107 | 1.107 | 1.107 | 0.00057735 | 0.1 |
| 60 | 1.325 | 1.322 | 1.322 | 1.322 | 0.00173205 | 0.1 |
| m | 0.022057224 | 0.021990652 | 0.02200312 | | | |
| b | -0.00161473 | 1.41643E-06 | 0.00033286 | | | |
| r | 0.999940253 | 0.999879789 | 0.99989774 | | | |
| IC intercepto (inferior) | -0.011622 | -0.0141525 | -0.012728 | | | |
| IC intercepto (superior) | 0.0083935 | 0.0141554 | 0.0133943 | | | |
| IC pendiente (inferior) | 0.0217800 | 0.0215986 | 0.0216413 | | | |
| IC pendiente (superior) | 0.02233442 | 0.02238267 | 0.02236488 | | | |
| ERR (%) | 0.003% | | | | | |



Tabla 105. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Pentasa Supositorios a pH 7.5. Un analista. Tres días diferentes.

| Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$) | Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | % DEA |
|--|---|--------|--------|---------------|------------|------------|------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Promedio | DE | %CV | |
| 5 | 5.061 | 5.112 | 4.998 | 5.052 | 0.04314202 | 0.9 | 1.2 |
| 10 | 10.103 | 10.021 | 9.974 | 10.038 | 0.08294702 | 0.8 | 0.5 |
| 20 | 20.276 | 20.202 | 20.155 | 20.181 | 0.06856767 | 0.3 | 1.1 |
| 30 | 29.542 | 29.656 | 29.697 | 29.723 | 0.28366762 | 1.0 | 1.2 |
| 40 | 39.625 | 39.655 | 39.604 | 39.633 | 0.0685174 | 0.2 | 0.9 |
| 50 | 50.299 | 50.336 | 50.515 | 50.368 | 0.1317809 | 0.3 | 0.8 |
| 60 | 60.064 | 60.063 | 60.194 | 60.005 | 0.34859056 | 0.6 | 0.2 |

Tabla 106. Selectividad del método analítico para del método analítico para la cuantificación de mesalazina. Salofalk supositorios

| pH 7.5 | | Sistema | | Método | |
|------------------------|----------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | m | b | m | b |
| | | 0.02285406 | 0.000161 | 0.02199808 | 0.00052833 |
| Intervalo de confianza | Inferior | 0.02279216 | -0.00207374 | 0.0219406 | -0.00260365 |
| | Superior | 0.02291596 | 0.00239574 | 0.02205556 | 0.00154699 |



ANEXO 7. PERFILES DE DISOLUCIÓN DE GRAGEAS CON CAPA ENTERICA EMPLEANDO LAS CONDICIONES ESTABLECIDAS POR LA FEUM

➤ **Salofalk grageas con capa entérica 500 mg**

Tabla 107. Porcentaje disuelto de Salofalk grageas con capa entérica 500 mg

| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | \bar{X} | DE | %CV |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------------------|-----------|-------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.003906 | 13.7 |
| 180 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.008455 | 7.9 |
| 195 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0.081582 | 6.8 |
| 210 | 18 | 14 | 14 | 16 | 17 | 16 | 16 | 1.438554 | 8.9 |
| 220 | 45 | 39 | 36 | 42 | 47 | 45 | 43 | 3.773299 | 8.7 |
| 230 | 77 | 73 | 68 | 83 | 79 | 79 | 78 | 4.978173 | 6.4 |
| 240 | 83 | 95 | 92 | 97 | 98 | 96 | 95 | 4.965705 | 5.2 |
| 270 | 104 | 104 | 104 | 105 | 103 | 103 | 104 | 0.644589 | 0.6 |



➤ **Asacol grageas con capa entérica 400 mg**

Tabla 108. Porcentaje disuelto de Asacol grageas con capa entérica 400 mg

| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | \bar{X} | DE | %CV |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------------------|-----------|-------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 180 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 195 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 210 | 6 | 10 | 13 | 12 | 22 | 10 | 11 | 5.075859 | 46.3 |
| 220 | 22 | 26 | 25 | 27 | 35 | 25 | 26 | 4.194027 | 16.2 |
| 230 | 31 | 37 | 35 | 40 | 46 | 35 | 36 | 4.435437 | 12.2 |
| 240 | 40 | 49 | 44 | 47 | 50 | 44 | 46 | 3.452381 | 7.6 |
| 270 | 58 | 63 | 60 | 63 | 65 | 64 | 63 | 2.468664 | 3.9 |



ANEXO 8. PERFILES DE DISOLUCIÓN CON BASE A LAS CONDICIONES PROPUESTAS POR SCHELLEKENS ET AL.³⁹

➤ Salofalk grageas con capa entérica 500 mg

Tabla 109. Porcentaje disuelto de Salofalk grageas con capa entérica 500 mg

| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 | V12 | \bar{X} | DE | CV |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|----------|-----|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 60 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 135 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 150 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 165 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 180 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 195 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 0.106891 | 3.7 |
| 210 | 18 | 18 | 19 | 19 | 18 | 19 | 18 | 19 | 16 | 17 | 18 | 18 | 18 | 0.701203 | 3.9 |
| 225 | 53 | 56 | 56 | 58 | 54 | 54 | 53 | 55 | 49 | 49 | 50 | 48 | 53 | 3.288731 | 6.2 |
| 240 | 76 | 69 | 71 | 69 | 70 | 76 | 70 | 75 | 71 | 57 | 68 | 58 | 69 | 6.084633 | 8.8 |
| 255 | 89 | 89 | 90 | 88 | 88 | 90 | 90 | 87 | 91 | 82 | 89 | 84 | 88 | 2.595027 | 2.9 |
| 270 | 90 | 90 | 91 | 89 | 89 | 92 | 93 | 89 | 90 | 91 | 88 | 90 | 90 | 1.428764 | 1.6 |
| 285 | 109 | 109 | 110 | 108 | 107 | 109 | 109 | 107 | 108 | 107 | 110 | 106 | 108 | 1.213522 | 1.1 |
| 300 | 112 | 110 | 111 | 107 | 108 | 109 | 110 | 107 | 107 | 110 | 108 | 110 | 109 | 1.67497 | 1.5 |
| 315 | 108 | 108 | 109 | 106 | 106 | 107 | 106 | 103 | 107 | 108 | 105 | 108 | 107 | 1.698451 | 1.6 |
| 330 | 111 | 109 | 110 | 107 | 107 | 108 | 106 | 103 | 106 | 108 | 108 | 107 | 108 | 2.121547 | 2.0 |
| 360 | 111 | 111 | 110 | 106 | 106 | 108 | 108 | 104 | 106 | 105 | 106 | 106 | 107 | 2.345932 | 2.2 |



➤ **Asacol grageas con capa entérica 400 mg**

Tabla 110. Porcentaje disuelto de Asacol grageas con capa entérica 400 mg

| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 | V12 | \bar{X} | DE | CV |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----------|----------|-------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 60 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 135 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 150 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 165 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 180 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 195 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 210 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2.517483 | 331.7 |
| 225 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4.598339 | 331.7 |
| 240 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 6.107221 | 331.7 |
| 255 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 32 | 5 | 3 | 0 | 1 | 4 | 8.758901 | 224.3 |
| 270 | 6 | 14 | 12 | 0 | 6 | 13 | 4 | 42 | 20 | 17 | 6 | 7 | 12 | 10.59112 | 87.0 |
| 285 | 18 | 22 | 22 | 30 | 15 | 28 | 14 | 23 | 22 | 30 | 15 | 28 | 22 | 5.811356 | 26.0 |
| 300 | 26 | 26 | 28 | 36 | 20 | 35 | 19 | 26 | 28 | 36 | 20 | 35 | 28 | 6.068745 | 21.8 |
| 315 | 33 | 34 | 32 | 43 | 26 | 41 | 24 | 34 | 32 | 43 | 26 | 41 | 34 | 6.394149 | 18.8 |
| 330 | 39 | 34 | 35 | 47 | 29 | 46 | 28 | 34 | 35 | 47 | 29 | 46 | 37 | 6.939186 | 18.6 |
| 360 | 47 | 39 | 40 | 58 | 36 | 52 | 34 | 39 | 40 | 58 | 36 | 52 | 44 | 8.272091 | 18.7 |



➤ **Pentasa tabletas de liberación prolongada 500 mg**

Tabla 111. Porcentaje disuelto de Pentasa tabletas de liberación prolongada 500 mg

| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 | V12 | \bar{X} | DE | CV |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|-----------------------------|-----------|------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 6 | 7 | 7 | 7 | 8 | 7 | 7 | 8 | 8 | 8 | 7 | 8 | 7 | 0.398643 | 5.4 |
| 30 | 12 | 14 | 14 | 14 | 14 | 13 | 14 | 15 | 14 | 15 | 14 | 15 | 14 | 0.521359 | 3.7 |
| 45 | 17 | 21 | 21 | 21 | 21 | 20 | 19 | 21 | 20 | 21 | 21 | 21 | 21 | 0.593328 | 2.9 |
| 60 | 22 | 26 | 27 | 26 | 27 | 25 | 25 | 27 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 0.723313 | 2.8 |
| 120 | 41 | 47 | 47 | 46 | 47 | 46 | 44 | 48 | 47 | 46 | 47 | 44 | 46 | 1.05888 | 2.3 |
| 135 | 46 | 47 | 49 | 48 | 49 | 50 | 45 | 48 | 48 | 47 | 49 | 46 | 48 | 1.553667 | 3.2 |
| 150 | 52 | 49 | 50 | 49 | 51 | 50 | 47 | 50 | 49 | 49 | 50 | 47 | 49 | 1.202763 | 2.4 |
| 165 | 62 | 51 | 50 | 51 | 51 | 51 | 47 | 51 | 50 | 49 | 51 | 49 | 51 | 1.532953 | 3.0 |
| 180 | 65 | 52 | 53 | 52 | 53 | 54 | 49 | 54 | 52 | 52 | 55 | 50 | 53 | 1.591406 | 3.0 |
| 240 | 72 | 57 | 58 | 59 | 59 | 60 | 54 | 59 | 58 | 59 | 60 | 55 | 59 | 2.103049 | 3.6 |
| 255 | 69 | 54 | 55 | 55 | 56 | 57 | 53 | 57 | 54 | 55 | 57 | 53 | 55 | 1.553529 | 2.8 |
| 270 | 72 | 55 | 58 | 57 | 56 | 58 | 54 | 58 | 56 | 57 | 58 | 54 | 57 | 1.56871 | 2.8 |
| 285 | 85 | 69 | 70 | 69 | 69 | 71 | 64 | 67 | 64 | 66 | 70 | 61 | 69 | 3.100704 | 4.5 |
| 300 | 85 | 70 | 69 | 70 | 69 | 71 | 63 | 69 | 67 | 68 | 70 | 65 | 69 | 2.478248 | 3.6 |
| 315 | 91 | 72 | 70 | 70 | 70 | 79 | 64 | 70 | 68 | 68 | 71 | 65 | 70 | 4.010623 | 5.7 |
| 330 | 88 | 69 | 73 | 71 | 72 | 73 | 65 | 70 | 68 | 68 | 71 | 66 | 70 | 2.64593 | 3.8 |
| 360 | 94 | 69 | 73 | 70 | 71 | 72 | 67 | 72 | 71 | 71 | 71 | 66 | 71 | 2.068321 | 2.9 |



➤ **Pentasa gránulos de liberación prolongada 1000 mg**

Tabla 112. Porcentaje disuelto de Pentasa gránulos de liberación prolongada 1000 mg

| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 | V12 | \bar{X} | DE | CV |
|--------------|----|----|-----|-----|----|----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----------|----------|-------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 15 | 11 | 9 | 11 | 12 | 11 | 9 | 10 | 9 | 9 | 9 | 10 | 10 | 10 | 0.793167 | 8.3 |
| 30 | 19 | 19 | 20 | 21 | 20 | 19 | 19 | 17 | 18 | 19 | 17 | 19 | 19 | 1.211595 | 6.3 |
| 45 | 27 | 27 | 29 | 30 | 30 | 27 | 26 | 26 | 26 | 27 | 26 | 28 | 27 | 1.551645 | 5.7 |
| 60 | 34 | 32 | 35 | 37 | 36 | 33 | 33 | 30 | 32 | 31 | 30 | 32 | 32 | 2.215681 | 6.8 |
| 120 | 51 | 53 | 50 | 61 | 57 | 54 | 49 | 52 | 52 | 56 | 53 | 56 | 53 | 3.280612 | 6.1 |
| 135 | 60 | 57 | 58 | 61 | 58 | 56 | 63 | 88 | 65 | 67 | 63 | 64 | 62 | 8.53549 | 9.8 |
| 150 | 61 | 58 | 58 | 63 | 60 | 60 | 62 | 91 | 62 | 65 | 62 | 66 | 62 | 9.031627 | 9.5 |
| 165 | 62 | 60 | 60 | 64 | 60 | 60 | 60 | 107 | 66 | 68 | 63 | 68 | 62 | 13.82574 | 9.2 |
| 180 | 65 | 62 | 63 | 66 | 61 | 61 | 59 | 98 | 66 | 70 | 63 | 67 | 64 | 11.07843 | 7.2 |
| 240 | 81 | 70 | 73 | 76 | 69 | 71 | 69 | 93 | 71 | 72 | 69 | 73 | 71 | 7.205537 | 10.0 |
| 255 | 61 | 63 | 66 | 69 | 73 | 67 | 64 | 65 | 64 | 69 | 67 | 67 | 66 | 2.664664 | 4.0 |
| 270 | 66 | 64 | 69 | 67 | 68 | 69 | 71 | 66 | 62 | 69 | 70 | 70 | 68 | 2.527951 | 3.7 |
| 285 | 88 | 69 | 77 | 78 | 76 | 75 | 71 | 75 | 76 | 78 | 77 | 78 | 76 | 1.97863 | 2.6 |
| 300 | 89 | 77 | 77 | 78 | 84 | 82 | 81 | 77 | 80 | 84 | 77 | 77 | 79 | 2.81054 | 3.6 |
| 315 | 81 | 71 | 78 | 79 | 83 | 85 | 76 | 76 | 73 | 81 | 77 | 79 | 78 | 3.704543 | 4.7 |
| 330 | 81 | 85 | 75 | 86 | 85 | 75 | 78 | 77 | 75 | 78 | 77 | 79 | 78 | 3.974875 | 5.1 |
| 360 | 88 | 94 | 101 | 109 | 88 | 96 | 83 | 79 | 77 | 84 | 73 | 82 | 86 | 10.39251 | 10.0 |



ANEXO 9. PERFILES DE DISOLUCIÓN DE SUPOSITORIOS EMPLEANDO LAS CONDICIONES PROPUESTAS POR LA FDA.

➤ Salofalk supositorios 250 mg

Tabla 113. Porcentaje disuelto de Salofalk supositorios 250 mg a pH 7.5

| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 | V12 | \bar{X} | DE | CV |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----------|----------|-------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 17 | 19 | 17 | 19 | 23 | 18 | 23 | 26 | 21 | 22 | 23 | 20 | 21 | 2.867872 | 13.8 |
| 20 | 53 | 54 | 56 | 57 | 54 | 54 | 46 | 47 | 49 | 44 | 51 | 46 | 51 | 4.51161 | 8.8 |
| 30 | 73 | 69 | 75 | 79 | 72 | 67 | 62 | 62 | 65 | 64 | 67 | 68 | 69 | 5.37025 | 7.8 |
| 60 | 86 | 86 | 91 | 88 | 85 | 88 | 83 | 75 | 81 | 87 | 86 | 81 | 85 | 4.186497 | 4.9 |
| 90 | 93 | 89 | 92 | 91 | 89 | 94 | 89 | 87 | 90 | 90 | 91 | 87 | 90 | 2.063991 | 2.3 |
| 150 | 92 | 91 | 94 | 92 | 95 | 97 | 89 | 93 | 92 | 91 | 95 | 94 | 93 | 2.200913 | 2.4 |

➤ Pentasa supositorios 500 mg

Tabla 114. Porcentaje disuelto de Pentasa supositorios 500 mg a pH 7.5

| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 | V12 | \bar{X} | DE | CV |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----------|----------|-------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 46 | 58 | 61 | 40 | 69 | 59 | 56 | 51 | 46 | 56 | 57 | 56 | 56 | 7.81635 | 14.0 |
| 20 | 80 | 90 | 90 | 95 | 95 | 103 | 79 | 80 | 80 | 80 | 85 | 84 | 85 | 7.823919 | 9.2 |
| 30 | 98 | 94 | 96 | 101 | 103 | 97 | 95 | 94 | 91 | 86 | 87 | 95 | 95 | 5.011151 | 5.3 |
| 60 | 98 | 106 | 101 | 103 | 103 | 108 | 95 | 100 | 95 | 92 | 92 | 98 | 99 | 5.075939 | 5.1 |
| 90 | 101 | 97 | 98 | 112 | 92 | 92 | 100 | 106 | 97 | 96 | 93 | 97 | 97 | 5.9511 | 6.1 |
| 150 | 102 | 98 | 85 | 98 | 101 | 96 | 97 | 106 | 97 | 103 | 92 | 102 | 98 | 5.416948 | 5.5 |