



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN
DE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO 200 MG
DE IBUPROFENO EN PRESENTACIÓN CÁPSULAS DE
GELATINA BLANDA.**

TESIS

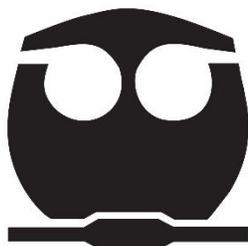
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

JUAN ANGEL HEREDIA

DIRECTORA DE TESIS

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK



C.D. MX.

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dra. Helgi Helene Jung Cook

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

SECRETARIO: M. en C. Juan Manuel Rodríguez

1ER SUPLENTE: M. en C. Marcela Mirelle Marin Aguilar

2DO SUPLENTE: M. en C. María de Lourdes Beatriz Mayet Cruz

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

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

ASESORA DEL TEMA:

Dra. Helgi Helene Jung Cook

SUPERVISORA TÉCNICO:

M. en C. María de Lourdes Mayet Cruz

SUSTENTANTE:

Juan Angel Heredia

Agradecimiento

Este proyecto de tesis fue desarrollado en el laboratorio 112, del departamento de Farmacia, conjunto "E" de la Facultad de Química, con el financiamiento del PAPIIT proyecto número: IN 223019.

Índice general

	Página
Capítulo I. Introducción y objetivos	
1.1-Introducción.....	1
1.2-Objetivo General.....	2
1.2.1-Objetivos Particulares.....	2
1.2.3Hipótesis	2
Capítulo II Antecedentes	
2.1 Antecedentes Históricos	3
2.1.2 Aspectos teóricos.....	3
2.1.3 Propiedades fisicoquímicas del ibuprofeno	4
2.1.4 Datos de solubilidad de ibuprofeno	5
2.1.5 Indicaciones terapéuticas del ibuprofeno	5
2.2 Cápsulas de gelatina blanda	6,7
2.3 Los inicios en la investigación el la disolución	8
2.3.1 Perfiles de disolución	9
2.3.1.1 Aparato 1: Aparato con canastillas	10
2.3.1.2 Aparato 2. Aparato con paletas	12
2.4 Comparación de perfiles de disolución	13
2.5 Productos comerciales conteniendo ibuprofeno, en presentación cápsulas de gelatina blanda en el mercado mexicano	14
2.6 Estudios de cápsulas de gelatina blanda con contenido de ibuprofeno.....	15
Capítulo III. Desarrollo experimental	
3.1-Productos del mercado mexicano sometidos a estudio	16
3.2- Sustancia de referencia	16
3.3-Reactivos	17
3.4-Equipos	17
3.5-Instrumentos	17

3.6-Sistema cromatográfico	17
3.7-Material	17,18
3.8-Pruebas de control de calidad	19
3.8.1-Identidad	19
3.8.2-Peso Promedio	19
3.8.3-Valoración	19,20
3.8.4-Uniformidad de Dosis	21
3.9-Validación del método analítico para la cuantificación de Ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2	22
3.9.1 Determinación de la absorbancia de las cápsulas vacías a 222 nm para la elección de la longitud de onda del estudio.....	23
3.9.2-Validación del método analítico con el fármaco	23
3.9.2.1-Precisión	24
3.9.1.2-Influencia del filtro	25
3.9.3-Validación del método analítico con los medicamentos.....	25
3.9.3.1-Linealidad	25
3.9.3.2-Exactitud	26
3.9.3.3-Precisión	26
3.9.3.4-Selectividad	27
3.10-Prueba de ruptura de la capsula	28
3.11-Perfiles de disolución	29
3.11.1-Preparación del medio de disolución	29,30,31
3.11.2-Cálculos	32

Capítulo IV. Resultados y discusión

4.1-Pruebas de Control de Calidad	34
4.2- Validación del método analítico con el fármaco.....	36
4.2.1 Determinación de la absorbancia de las cápsulas a 222 nm para la elección de la longitud de onda para el estudio.....	36
4.2.2 Validación del método analítico con el fármaco.....	36

4.3.-Validación del método analítico con los medicamentos bajo estudio.....	37
4.3.1 Linealidad y precisión.....	37
4.3.2 Selectividad.....	41
4.4-Prueba de ruptura de la cápsula.....	41
4.5 -Perfiles de disolución.....	42
Capítulo V. Conclusiones	48
Capítulo VI. Bibliografía	49,50,51

Apéndices

<i>Apéndice 1. Pruebas de control de calidad</i>	52,53,54,55
<i>Apéndice 2. Validación del método analítico con el fármaco</i>	56
<i>Apéndice 3. Validación del método analítico para los medicamentos</i>	57,58,59,60,61,62,63,64,65
Apéndice 4. Selectividad del método	66
Apéndice 5. Perfiles de disolución	66,67,68,69,70,71,72,73

Índice de tablas

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del ibuprofeno.....	4
Tabla 2.Datos de solubilidad del ibuprofeno en soluciones acuosas en función del pH (mg/mL).....	5
Tabla 3. Dosis de ibuprofeno en adultos y niños de acuerdo al efecto deseado...5	
Tabla 4. Productos más comunes encontrados en el mercado mexicano.....	14
Tabla 5. Condiciones analíticas para la cuantificación de ibuprofeno disuelto.....	22
Tabla 6. Condiciones de análisis para la prueba de disolución de las cápsulas de ibuprofeno.....	23
Tabla 7. Preparación de la curva de calibración de ibuprofeno.....	24
Tabla 8. Condiciones para la prueba de ruptura de la cápsula de gelatina blanda.....	28

Tabla 9. Condiciones empleadas para llevar a cabo los perfiles de disolución de productos comerciales conteniendo 200 mg de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda.....	29
Tabla 10. Resultados de Pruebas de Control de Calidad para los productos en estudio.....	35
Tabla 11. Valores de absorbancia de las cápsulas vacías a 222 nm.....	36
Tabla 12. Resultados de validación del método analítico con el fármaco en solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2 a una longitud de 230nm.....	36
Tabla 13. Resultados de validación del método analítico para el producto de Referencia.....	38
Tabla 14. Resultados de validación del método analítico para el producto A.....	39
Tabla 15. Resultados de validación del método analítico para el producto B.....	40
Tabla 16. Selectividad del método analítico para la cuantificación del ibuprofeno en los productos bajo estudio.....	41
Tabla 17. tiempos de ruptura registrados para cada muestra.....	41
Tabla 18. Valores promedio de porcentaje disuelto de los productos conteniendo Ibuprofeno 200mg empleando 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH= 7.2 y una velocidad de agitación de 150 r.p.m.....	43
Tabla 19. Valores promedio de porcentaje disuelto de los productos conteniendo Ibuprofeno 200mg empleando 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH= 7.2 y una velocidad de agitación de 100 r.p.m.....	44
Tabla 20. ANOVA a cada tiempo de muestreo para los productos evaluados a 150 r.p.m.	46
Tabla 21. ANOVA a cada tiempo de muestreo para los productos evaluados a 100 r.p.m.	46

Índice de Figuras e Imágenes

Figura 1. Estructura del ibuprofeno.....	3
Figura 2.Sistema de clasificación biofarmacéutica.....	4
Imagen 1.Especificaciones para eje y canastilla del Aparato 1.....	11
Imagen 2. Especificaciones para la paleta de aparato 2.....	12
Figura 3. Cápsula de Producto B la cual tiene restos de una cápsula unida.	34
Figura 4. Perfiles de disolución de los bajo estudio a una velocidad de agitación de 150 r.p.m.	43
Figura 5. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio a una velocidad de agitación de 100 r.p.m	44
Figura 6. Perfiles de disolución a las dos velocidades de agitación utilizadas.....	45

Capítulo I. Introducción y objetivos

1.1-Introducción

Las cápsulas de gelatina blanda, son formas farmacéuticas constituidas por una cubierta de una sola pieza de gelatina que contiene un líquido o semi-sólido en solución o suspensión. Este tipo de cápsulas, son fáciles de ingerir, ofrecen una mayor uniformidad y precisión en las dosis, tienen una apariencia atractiva, elegante y novedosa que estéticamente son más atractivas para el consumidor. La desventaja es que son sensibles al calor y la humedad. Se ha reportado que en esta presentación farmacéutica, la biodisponibilidad depende tanto de los componentes de gelatina de la cápsula como de los excipientes contenidos en la formulación, por lo que es importante garantizar tanto la ruptura de la cápsula, como la liberación del fármaco; ya que se sabe que la composición de excipientes, la solubilidad del ingrediente activo y la dispersión en el excipiente tienen un efecto importante en la disolución de la formulación. Así, es posible que una formulación que contenga un ingrediente activo liposoluble, no alcance a disolverse en el período de tiempo esperado para un producto de liberación inmediata lo cual produciría un retardo en la velocidad de absorción y probablemente dificultades de biodisponibilidad. Estas características hacen que sea importante contar con pruebas in vitro que permitan garantizar la idoneidad de productos en esta presentación farmacéutica.

El ibuprofeno es un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de diversas condiciones que causan dolor y enfermedades reumáticas. Las presentaciones farmacéuticas que se encuentran en el mercado son: tabletas, tabletas recubiertas, suspensión y cápsulas de gelatina blanda. A la fecha existe una prueba disolución farmacopéica para las tabletas y suspensión, sin embargo, no existe una prueba oficial para la presentación de cápsulas de gelatina blanda.

La FDA cuenta con una propuesta para la disolución de productos en esta presentación e indica: 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 a $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, aparato 1 a 150 r.p.m. Considerando que la velocidad sugerida es alta, se llevó a cabo el presente estudio con los siguientes objetivos:

1.2-Objetivo General

- Evaluar la influencia de la velocidad de agitación en el comportamiento de la liberación de tres productos comerciales, en presentación cápsulas de gelatina blanda con una solución de 200 mg de ibuprofeno, encontrados en el mercado mexicano.

1.2.1-Objetivos Particulares

- Determinar la calidad de los tres productos comerciales bajo estudio, de acuerdo a criterios de aceptación generales.
- Desarrollar y validar, un método espectrofotométrico para la cuantificación del ibuprofeno en un medio amortiguado de fosfatos pH= 7.2.

1.2.3Hipótesis

Las hipótesis planteadas fueron las siguientes:

- H_0 : No existen diferencias en el perfil de disolución de los medicamentos de prueba y el medicamento de referencia al utilizar ambas velocidades de agitación.
- H_a : existen diferencias significativas en el perfil de disolución de los medicamentos de prueba y el de referencia al utilizar ambas velocidades de agitación.

Capítulo II. Generalidades

2.1 Antecedentes Históricos¹

El ibuprofeno fue el primero de una nueva generación de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), introducido en el Reino Unido en el año de 1969. Fue el primero de los derivados de ácido propiónico que se utilizó en la práctica reumática como resultado de los problemas asociados con el uso de corticosteroides en el tratamiento de la artritis reumatoide.

2.1.2 Aspectos teóricos^{2,3,4,20}

Ibuprofeno

El ibuprofeno o ácido 2-(4-isobutilfenil) propanoico, es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que inhibe la síntesis de prostaglandinas y tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, se ha calculado que la producción mundial de ibuprofeno es de alrededor de 15,000 toneladas por año.

Es ampliamente utilizado por vía oral en forma de tabletas, suspensiones o cápsulas de gelatina blanda. Se ha encontrado que la cápsula de gelatina blanda presenta una mejor biodisponibilidad y mejor aceptabilidad por el paciente.

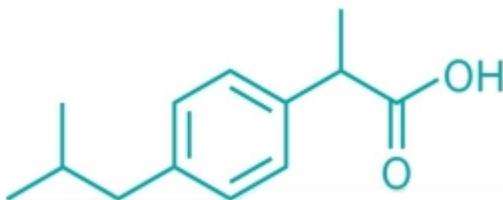


Figura 1. Estructura del ibuprofeno.

Se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide u otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones, el reumatismo de tejidos blandos y la gota. El ibuprofeno, debido a sus propiedades analgésicas, ha sido ampliamente utilizado como anodino, contra el dolor o malestar asociado por ej. : dolor de cabeza, dolor de muelas o menstrual.

El sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) es un marco de referencia científico para catalogar sustancias farmacológicas en función de su solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal.

En la figura 2 se presentan las clases en los que se dividen los fármacos de acuerdo a este sistema.

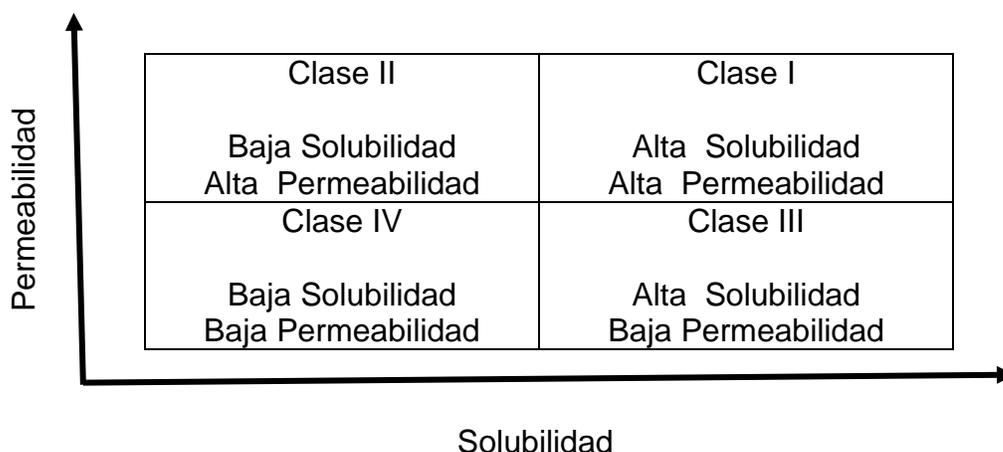


Figura 2. Sistema de clasificación biofarmacéutica.

De acuerdo al SCB, el ibuprofeno es un medicamento de clase II, lo que quiere decir que cuenta con una alta permeabilidad y una baja solubilidad dependiente del pH.

2.1.3 Propiedades fisicoquímicas del ibuprofeno^{5,6}.

El ibuprofeno, como todo fármaco, presenta características fisicoquímicas únicas que le confieren sus propiedades, las cuales se presentan a continuación:

Peso molecular	206.28082 g/mol
Fórmula molecular condensada	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Color	Blanco
Apariencia	Cristalina
Punto de fusión	75-77 °C
Solubilidad	Fácilmente soluble en disolventes orgánicos
Solubilidad en agua	21 mg/L a 25°C
PKa	4.5-4.6
Log P	3.97

2.1.4 Solubilidad de ibuprofeno^{5,7}.

Como se muestra en la tabla 1 el ibuprofeno, es prácticamente insoluble en Agua. Diferentes estudios han mostrado que al variar el pH del medio, la solubilidad del ibuprofeno incrementa. En la tabla 2 se muestran los valores de solubilidad del ibuprofeno reportados a dos temperaturas en el intervalo de pH de 1-7.4.

Tabla 2. Solubilidad del ibuprofeno en soluciones acuosas en función del pH (mg/mL)		
pH	Temperatura de prueba	
	20°C	37°C
1	-	0.038
1.2	0.037	-
2	-	-
3	-	0.043
4	-	-
4.5	-	0.084
5	-	-
5.5	0.0894	0.685
6	-	3.370
6.8	2.472	-
7	-	-
7.2	4.520	-
7.4	-	3.440

2.1.5 Indicaciones terapéuticas del ibuprofeno²⁰.

Se utiliza principalmente en el tratamiento del dolor leve a moderado relacionado con la dismenorrea, dolor de cabeza, migraña, dolor dental, dolor post-operatorio y en el manejo de la espondilitis. También artrosis, artritis reumatoide y trastornos de los tejidos blandos.

Se muestran las dosis utilizadas de acuerdo al efecto deseado:

Tabla 3. Dosis de ibuprofeno en adultos y niños de acuerdo al efecto deseado.		
Paciente	Ibuprofeno usado para	Dosis
Adulto	Analgesia	200-400mg, cada 4-6 h
	Anti-inflamatorio	300mg, cada 6-8 h o 400-800mg, cada 6-8 h
Niño	Antipirético	5-10mg/Kg. Cada 6 h (40mg/Kg máximo cada 24 h)
	Anti-inflamatorio	20-40 mg/Kg cada 6-8 h

2.2 Cápsulas de gelatina blanda^{8,9,10,11}.

Los avances en el campo de la investigación de fármacos han dado como resultado una gama de posibles usos en la terapia, pero que en lo general presentan propiedades fisicoquímicas que no son favorables en la etapa de desarrollo de la formulación del medicamento, en otras palabras, presentan un alto peso molecular, baja lipofilidad (log P) o una baja solubilidad acuosa.

La solubilidad acuosa es uno de los principales desafíos de las formulaciones pues es el paso limitante en la absorción oral de los medicamentos.

Cuando un principio activo con baja solubilidad demuestra una solubilidad suficiente, en un vehículo no acuoso, adecuado para uso humano; las cápsulas de gelatina blanda pueden ser ideales para administrar dicha solución como una forma farmacéutica sólida.

Las cápsulas de gelatina blanda (CGB), también denominadas cápsulas blandas o cápsulas elásticas blandas (CEB), han ganado popularidad en la administración de compuestos terapéuticos solubilizados o suspendidos en vehículos no acuosos.

La cubierta de una cápsula de gelatina blanda se compone de gelatina, un plastificante o una combinación de plastificantes y agua. Además, puede contener agentes conservadores, colorantes y agentes opacificantes, aromatizantes y edulcorantes, posiblemente azúcares para impartir características masticables a la cubierta y sustancias gastrorresistentes.

Gelatina: Existen dos tipos, el tipo A: se produce por una hidrólisis ácida de piel o huesos de animales en particular de bovinos. La tipo B: se produce por hidrólisis básica de los huesos de bovinos. Son buen material para la formación de la cubierta ya que es soluble a la temperatura del cuerpo humano.

Plastificante: Se utiliza para hacer la cubierta de gelatina suave, elástica y flexible. Los más usuales son el sorbitol, glicerol y manitol.

Agua: se utiliza una relación 45% peso/peso por masa del agua para secar la gelatina, dependiendo de la viscosidad de la gelatina que se esté utilizando.

Conservadores: Los conservadores más utilizados son los de acción bacteriostática. Entre ellos destaca el dióxido de azufre, que suele ser añadido en forma de soluciones de sulfito o metabisulfito sódico, en cantidades tales que la concentración en la cápsula final, expresada como dióxido de azufre, sea inferior a 1000 pprn. Sin embargo, dado que es un potente agente reductor, puede reaccionar con los colorantes azoicos, originando una pérdida de color. Otros conservadores muy utilizados son los ésteres del ácido parahidroxibenzoico (parabenos), empleados en concentraciones superiores al 0,2% en peso de la cápsula terminada. Dado que cada éster es efectivo frente a diferentes microorganismos, es habitual utilizar

combinaciones de ellos, siendo la combinación más empleada la formada por metil y pro- pilparabeno en la proporción 4:1.

Agentes colorantes: Utilizados en la cápsula para darle un color característico para identificar formulaciones o llamar la atención del paciente. Puede ser de origen natural o sintético.

Opacificantes: El dióxido de titanio es el más utilizado y es adicionado para proveerle una opacidad a la cápsula con el fin de prevenir la foto degradación del fármaco o de algún excipiente sensible a ello.

Aromatizantes: son de sabor frutal (esencia de naranja y limón), el de sabor cálido (canela y clavo) y el de sabor sedante (agua de azahar).

Edulcorantes: El agente edulcorante suele ser un azúcar como la sacarosa o la glucosa. También es posible utilizar sorbitol, manitol, glicerina, o edulcorantes sintéticos (sacarina y aspartame).

Se forman de una sola cubierta de gelatina blanda herméticamente sellada que contiene una solución, una suspensión o un semisólido, conocida como formulación de relleno, material de relleno o relleno. La solución o suspensión en la que se encuentra el fármaco suele estar compuesta por mezclas de lípidos (aceites de castor, soya, aceites parcialmente hidrogenados), cosolventes y surfactantes, por ello es importante asegurar que no haya interacción entre los componentes de contenido y los componentes de la cápsula. A la hora de darse la liberación de este tipo de formulaciones los lípidos pueden llegar a formar una capa sobre el medio acuoso, que impide una disolución homogénea del principio activo.

Las cápsulas blandas ofrecen muchas ventajas sobre otras formas de dosificación oral convencionales, entre ellas destacan: presentan menor dificultad de deglución pues al contacto con la saliva se vuelven resbaladizas, se pueden enmascarar sabores y olores, protegen el compuesto encapsulado contra la oxidación y la luz además de que la gelatina de la cápsula puede disolverse fácilmente al pH del estómago.

2.3 Los inicios en la investigación en la disolución²¹

Las formas farmacéuticas sólidas, para su administración por vía oral y llegar al torrente sanguíneo, generalmente sufren los siguientes procesos: desintegración, disolución y absorción. Para los medicamentos con baja solubilidad, la disolución es a menudo el paso limitante de la absorción, y afecta directamente la velocidad y la cantidad absorbida.

Un requisito previo para que las moléculas del fármaco contenido en el medicamento sean transportadas a la solución, es que se desprendan de la superficie sólida y formen moléculas solvatadas. Este proceso se denomina "solvatación", y presenta una reacción físico-química. Las moléculas solvatadas deben transferirse de la interfaz sólido-líquido a la solución de disolución.

Para formulaciones en cápsulas, la disolución de la cáscara de la cápsula es un paso extra en el proceso de la liberación del principio activo lo que provoca un retraso en su disolución en el medio.

El proceso de disolución de medicamentos generalmente implica dos pasos sucesivos:

Primer paso: corresponde a la solvatación, que tiene lugar en la interfaz sólido-líquido.

Segundo paso: Es el transporte masivo de porciones solvatadas, moléculas de la interfaz sólido-líquido al medio de disolución. Estos dos pasos gobiernan la velocidad de disolución se expresa por medio del porcentaje disuelto.

Existen diferentes teorías para explicar el proceso de disolución, el más utilizado es el Modelo de la capa de difusión, propuesto por Noyes y Whitney. Es un modelo de transporte controlado, que indica que la velocidad de disolución es proporcional a la diferencia entre la solubilidad (C_s) y la concentración del fármaco en la solución (C_b). La ecuación 1 describe esta teoría:

$$\frac{dQ}{dt} = k(C_s - C_b) \dots\dots\dots(\text{ecuación 1})$$

Dónde:

dQ / dt es la velocidad de disolución

k es una constante de velocidad

C_s es la solubilidad máxima del fármaco

C_b es la concentración disuelta en el medio de disolución

Posteriormente, Nernst y Brunner demostraron que la constante de velocidad (k) estaba relacionada con la velocidad de difusión a través de la capa límite, el grosor de la capa de difusión (h) y el área superficial, obteniendo la ecuación 2 :

$$\frac{dQ}{dt} = DA \frac{(C_s - C_b)}{h} \dots\dots\dots(\text{ecuación 2})$$

Donde:

D es el coeficiente de difusión

A es el área superficial del sólido

h el espesor de la capa de difusión

2.3.1 Perfiles de disolución^{18,19}

Los ensayos de disolución comenzaron a desarrollarse hace aproximadamente 100 años y desde entonces se han presentado grandes avances. Es de gran importancia, ya que la disolución de un fármaco puede ser un punto crítico en la biodisponibilidad del fármaco.

La disolución es una prueba oficial utilizada por las farmacopeas de cada uno de los países para evaluar la liberación que tienen los fármacos a partir de la forma farmacéutica semisólida y sólida.

Las pruebas de disolución in vitro para las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, como tabletas y cápsulas, se utilizan para:

- 1) Evaluar la calidad de lote a lote de un medicamento
- 2) Guiar el desarrollo de nuevas formulaciones
- 3) Garantizar la calidad y el rendimiento continuos del producto después de ciertos cambios, como los cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el lugar de fabricación y la ampliación del proceso de fabricación.

Las especificaciones de disolución in vitro son útiles para garantizar la consistencia de un lote a otro y para señalar problemas potenciales con la biodisponibilidad in-vivo. En el caso de un medicamento genérico, las especificaciones de disolución, generalmente son las mismas que el medicamento de referencia para así poder asegurar la semejanza de liberación entre medicamentos.

Las condiciones de la disolución del medicamento prueba debe desarrollarse en función de la solubilidad y al pKa de la sustancia.

Los aparatos para la prueba de disolución empleados más comúnmente son:

- 1) El método de canastillas (Aparato 1)
- 2) El método de paletas (Aparato 2)

Los aparatos de canastas y paletas, son simples de utilizar, cumplen con ser robustos, están estandarizados y son utilizados en las guías de todo el mundo.

2.3.1.1 Aparato 1: Aparato con canastillas¹⁹

El aparato consiste de: un vaso, de vidrio u otro material inerte y transparente; un motor; un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente y recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y garantiza que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante alrededor de todo el baño. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad.

Las paredes del vaso cilíndrico tienen un reborde en el extremo superior. Se puede utilizar una tapa de ser necesario para reducir la evaporación que el calentamiento del medio pueda producir. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. Emplear un dispositivo para regular la velocidad con el objeto de mantener y seleccionar la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad solicitada en la monografía o método de análisis con una aproximación de $\pm 4\%$.

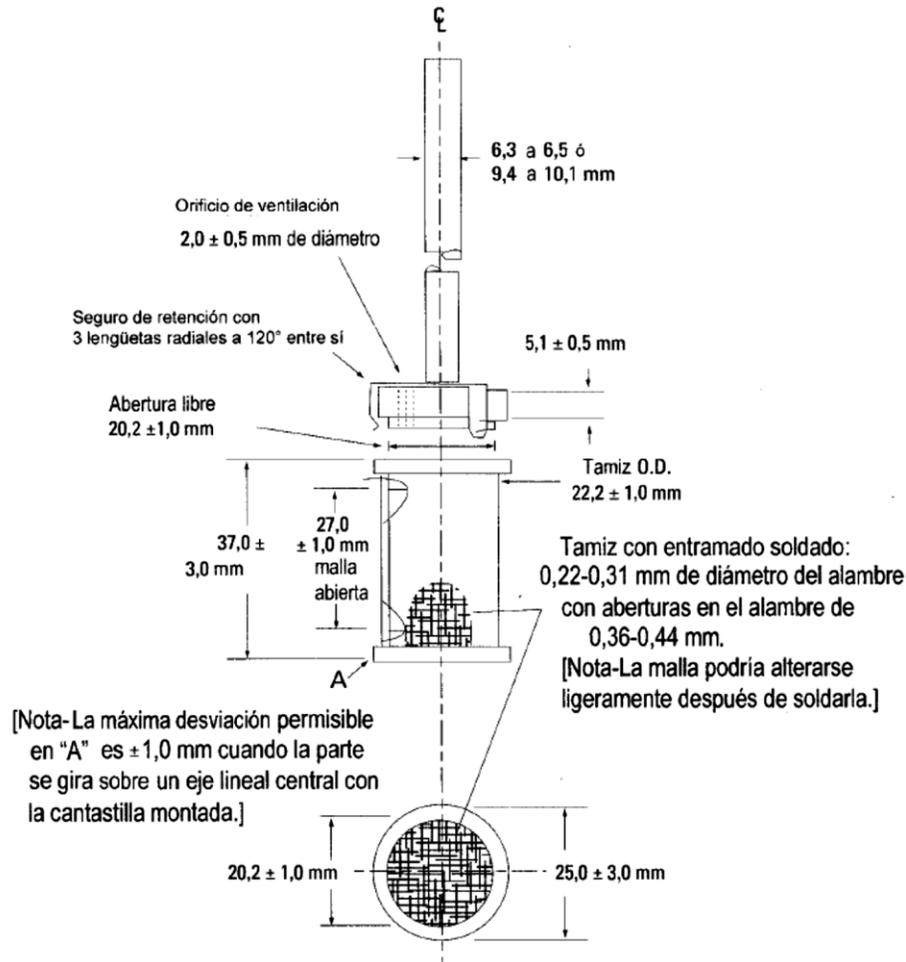


Imagen 1. Especificaciones para eje y canastilla del Aparato 1.

Se puede emplear una canastilla de acero inoxidable 316 o con un recubrimiento de oro de aproximadamente 0.0001 pulgadas (2.5 micras) de espesor que evita la corrosión al ser menos reactivo. La unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba.

2.3.1.2 Aparato 2. Aparato con paletas¹⁹

Este aparato es similar al Aparato I, excepto que se usa una paleta compuesta por un aspa y un eje como elemento de agitación. Se coloca el eje propulsor de forma tal que su eje central guarda una distancia máxima de 2 mm respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rota suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. La línea central vertical del aspa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del aspa está nivelado con el extremo inferior del eje propulsor.

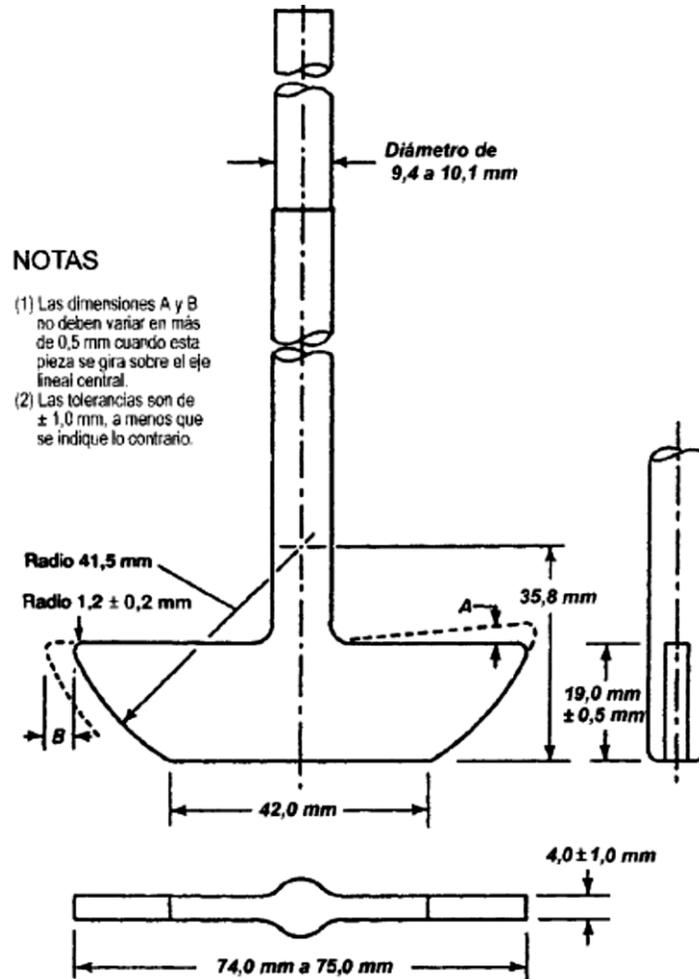


Imagen 2. Especificaciones para la paleta de aparato 2.

La distancia entre el fondo interno del vaso y el borde inferior del aspa se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba.

El aspa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad. En algunos casos, se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes adecuado, siempre y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba.

El eje y el aspa de la paleta pueden estar recubiertos con un material inerte adecuado como teflón.

Al momento de la prueba se recomienda dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña, de algún material no reactivo, denominado dispositivo de hundimiento (o sinker) para evitar que formulaciones como algunas tabletas o cápsulas floten.

2.4 Comparación de perfiles de disolución^{22,23}.

Para medicamentos sólidos de liberación inmediata la comparación de perfiles de disolución actualmente es recomendada en las guías de liberación de las agencias de autorización, para comparar:

- 1) Escalado
- 2) Cambios en el sitio de fabricación
- 3) Cambios de componentes y composición
- 4) Cambios de equipos y procesos

Para comparación de perfiles de disolución, se emplea el factor de similitud (f_2)

El factor de similitud (f_2) fue adoptado por el centro de evaluación e investigación en medicamentos, de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA de sus siglas en inglés) como un criterio para asegurar la semejanza entre perfiles de disolución in-vitro.

Está definida como: la transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de uno, más la media cuadrada (la suma de cuadrados promedio) de las diferencias del porcentaje de fármaco disuelto entre la prueba y los productos de referencia, dividida entre el número de tiempos de muestreo y como se expresa en la ecuación 3:

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum (R_t - P_t)^2}} \right] \dots\dots\dots(\text{ecuación 3})$$

n = número de tiempos de muestreo

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

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

Para realizar la prueba de comparación, los perfiles de disolución se deben realizar con 12 unidades de cada producto a evaluar, en las mismas condiciones de análisis; Se determinan los porcentajes disueltos y se verifica que el coeficiente de variación sea menor al 20% para el primer tiempo de muestreo y menor al 10% para los tiempos posteriores.

El valor de f_2 debe estar dentro del intervalo de 50-100 para considerar que el producto de prueba cumple con el factor de similitud en relación al producto de referencia. Si el valor es igual o mayor a 50, se considera que el producto cumple con el factor de similitud, es decir que no existen diferencias significativas entre los productos evaluados.

2.5 Productos comerciales conteniendo ibuprofeno, en presentación cápsulas de gelatina blanda en el mercado mexicano

A continuación se muestran los productos más comunes encontrados en las farmacias de mayor distribución del mercado mexicano.

Tabla 4. Productos más comunes encontrados en el mercado mexicano			
Producto	Denominación distintiva	Concentración	Titular
1	Eufenil	200 mg	GELCAPS EXPORTADORA DE MÉXICO S.A. DE C.V.
2	Ibuprofeno, Farmacias del ahorro	200 mg	GELCAPS EXPORTADORA DE MÉXICO S.A. DE C.V.
3	Advil	200 mg	PROCAPS SA. PARA PFIZER S.A.S.
4	Actron	200 mg	BAYER DE MÉXICO S.A. DE C.V.
5	Gelubrín	200 mg	PROGELA S.A. PARA FARMACIAS SAN PABLO S.A. DE C.V.
6	Ibuprofeno, Aurax	200 mg	GELPHARMA S.A. DE C.V.
7	Ibuprofeno, Farmacias Similares	200 mg	PROGELA S.A. PARA FARMACIAS SIMILARES S.A. DE C.V.

2.6 Estudios de cápsulas de gelatina blanda con contenido de ibuprofeno^{3,15,16,25}.

Panduranga¹⁶ y colaboradores, desarrollaron diferentes formulaciones de Ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda. Para el estudio de disolución se utilizó el aparato 2, a 50 rpm y 900 mL de medio de disolución (6.8 g de fosfato monobásico de sodio y 20 g de lauril sulfato de sodio por cada 1000 mL). Los autores encontraron que al utilizar propilenglicol, lauril sulfato sódico y ácido oleico como excipientes, la disolución era mayor que cuando se empleó propilenglicol, cremofor RH40, transcitol y Maisine-35.

Lodha³ y colaboradores, evaluaron una formulación de Ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda mediante ensayos de desintegración y perfiles de disolución comparando la formulación desarrollada con un producto comercial. Reportan que las cápsulas formuladas se desintegraron en un máximo de 25 minutos, siendo el tiempo, máximo permitido de 30 minutos. Para el estudio de disolución se empleó como medio de disolución una solución amortiguadora de fosfatos, pH 7.8. Los autores reportan un porcentaje disuelto mayor a 80% en los primeros 30 minutos para la formulación desarrollada, mientras que el producto comercial presentó porcentajes mayores a 80% alrededor de los 50 minutos.

En una revisión hecha por Gullapalli²⁵ se reporta que el producto Advil de 200 mg en presentación de cápsulas de gelatina blanda utilizó las siguientes condiciones de disolución: aparato 1, 150 rpm y 900 mL de solución amortiguadora de pH=7.2 a $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, mientras que el producto de Banner Pharamcaps, utilizó el aparato 1 a 100 rpm y 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos 200 mM a pH=7.2 y $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

Para la aprobación por la FDA de un producto conteniendo 200 mg de Ibuprofeno del laboratorio Marksans Pharma Limited¹⁵, de Mumbai, se evaluó la disolución empleando 900 mL el aparato 1 a 150 rpm y solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, y el producto Advil Liqui-Gels como medicamento de referencia. Con estas condiciones los porcentajes de fármaco disuelto a los 20 min fueron de 94 y 100%, para el medicamento de prueba y el de referencia, respectivamente.

Capítulo III. Desarrollo experimental

Para realizar este estudio se adquirieron 3 productos en presentación cápsulas de gelatina blanda conteniendo 200 mg de ibuprofeno, comercializados en el mercado mexicano incluyendo el medicamento de referencia: Eufenil designado por la COFEPRIS¹², cuyo titular de registro es GELCAPS exportadora S.A. de C.V. En la tabla siguiente se muestran los productos evaluados.

3.1-Productos del mercado mexicano sometidos a estudio.

Denominación distintiva	Clasificación interna	Laboratorio productor	N° de registro	N° de lote	Caducidad
EUFENIL*	Producto de referencia	GELCAPS EXPORTADORA DE MÉXICO S.A. DE C.V.	047M80 SSA VI	18A00079	FEB 20
ADVIL	Producto A	PROCAPS SA. PARA PFIZER S.A.S.	272M2004 SSA VI	1171377	AGO 19
IBUPROFENO	Producto B	PROGELA S.A. PARA FARMACIAS SIMILARES S.A. DE C.V.	263M2014 SSA VI	K157	MAY 20

*Medicamento de referencia, de acuerdo al listado actualizado de medicamentos de referencia 2019/03 publicado por la COFEPRIS.

3.2- Sustancia de referencia

Estándar secundario de ibuprofeno SIGMA-ALDRICH; Lote: LRAA8931, pureza de 99.7%, caducidad diciembre del 2020

3.3-Reactivos:

- Ácido fosfórico concentrado
- Agua desionizada
- Agua, grado cromatográfico
- Etanol absoluto anhidro, grado reactivo, marca J.T. Baker Lote: M09C66
- Hidróxido de sodio escamas, marca J.T. Baker Lote: V17C67
- Hidróxido de potasio pellets, marca MACRON LOTE:K41K54
- Metanol, grado CLAR, marca J.T. Baker Lote: Y50C32
- Metanol, grado reactivo, marca J.T. Baker Lote: Y29C63
- Fosfato Monobásico de Potasio Cristal marca J.T. Baker Lotes: Y10C07, T23C16.

3.4-Equipos:

- Baño de ultrasonido marca Fisher Scientific modelo FS60
- Disolutor marca Vankel modelo VK7000
- Recirculador marca Vankel modelo VK750D
- Parrilla de calentamiento y agitación marca Thermo Scientific modelo n°984THCHSUSA

3.5-Instrumentos:

- Balanza Analítica marca Sartorius Analytic
- Espectrofotómetro marca Shimadzu modelo UV-1601
- Potenciómetro marca Thermo Scientific modelo Orion Star A211
- Micropipeta marca Eppendorf Research 100-1000µL modelo series 2100

- Micropipeta marca Eppendorf Research 0.5-5 mL modelo series 2100
- Termómetro marca 76mm de sumersión marca Brannan -10 °C / 60 °C
- Termómetro de Mercurio de precisión marca Brannan -1°C / 151°C
- Agitador Magnético
- Cronómetro marca Control Company

3.6-Sistema cromatográfico:

- Columna Zorbax Eclipse XDB-C18, con tamaño de partícula de 5µm, 4.6 x 250 mm
- Dispensador marca Brand de 25mL
- Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución, Shimadzu bomba LC-10AS
- inyector automático SIL-109
- Detector SPD-10^a UV/VIS
- Programa LC solution versión 2.1

3.7-Material:

- Pinzas de disección de acero inoxidable
- Filtros de teflón de 35 µm LOTE: 160915-315
- Nave para pesado de vidrio
- Cánulas de plástico
- Celdas de cuarzo, 1 cm de espesor Agilent Technologies 10 mm, 3500 µL
- Espátula de acero inoxidable
- Filtros de teflón, 35 µm, Full Flow
- Contenedor de cristal marca DURAN SCHOTT 1000 mL
- Gradilla de acero

- Jeringas de plástico graduadas en mL, capacidad de 10 mL BD
- Matraces volumétricos de 5 mL, 100 mL
- Matraz volumétrico de 10 mL PYREX ± 0.02 mL
- Matraz volumétrico de 50 mL PYREX ± 0.05 mL
- Matraz volumétrico de 200 mL
- Matraz volumétrico de 500 mL
- Matraz volumétrico de 1000 mL
- Matraz volumétrico de 6000 mL
- Membrana de Nylon, marca Millipore, tamaño de poro de 0.45 μm (Catalog No. 24745-NN)
- Piseta
- Probetas de vidrio de 10 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL y 1000 mL.
- Puntas para micropipeta de 100 μL y 5000 μL
- Tubos de ensayo de 13 x 100 mL
- Vaso de precipitados de 10 mL, 50 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL

3.8-Pruebas de control de calidad:

En la actualidad no existe una monografía para la evaluación de cápsulas de gelatina blanda en las farmacopeas más conocidas alrededor del mundo. Por tal motivo se utilizaron pruebas de análisis de calidad generales tomando como referencia las establecidas en la monografía de ibuprofeno en presentación de tabletas, que se encuentra en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)¹³, además de los métodos reportados en artículos que evalúan cápsulas de gelatina blanda.^{3,16}

Las pruebas realizadas fueron: Identidad, Peso Promedio, Valoración y Uniformidad de Contenido y se describen a continuación:

3.8.1-Identidad

El ensayo de identidad se llevó a cabo por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR), empleando el método establecido para la valoración de tabletas con contenido de ibuprofeno. (3.8.3)

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

3.8.2-Peso Promedio

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

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

3.8.3-Valoración

La valoración de cada producto en estudio se llevó a cabo empleando el método por CLAR, tal como se indica en la Monografía de tabletas de Ibuprofeno en la FEUM¹².

Fase Móvil: Solución de Ácido fosfórico: agua: metanol (3:247:750), filtrada y desgasificada con la ayuda de un baño de ultrasonido durante 30 min.

Condiciones del equipo:

Cromatógrafo de líquidos marca Shimadzu, equipado con:

Detector de luz UV-VIS a una longitud de onda de 264 nm; columna de 25 cm x 4.6 mm Zorbax Eclipse XDB-C18, 5 μ m; velocidad de flujo de 1.5 mL/min. Análisis con un volumen de inyección de 20 μ L y tiempo de corrida de 9.5 minutos.

Programa: LC Solution versión 2.1, detector (marca: shimadzu modelo: SPD-10AV);

Inyector (marca: shimadzu modelo: SIL-10); Bomba (marca shimadzu modelo: LC-10AT).

Preparación de referencia:

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

Preparación de la muestra:

Se obtuvo el peso promedio del contenido de 10 unidades de cada producto con 200 mg de ibuprofeno y se pesó la cantidad equivalente a 20 mg. La muestra fue transferida cuantitativamente a un matraz volumétrico de 10 mL con 2 mL de fase móvil, posteriormente se agitó hasta su disolución por aproximadamente 2 minutos, finalmente se llevó a volumen con fase móvil. La concentración final de la solución es de 2 mg/mL. Este procedimiento se realizó para cada uno de los productos.

Procedimiento:

Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (20 μ L) de la preparación de referencia para asegurar la adecuabilidad de sistema cromatográfico.

Posteriormente se inyectaron volúmenes iguales a 20 μ L de las preparaciones de los productos bajo estudio, inyectando un blanco entre el fármaco y los medicamentos bajo estudio como método de lavado de la columna. Se obtuvieron los cromatogramas, registrando los picos respuesta y los parámetros correspondientes.

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

$$CD\left(\frac{A_{muestra}}{A_{referencia}}\right)$$

En donde:

D es el Factor de dilución de la muestra.

C es la concentración de Ibuprofeno, en miligramos por mililitro, en la preparación de la muestra de referencia.

A muestra es el Área bajo el pico obtenido en la preparación de la muestra.

A referencia es el Área bajo el pico de la preparación de referencia.

3.8.4-Uniformidad de dosis

Conforme a la FEUM duodécima edición se evaluó la uniformidad de dosis por el método de variación de masa debido a que el ibuprofeno se encuentra solubilizado en un medio oleoso.

Método:

Se pesaron individualmente 10 unidades, numerando cada una de ellas para identificarlas al momento de determinar la masa de cada una.

Cada cápsula se abrió con un objeto punzo-cortante (navaja) para después vaciar el contenido en un vial.

Para eliminar los residuos del contenido de la cápsula, se lavó con metanol, se evaporó el disolvente utilizando una campaña de extracción por 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo se pesaron individualmente las cápsulas vacías y se calculó el contenido neto por diferencia de pesos.

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

$$AX_i = \frac{m_i A}{\bar{m}}$$

Donde:

Xi es el contenido estimado individual de las unidades de dosis.

A es el contenido de principio activo determinado en la valoración.

\bar{m} es la media de las masas individuales ($m_1, m_2, \dots m_n$)

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

Donde:

VA es el valor de aceptación

k es la constante de aceptabilidad (si n= 10, entonces k= 2.4)

s es la desviación estándar de la muestra

M es el valor de referencia (Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$, entonces $M = \bar{X}$. Si $\bar{X} < 98.5\%$, entonces $M = 98.5\%$. Si $\bar{X} > 101.5\%$, entonces $M = 101.5\%$)

\bar{X} es la media del contenido estimado individual de las unidades de dosis.

Criterio de Aceptación:

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

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

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

Las condiciones analíticas para la validación son las siguientes:

Tabla 5. Condiciones analíticas para la cuantificación de ibuprofeno disuelto	
Método	Espectofotométrico
Longitud de onda	230 nm
Celda	Cuarzo, 1 cm de espesor
Medio para la disolución	Solución amortiguadora de fosfatos pH= 7.2
Blanco de ajuste	Medio de disolución
Curva de calibración	4- 24 µg/mL

Se evaluó el cumplimiento de los siguientes parámetros:

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

3.9.1 Determinación de la absorbancia de las cápsulas vacías a 222 nm para la elección de la longitud de onda del estudio.

Se realizó una prueba de disolución para la cápsula de gelatina blanda sin contenido de cada producto, para determinar si los componentes de la cápsula no interfieren a la longitud de onda de máxima absorción 222nm.

Tabla 6. Condiciones de análisis para la prueba de disolución de las cápsulas de ibuprofeno	
Aparato	1 (canastillas)
Tiempo	45 minutos
Medio	Solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2
Velocidad de agitación	150 r.p.m
Longitud de onda	222 nm
Temperatura	37± 0.05 °C

Al término de los 45 minutos, se tomó una alícuota, la cual se diluyó en una proporción 1 mL/10 mL para asemejar la dilución empleada al momento de leer las alícuotas tomadas de la disolución y se determinó la absorbancia a 222 nm.

3.9.2-Validación del método analítico con el fármaco

Preparación de solución de referencia de Ibuprofeno a concentración de 100 µg/mL

Se pesó con exactitud el equivalente a 10 mg del estándar secundario de Ibuprofeno y se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL, se agregaron 3 mL de etanol, se agitó manualmente hasta disolver el sólido y se llevó a aforo con medio de disolución (solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2), posteriormente se agitó en baño de ultrasonido por aproximadamente 5 minutos.

Linealidad y precisión

A partir de una solución estándar de Ibuprofeno de 100 µg/mL, se preparó una curva de calibración por duplicado a las siguientes concentraciones: 4, 8, 12, 18, 24 µg/mL como se muestra en la tabla 7.

Para cada curva de calibración se determinó por mínimos cuadrados la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (r) y error relativo de la regresión (ERR).

Tabla 7. Preparación de la curva de calibración de ibuprofeno			
Solución número	Alícuota (µL) de solución 100 µg/mL	Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
1	400	10	4
2	800	10	8
3	1200	10	12
4	1800	10	18
5	2400	10	24

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

$$ERR = \frac{S_{X/Y}}{\bar{y}} * 100 \dots \dots \dots (\text{ecuación 4})$$

$$S_{X/Y} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - (m * \sum xy) - (b * \sum y)}{n-2}} \dots \dots \dots (\text{ecuación 5})$$

Donde:

ERR error relativo debido a la regresión

$S_{X/Y}$ Desviación estándar

$\sum xy$ la sumatoria de los valores de x multiplicados por y

$\sum y$ la sumatoria de los valores de y

m la pendiente

b la ordenada al origen

3.9.2.1-Precisión

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

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

3.9.2.2-Influencia del filtro

Para demostrar que el filtro no permite una adherencia significativa del fármaco, se preparó una solución 24 $\mu\text{g}/\text{mL}$, a partir de una solución estándar de Ibuprofeno (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) tomando una alícuota de 6000 μL y llevando a volumen con medio de disolución en un matraz de 50 mL.

Ya preparada la solución de 24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ se tomaron seis alícuotas de 5 mL depositándolas en tubos de vidrio borosilicato secos y limpios de 13x100mm. Las muestras se filtraron por medio de una jeringa adaptada a una cánula y un filtro de teflón de 35 μm . Este procedimiento se repitió cinco veces, considerando el número de tiempos de muestreo que se emplearían en los perfiles de disolución.

Se determinó la absorbancia promedio de la solución de seis muestras filtradas y de la solución sin filtrar mediante el análisis espectrofotométrico, empleando como blanco el medio de disolución.

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

3.9.3-Validación del método analítico con los medicamentos

Preparación de solución estándar de los productos (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

Se mezcló el contenido de no menos de 10 unidades de cada uno de los productos bajo estudio y se pesó el equivalente a 10 mg de Ibuprofeno en una nave de pesado, se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL con la ayuda de 3 mL de etanol y se llevó a volumen con medio de disolución.

3.9.3.1-Linealidad

Se prepararon de manera independiente 3 curvas de calibración a las siguientes concentraciones: 4, 8, 12, 18 y 24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a partir de una solución de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para cada producto, tal como se muestra en la tabla 7 y se realizó la lectura de absorbancia a la longitud de onda de 230 nm.

Para cada curva de calibración se calculó la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (r), el error relativo de la regresión (ERR) y el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos (%Diferencia).

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

3.9.3.2-Exactitud

Se determinó el porcentaje recuperado para cada una de las 3 curvas de calibración de cada producto, se calculó el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad como se muestra en la siguiente fórmula:

$$\%Desviado = \left| \frac{\text{Concentración nominal} - \text{Concentración intepolada}}{\text{Concentración nominal}} \right| * 100 \dots\dots (\text{ecuación 6})$$

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

3.9.3.3-Precisión

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

Para evaluar la reproducibilidad, se prepararon tres curvas en dos días y se analizaron espectrofotométricamente a una longitud de onda de 230nm utilizando como blanco, el medio de disolución. Para obtener el porcentaje de recobro en cada nivel de concentración los valores obtenidos se interpolaron con la ecuación de la gráfica de la curva de calibración con el producto correspondiente.

Con la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración recuperada} = \frac{(Ci * 100)}{Cr} \dots\dots\dots (\text{ecuación 7})$$

Donde:

Ci es la concentración interpolada.

Cr es la concetración real

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

3.9.3.4-Selectividad

Preparación de solución estándar de Ibuprofeno y de los productos bajo estudio (24 µg/mL)

A partir de la solución de referencia de Ibuprofeno o de la solución de cada uno de los productos conteniendo 100 µg/mL, se tomaron 2400 µL, transfiriendolos cuantitativamente a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

Procedimiento

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

Con los valores de absorbancia obtenidos a una longitud de onda de 230 nm se calculó el porcentaje de error mediante la siguiente fórmula:

$$\%Error = \left| \frac{Abs \text{ Producto de referencia} - Abs \text{ producto de prueba}}{Abs \text{ producto de referencia}} \right| * 100 \dots\dots (ecuación 8)$$

Criterio de Aceptación: Cualquier interferencia detectada a la longitud de onda de 230nm no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud (3.0%).

3.10-Prueba de ruptura de la capsula

Para la evaluación del tiempo de ruptura de la cápsula, se utilizó la prueba establecida para suplementos dietéticos de la USP 36 NF-31. Se sometieron 3 cápsulas de cada producto a prueba. Las condiciones fueron las siguientes:

Tabla 8. Condiciones para la prueba de ruptura de la cápsula de gelatina blanda	
Aparato	Aparato 2 (Paletas)
Velocidad	50 r.p.m
Medio	Agua; 500 mL
Tiempo	15 min
Procedimiento	Colocar 1 cápsula en cada uno de los vasos dejando que toque el fondo y comenzar con la rotación de las aspas e iniciar la medición del tiempo. Observar las capsulas y registrar el tiempo de ruptura de las cápsulas.
Tolerancia	Todas las cápsulas deben romperse en un tiempo menor a los 15 min. Si 1 o 2 se rompen en más de 15 min pero menos de 30 min repetir la ruptura con 6 unidades más.

3.11-Perfiles de disolución

Las condiciones para el perfil de disolución para Ibuprofeno en presentación de cápsulas de gelatina blanda, se describen en la tabla 7.

Tabla 9. Condiciones empleadas para llevar a cabo los perfiles de disolución de productos comerciales conteniendo 200 mg de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda.	
Aparato de disolución	Aparato I (Canastillas)
Velocidad de agitación	100 y 150 rpm
Medio de disolución	Solución amortiguadora de Fosfatos pH=7.2 ± 0.05
Volumen de medio de disolución	900 mL
Temperatura	37°C ± 0.5°C
Número de unidades de muestreo	12 unidades
Tiempos de muestreo	10, 15, 20, 30 y 45 min.
Volumen de muestreo	5 mL
Toma de muestra	Manual. Jeringa de 10 mL con cánula y filtro
Alícuota de la muestra	1 mL
Volumen para diluir	10 mL (exceptuando los tiempos 10 y 15 min, en los que la absorbancia se determinó de manera directa)
Reposición del medio de disolución	No

3.11.1-Preparación del medio de disolución

Solución de fosfato monobásico de potasio (KH₂PO₄) 0.2 M

Se pesó el equivalente a 27.2172 g de fosfato monobásico de potasio, se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 1000 mL, se agitó manualmente hasta disolverse en 250 mL de agua destilada y posteriormente se llevó a volumen con agua destilada.

Siguiendo la metodología anterior, se prepararon 500 mL de solución con 13.6086 g de fosfato monobásico de potasio.

Solución de hidróxido de sodio (NaOH) 0.2 M

Se pesó el equivalente a 8 g de hidróxido de sodio, se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 1000 mL, el sólido se disolvió en 250 mL de agua destilada y posteriormente se llevó a volumen con agua destilada.

Solución de hidróxido de potasio (KOH) 2 M

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

Solución de hidróxido de sodio (NaOH) 0.2 M

Se pesó el equivalente a 1.6 g de hidróxido de sodio, se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 200 mL, el sólido se disolvió en 100 mL de agua destilada y posteriormente se llevó a volumen con agua destilada.

Solución de Ácido Fosfórico (H₃PO₄) 2 M

Se colocaron 3 mL de agua destilada en un matraz volumétrico de 10 mL y se trasvaso 1 mL de ácido fosfórico, posteriormente se llevó a volumen con agua destilada.

Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2

En un matraz volumétrico de 6000 mL, se transfirieron los 1000 y 500 ml de la solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M y 1000 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 M con 50 mL, medidos con probeta graduada, de hidróxido de sodio 0.2M. Se ajustó el pH a 7.2 con solución 2M de hidróxido de potasio o ácido fosfórico cuando resultó necesario. Se llevó a volumen con agua destilada.

Nota. Se prepararon 6 L para cada perfil de 6 cápsulas de los productos, incluyendo la curva de calibración y la dilución de 10mL.

Procedimiento para realizar la disolución de las cápsulas de ibuprofeno

- 1) Preparar el volumen necesario de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, como se describe en el apartado **3.11.1**. Desgasificar el medio de disolución calentando a 45°C con agitación constante, filtrando al vacío a través de un filtro con porosidad de 0.45µm, agitando vigorosamente y continuar con la agitación hasta filtrar todo el medio.
- 2) Encender el disolutor y fijar el baño de agua a una temperatura de 37°C ± 5°C, al menos 30 minutos antes de iniciar la prueba.
- 3) Colocar los vástagos con la canastilla correspondiente y bajar el cabezal para ajustar la altura de cada uno de ellos, posteriormente colocar el calibrador de altura de 2.5 cm con respecto al fondo del vaso.
- 4) Cuando el medio de disolución se encuentre a temperatura ambiente, con una probeta graduada de 1000 mL medir el volumen de medio de disolución necesario (900mL) y transferir cuidadosamente a cada uno de los vasos, evitando así la

formación de burbujas. Colocar los vasos en su posición correspondiente en el disolutor, fijar con sujetadores y colocar las tapas.

5) Esperar a que cada uno de los vasos llegue a una temperatura homogénea dentro del intervalo de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y cuidar que permanezca así durante la prueba de disolución.

6) Preparar los sistemas de toma de muestras utilizando una jeringa adaptada con una cánula y un filtro de teflón, identificándolos para cada uno de los vasos.

7) Sin modificar la altura pre-establecida de cada vástago retirar cada canastilla para depositar en cada una, una cápsula de gelatina blanda y colocarlas de vuelta a los vástagos conservando su orden.

8) Establecer la velocidad de agitación a realizar y guardarla en la memoria del equipo, se verificó la velocidad de agitación para el primer perfil y los perfiles subsecuentes midiendo con una marca la cantidad de vueltas que se obtenían en un minuto contrastando con las programadas.

9) Bajar el cabezal al límite de la canastilla con el medio y presionar el inicio de la agitación, continuar con el descenso hasta el límite y en cuanto la canastilla toque el medio de disolución tomar el tiempo de inicio de la prueba con un cronómetro.

10) Encender el espectrofotómetro con al menos 30 min de antelación.

11) Tomar alícuotas de 5 mL en los tiempos de muestreo establecidos y colocarlos en tubos de vidrio borosilicato de 13 mm x 100 mm. Se enjuaga el sistema a (excepción del primer tiempo) tomando una alícuota 1 minuto antes del tiempo de muestreo, regresando la alícuota tomada al vaso del disolutor.

12) Medir las muestras de los primeros tiempos directamente y determinar su absorbancia, si están dentro del intervalo de la curva de calibración se utilizará el valor, de no ser así se realizará una dilución de acuerdo al intervalo de la curva de calibración .5mL/10 mL o 1mL/10 mL y se continuará con la última dilución en las muestras posteriores.

13) Obtener la lectura de absorbancia de las muestras a 230nm, utilizando como blanco el medio de disolución.

14) Preparar una curva de calibración con la sustancia de referencia como se indica en el apartado 3.9.2 en la cual se extrapolan los valores de absorbancia obtenidos para determinar la concentración de Ibuprofeno de la muestra.

15) Realizar los cálculos correspondientes para obtener los perfiles de disolución con un total de 12 unidades de dosificación, calculando el porcentaje disuelto considerando las diluciones realizadas y el volumen de medio de disolución para cada tiempo.

3.11.2-Cálculos

- Concentración de Ibuprofeno a cada tiempo de muestreo:

$$X_i = \frac{(Y_i - b)}{m} \dots \dots \dots \text{(ecuación 9)}$$

Donde:

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

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

b = ordenada al origen de la curva de calibración

m = pendiente de la curva de calibración

- Porcentaje disuelto de Ibuprofeno

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

$$E_i = (X_i)(FD)(v) \dots \dots \dots \text{(ecuación 10)}$$

Donde:

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

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

FD = factor de dilución de la muestra

v = volumen de alícuota tomada (mL)

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

$$D_i = (X_i)(FD)(V_i) + \sum_{i=0}^{n-1} E_i \dots \dots \dots \text{(ecuación 11)}$$

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

Donde:

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

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

V_o = volumen inicial del medio de disolución (mL)

N = número de muestreo (extracción)

v = volumen de alícuota tomada (mL)

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

$$D = \frac{D_i}{Dosis} * 100 \dots\dots\dots(\text{ecuación 12})$$

Donde:

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

Dosis= miligramos de principio activo indicados en el marbete (200 mg)

Criterios para determinar el factor de similitud

Si el porcentaje disuelto es mayor al 85% en 15 min o menos, el producto se considera de muy rápida disolución y no es necesario calcular el factor de similitud (*f*₂).

Si el porcentaje disuelto es menor al 85% a los 15 minutos, se calcula la *f*₂ empleando la ecuación 3 .

Criterio de aceptación:

Si el valor de *f*₂ está entre 50 y 100 el perfil de disolución del producto de prueba es similar del producto de referencia.

Capítulo IV. Resultados y discusión

4.1 Pruebas de Control de Calidad.

Los resultados de identidad, peso promedio, valoración y uniformidad de dosis para los productos en estudio se resumen en la tabla 10. Los resultados individuales se presentan en el Apéndice 1.

En el ensayo de identidad se mostró que los tiempos de retención obtenidos para los tres productos, corresponden al obtenido para la solución estándar de Ibuprofeno.

El peso promedio del producto de referencia y del producto A, cumplen con el criterio de aceptación, denotando que no existe una variación superior al 3% en el peso de las cápsulas del lote estudiado; no siendo el caso del producto B donde la variación supera el límite del criterio de aceptación.

Lo que sucede con el producto B hace pensar que el medicamento puede presentar problemas de liberación, pues al haber variaciones en los pesos, no se puede asegurar que liberen al ibuprofeno en tiempos iguales; en la figura 3 se observa una cápsula de este producto con un defecto en la terminación que directamente está relacionado con un peso mayor (se encontraron residuos de una cápsula en el terminado de otra).

Dado que no existen criterios de aceptación para la valoración de la cápsula de gelatina blanda conteniendo ibuprofeno, se comparó con los criterios de aceptación de medicamentos en cápsulas de gelatina blanda, reportados la FEUM, que fueron los siguientes: Benzonatato, Calcitriol, metoxipsoraleno y Ácido Valproico, en los que se reporta que el criterio de aceptación es de 90-110%. Se observa entonces que los tres productos cumplen con el criterio establecido para cápsulas de gelatina blanda.



Figura 3. Cápsula de Producto B la cual tiene restos de una cápsula unida.

Los resultados de uniformidad de dosis, determinados por el método de variación de masa, demostraron que la variación de masa individual que existe entre cada una de las 10 cápsulas evaluadas por producto, cumplen con la especificación siendo menores a el valor de aceptación de 15.

De acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013 se establece que, para llevar a cabo estudios de perfiles de disolución, el porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopéicos establecidos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia. Los resultados del presente estudio indican que se cumple con este criterio.

Tabla 10. Resultados de Pruebas de Control de Calidad para los productos en estudio

Parámetro	Criterio de aceptación	Producto de referencia	Producto A	Producto B
Peso promedio	CV ≤ 3.0%	1.0	1.8	3.6
Identidad	$t_{retención\ std.}=6.948$	6.938	6.937	6.970
Valoración	Contenido de ibuprofeno 90-110%	93.54	93.12	94.24
Uniformidad de dosis	Contenido individual de ibuprofeno	94.00	93.28	94.70
		93.39	91.34	94.10
		93.27	95.14	93.97
		93.49	93.54	94.20
		93.56	92.54	94.26
		95.17	92.86	95.89
		92.32	93.39	93.01
		91.87	89.62	92.56
		93.86	94.32	94.57
		94.43	95.14	94.57
		93.12	95.15	
	CV ≤ 3.0%	1.02	1.82	1.02
	Promedio	93.54	93.12	94.24
	Valor de aceptación ≤ 15	7.25	9.44	6.60

4.2- Validación del método analítico con el fármaco

4.2.1 Determinación de la absorbancia de las cápsulas a 222 nm para la elección de la longitud del estudio

En la tabla 11 se presentan los resultados de absorbancia de la cápsula vacía representativa de los 45 minutos de muestreo. En ella se puede observar que la absorbancia a 222 nm fue significativa, lo cual indica que esta longitud de onda no es la adecuada para la cuantificación de ibuprofeno en el estudio de perfil de disolución por espectrofotometría. Por lo anterior, se seleccionó la longitud de onda a 230 nm, en la cual la interferencia fue muy pequeña y permite cuantificar al ibuprofeno.

Producto	Referencia	Producto A	Producto B
Absorbancia (dilución 1 mL/10 mL)	0.152	0.131	0.122

4.2.2 Validación del método analítico con el fármaco

En la tabla 12 se muestran los resultados promedio obtenidos de la validación. En ella se puede apreciar que el método cumple con los criterios linealidad del sistema, precisión, influencia del filtro y estabilidad; establecidos en la normatividad vigente.

Parámetro		Criterio de aceptación	Resultado	Dictamen
Linealidad del fármaco	Coeficiente de correlación de dos curvas	$r \leq 0.99$	0.9999 0.9999	Cumple
	Error debido a la regresión	$ERR \leq 2.0\%$	0.051 0.130	Cumple
Precisión con el fármaco	Factor respuesta	$CV \leq 2.0\%$	2.016 1.895	Cumple
Influencia del filtro	Concentración de ibuprofeno	Ibuprofeno retenido $\leq 2.0\%$	1.75	Cumple
Estabilidad	Porcentaje de recuperación (evaluado a las 30 min, 60min y 120 min T _{Amb})	% de diferencia $\leq 3.0\%$	1.22 1.42 2.81	Cumple

4.3.-Validación del método analítico con los medicamentos bajo estudio

4.3.1 Linealidad y precisión

En las tablas 13,14 y 15 se muestran los resultados de la validación con cada uno de los medicamentos.

La linealidad se demostró con los valores de coeficientes de correlación que fueron mayores a 0.99 y un ERR menor al 3.0% para cada uno de los productos.

Para la precisión, se evaluó la correspondencia de los datos experimentales obtenidos por un mismo analista en el mismo día y dos días distintos.

Se demostró la precisión intra-ensayo al corroborar que el coeficiente de variación en cada nivel de concentración de las tres curvas elaboradas en un mismo día, es menor al 3.0%.

Para evaluar la precisión inter-ensayo se determinó el coeficiente de variación global, obteniendo los porcentajes de concentración en cada uno de los cinco niveles de concentración, el cual debe ser menor al 3.0%.

Para la evaluación de la exactitud, se determinó la concentración extrapolada con la absorbancia obtenida en el espectrofotómetro, la desviación del valor obtenido experimentalmente con respecto al valor esperado no varía es más del 3.0%, desmostrando así que el método es exacto en el intervalo de concentración que se seleccionó.

Dado que el método analítico, tanto para el fármaco como para los medicamentos sometidos a este estudio, cumple con los parámetros establecidos por la normatividad vigente. Se demuestra que es un método adecuado para llevar a cabo el estudio de disolución.

Tabla 13. Resultados de validación del método analítico para el producto de Referencia					
Parámetro		Criterio de aceptación	Resultados medicamento de referencia		Dictamen
			Día 1	Día 2	
Linealidad del medicamento	Coeficiente de correlación	$r > 0.99$	0.9999	0.9999	Cumple
			0.9999	0.9999	
			0.9998	0.9999	
	Error debido a la regresión	$ERR \leq 3.0\%$	0.3701 0.1424 0.4602	1.2619 1.2671 1.2658	Cumple
Precisión con el medicamento	Repetibilidad	$CV \leq 3.0\%$	1.7441	0.3005	Por cada nivel de concentración, cumple
			0.8407	0.4353	
			0.1997	0.3982	
			0.3174	0.2853	
			0.1749	0.0911	
Precisión con el medicamento	Reproducibilidad (correspondientes a seis curvas de dos días)	$CV \leq 3.0\%$	1.2308		Cumple
			1.0279		
			0.4073		
			0.3507		
			0.1734		
Exactitud (Promedio del porcentaje de recuperación)		% De diferencia $\leq 3.0\%$	2.0763	1.1375	Cumple
			-1.6550	-0.1194	
			0.1231	-0.4138	
			0.2593	-0.1493	
			-0.0504	0.1691	

Tabla 14. Resultados de validación del método analítico para el producto A					
Parámetro		Criterio de aceptación	Resultados medicamento de referencia		Dictamen
Linealidad del medicamento	Coeficiente de correlación	$r > 0.99$	Día 1	Día 2	Cumple
			0.9999	0.9999	
			0.9999	0.9998	
	Error debido a la regresión	$ERR \leq 3.0\%$	1.2582	1.2537	Cumple
1.2539			1.3298		
1.2657			1.2591		
Precisión con el medicamento	Repetibilidad	$CV \leq 3.0\%$	1.3855	1.2338	Por cada nivel de concentración, cumple
			0.0975	0.9502	
			0.7110	0.1301	
			0.1742	0.4141	
			0.1793	0.2070	
	Reproducibilidad (correspondientes a seis curvas de dos días)	$CV \leq 3.0\%$	1.1744		Cumple
0.6086					
Exactitud (Promedio del porcentaje de recuperación)	% De diferencia $\leq 3.0\%$		1.0976	1.1839	Cumple
			-1.1860	-1.3166	
			0.4363	0.2430	
			0.0109	0.3594	
			-0.0139	-0.1495	

Tabla 15. Resultados de validación del método analítico para el producto B					
Parámetro		Criterio de aceptación	Resultados medicamento de referencia		Dictamen
Linealidad del medicamento	Coeficiente de correlación	$r > 0.99$	Día 1	Día 2	Cumple
			0.9999	0.9998	
			0.9999	0.9999	
	Error debido a la regresión	$ERR \leq 3.0\%$	0.2982	0.4710	Cumple
			0.1173	0.2997	
			0.2867	0.2998	
Precisión con el medicamento	Repetibilidad	$CV \leq 3.0\%$	1.1098	1.2517	Por cada nivel de concentración, cumple
			0.3545	0.0262	
			0.2092	0.9854	
			0.3267	0.9123	
			0.1871	0.3619	
	Reproducibilidad (correspondientes a seis curvas de dos días)	$CV \leq 3.0\%$	1.1086		Cumple
			0.2349		
			0.7357		
			0.6374		
			0.2585		
Exactitud (Promedio del porcentaje de recuperación)		$\% \text{ De diferencia} \leq 3.0\%$	1.4515	0.8559	Cumple
			-0.6591	-0.7850	
			-0.4579	0.2208	
			0.3165	0.0020	
			-0.0307	0.0071	

4.3.2 Selectividad

En la tabla 16 se presentan los resultados de la selectividad del método espectrofotométrico a 230 nm de los tres productos bajo estudio. Se puede observar que a esta longitud de onda, no se presentó interferencia en la absorbancia del ibuprofeno. Los espectros de absorción se presentan en el Apéndice 4

Parámetro	Criterio de aceptación	Producto	Resultado	Dictamen
Selectividad	% Error $\leq 3.0\%$	Producto de referencia	1.025	Cumple
		Producto A	1.027	Cumple
		Producto B	1.163	Cumple

4.4-Prueba de ruptura de la cápsula

Los resultados de esta prueba se presentan en la tabla 17 y las condiciones de análisis se muestran en el apartado 3.10. En ella se observa aún cuando existen diferencias en cuanto al tiempo de ruptura, todos cumplen con el criterio establecido.

En el caso del producto A se encontró que la ruptura tiene un tiempo aproximado de 7 min. En el caso de la prueba de perfil de disolución, el primer tiempo de muestreo fue a los 10 min, tiempo en el cual la variabilidad fue mayor.

Para el producto B se encontró que el tiempo de ruptura fue de 15 minutos aproximadamente. Al relacionar los resultados con la disolución, se encontró que la variabilidad del porcentaje disuelto a los 10 y 15 minutos fue alta.

En el caso del producto de referencia, el tiempo de ruptura fue de 5 minutos. Considerando que el primer tiempo de muestreo en disolución fue a los 10 minutos, la rápida ruptura de la cápsula permitió que el coeficiente de variación fuera menor.

Productos	Referencia			Producto A			Producto B		
N° de muestra	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Tiempos (min)	04:52	04:48	04:43	07:07	07:20	07:17	14:52	14:58	15:25
Peso promedio de la cápsula (g)	0.2444			0.1720			0.3133		

4.5 -Perfiles de disolución

Para determinar si el ibuprofeno se encontraba en condiciones sink en el medio de disolución, se revisó el valor de solubilidad reportado en la literatura, el cual es de 4.52 mg/mL⁵. Dado que el volumen utilizado para la prueba de disolución fue de 900 mL, se asegura que la dosis se solubilizará por completo permaneciendo muy por debajo del punto de saturación. Debido a que el ibuprofeno es un ácido débil con pKa = 4.5, al estar en contacto con el medio a pH = 7.2, se encontrará en su forma ionizada favoreciendo de esta manera su disolución.

Los perfiles de disolución se llevaron a cabo de acuerdo a las condiciones descritas en el apartado 3.11:

- a) De acuerdo a lo recomendado por la FDA, la cual sugiere que el estudio se realice en 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 50 mM, utilizando el aparato 1 (canastillas) a una velocidad de agitación de 150 r.p.m.
- b) Utilizando las mismas condiciones de equipo y aparato y modificando la velocidad de agitación a 100 rpm

En la tabla 18 se presentan los resultados disolución de los tres productos bajo estudio utilizando la primer condición de 150 r.p.m.; mientras que en la tabla 19 se presentan los resultados, 100 r.p.m. La representación gráfica de los resultados se muestra en las figuras 4 y 5, mientras que la figura 6 se muestran los resultados obtenidos con ambas velocidades de agitación.

En el apéndice 5 se muestran los resultados individuales de los perfiles de disolución para ambas velocidades de agitación evaluadas.

Tabla 18. Valores promedio de porcentaje disuelto de los productos conteniendo Ibuprofeno 200mg empleando 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH= 7.2 50 mM y una velocidad de agitación de 150 r.p.m.

Tiempo(min)	Producto de referencia		Producto A		Producto B	
	Promedio del % disuelto	% CV	Promedio del % disuelto	% CV	Promedio del % disuelto	% CV
10	104.54	5.31	67.04	36.61	4.91	33.87
15	106.59	1.15	86.07	12.40	48.41	46.28
20	107.63	1.55	96.28	3.49	93.39	10.74
30	107.65	2.38	99.57	2.76	106.62	3.40
45	107.10	1.13	101.14	2.83	107.14	3.30
Cálculo de f₂			No aplica cálculo de f ₂		No aplica cálculo de f ₂	

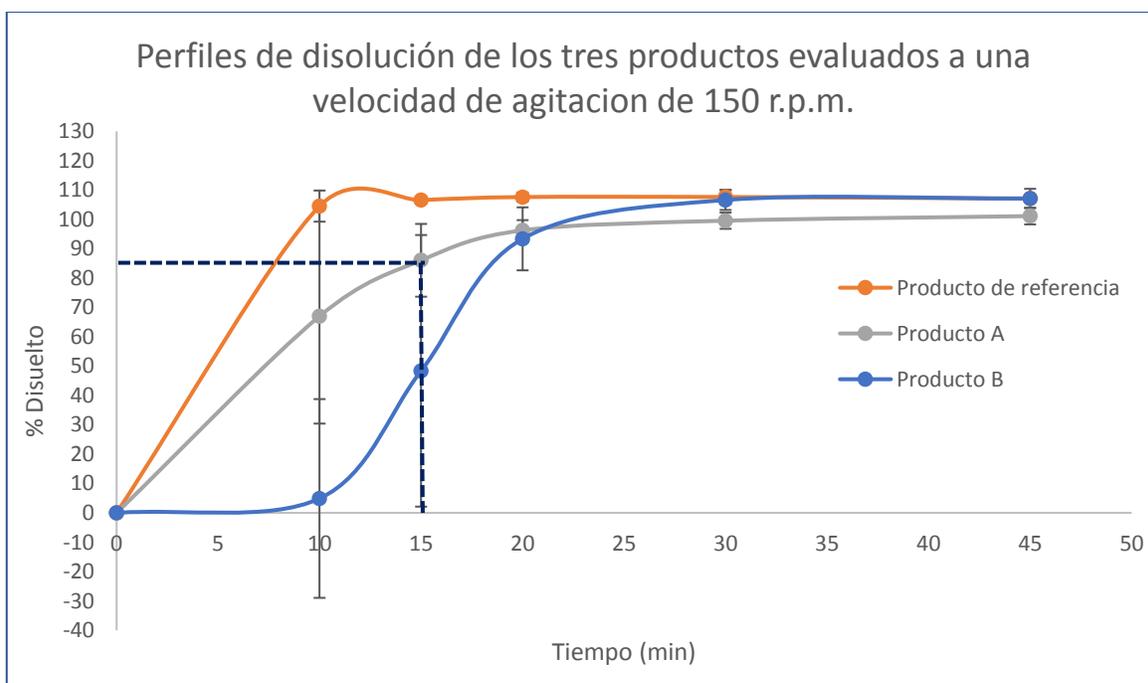


Figura 4. Perfiles de disolución de los bajo estudio a una velocidad de agitación de 150 r.p.m.

Tabla 19. Valores promedio de porcentaje disuelto de los productos conteniendo Ibuprofeno 200mg empleando 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH= 7.2 y una velocidad de agitación de 100 r.p.m.

Tiempo(min)	Producto de referencia		Producto A		Producto B	
	Promedio del % disuelto	% CV	Promedio del % disuelto	% CV	Promedio del % disuelto	% CV
10	86.15	15.48	14.94	44.05	6.86	37.57
15	103.57	2.65	45.27	25.21	23.66	93.17
20	105.73	2.22	82.53	9.94	69.61	32.26
30	106.72	2.29	96.91	2.83	99.47	5.74
45	106.64	1.85	101.39	1.37	105.36	4.49
Cálculo de f₂			No aplica cálculo de f ₂		No aplica cálculo de f ₂	

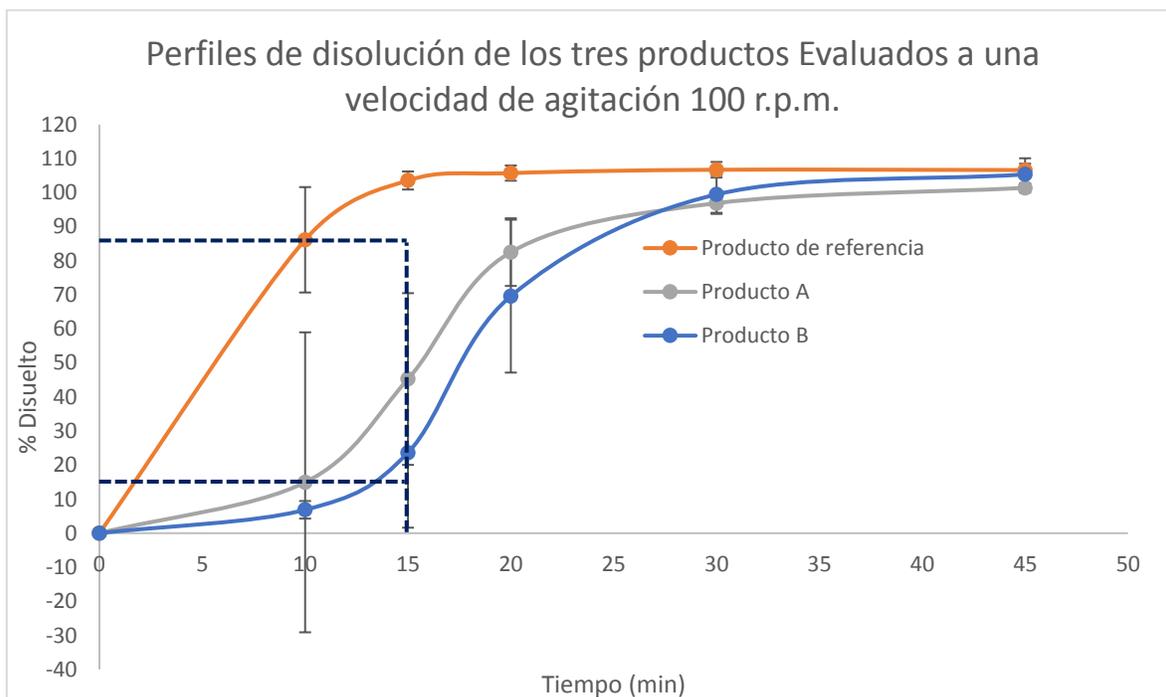


Figura 5. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio a una velocidad de agitación de 100 r.p.m.

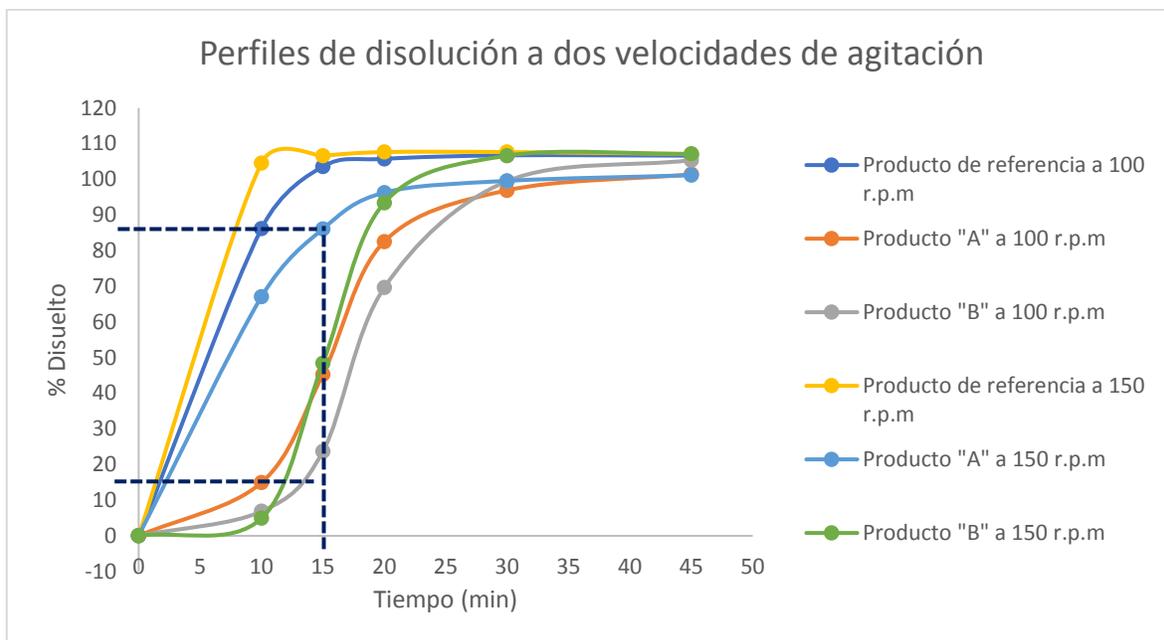


Figura 6. Perfiles de disolución a las dos velocidades de agitación utilizadas.

Al analizar los resultados de los perfiles de disolución a una velocidad de agitación de 150 r.p.m (tabla 18); se observa que tanto el producto de referencia como el producto A, presentan una disolución mayor al 85% a los 15 min, clasificándolos como de muy rápida disolución por lo que no fue necesario emplear la fórmula de f_2 , mientras que el producto B se comporta como un medicamento de rápida disolución. Las diferencias en el comportamiento de la disolución del producto B podría deberse a las diferencias en los componentes de la cubierta pues aunque se trata de cubiertas de cápsula blanda las proporciones y tipos de excipientes, como lo es el plastificante puede variar. (Panduranga¹⁶)

Los resultados obtenidos a 100 rpm muestran que el producto de referencia se sigue comportando como de muy rápida disolución, sin embargo, bajo estas condiciones, el productos A y B se comportaron como productos de rápida disolución. En ambas velocidades de agitación, los coeficientes de variación de los productos A y B sobrepasan el criterio de aceptación del 20% en los primeros tiempos de muestreo, siendo los coeficientes de variación mayores a 100 r.p.m. Ello puede deberse a que al aumentar la velocidad de agitación, el producto entrará en contacto más rápido con el medio de disolución, lo que posibilita una mayor dispersión en un menor periodo de tiempo.

Con el fin de determinar si existían diferencias significativas entre los productos, se llevaron a cabo el análisis de varianza a los 10 y 15 minutos. Los resultados de ANOVA a 150 r.p.m. , se presentan en la tabla 20. Se observa a los tiempos analizados existen diferencias significativas entre el producto de referencia y los productos A y B como entre los productos bajo estudio, A y B. Los resultados de ANOVA al emplear 100 rpm, se presentan en la tabla 21. Se encontró con esta velocidad de agitación, también existen diferencias significativas entre todos los productos evaluados, lo cual indica que los productos no son similares entre ellos.

Tabla 20. ANOVA a cada tiempo de muestreo para los productos evaluados a 150 r.p.m.		
Producto de referencia vs producto A		
Tiempo (min)	Valor de F	Valor de P
10	26.6537	3.55E-05
15	43.7596	1.18E-06
Producto de referencia vs producto B		
10	3746.178	4.53E-26
15	80.66608	8.20E-09
Producto A vs Producto B		
10	76.76493	1.26E-08
15	27.6264	2.84E-05

Tabla 21. ANOVA a cada tiempo de muestreo para los productos evaluados a 100 r.p.m.		
Producto de referencia vs producto A		
Tiempo (min)	Valor de F	Valor de P
10	275.313	6.34E-14
15	295.9597	3.02E-14
Producto de referencia vs producto B		
10	409.1396	1.05E-15
15	155.252	1.92E-11
Producto A vs Producto B		
10	15.68064	0.000665
15	9.090733	0.006368

En la Figura 6 se presenta un resumen de los perfiles de disolución en ambas velocidades estudiadas, donde, se pueden apreciar que la disolución es mayor al emplear la velocidad de agitación de 150 rpm.

Los resultados del presente trabajo muestran que ambas condiciones de agitación, son capaces de discriminar entre productos conteniendo 200mg de ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda, sin embargo, la velocidad de agitación

de 150 rpm propuesta por la FDA, permite discriminar entre los productos obteniendo una menor variación en los resultados.

Dichas condiciones han sido utilizadas en Estados Unidos de Norteamérica para la aprobación un producto genérico en la misma presentación farmacéutica ¹⁵.

De acuerdo a lo reportado en ensayos clínicos publicados en la página de la COFEPRIS^{17,24}, el producto de referencia y el producto A son intercambiables mediante un estudio de bioequivalencia realizado en el 2014; lo cual concuerda con los resultados obtenidos al emplear la velocidad de agitación de 150 rpm. Para el caso del producto B no se encontró reporte de un estudio a dosis de 200mg, sin embargo existe un reporte de bioequivalencia con una dosis de 600 mg indicando que es intercambiable con el producto Actron el cual es el medicamento de referencia a esa dosis. Dado que el estudio se llevó a cabo en el año 2014, existen varias opciones: a) que el estudio in vitro no se correlacione con el estudio estudio in-vivo o bien que se hayan hecho cambios en la formulación dando lugar a liberación distinta del principio activo. Y dado que no existe prueba oficial de disolución para esta forma farmacéutica al no ser parte de las pruebas de control de calidad, no se detectaron las diferencias.

Capítulo V. Conclusiones

- El método desarrollado para la cuantificación de ibuprofeno en los estudios de perfiles de disolución fue lineal, preciso, exacto, selectivo, cumpliendo con los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-2013.
- Al emplear la velocidad de agitación de 100 r.p.m. la liberación del ibuprofeno fue lenta y los valores de coeficiente de variación fueron altos. Así mismo se encontraron grandes diferencias en los perfiles de disolución promedio de los productos bajo estudio.
- Al emplear la velocidad de agitación de 150 r.p.m. (parámetro establecido por la FDA), la liberación del ibuprofeno fue más rápida y los valores de coeficientes de variación fueron menores.
- Dado que el producto B presentó una velocidad de disolución más lenta tanto a 100 r.p.m. como a 150 r.p.m. podría ser posible que el producto presente una velocidad de absorción más lenta. Sería conveniente llevar a cabo un estudio de biodisponibilidad para determinar si existe una correlación entre los valores de disolución y los resultados in-vivo.
- Un factor crítico para la obtención de los perfiles de disolución es la ruptura de la cápsula, que está relacionado con la cantidad de excipientes que la conforman.
- El análisis de variación muestra que los productos estudiados no son similares entre ellos al existir diferencias significativas entre los productos a las dos velocidades de agitación evaluadas.

Capítulo VI. Bibliografía

- 1) Mervyn Busson, *Update on Ibuprofen: Review*, *Journal of International Medical Research*, 1986; 14 (8), pp. 53-62.
- 2) Michal Douša, Zentiva, *Esterification of Ibuprofen in Soft Gelatin Capsules Formulations—Identification, Synthesis and Liquid Chromatography Separation of the Degradation Products*. A Sanofi Company, *Journal of Chromatographic Science*, 2017,(55 (8) , pp. 790–797.
- 3) A. Lodha, A. Patel, J. Chaudhuri, P. Jadia, T. Joshi, J. Dalal Gujarat, *Formulation and evaluation of transparent ibuprofen soft gelatin capsule Liqui Pharmacaps, Waghodia, Baroda, Gujarat, India*. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012; 4(1) pp. 662-666.
- 4) Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research/biopharmaceutics-classification-system-bcs-guidance> [Visitado 17 Mayo 2019]
- 5) Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, Midha KK, Oeser H, Shah VP, et al. *Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen*. *J Pharm Sci*. 2005; 94(10) pp: 2121–2131.
- 6) Ibuprofen | C13H18O2 - PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ibuprofen#section=Physical> [Visitado 22 Abr. 2017].
- 7) Jayanti Nerurkar and J. W. Beach, M. O. Park, H. W., *Solubility of (±)-Ibuprofen and S (+)-Ibuprofen in the Presence of Cosolvents and Cyclodextrins*, *Pharmaceutical Development and Technology*.2005; 10, pp. 413–42.
- 8) Rampurna Prasad Gullapalli; *Soft Gelatin Capsules (Softgels)*, *Elan Pharmaceuticals* ,2010; 99, pp. 4107-4137.
- 9) Gurava reddy R et al; *Soft Gelatin Capsules-Present and Future Prospective as a Pharmaceutical Dosage Forms -A Review*, *Institution of Science & Technology-College of Pharmacy* , 2013, vol.1; pp. 20-29
- 10) Vila Jato José Luis, *Tecnología Farmacéutica volumen II: Formas farmacéuticas*.Editorial: Sintesis S.A., 2001, 1ª edición, pp. 56-67
- 11) S. Singh, *Alteration in Dissolution Characteristic of Gelatin Containing Formulations: A Review of the Problem, Test Methods, and Solutions*, *Pharmaceutical Technology*. 2002; 26 (4) : pp.36–58.

- 12)** *Listado de Medicamentos de Referencia COFEPRIS 2019/01, ibuprofeno, n°918, cápsula (gelatina blanda).*
- 13)** *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 12^{VA} Edición, 2018. Pp. 313-325; 1106-1108; 1959, 1960; 2397, 2398.*
- 14)** *Dissolution Methods, FDA. Visitado Abril 2019 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>*
- 15)** *Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. NDA 79-205 approval letter, junio, 2009. Consultado en abril, 2018*
- 16)** *K. R. Panduranga, D.J. Kalavathy, G. Y. Narmada. Formulation and evaluation of softgel for delivery of compounds with poor oral bioavailability. International Journal of Pharmaceutical Research and Development. 2012; 4 (8): 44-53.*
- 17)** *COFEPRIS, Consulta de ensayos clínicos registrados. Número de protocolo: B3491014. Estudio de fase 4, en dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado, de dos vías en voluntarios masculinos y femeninos adultos sanos bajo condiciones de ayuno, para determinar la bioequivalencia de Advil® (Ibuprofeno) cápsulas de 200 miligramos (mg) versus Eufenil® (Ibuprofeno) cápsulas de 200 mg.*
- 18)** *Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1997. www.fda.gov/media/70936/download consultado mayo 2019*
- 19)** *2004. USP 36—NF 31. The United States Pharmacopeia— The National Formulary, Rockville MD 2085: The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 31 pp. 333-347.*
- 20)** *Rabia Bushra, Nousheen Aslan, An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen, Oman Medical Journal, 2010. Pp. 153-161.*
- 21)** *Jianzhuo Wang and Douglas R. Flanagan, Fundamentals of Dissolution, chapter 13, Dissolution Testing of Solid Products, Academic Press, 2009; pp. 310-318*
- 22)** *Paulo Costa, Jose´ Manuel Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, European Journal of Pharmaceutical Sciences 2001; 13, pp. 123–133.*
- 23)** *Vinod P. Shad, Yi Tsong, Pradeep Sathe, Jen-Pei Liu, In Vitro Dissolution Profile Comparison-Statics and Analysis of the Similarity Factor f_2 , Pharmaceuticals Research 1998 ; 15, Pp. 889-896.*
- 24)** *COFEPRIS, Consulta de ensayos clínicos registrados. Número de protocolo: IICO-IBU-06. Estudio de bioequivalencia de Ibuprofeno, (Gelpharma) (Ibuprofeno,*

cápsulas de gelatina blanda, 600 mg) versus Actron® (Ibuprofeno, cápsulas de gelatina blanda, 600 mg).

25) Gullapalli, Review Soft Gelatin Capsules (Softgels), Journal of pharmaceutical sciences, 2010; 99 (10) : 4107-4147.

APENDICES

Apéndice 1. Pruebas de control de calidad

Resultados de peso promedio de 10 cápsulas con contenido de ibuprofeno 200mg de gelatina blanda			
N° de la cápsula	Peso de la capsula con contenido en (g)		
	Producto de referencia	Producto A	Producto B
11	0.7512	0.6185	0.7236
2	0.7464	0.6056	0.6719
3	0.7454	0.6308	0.7152
4	0.7472	0.6202	0.6925
5	0.7477	0.6136	0.7035
6	0.7606	0.6157	0.6880
7	0.7378	0.6192	0.6694
8	0.7342	0.5942	0.7397
9	0.7501	0.6254	0.7399
10	0.7547	0.6308	0.7094
Promedio	0.7475	0.6174	0.7053
Desviación estándar	0.0076	0.0112	0.0252
CV	1.0174	1.8151	3.5684

Resultados del peso de la cápsula de gelatina blanda sin contenido de ibuprofeno 200mg			
N° de la cápsula	Peso de la capsula sin contenido en (g)		
	Producto de referencia	Producto A	Producto B
1	0.2452	0.1798	0.3201
2	0.2418	0.1585	0.2999
3	0.2434	0.1828	0.3221
4	0.2522	0.1820	0.3187
5	0.2418	0.1701	0.3191
6	0.2546	0.1682	0.2949
7	0.2353	0.1729	0.3149
8	0.2405	0.1488	0.3357
9	0.2427	0.1758	0.3237
10	0.2460	0.1812	0.2839
Promedio	0.2444	0.1720	0.3133
Desviación estándar	0.0056	0.0111	0.0156
CV	2.2968	6.4735	4.9692

Resultados de peso del contenido de la cápsula de gelatina blanda 200 mg			
N° de la cápsula	Peso del contenido en (g)		
	Producto de referencia	Producto A	Producto B
1	0.506	0.4387	0.4035
2	0.5046	0.4471	0.3720
3	0.502	0.448	0.3931
4	0.495	0.4382	0.3738
5	0.5059	0.4435	0.3844
6	0.506	0.4475	0.3931
7	0.5025	0.4463	0.3545
8	0.4937	0.4454	0.4040
9	0.5074	0.4496	0.4162
10	0.5087	0.4496	0.4255
Promedio	0.5032	0.4454	0.3920
Desviación estándar	0.0041	0.0051	0.0216
CV	0.9181	1.0095	5.4987

- **Resultados de valoración del fármaco y los medicamentos**

Resultados de valoración de los productos sometidos al estudio.									
Producto	Producto de referencia			Producto "A"			Producto "B"		
T retención promedio (min)	6.938			6.935			6.970		
Concentración del std. (mg/mL)	Vial 1			Vial 2					
	2.01			1.98					
Peso promedio (g)	0.4454			0.5032			.3920		
Peso de la muestra (mg)	43.5	43.8	43.6	50.4	50.3	50.5	39.3	39.3	39.3
FD	10			10			10		
Área de la muestra promedio	1894231			1904726			1918017		
Área del estándar promedio	2040407.5								
% valorado promedio	93.54			93.12			94.24		

- **Uniformidad de dosis**

Resultados de uniformidad de dosis por variación de masa			
N° de cápsula	Contenido estimado de ibuprofeno en cada cápsula (%)		
	Producto de referencia	Producto "A"	Producto "B"
1	94.00	93.28	94.70
2	93.39	91.34	94.10
3	93.27	95.14	93.97
4	93.49	93.54	94.20
5	93.56	92.54	94.26
6	95.17	92.86	95.89
7	92.32	93.39	93.01
8	91.87	89.62	92.56
9	93.86	94.32	94.57
10	94.43	95.14	95.15
Promedio	93.54	93.12	94.24
DE	0.9517	1.6901	0.9589
CV	1.02	1.82	1.02
VA	7.25	9.44	6.60

Apéndice 2. Validación del método analítico con el fármaco.

Resultados de linealidad y precisión con el Fármaco 1er día				
Concentración en (µg/mL)	Absorbancia		Factor respuesta	
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2
4	0.101	0.098	0.025	0.024
8	0.194	0.194	0.024	0.024
12	0.288	0.287	0.024	0.023
18	0.429	0.427	0.023	0.023
24	0.569	0.568	0.023	0.023
Pendiente (m)	0.0230	0.0230	Promedio	0.024
Ordenada (b)	0.0070	0.0052	Desviación estándar	0.00048
Correlación(r)	0.9999	0.9999	CV	2.0
ERR	0.051	0.130		

Resultados de linealidad y precisión con el Fármaco 2do día				
Concentración en (µg/mL)	Absorbancia		Factor respuesta	
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2
4	0.098	0.099	0.024	0.024
8	0.194	0.194	0.024	0.024
12	0.288	0.286	0.024	0.023
18	0.426	0.424	0.023	0.023
24	0.562	0.564	0.023	0.023
Pendiente (m)	0.0227	0.0227	Promedio	0.024
Ordenada (b)	0.0077	0.0072	Desviación estándar	4.45x ⁻³
Correlación(r)	0.9999	0.9999	CV	1.9
ERR	0.322	0.143		

- **Influencia del filtro**

Resultados de la influencia del filtro con una concentración de 24 µg/mL							
Parámetro	Muestras Filtradas						Muestra sin filtrar
	1	2	3	4	5	6	
Absorbancia	1.115	1.104	1.107	1.102	1.098	1.098	1.124
Promedio	1.104						
DE	0.06						
% de Ibuprofeno retenido	1.75						

Apéndice 3. Validación del método analítico para los medicamentos

Resultados de linealidad , Exactitud y Repetibilidad para el producto de referencia 1er día								
Solución N°	Conc. nominal (µg/mL)	Absorbancia			Conc. interpolada promedio (µg/mL)	DE	%CV	% Error
1	4	0.097	0.100	0.096	3.995	1.708	1.744	2.076
2	8	0.190	0.190	0.192	8.295	0.855	0.841	-1.655
3	12	0.275	0.276	0.276	12.225	0.199	0.200	0.123
4	18	0.405	0.409	0.408	18.312	0.317	0.317	0.259
5	24	0.541	0.542	0.54	24.492	0.175	0.175	-0.050
Pendiente (m)		0.0216	0.0216	0.0216				
Ordenada (b)		0.0104	0.0122	0.0112				
Correlación (r)		0.9999	0.9999	0.9998				
ERR		0.3701	0.1424	0.4602				

Resultados de linealidad , Exactitud y Repetibilidad para el producto de referencia 2do día								
Solución N°	Conc. nominal (µg/mL)	Absorbancia			Conc. Interpolada promedio (µg/mL)	DE	%CV	% Error
1	4	0.093	0.092	0.093	3.954	0.297	0.301	1.138
2	8	0.183	0.183	0.182	8.010	0.436	0.435	-0.119
3	12	0.273	0.271	0.273	12.050	0.400	0.398	-0.414
4	18	0.403	0.406	0.406	18.027	0.286	0.285	-0.149
5	24	0.536	0.537	0.537	23.959	0.091	0.091	0.169
Pendiente (m)		0.0221	0.0223	0.0222				
Ordenada (b)		0.0058	0.0041	0.0048				
Correlación (r)		0.9999	0.9999	0.9999				
ERR		1.262	1.267	1.266				

Resultados de reproducibilidad con el mismo analista para el producto de referencia										
Solución N°.	Conc. Nominal (µg/mL)	% recuperado en cada concentración Día 1			% recuperado en cada concentración Día 2			% recuperado promedio (µg/mL)	DE	%CV
1	4	98.117	99.527	96.127	98.615	98.780	99.192	98.393	1.211	1.23
2	8	101.759	100.753	102.453	100.199	100.510	99.649	100.887	1.037	1.03
3	12	99.951	99.651	100.029	100.727	99.963	100.552	100.145	0.408	0.41
4	18	99.375	99.924	99.924	99.822	100.348	100.278	99.945	0.350	0.35
5	24	100.221	100.060	99.871	99.935	99.791	99.767	99.941	0.173	0.17
Pendiente (m)		0.0216	0.0216	0.0216	0.0221	0.0223	0.0222			
Ordenada (b)		0.0104	0.0122	0.0112	0.0058	0.0041	0.0048			
Correlación <i>r</i>		0.9999	0.9999	0.9998	0.9999	0.9999	0.9999			

Resultados de linealidad , Exactitud y Repetibilidad para el producto "A" para el primer día								
Solución N°	Conc. nominal (µg/mL)	Absorbancia			Conc. Interpolada promedio (µg/mL)	DE	%CV	% Error
1	4	0.096	0.096	0.1	3.956	1.370	1.385	1.098
2	8	0.189	0.188	0.19	8.095	0.099	0.097	-1.186
3	12	0.276	0.274	0.273	11.948	0.708	0.711	0.436
4	18	0.408	0.409	0.408	17.998	0.174	0.174	0.011
5	24	0.541	0.541	0.542	24.003	0.179	0.179	-0.014
Pendiente (m)		0.0222	0.0222	0.0221				
Ordenada (b)		0.0094	0.0083	0.0114				
Correlación (r)		0.9999	0.9999	0.9999				
ERR		1.258	1.254	1.266				

Resultados de linealidad , Exactitud y Repetibilidad para el producto "A" para el segundo día								
Solución N°	Conc. nominal (µg/mL)	Absorbancia			Conc. Interpolada promedio (µg/mL)	DE	%CV	% Error
1	4	0.095	0.094	0.094	3.953	1.219	1.234	1.184
2	8	0.184	0.188	0.186	8.105	0.963	0.950	-1.317
3	12	0.271	0.271	0.272	11.971	0.130	0.130	0.243
4	18	0.403	0.401	0.405	17.935	0.413	0.414	0.359
5	24	0.538	0.538	0.537	24.036	0.207	0.207	-0.150
Pendiente (m)		0.0221	0.0220	0.0221				
Ordenada (b)		0.0064	0.0077	0.0072				
Correlación (r)		0.9999	0.9998	0.9999				
ERR		1.254	1.330	1.259				

Resultados de reproducibilidad con el mismo analista para el producto "A"										
Solución N°.	Conc. Nominal (µg/mL)	% recuperado en cada concentración Día 1			% recuperado en cada concentración Día 2			% recuperado promedio (µg/mL)	DE	%CV
1	4	97.68	98.64	100.38	100.21	97.98	98.26	98.86	1.161	1.17
2	8	101.28	101.08	101.19	100.43	102.34	101.18	101.25	0.616	0.61
3	12	100.23	99.65	98.82	99.75	99.63	99.89	99.66	0.467	0.47
4	18	99.90	100.19	99.88	99.67	99.21	100.04	99.81	0.342	0.34
5	24	99.92	99.90	100.22	100.20	100.33	99.92	100.08	0.189	0.19
Pendiente (m)		0.0222	0.0222	0.0221	0.0221	0.0220	0.0221			
Ordenada (b)		0.0094	0.0083	0.0114	0.0064	0.0077	0.0072			
Correlación (r)		0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999			

Resultados de linealidad , Exactitud y Repetibilidad para el producto “B” para El primer día								
Solución N°	Conc. nominal (µg/mL)	Absorbancia			Conc. Interpolada promedio (µg/mL)	DE	Repetibilidad %CV	Exactitud % Error
1	4	0.106	0.108	0.109	4.021	1.094	1.110	1.451
2	8	0.209	0.208	0.209	8.214	0.357	0.355	-0.659
3	12	0.307	0.306	0.308	12.296	0.210	0.209	-0.458
4	18	0.452	0.452	0.451	18.302	0.326	0.327	0.317
5	24	0.599	0.6	0.603	24.488	0.187	0.187	-0.031
Pendiente (m)		0.0241	0.0241	0.0241				
Ordenada (b)		0.0104	0.0107	0.0113				
Correlación (r)		0.9999	0.9999	0.9999				
ERR		0.298	0.117	0.287				

Resultados de linealidad , Exactitud y Repetibilidad para el producto "B" para el segundo día								
Solución N°	Conc. nominal (µg/mL)	Absorbancia			Conc. Interpolada promedio (µg/mL)	DE	%CV	% Error
1	4	0.11	0.109	0.111	4.045	1.241	1.252	0.856
2	8	0.212	0.213	0.213	8.224	0.026	0.026	-0.785
3	12	0.307	0.314	0.311	12.213	0.983	0.985	0.221
4	18	0.465	0.46	0.46	18.360	0.912	0.912	0.002
5	24	0.608	0.612	0.616	24.478	0.362	0.362	0.007
Pendiente (m)		0.0245	0.0246	0.0247				
Ordenada (b)		0.0106	0.0111	0.0102				
Correlación (r)		0.9998	0.9999	0.9999				
ERR		0.471	0.300	0.300				

Resultados de reproducibilidad con el mismo analista para el producto "B"										
Solución N°.	Conc. Nominal (µg/mL)	% recuperado en cada concentración Día 1			% recuperado en cada concentración Día 2			% recuperado promedio (µg/mL)	DE	%CV
1	4	97.29	99.08	99.28	99.44	97.78	100.21	98.85	1.096	1.11
2	8	101.07	100.45	100.46	100.76	100.81	100.79	100.72	0.237	0.23
3	12	100.63	100.23	100.51	98.86	100.82	99.66	100.12	0.737	0.74
4	18	99.89	99.85	99.31	101.04	99.60	99.35	99.84	0.636	0.64
5	24	99.86	100.00	100.23	99.63	99.99	100.35	100.01	0.259	0.26
Pendiente (m)		0.0241	0.0241	0.0241	0.0245	0.0246	0.0247			
Ordenada (b)		0.0104	0.0107	0.0113	0.0106	0.0111	0.0102			
Correlación (r)		0.9999	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999	0.9999			

Apéndice 4. Selectividad del método

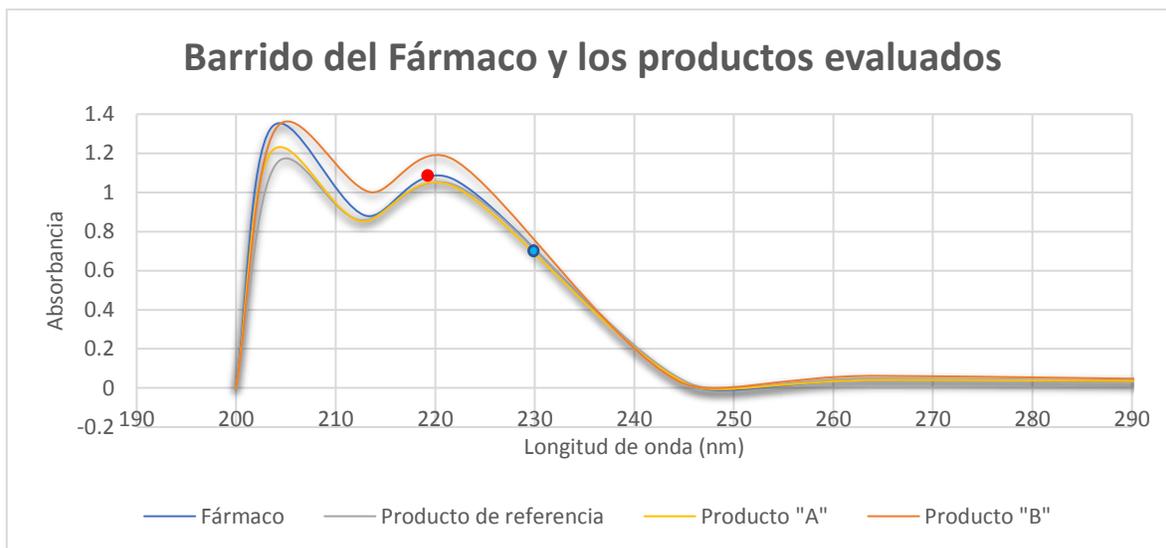


Figura 7. Barrido del fármaco y los productos evaluados.

Apéndice 5. Resultados de Perfiles de disolución

Curvas del calibración realizadas para el producto de referencia con la sustancia de referencia				
Concentración (µg/mL)	Curvas de calibración del perfil de disolución a una velocidad de agitación de 100 r.p.m.		Curvas de calibración del perfil de disolución a una velocidad de agitación de 150 r.p.m.	
	Absorbancia de primer tanda de 6 unidades	Absorbancia de segunda tanda de 6 unidades	Absorbancia de primer tanda de 6 unidades	Absorbancia de segunda tanda de 6 unidades
4	0.103	0.101	0.098	0.105
8	0.194	0.201	0.189	0.201
12	0.286	0.294	0.28	0.291
18	0.444	0.435	0.416	0.426
24	0.575	0.576	0.578	0.564
30* y 27**	0.637*	0.645*	0.696**	0.707**
Pendiente (m)	0.0235	0.0236	0.0233	0.0230
Ordenada (b)	0.0085	0.0098	0.0027	0.0141
Correlación (r)	0.9995	0.99995	0.9994	0.9999

30 µg/mL para una velocidad de 100 r.p.m.-27 µg/mL para una velocidad de 150 r.p.m.

Curvas del calibración realizadas para el producto "A"				
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Curvas de calibración del perfil de disolución a una velocidad de agitación de 100 r.p.m.		Curvas de calibración del perfil de disolución a una velocidad de agitación de 150 r.p.m.	
	Absorbancia de primer tanda de 6 unidades	Absorbancia de segunda tanda de 6 unidades	Absorbancia de primer tanda de 6 unidades	Absorbancia de segunda tanda de 6 unidades
4	0.099	0.1	0.101	0.1
8	0.209	0.204	0.201	0.196
12	0.286	0.286	0.299	0.288
18	0.422	0.422	0.477	0.423
24	0.564	0.574	0.584	0.565
30* y 27**	0.638**	0.638**	0.729*	0.635**
Pendiente (m)	0.0230	0.0233	0.0242	0.0232
Ordenada (b)	0.0126	0.0094	0.0111	0.0087
Correlación (r)	0.9995	0.9996	0.9981	0.9999

Curvas del calibración realizadas para el producto "B"				
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Curvas de calibración del perfil de disolución a una velocidad de agitación de 100 r.p.m.		Curvas de calibración del perfil de disolución a una velocidad de agitación de 150 r.p.m.	
	Absorbancia de primer tanda de 6 unidades	Absorbancia de segunda tanda de 6 unidades	Absorbancia de primer tanda de 6 unidades	Absorbancia de segunda tanda de 6 unidades
4	0.106	0.106	0.101	0.101
8	0.199	0.199	0.198	0.198
12	0.296	0.296	0.292	0.292
18	0.438	0.438	0.432	0.432
24	0.584	0.584	0.573	0.573
30* y 27**	0.651**	0.651**	0.722*	0.722*
Pendiente (m)	0.0238	0.0238	0.0238	0.0238
Ordenada (b)	0.0099	0.0099	0.0063	0.0063
Correlación (r)	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999

Resultados del porciento disuelto a cada tiempo del perfil de disolución a una velocidad de 100 r.p.m. del producto de referencia.						
Tiempo (min)		10	15	20	30	45
% Disuelto	Unidad 1	102.42	106.82	108.73	109.50	109.31
	Unidad 2	74.31	104.30	107.01	109.50	108.16
	Unidad 3	100.13	106.06	108.54	110.65	108.16
	Unidad 4	75.46	101.27	104.72	106.06	107.20
	Unidad 5	101.85	107.01	108.73	108.16	109.12
	Unidad 6	98.41	106.63	108.35	108.73	108.73
	Unidad 7	80.95	104.80	104.23	103.27	104.42
	Unidad 8	79.99	102.51	104.42	104.99	104.99
	Unidad 9	98.69	103.08	104.61	104.99	105.37
	Unidad 10	84.38	100.03	103.08	105.76	105.18
	Unidad 11	67.01	100.03	103.47	104.42	104.42
	Unidad 12	70.26	100.22	102.89	104.61	104.61
Promedio		86.15	103.57	105.73	106.72	106.64
DE		13.333	2.746	2.352	2.448	1.976
CV		15.476	2.651	2.225	2.294	1.853
Mínimo		67.01	100.22	103.08	103.27	104.42
Máximo		102.42	107.01	108.73	109.50	109.31

Resultados del porcentaje disuelto a cada tiempo del perfil de disolución a una velocidad de 150 r.p.m. del producto de referencia.						
Tiempo (min)		10	15	20	30	45
% Disuelto	Unidad 1	96.06	107.24	110.52	107.05	107.82
	Unidad 2	119.97	106.09	109.17	108.79	108.59
	Unidad 3	102.81	106.86	107.24	106.86	106.86
	Unidad 4	104.93	106.67	108.21	105.51	107.44
	Unidad 5	106.28	109.75	109.75	115.15	108.98
	Unidad 6	103.97	106.09	108.79	108.59	107.44
	Unidad 7	101.85	106.16	105.18	107.33	105.18
	Unidad 8	105.37	107.33	106.74	105.96	106.94
	Unidad 9	105.76	105.96	106.94	107.52	107.33
	Unidad 10	102.64	106.55	107.13	106.16	105.18
	Unidad 11	103.03	104.79	105.57	106.55	105.76
	Unidad 12	101.85	105.57	106.35	106.35	107.72
Promedio		104.54	106.59	107.63	107.65	107.10
DE		5.550	1.222	1.664	2.560	1.214
% CV		5.31	1.15	1.55	2.38	1.13
Mínimo		96.06	104.79	105.57	105.96	105.18
Máximo		119.97	109.75	110.52	115.15	108.98

Resultados del porcentaje disuelto a cada tiempo del perfil de disolución a una velocidad de 100 r.p.m. del producto "A".						
Tiempo (min)		10	15	20	30	45
% Disuelto	Unidad 1	13.32	61.41	95.41	102.05	102.83
	Unidad 2	10.00	43.64	85.25	95.21	102.24
	Unidad 3	22.60	42.47	76.07	92.09	102.24
	Unidad 4	8.63	49.50	88.37	98.73	103.22
	Unidad 5	26.12	45.20	83.49	93.45	98.34
	Unidad 6	24.94	67.28	94.23	98.92	101.46
	Unidad 7	14.83	37.37	80.43	98.20	100.52
	Unidad 8	10.38	22.31	64.99	94.92	101.87
	Unidad 9	7.04	44.33	77.34	95.69	99.74
	Unidad 10	9.42	49.35	84.30	98.59	100.52
	Unidad 11	13.76	39.50	80.24	97.43	101.67
	Unidad 12	18.20	40.85	80.24	97.62	102.06
Promedio		14.94	45.27	82.53	96.91	101.39
DE		6.580	11.414	8.200	2.740	1.388
% CV		44.05	25.21	9.94	2.83	1.37
Mínimo		7.042	22.31	64.99	92.09	99.74
Máximo		26.12	67.28	94.23	102.05	103.22

Resultados del porcentaje disuelto a cada tiempo del perfil de disolución a una velocidad de 150 r.p.m. del producto "A".						
Tiempo (min)		10	15	20	30	45
% Disuelto	Unidad 1	93.09	91.42	97.37	99.41	99.41
	Unidad 2	39.57	62.99	92.91	97.37	99.23
	Unidad 3	84.54	70.23	90.49	96.25	97.00
	Unidad 4	63.54	87.52	93.09	95.51	97.93
	Unidad 5	87.33	90.12	94.02	96.25	98.86
	Unidad 6	92.72	95.88	99.23	99.23	98.86
	Unidad 7	89.01	100.08	102.22	103.58	104.16
	Unidad 8	40.46	81.24	94.84	100.27	103.77
	Unidad 9	59.68	81.05	95.42	100.47	105.13
	Unidad 10	55.22	87.84	98.33	101.83	104.16
	Unidad 11	39.87	90.95	99.11	103.38	102.60
	Unidad 12	40.84	93.48	98.33	101.25	102.60
Promedio		65.49	86.07	96.28	99.57	101.14
DE		22.568	10.676	3.364	2.751	2.859
% CV		34.46	12.40	3.49	2.76	2.83
Mínimo		39.57	62.99	90.49	95.51	97.00
Máximo		92.72	100.08	102.22	103.38	105.13

Resultados del porcentaje disuelto a cada tiempo del perfil de disolución a una velocidad de 100 r.p.m. del producto "B".						
Tiempo (min)		10	15	20	30	45
% Disuelto	Unidad 1	9.39	7.41	33.84	101.50	105.28
	Unidad 2	3.91	5.71	74.10	92.05	101.31
	Unidad 3	4.25	6.26	87.33	97.15	99.61
	Unidad 4	8.41	25.14	79.77	104.71	106.79
	Unidad 5	8.83	63.89	88.65	105.66	107.17
	Unidad 6	6.94	7.84	40.46	96.96	106.23
	Unidad 7	5.44	7.01	68.99	95.83	101.50
	Unidad 8	5.05	6.33	86.38	104.52	109.06
	Unidad 9	6.86	48.67	86.76	98.67	98.67
	Unidad 10	12.49	48.67	56.14	95.45	105.47
	Unidad 11	6.67	47.35	96.78	109.63	116.05
	Unidad 12	4.06	9.64	36.11	91.48	107.17
Promedio		6.86	23.66	69.61	99.47	105.36
DE		2.577	22.045	22.455	5.714	4.734
% CV		37.57	93.17	32.26	5.74	4.49
Mínimo		4.06	5.71	40.46	91.48	98.67
Máximo		12.49	63.89	96.78	109.63	116.5

Resultados del porcentaje disuelto a cada tiempo del perfil de disolución a una velocidad de 150 r.p.m. del producto "B".						
Tiempo (min)		10	15	20	30	45
% Disuelto	Unidad 1	6.06	69.10	96.94	105.47	106.98
	Unidad 2	7.61	56.78	86.14	96.94	97.51
	Unidad 3	4.67	10.81	67.58	106.04	108.50
	Unidad 4	5.07	44.85	95.43	109.83	110.01
	Unidad 5	4.62	90.31	94.29	108.31	108.69
	Unidad 6	4.56	77.43	103.19	110.01	109.07
	Unidad 7	3.94	31.71	92.02	104.90	105.09
	Unidad 8	4.66	34.83	92.40	106.98	107.17
	Unidad 9	4.47	49.04	97.70	105.28	105.28
	Unidad 10	4.35	48.00	102.82	108.12	109.83
	Unidad 11	4.26	41.84	104.71	110.77	110.77
	Unidad 12	4.64	26.21	87.47	106.79	106.79
Promedio		4.91	48.41	93.39	106.62	107.14
DE		0.996	22.406	10.027	3.623	3.531
% CV		20.30	46.28	10.74	3.40	3.30
Mínimo		3.94	26.21	67.58	96.94	97.51
Máximo		7.61	77.43	104.71	110.77	110.77