



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIOS DE LIBERACIÓN IN VITRO DE DIFERENTES LOTES
COMERCIALES DE PRODUCTOS CONTENIENDO IBUPROFENO EN
PRESENTACIÓN CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

EMILY RUTH AIMME JUÁREZ LÓPEZ

DIRECTORA DE TESIS

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK



Ciudad universitaria, CD. MX., 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: *Dra. Helgi Helene Jung Cook*

VOCAL: *M. en C. Juan Manuel Rodríguez*

SECRETARIO: *M. en C. Luis Jesús García Aguirre*

1er. SUPLENTE: *M. en C. Marcela Mirelle Marín Aguilar*

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

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 112, Edificio E, Dpto. Farmacia, Facultad de Química, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Helgi Helene Jung Cook

SUPERVISOR TÉCNICO

M. en C. María de Lourdes Beatriz Mayet Cruz

SUSTENTANTE:

Emily Ruth Aimme Juárez López

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

Capítulo 1 . Introducción y objetivos.....	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Objetivo general	2
1.3 Objetivos particulares	2
Capítulo 2 . Generalidades.....	3
2.1 Ibuprofeno, propiedades fisicoquímicas, sistema de clasificación biofarmacéutico, vías de administración y formas farmacéuticas, indicaciones terapéuticas y farmacocinética.....	3
2.1.1 Ibuprofeno ^{2,3}	3
2.1.2 Propiedades fisicoquímicas ^{2,3}	3
2.1.3 Solubilidad ³	4
2.1.4 Sistema de clasificación biofarmacéutica ⁴	4
2.1.5 Vías de administración y formas farmacéuticas ⁵	5
2.1.6 Indicaciones terapéuticas ^{6,7}	5
2.1.7 Farmacocinética ^{3, 5, 6, 8}	6
2.2 Formas farmacéuticas: Cápsulas ^{9,10}	7
2.2.1 Ventajas y desventajas de las cápsulas de gelatina blanda ^{10,11}	8
2.2.2 Componentes de la capa de gelatina ^{10, 11, 12, 13,14}	8
2.2.3 Contenido de la cápsula de gelatina blanda ^{12,13}	10
2.2.4 Proceso de fabricación de cápsulas de gelatina blanda ^{11,15}	11
2.2.5 Crosslinking en cápsulas gelatina blanda.	13
2.2.6 Evaluación de la prueba de ruptura de cápsulas blandas	14
2.3 Prueba de disolución y su Importancia ^{4,24}	15
2.4 Estudios de disolución en cápsulas de gelatina blanda conteniendo ibuprofeno	15
2.5 Productos comerciales de ibuprofeno 400 mg en presentación cápsulas de gelatina blanda disponibles en el mercado mexicano.....	17
Capítulo 3 . Desarrollo Experimental.....	18

3.1	Productos bajo estudio	18
3.2	Equipos e Instrumentos.....	18
3.3	Sistema Cromatográfico	19
3.4	Material	19
3.5	Reactivos	19
3.6	Sustancia de referencia.....	20
3.7	Pruebas de control de calidad	20
3.7.1	Ensayo de Identidad.....	20
3.7.2	Peso promedio	20
3.7.3	Valoración	21
3.7.4	Uniformidad de dosis:.....	22
3.8	Prueba de ruptura de cápsulas blandas	23
3.9	Validación del método analítico para la cuantificación de ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.....	23
3.9.1	Validación con el fármaco.....	24
3.9.2	Validación con el medicamento	25
3.10	Perfiles de disolución.....	27
3.10.1	Preparación medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.....	27
3.11	Cálculos	29
3.11.1	Análisis de perfiles de disolución	31
	Capítulo 4 . Resultados	32
4.1	Pruebas de control de Calidad.	32
4.2	Validación del método analítico con el fármaco.....	33
4.3	Validación del método analítico con el medicamento.....	35
4.4	Prueba de ruptura de cápsulas blandas	37
4.5	Perfiles de disolución.....	38
4.6	Factor de similitud	45
	Capítulo 5 . Conclusiones.....	46
	Capítulo 6 . Bibliografía	47

Anexos

Anexo I. Control de calidad	50
Anexo II. Validación con el fármaco	52
Anexo III. Validación con el medicamento	52
Anexo IV. Perfiles de disolución	54

Índice de tablas

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del ibuprofeno	3
Tabla 2. Solubilidad del ibuprofeno (mg/mL) en un rango de pH de 1 a 7.	4
Tabla 3. Dosis de ibuprofeno en adultos y niños	6
Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de cápsulas de gelatina blanda vs tabletas de ibuprofeno	7
Tabla 5. Productos de ibuprofeno 400 mg en cápsulas de gelatina blanda comercializados en México	17
Tabla 6. Productos bajo estudio, cápsulas de gelatina blanda ibuprofeno 400 mg 18	
Tabla 7. Condiciones para la prueba de ruptura de cápsulas blandas	23
Tabla 8. Preparación para la curva de calibración	24
Tabla 9. Condiciones utilizadas para el estudio de disolución	28
Tabla 10. Resultados de las pruebas de control de calidad para los productos A, B, C, D. Lote 1 y 2	33
Tabla 11. Linealidad y precisión con el fármaco	34
Tabla 12. Linealidad, precisión y exactitud con el medicamento producto B	36
Tabla 13. Tiempo de ruptura de cápsulas de gelatina blanda por producto y lote. 38	
Tabla 14. Porcentaje promedio disuelto del producto de Referencia	41
Tabla 15. Porcentaje promedio disuelto del producto B	41
Tabla 16. Porcentaje promedio disuelto del producto C	41
Tabla 17. Porcentaje promedio disuelto del producto D	41
Tabla 18. Factor de similitud del producto D	45

Índice de figuras

Figura 1. Estructura del ibuprofeno	3
Figura 2. Equipo matrices rotatorias. A) Matrices rotatorias troqueladas, B) Depósito de la formulación del contenido, C) Tambores de fundición. <i>Adaptado de Manual de tecnología farmacéutica ,2012.</i>	12
Figura 3. Linealidad con el fármaco.	34
Figura 4. Linealidad del método con el medicamento	37
Figura 5. Perfil de disolución del producto de referencia, lotes A1 Y A2 (n=12 por lote), en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.	42
Figura 6. Perfiles de disolución del producto de producto B, lotes B1 Y B2 (n=12 por lote) en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.....	42
Figura 7. Perfiles de disolución de los lotes C1 y C2 del producto C (n=12 por lote) en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.....	43
Figura 8. Perfiles de disolución del producto de producto D, lotes D1 Y D2 (n=12 por cada lote) en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.....	43
Figura 9 Porcentaje disuelto de ibuprofeno respecto al tiempo del total de los lotes analizados en presentación cápsulas de gelatina blanda en SA de fosfatos pH 7.2.....	44
Figura 10. Adherencia de la capa de gelatina en la canastilla, productos B y D respectivamente.	44

Capítulo 1. Introducción y objetivos

1.1 Introducción

Las pruebas de disolución fueron empleadas inicialmente para evaluar la liberación de fármacos que se encontraban en formas farmacéuticas sólidas para su administración oral, convirtiéndose en una herramienta importante para la evaluación tanto de nuevos productos como de medicamentos genéricos.

Actualmente la aplicación de esta prueba se ha diversificado, demostrando su utilidad para la evaluación del desempeño de formas farmacéuticas no convencionales, como suspensiones, cápsulas de gelatina blanda y parches, entre otros.

Las cápsulas de gelatina blanda son formas farmacéuticas constituidas por una cubierta de gelatina sellada herméticamente que contiene un líquido, una suspensión o un semisólido. Permiten dosificar en forma líquida fármacos poco solubles, protegen al principio activo del oxígeno y la luz, son fáciles de ingerir, y tienen una apariencia atractiva. Las desventajas incluyen que son sensibles al calor y la humedad, lo que entre otros factores puede desencadenar el entrecruzamiento de la gelatina (crosslinking).

Se ha reportado que, en esta presentación farmacéutica, la biodisponibilidad depende del componente de la gelatina de la cápsula blanda, de los excipientes contenidos en su formulación y de la solubilidad del ingrediente activo, por lo que es importante garantizar tanto la ruptura de la cápsula, como la liberación del fármaco en el medio de disolución. En consecuencia, es importante contar con pruebas in vitro que permita garantizar la idoneidad de los productos farmacéuticos en esta presentación.

En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, actualmente, se encuentran las monografías para cápsulas de gelatina blanda conteniendo ácido valproico, benzonatato, calcitriol y metoxipsoraleno, en las cuales se incluye la prueba de disolución.

El ibuprofeno es un fármaco analgésico, antipirético y antiinflamatorio, ampliamente utilizado en nuestro país. A la fecha en el mercado mexicano se comercializan 6 productos en presentación de cápsulas de gelatina blanda conteniendo 400 mg de ibuprofeno. Sin embargo, no existe en la Farmacopea una monografía para estos productos.

En un estudio previo (1) se encontró que al emplear el aparato 1, a una velocidad de agitación de 150 rpm y solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, el procedimiento de disolución era adecuado para conocer el comportamiento de liberación in vitro de productos comerciales en presentación cápsulas de gelatina blanda conteniendo ibuprofeno, por lo que se llevó a cabo la presente investigación cuyos objetivos fueron los siguientes:

1.2 Objetivo general

Evaluar el comportamiento de disolución de diferentes lotes de productos comerciales conteniendo ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda.

1.3 Objetivos particulares

- ❖ Validar un método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.
- ❖ Examinar los parámetros de calidad de los productos seleccionados.
- ❖ Comparar los perfiles de disolución de los diferentes lotes y productos, a través de la prueba de factor de similitud.

Capítulo 2. Generalidades

2.1 Ibuprofeno, propiedades fisicoquímicas, sistema de clasificación biofarmacéutico, vías de administración y formas farmacéuticas, indicaciones terapéuticas y farmacocinética.

2.1.1 Ibuprofeno ^{2,3}

El ibuprofeno, un derivado del ácido propiónico, es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Inhibe la actividad de las enzimas ciclooxigenasas I y II, lo que resulta en una disminución de la formación de precursores de prostaglandinas y tromboxanos, mediadores involucrados en los procesos de inflamación, dolor y fiebre. Su estructura se muestra en la Figura 1.

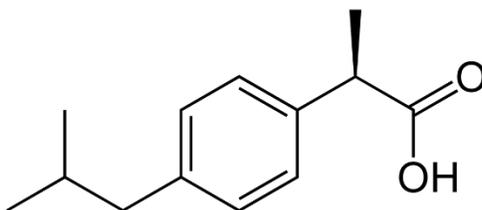


Figura 1. Estructura del ibuprofeno

2.1.2 Propiedades fisicoquímicas ^{2,3}

En la tabla 1 se muestran las propiedades fisicoquímicas más importantes del ibuprofeno.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del ibuprofeno	
Formula molecular	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Peso Molecular	206.285 g/mol
Apariencia	Cristalina
Punto de fusión	75-77.5 °C
Punto de ebullición	157 °C
Solubilidad	21 mg/L (a 25 °C) en agua, muy soluble en disolventes orgánicos
pKa	4.5
Log P	3.97

2.1.3 Solubilidad³

En la tabla 2 se muestran los valores de solubilidad del ibuprofeno a 20° C y a 37°C, en el rango de pH de 1 a 7.4.

Tabla 2. Solubilidad del ibuprofeno (mg/mL) en un rango de pH de 1 a 7.			
pH	Temperatura		
	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	

2.1.4 Sistema de clasificación biofarmacéutica⁴

El sistema de clasificación biofarmacéutica es un marco de referencia científico, para clasificar sustancias farmacológicas en función de su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. De acuerdo con ello, los fármacos se agrupan en las siguientes 4 clases:

- Clase 1: Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad
- Clase 2: Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad
- Clase 3: Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad
- Clase 4: Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

Una sustancia se considera altamente soluble cuando la dosis más alta, es soluble en 250 mL de soluciones acuosas en un rango de pH de 1 a 6.8 a 37°C.

Se considera altamente permeable cuando el grado de absorción en humanos es mayor al 85% de una dosis administrada.

Dentro de esta clasificación, el ibuprofeno es un fármaco que pertenece a la clase 2, baja solubilidad y alta permeabilidad. Se sabe que, para el caso de fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad, la velocidad de disolución del fármaco puede ser el paso limitante para su absorción.

2.1.5 Vías de administración y formas farmacéuticas ⁵

El ibuprofeno se administra con mayor frecuencia por vía oral, pero también se ha administrado por vía tópica, intraocular, intravenosa, intramuscular y rectal. Por vía oral, se encuentra en presentación de tabletas, suspensiones, cápsulas duras y cápsulas de gelatina blanda. En comparación con otras formas de dosificación solidas las cápsulas de gelatina blanda poseen numerosas ventajas que incluyen una mejora en la biodisponibilidad de compuestos poco solubles como el ibuprofeno.

2.1.6 Indicaciones terapéuticas ^{6,7}

A dosis bajas (800–1200 mg /día), el ibuprofeno está indicado para aliviar el dolor leve y la inflamación, incluyendo dolor de cabeza, dolores musculares, dolor de muelas, fiebre, dolor de espalda y dismenorrea. A dosis más altas (1800–2400 mg /día), se emplea para el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante y otras afecciones crónicas.

A una dosis de 400 mg el ibuprofeno provee un efecto analgésico, y es particularmente utilizada en el tratamiento del dolor post quirúrgico dental. Se encontró que formulado en cápsulas de gelatina blanda proporciona un alivio más rápido.

En la tabla 3, se muestra las dosis en las que el ibuprofeno empleadas en pacientes adultos y pediátricos.

Tabla 3. Dosis de ibuprofeno en adultos y niños

Pacientes	Efecto	Dosis
Adultos	Analgésico	200-400 mg, cada 4 a 6 horas
	Antiinflamatorio	300 mg, cada 6 a 8 horas 400 mg, cada 3 a 4 horas
Niños	Analgésico	5-20 mg/kg cada 6 horas (máx. 40 mg/mg por día)
	Antiinflamatorio	20-40 mg/kg/día divididas en 3 o 4 dosis.

2.1.7 Farmacocinética ^{3, 5, 6, 8}

Después de una administración oral, la absorción del ibuprofeno se lleva a cabo a través del tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las dos primeras horas con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 100%. El ibuprofeno presenta una farmacocinética lineal en el rango de 200 a 400 mg. Se une extensivamente a proteínas plasmáticas.

El ibuprofeno se administra como una mezcla racémica de enantiómeros R y S, siendo el S-ibuprofeno el principal responsable de su actividad farmacológica. Después de la administración oral, se estima que entre el 50 y el 65% del R-ibuprofeno se invierte al enantiómero S a través de la enzima α -metilacil-coenzima A racemasa.

El metabolismo primario de ibuprofeno es oxidativo e involucra las enzimas del citocromo P450, principalmente el CYP2C9. Los metabolitos principales son el carboxibuprofeno y 2-hidroxiibuprofeno. Estos metabolitos no tienen actividad farmacológica y se excretan a través de la orina. Aproximadamente el 10% de la dosis administrada se elimina por las heces.

En la tabla 4, se muestran algunos parámetros farmacocinéticos de dos formas farmacéuticas conteniendo ibuprofeno a dosis de 400 mg.

Al comparar los valores de T_{máx}, se observa que para las cápsulas de gelatina blanda la velocidad de absorción es más rápida con un valor de T_{máx}. de 0.55 h, en contraste con un T_{máx}. de 1.3 h que presentaron las tabletas.

Sin embargo, el área bajo la curva es semejante entre las dos presentaciones, por lo que la cantidad absorbida es semejante. Estos datos indican que el efecto del ibuprofeno se presentará más rápidamente después de la administración de las cápsulas de gelatina blanda.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de cápsulas de gelatina blanda vs tabletas de ibuprofeno			
Presentación	C máx. (mg /L)	T máx. (h)	ABC (mg/L • h)
Cápsulas de gelatina blanda conteniendo ibuprofeno 400 mg	63.1	0.55	146.4
Tabletas de ibuprofeno 400 mg	37.7	1.3	122

2.2 Formas farmacéuticas: Cápsulas ^{9,10}

Las cápsulas son formas de dosificación sólidas en las que el principio activo y excipientes se encuentran dentro de una pequeña cubierta o recipiente generalmente hecho de gelatina. Hay dos tipos de cápsulas, duras y blandas.

Las cápsulas de gelatina blanda son formas de dosificación únicas que se componen de una capa o cubierta de gelatina blanda que rodea al contenido que generalmente se encuentra en forma líquida, a este también se le denomina matriz o relleno.

Las cápsulas de gelatina blanda se encuentran herméticamente selladas y pueden contener una solución, una suspensión o un semisólido.

Las cubiertas de las cápsulas blandas se fabrican comúnmente a partir de gelatina agua, plastificantes no volátiles y otros aditivos menores como opacificantes y colorantes.

2.2.1 Ventajas y desventajas de las cápsulas de gelatina blanda ^{10,11}

Las cápsulas de gelatina blanda ofrecen muchas ventajas sobre otras formas de dosificación oral convencionales, incluida la mejora de la deglución, el enmascaramiento de los olores y el sabor desagradable y la protección del principio activo contra el oxígeno y la luz.

Especialmente, ofrecen la capacidad de administrar una matriz líquida en una forma farmacéutica. Administrar un fármaco en una solución o en su forma solubilizada, elimina el paso limitante de la velocidad de disolución y la absorción es más rápida.

Sin embargo, las cápsulas de gelatina blanda no se preparan fácilmente, excepto a gran escala y con equipamiento especializado. Además, el sistema cubierta-contenido, es muy dinámico en términos de la migración de los componentes entre la cubierta y el relleno y la cubierta y el entorno externo, y las interacciones físicas y químicas dentro y entre los componentes de la cubierta y el relleno.

2.2.2 Componentes de la capa de gelatina ^{10, 11, 12, 13,14}

La capa o cubierta de gelatina constituye aproximadamente el 35% del peso total de la cápsula. Se compone principalmente por gelatina en un 45%, en un 30% de plastificante, habitualmente sorbitol o glicerina, 1% de pigmentos y/o opacificantes, que protegen al principio activo de los rayos ultravioleta, y un alto porcentaje de humedad.

2.2.2.1 Gelatina

La gelatina es una mezcla de proteínas solubles en agua derivadas de la hidrólisis parcial del colágeno. Se compone en un 84-90% de proteínas solubles en agua, 8-15% de agua y 1-2% de sales minerales. La fracción proteínica forma un polímero lineal con un peso molecular que varía de 15000 a 250000 Da.

De acuerdo con su método de manufactura existen dos tipos de gelatina. La gelatina tipo A (pH 3,8–6,0; punto isoeléctrico 6–8) que se deriva de la hidrólisis ácida de la piel de cerdo y la gelatina tipo B (pH 5.0–7.4; punto isoeléctrico 4.7–5.3) que se produce por hidrólisis básica de huesos y piel de animales.

2.2.2.2 Plastificantes

Se utilizan para hacer que la cubierta sea suave y flexible. Los plastificantes reducen las interacciones proteína-proteína de la gelatina. La reducción en las interacciones proteína-proteína da como resultado una mayor flexibilidad y un mejor manejo del material de la cubierta durante su fabricación y vida útil.

Además, debido a su naturaleza higroscópica, promueve la absorción y retención de la humedad en la gelatina. Los plastificantes hidrofílicos típicos utilizados en las cápsulas de gelatina blanda son glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicoles de bajo peso molecular.

2.2.2.3 Opacificantes

Usualmente el más utilizado es dióxido de titanio que se agrega para producir una capa opaca. Se utiliza cuando la formulación del relleno es una suspensión o para evitar la foto degradación de los ingredientes del contenido de la cápsula blanda. La concentración de opacificantes puede ser hasta 0.5%

2.2.2.4 Agente colorante

El color utilizado en la capa de gelatina suele ser más oscuro que el color del material de encapsulación. El color puede ser natural o sintético.

2.2.2.5 Control de calidad de la gelatina.

Los fabricantes de cápsulas de gelatina blandas realizan pruebas de control de calidad a la gelatina que incluyen, la resistencia o valor de Bloom, la viscosidad, el contenido de hierro y pruebas microbianas, entre otras.

En la FEUM, las pruebas de control de calidad de la gelatina como aditivo incluyen, ensayos de identidad, pH, conductividad, pérdida por secado, azufre, peróxidos, hierro, zinc, cromo, límites microbianos, consistencia del gel o valor de Bloom, nitratos, bario, arsénico, metales pesados y valoración.

El grado gelificante de la gelatina se mide a través del valor de Bloom, que es una medida de la resistencia del gel, que se forma al preparar una concentración establecida de gelatina en agua bajo condiciones controladas.

EL valor de Bloom se define como la masa en gramos necesarios para producir la fuerza a la cual, aplicada por un émbolo de 12.7 mm de diámetro, produce una depresión de 4 mm de profundidad en un gel con una concentración de 6.67 % y una maduración a 10°C. Se informa en Bloom-gramos o gramos. El valor de Bloom utilizado en una cápsula de gelatina blanda puede variar de 150 a 250 g, cuanto mayor es el valor, más estable es la cubierta de gelatina blanda resultante.

2.2.3 Contenido de la cápsula de gelatina blanda ^{12,13}

El contenido de la cápsula representa aproximadamente el 65% del peso total y contiene al principio activo, que se disuelve o suspende en una matriz de solubilizantes (vehículos), antioxidantes y modificadores de viscosidad. Los solubilizantes se seleccionan específicamente para disolver y mantener la estabilidad del fármaco a lo largo de la vida útil del producto. Los antioxidantes evitan su oxidación.

Los vehículos utilizados en cápsulas blandas pueden clasificarse en dos grupos:

A. Vehículos hidrofílicos.

B. Vehículos lipofílicos

Los vehículos hidrofílicos incluyen polietilenglicoles (PEG de 400-600) y cantidades más pequeñas de propilenglicol, glicerol y agua. Los vehículos lipofílicos incluyen ácidos grasos libres, por ejemplo, el ácido oleico.

2.2.4 Proceso de fabricación de cápsulas de gelatina blanda ^{11,15}

El proceso de fabricación de cápsulas de gelatina blanda se puede dividir en cinco etapas:

1. Preparación de gelatina
2. Preparación del material del relleno
3. Encapsulación
4. Secado
5. Inspección, pulido y empaquetado.

En el primer paso, la gelatina se mezcla con glicerina y agua. La glicerina actúa como plastificante. Otros plastificantes también se pueden usar solos o en combinación con glicerina como el sorbitol. El agente colorante también se puede agregar en esta etapa. Las proporciones de cada ingrediente deben considerarse cuidadosamente ya que la cubierta debe ser compatible con la formulación del contenido.

El contenido de la cápsula blanda puede ser formulado como una solución, una suspensión o un semisólido. Para eliminar el aire atrapado en la formulación, el contenido se somete a vacío. Este es un paso crítico en la fabricación de un producto de gelatina blanda, ya que podría afectar a la uniformidad de la mezcla, la uniformidad del peso y, por lo tanto, la uniformidad del contenido durante la fabricación, así como la estabilidad física y química del producto durante su vida útil.

La encapsulación es el proceso de fabricación que une la cubierta de gelatina y el material del contenido para formar cápsulas de gelatina blanda. Se lleva a cabo en un ambiente cerrado donde la humedad relativa es de alrededor del 20%. La cubierta de gelatina y el material de relleno se juntan simultáneamente.

Actualmente el método más utilizado para el encapsulamiento de cápsulas de gelatina blanda es el método de matrices rotativas. En este método, un depósito de gelatina fundida y a 57 °C, alimenta a dos tambores de fundición fríos y separados para formar dos láminas planas o cintas de gelatina.

Posteriormente, las láminas de gelatina formadas pasan entre unas matrices rotatorias troqueladas, al tiempo que el material de relleno es inyectado a través de bombas volumétricas entre las dos láminas. Finalmente, según los rodillos giran, su convergencia sella y corta las cápsulas rellenas que caen por la parte inferior. En la figura 2, se puede observar el equipo de matrices rotatorias.

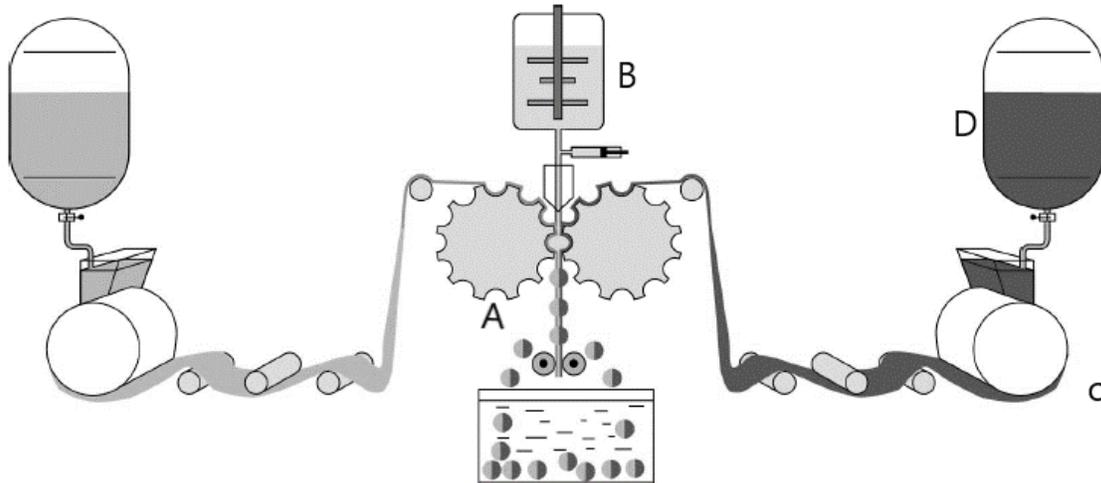


Figura 2. Equipo matrices rotatorias. A) Matrices rotatorias troqueladas, B) Depósito de la formulación del contenido, C) Tambores de fundición. *Adaptado de Manual de tecnología farmacéutica ,2012.*

En el proceso de secado se requiere que la humedad de la capa de gelatina blanda disminuya. Consta de dos etapas, la primera ocurre en tambores huecos con paredes perforadas y en la segunda etapa las cápsulas de gelatina blanda se colocan en bandejas en un túnel de secado a temperatura controlada.

Después del secado, las cápsulas blandas se clasifican (dimensionan), se pulen e inspeccionan. Se empaquetan en recipientes adecuados, típicamente en contenedores de polietileno de baja densidad (LDPE), alta densidad (HDPE) o en blísteres. Las condiciones de almacenamiento recomendadas incluyen un rango de temperatura de 15-30 °C y una humedad relativa de no más del 50%.

2.2.5 Crosslinking en cápsulas gelatina blanda.

El crosslinking es un problema común para las formulaciones de dosificación oral sólida en cuya cubierta posean gelatina; tales como las cápsulas duras, las cápsulas de gelatina blanda y las tabletas recubiertas de gelatina. Se caracteriza por un entrecruzamiento entre las cadenas peptídicas de gelatina, lo que resulta en la formación de una película insoluble.

Esto impacta directamente en el desempeño de la cápsula durante la prueba de disolución, debido a que provoca una liberación más lenta del contenido.

El enlace covalente químico entre las cadenas de gelatina se propicia por varias razones, entre ellas por la presencia de aldehídos en los excipientes, condiciones de alta humedad y temperatura.

Hakata e investigadores (16) estudiaron el efecto de la exposición de altas temperaturas en cápsulas de gelatina blanda. Para ello se almacenaron a tres temperaturas: 25° y 40 °C durante 6 meses y 60°C por seis semanas.

A las formas farmacéuticas bajo estudio, se les realizó una prueba de desintegración y se cuantificó el porcentaje disuelto de gelatina en agua a los 10 minutos. Se comparó el porcentaje disuelto con cápsulas de gelatina blanda tratadas con diferentes concentraciones de formaldehído (para provocar el entrecruzamiento de la gelatina).

Se encontró que para las cápsulas almacenadas a 40°C el tiempo de desintegración fue de un máximo de 20 minutos, en comparación con las cápsulas almacenadas a 25°C cuyo tiempo de desintegración fue menor a 10 minutos.

El porcentaje disuelto de gelatina a los 10 minutos para las cápsulas a 40° C, fue de 35.9%, mientras que para las tratadas con 1% de formaldehído fue 17.7%. Se encontró que la disminución en el porcentaje de disolución de la gelatina se debe a la formación de una película insoluble, provocada por la exposición a altas temperaturas y por la presencia de formaldehído.

2.2.6 Evaluación de la prueba de ruptura de cápsulas blandas

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) en el 2007, implementó una prueba de ruptura de cápsulas blandas en el Capítulo General <2040>Desintegración y disolución de suplementos dietéticos. Las condiciones de esta prueba son: aparato 2, 500 mL de agua purificada y desgasificada a $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y una velocidad de agitación de 50 rpm. Los requerimientos se cumplen si 6 cápsulas blandas se rompen antes de 15 minutos.

En un estudio realizado por Almkainzi y colaboradores (17), se investigaron las diferencias entre la prueba de ruptura y la prueba de desintegración utilizando 5 productos diferentes de cápsulas de gelatina blanda. En el estudio se compararon 6 unidades en sus condiciones iniciales y 6 unidades modificadas. Se les modificó agregando el contenido líquido de otra cápsula sobre las restantes en un recipiente.

El lote modificado se almacenó a temperatura ambiente y a 40°C durante un mes. Se encontró que las dos pruebas son igualmente sensibles para detectar deficiencias en la producción y en el almacenamiento de las cápsulas de gelatina blanda. Sin embargo, la prueba de ruptura caracterizaba en menos tiempo el punto final de la prueba.

Bachour y colaboradores (18) realizaron una prueba de ruptura a dos lotes de cápsulas de gelatina blanda de un producto multivitamínico. Se probó en dos condiciones; con un lote recién adquirido y con un lote almacenado durante 18 meses en condiciones de estabilidad a largo plazo. Las condiciones de alta humedad provocaron que las unidades correspondientes presentaran crosslinking.

Los resultados arrojaron que el lote recién adquirido cumplió con los requerimientos de la prueba, mientras que el lote almacenado a 65% de humedad relativa, no cumplió. De esta forma, se encontró que la prueba de ruptura es lo suficientemente sensible para detectar el entrecruzamiento de la gelatina en cápsulas de gelatina blanda.

2.3 Prueba de disolución y su Importancia ^{4,24}

La prueba de disolución para las formas de dosificación oral sólidas, como tabletas y cápsulas se utiliza para comprobar la consistencia lote a lote. Asimismo, para guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y asegurar la calidad y el rendimiento del producto terminado después de ciertos cambios, como cambios en la formulación, en el proceso de fabricación, el en sitio de fabricación y en el escalamiento del proceso de fabricación.

En general los objetivos de las pruebas de disolución varían durante el ciclo de vida de una forma de dosificación.

El objetivo principal durante la Fase I es desarrollar un método para establecer claramente el mecanismo de liberación in vitro y solubilización de los fármacos.

Durante las Fases II y III, el objetivo es identificar un método de prueba que pueda proporcionar una correlación in vivo in vitro u otra información biorrelevante. En el registro y más allá, el objetivo es identificar un método de prueba de disolución de control de calidad para verificar la consistencia del producto.

2.4 Estudios de disolución en cápsulas de gelatina blanda conteniendo ibuprofeno

Panduranga y colaboradores (19) prepararon diferentes formulaciones de ibuprofeno sódico dihidratado 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 preparado con 6.8 g de fosfato monobásico de sodio y 20 g de lauril sulfato de sodio por cada 1000 mL, pH 6.3. Se encontró que la formulación con un mayor porcentaje de disolución de 95.16 % en 60 minutos, fue aquella que contenía ácido oleico, agua, lauril sulfato de sodio y propilenglicol en comparación con una formulación que contenía Maisine-35, transcitol, cremofor RH40 y propilenglicol con un porcentaje promedio disuelto de 73.61% en 60 minutos.

Lodha et al. (20), evaluaron una formulación de ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda mediante una prueba de desintegración y un perfil de disolución comparando los resultados con un producto comercial en presentación de tabletas de ibuprofeno.

El tiempo de desintegración de seis cápsulas de la formulación de prueba, así como del producto comercial mostraron un tiempo máximo de desintegración de aproximadamente 25 minutos.

Para el perfil de disolución el medio utilizado fue solución amortiguadora de fosfatos pH 7.8. Se encontró que, para la formulación de prueba, el porcentaje promedio disuelto fue 80% en 30 minutos, mientras que para el producto comercial el porcentaje disuelto fue 80% en 50 minutos.

Nasser et al. (21), evaluaron el comportamiento de disolución in vitro de nueve productos de ibuprofeno disponibles en el mercado palestino. Los productos bajo estudio fueron tabletas y cápsulas de gelatina blanda.

Las condiciones del procedimiento de disolución utilizadas fueron aparato 2, medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, velocidad de agitación 50 rpm, con 7 puntos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

Para las cápsulas de gelatina blanda se realizó una prueba de ruptura de cápsulas blandas, que resultó en los primeros 15 a 20 minutos. Los resultados que encontraron indican que todos los productos obtuvieron un porcentaje promedio disuelto mayor al 90% dentro de los primeros 60 minutos.

En la aprobación de un producto de ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda de 200 mg por la FDA (22) se realizó un estudio de liberación in vitro. En este documento se menciona que las condiciones de prueba para el estudio de disolución fueron 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, aparato 1, 150 rpm. El producto de referencia en este estudio fue Advil Liqui Gels. El producto de prueba obtuvo un porcentaje disuelto de 94.3% mientras que el producto de referencia se disolvió en un 100.1% dentro de los primeros 30 min.

2.5 Productos comerciales de ibuprofeno 400 mg en presentación cápsulas de gelatina blanda disponibles en el mercado mexicano.

En la tabla 5 se muestran los productos de ibuprofeno 400 mg en presentación de cápsulas de gelatina blanda que se encuentran en el mercado mexicano.

Tabla 5. Productos de ibuprofeno 400 mg en cápsulas de gelatina blanda comercializados en México			
Producto	Denominación distintiva	Registro	Titular
1	Actron	124M2004SSAIV	BAYER DE MEXICO, S.A. DE C.V.
2	Advil Max	272M2004SSAVI	PFIZER, S. A. DE C. V.
3	Algidol	009M2005SSAVI	GEL PHARMA, S.A DE C.V.
4	Gelubrin	263M2014SSAVI	PROGELA, S.A. DE C.V.
5	Eufenil Forte	490M97SSAVI	GELCAPS EXPORTADORA DE MÉXICO, S. A. DE C. V.
6	Neo-melufen	018M2013SSAVI	DINAFARMA, S.A. DE C.V.

Capítulo 3. Desarrollo Experimental

3.1 Productos bajo estudio

Los productos bajo estudio se adquirieron directamente en farmacias de la ciudad de México. Se seleccionaron 4 productos comerciales (2 lotes por cada producto) en presentación de cápsulas de gelatina blanda conteniendo ibuprofeno 400 mg (tabla 6). El listado actualizado de medicamentos de referencia 2019, emitido por la COFEPRIS, indica que el producto Actron es el de referencia. A cada uno de los productos se les asignó una clave para mantener la confidencialidad de estos.

Tabla 6. Productos bajo estudio, cápsulas de gelatina blanda ibuprofeno 400 mg

Denominación distintiva	Lote	Caducidad	Titular del registro	Registro
Actron	X23HKU	15ENE20	Elaborado por Berlimed S.A. (España)	124M2004SSA IV
	X23CXS	15ENE20	Acondicionado y distribuido por Bayer de México, S.A de C. V	
Advil Max	1194011	MAR20	Elaborado por Procaps S.A. (Colombia) Distribuido por Pfizer S.A.S.	272M2004 SSAVI
	1202870	MAY20		
Ibuprofeno	19C330	MAR21	Elaborado por Gel Pharma, S.A de C.V. (México)	009M2005SSA VI
	19E589	MAY21		
Gelubrin	L056	ENE21	Elaborado acondicionado y distribuido por PROGELA S.A (México)	263M2014SSA VI
	L050	FEB 21		

3.2 Equipos e Instrumentos

- Purificador de agua Millipore (Milli Q)
- Disolutor Yankel VK 7000
- Baño de ultrasonido Fisher Scientific FS60
- Balanza analítica Sartorius Analytic
- Termómetro Branan
- Parrilla de calentamiento y agitación Thermo Scientific

- Cronómetro Control Company
- Micropipetas Eppendorf :100µL-1000µL, 500µL- 5000µL
- Espectrofotómetro Shimadzu UV-160
- Potenciómetro Thermo Scientific Orion Star A211

3.3 Sistema Cromatográfico

- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Shimadzu, bomba LC 10 AS, inyector automático SI-10⁹, con detector SPD-10^a UV/VIS
- Columna de 25 cmx4.6 mm Zorbax Eclipse XDB-C18

3.4 Material

- Espátula
- Pisseta
- Vasos de precipitados: 50 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL, 1000 mL.
- Probetas de vidrio de 50 mL, 250 mL, 500 mL y 1000 mL
- Matraces volumétricos: 5 mL, 10 mL, 50 mL, 100 mL, 1000 mL, 6000 mL.
- Agitador magnético
- Membrana Millipore de Nylon, poro 0.45 µm
- Frascos de vidrios para Fase Móvil
- Jeringas de plástico graduadas de 10 mL
- Filtros de teflón
- Puntas para micropipeta
- Gradilla
- Celdas de cuarzo 1 cm de espesor
- Tubos Falcon 50 mL
- Tubos de ensayo 13x100

3.5 Reactivos

- Fosfato monobásico de potasio, J.T. Baker (pureza: 99.0%)
- Hidróxido de sodio J.T. Baker (pureza: 99.0%)
- Agua destilada
- Etanol anhidro, J.T. Baker grado reactivo

- Hidróxido de potasio Macron Fine Chemicals
- Ácido fosfórico concentrado J.T. Baker
- Metanol J.T. Baker grado reactivo
- Agua grado CLAR

3.6 Sustancia de referencia

- Estándar secundario de ibuprofeno:
 - Sigma Aldrich
 - Lote: LRAA8931
 - Pureza 99.7%
 - Caducidad: diciembre 2020

3.7 Pruebas de control de calidad

Actualmente no existe una monografía en la FEUM, USP u otro documento oficial que indique las pruebas de control de calidad que deben realizarse a las cápsulas de gelatina blanda conteniendo ibuprofeno. Las pruebas se realizaron de acuerdo con la monografía de ibuprofeno Tabletas, FEUM 11^a edición. Se efectuaron los ensayos Identidad, Peso Promedio, Valoración y Uniformidad de dosis por variación de masa.

3.7.1 Ensayo de Identidad

La metodología utilizada fue la misma que la empleada para la valoración, la cual se describe en la sección 3.7.3

Criterio de aceptación. EL tiempo de retención del Ibuprofeno obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.

3.7.2 Peso promedio

Se pesaron diez cápsulas, se obtuvo el peso promedio, la desviación estándar, así como el coeficiente de variación.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación de peso neto debe ser menor a 3.0%.

3.7.3 Valoración

El ensayo se realizó por cromatografía de líquidos de alta resolución, indicado en la monografía Ibuprofeno, tabletas FEUM 11ª edición.

Preparación de referencia: se pesaron 10 mg del estándar secundario de ibuprofeno, se disolvieron en 3 mL de etanol y se aforó en un matraz de 5 mL.

Preparación de la muestra: del contenido de cada producto se pesaron 20 mg equivalentes, se disolvieron en 3 ml de la fase móvil y se llevó a un aforo de 10 mL

Condiciones del equipo: Detector de luz UV a una longitud de onda de 264 nm; columna de 25 cmx4.6 mm Zorbax Eclipse XDB-C18; velocidad de flujo 1.5 mL/min; 20 µL de volumen de inyección y tiempo de corrida 9.5 min.

Fase móvil: se filtró y desgasificó una solución de ácido fosfórico: agua: metanol (3:247:750).

Procedimiento: se inyectaron seis veces 20 µL de la preparación de referencia y se calculó el coeficiente de variación, el cual debería ser menor al 2%. Posteriormente se inyectaron las muestras. Se obtuvieron los cromatogramas de las muestras y de la referencia.

La cantidad de ibuprofeno en la muestra se calculó en base a la siguiente expresión:

$$CD \frac{Am}{Aref}$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de ibuprofeno en la preparación de referencia

D = Factor de dilución de la muestra

Am: Área del pico de muestra

Aref: Área del pico de la preparación de referencia

Criterio de aceptación. De acuerdo con la monografía Ibuprofeno tabletas, contiene no menos de 95.0% y no más del 105.0% de la cantidad de ibuprofeno indicado en el marbete.

3.7.4 Uniformidad de dosis:

Se evaluó a través del método variación de masa, calculando la variación del peso entre unidades. El contenido de las cápsulas de gelatina blanda se consideró como si fuera una solución.

Se pesaron 10 unidades individualmente identificando cada una (peso neto), se abrieron con una navaja y se vació el contenido en un recipiente adecuado. Las cápsulas vacías se lavaron con 3 mL de metanol, se evaporó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se pesaron nuevamente (peso cápsulas vacías). Se obtuvo el contenido promedio al hacer la diferencia de peso neto y el peso de las cápsulas vacías. Se relacionó el resultado de la valoración del principio activo obtenido con el peso neto individual, calculando así el contenido del principio activo en cada una de las cápsulas como porcentaje de la cantidad declarada. El contenido del principio activo se determinó mediante la siguiente ecuación, así como el valor de aceptación.

$$X_i = \frac{m_1 A}{\bar{m}}$$

X_i = contenido individual de las unidades probadas expresado como porcentaje de la cantidad declarada

m₁ = masas individuales de las unidades analizadas

A = contenido del principio activo determinado como se describe en la valoración

m̄ = media de las masas individuales

Valor de aceptación:

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

VA = valor de aceptación

M = valor de referencia. Si 98.5% ≤ X̄ ≤ 101.5% entonces M = X̄

Si X̄ < 98.5%, entonces M = 98.5%; Si X̄ > 101.45%, entonces M = 101.5%

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

s = desviación estándar de la muestra

Criterio de aceptación: El valor de aceptación igual o menor a 15.0 en las diez primeras unidades.

3.8 Prueba de ruptura de cápsulas blandas

La prueba de ruptura se realizó conforme al Capítulo General <2040> USP 32–NF 27, con seis cápsulas de cubierta blanda por cada lote, registrando y anotando el tiempo al cual se presentó la ruptura física de la cápsula. En la tabla 7 se presentan las condiciones de la prueba.

Tabla 7. Condiciones para la prueba de ruptura de cápsulas blandas	
Aparato	Paletas
Medio	Agua purificada y desgasificada
Volumen	500 mL
Velocidad de agitación	50 rpm
Temperatura	37 ± 0.5 ° C
Unidades	6

Criterio de aceptación: los requisitos se cumplen si todas las cápsulas probadas se rompen en no más de 15 min. Si 1 o 2 de las cápsulas se rompen en más de 15 pero no más de 30 minutos, la prueba se repite con 12 cápsulas adicionales.

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

Se realizó la validación del método analítico para asegurar que el procedimiento de disolución empleado cumpla con la normatividad marcada en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013.

Para la validación con el medicamento, se realizó únicamente con el producto B, debido a que en la tesis *Evaluación de perfiles de disolución de productos comerciales conteniendo 400 mg de Ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda*, se realizó la validación con un lote de los mismos productos.

Para la validación del método, el rango de la curva de calibración fue 4 a 20 µg/mL y se evaluaron los siguientes parámetros; para la validación con el fármaco: Linealidad y Precisión. Los parámetros para la validación con el medicamento fueron: Linealidad, Repetibilidad, Reproducibilidad, y Exactitud.

3.9.1 Validación con el fármaco

Solución referencia estándar secundario de ibuprofeno 200 µg/mL

Se pesaron con exactitud 10 mg del estándar secundario de ibuprofeno y se llevó a un matraz aforado de 50 mL, se disolvió con 3 mL de etanol y se llevó al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

Preparación de la curva de calibración

El rango seleccionado para la curva fue de 4 a 20 µg/mL. En la Tabla 8 se presenta la preparación de esta.

Alícuota (µL) A partir de la solución estándar de ibuprofeno 200 µg/mL	Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
200	10	4
400	10	8
600	10	12
800	10	16
1000	10	20

Linealidad

Se preparó una curva, por duplicado, con 5 puntos de concentración 4, 8, 12, 16, y 20 µg/mL. Se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 222 nm.

Para cada curva se evaluó el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m), la ordenada al origen o intercepto (b) y el error relativo debido a la regresión (ERR).

El error relativo debido a la regresión se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

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

En donde:

$$S_{\frac{y}{x}} = \sqrt{\frac{\sum y^2 (\text{pendiente} * \sum yx) - (\text{ordenada} * \sum y)}{N - 2}}$$

$S_{\frac{y}{x}}$ = desviación estándar de la regresión

\bar{y} = promedio de la respuesta

x = concentración

y = respuesta

$N-2$ = grados de libertad

Criterios de aceptación. Valor de r debe ser superior a 0.99 y el error relativo debido a la regresión no debe ser mayor que el 2.0%.

Precisión

Se dividió la absorbancia obtenida para cada uno de los puntos de la curva entre su concentración (factor respuesta). Con los resultados de las dos curvas se calculó el coeficiente de variación.

Criterios de aceptación. El coeficiente de variación del factor de respuesta menor o igual al 2.0%.

3.9.2 Validación con el medicamento

Preparación de la solución estándar de ibuprofeno con el producto B (200 µg/mL).

Se mezcló el contenido de 10 cápsulas del producto B. Se pesó el equivalente a 10 mg y se llevó a matraz aforado de 50 mL. Se disolvió con 3 mL de etanol y se llevó a volumen con medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

Linealidad

Se prepararon, por triplicado, curvas con 5 puntos de concentración 4, 8, 12, 16 y 20 $\mu\text{g/mL}$, y se determinó la absorbancia a 222 nm. Para cada curva se calculó la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (r), error relativo de la regresión (ERR).

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

Precisión

La repetibilidad se calculó de los resultados obtenidos de las tres curvas de linealidad, se calculó la media y con ella la concentración recuperada para cada punto. Con la concentración recuperada promedio se evaluó la desviación estándar y el coeficiente de variación, para cada concentración.

Para la reproducibilidad se realizaron tres curvas, en dos diferentes días. Con la pendiente de cada curva se calculó la concentración recuperada para cada punto. Con los datos obtenidos de todas las curvas se obtuvo la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Criterio de aceptación. El coeficiente de correlación (r) debe ser superior 0.99; el error debido a la regresión (ERR) no debe ser mayor que el 3.0%. El coeficiente de variación es menor al 3.0%.

Exactitud

Para cada concentración de la curva, se obtuvo el porcentaje de desviación de la concentración recuperada promedio respecto al valor nominal (concentración agregada).

La concentración recuperada se obtuvo al evaluar la respuesta de cada punto, interpolando este valor en la ecuación de la curva correspondiente.

$$\%desviación = \frac{\text{concentración nominal} - \text{concentración agregada}}{\text{concentración nominal}} * 100$$

Criterio de aceptación. El porcentaje de desviación no debe variar en más del 3.0% con respecto a la cantidad nominal en cada punto.

3.10 Perfiles de disolución

3.10.1 Preparación medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos

pH 7.2

Fosfato monobásico de potasio KH_2PO_4 0.2 M

Se pesaron 6.8 g de fosfato monobásico de potasio, se disolvieron en 100 mL de agua destilada y se llevaron al aforo en 250 mL.

Hidróxido de sodio 0.2 M

Se pesaron 2.0 g de hidróxido de sodio, se disolvieron en 100 mL de agua destilada y se llevó a volumen en un matraz aforado de 250 mL.

Hidróxido de potasio 2 M

Se pesaron 5.6 g de hidróxido de potasio, se disolvieron con agua destilada y se llevó a 50 mL en un matraz volumétrico.

Solución Amortiguadora de fosfatos pH 7.2

En un matraz aforado de 1000 mL se colocaron 250 mL de la solución fosfato monobásico de potasio 0.2 M, se agregaron 175 mL de hidróxido de sodio 0.2 M, se adiciono agua destilada antes del aforo y se midió un valor de pH cercano a 7.2 ajustando con ácido fosfórico o hidróxido de potasio, según el caso. Se aforo al volumen correspondiente.

Para llevar a cabo el estudio, se utilizaron las recomendaciones de la FDA para perfiles de disolución de ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda, las cuales se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Condiciones utilizadas para el estudio de disolución	
Aparato de disolución	Canastillas
Medio de disolución	Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2
Volumen del medio	900 mL
Velocidad de agitación	150 rpm
Temperatura	37°C± 0.5°C
Unidades	12
Tiempos de muestreo	5,10,15,20,30 y 45 min
Método de muestreo	Manual. Cánula con filtro ensamblada a una jeringa de 10 mL.
Alícuota de la muestra	1 mL
Dilución	25 mL a partir del segundo tiempo de muestreo
Reposición del medio	Sin reposición

Procedimiento

1. Se calentó el medio de disolución en un recipiente adecuado hasta 45°C con agitación constante. Inmediatamente después, se filtró con ayuda de vacío en un sistema Millipore, empleando un filtro de porosidad 0.45µm y se continuo con agitación por 5 minutos más.
2. Se encendió el disolutor. Se colocaron los vasos en su sitio de acuerdo con su numeración, así como los vástagos y canastillas, se bajó el cabezal hasta el fondo de los vasos. Se subió el cabezal y se colocó el calibrador de alturas de canastillas. Una vez el cabezal en la posición inicial se retiraron los vasos del disolutor y se estableció la velocidad de agitación. Se prendió el sistema de reflujo.
3. Se midió el volumen del medio desgasificado con probeta a temperatura ambiente; vaciando cuidadosamente en cada vaso y evitando la formación de burbujas. Se colocó cada vaso en su respectiva posición.
4. Se aseguraron los vasos con sujetadores y se colocaron las tapas. Se dejó equilibrar la temperatura dentro de los vasos a 37.0±0.5 °C, manteniendo dicha temperatura durante la prueba.

5. Se ensamblaron las cánulas con un filtro de teflón y manguera de plástico a jeringas de 10 mL por cada vaso, identificándolas.
6. Inicio de la prueba. Se introdujo una cápsula de gelatina blanda en cada canastilla y colocó en el vástago correspondiente. Se bajó el cabezal hasta el nivel del calibrador de altura, se inició la agitación y se marcó el inicio de la prueba con un cronómetro.
7. De acuerdo con los tiempos de muestreo, se tomaron alícuotas de 5 mL por cada vaso, vertiendo el contenido de la jeringa directamente en tubos de ensayo debidamente identificados. Se diluyeron adecuadamente.
8. Se determinó la absorbancia de las muestras leyendo en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 222 nm, utilizando como blanco la solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.
9. Para cada estudio, se preparó una curva de calibración con el estándar secundario de ibuprofeno como se indica en la validación con el fármaco.
10. Se determinó el porcentaje individual de ibuprofeno disuelto, así como el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

3.11 Cálculos

- Miligramos de ibuprofeno disuelto en la alícuota tomada en cada tiempo de muestreo.

$$Ei = (Xi)(Fd)(v)$$

Donde:

$$Xi = \frac{Yi - A}{B}$$

E_i=Miligramos de ibuprofeno disueltos en la alícuota tomada en cada tiempo de muestreo

X_i=Concentración de ibuprofeno en mg/mL en cada tiempo de muestreo

F_d=Factor de dilución de la muestra

V=Volumen de la muestra tomada en mL

Y_i=Absorbancia del ibuprofeno en la muestra en cada tiempo de muestreo

A=Ordenada al origen de la curva de calibración

B=Pendiente de la curva de calibración

- Miligramos disueltos en cada vaso a cada tiempo de muestreo

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

Donde:

$$V_i = V_o - [(N - 1)v]$$

D_i= miligramos de ibuprofeno disueltos en cada vaso a cada tiempo de muestreo

V_i=Volumen del medio de disolución a cada tiempo de muestreo

V_o=Volumen inicial del medio de disolución

N=Numero de extracciones

- Porcentaje de ibuprofeno disuelto a cada tiempo de muestreo

$$\%D_i = \frac{D_i}{Dosis} * 100$$

%D_i=Porcentaje del ibuprofeno disuelto a cada tiempo de muestreo.

D_i=Miligramos de ibuprofeno disuelto a cada tiempo de muestreo.

Dosis = miligramos de ibuprofeno indicados en el marbete.

3.11.1 Análisis de perfiles de disolución

Se comparan los perfiles de disolución usando el f_2 , cuya fórmula es la siguiente

Donde:

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

n = número de puntos experimentales

R_t = promedio del porcentaje de fármaco disuelto a cada tiempo de la referencia

T_t = promedio del porcentaje de fármaco disuelto a cada tiempo del producto

Capítulo 4. Resultados

4.1 Pruebas de control de Calidad.

En la tabla 10 se resumen los resultados de las pruebas de control de calidad, que incluyen los ensayos de identidad, peso promedio, valoración y uniformidad de dosis. Los resultados individuales se presentan en el anexo I.

Al analizar los resultados de la prueba de identidad, se encontró que, en todos los casos, el tiempo de retención de los productos fue semejante al tiempo de retención del estándar de ibuprofeno.

Los cuatro productos bajo estudio cumplieron con las especificaciones para peso promedio al obtener un coeficiente de variación menor al 3.0%.

En el caso de la prueba de valoración, la monografía de la FEUM correspondiente a ibuprofeno tabletas, establece como criterio el rango de 95 al 105%. Sin embargo, no existe una especificación para la presentación de cápsulas de gelatina blanda.

Por lo anterior, se llevó a cabo una revisión de diferentes monografías de fármacos en presentación cápsulas de gelatina blanda como benzonatato, calcitriol, metoxipsoraleno y ácido valproico encontrando que, el criterio de aceptación es de 90-110%. Con base en esta información, se considera que también se podría aceptar esta especificación para los productos bajo estudio. En este caso todos los productos cumplirían con la valoración.

En el caso de la prueba de variación de masas (uniformidad de dosis), las diez unidades de dosificación analizadas presentaron una variación entre unidades menor al 3.0%. Dado que el valor de aceptación para los productos debe ser menor a 15, todos los productos cumplen con la prueba.

Tabla 10. Resultados de las pruebas de control de calidad para los productos A, B, C, D. Lote 1 y 2

Prueba	Especificación	Resultados							
		Referencia		Producto B		Producto C		Producto D	
		A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2
Identidad	$T_{retención} = 6.958 \text{ min}$	6.929	7.031	6.909	7.039	6.70	6.959	6.945	7.049
Peso promedio	$CV \leq 3.0\%$	1.47	2.09	0.95	1.12	0.79	1.24	0.95	1.55
Valoración	90-110 %	93.93	98.53	97.34	97.77	101.39	99.06	94.78	94.34
Uniformidad de dosis	$CV \leq 3.0\%$	0.71	0.94	0.47	0.63	1.27	1.10	0.56	0.49
	$LI \leq 15$	9.26	2.95	4.89	5.19	3.95	2.28	8.39	8.35
Valor de aceptación									

4.2 Validación del método analítico con el fármaco

El método analítico para la cuantificación de ibuprofeno (fármaco), se validó de acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013. En la figura 3, se muestra la representación gráfica de los datos de linealidad. En el anexo II se encuentran muestran los resultados individuales obtenidos.

Los resultados de los parámetros linealidad y precisión con el fármaco se muestran en la tabla 11. En ella se puede observar que el método para cuantificar ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 es lineal, presentando un coeficiente de correlación mayor al 0.99, y con un error debido a la regresión menor al dos por ciento.

De igual forma el método es preciso, ya que el coeficiente de variación del factor respuesta fue menor al dos por ciento demostrando que el método es preciso.

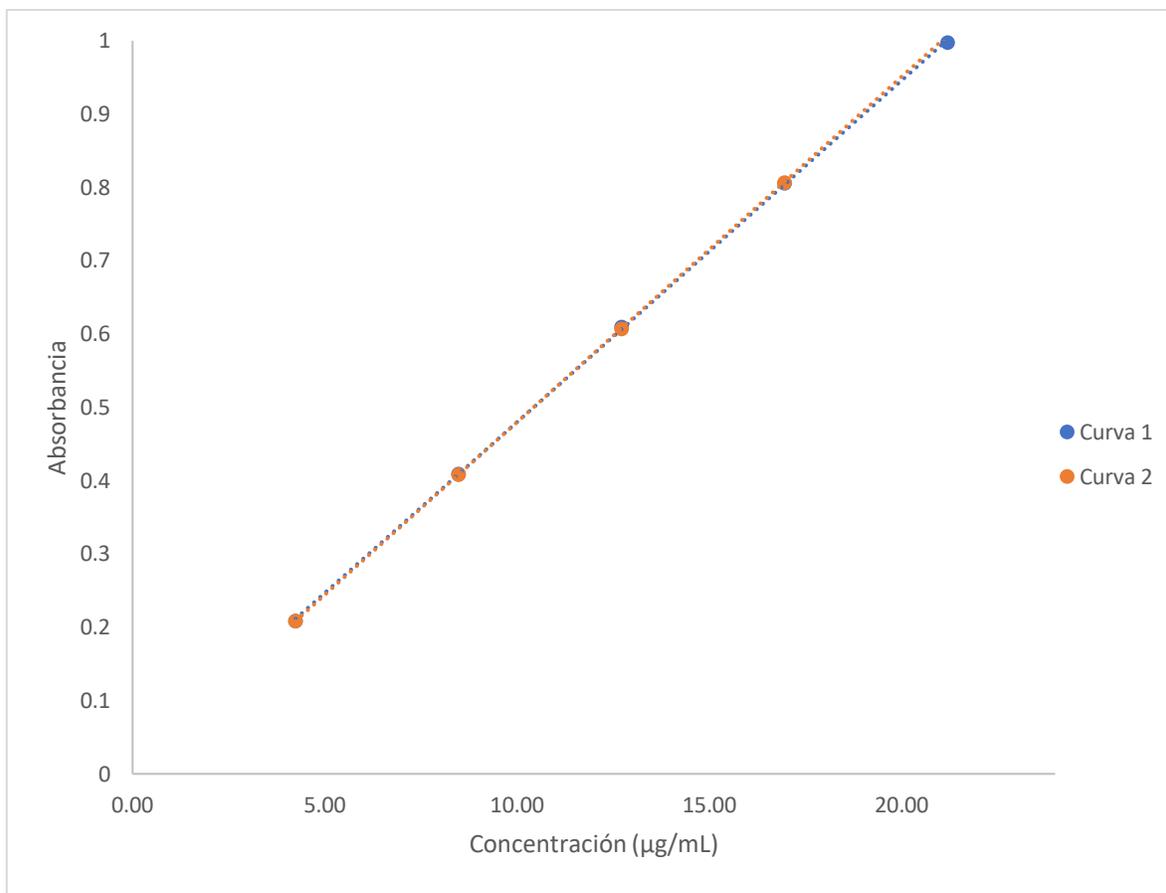


Figura 3. Linealidad con el fármaco.

Tabla 11. Linealidad y precisión con el fármaco			
Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado	Dictamen
Linealidad con el fármaco	$r \geq 0.99$	0.9999	CUMPLE
		0.9999	
	$EER \leq 2.0\%$	0.56	CUMPLE
		0.13	
Precisión con el fármaco	$CV \leq 2.0\%$	1.52	CUMPLE

4.3 Validación del método analítico con el medicamento

Los parámetros linealidad, precisión y exactitud para la validación con el medicamento (producto B), se muestran en la tabla 9. En ella se puede observar que el coeficiente de correlación (r) de tres curvas preparadas en dos diferentes días fue mayor 0.99. El error relativo debido a la regresión cumplió con el criterio de aceptación establecido al ser menor al 3.0% para cada curva, demostrando que el método analítico es confiable para la cuantificación de ibuprofeno en el rango de concentración de 4 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

El grado de concordancia entre resultados obtenido en determinaciones diferentes en las mismas condiciones (repetibilidad), resultó con una variabilidad menor al 3.0%.

Al evaluar la variación obtenida en determinaciones independientes de las 3 curvas realizadas en diferentes días (reproducibilidad), se obtuvo un coeficiente de variación menor al 3.0%. Estos resultados demuestran que el método analítico es preciso.

En relación con el porcentaje de desviación para cada concentración fue menor o igual al 3.0% por lo que el método cumple con el criterio de exactitud. Los resultados obtenidos para cada concentración cumplen con este parámetro.

En la figura 4 se muestra la representación gráfica de la linealidad del método con el medicamento.

Los resultados individuales de los parámetros obtenidos durante la validación con el medicamento se presentan en el anexo III.

Tabla 12. Linealidad, precisión y exactitud con el medicamento producto B

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado		Dictamen
Linealidad	$r \geq 0.99$	Día 1	Día 2	CUMPLE
		0.9998	0.9999	
		0.9999	0.9998	
	0.9997	0.9997		
	$ERR \leq 3.0\%$	1.19	0.74	CUMPLE
		0.92	1.17	
		0.41	0.41	
Precisión	$CV \leq 3.0\%$	2.41	0.85	CUMPLE
Repetibilidad		1.53	0.24	
		1.03	0.79	
		0.48	0.72	
		0.55	0.22	
Reproducibilidad (correspondiente a seis curvas, 3 curvas en dos diferentes días)	$CV \leq 3.0\%$	1.51	CUMPLE	
1.57				
2.80				
1.27				
1.39				
Exactitud	$\% \text{ desviación} \leq 3.0\%$	0.05	2.39	CUMPLE
		0.74	0.32	
		1.12	1.29	
		0.61	0.03	
		0.11	0.40	

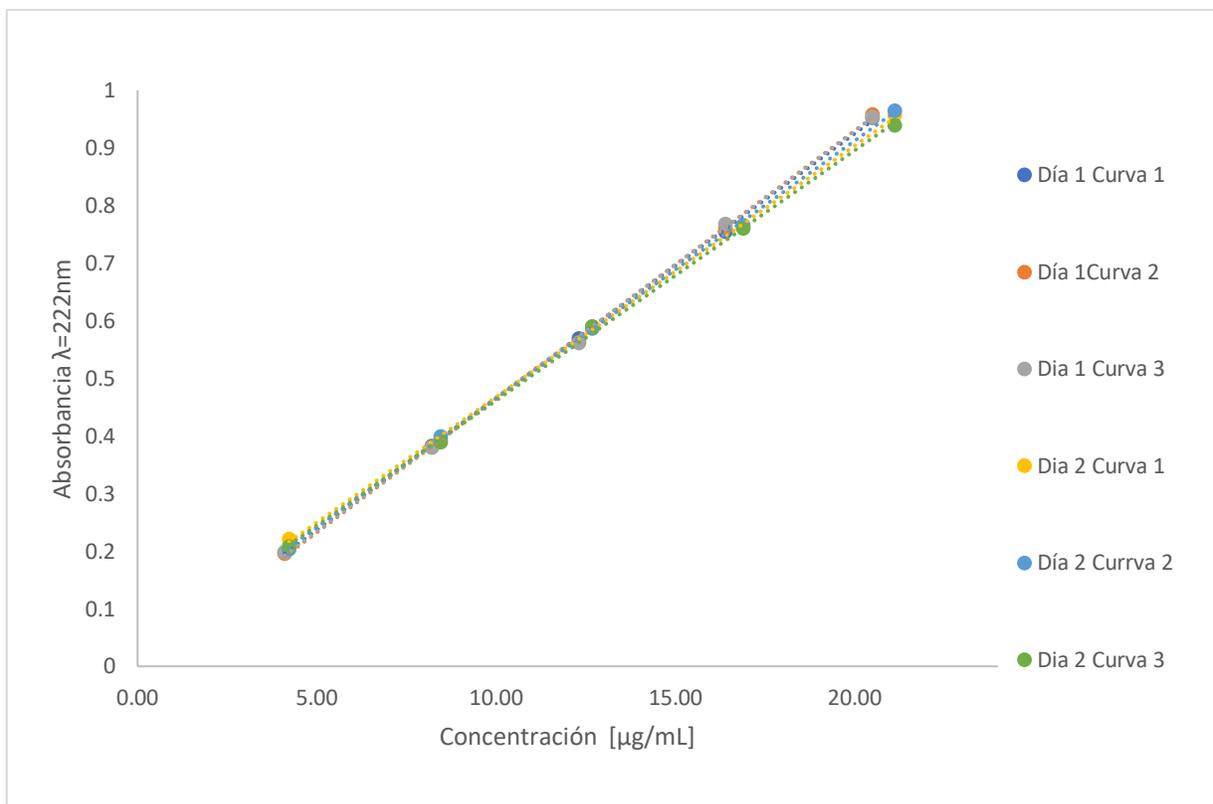


Figura 4. Linealidad del método con el medicamento

4.4 Prueba de ruptura de cápsulas blandas

Los datos de la prueba de ruptura de cápsulas de gelatina blanda pueden ser utilizados para el desarrollo de nuevos productos y en el control de calidad de esta forma farmacéutica (21). Debido a la información que aporta esta prueba se recomienda incluirla como una prueba de control de calidad.

El tiempo de ruptura de cápsulas de gelatina descrita en apartado 3.8, se presenta en la tabla 13. En ella se observa que el tiempo de ruptura para el producto A fue de aproximadamente 5 minutos. Para el lote B1 alrededor de 7 min y para B2 algunas unidades tienen tiempos de ruptura de hasta de 10 minutos. Para los lotes del producto C los tiempos de ruptura fueron muy variables, al tener unidades que se rompen desde los 3 minutos hasta los 9. Para el producto D, el tiempo de ruptura tiende a ser mayor a 10 minutos.

Tabla 13. Tiempo de ruptura de cápsulas de gelatina blanda por producto y lote.							
Referencia		Producto B		Producto C		Producto D	
A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2
03:00	04:00	06:00	03:50	03:30	09:40	08:20	12:40
04:50	05:10	05:30	06:10	05:40	06:46	09:40	14:00
06:50	05:20	07:40	10:10	05:22	05:10	11:50	10:30
05:00	05:40	05:30	10:20	03:20	03:40	10:20	17:40
04:40	04:20	06:10	06:00	05:17	04:20	12:20	12:45
06:00	06:00	07:30	08:00	08:30	06:40	14:00	14:10

4.5 Perfiles de disolución

Los estudios de liberación in vitro se realizaron de acuerdo con las recomendaciones de la FDA para perfiles de disolución de ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda (tabla 9). Dado que las dosis a estudiar fue 400 mg y el volumen del medio fue de 900 mL, la concentración sería de 0.44 mg/mL. Se ha reportado que la solubilidad del ibuprofeno a pH 7.2 es de 4.52 mg/mL, por lo que, la concentración sería 10 veces menor que la concentración de saturación, lo cual documenta que el estudio se llevó a cabo bajo las condiciones sink.

El porcentaje promedio disuelto de ibuprofeno de los lotes de los productos de referencia, B, C y D se muestran en las tablas 14, 15, 16 y 17 respectivamente.

Los perfiles de disolución de los lotes del producto de referencia se muestran en la figura 5, mientras que los perfiles de los productos B, C y D se encuentran representados en las figuras 6, 7 y 8.

En la figura 9 se muestra un concentrado de los perfiles de disolución de los 8 lotes analizados.

Los resultados del porcentaje disuelto por unidad de dosificación se precisan en el anexo número IV.

En las tablas 15,16 y 17, se observa que en los productos B, C y D existe una gran variabilidad en los tiempos de muestreo 10 y 15 minutos. Las dos causas más probables de la variabilidad consideran a la formulación por sí misma y a los factores asociados con el procedimiento de prueba (23).

Un ejemplo de los factores asociados al procedimiento de prueba es la adherencia de las cápsulas de gelatina blanda en la malla de la canastilla, esto se observó durante la realización de los perfiles de los productos B y D (figura 10). Considerando que el contenido de la dosis no se dispersa por todo el recipiente de manera uniforme, pueden producirse resultados aberrantes (23).

Otro posible factor de impacto en la variabilidad es la diferencia que se presentó en los tiempos de ruptura entre unidades (tabla 13). Se pudo observar que una alta variabilidad en los tiempos de ruptura influye en el aumento del coeficiente de variación en los datos de disolución.

Los resultados obtenidos sugieren no incluir los tiempos de muestreo 5 y 45 minutos, ya que en el primero de ellos se cuantifica un bajo porcentaje de ibuprofeno disuelto con una alta variabilidad y antes de los 45 minutos el principio activo resulta estar disuelto casi en su totalidad

Al comparar los perfiles de disolución, se encontró que los lotes del producto de referencia y los lotes de los productos B y C presentan un porcentaje de disolución mayor al 85% en 15 minutos, clasificándolos como productos de muy rápida disolución. En el caso de los lotes del producto D, al disolverse más del 85% en 30 minutos, se clasificaron como productos de rápida disolución.

Según Panduranga et al. (19), las diferencias en el comportamiento de liberación in vitro de diferentes formulaciones de ibuprofeno en cápsulas de gelatina blanda son atribuibles a la cantidad y tipo de excipientes que conforman la cubierta de gelatina blanda y su contenido.

Gullapalli et al. (9) mencionan que el proceso de fabricación y la fuente de la gelatina utilizada para la cubierta de las cápsulas es muy importante, puesto que se aprecian diferencias notables en la resistencia de la gelatina entre proveedores e incluso entre lotes del mismo proveedor.

Se ha encontrado que uno de los factores que afectan el comportamiento de disolución de las cápsulas de gelatina blanda está relacionado con las propiedades del material de elaboración de la cubierta, debido al posible intercambio de la humedad entre la matriz de la cápsula blanda y su cubierta. Además de posible interacciones químicas, que resultarían en el entrecruzamiento de la gelatina (25).

Tabla 14 Porcentaje promedio disuelto del producto de Referencia

Lote	A1			A2		
Tiempo (min)	%Disuelto	DE	%CV	%Disuelto	DE	%CV
5	2.90	0.41	14.22	2.71	0.21	7.77
10	63.53	4.18	6.58	75.38	6.90	9.15
15	94.33	2.51	2.66	96.90	1.87	1.93
20	96.16	2.72	2.83	98.45	1.69	1.72
30	96.38	2.74	2.85	98.87	1.68	1.70
45	96.55	1.97	2.04	99.54	1.65	1.66

Tabla 15. Porcentaje promedio disuelto del producto B

Lote	B1			B2		
Tiempo (min)	% Disuelto	DE	%CV	% Disuelto	DE	%CV
5	2.66	0.21	7.95	3.21	0.46	14.25
10	62.03	17.21	27.74	41.30	29.64	71.78
15	97.66	2.27	2.33	100.06	3.87	3.87
20	99.27	2.87	2.89	105.48	3.18	3.01
30	101.55	1.46	1.44	105.98	1.67	1.57
45	102.15	2.85	2.79	107.06	1.90	1.77

Tabla 16. Porcentaje promedio disuelto del producto C

Lote	C1			C2		
Tiempo (min)	Disuelto	DE	%CV	%Disuelto	DE	%CV
5	6.44	0.55	8.47	22.21	20.10	90.53
10	76.02	16.32	21.47	92.62	5.99	6.47
15	100.83	3.48	3.46	100.93	1.93	1.91
20	104.40	1.86	1.78	102.68	1.67	1.62
30	105.04	1.28	1.22	103.08	1.64	1.59
45	105.28	1.30	1.24	103.61	2.16	2.08

Tabla 17. Porcentaje promedio disuelto del producto D

Lotes	D1			D2		
Tiempo (min)	%Disuelto	DE	%CV	%Disuelto	DE	%CV
5	3.82	0.51	13.47	2.78	0.38	13.74
10	5.33	2.22	41.73	5.11	1.36	26.67
15	81.20	4.09	5.04	40.29	29.35	72.83
20	95.58	5.10	5.34	91.32	5.39	5.90
30	95.53	4.66	4.88	100.41	1.49	1.48
45	97.64	2.93	3.00	101.95	1.10	1.08

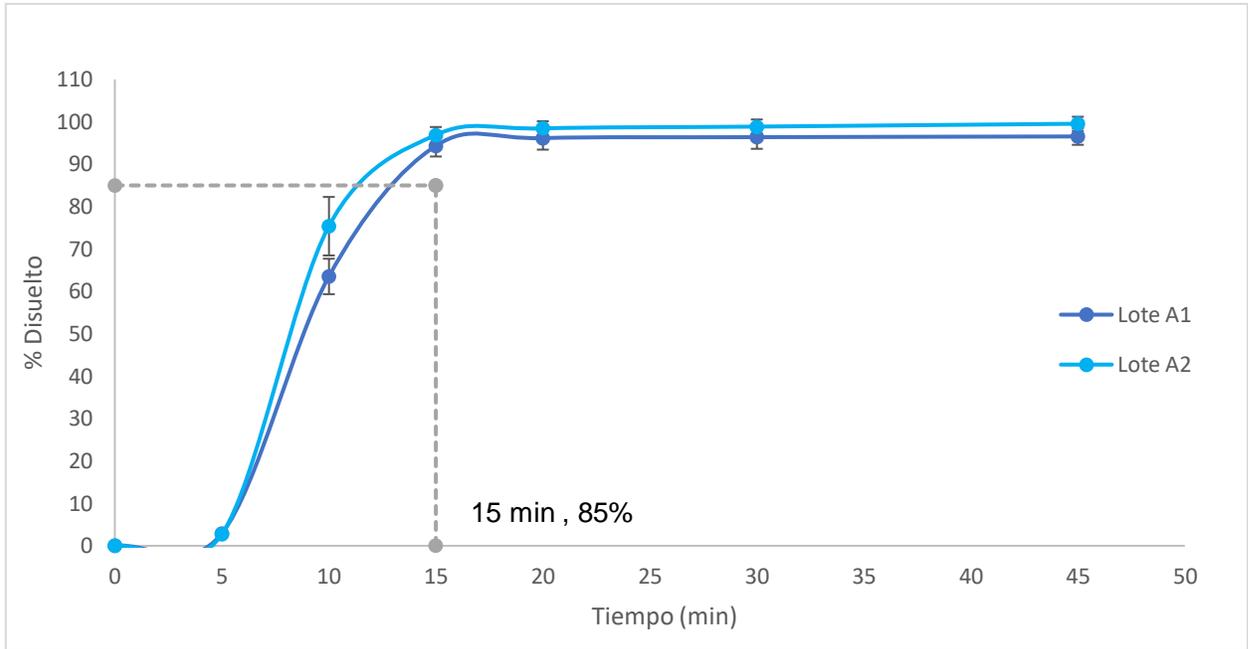


Figura 5. Perfil de disolución del producto de producto de referencia, lotes A1 Y A2 (n=12 por lote), en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

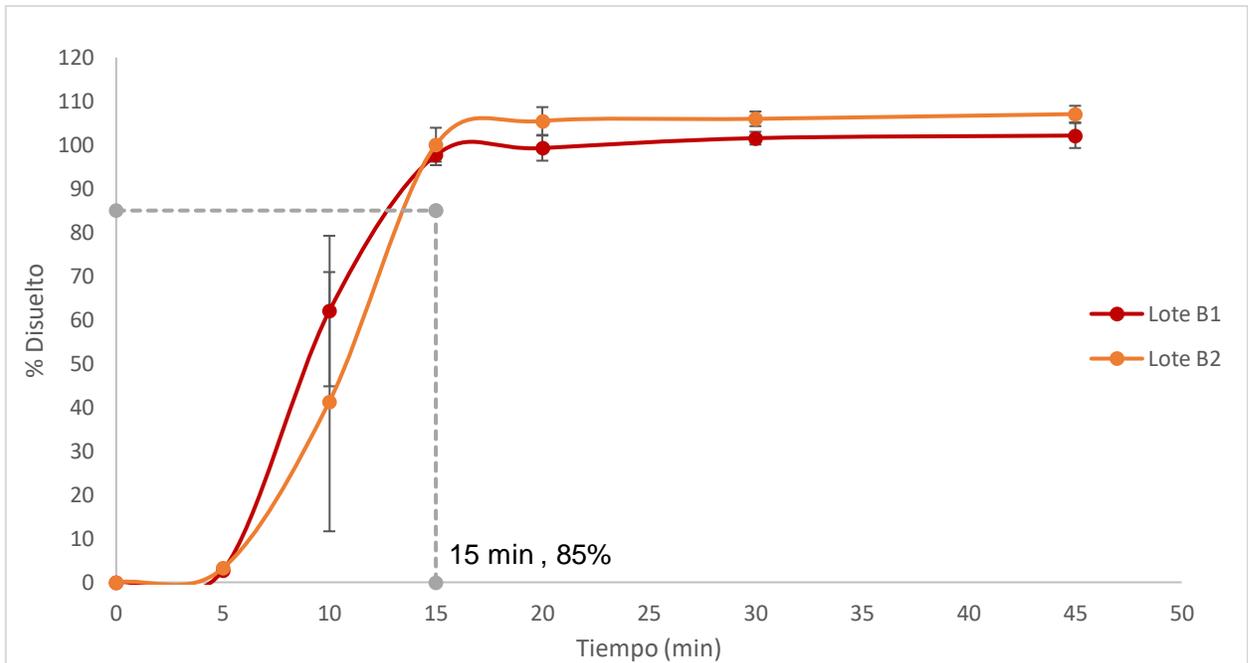


Figura 6. Perfiles de disolución del producto de producto B, lotes B1 Y B2 (n=12 por lote) en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

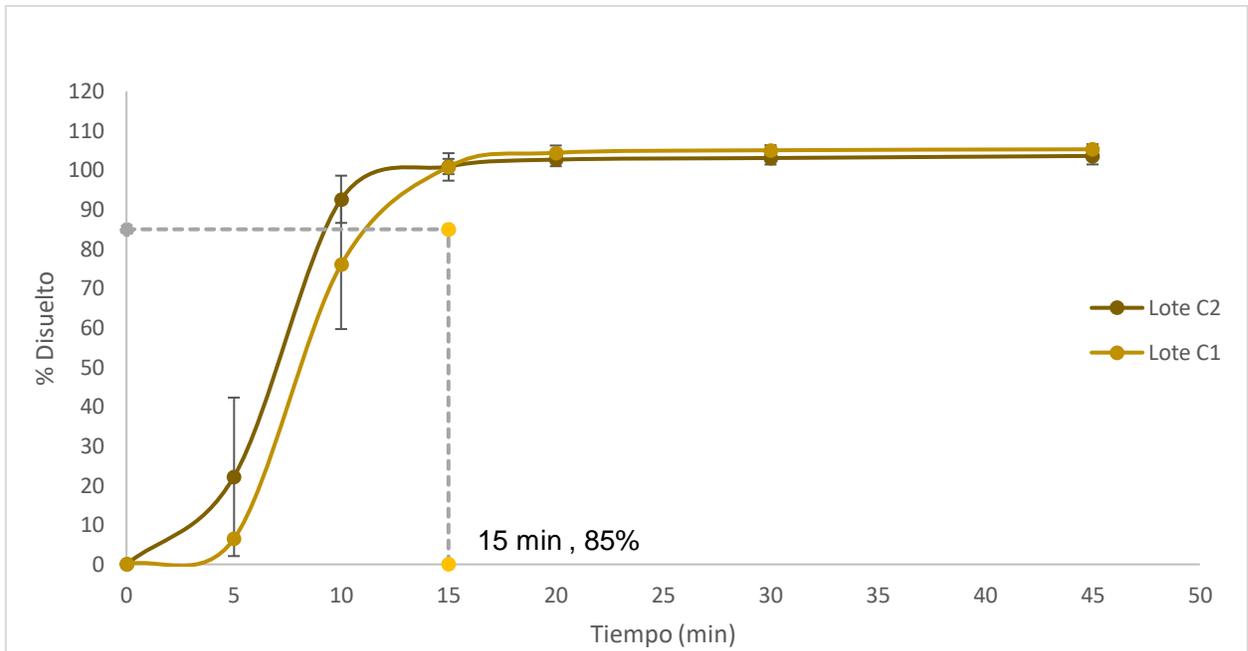


Figura 7. Perfiles de disolución de los lotes C1 y C2 del producto C (n=12 por lote) en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

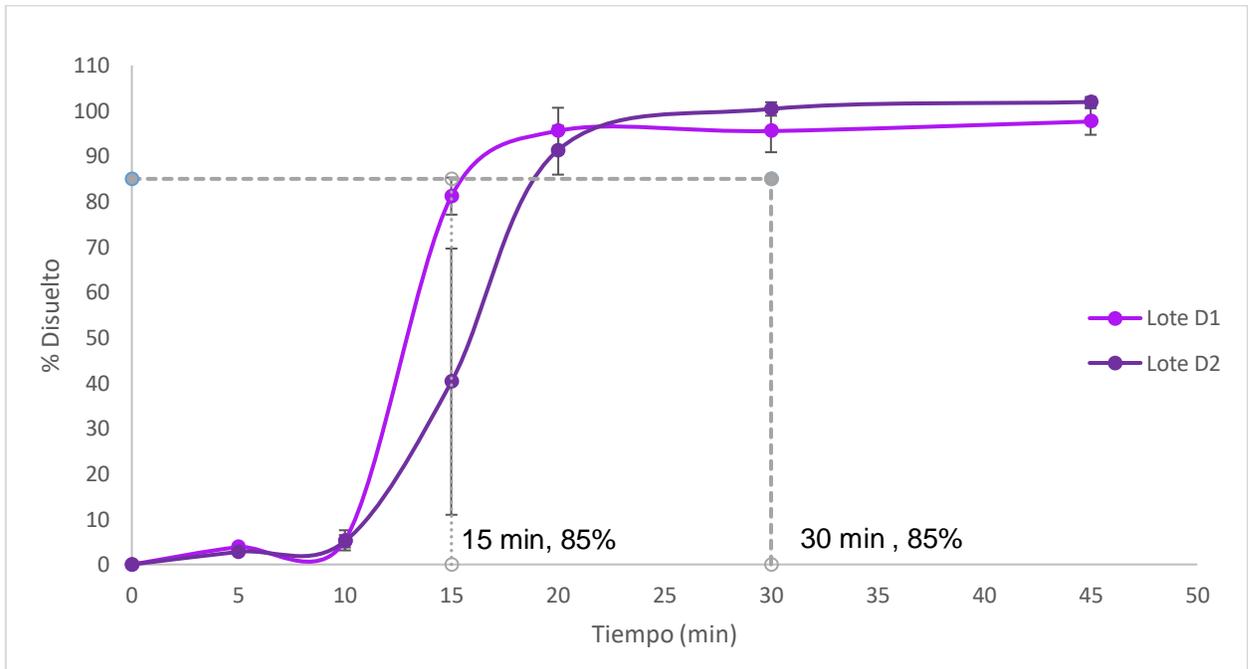


Figura 8. Perfiles de disolución del producto de producto D, lotes D1 Y D2 (n=12 por cada lote) en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

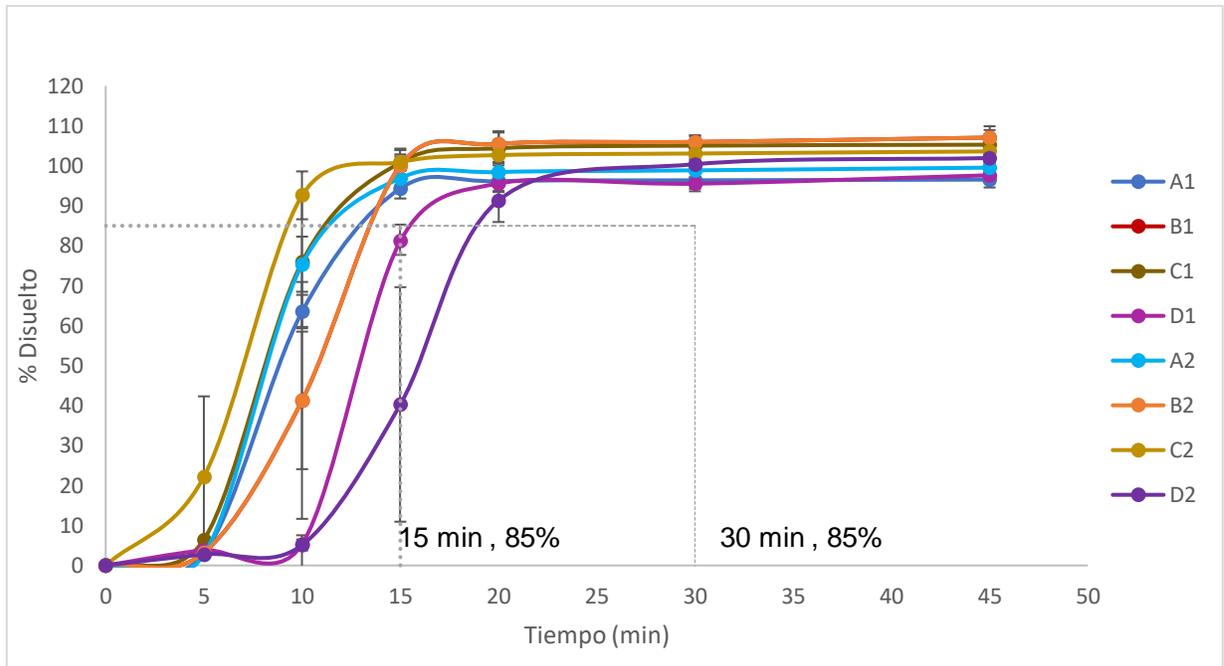


Figura 9 Porcentaje disuelto de ibuprofeno respecto al tiempo del total de los lotes analizados en presentación cápsulas de gelatina blanda en SA de fosfatos pH 7.2.



Figura 10. Adherencia de la capa de gelatina en la canastilla, productos B y D respectivamente.

4.6 Factor de similitud

La normatividad vigente establece que la prueba de similitud no es necesaria cuando, tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelvan 85% o más en 15 minutos o menos, en el medio de disolución; por lo que no se realizó el cálculo de f_2 para los productos B y C.

De acuerdo con lo establecido en la guía ICH M9 publicada en febrero de 2020 es posible comparar los perfiles de disolución de un producto de rápida disolución y un producto de muy rápida disolución siempre y cuando se cuente con al menos tres tiempos de muestreo hasta alcanzar el 85% disuelto. Con base en lo anterior y con fines ilustrativos, se llevó a cabo la comparación de perfiles del producto de referencia con el producto D.

En la tabla 18 se describen los resultados de factor de similitud del producto D respecto del producto de referencia. El valor f_2 entre los lotes D1 y D2 con el producto de referencia fue menor a 50, demostrando que los perfiles entre productos no son similares. De igual forma se encontró que los lotes del producto D no son similares entre sí.

Tabla 18. Factor de similitud del producto D					
Producto	A1 vs D1	A1 vs D2	A2 vs D2	A2 vs D1	D1 vs D2
f_2	23.13	16.88	14.16	19.12	31.31

Al revisar la página: “Consulta de ensayos clínicos registrados ante Cofepris”, se encontró que el producto D demostró ser bioequivalente respecto al producto de referencia (26). Las diferencias encontradas en disolución en el presente trabajo podrían deberse a que los resultados del estudio in vitro no se pueden correlacionar con el estudio in vivo; o que el laboratorio haya modificado las condiciones de manufactura de su producto.

Capítulo 5. Conclusiones

- ❖ El método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2 cumplió con los criterios establecidos para los parámetros de linealidad, precisión y exactitud requeridos en la NOM 177-SSA1-2013.
- ❖ Se observó una gran variabilidad en el porcentaje disuelto a los primeros tiempos de muestreo, lo cual podría estar asociado a los tiempos de ruptura de las cápsulas de gelatina blanda.
- ❖ Bajo las condiciones del estudio de disolución, se encontró que los lotes del producto de referencia, así como los lotes de los productos B y C se clasificaron como productos de muy rápida disolución, mientras que los lotes del producto D, como de rápida de disolución.
- ❖ Se encontraron diferencias en los perfiles de disolución entre los lotes del producto D. Sería conveniente evaluar otros lotes de este producto con el fin de determinar la variabilidad que presenta esta producto en la liberación del fármaco.

Capítulo 6. Bibliografía

1. Estévez Ballesteros, Katya Jastsiri. Tesis. Evaluación de perfiles de disolución de productos comerciales conteniendo 400 mg de ibuprofeno en presentación cápsulas de gelatina blanda / Facultad de Química. UNAM 2019
2. Ibuprofen. Pubchem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen> visitado el 24 de octubre de 2019
3. Potthast, H., Dressman, J. B., Junginger, H. E., Midha, K. K., Oeser, H., Shah, V. P., ... & Barends, D. M. (2005). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94(10), 2121-2131.
4. FDA, U. (2000). Guidance for Industry, Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*.
5. Davies, N. M. (1998). Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. *Clin Pharmacokinet*, 34(2), 101-154
6. Mazaleuskaya, L. L., Theken, K. N., Gong, L., Thorn, C. F., FitzGerald, G. A., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2015). PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenetics and genomics*, 25(2), 96.
7. Bushra, R., & Aslam, N. (2010). An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. *Oman Medical Journal*, 25(3), 155.
8. Hulmavage sonali B, C. S. (2018). A REVIEW ON: SOFT GELATIN CAPSULE. *International Journal of Innovative Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(06), 59-71.
9. Gullapalli, R. P. (2010). Soft gelatin capsules (softgels). *Journal of pharmaceutical sciences*, 99(10), 4107-4148.
10. Gullapalli, R. P., & Mazzitelli, C. L. (2017). Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(6), 1453-1465.

11. Reddy, G., Muthukumar, M., & Krishnamoorthy, B. (2013). Soft gelatin capsules-present and future prospective as a pharmaceutical dosage forms—a review. *Int J Adv Pharm Gen Res*, 1(1), 20-9.
12. Quiquero, V. (s.f) BEST PRACTICES FOR OVERCOMING SOFTGEL COATING CHALLENGES .Recuperado el 27 de octubre de 2019.
13. Singh, S., Rao, K. R., Venugopal, K., & Manikandan, R. (2002). Alteration in dissolution characteristics of gelatin-containing formulations. *Pharmaceutical technology*, 26(4), 36-54.
14. Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)* 12 ed. México; 2018
15. Díaz, D. C., Esteban, M. D. C. L., & Díaz, M. C. (2012). *Manual de tecnología farmacéutica*. Elsevier España.
16. HAKATA, T., SATO, H., WATANABE, Y., & MATSUMOTO, M. (1994). Effect of storage temperature on the physicochemical properties of soft gelatin capsule shells. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 42(7), 1496-1500.
17. Almukainzi, M., Salehi, M., Chacra, N. A., & Löbenberg, R. (2011). Comparison of the rupture and disintegration tests for soft-shell capsules. *Dissolut Technol*, 18, 21-25.
18. Bachour, G., Bou-Chacra, N. A., & Löbenberg, R. (2017). Evaluation of the rupture test for stability studies of soft-shell capsules. *Dissolution Technol*, 24, 16-19.
19. Panduranga, K. R. (2012) formulation and evaluation of softgel for delivery of compounds with poor oral bioavailability. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*. Vol 4(08): October-2012 (044 – 053)
20. Lodha, A., Patel, A., Chaudhuri, J., Jadia, P., Joshi, T., & Dalal, J. (2012). Formulation and evaluation of transparent ibuprofen soft gelatin capsule. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 4(Suppl 1), S95.

21. Naser, S., Tasneem H., Sawsan H., Bara'ah A., Asma R., Fairouz A. (2018) Assessment of Dissolution Performance of Immediate Release Ibuprofen Products: Screening of Products Available on the Palestinian Market. *Palestinian Medical and Pharmaceutical Journal (PMPJ)*. 2018; 3(1): 31-3
22. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, NDA 79-205 approval letter, junio 2009
23. <1092> The Dissolution Procedure: Development and Validation. The United States Pharmacopeia and National Formulary USP 32–NF 27; The United States Pharmacopeial Convention
24. Brown, C. K., Chokshi, H. P., Nickerson, B., Reed, R. A., Rohrs, B. R., & Shah, P. A. (2004). Dissolution testing of poorly soluble compounds. *Pharm. Tech*, 28, 56-43.
25. The United States Pharmacopeial Convention, Inc: Rockville, MD .<1094> Capsules—Dissolution Testing and Related Quality Attributes. (2019). The United States Pharmacopeia and National Formulary USP 42–NF 34;
26. COFEPRIS, Consulta de ensayos clínicos registrados. Número de protocolo: BE0613001. Estudio de Bioequivalencia de dosis única en ayuno de Ibuprofeno cápsulas de gelatina blanda (cápsulas de gelatina blanda de 400 mg y Actron® 400 mg) en voluntarios sanos (dosis 400 mg)
27. <2040> Disintegration and Dissolution of Dietary Supplements (2009). The United States Pharmacopeia and National Formulary USP 32–NF 27; The United States Pharmacopeial Convention, Inc: Rockville, MD
28. EMA. Committee for Medicinal Products for Human. (2020). ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers, 9-10.

Anexo I. Control de calidad

Resultados peso promedio (g) de los productos bajo estudio								
Número de cápsula	Producto de Referencia		Producto B		Producto C		Producto D	
	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2
1	1.0199	1.0278	1.2633	1.2599	1.2111	1.1384	1.2219	1.2448
2	0.9814	0.9765	1.2563	1.2726	1.2076	1.1426	1.2070	1.2337
3	0.9983	0.9820	1.2462	1.2837	1.2056	1.1351	1.2241	1.2406
4	0.9932	1.0008	1.2391	1.2633	1.2038	1.1503	1.2187	1.2522
5	0.9804	0.9596	1.2534	1.2713	1.2189	1.1553	1.2400	1.2451
6	1.0004	1.0015	1.2595	1.2606	1.2038	1.1334	1.2331	1.2265
7	1.0096	0.9837	1.2664	1.2597	1.2188	1.1613	1.2067	1.2457
8	0.9808	0.9625	1.2732	1.2683	1.1960	1.1420	1.2092	1.2396
9	0.9737	0.9737	1.2594	1.2444	1.2181	1.1452	1.2082	1.2234
10	0.9884	0.9971	1.2793	1.2344	1.1908	1.1805	1.2229	1.1856
Promedio	0.9926	0.9865	1.2596	1.2618	1.2075	1.1484	1.2192	1.2337
DE	0.0146	0.0207	0.0119	0.0141	0.0096	0.0143	0.0115	0.0191
%CV	1.4701	2.0936	0.9476	1.1189	0.7930	1.2433	0.9460	1.5505

Resultados contenido promedio (g) de los productos bajo estudio								
Numero de cápsula	Producto de Referencia		Producto B		Producto C		Producto D	
	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2
1	0.6998	0.6968	0.9047	0.9120	0.8558	0.8352	1.2219	0.7713
2	0.6910	0.6874	0.8990	0.9013	0.8410	0.8260	1.2070	0.7740
3	0.6957	0.6978	0.9068	0.9092	0.8483	0.8270	1.2241	0.7696
4	0.6932	0.6929	0.9042	0.9043	0.8371	0.8366	1.2187	0.7634
5	0.6833	0.6814	0.8982	0.9172	0.8541	0.8319	1.2400	0.7710
6	0.6910	0.6983	0.8991	0.9007	0.8581	0.8163	1.2331	0.7650
7	0.6882	0.6990	0.8974	0.8987	0.8640	0.8451	1.2067	0.7710
8	0.6916	0.6826	0.9024	0.9034	0.8357	0.8240	1.2092	0.7710
9	0.6881	0.6886	0.8940	0.9040	0.8518	0.8272	1.2082	0.7745
10	0.6978	0.6901	0.9065	0.9034	0.8545	0.8523	1.2229	0.7746
Promedio	0.6920	0.6915	0.9012	0.9054	0.8500	0.8322	0.7822	0.7705
DE	0.0049	0.0065	0.0043	0.0057	0.0094	0.0106	0.0044	0.0038
%CV	0.7098	0.9405	0.4775	0.6293	1.1024	1.2726	0.5642	0.4892

Resultados de Valoración de los productos bajo estudio								
Producto	Producto de referencia		Producto B		Producto C		Producto D	
Lote	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2
Tiempo de retención (min)	6.929	7.031	6.909	7.039	6.7	6.959	6.945	7.049
Concentración del estándar de referencia (mg/mL)	1.994	1.994	1.994	1.994	1.994	1.994	1.994	1.994
Factor de dilución	10	10	10	10	10	10	10	10
Área muestra	1923892	1886922	2006607	1873816	1946975	1979229	1938175	1791811
Área estándar	2038171	1913032	2038171	1913032	1975994	1975994	2038171	1913032
Peso promedio (g)	0.6920	0.6915	0.9012	0.9054	0.8500	0.8322	0.7822	0.7705
Peso muestra	0.0346	0.0346	0.0451	0.0453	0.0424	0.0416	0.0391	0.0385
%Valorado	93.93	98.53	97.34	97.77	101.39	99.06	94.78	94.34

Uniformidad de dosis (%) de los productos bajo estudio								
Número de cápsula	Producto de Referencia		Producto B		Producto C		Producto D	
	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2
1	94.99	99.29	97.72	98.48	102.08	101.82	95.81	94.44
2	93.80	97.95	97.10	97.33	100.32	101.06	94.33	94.77
3	94.44	99.43	97.94	98.18	101.19	100.60	94.60	94.23
4	94.10	98.73	97.66	97.65	99.85	100.95	94.98	93.47
5	92.75	97.09	97.02	99.04	101.88	101.38	94.50	94.40
6	93.80	99.50	97.11	97.26	102.36	98.71	95.16	93.67
7	93.42	99.60	96.93	97.04	103.06	102.99	94.28	94.40
8	93.88	97.27	97.47	97.55	99.68	100.42	94.49	94.40
9	93.41	98.12	96.56	97.62	101.60	101.27	94.21	94.83
10	94.72	98.33	97.91	97.55	101.93	104.35	95.39	94.84
Promedio	93.93	98.53	97.34	97.77	101.39	101.36	94.78	94.34
DE	0.67	0.93	0.46	0.62	1.12	1.51	0.53	0.46
%CV	0.71	0.94	0.48	0.63	1.10	1.49	0.56	0.49
Valor de aceptación (Li)	9.26	2.95	4.89	5.19	3.95	2.28	8.39	8.35

Anexo II. Validación con el fármaco

Linealidad y precisión del método analítico para cuantificar ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2				
Concentración [µg/mL]	Absorbancia λ=22nm		Factor Respuesta	
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2
4	0.209	0.209	0.049	0.049
8	0.409	0.408	0.048	0.048
12	0.61	0.607	0.048	0.048
16	0.806	0.807	0.048	0.048
20	0.998	1.008	0.047	0.048
Coefficiente de correlación (r)	0.9999	0.9999	DE	0.0007
Pendiente (m)	0.0466	0.0471	Promedio	0.05
Ordenada al origen (b)	0.014	0.009	CV%	1.54
Erro estándar debida a la regresión (ERR)	0.56	0.13		

Anexo III. Validación con el medicamento

Linealidad, Repetibilidad y exactitud del método analítico para cuantificar ibuprofeno en el medicamento producto B Día 1							
Concentración [µg/mL]	Absorbancia λ=222nm			Promedio de la concentración recuperada	DE	%CV	
	C1	C2	C3				
4	0.221	0.204	0.208	4.23	0.10	2.41	
8	0.393	0.399	0.389	8.39	0.13	1.53	
12	0.587	0.587	0.590	12.81	0.13	1.03	
16	0.762	0.766	0.76	16.79	0.08	0.48	
20	0.957	0.965	0.939	21.14	0.12	0.55	
Coefficiente de correlación (r)	0.9998	0.9999	0.9997				
Pendiente (m)	0.0436	0.0447	0.0434				
Ordenada al origen (b)	0.0317	0.0175	0.0273				
Error estándar debida a la regresión (ERR)	1.19	0.92	0.41				

Linealidad, Repetibilidad y exactitud del método analítico para cuantificar ibuprofeno en el medicamento producto B. Día 2						
Concentración [µg/mL]	Absorbancia λ=222nm			Promedio de la concentración recuperada	DE	%CV
	C1	C2	C3			
4	0.198	0.196	0.198	4.20	0.04	0.85
8	0.383	0.38	0.38	8.17	0.02	0.24
12	12.3	0.569	0.563	0.561	12.14	0.10
16	16.4	0.755	0.761	0.768	16.40	0.12
21	20.5	0.952	0.958	0.953	20.58	0.05
Coefficiente de correlación (r)	0.9999	0.9998	0.9997			
Pendiente (m)	0.0459	0.0465	0.0463			
Ordenada al origen (b)	0.0074	0.0001	0.0026			
Error estándar debida a la regresión (ERR)	0.74	1.17	0.41			

Reproducibilidad para cuantificar ibuprofeno en el medicamento producto B									
Concentración nominal [µg/mL]	Día 1			Día 2			Promedio de la concentración recuperada	DE	%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
4	0.221	0.204	0.208	0.198	0.196	0.198	4.21	0.06	1.51
8	0.393	0.399	0.389	0.383	0.38	0.38	8.28	0.13	1.57
12	0.587	0.587	0.590	0.569	0.563	0.561	12.48	0.35	2.80
16	0.762	0.766	0.760	0.755	0.761	0.768	16.60	0.21	1.27
20	0.957	0.965	0.9390	0.952	0.958	0.953	20.86	0.29	1.39
Coefficiente de correlación (r)	0.9998	0.9999	0.9997	0.9999	0.9998	0.9997			
Pendiente (m)	0.0436	0.0447	0.0434	0.0459	0.0465	0.0463			
Ordenada al origen (b)	0.0317	0.0175	0.0273	0.0074	0.0001	0.0026			

Curva	Inferior 95%	Superior 95%
1	-0.4693	0.1503
2	-0.4789	0.4837
3	-0.6364	0.5377
4	0.0086	0.0548
5	-0.0004	0.0354
6	-0.0011	0.0557

Anexo IV. Perfiles de disolución

Lote	A1		A2	
Concentración (µg/mL)	Absorbancia unidades 1-6	Absorbancia unidades 7-12	Absorbancia unidades 1-6	Absorbancia unidades 7-12
4	0.195	0.204	0.197	0.206
8	0.390	0.390	0.384	0.379
12	0.586	0.565	0.572	0.559
16	0.791	0.755	0.758	0.734
20	0.955	0.931	0.953	0.926
Coefficiente de correlación (r)	0.9994	0.9999	1.0000	0.9998
Pendiente (m)	0.0480	0.0455	0.0472	0.0449
Ordenada al origen (b)	0.0071	0.0233	0.0070	0.0223

Lote	B1		B2	
Concentración (µg/mL)	Absorbancia unidades 1-6	Absorbancia unidades 7-12	Absorbancia unidades 1-6	Absorbancia unidades 7-12
4	0.201	0.195	0.179	0.195
8	0.391	0.376	0.356	0.37
12	0.575	0.56	0.533	0.553
16	0.772	0.749	0.717	0.728
20	0.991	0.94	0.896	0.905
Coefficiente de correlación (r)	0.9994	0.9999	1.0000	1.0000
Pendiente (m)	0.0468	0.0466	0.0449	0.0445
Ordenada al origen (b)	-0.0023	0.0051	-0.0023	0.0168

Resultados curvas de calibración para perfiles de Disolución Producto C				
Lote	C1		C2	
Concentración (µg/mL)	Absorbancia unidades 1-6	Absorbancia unidades 7-12	Absorbancia unidades 1-6	Absorbancia unidades 7-12
4	0.200	0.199	0.203	0.205
8	0.384	0.387	0.376	0.374
12	0.578	0.559	0.555	0.574
16	0.757	0.766	0.738	0.738
20	0.964	0.948	0.923	0.927
Coefficiente de correlación (r)	0.9998	0.9997	0.9999	0.9996
Pendiente (m)	0.0475	0.0469	0.0451	0.0453
Ordenada al origen (b)	0.0063	0.0087	0.0184	0.0212

Resultados curvas de calibración para perfiles de Disolución Producto D				
Lote	D1		D2	
Concentración (µg/mL)	Absorbancia unidades 1-6	Absorbancia unidades 7-12	Absorbancia unidades 1-6	Absorbancia unidades 7-12
4	0.201	0.197	0.205	0.198
8	0.364	0.412	0.385	0.390
12	0.560	0.612	0.574	0.574
16	0.723	0.806	0.765	0.758
20	0.92	1.004	0.959	0.963
Coefficiente de correlación (r)	0.9995	0.9998	0.9999	0.9998
Pendiente (m)	0.0450	0.0480	0.0472	0.0475
Ordenada al origen (b)	0.0151	0.0038	0.0112	0.0072

Porcentaje disuelto de ibuprofeno Lote A1						
Tiempo (min)	5	10	15	20	30	45
1	3.27	66.28	95.24	94.43	95.58	96.26
2	2.71	61.27	97.75	94.88	95.56	96.36
3	3.26	64.65	91.87	94.63	93.72	95.08
4	2.96	71.99	89.01	93.04	92.70	93.16
5	2.52	59.40	93.69	92.65	92.54	93.56
6	3.16	61.85	92.20	94.04	94.39	96.10
7	2.84	68.99	95.41	96.02	99.04	97.84
8	2.64	59.64	94.86	96.57	96.08	95.96
9	3.34	57.79	95.59	100.46	99.01	98.16
10	2.45	61.36	97.20	99.87	99.87	98.31
11	3.50	63.45	92.81	99.87	99.99	99.63
12	2.18	65.66	96.36	97.46	98.06	98.18
Promedio	2.90	63.53	94.33	96.16	96.38	96.55
DE	0.41	4.18	2.51	2.72	2.74	1.97
%CV	14.22	6.58	2.66	2.83	2.85	2.04
Mínimo	2.45	59.40	89.01	93.04	92.70	93.16
Máximo	3.50	71.99	97.75	100.46	99.99	99.63

Porcentaje disuelto de ibuprofeno Lote A2						
Tiempo (min)	5	10	15	20	30	45
1	2.58	76.65	94.00	96.46	96.93	97.74
2	2.25	74.99	94.93	97.04	97.04	97.62
3	3.05	74.52	96.46	97.52	97.64	97.52
4	2.78	86.98	94.53	96.05	96.87	98.26
5	2.73	67.28	96.30	97.71	98.41	98.53
6	2.85	66.69	96.42	96.89	97.24	98.40
7	2.55	77.39	96.85	99.43	99.93	100.78
8	2.95	85.49	97.89	100.10	100.10	100.71
9	2.59	72.77	99.42	100.53	100.66	100.53
10	2.72	72.52	97.32	98.92	99.78	101.24
11	2.83	66.79	99.27	100.75	101.48	101.60
12	2.64	82.50	99.48	99.97	100.34	101.56
Promedio	2.71	75.38	96.90	98.45	98.87	99.54
DE	0.21	6.90	1.87	1.69	1.68	1.65
%CV	7.77	9.15	1.93	1.72	1.70	1.66
Mínimo	2.25	67.28	94.00	96.46	96.87	97.52
Máximo	3.05	86.98	99.48	100.75	101.48	101.60

Porcentaje disuelto de ibuprofeno Lote B1						
Tiempo (min)	5	10	15	20	30	45
1	2.49	81.75	101.94	102.53	102.77	102.18
2	2.87	42.22	99.47	101.95	103.94	104.06
3	2.89	47.95	99.38	99.38	102.67	101.73
4	2.61	70.64	100.10	100.81	102.45	103.39
5	2.85	75.30	99.30	101.78	102.72	102.72
6	2.79	37.92	96.71	100.61	102.60	102.49
7	2.73	75.67	97.16	99.90	101.20	99.79
8	2.21	73.86	95.36	98.69	100.34	99.75
9	2.42	53.81	95.25	98.81	100.23	101.29
10	2.61	35.31	95.39	98.00	99.65	99.77
11	2.59	76.39	95.97	96.92	99.76	109.62
12	2.87	73.51	95.84	91.92	100.31	99.01
Promedio	2.66	62.03	97.66	99.27	101.55	102.15
DE	0.21	17.21	2.27	2.87	1.46	2.85
%CV	7.95	27.74	2.33	2.89	1.44	2.79
Mínimo	2.49	35.31	95.25	91.92	99.65	99.01
Máximo	2.89	81.75	101.94	102.53	103.94	109.62

Porcentaje disuelto de ibuprofeno Lote B2						
Tiempo (min)	5	10	15	20	30	45
1	3.09	87.06	103.55	106.14	106.75	108.70
2	3.09	12.15	102.26	107.68	108.54	109.27
3	4.38	81.09	107.24	109.21	108.23	108.23
4	3.23	64.62	103.92	109.71	106.16	107.13
5	3.07	24.98	102.09	107.88	106.65	107.87
6	3.50	29.60	99.51	108.63	106.67	107.40
7	2.64	19.92	96.88	102.73	106.07	106.81
8	3.31	14.26	96.61	101.21	102.94	103.56
9	3.04	50.00	98.68	103.29	105.51	105.14
10	2.68	9.23	94.45	101.17	104.01	105.49
11	2.98	22.19	95.40	102.49	103.98	105.21
12	3.55	80.46	100.11	105.58	106.20	109.89
Promedio	3.21	41.30	100.06	105.48	105.98	107.06
DE	0.46	29.64	3.87	3.18	1.67	1.90
%CV	14.25	71.78	3.87	3.01	1.57	1.77
Mínimo	2.64	9.23	94.45	101.21	102.94	103.56
Máximo	4.38	87.06	107.24	109.71	108.54	109.27

Porcentaje disuelto de ibuprofeno Lote C1						
Tiempo (min)	5	10	15	20	30	45
1	5.85	87.21	101.96	103.24	105.21	105.21
2	6.41	82.04	100.88	101.93	103.43	104.70
3	5.95	50.26	96.72	100.56	101.84	102.87
4	5.76	86.15	101.49	104.16	105.78	104.75
5	5.84	61.91	100.53	104.02	104.37	104.49
6	7.12	76.63	101.21	104.58	104.70	104.70
7	6.13	41.67	91.70	104.90	105.72	105.37
8	6.49	76.36	102.32	104.80	106.09	105.16
9	7.22	88.88	103.58	106.29	105.83	105.36
10	6.41	79.46	101.39	106.23	105.87	105.87
11	7.02	89.00	104.41	107.24	105.84	106.65
12	7.05	92.70	103.72	104.78	105.84	108.29
Promedio	6.44	76.02	100.83	104.40	105.04	105.28
DE	0.55	16.32	3.48	1.86	1.28	1.30
%CV	8.47	21.47	3.46	1.78	1.22	1.24
Mínimo	5.76	41.67	91.70	100.56	101.84	102.87
Máximo	7.22	92.70	104.41	107.24	106.09	108.29

Porcentaje disuelto de ibuprofeno Lote C2						
Tiempo (min)	5	10	15	20	30	45
1	22.86	96.93	96.80	106.63	103.45	103.57
2	27.58	96.83	100.78	101.39	105.91	106.03
3	11.20	95.25	100.81	102.03	102.77	103.98
4	29.29	94.36	100.28	102.25	102.37	102.49
5	35.72	92.28	101.42	102.40	102.40	102.76
6	6.51	79.07	100.43	100.30	99.69	98.60
7	5.90	98.59	98.96	101.40	101.52	101.52
8	4.09	89.70	100.62	103.67	104.64	105.24
9	45.14	97.20	102.36	102.36	104.18	105.99
10	4.15	83.28	101.32	102.17	102.66	105.67
11	68.10	96.10	102.85	102.85	102.72	102.97
12	5.94	91.81	104.57	104.69	104.69	104.45
Promedio	22.21	92.62	100.93	102.68	103.08	103.61
DE	20.10	5.99	1.93	1.67	1.64	2.16
%CV	90.53	6.47	1.91	1.62	1.59	2.08
Mínimo	5.94	79.07	96.80	100.30	99.69	98.60
Máximo	68.10	97.20	104.57	106.63	105.91	106.03

Porcentaje disuelto de ibuprofeno Lote D1						
Tiempo (min)	5	10	15	20	30	45
1	3.36	4.36	73.90	97.89	101.44	99.98
2	4.48	4.12	79.60	101.62	101.38	100.16
3	4.07	4.99	78.98	98.91	95.61	100.84
4	3.15	3.98	83.05	96.22	94.02	92.31
5	3.96	3.74	81.45	97.32	100.26	100.99
6	4.18	9.47	89.89	99.49	101.33	100.47
7	4.68	9.03	77.12	92.00	92.35	94.97
8	3.90	7.51	80.01	91.43	92.80	95.09
9	3.31	5.06	81.62	91.65	88.67	97.79
10	4.01	4.36	84.05	103.55	88.75	97.53
11	3.10	5.29	85.10	87.17	95.09	94.40
12	3.63	2.03	79.63	89.66	94.71	97.11
Promedio	3.82	5.33	81.20	95.58	95.53	97.64
DE	0.51	2.22	4.09	5.10	4.66	2.93
%CV	13.47	41.73	5.04	5.34	4.88	3.00
Mínimo	3.10	3.74	73.90	87.17	88.67	92.31
Máximo	4.68	7.51	89.89	103.55	101.44	100.99

Porcentaje disuelto de ibuprofeno Lote D2						
Tiempo (min)	5	10	15	20	30	45
1	2.43	4.49	10.74	93.24	101.28	102.79
2	2.25	4.02	81.33	96.44	99.36	103.18
3	2.50	3.90	27.35	89.93	101.47	100.89
4	3.27	8.76	36.69	83.22	99.42	102.89
5	2.59	4.73	26.53	87.35	98.42	103.06
6	3.37	5.56	76.04	95.61	97.47	99.91
7	2.49	5.77	13.15	81.81	102.68	102.21
8	3.22	5.42	80.09	97.58	101.40	102.55
9	2.68	4.24	10.80	87.97	101.30	101.76
10	2.64	6.00	26.87	92.73	100.15	101.30
11	3.23	4.00	77.04	98.02	101.26	100.34
12	2.72	4.47	16.90	91.97	100.66	102.51
Promedio	2.78	5.11	40.29	91.32	100.41	101.95
DE	0.38	1.36	29.35	5.39	1.49	1.10
%CV	13.74	26.67	72.83	5.90	1.48	1.08
Mínimo	2.25	3.90	10.74	81.81	100.15	100.34
Máximo	3.37	8.76	81.33	96.44	101.47	103.18