



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE
PRODUCTOS CONTENIENDO KETOPROFENO EN
MEDIOS DE FOSFATOS PH 6.8 Y PH 6.5”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO

PRESENTA

OMAR RIVERS ROLDÁN



MÉXICO, D.F.

2015



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: HELGI HELENE JUNG COOK

VOCAL: JUAN MANUEL RODRÍGUEZ

SECRETARIO: LIZ JANNET MEDINA REYES

1er. SUPLENTE: MARIA DE LOURDES BEATRIZ MAYET CRUZ

2° SUPLENTE: KENNETH RUBIO CARRASCO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA LABORATORIO 112

ASESOR DEL TEMA: _____

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK

SUSTENTANTE: _____

OMAR RIVEROS ROLDÁN

ÍNDICE GENERAL

1. Antecedentes y Objetivos	1
2. Marco teórico	3
2.1 Disolución	3
2.1.1 Factores que afectan la velocidad de disolución	5
2.2 Perfiles de Disolución	5
2.2.1 Condiciones de Perfiles de Disolución	6
2.2.2 Aparatos para Perfiles de Disolución	7
2.2.3 Factores Críticos en los Estudios de Disolución in vivo	8
2.2.4 Comparación de Perfiles de Disolución	10
2.3 Modelos de comparación de perfiles de disolución	12
2.3.1 Modelos independientes	12
2.3.1.1 Cinética orden cero	12
2.3.1.2 Cinética de primer orden	13
2.3.1.3 Modelo Weibull	13
2.3.1.4 Criterio de selección	14
2.3.2 Modelos dependientes	15
2.3.2.1 Eficiencia de disolución	15
2.4 Sistema de Clasificación Biofarmaceutico	16
2.4.1 Solubilidad	16
2.4.2 Permeabilidad	17
2.5 Bioexención	17
2.5.1 Criterios de FDA para la Bioexención de acuerdo con SCB	17
2.6 Factores del sistema gastrointestinal que influyen en la disolución In Vivo	18
2.6.1 Motilidad	19
2.6.2 pH	20
2.6.3 Bilis	20
2.6.4 Especies amortiguadoras	20
2.7 Efectos de factores GI sobre fármacos Clase II	21
2.8 Ketoprofeno	22
2.8.1 Propiedades Fisicoquímicas	23
2.8.2 Farmacocinética	24

2.3.2.1 Absorción y biodisponibilidad	24
2.3.2.2 Distribución	24
2.3.2.3 Metabolismo y eliminación	24
2.8.2 Usos Terapéuticos	25
2.8.3 Presentaciones y dosis	25
3. Desarrollo experimental	26
3.1 Sustancia de Referencia	26
3.2 Medicamentos bajo estudio	26
3.3 Equipos, Reactivos y Medios de Disolución	26
3.3.1 Reactivos	26
3.3.2 Equipos	27
3.3.3 Material	27
3.3.4 Preparación de soluciones y medios de disolución	28
3.4 Control Farmacéutico de los medicamentos en estudio	28
3.4.1 Peso Promedio	28
3.4.2 Valoración del Principio Activo	29
3.5 Estudios de disolución	30
3.5.1 Validación del Método Analítico para la cuantificación de Ketoprofeno en los medios de disolución	30
3.5.2 Validación del Sistema	31
3.5.2.1 Linealidad del sistema	31
3.5.2.2 Precisión del sistema	32
3.5.2.3 Estabilidad	32
3.5.3 Validación del Método	33
3.5.3.1 Linealidad del método	33
3.5.3.2 Exactitud del método	34
3.5.3.3 Precisión del método	34
3.5.3.3.1 Repetibilidad	34
3.5.3.4 Selectividad	34
3.5.3.5 Influencia del filtro	35
3.6 Evaluación de los perfiles de disolución de los productos bajo estudio, en los medios de disolución	35

3.6.1	Condiciones de las pruebas de perfil de disolución	35
3.6.2	Desgasificación del medio de disolución	36
3.6.3	Curva patrón	36
3.6.4	Cálculos	36
3.6.5	Análisis de Datos	38
3.7	Modelos de Cinética de Disolución	39
3.7.1	Eficiencia de Disolución	39
4.	Resultados y discusión	40
4.1	Control farmacéutico	40
4.1.1	Peso promedio	40
4.1.2	Contenido	40
4.2	Estudios de Disolución	41
4.2.1	Validación del Sistema.	41
4.2.1.1	Linealidad del sistema	41
4.2.1.2	Precisión del sistema	42
4.2.1.3	Estabilidad de la muestra	43
4.2.2.	Validación del Método	43
4.2.2.1	Linealidad del método	43
4.2.2.3	Exactitud y Repetibilidad del método	45
4.2.2.3	Selectividad	46
4.2.2.4	Influencia del filtro	48
4.3	Perfiles de Disolución	49
4.3.1	Comparación de Perfiles de disolución	51
4.3.1.1	Comparación de Productos	51
4.3.1.2	Comparación de Medios de Disolución	51
4.3.2	Cinética de disolución	52
4.3.2	Eficiencia de disolución	56
5.	Conclusión	57
6.	Anexos	58
7.	Referencias	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores que afectan la velocidad de disolución.....	5
Tabla 2. Grupos de fármacos de acuerdo al SCB.....	16
Tabla 3. Elaboración de Curvas Patrón para la validación del Sistema.....	31
Tabla 4. Elaboración de Curvas Patrón para la validación de Método en los medios de disolución del estudio.....	34
Tabla 5. Condiciones de Prueba para la realización de los Perfiles de Disolución.....	36
Tabla 6. Peso promedio del contenido de las cápsulas.....	40
Tabla 7. Contenido de Ketoprofeno.....	40
Tabla 8. Linealidad del sistema SA de fosfatos pH 6.8 50mM.....	41
Tabla 9. Linealidad del sistema SA de fosfatos pH 6.5 13mM.....	42
Tabla 10. Precisión del sistema SA de fosfatos pH 6.8 50mM y pH 6.5 13mM.....	43
Tabla 11. Estabilidad del estándar en SA de fosfatos pH 6.8 50mM.....	43
Tabla 12. Estabilidad del estándar en SA de fosfatos pH 6.5 13mM.....	43
Tabla 13. Linealidad del método analítico para Profenid en SA de fosfatos pH 6.8.....	44
Tabla 14. Linealidad del método analítico para Profenid® en SA de fosfatos pH 6.5.....	44
Tabla 15. Linealidad del método analítico para producto de prueba en SA de fosfatos pH 6.8.....	44
Tabla 16. Linealidad del método analítico para producto de prueba en SA de fosfatos pH 6.5.....	45
Tabla 17. Exactitud del método analítico para Profenid en SA de fosfatos pH 6.8.....	45
Tabla 18. Exactitud del método analítico para Profenid en SA de fosfatos pH 6.5m.....	46
Tabla 19. Exactitud del método analítico para producto de prueba en SA de fosfatos pH 6.8.....	46
Tabla 20. Exactitud del método analítico para producto de prueba en SA de fosfatos pH 6.5.....	46
Tabla 21. Influencia del filtro para Profenid en SA de fosfatos pH 6.8 y 6.5.....	48
Tabla 22. Influencia del filtro para Profenid® en SA de fosfatos pH 6.5.....	48
Tabla 23. Porcentaje promedio disuelto de productos en Medios de disolución.....	49
Tabla 24. Valores de f2 obtenidos para las comparaciones de los perfiles de disolución.....	51
Tabla 25. Cinética de Primer Orden para perfiles de disolución.....	53
Tabla 26. Modelo Weibull para perfiles de disolución.....	53
Tabla 27. Eficiencia de disolución.....	56
Tabla 28. Resultados Individuales de Porcentaje de Disolución Profenid® cápsulas.....	58
Tabla 29. Resultados Individuales de Porcentaje de Disolución Ketoprofeno cápsulas.....	59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura.1. Aparatos de Disolución I (Izquierda) y ii (derecha).....	8
Figura 2. Equilibrio del amortiguador de bicarbonatos.....	22
Figura 3. Estructura química de Ketoprofeno.....	23
Figura 4. Linealidad del sistema para la cuantificación de ketoprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 50mM.....	41
Figura 5. Linealidad del sistema para la cuantificación de ketoprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5 13mM.....	42
Figura 6. Barrido espectrofotométrico de los productos en solución de fosfatos pH 6.8.....	47
Figura 7. Barrido espectrofotométrico de los productos en solución de fosfatos pH 6.5.....	47
Figura 8. Perfiles de disolución de Profenid® cápsulas en SA fosfatos pH 6.8 50 mM y SA fosfatos pH 6.5 13 mM.....	49
Figura 9. Perfiles de disolución de Ketoprofeno cápsulas en SA fosfatos pH 6.8 50 mM y SA fosfatos pH 6.5 13 mM.....	50
Figura 10. .Perfiles de disolución de Ketoprofeno® y Profenid cápsulas en SA fosfatos pH 6.8 50mM y SA fosfatos pH 6.5 13 mM.....	50
Figura 11. Cinética Primer Orden.....	54
Tabla 12. Figura 12. Modelo Weibull.....	55
Tabla 28. Resultados Individuales de Porcentaje de Disolución Profenid® cápsulas.....	58
Tabla 29. Resultados Individuales de Porcentaje de Disolución Ketoprofeno cápsulas.....	59

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ABC	Área Bajo la Curva
AIC	Criterio de información de Akaike
CLAR	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
C _{max}	Concentración máxima de fármaco por mililitro de plasma
CMM	Complejo motor migratorio
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
ED	Eficiencia de Disolución
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
GI	Gastrointestinal
MSC	Criterio de selección de modelo
MGA	Métodos Generales de Análisis de la FEUM.
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
SA	Solución Amortiguadora
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico
SSA	Secretaría de Salud
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
UV	Ultravioleta

CAPITULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La absorción de un fármaco a partir de una forma farmacéutica sólida tras la administración oral depende de su liberación, disolución y la solubilidad del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del rendimiento *in vivo*.⁶

La prueba de disolución es la técnica mediante la cual se estudia la velocidad de liberación del principio activo desde una forma farmacéutica. Un factor importante en el diseño de la misma, es la composición del medio de disolución.

El medio debe simular las condiciones *in vivo*. Las soluciones amortiguadoras descritas en las farmacopeas internacionales se usan para simular las condiciones de pH, pero no representan otros aspectos importantes de la composición de los fluidos gastrointestinales, como son la osmolaridad, la fuerza iónica, la viscosidad y la tensión superficial.

La principal solución amortiguadora en el tracto GI humano, es la de bicarbonato, pero para su uso en estudios *in vitro* es limitado, ya que es difícil de preparar y el mantener el equilibrio de CO₂ es complicado, por lo que para los estudios de disolución, se usan soluciones amortiguadoras de fosfato pH 6.8. En un estudio reciente, se encontró que la solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5 (13 mM), es la que más se acerca al amortiguador fisiológico.^{22, 24, 26}

El ketoprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, con actividad analgésica y antipirética, el cual está clasificado como clase II de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Al pertenecer a esta clase, el Ketoprofeno tiene como paso limitante la disolución. La OMS ha establecido que fármacos de clase II se podrían exentar de un estudio de bioequivalencia si se disuelven rápidamente a pH 6.8 y similarmente en pH 1.2 y 4.5.^{20,28} Considerando que el pH 6.5 se ha

considerado un medio que simula mejor el comportamiento fisiológico, se llevó a cabo el presente estudio, cuyo objetivo fue el siguiente:

Objetivos

- Evaluar los perfiles de disolución de 2 productos comerciales del mercado Mexicano que contienen ketoprofeno como único fármaco, en dos medios de disolución
 - Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 (50 mM)
 - Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5 (13 mM)
- Evaluar la influencia de la variación de pH en la disolución del fármaco y determinar cuál es el medio más adecuado para realizar perfiles de disolución

CAPITULO 2 MARCO TEÓRICO

2.1 Disolución

La disolución es el proceso mediante el cual un sólido interactúa con un disolvente, hasta dispersarse molecularmente en éste y generar así una solución.¹

Desde el punto de vista farmacéutico la disolución se define como la velocidad de transferencia de masa de la superficie de un sólido hacia un medio de disolución o disolvente a partir de la interfase líquido/sólido bajo condiciones estandarizadas de temperatura, agitación y composición del medio. Es un proceso dinámico que cambia a través del tiempo y explica el proceso mediante el cual se forma una solución.²

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

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

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

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

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

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

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

Donde D es un coeficiente de difusión (cm^2/s), S es el área superficial efectiva del fármaco expuesto al medio de disolución (cm^2). V es el volumen de disolución, h es el grosor de la capa de difusión. Bajo condiciones controladas de agitación, temperatura y volumen de disolución, estos términos, forman una constante K .³

Este proceso constituye uno de los pasos limitantes para que se lleve a cabo la absorción de un fármaco en el organismo y se encuentra estrechamente relacionado con las propiedades fisicoquímicas del fármaco y de la forma farmacéutica. Para que un fármaco administrado llegue a la circulación sistémica, debe liberarse de la forma farmacéutica que lo contiene y disolverse en condiciones fisiológicas.¹ Posteriormente se absorbe y alcanza el torrente sanguíneo para transportarse hasta su sitio de acción y ejercer su efecto terapéutico.^{4,5} De manera clínica, la velocidad absorción de un fármaco determinará la rapidez en que se observa el efecto terapéutico, mientras que la cantidad absorbida y presente en el sitio de acción determina la intensidad del efecto. Cada una de las etapas por las que atraviesa la forma farmacéutica presenta diversas limitantes y el conjunto de todas ellas definirán los niveles de fármaco en el sitio de acción.⁶

La liberación del principio activo de la forma farmacéutica depende principalmente de la formulación y del proceso de fabricación. Esta etapa inicia con la humectación de la forma sólida, seguida de la desintegración. Una vez que la forma farmacéutica se encuentra desintegrada, los sólidos se disgregan y dispersan en pequeños gránulos y finalmente en partículas pequeñas de polvo.¹

2.1.1 Factores que afectan la velocidad de disolución ^{7, 8}

Los factores que afectan la velocidad de disolución, se dividen en dos grandes rubros: los inherentes a la forma farmacéutica y los inherentes al fármaco.

La tabla 1 resume los factores más importantes que afectan la velocidad de disolución.

Tabla 1. Factores que afectan la velocidad de disolución

FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN	
Inherentes a forma farmacéutica	Inherentes a propiedades del fármaco
Agentes desintegrantes y granulares: La disolución del fármaco suele ser más rápida a mayor concentración de desintegrantes y menor concentración de agentes granulares	Polimorfismo: Las formas amorfas son más solubles que las formas cristalinas
Humedad durante el proceso: Cuanto mayor sea la humedad en el proceso, mayor será la velocidad de disolución.	Grado de hidratación de la molécula: Las formas anhidras son generalmente más solubles que las formas hidratadas
Métodos de fabricación: (Compresión directa, granulación vía húmeda/seca) Influyen de manera directa en la porosidad y dureza de la forma farmacéutica	Área superficial o tamaño de partícula: A menor tamaño de partícula, el fármaco suele presentar mayor solubilidad.
Fuerza de compresión en el proceso: Cuanto mayor sea la fuerza de compresión, habrá mayor dureza y el tiempo de humectación será más prolongado. Las tabletas con mayor porosidad se humectarán fácilmente y la disolución del activo será más rápida	Estado químico del fármaco: Las sales presentan mayor solubilidad. Así mismo un fármaco ácido es más soluble en un medio básico, y un fármaco básico presenta mayor solubilidad en un medio ácido

2.2 Perfiles de Disolución

Las pruebas de disolución son pruebas *in vitro* que se han desarrollado con la finalidad de determinar el desempeño que podrían tener *in vivo* algunas formas farmacéuticas sólidas de administración oral. Aunque existen otras pruebas que establecen la calidad de la manufactura de estos productos tales como la uniformidad de dosis, dureza, friabilidad y desintegración, la prueba de disolución, es la que representa mayor probabilidad de establecer el comportamiento que

tendrán las formulaciones *in vivo*. La prueba de disolución ofrece información útil para elegir los excipientes más adecuados cuando se desarrolla una formulación o seleccionar la formulación con la mejor disolución del fármaco. Una prueba de disolución puntual, se realiza a un tiempo de muestreo con el fin de determinar si el porcentaje de fármaco disuelto está dentro de parámetros establecidos. Se utiliza para garantizar la calidad de los productos y monitorear los procesos de producción.⁹

Por otro lado, los perfiles de disolución son pruebas para determinar el porcentaje disuelto de fármaco en diferentes tiempos, utilizando una metodología validada y bajo condiciones controladas. Esta prueba es de gran utilidad para determinar la similitud en la liberación entre productos genéricos y el producto de referencia. Las condiciones y medios adecuados se establecen tomando en cuenta las propiedades de solubilidad, absorción, estabilidad del fármaco y algunos aspectos fisiológicos del tracto gastrointestinal.^{2, 10}

2.2.1 Condiciones de Perfiles de Disolución

La prueba se lleva a cabo en un medio que simule lo más cercano posible las condiciones fisiológicas manteniendo determinado pH, temperatura, y simulación de motilidad gastrointestinal. De igual forma es necesario considerar las características fisicoquímicas del fármaco y las condiciones a las cuales se expondrá la forma farmacéutica tras la administración oral.^{2, 9}

La prueba se lleva a cabo en condiciones SINK. Este concepto se deriva de la ecuación de Noyes-Nernst-Brunner. Un fármaco se encuentra en condiciones SINK cuando el volumen del medio de disolución es cuando menos 3 veces mayor que el volumen requerido para preparar una solución saturada. Esto quiere decir que cuando la concentración del fármaco (C_t) es considerablemente menor que la concentración de saturación del mismo (C_s), el proceso de disolución no se verá impedido por la saturación de la solución.¹

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

El volumen del medio es por lo general de 500, 900 o 1000mL, estableciendo siempre la fuerza iónica y pH del medio se debe probar en base a las propiedades del fármaco o las establecidas en las Farmacopeas. La prueba de disolución de todas las formulaciones de liberación inmediata debe llevarse a cabo a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. La desgasificación del medio es muy importante, ya que el aire disuelto en el medio puede causar grandes variaciones en los resultados y estos pueden ser no confiables.^{2,9}

2.2.2 Aparatos para Perfiles de Disolución

La mayoría de las pruebas de disolución se lleva a cabo empleando los aparatos de la USP 1 (canastillas) y 2 (paletas). Ambos métodos son sencillos, robustos, bien estandarizados y son usados a nivel mundial.¹¹

Aparato 1. Canastillas. Los equipos por lo general constan de un termocirculador para controlar la temperatura de un baño de agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Un vaso cilíndrico de prueba con fondo hemisférico con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad de rotación del eje.
- Una canastilla de acero inoxidable malla 40.

La forma farmacéutica se coloca dentro de la canastilla y esta a su vez dentro del vaso que contiene el medio de disolución. El vaso de vidrio se encuentra sumergido en el baño para mantener la temperatura del medio; las dimensiones de todo el equipo están estandarizadas en las Farmacopeas vigentes, así como las condiciones de operación, la velocidad de rotación de la canastilla oscila entre 50-100rpm.^{12,13}

Aparato 2. Paletas. El equipo utiliza el mismo principio que el Aparato 1, la diferencia radica en el método de agitación ya que éste utiliza en su eje transmisor una hélice o paleta de material inerte. La paleta se coloca de manera tal que durante la prueba gire libremente dentro del vaso sin vibraciones y se mantenga una distancia de $25\text{mm} \pm 0.2\text{mm}$ del fondo del vaso. La velocidad de rotación es por lo general de 50-75rpm. Puede hacerse uso de espirales inertes que mantengan la muestra en el fondo del vaso. ^{12, 13}

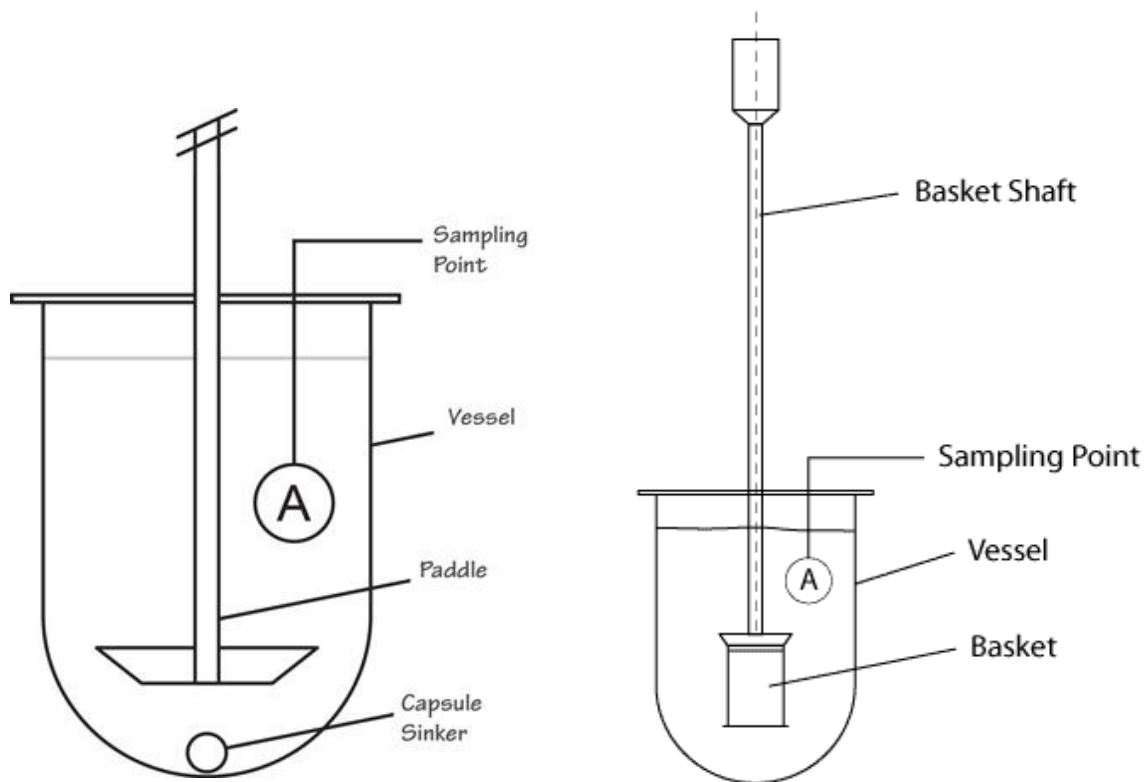


Figura.1. Aparatos de Disolución I (Izquierda) y ii (derecha) ¹⁴

2.2.3 Factores Críticos en los Estudios de Disolución *in vitro* ^{7, 12, 13, 15}

Por tratarse de una evaluación *in vitro*, existen diversos factores que se deben controlar para que los resultados sean confiables. A continuación se presentan

aquellos que han demostrado ser críticos en el desempeño y la confiabilidad del estudio:

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

- **Viscosidad:** El incremento en la velocidad de los medios de disolución generalmente disminuye la velocidad de disolución
- **Almacenamiento:** Cuando se emplean grandes cantidades de medio de disolución es importante controlar las condiciones de almacenamiento para evitar la evaporación ya que esta puede generar cambios de pH.
- **Temperatura:** La solubilidad es una propiedad que depende directamente de la temperatura, y para asemejar las condiciones fisiológicas, el medio debe mantenerse a 37 ± 0.5 °C
- **Factores ajenos al desempeño del equipo:** variabilidad debida al analista o por la formación de material depositado en el fondo del vaso evitando que el principio activo sea liberado de manera homogénea.
- **Factores inherentes a la manufactura de los productos:** diferencias en la producción lote a lote, diferencias en los procesos y manejo del producto (cambios en la distribución del tamaño de partícula o formación de polimorfos durante la manufactura). Esta variación afecta los resultados pero es independiente al método empleado.

2.2.4 Comparación de Perfiles de Disolución ^{7, 10, 16, 17}

Los perfiles de disolución pueden caracterizar mejor el desempeño de formulaciones sólidas de administración oral que una prueba de disolución. Los perfiles de disolución pueden detectar cambios que se realicen en la manufactura de lotes diferentes de un mismo productor o para comparar productos de diferentes fabricantes. Los perfiles se comparan mediante ecuaciones matemáticas a partir de la cantidad y velocidad del fármaco liberada de las formas farmacéuticas.

Factor de Diferencia

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

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

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

Factor de Similitud

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

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

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

El factor f_1 es proporcional a la diferencia promedio entre los dos perfiles, mientras que f_2 es una medida de la similitud en los porcentajes disueltos entre dos perfiles. Se considera que dos perfiles son similares, si los valores de f_1 son cercanos a 0, y los valores de f_2 cercanos a 100. Generalmente valores entre 0-15 de f_1 y 50-100 de f_2 indican similitud o equivalencia en los perfiles de disolución.⁴ Se deben tomar en cuenta ciertas consideraciones para realizar la comparación de perfiles mediante f_2 :

- Se deben emplear al menos 12 unidades para cada perfil.
- Para el cálculo se emplean los datos promedio del porcentaje disuelto, siempre y cuando los coeficientes de variación para ambos productos sean menores al 20% para el primer tiempo de muestreo y 10% para los tiempos subsecuentes.
- Las condiciones de prueba para ambos productos o lotes deben ser exactamente las mismas. Los tiempos de muestreo también deben ser iguales.

El cálculo de f_2 en el modelo independiente puede variar debido al número de tiempos de muestreo por lo que se recomienda tomar en cuenta sólo un punto después de que el 85% del fármaco se haya disuelto en el producto de referencia.

2.3 Modelos de comparación de perfiles de disolución³³

La disolución in vitro es reconocida como uno de los elementos más importantes en el desarrollo farmacéutico, y bajo ciertas condiciones puede ser usada como un indicador de Bioequivalencia.

Existen diferentes modelos cinéticos que describen la disolución de productos de liberación inmediata y retardada,. La interpretación cuantitativa de los valores obtenidos en la disolución se facilita por el uso de una ecuación que matemáticamente traduce la curva de disolución en una función con parámetros relacionados a la forma farmacéutica. El tipo de fármaco, su forma polimórfica, cristalinidad, tamaño de partícula, solubilidad y cantidad en la forma farmacéutica son factores que tienen influencia en la cinética de liberación y disolución.

Existen diferentes modelos de disolución los cuales se clasifican en Métodos modelo dependiente y Métodos Modelo Independiente. A continuación se presentan algunos de los modelos empleados.

2.3.1 Modelos independientes³³

2.3.1.1 Cinética orden cero³³

Se presenta cuando la forma farmacéutica no se desintegra y el fármaco se libera lentamente (asumiendo que no cambia el área y no se llega a condiciones de equilibrio).

Este modelo puede ser usado para describir la disolución de diferentes formas farmacéuticas de liberación modificada, como sistemas transdérmicos, matrices con fármacos poco solubles, y sistemas osmóticos. Las formas farmacéuticas que se ajustan a este modelo, presentan el método ideal de liberación de fármaco para obtener una acción farmacológica prolongada.

La ecuación que describe al proceso de orden cero es la siguiente:

$$Q_1 = Q_0 + k_o t$$

Donde Q_1 es la cantidad de fármaco disuelto en el tiempo t , Q_0 es la cantidad inicial de fármaco en la solución, y K_0 es la constante de liberación de orden cero.

2.3.1.2 Cinética de primer orden³³

En este modelo la liberación del fármaco es proporcional a la cantidad del fármaco que permanece en la forma de dosificación. La velocidad de liberación disminuye con el tiempo,

El modelo está representado por la siguiente ecuación:

$$Q_1 = Q_0 e^{-kt}$$

Donde Q_1 es la cantidad de fármaco liberado en el tiempo t , Q_0 es la cantidad inicial de fármaco en la solución y k es la constante de liberación de primer orden.

De esta manera al graficar el logaritmo de la cantidad liberada contra el tiempo, se obtendrá una línea recta de cuya pendiente se determina la constante de disolución.

2.3.1.3 Modelo Weibull³³

Es un modelo empírico que no se basa en ningún fundamento cinético, y está representado por la siguiente ecuación

$$m = 1 - e^{\left[\frac{-(t-T_i)^\beta}{\alpha} \right]}$$

Donde m es la fracción acumulada de fármaco disuelto a tiempo t , α es un parámetro de “escala”, a partir del cual se determina un parámetro que es más informativo, denominado tiempo de disolución (Td), que representa el tiempo necesario para disolver el 63.2% del fármaco de la forma farmacéutica,. El parámetro T_i representa el tiempo de retardo antes del proceso de liberación y en la mayoría de los casos es cero. El parámetro β es el parámetro de forma y caracteriza la forma de la curva y se presentan 3 casos:

- $\beta=1$, se obtiene una curva exponencial
- $\beta>1$, se obtiene una curva sigmoidea con una curvatura hacia arriba seguida por un punto de inflexión.
- $\beta<1$, se obtiene parábola, con un pendiente inicial y después la fase exponencial.

2.3.1.4 Criterio de selección³³

La liberación de un fármaco desde una forma farmacéutica es un fenómeno de transporte de masa en el que están implicados numerosos factores, siendo difícil plantear un modelo matemático capaz de generar ecuaciones sencillas que reproduzcan los perfiles de liberación y tengan sentido físico. La elección del mejor modelo para explicar el proceso de disolución/liberación del fármaco se puede realizar por los siguientes parámetros:

- **Criterio de Akaike (AIC):** Este viene dado por la siguiente ecuación $AIC = n \ln(WSSR) + 2p$, donde n es el número de datos de disolución, p el número de parámetros en el modelo y $WSSR$ es la suma de los cuadrados de los residuos. Se trata de una medida de calidad del ajuste basada en la probabilidad máxima. Cuando se comparan varios modelos para una serie de datos, el modelo asociado con el valor más bajo de AIC es al que mejor se ajustan los datos.

- **Coefficiente de determinación (R^2):** Es una medida descriptiva que sirve para evaluar la bondad de ajuste de los datos al modelo, ya que mide la capacidad predictiva del modelo ajustado y usado en el contexto de un modelo estadístico cuyo principal propósito es predecir futuros resultados o probar una hipótesis. Por su definición, es una medida acotada, siendo sus límites $0 \leq R^2 \leq 1$ donde un R^2 igual a 1 significa un ajuste perfecto, donde la variable es explicada por el modelo de regresión en un 100%.

- **Criterio de selección del modelo (MSC):** Es una modificación del criterio de Akaike que ha sido normalizado, por lo cual es independiente de la magnitud de los datos. Un valor mayor de MSC significa que mejor ajuste y cuando se comparan modelos el modelo más apropiado es que presente el mayor MSC. La ecuación para determinar MSC es la siguiente:

$$MSC = \ln \frac{\sum_{i=1}^n (Y_{obs_i} - \hat{Y}_{obs})^2}{\sum_{i=1}^n (Y_{obs_i} - Y_{cal_i})^2} - \frac{2p}{n},$$

Donde n es el número de muestras, p es el número de parámetros libres, \hat{Y}_{obs} es el promedio de datos observados.

2.3.2 Modelos dependientes³⁴

2.3.2.1 Eficiencia de disolución³⁴

Se define como el porcentaje del área de un rectángulo descrito por el 100% disuelto en un tiempo determinado, y se calcula a partir de las curvas acumulativas de fármaco disuelto.

El concepto de eficiencia de disolución tiene ciertas ventajas. La primera es que la suma de los datos de liberación del principio activo permite una fácil comparación entre varias formulaciones. La segunda ventaja, y probablemente la más importante, es que puede ser relacionada con los datos *in vivo*. Si se supone que el grado de absorción de un fármaco *in vivo* es proporcional a la concentración del fármaco en la solución y el tiempo que esta solución está en contacto con la región del tracto gastrointestinal donde se produce la absorción, se puede ver que la eficiencia de la disolución se describe como una función de estas dos variables. La eficiencia puede ser calculada con la siguiente ecuación:

$$ED\% = \frac{ABC_0^t}{ABC_{Rectángulo} 100\%} * 100$$

Dónde:

ABC_0^t = Área bajo la curva acumulativa de disolución desde tiempo cero hasta el último valor experimental t calculado por trapezoides.

$ABC_{Rectángulo}$ = Área del rectángulo delimitado por el porcentaje máximo de fármacos disuelto (Q_∞) y el tiempo t correspondiente al último punto experimental.

2.4 Sistema de Clasificación Biofarmaceutico ¹⁸

Como resultado de los esfuerzos matemáticos por elucidar el proceso cinético y dinámico de los fármacos en el tracto gastrointestinal, surge el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB), el cual fue introducido por el Dr. Gordon Amidon y colaboradores en 1995. Se trata de un marco científico que clasifica a los fármacos de acuerdo con su solubilidad en agua y su permeabilidad Intestinal. De acuerdo al SCB, los fármacos se clasifican en los cuatro grupos, los cuales se presentan en la tabla 2:

Tabla 2 Grupos de fármacos de acuerdo al SCB

Clase 1	Alta Solubilidad – Alta Permeabilidad
Clase 2	Baja Solubilidad – Alta Permeabilidad
Clase 3	Alta Solubilidad – Baja Permeabilidad
Clase 4	Baja Solubilidad – Baja Permeabilidad

2.4.1 Solubilidad¹⁸

La solubilidad es la cantidad máxima de sustancia sólida que pasa hacia una solución cuando se alcanza una condición de equilibrio. Para el SCB, la solubilidad de un fármaco debe delimitarse en base a su dosis más alta. Actualmente, existen muchas metodologías para determinar la solubilidad de un fármaco. La metodología más común es la del matraz agitado. En ella se coloca una cantidad en exceso del fármaco se pone en contacto con el disolvente (agua/solución acuosa en el rango de pH de 1.0 – 7.5) y se mantiene bajo condiciones de agitación constante. Una vez alcanzada una condición de equilibrio (transcurridas entre 60 y 72 h) se evalúa la cantidad de fármaco en solución para determinar su solubilidad en ese medio.

Un fármaco es considerado *altamente soluble* cuando la dosis más alta del fármaco es soluble en 250 mL o menos de soluciones acuosas en un rango de pH de 1.0 - 7.5. Dicho volumen se ha establecido de acuerdo a los requerimientos de

bioequivalencia que establece la administración de medicamentos orales con 250 mL de agua a temperatura ambiente en condiciones de ayuno.

2.4.2 Permeabilidad ¹⁸

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

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

Cuando hay evidencia de que el fármaco es estable en el tracto gastrointestinal se considera *altamente permeable* si la cantidad absorbida en humanos es del 90% o más de una dosis administrada basada en un balance de masa o en comparación a una administración intravenosa

2.5 Bioexención

La bioexención se refiere a eximir de pruebas de biodisponibilidad o bioequivalencia a cierto grupo de fármacos llevando a cabo un estudio de disolución como sustituto de la prueba *in vivo*.²⁰ De esta manera es posible reducir la exposición innecesaria de voluntarios sanos y disminuir los tiempos durante el desarrollo de productos.

2.5.1 Criterios de FDA para la Bioexención de acuerdo con SCB ^{10, 19, 21}

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

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

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

- Estabilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal
- Se debe contar con evidencia clínica de que el fármaco es seguro y eficaz, al igual que información respecto a los efectos adversos que se presentan con las dosis más altas.
- Rápida Disolución: Tanto el producto de prueba como el producto de referencia deben demostrar una rápida disolución, es decir que al menos el 85% del fármaco se disuelve en un volumen de 900mL en 30 minutos, empleando el Aparato I a 100 rpm o el Aparato II a 50 rpm, a 37°C en los siguientes medios de pH fisiológico:
 - Solución de HCl pH 1.2 o fluido gástrico simulado de la USP sin enzimas
 - Solución amortiguadora pH 4.5
 - Solución amortiguadora pH 6.8 o fluido intestinal simulado USP sin enzimas ²¹

Se debe demostrar que los excipientes empleados en la formulación no tienen un efecto significativo en la velocidad o la cantidad absorbida. La FDA cuenta con una lista de excipientes aprobados para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.

2.6 Factores del sistema gastrointestinal que influyen en la disolución In Vivo

22, 24, 26

En el sistema digestivo humano sano, en estado de ayuno, existen dos factores fisiológicos que influyen en la disolución y la absorción del fármaco.

1. Hidrodinámica del sistema GI
2. Componentes de los fluidos GI

La hidrodinámica del sistema GI, está relacionada a la motilidad gastrointestinal la cual comprende el vaciamiento gástrico, el complejo motor migrante (CMM), y la frecuencia e intensidad del peristaltismo intestinal; mientras que en los fluidos gastrointestinales los factores principales son el pH, sales biliares, especies

amortiguadoras, volumen, enzimas, osmolaridad, y contenido de calcio. Adicionalmente el tiempo de tránsito en el tubo digestivo, así como la irrigación sanguínea afectan la absorción del fármaco.

2.6.1 Motilidad ^{22, 24, 26}

La hidrodinámica del tracto GI es muy variable, dependiente de la ingesta de alimentos y entre individuos.

El vaciamiento gástrico se ve afectado por diversos factores como el volumen ingerido, calorías, viscosidad, tamaño de partículas, pH, osmolaridad, y temperatura. El vaciamiento gástrico está relacionado con el complejo motor migrante. Este ciclo ocurre aproximadamente cada dos horas y se compone de cuatro fases:

- Fase I: Es un período de inactividad motora con esporádicos potenciales de acción con duración de 45-60 min.
- Fase II: Contracciones peristálticas intermitentes que aumentan de frecuencia y amplitud por unos 30 a 45 minutos más.
- Fase III: De 5 a 15 minutos hay salvas de contracciones peristálticas que ocurren con cada potencial (unas 3 contracciones por minuto.) En el período interdigestivo, contrariamente a lo que ocurre en el periodo prandial, el píloro permanece abierto, de forma que los sólidos no digeridos son “barridos” del estómago por el CMM.
- Fase IV: Es un corto período de mezcla entre la intensa actividad electromecánica de la fase I, II y III

La motilidad intestinal es más consistente, está basada en contracciones circunferenciales y longitudinales. Los movimientos circunferenciales o de segmentación son los encargados de mezclar el contenido en dirección radial; y los movimientos longitudinales o peristaltismo, son los encargados de mover el contenido a través del intestino, la motilidad intestinal disminuye en estado de ayuno.

2.6.2 pH ^{22, 24, 26}

En estado de ayuno, el pH gástrico es muy variable con un rango de 1.2 – 3.5 en cambio en el intestino los valores de pH son más altos y no son dependientes de estado de ayuno, el valor va en aumento desde el duodeno hasta el íleon cubriendo un rango de 6.0 - 7.5.

2.6.3 Bilis ^{22, 24, 26}

Es un líquido que es producido y secretado por el hígado y almacenado en la vesícula biliar. Ayuda a la digestión y degrada las grasas en ácidos grasos, los cuales pueden ser llevados al cuerpo por medio del tubo digestivo. Está compuesto por una fase orgánica y otra inorgánica. Los componentes inorgánicos son Na^+ , K^+ , Cl^- y HCO_3^- en concentraciones similares a las plasmáticas.

La parte orgánica está compuesta principalmente por ácidos biliares como el cólico, quenodeoxicólico, deoxicólico, litocólico y sus conjugados con taurina y glicina; fosfolípidos, colesterol y proteínas. Sus concentraciones son bajas en estado de ayuno, estas aumenta con la presencia de alimento en el duodeno en donde se presenta la mayor concentración con aproximadamente 4.5-6.4 mM. Una de las funciones es disolver las grasas, para esto las sales biliares son capaces de reducir la tensión superficial y originar la formación de micelas.

2.6.4 Especies amortiguadoras ^{22, 24, 26}

La especie amortiguadora dominante en los fluidos intestinales es el bicarbonato. Se sabe que el bicarbonato gastroduodenal es el encargado de crear el sistema amortiguador del lumen intestinal. Este es transportado al lumen por los cotransportadores de Na-HCO_3 a través de la vía del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), y parcialmente por migración paracelular dependiente de la presión hidrostática y la motilidad intestinal. La secreción de bicarbonato en la mucosa genera un pH cerca a la neutralidad en los epitelios del estómago y el intestino, neutralizando los ácidos del lumen. La concentración de bicarbonatos en el tracto GI en humanos es dinámica ya que varía dependiendo de las condiciones de ayuno o alimento, y de la porción del tubo

digestivo. En el campo farmacéutico la concentración de los amortiguadores se expresa indirectamente como capacidad amortiguadora, la cual en el caso del duodeno donde se lleva principalmente la absorción de fármacos equivale a $4.35 - 21.6 \text{ mM de HCO}_3^-$ a pH 6.2. Existen otros componentes que participan en la capacidad amortiguadora, tales como una pequeña cantidad de fosfatos, enzimas endógenas y aminoácidos.

2.7 Efectos de factores GI sobre fármacos Clase II ^{22, 24, 26}

Los fármacos clase II exhiben características de alta permeabilidad y baja solubilidad, la cual es el paso limitante para la absorción. Dentro de estos se pueden encontrar fármacos ionizables y no ionizables. En el caso de los fármacos ionizables, los fármacos que son bases débiles presentan un comportamiento complejo, ya que en el fluido gástrico se encuentran en forma ionizada, por lo cual se disolverán rápido, pero una vez que entren al duodeno el porcentaje ionizado disminuirá significativamente por el pH del medio. Comúnmente el fármaco no ionizado precipitará. La tasa de precipitación así como los polimorfos formados están controlados por factores como el pH, la sobresaturación del sólido, la viscosidad y la concentración de las sales biliares en el duodeno. Ello puede dar lugar a una disminución en la C_{max} , y en el ABC.

Por su parte, en los fármacos que son ácidos débiles con pKa alto su ionización será muy limitada en el estómago, así como a lo largo del intestino delgado, por lo cual la fracción dominante en sistema GI será la no ionizada. Para los ácidos débiles con valor pKa bajo como el ketoprofeno, se espera una alta ionización de estos en el íleon. Esto debido a que el pH en esta zona es aproximadamente de 5.8 - 6.5, que es al menos una unidad mayor que el valor del pKa incrementando aparentemente la solubilidad del ácido débil, por lo que se esperaría que in vivo, se comportaran como un compuesto de alta solubilidad. En adición, las especies amortiguadoras, específicamente el bicarbonato, impactan críticamente en la disolución de fármacos ionizables. En un estudio se demostró el efecto de diferentes soluciones amortiguadoras sobre la solubilidad de naproxeno, encontrándose que la disolución disminuía en el siguiente orden: bicarbonatos >

fosfatos>citratos>acetatos. Los autores concluyen que es necesario estudiar las diferencias que existen entre los amortiguadores usados comúnmente y el amortiguador fisiológico ⁽²⁵⁾

El amortiguador de bicarbonatos es generado por la disolución o disociación de CO₂ en soluciones acuosas. El CO_{2(g)} se disuelve parcialmente en solución y se hidrata para formar ácido carbónico (H₂CO₃). El ácido carbónico se disocia en bicarbonato (HCO₃⁻) o carbonato (CO₃²⁻) dependiendo el pH de la solución.

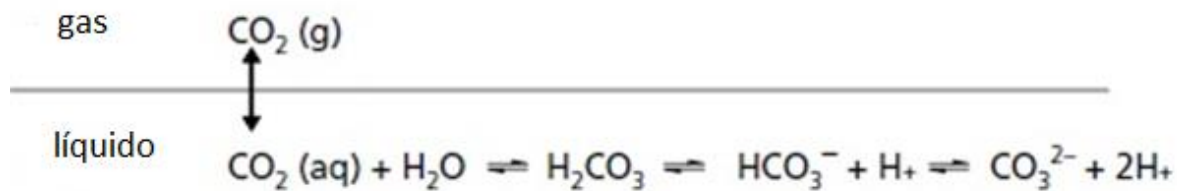


Figura 2. Equilibrio del amortiguador de bicarbonatos

El alto pK_{a2} = 9.9 del CO₃²⁻, es de poca relevancia en el intestino. El ion bicarbonato con pK_{a1} = 6.1, es el dominante a un pH 6.5. Cuando se aumenta presión parcial de CO_{2(g)} sobre la solución y el equilibrio se desplaza dando una mayor concentración de ácido carbónico y bicarbonato y descenso en el pH. La adición de NaOH a la solución restablece el equilibrio y aumenta la capacidad amortiguadora. In vivo, el pH solución de bicarbonato de sodio se mantiene gracias a la acción de las secreciones pancreáticas e intestinales, lo cual es difícil de mantener in-vitro. La evaporación de CO₂ con el tiempo genera un incremento de pH y cambio en la capacidad amortiguadora. ^{23, 25, 26, 27}

2.8 Ketoprofeno ²⁸

El ketoprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y antipiréticas. Pertenece al grupo de derivados del ácido propionico y es potente y seguro. Se sintetizó en Francia en Rhône-Poulenc en el año 1967. Fue introducido en 1973 en Francia y Reino Unido para uso como antiinflamatorio. Hoy el fármaco se comercializa en aproximadamente 80 países y recientemente se

ha aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis.

El ketoprofeno tiene un tiempo de vida media corto, metabolismo simple, amplia ventana terapéutica, y no se acumula con dosis múltiples. Estas características contribuyen con un inicio de acción rápido, dosificación flexible y un perfil de tolerancia fiable.

2.8.1. Propiedades Fisicoquímicas ^{12, 13, 5, 29,32}

Estructura química:

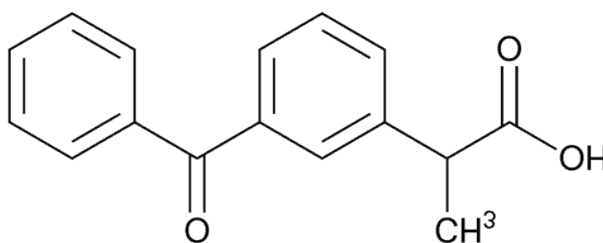


Figura 3. Estructura química de Ketoprofeno

Nombre químico:

- Ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico
- *Ácido (2RS)-2-(3-benzoilfenil) propanoico*
- Ácido 3-benzoil- α -metilbenzenacetico
- (\pm) Ácido m-benzoilidratopico

Nombre genérico: Ketoprofeno

Formula Molecular condensada: C₁₆H₁₄O₃

Peso Molecular: 254.28 g/mol

Aspecto: Polvo cristalino blanco o casi blanco

Punto de Fusión: 92 -97 °C

pKa: 4.45

Coefficiente de Partición Octanol/Agua (logP): 3.12

Solubilidad: En agua 51 mg/L (at 22 °C) prácticamente insoluble; fácilmente soluble en acetona, en etanol (96%) y en diclorometano

Estabilidad: Sensible a la luz, debe almacenarse a menos de 40°C, aproximadamente entre 15-30°C.

Nombres comerciales: Profenid, Fastufrem, OKI 3A, Ketoflex, Orudis

2.8.2. Farmacocinética ^{28, 30, 32}

2.8.2.1 Absorción y biodisponibilidad

El ketoprofeno se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad de 90%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 0.5 - 2 horas después de su administración oral. Cuando se administra junto con los alimentos, la absorción se hace más lenta aumentando el tiempo máximo (t_{max}), lo que resulta en un retraso y reducción del pico de concentración ($C_{máx}$); sin embargo, su biodisponibilidad total no se altera.

2.8.2.2 Distribución

Su volumen aparente de distribución es de 0.1 l/kg,. Se difunde a través de la barrera hematoencefálica y placentaria, llega a todos los tejidos, incluyendo el sistema musculo-esquelético preferentemente a líquido sinovial. Se une en un 99% de forma reversible a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina. Presenta tiempo de vida media de 2 horas

2.8.2.3 Metabolismo y eliminación

La biotransformación del ketoprofeno se lleva a cabo en dos procesos; hidroxilación (en menor proporción) y conjugación del ácido glucurónico (proceso predominante), dando lugar a metabolitos inactivos. Solamente el 1% se elimina en forma inalterada a través de la orina y el conjugado representa alrededor del 65%-85% La excreción es por orina y en forma rápida, se observa una eliminación del 50% de la dosis administrada en el curso de las 6 horas siguientes a la administración del medicamento. Después de 5 a 7 días de la administración oral, se ha excretado en orina de 75-90% del medicamento ingerido. La excreción fecal es muy baja de 1-8%. En pacientes con insuficiencia renal, hay una disminución en la depuración plasmática y renal, y un aumento en la vida media.

2.8.3 Usos Terapéuticos ^{5, 28, 31, 32}

Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide aguda o crónica, osteoartritis aguda o crónica, espondilitis anquilosante aguda o crónica, artritis psoriásica. En el alivio del dolor de leve a moderado, después de cirugía dental, obstétrica, ortopédica y en lesiones de tipo deportivo en los tejidos blandos como distensiones o esguinces. En el alivio del dolor y otros síntomas de la dismenorrea primaria y el dolor de cabeza migrañoso u otros dolores de cabeza de tipo vascular. También se puede usar en el alivio de dolores óseos leves o moderados producidos por enfermedad neoplásica metastásica y en inflamaciones no reumáticas tales como: lesiones deportivas, bursitis, capsulitis, sinovitis, tendinitis o tenosinovitis.

2.8.4 Presentaciones y dosis ^{31, 32}

- Capsulas y Tabletas: 50 y 100 mg
- Capsulas y Tabletas de liberación prolongada: 100 y 200 mg
- Solución inyectable: 100 mg/ 2mL

CAPÍTULO 3

DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.1 Sustancia de Referencia

Ketoprofeno, Estándar de Referencia Secundario- Sanofi Aventis

Lote: 0000131046

Valoración: 99.7%

3.2 Medicamentos bajo estudio

Capsulas de Ketoprofeno 100mg de liberación inmediata

- Medicamento de referencia
Profenid®. Cápsulas. Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V / Lote: B3X308
/ Fecha de caducidad: Julio 2015.
- Medicamento de prueba
Ketoprofeno Cápsulas / Lote: N093106 / Fecha de Caducidad: Septiembre
2015.

3.3 Equipos, Reactivos y Medios de Disolución

3.3.1 Reactivos

- Agua grado CLAR
- Agua destilada
- Acetonitrilo, JT Baker grado CLAR
- Fosfato Monobásico de Potasio Cristal, JT Baker
- Fosfato Dibásico de Potasio JT Baker
- Hidróxido de Sodio, Tecsiquim S. A.
- Acetato de Sodio Trihidratado, J. T. Baker
- Ácido Acético Glacial, J. T. Baker
- Ácido Clorhídrico Concentrado, J. T. Baker

3.3.2 Equipos

- Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución, Shimadzu / Mod.LC- 10 ADVP, con Detector UV-VIS Mod.SPD-10AVP
- Columna Prodigy ODS 4.6 mm x 25 cm, 5 μ m de diametro interno
- Balanza Analítica *Sartorius* AB
- Baño con ultrasonido *Fischer Scientific F560*
- Centrifuga *Eppendorf*
- Potenciómetro *Thermo Orion 410*
- Espectrofotómetro UV-Visible: *Shimadzu Mod. UV-1601, Serie 60121R*
- Disolutor Vankel VK 7000.
- Parrilla de calentamiento y agitación
- Termómetro *Taylor*
- Micropipetas Eppendorf 50, 200, 1000 y 5000 μ L

3.3.3 Material

- Celdas de Cuarzo
- Espátula
- Pipetas Pasteur
- Vaso de Precipitados 50, 100 y 250 mL
- Frascos de vidrio para fase móvil.
- Membrana Milipore de Nylon (SunSriCatalog No. 24745-NN)
- Puntas para micropipeta de 100 μ L- 5000 μ L
- Matraces volumétricos de 5,10, 50, 1000, 2000 y 5000 mL
- Probetas de vidrio de 10 , 100 y 1000 mL
- Jeringas de plástico de 5 y 10 mL
- Filtros de teflón 35 μ m,
- Tubos Falcon 50 mL
- Tubos de ensayo de 13X100 mm
- Matraz Kitasato
- Embudo de filtración

- Hundidores (Sinkers)
- Cánulas de acero

3.3.4 Preparación de soluciones y medios de disolución

Solución de Hidróxido de Sodio 0.5M (NaOH)

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

Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8, 50 mM

En un matraz volumétrico de 1000 mL se agregaron 4.868g de KH_2PO_4 y 2.478 g de K_2HPO_4 , se disolvieron en 800 mL de agua, se ajustó el pH con hidróxido de sodio 0.5M y se llevó al aforo con agua destilada.

Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.5, 13 mM

En un matraz volumétrico de 1000 mL se agregaron 1.475g de KH_2PO_4 y 0.3762 g de K_2HPO_4 , se disolvieron en 800 mL de agua, se ajustó el pH con hidróxido de sodio 0.5M y se llevó al aforo con agua destilada

3.4 Control Farmacéutico de los medicamentos en estudio

Se realizó el control de calidad a los productos estudiados de acuerdo con los lineamientos de la USP 37 - NF 32 en la monografía para cápsulas de ketoprofeno. Las pruebas realizadas fueron: Peso Promedio, Valoración.

3.4.1 Peso Promedio

Para cada uno de los productos estudiados, se pesaron con precisión 20 capsulas de manera individual y se calculó su masa promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

Criterio de Aceptación: El porcentaje de desviación de los pesos no debe ser mayor a 10

3.4.2 Valoración del Principio Activo

La valoración del principio activo se llevó a cabo por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución, de acuerdo a la metodología descrita en la USP 37 - NF 32 mostrada a continuación:

Fase Móvil: Acetonitrilo, ácido acético glacial y agua (90:1:110 v/v/v), la solución se filtró al vacío por una membrana Millipore de nylon de 0.45 μm , se colocó en un frasco para fase móvil y se desgasificó en el sonicador durante 10 minutos.

Solución Stock: Se pesaron 24 mg de ketoprofeno sustancia de referencia y se llevaron a un volumen de 100 mL, obteniendo una solución final con concentración de 0.24 mg/ml de estándar de referencia de Ketoprofeno.

Solución de referencia: Se tomaron 10 mL de la solución stock y se aforaron con fase móvil a un volumen final de 100 mL, obteniendo una solución con una concentración final de 0.024 mg/mL. Se prepara por duplicado y se protege la solución de la luz

Preparación de la muestra: Remover el contenido de no menos de 20 cápsulas, y transferir la cantidad equivalente a 200 mg de ketoprofeno, a un matraz de 250 mL. Agregar 150 mL de fase móvil y agitar durante 2 horas, llevar al volumen final. Centrifugar la solución. Tomar 3 mL del sobrenadante y diluir en un matraz de 100 con fase móvil. Preparar por duplicado. Proteger la solución de la luz.

Condiciones: Cromatógrafo de líquidos Shimadzu, equipado con detector UV-Vis ajustado a λ 250 nm. Columna Prodigy ODS 4.6 mm x 25 cm, 5 μm . Flujo isocrático de 1.2 mL/min con volúmenes de inyección de 20 μL y 15 minutos de tiempo de corrida.

Procedimiento y Cálculos: Se obtuvieron las áreas bajo los picos y se calculó la cantidad de ketoprofeno en la porción tomada por medio de la siguiente fórmula

$$CD = \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde:

C= Cantidad por mililitro de paracetamol en la Preparación de Referencia

D= Factor de Dilución de la muestra.

A_m= Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

A_{ref}= Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia

Criterios de Aceptación: La valoración del principio activo debe ser 90.0% - 110.0% de la cantidad declarada en el marbete.

3.5 Estudios de disolución

El método analítico que se utilizó para la determinación del porcentaje disuelto en los perfiles de disolución es Espectroscopia UV-Visible, donde se determinó la longitud máxima de absorción mediante un barrido de 200-300 nm, en el cual la máxima absorción se presentó a 260 nm.

3.5.1 Validación del Método Analítico para la cuantificación de Ketoprofeno en los medios de disolución

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

- Validación del Sistema: Linealidad, Precisión, Estabilidad
- Validación del Método: Linealidad, Repetibilidad, Exactitud, Selectividad e, Influencia del filtro

La validación se realizará en los siguientes medios de disolución

- Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 50 mM
- Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5 13 Mm

3.5.2 Validación del Sistema

3.5.2.1 Linealidad del sistema

Se pesaron cuantitativamente 20 mg de Sustancia de Referencia de Ketoprofeno y se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL. Se adicionó solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 agitando la solución hasta completa disolución y se llevó al aforo con el medio de disolución en estudio. La solución obtenida tiene una concentración de 200 µg/ml. Con dicha solución se prepararon dos curvas de calibración de acuerdo a la **Tabla 3**

Tabla 3 Elaboración de Curvas Patrón para la validación del Sistema

Curvas de Calibración para Validación del Sistema		
Volumen de Alicuota (µL)	Volumen de Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
75	10.0	1.5
125	10.0	2.5
250	10.0	5
375	10.0	7.5
500	10.0	10
750	10.0	15

Se leyeron las absorbancias de las dos curvas patrón a una $\lambda=260$ nm utilizando como blanco el medio de disolución correspondiente. Para cada curva de calibración se calculó la pendiente (m), ordenada al origen (b), y coeficiente de correlación (r^2) y el error relativo a la regresión expresado como porcentaje (%EER)

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

En donde:

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

$S_{y/x}$ = Desviación Estándar de la Regresión

\bar{y} = Valor Promedio de la Respuesta

x = Concentración

y = Respuesta

$n-2$ = Grados de libertad

Criterio de Aceptación: El sistema es lineal si r^2 es igual o mayor que 0.99 y se tiene un %EER no mayor a 2%

3.5.2.2 Precisión del sistema

Con los datos obtenidos de la linealidad del sistema, se calculó el factor de respuesta dividiendo la respuesta entre la concentración, se calculó la media y la desviación estándar. También se calculó el coeficiente de variación expresado como porcentaje (%CV).

Criterio de Aceptación: El sistema es preciso si el %CV del factor de respuesta de las dos curvas es menor a 2%.

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

3.5.2.3 Estabilidad

Se determinó la estabilidad de la solución stock de ketoprofeno en los medios de disolución de estudio durante 3 días; de la solución Stock de 200 $\mu\text{g/mL}$ de ketoprofeno almacenada en refrigeración se prepararon curvas de calibración con concentraciones correspondientes a 1.5 y 15 mg/mL .

Criterio de Aceptación: La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual al 3% para las dos soluciones.

3.5.3 Validación del Método

La validación del método se hizo para los dos productos en análisis, en los medios de disolución:

- Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, 50 mM
- Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5, 13 Mm

3.5.3.1 Linealidad del método

Se pesaron con exactitud 10 cápsulas del producto de referencia y de prueba y se determinó el peso promedio del contenido de estas; posteriormente se pesó el equivalente a 20 mg de Ketoprofeno, se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL, se añadieron 50 mL del medio de disolución. El matraz se dejó en baño de ultrasonido durante 5 minutos y posteriormente se llevó a volumen para así obtener una solución final de 200 µg/mL. Esta solución se centrifugó durante 5 minutos a una velocidad de 200 rpm, después de esto se filtraron 10 mL de la solución a través de un filtro de teflón; a partir de esta solución se prepararon tres curvas de calibración de acuerdo a **Tabla 4**. El procedimiento se elaboró en las mismas condiciones para los dos medios de disolución.

Tabla 4 Elaboración de Curvas Patrón para la validación de Método en los medios de disolución del estudio

Curvas de Calibración para Validación del Método		
Volumen de Alicuota (µL)	Volumen de Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
75	10.0	1.5
125	10.0	2.5
250	10.0	5
375	10.0	7.5
500	10.0	10
750	10.0	15

Se leyeron las absorbancia de los puntos de las curva a una $\lambda=260$ nm, se calculó la ordenada al origen (b), pendiente (m), coeficiente de correlación (r^2), y el error relativo debido a la regresión (%EER).

Criterio de Aceptación: El método analítico es lineal si r^2 es igual o mayor que 0.99 y se tiene un %EER no mayor a 3%.

3.5.3.2 Exactitud del método

A partir de los datos de linealidad se interpolaron los valores de absorbancia en la ecuación de la recta de regresión de cada una de las 3 curvas patrón y se calculó el valor de concentración experimental para cada punto.

Mediante la siguiente ecuación se determina la Desviación Estándar Absoluta expresada como porcentaje (%DEA).

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

Criterio de Aceptación: El método es exacto si la %DEA es menor al 3% en cada nivel de concentración.

3.5.3.3 Precisión del método

3.5.3.3.1 Repetibilidad

Con los datos de exactitud del método se calculó el %CV del porcentaje cuantificado

Criterio de Aceptación: El método es repetible si el %CV en cada nivel de concentración es menor al 3%

3.5.3.4 Selectividad

Se prepararon soluciones de 10 μ g/mL de ketoprofeno tanto del estándar como de cada uno de los productos bajo estudio en los medios de disolución y se realizaron

barridos espectrofotométricos en un intervalo de $\lambda=200-300$ nm, estableciendo la línea base con respecto al medio de disolución.

Criterio de Aceptación: Los barridos no muestran interferencias para los excipientes en ninguno de los medios de trabajo

3.5.3.5 Influencia del filtro

A partir de la solución con concentración de 200 $\mu\text{g/mL}$ de Ketoprofeno, se prepararon dos soluciones correspondientes a alta y baja concentración: 15 $\mu\text{g/mL}$ y 1.5 $\mu\text{g/mL}$.

La muestra se filtró utilizando una jeringa con una cánula y filtro de teflón de 35 μm y se colocó en otro tubo. Este procedimiento se repitió 7 veces. Las muestras se analizaron en el espectrofotómetro a 260nm para los dos medios de disolución del estudio, utilizando estos como medio de disolución.

Criterio de Aceptación: La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser menor o igual a 2%

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

3.6 Evaluación de los perfiles de disolución de los productos bajo estudio, en los medios de disolución

3.6.1 Condiciones de las pruebas de perfil de disolución

Los estudios de perfil de disolución de los productos bajo estudio se llevaron a cabo empleando los siguientes medios de disolución; solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 50mM, y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5 13mM. El estudio se realizó con 12 cápsulas de cada uno de los productos, en los medios de disolución bajo las condiciones de estudio indicado en la Tabla 5.

Tabla 5. Condiciones de Prueba para la realización de los Perfiles de Disolución

Condiciones de disolución	
Aparto de disolución	II (Paletas), VanKel VK7000 calibrado
Volumen	900 mL
Temperatura	37 ± 0.5 °C
Velocidad de Agitación	50 rpm ± 4%
Volumen de Alícuota	3 mL
Tiempos de Muestreo	10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 min
Dilución de la muestra	1:10
Longitud de Onda de lectura (nm)	260 nm
Tipo de filtro	Teflón de 35µm

Los tiempos de muestreo se establecieron de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013, donde se establece que los perfiles de disolución deben de tener al menos 5 puntos de muestreo en donde se caractericen la curva ascendente y la fase de la meseta de la curva.

3.6.2 Desgasificación del medio de disolución

Se prepararon 6 L de cada medio de disolución, los cuales se colocaron en un matraz Erlenmeyer de 6L y en una parrilla con agitación moderada se calentaron a 45°C, una vez alcanzada la temperatura se filtró la solución en un matraz Kitasato con vacío y agitación vigorosa a través de un filtro de 0.45µm. Una vez filtrada la solución se dejó 5 minutos más con agitación y conectado a vacío.

3.6.3 Curva patrón

Cada día de estudio se preparó una curva patrón. Una vez obtenida la ecuación de la recta de regresión de la curva patrón se interpolaron los valores de absorbancia obtenidos en cada tiempo de muestreo.

3.6.4 Cálculos

Se determinaron los miligramos de principio activo disuelto en el volumen de muestra tomado al i-ésimo tiempo de muestreo empleando los siguientes cálculos:

$$E_i = (X_i)(F_d)(v)$$

Donde:

$$X_i = \frac{Y_i - b}{m}$$

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

X_i = Concentración del principio activo en mg/mL al i -ésimo tiempo de muestreo.

F_d = Factor de dilución de la muestra.

v = Volumen de la muestra tomada.

Y_i = Absorbancia de la muestra de la disolución del principio activo en la preparación de la muestra al i -ésimo tiempo de muestreo.

b = Ordenada al origen.

m = Pendiente la curva de calibración.

Para calcular los miligramos de principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo (D_i) se utilizó la siguiente ecuación:

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

Donde:

$$V_i = V_0 - [(n - 1)v]$$

D_i = Miligramos de principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo.

X_i = Concentración de principio activo en mg/mL i -ésimo tiempo de muestreo.

F_d = Factor de dilución de la muestra.

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

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

V_0 = Volumen inicial del medio de disolución.

n = Número de extracciones.

v = Volumen de la muestra tomada.

El porcentaje disuelto con respecto a la cantidad indicada en el marbete, se calculó empleando la siguiente fórmula:

$$\%Disuelto = \left(\frac{D_i}{Dosis} \right) \times 100$$

Donde:

D_i = Miligramos del principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo,

$Dosis$ = Cantidad de principio activo indicado en el marbete de cada producto.

3.6.5 Análisis de Datos

Para comparar los perfiles de disolución del producto de referencia contra el producto de prueba, el CV% del porcentaje disuelto debe ser menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, par poder utilizar el factor de similitud f_2 definido en la siguiente ecuación:

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

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo.

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

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

Se de comparar los valores promedio desde el primer tiempo de muestreo hasta máximo un tiempo de muestreo después de que el medicamento de referencia ha alcanzado el 85% del fármaco disuelto con un mínimo de 3 puntos.

Criterio de aceptación: Si el valor de f_2 en cada uno de los medios de disolución es mayor o igual que 50 los perfiles de disolución de los productos de referencia y prueba son similares.

Si el CV% del porcentaje disuelto es mayor al establecido, se debe realizar la comparación utilizando un procedimiento de región de certeza multivariado

independiente de modelo, un enfoque dependiente de modelo o modelo de series de tiempo, de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013.

3.7 Modelos de Cinética de Disolución

Se realizó un modelaje de los perfiles de disolución de los dos productos en los dos medios de disolución, para hacer el modelaje se utilizó el software DDSolver.

Con el uso del software se hizo el modelaje de los perfiles de disolución a los siguientes modelos.

Los datos de porcentaje de ketoprofeno disuelto contra tiempo se ajustaron a 2 modelos de disolución, mediante el programa DDSolver®. Los modelos explorados fueron:

- Cinética de primer orden
- Cinética de Weibull

Criterio de aceptación: El modelo utilizado que presente el valor menor de criterio de Akaike (AIC), y valores mayores en Criterio de Aceptación del modelo (MSC) y Coeficiente de Determinación (R^2) es el que mejor se ajusta, y a partir de esta selección se comparan los valores de Td para los para los dos productos y medios.

3.7.1 Eficiencia de Disolución

Se calculó la eficiencia de disolución para los dos productos bajo estudio en los dos medios de disolución, para así determinar en cuál de los medios se presenta la mayor eficiencia.

$$\%DE = \frac{ABC_0^t}{Q_{100}} * T$$

– ABC_0^t : Área trapezoidal de la curva de disolución de 0 a t

– $Q_{100} * T$: Área del rectángulo $Q_{\infty} - T$

CÁPITULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Control farmacéutico

Los resultados para las pruebas de control farmacéutico son los siguientes:

4.1.1 Peso promedio

Los resultados del peso promedio del contenido de las cápsulas se presentan en la Tabla 6, donde se observa que cumplen con el criterio de aceptación de que el CV% no debe ser mayor a 10%

Tabla 6 Peso promedio del contenido de las cápsulas

Peso Promedio Contenido Cápsulas		
Capsula	Profenid ®	Ketoprofeno
1	0.1529	0.1900
2	0.1472	0.1822
3	0.1501	0.1820
4	0.1573	0.1803
5	0.1477	0.1804
6	0.1467	0.1950
7	0.1568	0.1925
8	0.1548	0.1961
9	0.1493	0.1725
10	0.1438	0.1725
Promedio	0.1507	0.1844
DE	0.00469	0.00865
%CV	3.0	4.7

4.1.2 Contenido

En la tabla 7 se puede observar que los dos medicamentos cumplen con las especificación farmacopeica que especifica que el contenido de principio activo debe estar 90.0-110.0%

Tabla 7 Contenido de Ketoprofeno

Producto	Contenido Ketoprofeno (mg/cápsula)	Contenido Ketoprofeno (%)
Profenid ®	99.8	99.8
Ketoprofeno	99.2	99.2

4.2 Estudios de Disolución.

4.2.1 Validación del Sistema.

4.2.1.1 Linealidad del sistema

En las **Tablas 8 y 9** se muestran los resultados de la validación del sistema para solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8. En ellas se observa que los sistemas son lineales dentro del intervalo de concentraciones de 1.5 -15 $\mu\text{g/mL}$, cumpliendo con el criterio de aceptación con un coeficiente de correlación igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión menor al 2%.

Tabla 8 Linealidad del sistema SA de fosfatos pH 6.8 50mM

Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 260 \text{ nm}$	
	Curva 1	Curva 2
1.5	0.098	0.098
2.5	0.164	0.168
5	0.325	0.327
7.5	0.488	0.49
10	0.658	0.656
15	0.985	0.987
Intercepto	-0.001807	0.000085
Pendiente	0.065755	0.065674
Coeficiente de correlación (r)	0.9999	0.9999
% Error relativo debido a la regresión	0.53%	

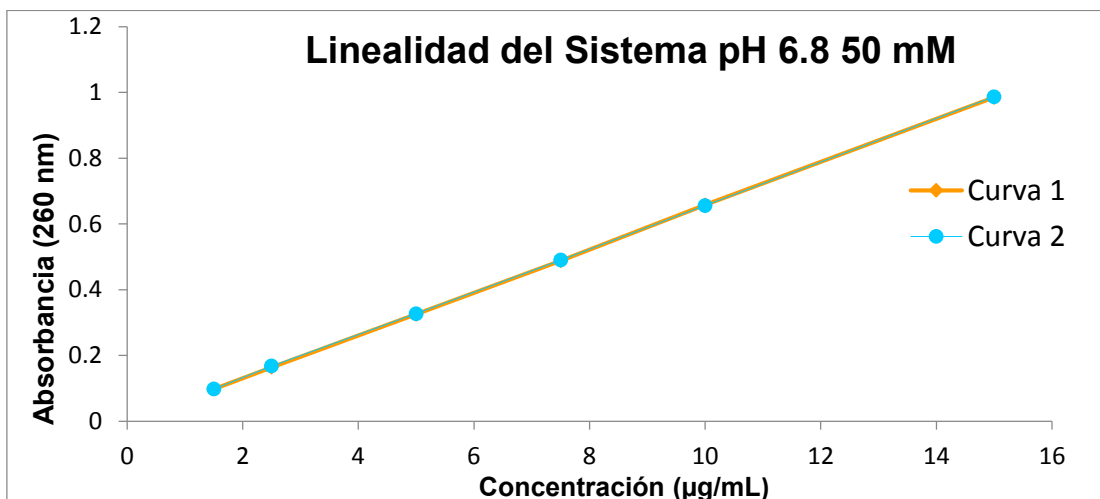


Figura 4. Linealidad del sistema para la cuantificación de ketoprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 50mM.

Tabla 9 Linealidad del sistema SA de fosfatos pH 6.5 13mM

Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 260 \text{ nm}$	
	Curva 1	Curva 2
1.5	0.099	0.098
2.5	0.165	0.165
5	0.332	0.333
7.5	0.498	0.496
10	0.661	0.664
15	0.989	0.985
Intercepto	0.001217	0.001841
Pendiente	0.065945	0.065782
Coefficiente de correlación (r)	0.9999	0.9999
% Error relativo debido a la regresión	0.53%	

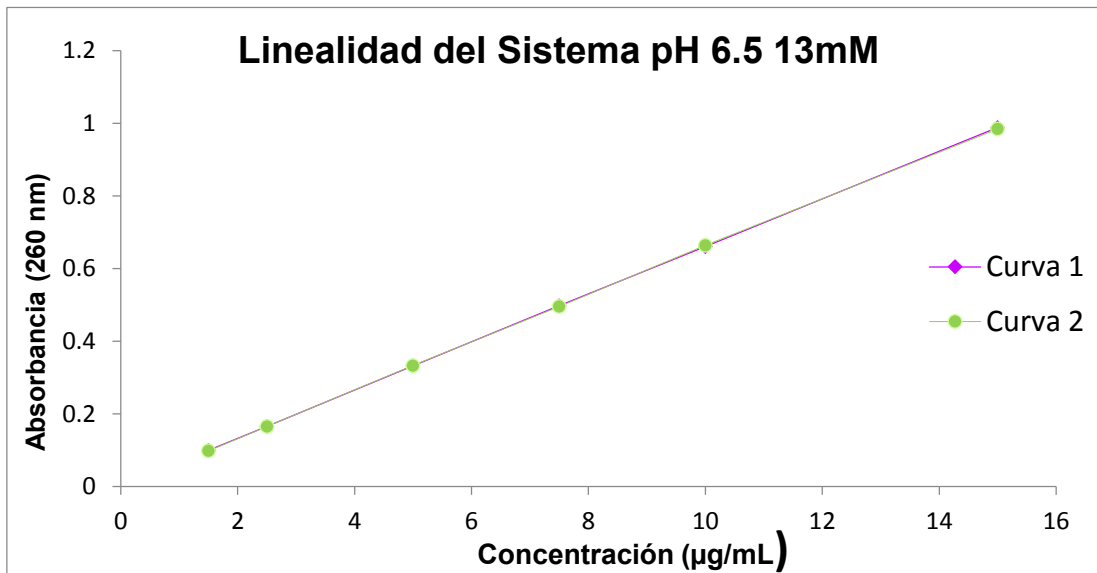


Figura 5. Linealidad del sistema para la cuantificación de ketoprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5 13mM.

4.2.1.2 Precisión del sistema

En la **tabla 10** se observa que el coeficiente de variación del factor de respuesta obtenido es menor al 2% para ambas curvas de calibración, en las dos soluciones amortiguadoras de fosfatos por lo que, según los criterios de aceptación, el sistema es preciso.

Tabla 10. Precisión del sistema SA de fosfatos pH 6.8 50mM y pH 6.5 13mM

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Factor de respuesta			
	pH 6.8 50mM		pH 6.5 13mM	
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2
1.5	0.0653	0.0653	0.0660	0.0653
2.5	0.0656	0.0672	0.0660	0.0660
5	0.0650	0.0654	0.0664	0.0666
7.5	0.0651	0.0653	0.0664	0.0661
10	0.0658	0.0656	0.0661	0.0664
15	0.0657	0.0658	0.0659	0.0657
%CV	0.87%		0.53%	

4.2.1.3 Estabilidad de la muestra

En la **tabla 11 y 12** se presentan los resultados de estabilidad del estándar en solución por 3 días. Dado que el valor del %CV fue menor a 3% se demuestra que la muestra es estable por un periodo de 3 días a temperatura ambiente.

Tabla 11. Estabilidad del estándar en SA de fosfatos pH 6.8 50mM

Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia ($\lambda=260$ nm)			Promedio	CV%
	Día 1	Día 2	Día 3		
1.5	0.098	0.100	0.102	0.100	2.0
15	0.985	0.989	0.992	0.989	0.4

Tabla 12. Estabilidad del estándar en SA de fosfatos pH 6.5 13mM

Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia ($\lambda=230$ nm)			Promedio	CV%
	Día 1	Día 2	Día 4		
1.5	0.099	0.102	0.104	0.102	2.5
15	0.989	0.994	0.998	0.994	0.5

4.2.2 Validación del Método

La validación del método se realizó para los dos productos bajo estudio en los dos medios de disolución.

4.2.2.1 Linealidad del método

En las **tablas 13, 14, 15 y 16** se presentan los resultados de linealidad del método. Dado que los coeficientes de regresión mayores a 0.99 y %EER menor a 3% el método cumple con lo requerido por la NOM-177-SSA1-2013.

Tabla 13. Linealidad del método analítico para Profenid en SA de fosfatos pH 6.8

Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 260 \text{ nm}$		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
1.52	0.099	0.100	0.097
2.53	0.168	0.166	0.169
5.06	0.317	0.321	0.323
7.6	0.481	0.48	0.475
10.11	0.638	0.634	0.632
15.17	0.96	0.953	0.949
Intercepto	0.003639	0.006134	0.00693
Pendiente	0.0629	0.062329	0.062
Coefficiente de correlación (r)	0.9999	0.9999	0.9999
% Error relativo debido a la regresión	0.84%		

Tabla 14. Linealidad del método analítico para Profenid® en SA de fosfatos pH 6.5

Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 260 \text{ nm}$		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
1.52	0.100	0.100	0.101
2.53	0.163	0.165	0.16
5.06	0.32	0.317	0.317
7.6	0.481	0.474	0.468
10.11	0.625	0.631	0.624
15.17	0.943	0.945	0.948
Intercepto	0.007495	0.006011	0.00282
Pendiente	0.061611	0.061823	0.06195
Coefficiente de correlación (r)	0.9999	0.9999	0.9999
% Error relativo debido a la regresión	0.82%		

Tabla 15. . Linealidad del método analítico para producto de prueba en SA de fosfatos pH 6.8

Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda= 260 \text{ nm}$		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
1.52	0.099	0.098	0.100
2.54	0.159	0.16	0.163
5.07	0.32	0.319	0.324
7.61	0.479	0.478	0.483
10.14	0.636	0.636	0.641
15.22	0.953	0.965	0.97
Intercepto	0.002738	-0.00097	0.00183
Pendiente	0.062463	0.06323	0.06342
Coefficiente de correlación (R)	0.9999	0.9999	0.9999
% Error relativo debido a la regresión	0.91%		

Tabla 16. Linealidad del método analítico para producto de prueba en SA de fosfatos pH 6.5

Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia $\lambda = 260 \text{ nm}$		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
1.52	0.099	0.099	0.098
2.53	0.16	0.167	0.163
5.06	0.326	0.325	0.328
7.6	0.503	0.502	0.504
10.11	0.651	0.656	0.653
15.17	0.988	0.993	0.981
Intercepto	0.064989	0.065192	0.06451
Pendiente	-0.00149	-0.00041	0.00185
Coefficiente de correlación (R)	0.9999	0.9999	0.9999
% Error relativo debido a la regresión	1.20%		

4.2.2.2 Exactitud y Repetibilidad del método

En las **tablas 17, 18, 19 y 20** se puede observar que el método es exacto, ya que los valores para la desviación estándar absoluta fueron menores a 3% para cada punto de la curva de calibración; igualmente se demostró la repetibilidad del método al obtener un CV% menor a 3%

Tabla 17. Exactitud del método analítico para Profenid en SA de fosfatos pH 6.8

Concentración Nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$)			%DEA	CV%
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
1.52	1.5161	1.4899	1.4850	1.5	1.9
2.53	2.6131	2.5970	2.5979	2.9	1.1
5.06	4.9819	4.9875	5.0011	1.4	0.7
7.6	7.5892	7.6187	7.6462	0.2	0.6
10.11	10.0852	10.1376	10.1784	0.2	0.5
15.17	15.2045	15.3037	15.3718	0.8	0.5

Tabla 18. Exactitud del método analítico para Profenid en SA de fosfatos pH 6.5

Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)			%DEA	CV%
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
1.52	1.5015	1.5203	1.5688	0.7	2.3
2.53	2.5240	2.5393	2.5858	0.8	1.3
5.06	5.0723	5.0789	5.1203	0.6	0.5
7.6	7.6854	7.6831	7.7194	1.3	0.3
10.11	10.0227	10.0123	10.0440	0.8	0.2
15.17	15.1841	15.1561	15.1776	0.01	0.1

Tabla 19. Exactitud del método analítico para producto de prueba en SA de fosfatos pH 6.8

Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)			%DEA	CV%
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
1.52	1.5411	1.5811	1.5320	2.0	1.7
2.54	2.5017	2.5301	2.4781	1.3	1.0
5.07	5.0792	5.0763	5.0166	0.3	0.7
7.61	7.6247	7.5910	7.5235	0.4	0.8
10.14	10.1382	10.0740	9.9990	0.7	0.9
15.22	15.2132	15.0875	14.9971	0.8	0.7

Tabla 20. Exactitud del método analítico para producto de prueba en SA de fosfatos pH 6.5

Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)			%DEA	CV%
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
1.52	1.5462	1.5248	1.5059	0.3	1.3
2.54	2.4848	2.4606	2.4515	2.8	0.7
5.07	5.0391	5.0069	5.0246	1.0	0.3
7.61	7.7626	7.7220	7.7681	1.9	0.3
10.14	10.0400	9.9922	10.0622	1.1	0.4
15.22	15.2255	15.1616	15.2859	0.1	0.4

4.2.2.3 Selectividad

Se evaluó si los excipientes de los medicamentos bajo estudio afectaban la absorbancia del ketoprofeno en los dos medios de disolución. Como se muestra en las **figuras 6 y 7** las tres soluciones presentaron el mismo espectro de absorción,

por lo que el método analítico empleado es selectivo para cuantificar ketoprofeno en las formulaciones bajo estudio.

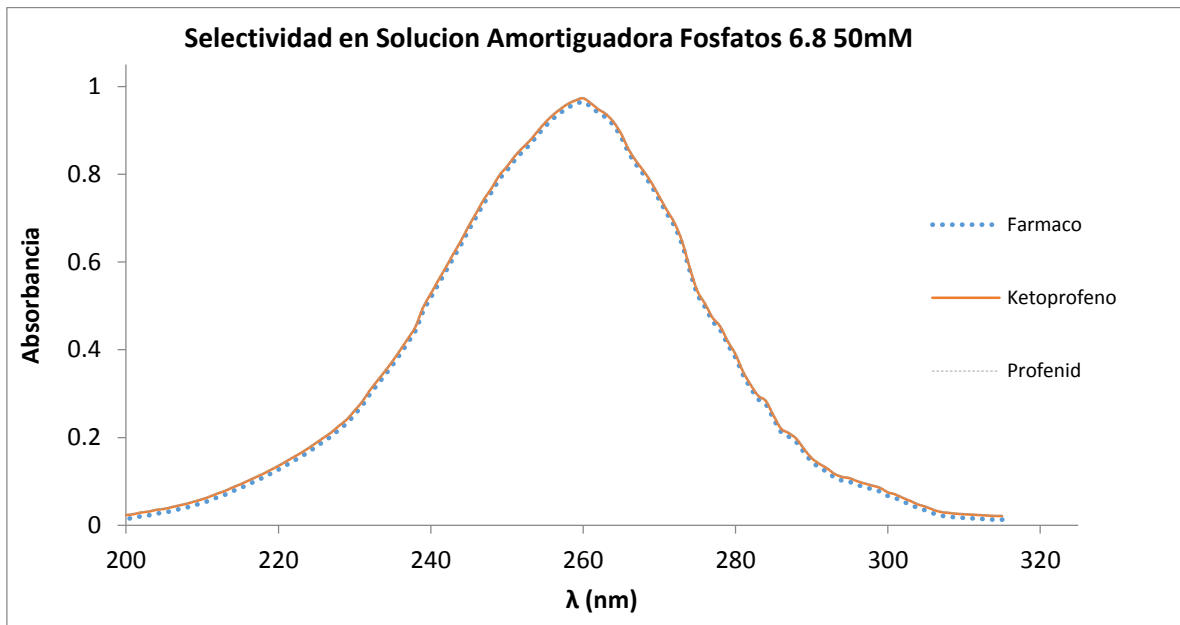


Figura 6. Barrido espectrofotométrico de los productos en solución de fosfatos pH 6.8

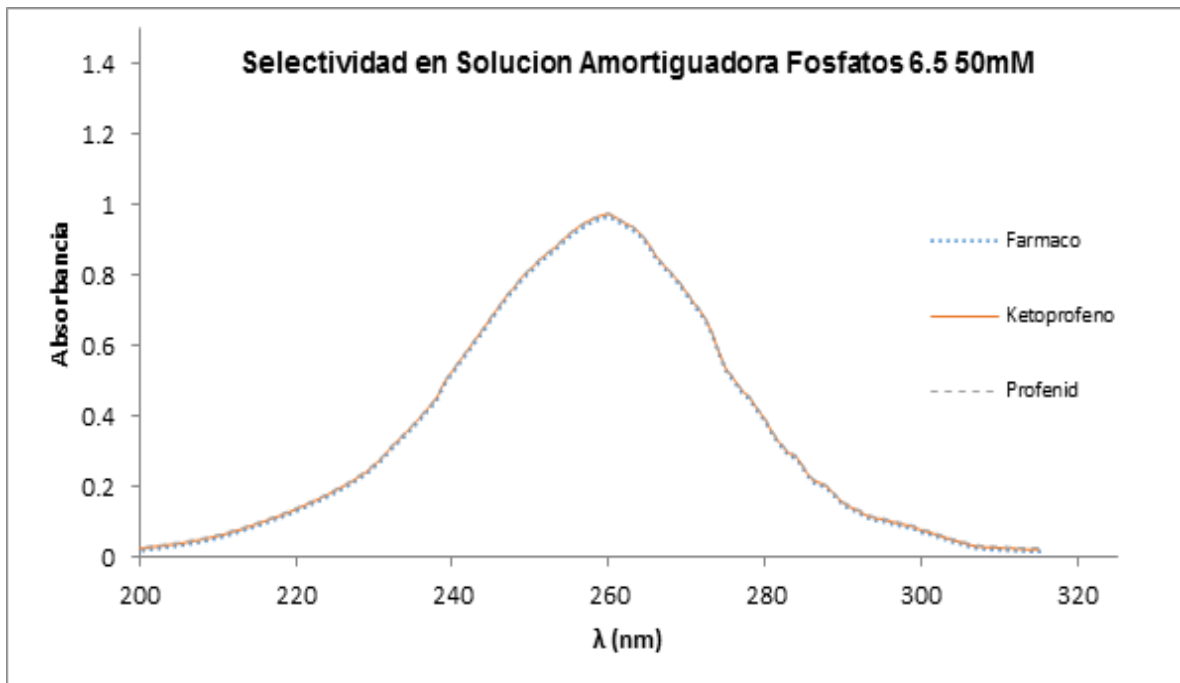


Figura 7. Barrido espectrofotométrico de los productos en solución de fosfatos pH 6.5

4.2.2.4 Influencia del filtro

En la **tabla 21 y 22** se presentan los resultados de la influencia del filtro de teflón de 35 μm sobre las soluciones de los medicamentos. El sistema cumple con el criterio de aceptación ya que el porcentaje retenido es menor a 2%.

Tabla 21. Influencia del filtro para Profenid en SA de fosfatos pH 6.8 y 6.5

Numero de filtraciones	Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)			
	pH 6.8		pH 6.5	
	1.5	15	1.5	15
Sin filtrar	0.097	0.935	0.093	0.921
1	0.096	0.933	0.093	0.921
2	0.097	0.934	0.093	0.92
3	0.096	0.932	0.092	0.919
4	0.096	0.933	0.092	0.92
5	0.097	0.934	0.091	0.919
6	0.096	0.932	0.091	0.92
7	0.097	0.933	0.091	0.918
Promedio	0.096	0.933	0.092	0.920
% Retenido	0.6	0.2	1.2	0.2

Tabla 22. Influencia del filtro para Profenid® en SA de fosfatos pH 6.5

Numero de filtraciones	Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)			
	pH 6.8		pH 6.5	
	1.5	15	1.5	15
Sin filtrar	0.098	0.933	0.09	0.921
1	0.098	0.931	0.089	0.919
2	0.097	0.932	0.090	0.92
3	0.098	0.929	0.090	0.919
4	0.097	0.93	0.090	0.918
5	0.096	0.931	0.089	0.917
6	0.097	0.929	0.089	0.917
7	0.096	0.928	0.089	0.918
Promedio	0.097	0.930	0.089	0.918
% Retenido	1.0	0.3	0.6	0.3

4.3 Perfiles de Disolución

En la **tabla 23** se muestran los resultados promedio obtenidos para los perfiles de disolución para los dos productos en estudio en los diferentes medios de disolución.

Tabla 23. Porcentaje promedio disuelto de productos en Medios de disolución

Tiempo (min)	Profenid				Ketoprofeno			
	pH 6.5		pH 6.8		pH 6.5		pH 6.8	
	%Disuleto	CV%	%Disuleto	CV%	%Disuleto	CV%	%Disuleto	CV%
10	28.1	9.4	57.0	3.1	18.4	4.8	55.2	8.7
15	46.8	1.8	79.0	4.3	33.1	1.1	70.3	2.4
20	58.0	1.0	87.6	2.0	47.0	0.7	82.7	1.4
30	72.7	0.7	92.9	0.9	65.9	1.2	89.3	2.2
45	85.1	0.9	94.9	1.0	78.6	0.8	94.3	1.9
60	89.5	1.0	97.0	0.8	84.7	0.8	96.0	2.4
90	93.4	1.0	98.6	0.7	89.2	0.4	97.4	0.7

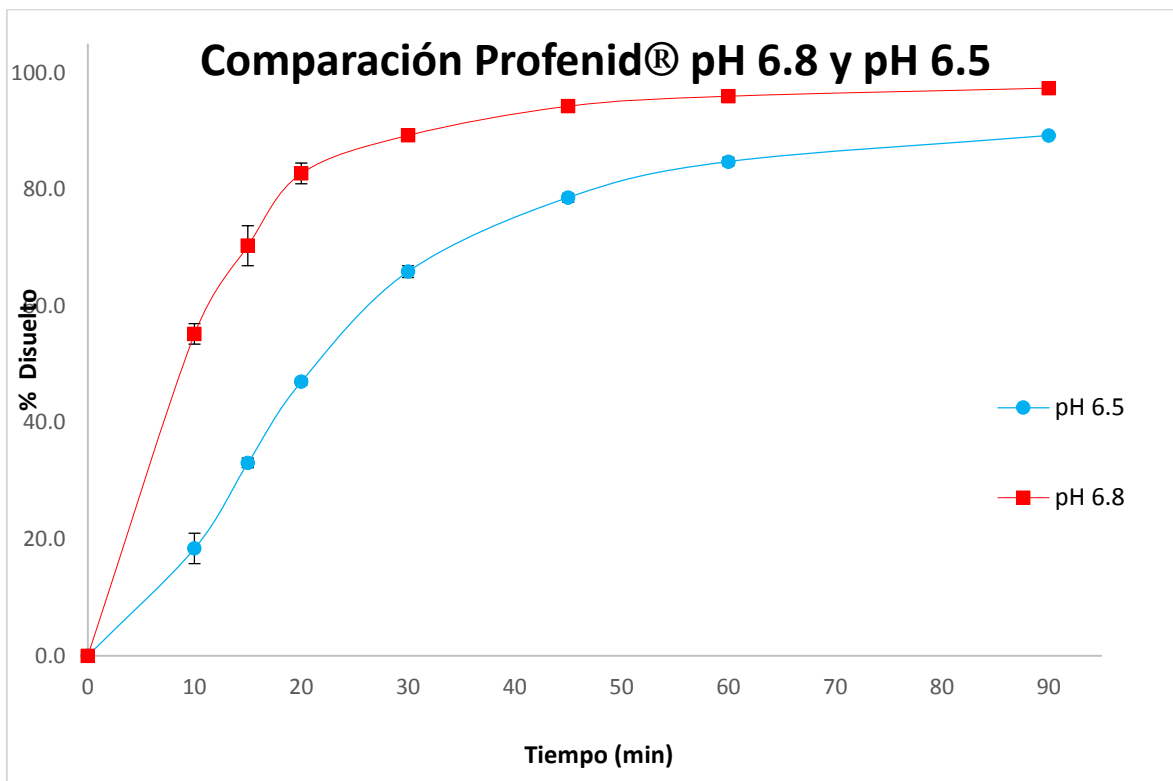


Figura 8. Perfiles de disolución de Profenid® cápsulas en SA fosfatos pH 6.8 50 mM y SA fosfatos pH 6.5 13 mM

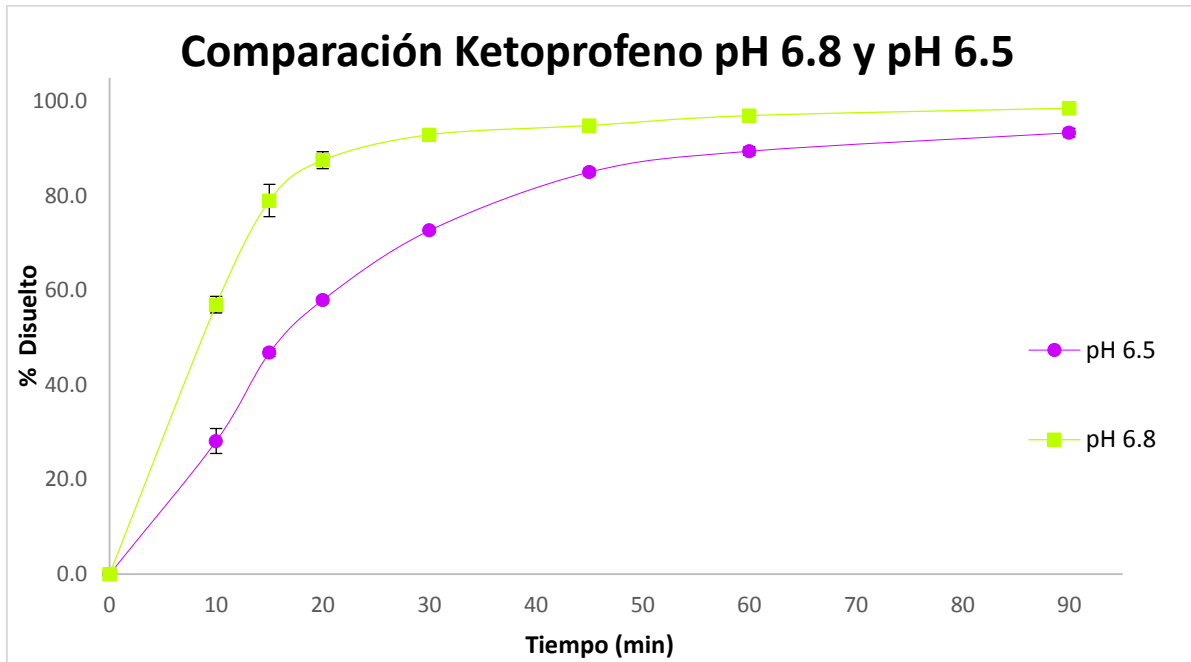


Figura 9. Perfiles de disolución de Ketoprofeno cápsulas en SA fosfatos pH 6.8 50 mM y SA fosfatos pH 6.5 13 mM

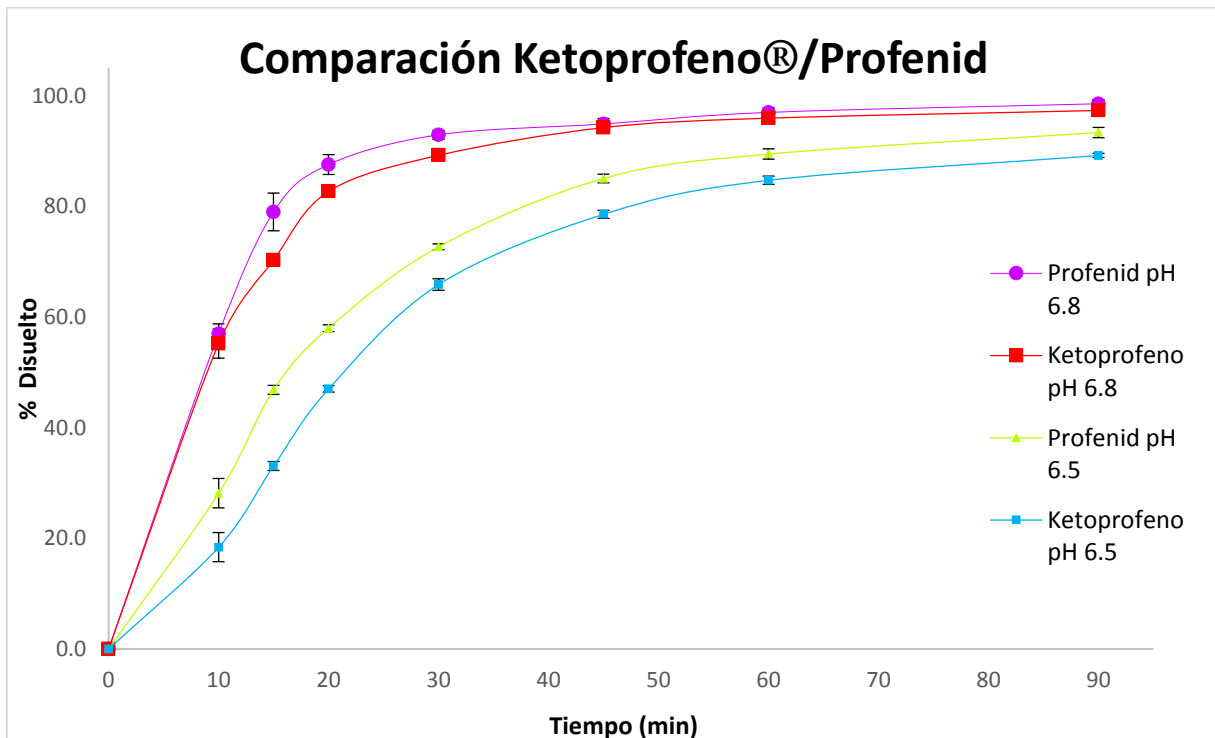


Figura 10. .Perfiles de disolución de Ketoprofeno® y Profenid cápsulas en SA fosfatos pH 6.8 50 mM y SA fosfatos pH 6.5 13 mM

4.3.1 Comparación de Perfiles de disolución

Los resultados obtenidos para los dos productos en los diferentes medios de disolución se compararon con la prueba de f_2 . Esta comparación se hizo entre producto de referencia y el de prueba en el mismo medio de disolución, así como la comparación de los medios de disolución en los productos. Los valores obtenidos de f_2 para las comparaciones se pueden observar en la tabla 24.

Tabla 24. Valores de f_2 obtenidos para las comparaciones de los perfiles de disolución

Perfiles comparados	f_2	Similitud
Profenid/Ketoprofeno SA fosfatos pH 6.8 50 mM	63.1	Aceptada
Profenid/Ketoprofeno SA fosfatos pH 6.5 13 Mm	51.6	Aceptada
Profenid- SA fosfatos pH 6.8 50 mM/ SA fosfatos pH 6.5 13 mM	27.6	Rechazada
Ketoprofeno- SA fosfatos pH 6.8 50 mM / SA fosfatos pH 6.5 13 mM	25.4	Rechazada

4.3.1.1 Comparación de Productos

De acuerdo al valor obtenido de f_2 obtenido para los dos medios de disolución el producto de referencia y el de prueba presentaron perfiles similares

4.3.1.2 Comparación de Medios de Disolución

La prueba de disolución de acuerdo a las USP para el Ketoprofeno se realiza en SA de fosfatos pH 7.2, al ser este fármaco un ácido débil con pK_a 4.45, la variación de pH puede traer consigo una diferencia en el porcentaje disuelto. El estudio se realizó para evaluar la influencia de la variación del pH en la disolución del fármaco y determinar así cuál de estos medios es el más adecuado para realizar los perfiles de disolución

Como se pueden observar en la Tabla 26, los resultados muestran que el porcentaje disuelto de fármaco fue mayor en el medio de SA de fosfatos pH 6.8. Esta diferencia

fue más marcada en los primeros tiempos de disolución con un porcentaje de diferencia de 29 – 37%. El valor se redujo en el último punto de muestreo donde el la diferencia fue de 5 – 8%.

Para evaluar la similitud en los perfiles de disolución en diferentes soluciones amortiguadoras se calculó el valor de f_2 para cada producto comparando los resultados obtenidos en SA pH 6.8 vs S pH 6.5. Los valores obtenidos de f_2 fueron menores a 50 lo cual indica que el pH y la molaridad de la solución de fosfatos influyeron en la velocidad de disolución.

En el caso del pH del medio, el ketoprofeno, al ser un ácido débil, conforme incrementa el pH del medio la fracción ionizada del fármaco lo hará también. Sin embargo de acuerdo a la ecuación de Henderson-Hasselbalch el valor del porcentaje disuelto tendría que ser aproximadamente el mismo ya que la diferencia en los medios de disolución es de 0.3 unidades de pH.

Adicionalmente mientras mayor sea la capacidad amortiguadora del medio, este será capaz de mantener las condiciones de pH: Este efecto podría estar sucediendo en los medios de disolución ya que la SA pH 6.8 tiene una concentración 50 mM, contra la concentración 13 mM de la SA pH 6.5.

4.3.2 Cinética de disolución

Se determinó la cinética de disolución de los dos productos en los diferentes de medios de disolución.

Los valores obtenidos para cada perfil se modelaron empleando los siguientes métodos:

- Cinética de Primer Orden
- Modelo Weibull

Los resultados se muestran en las tablas 25 y 26 y en las figuras 11 y 12 se observan los graficas de los modelos cinéticos

Tabla 25. Cinética de Primer Orden para perfiles de disolución

Cinética de Primer Orden				
Parámetros	Ketoprofeno		Profenid	
	pH 6.5	pH 6.8	pH 6.5	pH 6.8
AIC	36.9	27.1	30.7	30.5
R²	0.9860	0.9949	0.9919	0.9800
K	0.031	0.081	0.041	0.094
t_{1/2}	22.4	8.6	16.9	7.4
MSC	3.18	3.42	3.79	2.81

Tabla 26. Modelo Weibull para perfiles de disolución

Weibull				
Parámetros	Ketoprofeno		Profenid	
	pH 6.5	pH 6.8	pH 6.5	pH 6.8
AIC	29.9	22.41	18.7	13.1
R²	0.9967	0.9966	0.9992	0.9996
α	9.792	2.355	6.254	1.258
β	0.736	0.522	0667	0.384
Td	29.9	11.8	22.7	10.6
MSC	4.13	4.09	5.50	5.29

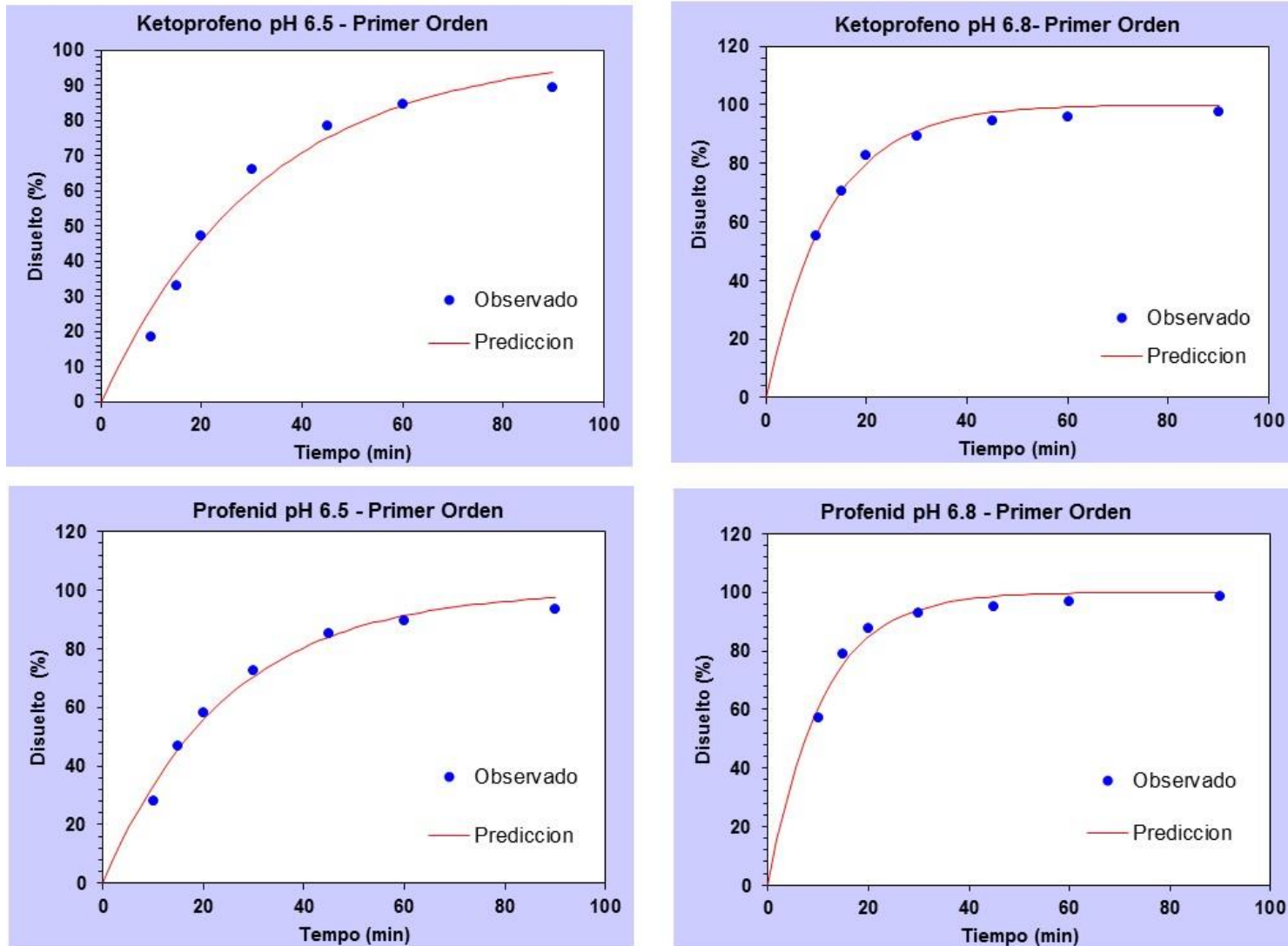


Figura 11. Cinética Primer Orden

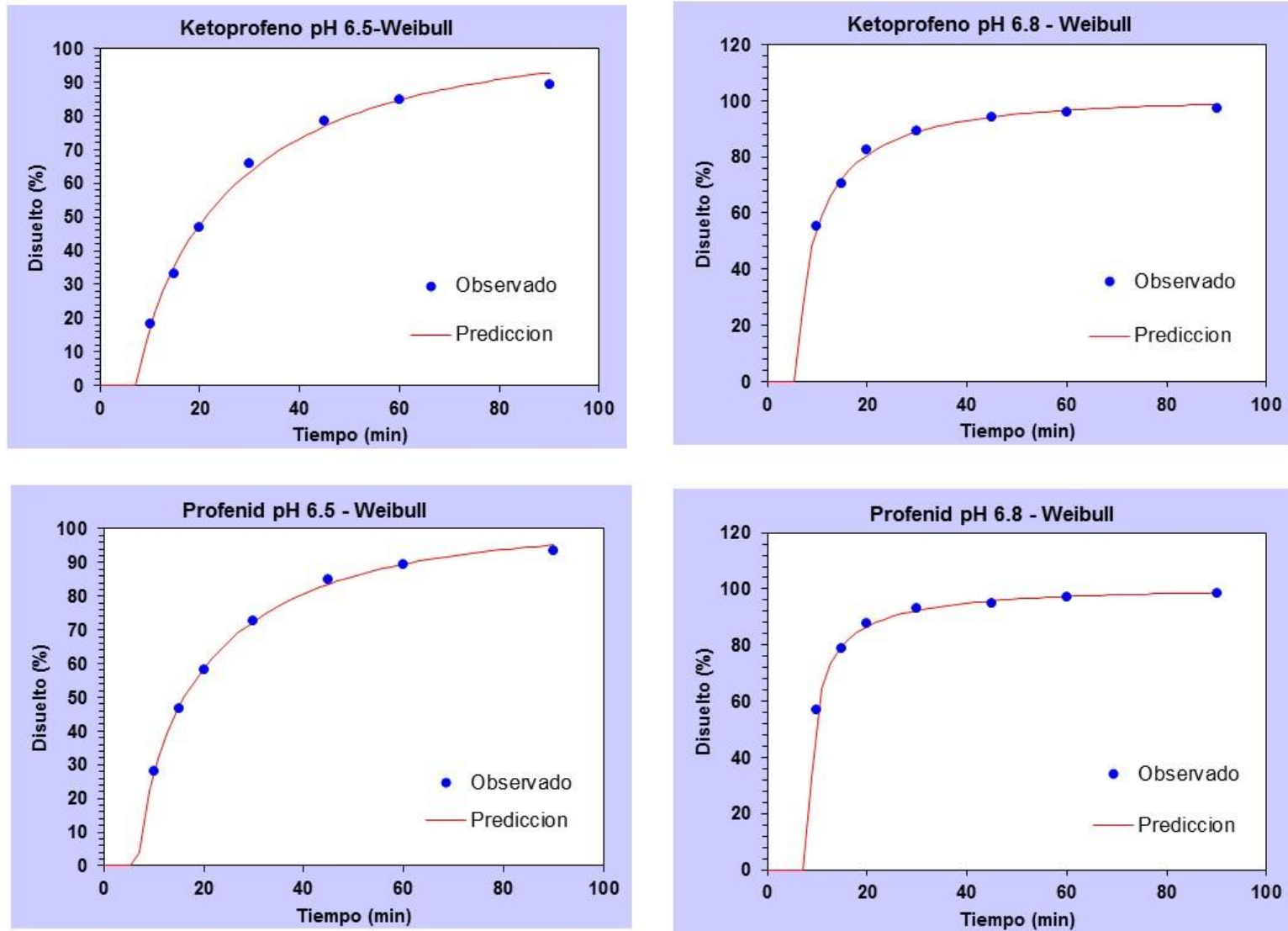


Figura 12. Modelo Weibull

En las tablas 25 y 26 se presentan los resultados obtenidos al ajustar los datos a una cinética de primer orden y al modelo de Weibull y en las figuras 9 y 10 se observan las gráficas obtenidas de los modelos cinéticos. Se puede observar que los productos se ajustan a una cinética tipo Weibull, ya que con este modelo se obtuvieron los valores menores del Criterio de Akaike (AIC) y el valor del R^2 y MSC (Criterio de Aceptación del Modelo) fueron mayores.

Los parámetros obtenidos con este modelo indican que, en todos los casos, el valor de beta es menor a 1, lo cual indica que en ambos medios de disolución los productos siguen un perfil parabólico. Al comparar el tiempo de disolución, se encontró que el Producto Profenid® en medio de disolución pH 6.8 es el que presenta el menor valor de Td el cual es 0.6 esto quiere decir que el 63.2% de fármaco disuelto se alcanza a este tiempo de estudio.

4.3.3 Eficiencia de disolución

Se calculó la eficiencia de disolución para los perfiles, cuyos resultados se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27. Eficiencia de disolución

Eficiencia de Disolución (ED %)			
Ketoprofeno		Profenid	
pH 6.5	pH 6.8	pH 6.5	pH 6.8
73.5	86.0	77.0	87.0

Los valores obtenidos, demuestran nuevamente que la disolución fue más eficiente al emplear la solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 (50 mM).

CAPITULO 5. CONCLUSIONES

- El método analítico para la cuantificación de ketoprofeno, fue lineal, preciso y exacto y selectivo
- Los productos bajo estudio cumplieron con las pruebas de control farmacéutico: Peso Promedio y Contenido.
- El producto de prueba presentó un perfil de disolución similar al producto de referencia en los dos medios de disolución al presentar una $f_2 > 50$
- Los perfiles de disolución obtenidos en medio de disolución SA fosfatos pH 6.5 (13 mM) no fueron similares con los de SA fosfatos pH 6.8 (50 mM), para los dos productos bajo estudio
- La eficiencia de disolución fue mayor en SA fosfatos pH 6.8 (50 mM).
- Con las pruebas hechas se encontró que el medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 50 mm es más adecuado para realizar los perfiles de disolución.

CAPITULO 6. ANEXOS

6.1 Resultados individuales de perfiles de disolución

Tabla 28. Resultados Individuales de Porcentaje de Disolución Profenid® cápsulas

Profenid® en SA fosfatos pH 6.8												
Tiempo (min)	% Disuelto											
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12
10	57.5	59.3	56.0	54.6	57.2	59.2	56.8	54.1	56.0	59.3	55.6	58.1
15	83.2	79.6	79.5	76.1	80.6	72.4	74.5	82.1	81.9	77.3	77.7	82.7
20	87.8	87.0	87.5	86.8	92.8	86.3	87.8	85.9	88.1	87.1	86.8	86.8
30	93.2	92.5	93.2	92.3	94.6	92.9	93.8	91.8	93.5	92.7	91.7	93.1
45	95.8	95.0	95.5	94.3	95.5	94.7	96.6	93.1	95.8	94.3	93.7	94.6
60	97.4	97.1	97.7	96.8	98.0	97.3	98.0	95.9	97.3	96.2	95.5	96.9
90	99.2	98.7	99.0	98.3	99.7	99.0	99.0	97.6	98.5	98.1	97.1	98.5
Profenid® en SA fosfatos pH 6.5												
Tiempo (min)	% Disuelto											
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12
10	29.1	24.5	28.8	30.3	29.1	29.6	23.5	27.3	29.7	22.6	30.6	29.1
15	46.5	47.2	46.5	47.9	46.4	46.4	46.0	46.9	47.7	46.5	48.5	45.8
20	57.9	58.0	57.8	58.7	58.0	57.8	56.8	58.2	58.7	58.2	58.7	57.1
30	72.6	72.8	72.5	73.2	72.1	73.1	71.7	73.2	73.1	72.9	73.1	72.1
45	84.7	85.2	84.2	85.7	83.7	85.7	83.8	86.1	85.5	85.6	85.1	85.3
60	89.1	89.5	88.7	90.6	89.5	89.2	87.9	90.4	89.1	89.8	91.1	88.8
90	93.0	93.6	93.1	94.5	92.7	93.2	91.1	93.8	94.2	93.7	94.5	93.1

Tabla 29. Resultados Individuales de Porcentaje de Disolución Ketoprofeno cápsulas

Ketoprofeno en SA fosfatos pH 6.8												
Tiempo (min)	% Disuelto											
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12
10	57.5	59.3	56.0	54.6	57.2	59.2	56.8	54.1	56.0	59.3	55.6	58.1
15	83.2	79.6	79.5	76.1	80.6	72.4	74.5	82.1	81.9	77.3	77.7	82.7
20	87.8	87.0	87.5	86.8	92.8	86.3	87.8	85.9	88.1	87.1	86.8	86.8
30	93.2	92.5	93.2	92.3	94.6	92.9	93.8	91.8	93.5	92.7	91.7	93.1
45	95.8	95.0	95.5	94.3	95.5	94.7	96.6	93.1	95.8	94.3	93.7	94.6
60	97.4	97.1	97.7	96.8	98.0	97.3	98.0	95.9	97.3	96.2	95.5	96.9
90	99.2	98.7	99.0	98.3	99.7	99.0	99.0	97.6	98.5	98.1	97.1	98.5
Ketoprofeno en SA fosfatos pH 6.5												
Tiempo (min)	% Disuelto											
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8	Vaso 9	Vaso 10	Vaso 11	Vaso 12
10	20.3	18.0	16.3	20.1	18.0	17.3	18.1	20.8	19.9	16.7	15.8	16.9
15	32.8	32.8	32.8	32.8	32.8	32.8	32.8	32.5	35.1	33.8	32.1	33.8
20	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	48.0	47.6	47.5	47.4	46.4	48.0
30	66.9	66.9	66.9	66.9	66.9	66.9	66.0	66.6	63.8	64.6	62.8	65.0
45	79.2	79.2	79.2	79.2	79.2	79.2	79.6	77.5	74.2	79.0	78.2	79.2
60	86.3	86.3	86.3	86.3	86.3	86.3	85.2	84.0	80.5	81.6	82.7	84.8
90	89.4	89.4	89.4	89.4	89.4	89.4	89.7	88.0	89.3	89.1	87.7	90.1

CAPITULO 7. REFERENCIAS

1. K. Gowthamarajan and S.K. Singh, *Dissolution Testing for Poorly Soluble Drugs: A Continuing Perspective*. Dissolution Technologies. 2010, Vol 17. pp. 24-32
2. *Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. August, 1997.
3. Dokoumetzidis, A., and Macheras, P., *A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System*, International Journal of Pharmaceutics, 2006. Vol. 321, pp. 1-11,
4. D. B. Troy, P. Beringer , *Remington The Science and Practice of Pharmacy* . 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2006, Capítulo 35, pp. 672- 688.
5. L. L. Brunton, J.S. Lazo, y K.L. Parker, *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica*, 11^a Edición; 2006, Mc Graw-Hill
6. M.N. Martinez and G.L. Amidon, *A Mechanistic Approach to Understanding the Factors Affecting Drug Absorption. A Review of Fundamentals*. Journal of Clinical Pharmacology. 2002, 42, pp 620-643.
7. *Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1997
8. J.B. Dressman, G. L. Amidon, C. Reppas, and V.P. Shah, *Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms*. Pharmaceutical Research. 1998. 15: 1, pp.13-18.
9. Dressman Jennifer and Krâmer Johannes, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Taylor & Francis Group Ed., FL, USA, 2005.
10. *Guidance for Industry. Waiver of In vivo Bioavailability and Bioequivalence studies for immediate-release Solid Oral Dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. August, 2000.

11. Gray, V., Kelly, G., Xia, M., Butler, C., Thomas, S. and Mayock, S., *The Science of USP 1 and 2 dissolution: present challenges and future relevance*, Pharmaceutical Research, 2009. Vol. 26, No. 6, pp. 1289-1302,
12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11a Edición, México, 2014, pp. 313-321
13. United States Pharmacopeia, USP37 -NF 32. 2014, pp.:344-351, 3469, 6653-6654
14. Tablets dissolution.com. Vistado por última vez 02 Octubre 2014 en:

<http://www.tabletdissolution.com/education/baskets-and-shafts>

<http://www.tabletdissolution.com/education/paddles>
15. Particle Sciences Drug Development Services. *In Vitro Dissolution Testing for Solid Oral Dosage Forms., Technical Brief*, Vistado por última vez el 25 Septiembre 2014 en:
<http://www.particlesciences.com>
16. *Norma Oficial Mexicana NOM 177-SSA1-2013*, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de Intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad . Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
17. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*, Committee for Medicinal Products for Human use, European Medicines Agency, Julio de 2008. Visitado por última vez el 25 de septiembre 2014 en:
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf
18. Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P., and Crison, J.R., "A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in vitro* Drug Product Dissolution and *in vivo* Bioavailability", Pharmaceutical Research, 1995. Vol.12., No. 3,
19. Venkata, Ramana, S. Uppor, *Regulatory perspectives on in vitro (dissolution) / in vivo (bioavailability) correlations*, Journal of Controlled Release, 2001. Vol. 72, 127-132,
20. Annex 8. *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms*. World Health Organization. WHO Technical

- Report Series, 2006. Visitado por última vez el 19 de Agosto de 2012 en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937_annex8_eng.pdf
21. Guidance for Industry: *Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products- General Considerations*. U.S Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2003,pp. 2-4.
 22. Guyton, A.C M.D., Hall, J.E. Ph.D. *Textbook of Medical Physiology*. 11a ed. Elsevier Saunders 2006 Philadelphia.
 23. Sheng J.J; McNamara D.P.; Amidon G.L.. *Toward an In Vivo dissolution methodology: A comparison of phosphate and bicarbonate buffers*. *Molecular Pharmaceutics*, 2009 Vol. 6(1) pp:29-39.
 24. Lindahl A, Ungell AL, Knutson L, Lennernas H. *Characterization of fluids from the stomach and proximal jejunum in men and women*. *Pharm Res*; 1997 Vol.14 pp: 497–502.
 25. Boni JE, Brick ES, Dressman J, *Is bicarbonate buffer suitable as a dissolution medium?* *J Pharm Prhamacol*. 2007 Vol. 59(10) pp.1357-1382.
 26. Toward an in vitro bioequivalence test. *Influence of fasted state gastroenterological factors on in vivo dissolution of poorly soluble drugs*. Visitado por última vez el 02 de Octubre del 02014 en: http://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/57668/jsheng_1.pdf?sequence=2
 27. Toward an in vitro bioequivalence test. *A comparison of phosphate and bicarbonate buffers: relevance to in vivo dissolution* Visitado por última vez el 02 de Octubre del 2014 en: http://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/57668/jsheng_1.pdf?sequence=2
 28. Kantor T.G. *Ketoprofen: A Review of Its Pharmacologic and Clinical Properties*. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*; 1986, Volume 6, Issue 3, pp: 93–102,
 29. *European Pharmacopoeia*, 8th Edition 2014 (8.2) pp: 288-295, 2569-2571
 30. Jamali F., Brocks D.R. *Clinical Pharmacokinetics of Ketoprofen and Its Enantiomers*. *Clinical Pharmacokinetics*, 1990, Volume 19, Issue 3, pp 197-217.
 31. PLM. Líder en información sobre ciencias de la salud. *Profenid Cápsulas*. Visitado por última vez el 25 de Septiembre del 2014 en:

http://www.medicamentosplm.com/home/productos/profenid_im_solucion_inyectable/162/101/9413/162

32. DrugBank. Ketoprofeno. . Visitado por última vez el 25 de Septiembre del 2014 en:
<http://www.drugbank.ca/drugs/DB01009>
33. Nilufer Yuksel, Arzu E. Kanık, Tamer Baykara., “*Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods*”, International Journal of Pharmaceutics. 2000. Vol.209, 57-67
34. Akaike Information Criterium (AIC) in model selection. Visitado última vez el 28 de Diciembre del 2014 en: http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_aic.html