

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO**  
**ESCUELA DE POSTGRADO**  
**UNIDAD DE POSGRADO EN FARMACIA Y**  
**BIOQUIMICA**



**“EQUIVALENCIA DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE  
IBUPROFENO EN TABLETAS DE 600 mg DE LIBERACIÓN  
INMEDIATA DE REFERENCIA Y MULTIFUENTES DEL  
MERCADO NACIONAL”**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO  
EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA CON MENCIÓN EN  
FARMACIA CLÍNICA**

**AUTOR :** Br. SALIRROSAS LLANOS, David Nikolay

**ASESOR :** Dr. ALVA PLASENCIA, Pedro Marcelo

**Trujillo – Perú**

**2017**

**N° de registro: .....**

## **JURADO EXAMINADOR**

Dr. JUAN DELFIN ARBAYZA FRUCTUOSO (Presidente)

Dr. ERICSON FÉLIX CASTILLO SAAVEDRA (Secretario)

Dr. PEDRO MARCELO ALVA PLASENCIA (Asesor)

Ms. MAYER LUIS GANOZA YUPANQUI (Accesitario)

## DEDICATORIA

---

Al Dios de la vida y del amor mi más grande pasión en esta vida, a mi JESUS mi amigo y Señor porque me amó y me ama hasta el extremo, al Espíritu Santo mi alegría, mi fuerza y guía en mis días más grises y oscuros, y a mí siempre Madre María.

Gracias, siempre gracias.

BIBLIOT.

GRADO

A mis amados padres:

**César y Margarita:**

Por su amor inagotable de todos los días, su sacrificio sin medida, a ustedes regalos del Padre bueno del cielo. Mil gracias, los amo.

A mi hermanita linda:

**Karina**

Por ser mi amiga en todo tiempo, bendición del cielo para mi vida. Te amo hñita.

A la mujer más bella:

**Mia**

Descanso de mi corazón, estrella que alumbra mis mañanas y mis noches, mi cómplice de mil aventuras, mi inspiración, mi motivo de lucha. Te amo esposita.

A mis hijos:

**Caleb y Lupita.**

Mis más preciados regalos, bendiciones del Dios de la vida, mis mayores alegrías, mis más grandes sueños. Los amo demasiado y los bendigo siempre.

**A mi Comunidad Fuerza de Dios:**

Mi casa, mi fortaleza, los brazos del Padre de Misericordioso aquí en la tierra. #SantidadYAlegría.

BIBLIOTECA DE

## **AGRADECIMIENTO**

Un especial agradecimiento a

mi asesor, el

**Dr. Q.F. Pedro Marcelo Alva Plasencia**

Por su capacidad profesional,  
por su don de persona y su incondicional apoyo para el  
desarrollo y culminación del presente trabajo.

BIBLIOTECA DE POSGRADO

# ÍNDICE

## PÁGINAS PRELIMINARES

<b>Jurado Examinador .....</b>	<b>i</b>
<b>Dedicatoria.....</b>	<b>ii</b>
<b>Agradecimiento .....</b>	<b>v</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>viii</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>8</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>14</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>44</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>50</b>

## RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue determinar la equivalencia de los perfiles de disolución de Ibuprofeno en tabletas de 600 mg de liberación inmediata (medicamentos multifuente A y multifuente B) de dos Laboratorios Nacionales y Motrin® (Medicamento de Referencia) de Laboratorio Extranjero, esta última registrada en el Perú por Empresa Pfizer S.A. Se caracterizaron los perfiles de disolución de las formulaciones en estudio en tres medios: HCl 0,1N pH 1,2; Buffer acetato pH 4,5 y Buffer fosfato pH 6,8. Las velocidades de disolución tuvieron como modelo de mejor cinética al de Weibull. Se determinó el factor de similitud ( $f_2$ ) y se analizó si los valores de los porcentajes de disolución obtenidos fueron no menores al 85% en un tiempo de 15 minutos en los tres medios ensayados para determinar equivalencia de los perfiles de disolución. Finalmente se determinó que los perfiles de disolución de Ibuprofeno 600mg de liberación inmediata del producto multifuente A y producto de referencia son similares a pH 1,2; 4,5 y 6,8; y que los perfiles de disolución de Ibuprofeno 600mg de liberación inmediata del producto multifuente B y producto de referencia son similares a pH 1,2 y 6,8 y no son similares a pH 4,5.

**Palabras clave:** Perfil de Disolución, Ibuprofeno, equivalencia, Motrin. Multifuente

## ABSTRACT

The objective of the present investigation was to determine the equivalence of the dissolution profiles of Ibuprofen in tablets of 600 mg immediate release (Multisource A and Multisource A drugs) of two National Laboratories and Motrin® (Reference Drug) of Foreign Laboratory, the latter registered in Peru by Pfizer SA. The dissolution profiles of the formulations under study were characterized in three media: 0.1N HCl pH 1,2; Buffer acetate pH 4,5 and Buffer phosphate pH 6,8. The dissolution rates had the best kinetic to the Weibull model. The similarity factor ( $f_2$ ) was determined and it was analyzed if the values of the dissolution percentages obtained were not less than 85% in a time of 15 minutes in the three media assayed to determine equivalence of the dissolution profiles. Finally, it was determined that the dissolution profiles of Ibuprofen 600 mg of immediate release of the Multisource A and reference product are similar to pH 1.2; 4.5 and 6.8; And that the dissolution profiles of Ibuprofen 600mg immediate release of the Multisource B and reference product are similar to pH 1.2 and 6.8 and are not similar to pH 4.5.

**Key words:** *Dissolution profile, Ibuprofen, equivalence, Motrin, Multisource*

## I. INTRODUCCIÓN.

Los medicamentos están constituidos por uno o más ingredientes farmacéuticos activos (IFAs), o principios activos (sustancia o componente que produce determinado efecto sobre la patología diagnosticada), y por excipientes o sustancias que se utilizan para darle características tecnológicas de fabricación, consistencia, sabor y, en general, para facilitar su ingestión.<sup>1</sup>

Los medicamentos siempre han sido cuestionados por sus precios altos, pues están directamente relacionados con la salud de las personas. En el Perú, durante los últimos años, se presentaron diferentes propuestas legislativas que buscaron reducir los precios de los medicamentos mediante diversas fórmulas. Algunas de estas fórmulas tuvieron como finalidad introducir mecanismos de control de precios y, de esa manera, modificar radicalmente la política de libre competencia.<sup>2</sup>

El incremento en los costos de los medicamentos se ha convertido en un aspecto trascendente en la política sanitaria en muchos países, comprometiendo los presupuestos de pacientes particulares, de las aseguradoras proveedoras de medicamentos e incluso de los propios sistemas nacionales de salud. Uno de los mecanismos potencialmente capaces de limitar el gasto farmacéutico es la convivencia en el mercado farmacéutico de medicamentos originales o innovadores, protegidos o no por patente, con otros medicamentos llamados multifuente o genéricos, que suelen tener un menor costo que el de los originales durante el periodo de protección de patente o de exclusividad en el mercado.<sup>3</sup>

Un medicamento innovador u original es aquel que contiene un principio activo nuevo, obtenido mediante un proceso de investigación y desarrollo. El laboratorio productor, propietario de los derechos, lo comercializa bajo un nombre de marca registrada.<sup>1,4</sup>

Es responsabilidad compartida entre el comercializador del medicamento, la autoridad reguladora y la sociedad en general garantizar la seguridad, eficacia y calidad, de todos los medicamentos que se comercializan en el mercado nacional. Una de las exigencias establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), demandando que cada productor, laboratorio fabricante o importador realice el control de calidad

según Farmacopea o técnicas analíticas validadas, de acuerdo al protocolo presentado para la autorización de comercialización del producto. Esta es la regla de oro para asegurar la calidad. Otras normas como las buenas prácticas de almacenamiento, de laboratorio y de distribución, deben ser también puestas en vigencia para garantizar la calidad en todas las fases del suministro de medicamentos.<sup>5,6</sup>

Los medicamentos para su comercialización requieren en forma previa la autorización sanitaria de la entidad reguladora de medicamentos de cada país, esta autorización en nuestro país se denomina Registro Sanitario, y el mismo se encuentra regulado por La Ley N° 29459 “Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios” aprobada en el año 2009, y su reglamento aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA y sus modificatorias.<sup>7</sup>

La calidad de los productos farmacéuticos es un factor de suma importancia para asegurar el pronto restablecimiento de la salud de los individuos, su bienestar y calidad de vida. Diversos países, buscan medicamentos alternativos para disminuir la carga financiera de los costos de las enfermedades y uno de ellos ha sido la producción de medicamentos genéricos. A fin de garantizar su eficacia y seguridad, el medicamento genérico deberá poseer, en teoría, las mismas propiedades del innovador o de referencia y, al igual que los medicamentos de marca, deberá cumplir con las pruebas de control de calidad.<sup>8</sup>

En muchos países el propósito fundamental de las agencias regulatorias es garantizar una regulación sobre fabricación y distribución de productos farmacéuticos para uso humano que permita la salvaguarda de la salud pública. En estos países el proceso de autorización de los productos genéricos está claramente establecido y descansa en la demostración de la bioequivalencia. Una vez admitida la necesidad de demostrar la equivalencia como un aspecto relevante que permita establecer la relación entre el producto genérico y el innovador o de referencia que demostró eficacia y seguridad, se convierte en trascendente la forma de establecer esta equivalencia. Diferentes expertos y autoridades han propuesto diversas formas, entre otras, por ejemplo, la realización de pruebas de disolución *in vitro*, ensayos clínicos comparativos, estudios farmacodinámicos o estudios de biodisponibilidad comparada *in vivo*.<sup>3</sup>

La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia, ya que las diferencias en excipientes o en el proceso de fabricación pueden dar lugar a diferencias en la disolución o en la biodisponibilidad de dos formulaciones orales. Se considera que dos productos medicinales son bioequivalentes si son equivalentes o alternativas farmacéuticas y si, después de administrar las mismas dosis molares, sus biodisponibilidades (en velocidad y en extensión) son similares de forma que sus efectos en cuanto a eficacia y seguridad sean esencialmente los mismos.<sup>9</sup>

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del rendimiento *in vivo*.<sup>10</sup>

En países de alta vigilancia sanitaria, en principio se exigen estudios de Bioequivalencia a todos los productos que sufren absorción para actuar a nivel sistémico. A solicitud del fabricante, la autoridad sanitaria puede eximir del estudio *in vivo* (bioexención) al medicamento cuyo principio activo demuestre alta solubilidad y/o permeabilidad en el tracto gastrointestinal y bajo riesgo sanitario.<sup>11</sup>

Diferentes normativas, entre ellas, las de Food and Drug Administration (FDA) establecen las condiciones bajo las cuales un ensayo de disolución puede utilizarse para obtener una “bioexención” (“biowaiver”), es decir, la posibilidad de sustituir el ensayo de bioequivalencia por un ensayo *in vitro* de disolución. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es un marco científico para clasificar a los principios activos en base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal, considerando tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que gobiernan la velocidad y cantidad de absorción del principio activo desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata. Adicionalmente, las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata pueden clasificarse de acuerdo a que presenten rápida, muy rápida o lenta velocidad de disolución. Cuando se cumplen determinados criterios, el SCB puede ser usado como una herramienta para justificar la demostración de equivalencia mediante estudios *in vitro* (bioexenciones).<sup>6,12</sup>

Numerosas investigaciones con el ánimo de encontrar alternativas efectivas a los estudios *in vivo*; así aparece en 1995 un sólido fundamento científico, que establece la posibilidad de reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención), siempre y cuando el fármaco reúna ciertas condiciones y se presente como una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata. Esta opción de realizar los estudios *in vitro* propone un camino más sencillo a la hora de efectuar los trámites de registros sanitarios, generando así una contribución en el campo regulatorio que garantice la seguridad, calidad y eficacia del medicamento a un costo menor.<sup>13</sup>

Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), las sustancias medicamentosas se clasifican de la siguiente manera: Clase 1: Solubilidad alta - Permeabilidad alta, Clase 2: Solubilidad baja - Permeabilidad alta, Clase 3: Solubilidad alta - Permeabilidad baja y Clase 4: Solubilidad baja - Permeabilidad baja.

El enfoque de SCB puede usarse para justificar las bioexenciones a los ensayos de biodisponibilidad para las sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables, es decir medicamentos pertenecientes a la Clase 1. Pero además, para optar por una bioexención, el medicamento debe cumplir con otros requisitos.<sup>14-16</sup>

- a) Debe ser de disolución rápida, es decir cuando no menos del 85% de la cantidad declarada se disuelve dentro de 30 minutos, usando el Aparato I de la Farmacopea estadounidense (USP) a 100 rpm o el Aparato II a 50 rpm en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios: (1) HCl 0,1 N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas (pH 1,2); (2) tampón de pH 4,5; y (3) tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas. Así mismo, se debe comparar los perfiles de disolución del medicamento innovador y medicamento genérico usando el factor de similitud ( $f_2$ ). Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de  $f_2$  es  $> 50$ .
- b) No debe contener excipientes que puedan influenciar la absorción del principio activo.
- c) No debe contener un principio activo con margen terapéutico estrecho.
- d) No debe estar diseñado para absorberse desde la cavidad oral.

Es pertinente señalar, que para comparar y evaluar la similaridad de los perfiles de disolución entre dos fármacos pueden ser usados modelos matemáticos dependientes, independientes y/o análisis estadísticos. Dentro de los distintos modelos matemáticos descritos para ajustar los perfiles de disolución, se han propuestos los siguientes: primer orden, Higuchi, raíz cúbica, Weibull y orden cero a los perfiles de las dos fórmulas propuestas y la referencia en los tres medios estudiados.<sup>10,17,18</sup>

La cinética de orden cero se utiliza para describir la liberación de formas farmacéuticas que no se disgregan y que liberan el principio activo de una manera lenta, asumiendo que el área no se ve modificada y que no se obtienen condiciones en el equilibrio. La cinética de orden uno es usada para describir la absorción y/o eliminación de algunos fármacos. Este modelo describe típicamente el comportamiento de fármacos solubles en matrices acuosas, en las que su liberación es proporcional a la cantidad de principio activo remanente en su interior. La cinética de Weibull es un modelo adaptado para los procesos de disolución y liberación. Puede ser aplicada para la mayoría de los tipos de curvas de disolución. Hay que destacar que debido a que es un modelo empírico y que no se ha deducido de ningún modelo cinético, presenta algunas limitaciones y ha sido cuestionado y objeto de algunas críticas, ya que no hay ningún fundamento cinético y podría describir pero no caracterizar adecuadamente la cinética de disolución del principio activo. Además, no hay ningún parámetro relacionado con la tasa de disolución intrínseca del principio activo. Por otro lado, está limitado su uso para correlaciones *in vivo e in vitro*.<sup>17,19</sup>

En la cinética del modelo de raíz cúbica se supone que la velocidad de liberación está limitada por la velocidad de disolución de las partículas de fármaco y no por la difusión que podría ocurrir a través de la matriz polimérica. Este modelo se ha utilizado para describir el perfil de liberación teniendo en cuenta la superficie decreciente de las partículas de fármaco durante la disolución. La ley de raíz cúbica de Hixson-Crowell describe la liberación de sistemas en los que hay un cambio en el área superficial y el diámetro de las partículas o tabletas. El modelo de Higuchi describe la liberación del fármaco como un proceso de difusión basado en la ley de Fick, dependiente del tiempo de la raíz cuadrada. Esta relación puede usarse para

describir la disolución del fármaco a partir de varios tipos de formas de dosificación farmacéutica de liberación modificada.<sup>17</sup>

El factor similitud ( $f_2$ ), es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los errores, y es una medida de la semejanza en el porcentaje de disolución entre dos curvas. El factor de similitud se puede definir como un cálculo matemático que permite determinar el grado de concordancia obtenido en los perfiles de disolución de dos formulaciones diferentes obtenidos en las mismas condiciones dicho factor es independiente del modelo. Este método ha sido empleado para la comparación de perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata así como para formulaciones de liberación modificada y ha sido adoptado internacionalmente por las agencias regulatorias como un criterio para asegurar la similitud entre dos perfiles de disolución in vitro.<sup>10,12,16,18,19,20</sup>

Una de las características importantes para la toma de decisión, es hasta que tiempo de muestreo en relación con el porcentaje disuelto debe tomarse para hacer el cálculo de  $f_2$ . Las agencias internacionales, no han logrado armonizar los criterios para el cálculo del factor de similitud; mientras que la FDA (Food and Drug Administration) establece que sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos,<sup>8</sup> la EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) establece que para el cálculo no debe tomarse más de un tiempo después de haber alcanzado un valor promedio del 85% disuelto de cualquiera de las formulaciones,<sup>9</sup> la OMS (Organización Mundial de la Salud) señala que para el cálculo se debe tomar como máximo un tiempo después de que el producto de referencia haya alcanzado el 85% y que en el caso de no alcanzar el 85% disuelto debido a la baja solubilidad del producto, el cálculo debe realizarse hasta que se haya alcanzado la asíntota. De igual forma, estas agencias especifican que si el producto se disuelve más del 85% en menos de 15 minutos, no es necesario calcular el valor de ( $f_2$ ).<sup>22</sup>

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido propiónico (ácido débil). El tiempo en que alcanza la concentración máxima ( $T_{máx}$ ), tras la administración oral, oscila entre 1-2 h, y la semivida de eliminación es de 2-3

hs. Se excreta rápidamente por la orina, sobre todo en forma de metabolitos y sus conjugados. Es uno de los antiinflamatorios más consumidos en nuestro país y a nivel mundial, por ser considerado uno de los antiinflamatorios-analgésicos, antipiréticos de primera elección, indicado para dolor leve o moderado postoperatorio traumático y en cuadros febriles, tanto en adultos como en niños, además de ser uno de los AINE, con mejor tolerabilidad gastrointestinal y haberse demostrado ampliamente su eficacia y seguridad.<sup>23</sup>

El ibuprofeno se utiliza en el tratamiento del dolor leve a moderado y la inflamación en condiciones tales como dismenorrea, dolor de cabeza incluyendo migraña, dolor postoperatorio, dolor dental, trastornos musculoesqueléticos y articulares tales como espondilitis anquilosante, osteoartritis y artritis reumatoide incluyendo artritis idiopática juvenil, trastornos articulares tales como bursitis y tenosinovitis, y trastornos de tejidos blandos tales como esguinces y cepas. También se utiliza para reducir la fiebre. El ibuprofeno se suministra en comprimidos con una potencia de 200 a 800 mg. La dosis habitual es de 400 a 800 mg tres veces al día. Es casi insoluble en agua con pKa de 5,3.<sup>24</sup>

La política de libre competencia aplicada en el Perú genera un beneficio significativo: una amplia oferta de medicamentos con una importante variedad de precios, que permite encontrar fármacos a precios muy baratos al igual que más costosos en comparación con otros países. Sin embargo, es necesario que se implemente políticas complementarias que permitan proveer información a los consumidores y usuarios sobre la calidad, características y precios de los medicamentos genéricos. Con ello, se evitaría la segmentación del mercado en favor de los medicamentos de marca.<sup>2</sup>

En muchos países antes de comercializar los medicamentos se exige garantizar la calidad, seguridad y eficacia. Los medicamentos genéricos (multifuentes) demuestran la seguridad y eficacia a través de estudios de bioequivalencia con el medicamento innovador ó de referencia, con el fin de garantizar su intercambiabilidad.<sup>25</sup>

El problema actual para todos los involucrados con medicamentos, es saber si dos medicamentos tienen el mismo efecto terapéutico, especialmente si se tiene en cuenta las falsificaciones, el contrabando, las adulteraciones, la gran cantidad de medicamentos multifuentes de dudosa calidad y otros problemas existentes, no sólo

en nuestro país, sino a nivel internacional, es así que, la implementación de normativas de biodisponibilidad/bioequivalencia en todos los países de la región se hace inaplazable, a fin de garantizar la eficacia y seguridad de todos los medicamentos comercializados.<sup>22</sup>

## II. MATERIAL Y MÉTODOS.

### A. MATERIAL.

#### 1. Muestra

50 tabletas de cada formulación multifuente A y multifuente B del mercado nacional, que declaran contener Ibuprofeno 600 mg, procedentes de dos laboratorios nacionales: Además se utilizó como medicamento referencia a Motrin<sup>®</sup> 600 mg (50 tabletas) del Laboratorio Extranjero.

#### 2. Reactivos

- Ibuprofeno estándar
- Ácido clorhídrico 25% .....grado ACS(American Chemical Society)
- Ácido acético glacial 99,7% .....grado ACS
- Acetato de sodio anhidro 99,65% .....grado ACS
- Fosfato sódico monobásico monohidratado 99,63% .....grado ACS
- Hidróxido de sodio..... grado ACS

#### 3. Equipos

- Balanza Analítica. Marca: METTLER TOLEDO. Mod: AB 2004.
- Equipo de Disolución. Marca: VARIAN. Modelo: 705 DS.
- Baño María. Marca: MEMMERT.
- pH-Metro. Marca: METTLER TOLEDO.
- Ultrasonido. Marca: BRANSON. Modelo: 3510.
- Espectrofotómetro UV-Visible. Marca: Genesys 10 UV.

### B. MÉTODO.

#### 1. Recolección de muestra

Se adquirió 50 tabletas de cada medicamento multifuente 1 y multifuente 2 del mercado nacional, que declaran contener Ibuprofeno 600 mg de liberación inmediata, procedentes de 02 laboratorios nacionales. Además se utilizaron

como medicamento referencia a Motrin® 600 mg (50 tabletas) de fabricación extranjera de Empresa Farmacéutica Pfizer S.A.

La muestra fue obtenida de establecimientos farmacéuticos elegidos en forma aleatoria simple, que se ubican dentro de la jurisdicción del distrito de Trujillo, registrado y autorizado por la Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIREMID), Se registró el número de lote y la fecha de expiración para cada producto.

## 2. Perfiles de disolución de Ibuprofeno contenido en tabletas de 600mg de liberación inmediata.

### ▪ Preparación de medios de disolución

Los medios de disolución fueron preparados siguiendo el procedimiento establecido en la USP 39<sup>26</sup>, tal como se describe a continuación:

#### **Medio ácido clorhídrico 0,1 N pH 1,2**

Medir y colocar 5,11 mL de ácido clorhídrico 37% en un matraz volumétrico de 1 Litro, agregar agua destilada a volumen y mezclar.

#### **Medio buffer acetato pH 4,5**

Pesar y colocar 2,99 g de acetato de sodio trihidratado en un matraz volumétrico de 1L, añadir 14 ml de una solución de ácido acético 2N agregar agua destilada a volumen y mezclar.

#### **Medio buffer fosfato pH 6,8**

Medir y colocar 250 ml de una solución de fosfato monobásico de potasio 0,2 M en un matraz volumétrico de 1 Litro, añadir 112 mL de una solución de hidróxido de sodio 0,2 M; agregar agua destilada a volumen y mezclar.

### ▪ Preparación de las curvas de calibración

Se preparó concentraciones estándar secundario del principio activo ibuprofeno en tres medios de disolución, correspondientes al 5%, 25%, 50%, 80% y 120% de lo declarado (600mg). Las lecturas se realizaron a longitud de onda 260nm.<sup>26</sup>

### ▪ Ensayos de disolución

Se trabajó con 12 tabletas de cada formulación de Ibuprofeno 600 mg, de 2 Laboratorios Nacionales (Multifuentes A y Multifuentes B) y del producto de referencia Motrin® 600mg tableta, para cada medio de disolución, de acuerdo a las siguientes características: Aparato de disolución tipo II (paleta), con una velocidad de rotación de 75rpm, en un volumen de disolución de 900 mL y a una temperatura  $37\text{ °C} \pm 0,5\text{°C}$ .

Se tomaron alícuotas filtradas de 10 ml sin reposición de medio fresco en tiempos de 3, 6, 10, 15, y 30, minutos para el medio de ácido clorhídrico pH1,2 y en tiempos de 3, 6, 10, 15, 30 minutos Buffer acetato pH 4,5; 900 ml y 3, 6, 10 y 15 minutos para Buffer fosfato pH 6,8.

Luego se leyó en el espectrofotómetro UV a 260nm. Las concentraciones fueron determinadas a partir de las curvas estándar previamente elaboradas.<sup>26</sup>

### ▪ Caracterización de las cinéticas de disolución

Los porcentajes de principio activo liberado temporalmente de cada formulación de tabletas fueron evaluados según los modelos: de Orden Cero, de Primer Orden, Higuchi, Raíz Cúbica y Weibull.<sup>17</sup>

Para identificar el modelo de la cinética de mejor ajuste, se calculó el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) y el criterio de información de AKAIKE (AIC). De la mejor cinética para cada lote y medio de disolución, se determinaron sus constantes de velocidad de disolución.

<sup>17,27,28</sup>

#### a. Modelo de Orden cero

$$(Q_{\infty} - Q) = -K_0 \cdot (t - t_0) + Q_{\infty}$$

- $Q_{\infty}$  : cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito
- $(Q_{\infty}-Q)$  : fármaco remanente
- $K_0$  : constante de disolución de orden cero
- $t_0$  : periodo de latencia

**b. Modelo de Primer orden**

$$\ln(Q_{\infty} - Q) = \ln Q_{\infty} - K_d \cdot (t - t_0)$$

- $Q_{\infty}$  : cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito
- $(Q_{\infty}-Q)$  : fármaco remanente
- $K_d$  : Constante de velocidad de disolución.

**c. Modelo Higuchi**

$$Q = K_d \cdot \sqrt{t - t_0}$$

- $K_d$  : constante de velocidad de disolución.
- $Q$  : cantidad de fármaco disuelta al tiempo

**d. Modelo Raíz cúbica**

$$\sqrt[3]{Q_{\infty}} - \sqrt[3]{(Q_{\infty} - Q)} = K_d \cdot (t - t_0)$$

- $Q_{\infty}$  : cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito
- $(Q_{\infty}-Q)$  : fármaco remanente
- $K_d$  : constante de velocidad de disolución

**e. Modelo Weibull**

$$\ln \left( \ln \frac{Q_{\infty}}{Q_{\infty} - Q} \right) = \beta \cdot \ln(t - t_0) - \beta \cdot \ln t_d$$

- $t_d$  : tiempo que tarda en disolverse el 63,2% de la dosis
- $\beta$  : parámetro de forma adimensional
- $Q$  : cantidad de fármaco disuelta al tiempo

## 1. Determinación de los parámetros modelo independientes<sup>10,12,19,20</sup>

**Factor de similitud (f2):** Es definido como una transformación logarítmica de la suma de cuadrados del error de las diferencias entre el porcentaje de droga disuelta del producto evaluado y el de referencia, en los tiempos considerados. Es decir, es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre ambas curvas.

Toma valor cuando los perfiles son idénticos y tendera a cero a medida que se hacen más disimiles. Así, la OMS<sup>15,21</sup>, FDA<sup>10</sup> y EMA<sup>29</sup> sugieren que dos perfiles de disolución se consideraran similares si el valor de f2 se sitúa entre 50 y 100.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left( \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R - T)^2}{n}}} \cdot 100 \right)$$

**Donde:**

- n: Es el número de puntos de muestreo.
- R: Valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de referencia.
- T: Es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de prueba.

**Tiempo medio de disolución (TMD min):** Puede considerarse como una función acumulativa en el sentido estadístico, ya que se calcula a partir de las curvas acumulativas de las cantidades disueltas de fármaco en función al tiempo mediante la ecuación, y es el tiempo promedio de residencia del principio activo en la forma farmacéutica, y tiene la ventaja de evaluar perfiles sin ajustes matemáticos:

$$MDT = \frac{\sum [t_i \cdot \Delta Q_i]}{Q_\infty}$$

**Donde:**

- $t_i$ : tiempo intermedio de los intervalos de tiempos muestreados.
- $Q_i$ : incremento de las cantidades de fármaco disuelto.
- $Q$ : cantidad máxima disuelta.

**Eficiencia de disolución (ED%):** Se calcula a partir de los valores obtenidos del área bajo la curva (ABC) del perfil de disolución para cada intervalo de tiempo, a través del método de los trapezoides. La ED es expresada en porcentaje y es definida por la siguiente ecuación:

$$ED (\%) = \frac{ABC_0^T}{Q_{100} \cdot T} \times 100$$

**Donde:**

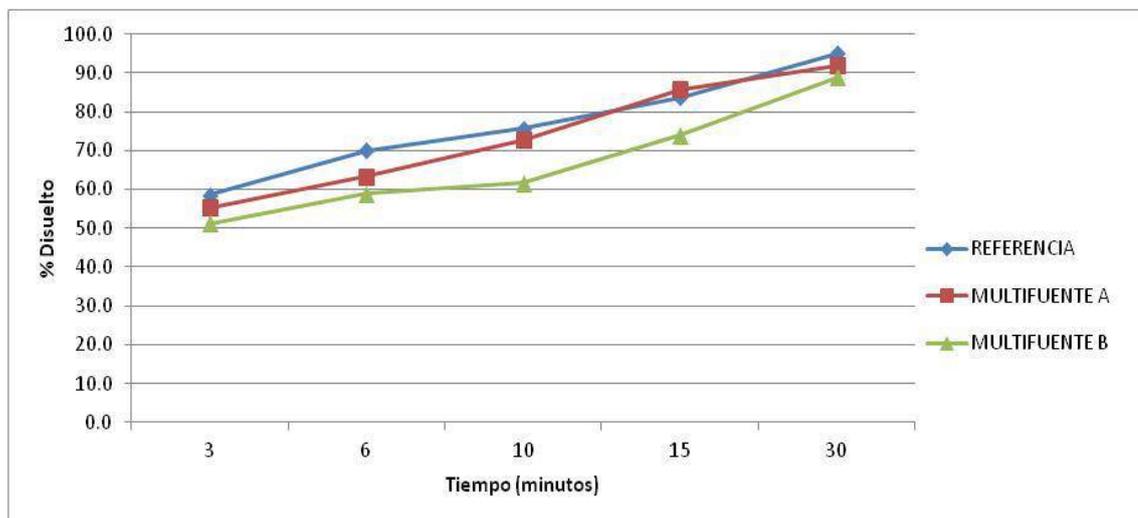
- ABC: área bajo la curva
- $Q_{100} \cdot T$ : área formada por la máxima cantidad disuelta y el último punto muestreado.

**2. Evaluación de Datos.**

Los porcentajes y cantidades temporales disueltas fueron caracterizados mediante parámetros estadísticos descriptivos, media aritmética y coeficiente de variación porcentual.

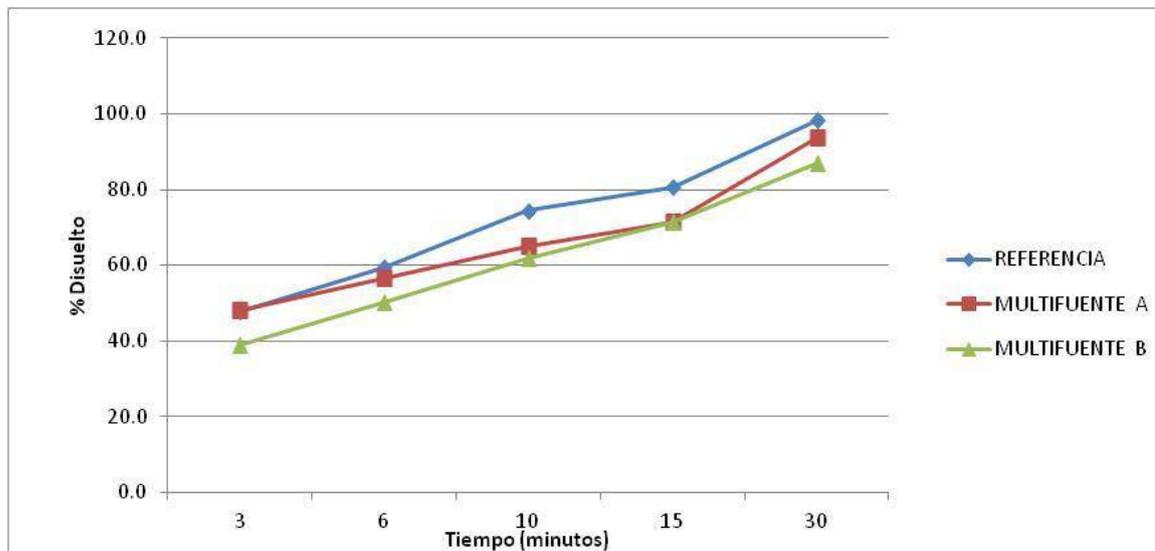
Los promedios de los parámetros de disolución para cada formulación y para cada pH fueron sujetos a un análisis estadístico de t- student con un nivel de confianza del 95% ( $\alpha=0.05$ ).<sup>27</sup>

### III. RESULTADOS.



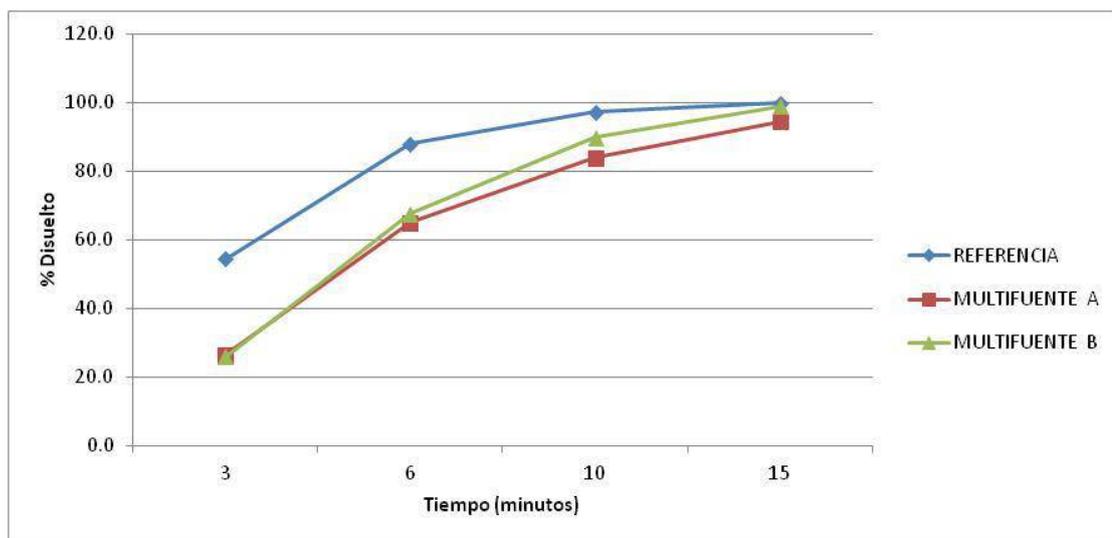
Tiempo (min)	3		6		10		15		30	
	%	C.V.%								
Referencia	58,6	9,0	70,0	8,9	75,7	6,5	83,7	8,1	95,1	6,1
Multifuentes A	55,3	9,0	63,3	6,1	72,7	6,9	85,8	6,7	92,0	5,7
Multifuentes B	51,1	11,3	58,9	8,4	61,6	12,0	73,9	11,3	88,7	10,6

**Figura 1.** Perfiles de disolución de Ibuprofeno 600 mg en tabletas (n=12) de producto de referencia, multifuente A y multifuente B en medio pH 1,2.



Tiempo (min)	3		6		10		15		30	
	%	C.V.%								
Referencia	47,7	15,8	59,4	10,3	74,4	12,4	80,7	8,5	98,2	3,7
Multifuente A	48,1	9,8	56,6	11,0	65,1	10,6	71,4	9,1	93,7	5,5
Multifuente B	39,0	13,8	50,1	11,0	61,8	9,9	71,4	6,3	87,0	4,0

**Figura 2.** Perfiles de disolución de Ibuprofeno 600 mg en tabletas (n=12) de producto de referencia, multifuente A y multifuente B; en medio pH 4,5.



Tiempo (min)	3		6		10		15	
	%	C.V.%	%	C.V.%	%	C.V.%	%	C.V.%
Referencia	54,6	11,0	88,0	3,1	97,2	1,6	99,8	0,6
Multifuente A	26,5	80,1	65,1	7,8	83,9	3,4	94,5	2,0
Multifuente B	26,0	41,8	67,8	11,6	90,0	3,4	99,1	1,3

**Figura 3.** Perfiles de disolución de Ibuprofeno 600 mg en tabletas (n=12) de producto de referencia, multifuente A y multifuente B; en medio pH 6,8.

**Tabla 1.** Valores promedios de coeficientes de determinación ( $R^2$ ) y criterios de información de Akaike (AIC) para diferentes funciones de modelo de la disolución de Ibuprofeno 600 mg en tabletas del producto de referencia (R), multifuente A y multifuente B; en medio pH 1,2.

Función de Modelo	$R^2$			Número de datos (n)			Parámetros de ajuste (p)	(AIC)		
	R	A	B	R	A	B	R - A y B	R	A	B
Orden cero	0,86	0,86	0,91	5	5	6	1	25,05	26,76	30,45
Orden uno	0,94	0,93	0,94	5	5	6	2	-11,32	-5,88	-5,39
Raíz cúbica	0,94	0,94	0,93	6	6	6	1	-2,27	-2,16	0,25
Higuchi	0,93	0,93	0,94	6	6	6	1	30,20	35,57	40,44
Weibull <sup>a</sup>	0,94	0,93	0,86	5	5	5	2	-3,39	-11,06	-6,12

a: Modelo que explica mejor el fenómeno de disolución para los productos referencia, multifuente A y multifuente B.

**Tabla 2.** Valores promedios de coeficientes de determinación ( $R^2$ ) y criterios de información de Akaike (AIC) para diferentes funciones de modelo de la disolución de Ibuprofeno 600 mg en tabletas del producto de referencia (R), multifuente A y multifuente B; en medio pH 4,5.

Función de Modelo	$R^2$			Número de datos (n)			Parámetros de ajuste (p)	(AIC)		
	R	A	B	R	A	B	R - A y B	R	A	B
Orden cero	0,81	0,93	0,88	4	5	6	1	23,36	26,40	35,06
Orden uno	0,87	0,94	0,95	4	5	5	2	-8,50	-7,63	-3,81
Raíz cúbica	0,94	0,97	0,96	5	6	6	1	-1,18	-2,73	-4,35
Higuchi	0,90	0,95	0,95	5	6	6	1	30,03	32,81	40,62
Weibull <sup>a</sup>	0,87	0,88	0,96	4	5	5	2	-9,91	-4,02	-10,30

a: Modelo que explica mejor el fenómeno de disolución para los productos referencia, multifuente A y multifuente B.

**Tabla 3.** Valores promedios de coeficientes de determinación ( $R^2$ ) y criterios de información de Akaike (AIC) para diferentes funciones de modelo de la disolución de Ibuprofeno 600 mg en tabletas del producto de referencia(R), multifuente A y multifuente B; en medio pH 6,8.

Función de Modelo	$R^2$			Número de datos (n)			Parámetros de ajuste (p)	(AIC)		
	R	A	B	R	A	B	R - A y B	R	A	B
Orden cero	0,84	0,86	0,87	3	4	4	1	17,59	24,84	25,76
Orden uno	0,99	0,99	0,98	3	5	4	2	-10,61	-9,77	-6,27
Raíz cúbica	0,97	0,96	0,93	4	5	5	1	2,33	2,80	3,43
Higuchi	0,80	0,77	0,76	4	5	5	1	39,28	51,84	51,36
Weibull <sup>a</sup>	0,99	0,95	0,98	3	4	4	2	-11,80	-2,51	-10,14

a: Modelo que explica mejor el fenómeno de disolución para los productos referencia, multifuente A y multifuente B.

**Tabla 4.** Comparación de los tiempos de disolución ( $t_d$ ) según la función de modelo Weibull, Tiempos medios de disolución (TMD) y las eficiencias de disolución (ED%) de Ibuprofeno 600 mg en tabletas de producto de referencia (R) y multifuente A; en medio pH 1,2.

PRODUCTO	$t_d$ (min)		TMD(min)		ED%	
	R	A	R	A	R	A
	4,25	5,21	5,85	5,36	80,49	82,13
C.V%	31,92	18,71	16,16	19,41	3,92	4,22
g.l:22; $\alpha=0,05$	P>0,05 <sup>b</sup>		P> 0,05 <sup>b</sup>		P>0,05 <sup>b</sup>	

**b:** No diferencia significativa.

**C.V.%:** Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 5.** Comparación de los tiempos de disolución ( $t_d$ ) según la función de modelo Weibull, Tiempos medios de disolución (TMD) y las eficiencias de disolución (ED%) de Ibuprofeno 600 mg en tabletas de producto de referencia (R) y multifuente B; en medio pH 1,2.

PRODUCTO	$t_d$ (min)		TMD(min)		ED%	
	R	B	R	B	R	B
	4,25	6,91	5,85	6,94	80,49	76,86
C.V%	31,92	36,26	16,16	16,83	3,92	5,07
g,l:22; $\alpha=0,05$	P>0,05 <sup>b</sup>		P<0,05 <sup>a</sup>		P< 0,05 <sup>a</sup>	

**a:** diferencia significativa

**a:** diferencia significativa

**b:** No diferencia significativa.

**C.V.%:** Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 6.** Comparación de los tiempos de disolución ( $t_d$ ) según la función de modelo Weibull, Tiempos medios de disolución (TMD) y las eficiencias de disolución (ED%) de Ibuprofeno 600 mg en tabletas de producto de referencia (R) y multifuente A; en medio pH 4,5.

PRODUCTO	$t_d$ (min)		TMD(min)		ED%	
	R	A	R	A	R	A
	6,40	7,77	7,28	8,10	75,72	72,99
C.V%	28,78	20,93	14,13	7,67	4,53	2,84
g,l:22; $\alpha=0,05$	P>0,05 <sup>b</sup>		P< 0,05 <sup>a</sup>		P< 0,05 <sup>a</sup>	

**a:** diferencia significativa

**b:** No diferencia significativa.

**C.V.%:** Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 7.** Comparación de los tiempos de disolución ( $t_d$ ) según la función de modelo Weibull, Tiempos medios de disolución (TMD) y las

e	$t_d$ (min)		TMD		ED%	
	R	E2	R	E2	R	E2
PRODUCTO						
i	6,40	9,82	7,28	7,71	75,72	74,29
C.V%	28,78	14,42	14,13	12,62	4,53	4,37
i						
g,l:22; $\alpha=0,05$	P < 0,05 <sup>a</sup>		P > 0,05 <sup>b</sup>		P > 0,05 <sup>a</sup>	

ncias de disolución (ED%) de Ibuprofeno 600 mg en tabletas de producto de referencia (R) y multifuente B; en medio pH 4,5.

**a:** diferencia significativa

**b:** No diferencia significativa.

**C.V.%:** Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 8.** Comparación de los tiempos de disolución ( $t_d$ ) según la función de modelo Weibull, Tiempos medios de disolución (TMD) y las eficiencias de disolución (ED%) de Ibuprofeno 600 mg en tabletas de producto de referencia (R) y multifuente A; en medio pH 6,8.

PRODUCTO	$t_d$ (min)		TMD(min)		ED%	
	R	A	R	A	R	A
	3,50	6,79	3,39	5,25	77,40	65,00
C.V.%	10,80	23,78	7,57	17,17	2,21	9,24
g,l:22; $\alpha=0,05$	P< 0,05 <sup>a</sup>		P< 0,05 <sup>a</sup>		P< 0,05 <sup>a</sup>	

a: diferencia significativa

C.V.%: Coeficiente de variación porcentual.

PRODUCTO	$t_d$ (min)		TMD(min)		ED%	
	R	B	R	B	R	B
	3,50	5,99	3,39	5,24	77,40	65,09
C.V%	10,80	16,38	7,57	12,05	2,21	6,46

**Tabla 9.** g.l:22;  $\alpha=0,05$        $P < 0,05^a$        $P < 0,05^a$        $P < 0,05^a$

Comparación de los tiempos de disolución ( $t_d$ ) según la función de modelo Weibull, Tiempos medios de disolución (TMD) y las eficiencias de disolución (ED%) de Ibuprofeno 600 mg en tabletas de producto de referencia(R) y multifuente B; en medio pH 6,8.

**a:** diferencia significativa

**C.V.%:** Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 10.** Promedios de los porcentajes de Ibuprofeno 600 mg en tabletas disueltas en medio pH 1,2; de producto de referencia (R) y multifuente A; y su factor de similitud ( $f_2$ ).

Tiempo (min)	R		A	
	(%)	C.V.%	(%)	C.V,%
3	58,56	9,03	55,25	9,00
6	70,01	8,91	63,27	6,14
10	75,68	6,52	72,69	6,95
15	83,74	8,09	85,84	6,66
30	95,08	6,09	91,96	5,71
$f_2 = 69$				

**Tabla 11.** Promedios de los porcentajes de Ibuprofeno 600 mg en tabletas disueltos en medio pH 1,2; de producto de referencia (R) y multifuente B; y su factor de similitud ( $f_2$ ).

Tiempo (min)	R		B	
	(%)	C.V.%	(%)	C.V.%
3	58,56	9,03	51,12	11,30
6	70,01	8,91	58,93	8,36
10	75,68	6,52	61,55	12,00
15	83,74	8,09	73,88	11,28
30	95,08	6,09	88,74	10,65
$f_2 = 50$				

**Tabla 12.** Promedios de los porcentajes de Ibuprofeno 600 mg en tabletas disueltos en medio pH 4,5; de producto de referencia (R) y multifuente A; y su factor de similitud ( $f_2$ ).

Tiempo (min)	R		A	
	(%)	C.V.%	(%)	C.V.%
3	47,73	15,84	48,07	9,82
6	59,44	10,35	56,61	10,96
10	74,39	12,41	65,11	10,62
15	80,67	8,46	71,43	9,07
30	98,15	3,67	93,71	5,45
$f_2 = 60$				

**Tabla 13.**

Tiempo (min)	R		B	
	(%)	C.V.%	(%)	C.V.%
3	47,73	15,84	38,97	13,78
6	59,44	10,35	50,11	10,97
10	74,39	12,41	61,82	9,92
15	80,67	8,46	71,37	6,27
30	98,15	3,67	86,95	4,03
<b><math>f_2 = 49</math></b>				

Promedios de los porcentajes de Ibuprofeno 600 mg en tabletas disueltos en medio pH 4,5; de producto de referencia(R) y multifuente B; y su factor de similitud ( $f_2$ ).

**Tabla 14.** Promedios de los porcentajes de Ibuprofeno 600 mg en tabletas disueltas en medio pH 6,8; de producto de referencia(R) y multifuente A; y su factor de similitud ( $f_2$ ).

Tiempo (min)	R		A	
	(%)	C.V.%	(%)	C.V.%
3	54,56	11,01	26,52	80,08
6	88,00	3,14	65,11	7,77
10	97,24	1,57	83,92	3,44
15	99,82	0,62	94,47	1,96
$f_2 = 36$				

**Tabla 15.** Promedios de los porcentajes de Ibuprofeno 600 mg en tabletas disueltas en medio pH 6,8; de producto de referencia (R) y multifuente B; y su factor de similitud ( $f_2$ ).

Tiempo (min)	R		B	
	(%)	C.V.%	(%)	C.V.%
3	54,56	11,01	25,98	41,77
6	88,00	3,14	67,75	11,64
10	97,24	1,57	89,98	3,41
15	99,82	0,62	99,05	1,29
<b><math>f_2 = 37</math></b>				

#### IV. DISCUSIÓN

A fin de comprender y controlar la acción terapéutica de los fármacos en el cuerpo humano, se debe conocer qué tanto fármaco alcanzará su sitio de acción y cuándo ocurrirá esto. La absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y eliminación de los fármacos son procesos farmacocinéticos cuya utilización pueden incrementar la probabilidad de éxito terapéutico y reducir la aparición de efectos farmacológicos adversos en el cuerpo.<sup>30</sup>

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida, después de su administración oral, depende de su liberación, la disolución o solubilización condiciones fisiológicas específicas de su permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. Sustentado en estas consideraciones generales, se utiliza la prueba de disolución artificial (*in vitro*) para asegurar la calidad y el rendimiento del fármaco en estudio.<sup>31</sup>

Es importante señalar, que los datos presentados como resultados del presente informe, están basados teniendo en consideración las cantidades experimentales disueltas evidenciadas por cada tableta y no la cantidad teórica declarada, permitiendo así hacer un mejor análisis del comportamiento de disolución para cada tableta, toda vez que la tendencia de los perfiles de disolución obtenidos se

mantiene constantes de haberse considerado los datos de disolución en base a la cantidad teórica declarada de la tableta en estudio.

En la Figura 1. se presentan los perfiles temporales de disolución de Ibuprofeno en tabletas de 600 mg a pH 1,2. Se evidencia una mayor velocidad de disolución del producto de referencia Motrin®, en relación a los productos multifuente A y multifuente B. Los valores de porcentajes de disolución fueron mayores a los 3, 6, 10, 15 y 30 minutos para Motrin® (58,6 %; 70%; 75,7%; 83,7%; 95,1%) en relación a multifuente A (55,3%; 63,3%; 72,7%; 85,8%; 92%) y multifuente B (51,1%; 58,9%; 61,6%; 73,9%; 88,7%) a los mismos tiempos. Asimismo se puede evidenciar en la misma figura que los coeficientes de variación (C.V.) expresados en porcentajes son menores para el producto de referencia y multifuente A con respecto al producto multifuente B, infiriéndose que existe una menor variabilidad y menor heterogeneidad de los valores para el producto de referencia y multifuente A en relación a las medias de sus porcentajes de disolución comparado con el producto multifuente B. En todos los tiempos para el producto de referencia y multifuentes A y B el coeficiente de variación es menor a 20%, valor referencial para evaluar la variabilidad en este tipo de estudios.<sup>10,29</sup>

En la Figura 2, se presentan los perfiles temporales de disolución de Ibuprofeno en tabletas de 600mg a pH 4,5. Se evidencia una mayor velocidad de disolución del producto de referencia Motrin®, en relación a los productos multifuente A y multifuente B. Los valores de porcentajes de disolución fueron mayores a los 3, 6, 10, 15 y 30 minutos para Motrin® (47,7 %; 59,4%; 74,4%; 80,7% y 98,2%) en relación a los multifuente A (48,1%; 56,6%; 65,1%; 71,4%; 93,7%) y multifuente B (39,0%; 50,1%; 61,8%; 71,4% y 87%) a los mismos tiempos, a excepción del porcentaje evidenciado a los 3 minutos, en el cual fue mayor para el multifuente A (48,1%) en relación al producto de referencia (47,7%) y multifuente B (39,0%). Asimismo se puede evidenciar en la misma figura que los coeficientes de variación (C.V.) expresados en porcentajes son menores al 20% para el producto de referencia, multifuente A y multifuente B, infiriéndose que existe una baja variabilidad y heterogeneidad de los valores con respecto a las medias de sus porcentajes de disolución.

En la Figura 3. se muestran los perfiles temporales de disolución de Ibuprofeno en tabletas de 600mg a pH 6,8. Se evidencia una mayor velocidad de disolución del producto de referencia Motrin® en relación a los productos multifuente A y multifuente B, incluso con una diferencia más marcada a los 3 y 6 minutos para el producto de referencia. Los valores de porcentajes de disolución fueron mayores a los 3, 6, 10, y 15 minutos para Motrin® (54,6 %, 88,0%, 97,2%, 99,8%) en relación a los multifuente A (26,5%, 65,1%, 83,9%, 94,5%) y multifuente B (26,0%, 67,8%, 90,0%, 99,1%) a los mismos tiempos. Asimismo se puede evidenciar en la misma figura que los coeficientes de variación (CV) expresados en porcentajes son menores al 20% para el producto de referencia, multifuente A y multifuente B, por lo cual se puede inferir que existe una baja variabilidad y heterogeneidad de los valores con respecto a las medias de sus porcentajes de disolución, a excepción del coeficiente de variación obtenido de 80,1% para el producto multifuente A, a los 3 minutos, este valor expresa una alta variabilidad en los datos obtenidos a este tiempo, que podría explicarse por aspectos en los procesos tecnológicos en la fabricación del medicamento.

Las diferencias observadas respecto a los porcentajes de disolución del medicamento multifuente como de referencia en los diferentes medios ensayados estarían relacionadas con factores fisicoquímicos, de formulación y tecnológicos.<sup>12</sup>

Los ácidos y bases débiles tienen constantes de ionización pequeñas, de forma que cuando se disuelven las concentraciones ordinarias en agua, gran parte de sus moléculas se mantienen sin disociar, como es el caso de la molécula de Ibuprofeno que es un ácido débil, prácticamente insoluble en agua. La literatura refiere que ibuprofeno tiene un pKa de 4,91.<sup>32</sup>

Un estudio realizado evidenció que Ibuprofeno es un fármaco muy poco soluble en agua y que el coeficiente de solubilidad aumenta al aumentar el pH del medio, presenta valores muy bajos a valores de pH menores e iguales a 7 y sin embargo a pH=8 la solubilidad aumenta drásticamente.<sup>33</sup>

Entre los factores fisicoquímicos se encuentra el pH del medio de disolución. Debido a que la mayor parte de los fármacos son ácidos o bases débiles, el pH del

medio constituye un factor determinante en la solubilidad del principio activo. Así las diferencias encontradas en los porcentajes de disolución en los diferentes medios ensayados, obedecerían fundamentalmente a la influencia de factores de formulación y tecnológicos.<sup>12</sup>

Otros factores fisicoquímicos que tienen consecuencias importantes en la disolución y en la disponibilidad biológica de los fármacos son: a) el polimorfismo, los polimorfos de mayor energía libre (más inestables) son los más solubles y los que tienen mayor velocidad de disolución; b) la humectación, si existe una buena humectación, la velocidad de disolución aumenta y c) el tamaño de la partícula, la velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial, una disminución del tamaño de partículas, que se traduce en un aumento del área, proporcionará velocidades de disolución mayores.<sup>32</sup>

Los factores tecnológicos también influyen de manera significativa en la disolución de los comprimidos, entre éstos se puede mencionar: recubrimiento de los comprimidos, procedimiento de fabricación, tamaño de gránulo, fuerza de compresión, etc.<sup>29,32</sup>

Es oportuno recordar que, uno de los criterios que se consideran para determinar la equivalencia *in vitro* de dos formulaciones, es que éstas se disuelvan muy rápidamente el 85% o más de principio activo en 15 minutos, en los 3 medios de disolución, es decir a pH (1,2; 4,5 y 6,8), de evidenciarse ello en la comparación de perfiles de disolución, los mismos se considerarían similares y el cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ) sería innecesario.<sup>21,29,34</sup>

Los resultados obtenidos en Figura 1. y Figura 2. revelan que en medio pH 1,2 y 4,5 la disolución del ibuprofeno en tabletas, no alcanza porcentajes de disolución de 85%, a excepción de Multifuente A a pH 1,2 donde a los 15 minutos alcanzó un porcentaje de disolución de 85,8 %, no siendo el mismo comportamiento para pH 6,8 donde se encontraron porcentajes de disolución superiores a 85% incluso a los 10 minutos para el producto de referencia y multifuente B, no cumpliendo así con el criterio anteriormente mencionado, del párrafo precedente. Cabe mencionar que aunque Ibuprofeno pertenece a la clase II según el Sistema de Clasificación

Biofarmacéutica, el producto de referencia, multifuente A y multifuente B demostraron disolución rápida ( $>85\%$  in 30 min) en los tres medios de disolución. Hay que tener en cuenta que la USP 39 establece que la disolución para tabletas de ibuprofeno en medio pH 7,2 phosphate buffer debe ser no menos del 80% de la cantidad declarada disuelta en un tiempo de 60 minutos.<sup>26</sup>

A fin de conseguir una interpretación objetiva y fiable del proceso de disolución, el procedimiento más operativo es la parametrización de las curvas de disolución/tiempo, representativas del proceso y que están relacionadas con las formas farmacéuticas. En la comparación de perfiles de disolución se emplean métodos dependientes o independientes de modelos matemáticos. Con respecto a los modelos dependientes, existen multiplicidad de modelos matemáticos para la búsqueda de la ecuación de velocidad que mejor defina el proceso, entre ellos se encuentran, los que poseen un fondo fisicoquímico (orden cero, uno y raíz cúbica) y los que carecen de esta premisa (función de Weibull), que además suministran informaciones suplementarias acerca de las propiedades físico químicas del sistema que facilita la optimización de la formulación.<sup>17,35</sup>

De acuerdo a los valores evidenciados en las Tablas 1, 2 y 3 y teniendo en cuenta los criterios de selección: coeficiente de determinación mayor ( $R^2$ ), y menores valores del criterio de información de Akaike (AIC)<sup>28</sup>, son los modelos cinéticos de Weibull seguido del de orden uno los que se ajustan mejor a pH 1,2 pH 4,5 y pH 6,8. Estos análisis de las cinéticas de disolución fueron realizados con la finalidad de determinar la mejor cinética que pueda explicar el fenómeno de disolución para la tableta del producto en estudio. El modelo cinético de weibull que mejor representa la cinética de la tableta coincide con un estudio de liberación in vitro de ibuprofeno estudiada en grageas.<sup>36</sup>

Weibull es un modelo matemático que define el tiempo del proceso y representa el tiempo necesario para disolver el 63.2% del fármaco en la forma de dosificación. Es un modelo sin base fisicoquímica, pero su ecuación puede ser aplicada al análisis de las curvas de disolución de muchos fármacos en sus formas farmacéuticas solidas con pleno éxito. De otro lado la cinética de orden uno, implica que la superficie de un fármaco expuesta al medio de disolución varía a lo

largo del proceso de disolución en función de la cantidad de fármaco remanente, sin disolver. A medida que el fármaco en estado sólido va enriquecido con el soluto. Al ir aumentando la concentración en la solución, la velocidad está en función de la concentración del fármaco disuelto. <sup>17,19,,35</sup>

En la Tabla 4, se presentan las velocidades de disolución ( $t_d$ ) determinadas según el modelo de Weibull a pH 1,2. Los valores, para el producto de referencia es de 4,25min y 5,21min para el producto multifuente A, cuya diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ). El tiempo medio de disolución (TMD) también fue determinado encontrándose valores de 5,85min para el producto de referencia y 5,36min para el producto multifuente A cuya diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ). También se calculó la eficiencia de disolución(ED%) hallándose valores de 80,49 para el producto de referencia y 82,13 para el producto multifuente A cuya diferencia no fue significativa ( $p>0,05$ ).

Además, en la Tabla 5, se muestra que las velocidades de disolución ( $t_d$ ) determinadas según el modelo de Weibull a pH 1,2 fueron comparadas hallándose valores para el producto de referencia de 4,25min y 6,91min para el producto multifuente B cuya diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ). El tiempo medio de disolución (TMD) también fue determinado encontrándose valores de 5,85min para el producto de referencia y 6,94min para el producto multifuente B cuya diferencia si fue estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ). También se calculó la eficiencia de disolución(ED%) hallándose valores de 80,49 para el producto de referencia y 76,86 para el producto multifuente B cuya diferencia no fue significativa ( $p>0,05$ ).

Así también, en la Tabla 6, se muestra que las velocidades de disolución ( $t_d$ ) determinadas según el modelo de Weibull a pH 4,5 fueron comparadas hallándose valores para el producto de referencia de 6,40min y 7,77min para el producto multifuente A cuya diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ). El tiempo medio de disolución (TMD) también fue determinado encontrándose valores de 7,28min para el producto de referencia y 8,10min para el producto multifuente A cuya diferencia si fue estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ). También se calculó la eficiencia de disolución(ED%) hallándose valores de 75,72

para el producto de referencia y 72,99 para el producto multifuente A cuya diferencia si fue significativa ( $p < 0,05$ ).

Las velocidades de disolución ( $t_d$ ) determinadas según el modelo de Weibull a pH 4,5 mostradas en la Tabla 7. fueron comparadas hallándose valores para el producto de referencia de 6,40min y 9,82min para el producto multifuente B cuya diferencia si fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). El tiempo medio de disolución (TMD) también fue determinado encontrándose valores de 7,28min para el producto de referencia y 7,71min para el producto multifuente B cuya diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ). También se calculó la eficiencia de disolución(ED%) hallándose valores de 75,72 para el producto de referencia y 74,29 para el producto multifuente B cuya diferencia no fue significativa ( $p > 0,05$ ).

Las velocidades de disolución ( $t_d$ ) determinadas según el modelo de Weibull a pH 6,8 mostradas en la Tabla 8. fueron comparadas hallándose valores para el producto de referencia de 3,50min y 6,79min para el producto multifuente A cuya diferencia si fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). El tiempo medio de disolución (TMD) también fue determinado encontrándose valores de 3,39min para el producto de referencia y 5,25min para el producto multifuente A cuya diferencia si fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). De igual manera que para los otros casos se calculó la eficiencia de disolución(ED%) hallándose valores de 77,40 para el producto de referencia y 65,00 para el producto multifuente A cuya diferencia si fue significativa ( $p < 0,05$ ).

En la Tabla 9, se evidencia que las velocidades de disolución ( $t_d$ ) determinadas según el modelo de Weibull a pH 6,8 fueron comparadas hallándose valores para el producto de referencia de 3,50min y 5,99min para el producto multifuente 2 (E2) cuya diferencia si fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). El tiempo medio de disolución (TMD) también fue determinado encontrándose valores de 3,39min para el producto de referencia y 5,24min para el producto multifuente 2(E2) cuya diferencia si fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Además se calculó la eficiencia de disolución(ED%) hallándose valores de 77,40 para el producto de referencia y 65,09 para el producto multifuente 2(E2) cuya diferencia si fue significativa ( $p < 0,05$ ).

Según lo encontrado se puede inferir que ninguno de los medicamentos multifuente tienen una liberación *in vitro* equivalente con la del producto innovador, situación que también podría reflejarse a nivel gástrico y/o intestinal. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estas diferencias no aseguran inequivalencia terapéutica por ser considerado el porcentaje de variabilidad biológica normal. En este contexto se propuso el factor de similitud ( $f_2$ ) que permite determinar con mayor confiabilidad, la equivalencia de los perfiles de disolución con un enfoque hacia la equivalencia terapéutica. Este es usado para fines de registro sanitario en las agencias reguladoras de medicamentos de Países de Alta Vigilancia Sanitaria como la FDA (Food and Drug Administration; Estados Unidos), EMA (European Medicines Agency), TGA (Therapeutic Goods Administration; Australia), entre otros.<sup>10,29,37</sup>

Otros factores tecnológicos a considerar son: a) el método de granulación empleado, según el método utilizado se pueden obtener comprimidos de diversa resistencia mecánica, lo que influye en la velocidad de cesión del principio activo; b) el tamaño del granulado, es preciso considerar que durante la compresión, el principio activo puede experimentar transformaciones, particularmente de tipo físico, como variaciones de tamaño granulométrico por ruptura o aglomeración de las partículas y c) la fuerza de compresión, diversos autores señalan que la velocidad de disolución aumenta inicialmente con el aumento de la fuerza de compresión, llega a un nivel máximo y luego desciende nuevamente. Es por ello que se debe buscar el valor idóneo para que se favorezca la disolución del comprimido.<sup>12,38</sup>

El factor de similitud ( $f_2$ ) es una medición de la similitud en la disolución porcentual entre dos curvas. Los valores de  $f_2$  deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de  $f_2$  mayores de 50 (50-100) aseguran la similitud o equivalencia de las dos curvas y por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba y referencia. El valor 50 considera que un porcentaje de diferencia aceptable entre ambas formulaciones de 10%.<sup>21,29,34,39</sup>

Siguiendo el mismo propósito del estudio, y no evidenciándose disolución no menor del 85% en 15 minutos del producto de referencia y multifuente A y B en los

tres medios (pH 1,2; 4,5 y 6,8), se trabajó también el modelo de acercamiento independiente utilizando el factor de similitud ( $f_2$ ). Este constituye un parámetro de medición de la similitud en la disolución porcentual, entre dos curvas, refleja la mayor o menor similitud entre dos perfiles, y es considerado una buena herramienta para juzgar equivalencia oficialmente. Los valores de  $f_2$  deben ser para los tres medios de disolución (pH 1,2; 4,5 y 6,8) mayores de 50.<sup>29,34</sup>

En la tabla 10, se muestra el valor del factor de similitud ( $f_2$ ) obtenido a pH 1,2, este valor fue de 69, que es mayor a 50, encontrándose dentro del rango ( $f_2 \geq 50-100$ ). Asimismo se puede evidenciar que al tiempo de 15 minutos aún no se ha alcanzado el 85% de disolución para el producto de referencia (83.74%), mas no ocurriendo ello para el producto multifuente A, donde a este mismo tiempo de 15 minutos ya se había alcanzado el 85.84% de disolución. Cabe mencionar que en ambos productos referencia y multifuente A, se evidencia que el coeficiente de variación para los porcentajes de disolución a los tiempos muestreados no fue superior al 20%. Teniendo en consideración el valor de factor de similitud obtenido, ambos productos de referencia y multifuente A tendrían un rendimiento similar a pH de 1,2.

El valor del factor de similitud ( $f_2$ ) obtenido a pH 1,2; que se muestra en Tabla 11, fue de 50, encontrándose dentro del rango ( $f_2 \geq 50-100$ ). Asimismo se puede evidenciar que al tiempo de 15 minutos aún no se ha alcanzado el 85% de disolución para el producto de referencia, ni tampoco para el producto multifuente B, evidenciándose que se alcanzó el 83,74% y 73,88% de disolución para el producto de referencia y multifuente B. respectivamente Cabe mencionar que en ambos productos de referencia y multifuente B, se evidencia que el coeficiente de variación para los porcentajes de disolución a los tiempos muestreados no fue superior al 20%. Basado en el valor de factor de similitud obtenido, ambos productos de referencia y multifuente B tendrían un rendimiento similar a pH de 1,2.

El valor del factor de similitud ( $f_2$ ) obtenido a pH 4,5, que se muestra en Tabla 12, fue de 60, encontrándose dentro del rango ( $f_2 \geq 50-100$ ). Asimismo se puede evidenciar que al tiempo de 15 minutos aún no se ha alcanzado el 85% de

disolución para el producto de referencia, ni tampoco para el producto multifuente A, evidenciándose que se alcanzó el 80,67% y 71,43% de disolución para el producto de referencia y multifuente A respectivamente. Cabe mencionar que en ambos productos de referencia y multifuente A, se evidencia que el coeficiente de variación para los porcentajes de disolución a los tiempos muestreados no fue superior al 20%. Considerando el valor de factor de similitud obtenido, ambos productos de referencia y multifuente A tendrían un rendimiento similar a pH de 4,5.

En la tabla 13, se muestra el valor del factor de similitud ( $f_2$ ) obtenido a pH 4,5; este valor fue de 49, que es menor a 50, encontrándose fuera del rango ( $f_2 \geq 50-100$ ). Asimismo se puede evidenciar que al tiempo de 15 minutos aún no se ha alcanzado el 85% de disolución para el producto de referencia, ni tampoco para el producto multifuente B, evidenciándose que se alcanzó el 80,67% y 71,37% de disolución para el producto de referencia y multifuente B respectivamente. Cabe mencionar que en ambos productos de referencia y multifuente B, se evidencia que el coeficiente de variación para los porcentajes de disolución a los tiempos muestreados no fue superior al 20%. Teniendo en consideración el valor de factor de similitud obtenido, ambos productos de referencia y multifuente B no tendrían un rendimiento similar a pH de 4,5.

El valor del factor de similitud ( $f_2$ ) obtenido a pH 6,8; que se muestra en Tabla 14, fue de 36, encontrándose fuera del rango ( $f_2 \geq 50-100$ ). Asimismo se puede evidenciar que al tiempo de 15 minutos ya se había alcanzado un porcentaje de disolución mayor al 85%, alcanzándose un 99,82% y 94,47% de disolución para el producto de referencia y multifuente A respectivamente. Cabe mencionar que en ambos productos de referencia y multifuente A, se evidencia que el coeficiente de variación para los porcentajes de disolución a los tiempos muestreados no fue superior al 20%, a excepción del tiempo de 3 minutos, en el cual el coeficiente de variación obtenido para el producto multifuente A fue de 80,08%, esto podría deberse al proceso tecnológico empleado en la fabricación del producto, como ya se ha analizado. Teniendo en consideración que los porcentajes de disolución obtenidos fueron mayor al 85% a un tiempo de 15 minutos tanto para el producto de referencia y multifuente A, ambos productos tendrían un comportamiento similar

a pH 6,8, esto en concordancia con lo establecido en las Guías de la OMS, FDA entre otras.<sup>10,34</sup>

En la tabla 15 se presenta el valor del factor de similitud ( $f_2$ ) obtenido a pH 6,8, este valor fue de 37, que es menor a 50, encontrándose fuera del rango ( $f_2 \geq 50-100$ ). Asimismo se puede evidenciar que al tiempo de 15 minutos ya se había alcanzado un porcentaje de disolución mayor al 85%, alcanzándose un 99,82% y 99,05% de disolución para el producto de referencia y multifuente B respectivamente. Cabe mencionar que en ambos productos de referencia y multifuente B, se evidencia que el coeficiente de variación para los porcentajes de disolución a los tiempos muestreados no fue superior al 20%, a excepción del tiempo de 3 minutos, en el cual el coeficiente de variación obtenido para el producto multifuente B fue de 41,77%, esto también se podría explicar considerando el proceso tecnológico, como ya se ha comentado. Considerando que los porcentajes de disolución obtenidos fueron mayor al 85% a un tiempo de 15 minutos tanto para el producto de referencia y multifuente B, ambos productos tendrían un comportamiento similar a pH 6,8, esto en concordancia con lo establecido en las Guías de la OMS, FDA entre otras.<sup>10,34</sup>

Como se observa estos valores no alcanzan el rango establecido ( $f_2 \geq 50-100$ ), ni un porcentaje de disolución no menor del 85% a un tiempo de 15 minutos en los tres pHs, indicándonos que las curvas de disolución de los productos tanto multifuente A, multifuente B no son similares con el producto de referencia.

Como un último alcance es importante mencionar que la FDA recomienda la bioexención solamente para los productos farmacéuticos que contienen compuestos de la Clase I; discusiones en talleres científicos después de que la guía vino a ser disponible, y en publicaciones subsiguientes se sugirió que las bioexenciones se podrían extender a productos que contengan principio activos de las clases II y III. El reporte Técnico Serie de Informes, N ° 937, Anexo 8, establece que las bioexenciones pueden aplicar a los ácidos débiles Clase II, que son altamente solubles a pH 6,8 pero no a pH 1,2 o pH 4,5.<sup>15</sup>

Los productos incluidos en el presente trabajo son de diversos orígenes, a los quisiera poder declarar equivalentes farmacéuticos a través de la comparación de sus perfiles de disolución. Es por ello que, en estas situaciones, la similitud in vitro interesa por su calidad como herramienta predictiva u orientativa de los procesos in vivo. Con este objetivo en mente, los métodos de comparación deberían ser tales que produzcan, al menos, resultados coherentes con los estudios de BE, es decir, los que hoy en día se solicitan para garantizar la similitud in vivo de los medicamentos.<sup>40</sup> En tal sentido, es de importancia incluir las pruebas de perfiles de disolución en la etapa de investigación y desarrollo para la elaboración de un nuevo producto. Así mismo, el Ministerio de Salud, a través de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), autoridad reguladora de medicamentos en Perú, en concordancia con los lineamientos científicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud, debería establecer un marco legal para que los laboratorios la realicen, como requisito para la obtención de un nuevo registro sanitario; de tal manera se garantice no sólo la calidad de los medicamentos genéricos, sino también su eficacia y seguridad.

## V. CONCLUSIONES

1. El modelo de mejor ajuste determinado para las tabletas de Ibuprofeno 600 mg tabletas de liberación inmediata de referencia, multifuente A y multifuente B en los tres medios de disolución fue : Weibull
2. Los perfiles de disolución de Ibuprofeno 600mg de liberación inmediata del producto Multifuente A y producto de referencia son similares a pH 1,2; 4,5 y 6,8.
3. Los perfiles de disolución de Ibuprofeno 600mg de liberación inmediata del producto Multifuente B y producto de referencia son similares a pH 1,2 y 6,8 y no son similares a pH 4,5.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. De la Lama M, Lladó JE. Precios y Política de Medicamentos en el Perú [Internet]. Estudios Económicos: Banco Central de Reserva del Perú; 2004 [citado 22 de abril del 2012]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18861es/s18861es.pdf>
2. Miranda JJ. El Mercado de Medicamentos en el Perú: ¿libre o regulado? [Internet]. Economía y Sociedad 56, CIES; Junio 2005 [citado 22 de abril del 2012]. Disponible en: <http://old.cies.org.pe/files/ES/bol%2056/04-MIRANDA.pdf>
3. Laosa O, Guerra P, López JL, Mosquera B, Frías J. Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2009; 26(4): 553-62.
4. González G, De la Puente C, Tarragona S. Medicamentos, Salud, Política y Economía 1a ed. Buenos Aires: ISALUD; 2005.
5. Ministerio de Salud. Política Nacional de Medicamentos. 2004. Lima: Organización Mundial de la Salud [citada 26 de abril del 2012]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18052es/s18052es.pdf>
6. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas Bioequivalencia: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Boletín Informativo del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos [citado 26 de abril del 2012]. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11\\_2006\\_02.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf)

7. Castro. JE. Situación de los productos farmacéuticos con registro sanitario vigente a diciembre del año 2009 [Internet]. Lima, Ministerio de Salud: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas; 2010 [citado 20 de abril del 2012]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18862es/s18862es.pdf>
8. Gracia SL, Hernández MA, Nájera B. Comparación de la Calidad de tabletas de patente, genéricas y elaboradas para el sector salud para control de diabetes; Ciencia Uanl [Internet]. Junio 2004 [citado 31 de Mayo del 2012]; 7(2). Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/402/40270209.pdf>
9. Salud.bioetica.org [Internet]. España. [actualizado 12 de Mayo del 2007; citado 25 de Junio del 2012]. Disponible en: <http://salud.bioetica.org/genericos1.htm>
10. Food and Drug Administration. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata[Internet] Estados Unidos. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Agosto 1997 [citado 15 de Abril del 2012]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm200707.htm>
11. Estévez F, Parrillo S, Cedrés M. Estudios de Bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Rev. Méd. Urug. setiembre 2012; 28(3)
12. Alva P, Ruidias D, Quiliche J, Sánchez Y. Bioequivalencia in vitro de tabletas de propranolol 40mg multifuente e innovador. Revista Farmaciencia Diciembre; 2013:1(2), 28-34.
13. Baena Y, Ponce LF. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo*. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm; 2008:37 (1), 18-32.
14. Organización Panamericana de la Salud. Criterios Científicos para los Ensayos de Bioequivalencia (in vivo e in vitro), las Bioexenciones y las Estrategias para su Implementación [Internet]. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana; Marzo 2005 [citado 20 de Febrero del 2012]. Disponible en:

- <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/bedocumentocientificoborradorespanol.pdf>
15. Organización Mundial de la Salud. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability [Internet] WHO Technical Report Series; 2006 [Citado 15 de Julio del 2012] Disponible en: [http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04\\_093Rev4\\_final.pdf](http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_093Rev4_final.pdf)
  16. Resolución Ministerial N° 708-2015/MINSA del 06 de Noviembre del 2015 [Internet]. Proyecto de Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos (2015). [citado 01 de Junio del 2016]. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosVarios/P32\\_2015-11-11\\_Proyecto\\_%20intercambiabilidad\\_medicamentos.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosVarios/P32_2015-11-11_Proyecto_%20intercambiabilidad_medicamentos.pdf)
  17. Costa P, Sousa JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J PharmSci*; 2001, 13:123-133.
  18. Navarro G, Cabral P. Aplicación de métodos modelo-dependiente y modelo-independiente en el desarrollo de una formulación de comprimidos de Captopril. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 2009; 38 (1):19-30.
  19. Redondo L, Córdova D. Estudios de Equivalencia In vitro de formulaciones genéricas [tesis en Internet]. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Junio 2015 [citado 02 de Junio del 2016]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20REDONDO%20FLOREZ.pdf>
  20. Matiz GE, Matallo GR. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de captopril y losartán del mercado colombiano. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm*; 2014. 43(2): 217-233.
  21. Organización Mundial de la Salud. Who Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, Forty-ninth report. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability Annex 7 [Internet] Who technical report series, n° 992 [citado 01 de Agosto del 2015]. Disponible en: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/expert\\_committee/WHO\\_TRS\\_992\\_web.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_992_web.pdf?ua=1)

22. Jung H, De Anda G, Rubio K, Mayet L. Comparación de los perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2. *Rev. mex. cienc. Farm.* 2012; 43(3):67-71
23. Villaba O, Grande M, Ortiz J, Isasi J, Yantas D, Fiestas V. Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno 400mg tabletas. *Rev. perú. med. exp. salud pública.* 2007; 24(4):356-362
24. Bushra R. Aslam N. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal* 2010, 25(3):155-161
25. Herrera O, Grande M. Equivalencia Terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú. *Rev Med Hered*, 2012; 23(3):154-159
26. The United States Pharmacopeia. [On line]. 39th ed; 2016.
27. Bolton S. *Pharmaceutical Statistics*. New York: Marcel Dekker, 1997: 216-325
28. Akaike H. A New Look at the Statistical Model Identification. *Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) Transactions on Automatic Control* [Internet]. 1974. [Citado 05 de marzo 2017]. AC-19 716-723. Disponible en: <http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4612-1694-0-16#page1>
29. European Medicines Agency. *Guideline on the investigation of bioequivalence* [Internet]. 2010 [Citado 06 de marzo 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)
30. Goodman & Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 12 e. Copyright © McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC. [consulta: 05 de Octubre del 2017], disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com>
31. Llerena A. Comparación de los Perfiles de disolución de tabletas de ciprofibrato 100mg de producción nacional con el medicamento innovador [tesis en Internet]. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, 2011 [citado 29 de Marzo 2017], disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3108.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3108.pdf)
32. PubChem. Open Chemistry Database. [Internet] U.S. National Library of Medicine. [citado 29 Marzo del 2017], disponible en <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ibuprofen#section=Top>
33. Guisado E.I. Alegre ME. Camacho MA. Torres AI. Estudio de solubilidad de Ibuprofeno en medio acuoso: Elaboración de una formulación líquida de uso

pediátrico [Internet]. Dpto de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid. VI Congreso SEFIG y 3as Jornadas TF [citado 5 de marzo del 2017]. Disponible en:

[http://www.sefig.com/doc/Congreso%20Granada/TF/042\\_TF.pdf](http://www.sefig.com/doc/Congreso%20Granada/TF/042_TF.pdf)

34. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations [Internet] U.S. Department of Health and Human Services. Marzo 2003 [citado 15 de Abril del 2012]. Disponible en:

[https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3995B1\\_07\\_GFI-BioAvail-BioEquiv.pdf](https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3995B1_07_GFI-BioAvail-BioEquiv.pdf)

35. O'Hara T, Dunne A, Butler J, Devance J. A review of methods used to compare dissolution profile data. *Rev. Pharmaceutical Science & Technology Today*. 1998; 1(5):214-223.

36. Medina JR, García C, Hurtado M, Domínguez AM. Estudio de liberación in vitro de ibuprofeno en grageas: influencia de la dosis y el aparato de disolución. *Rev Mex Cienc Farm*. 2015; 46(2):24-32.

37. Therapeutic Goods Administration. Guidance 15: Biopharmaceutic studies. [Internet] Australia, 2015. [citado 02 de Junio del 2017]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/book/export/html/4158>

38. Cárcamo CE. Control de Calidad Biofarmacéutico de Medicamentos. 1° ed. Ed Boligraf Ltda: Santiago de Chile; 1993. p. 98-1129.

39. Gudrun, F. Guidelines on Dissolution Profile Comparison. *Drug Information Journal*, 2001 35:865–874.

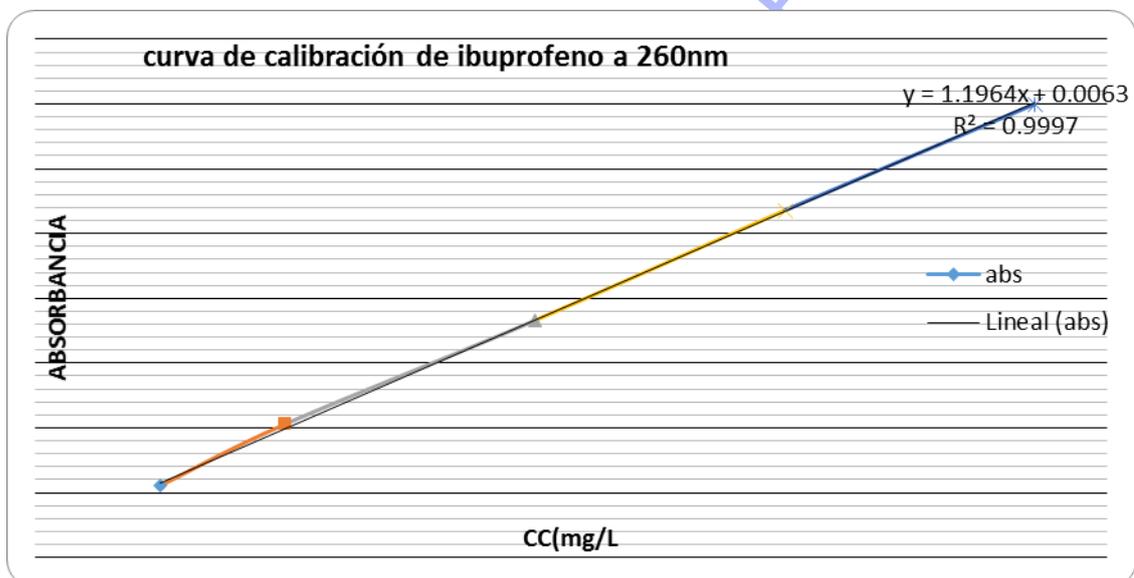
40. Ruiz M. La intercambiabilidad de medicamentos. Capítulo 5 El principio de Transitividad. Métodos para comparar perfiles de disolución. [Tesis en internet]. Universidad Nacional de la Plata. Argentina. 2011. [citado 2 de junio de 2017]. Disponible en: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/2715/5\\_-\\_Principio\\_de\\_transitividad.\\_M%C3%A9todos\\_para\\_comparar\\_perfiles\\_de\\_disoluci%C3%B3n.pdf?sequence=11](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/2715/5_-_Principio_de_transitividad._M%C3%A9todos_para_comparar_perfiles_de_disoluci%C3%B3n.pdf?sequence=11)

# ANEXOS

BIBLIOTECA DE POSGRADO

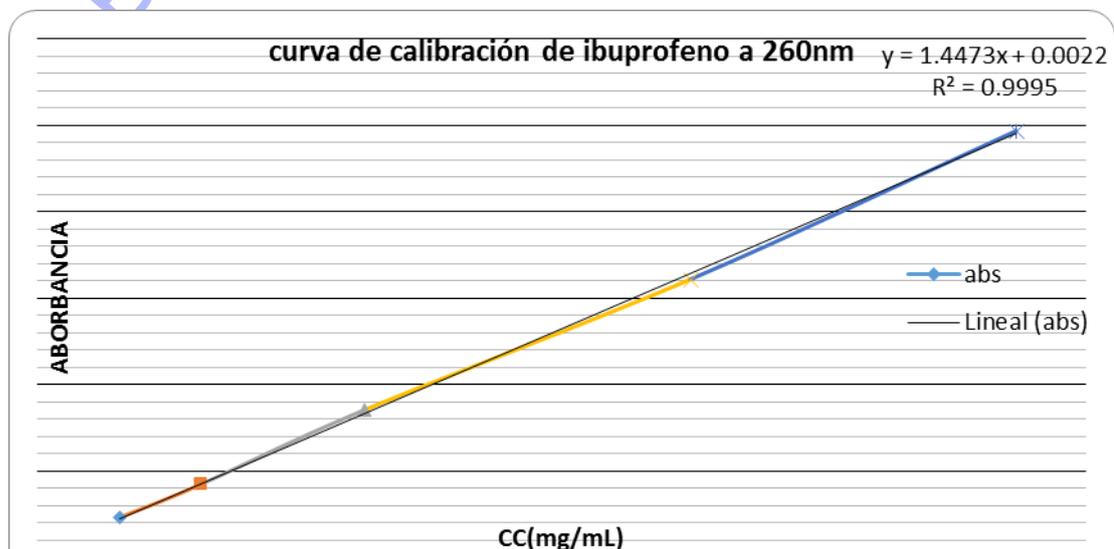
### ANEXO N° 1

Curva de calibración para determinar los porcentajes de disolución de tabletas de Ibuprofeno a pH 1,2



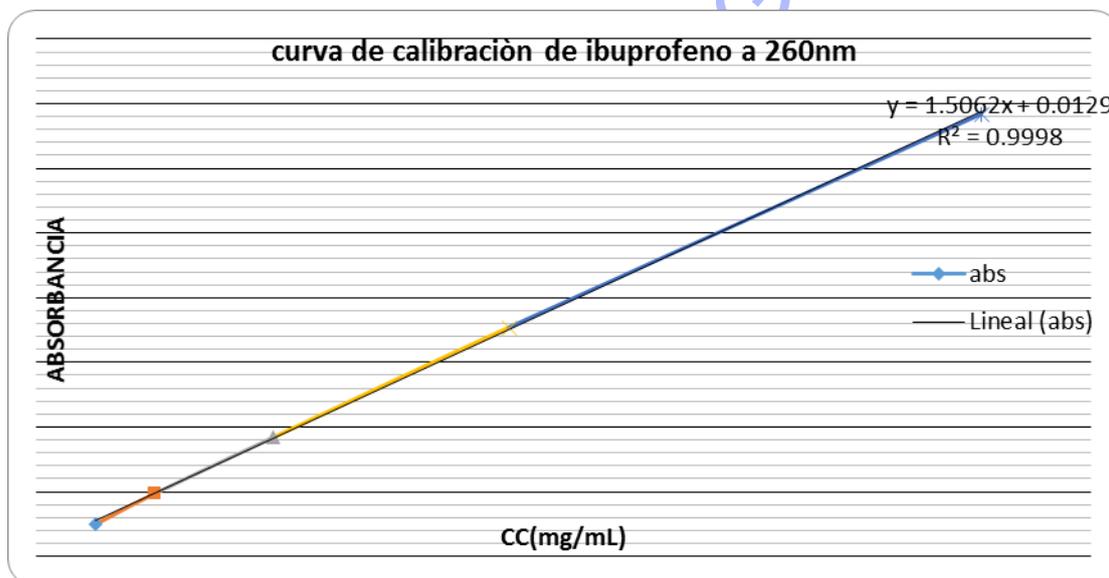
### ANEXO N° 2

Curva de calibración para determinar los porcentajes de disolución de tabletas de Ibuprofeno a pH 4,5



### ANEXO N° 3

#### Curva de calibración para determinar los porcentajes de disolución de tabletas de Ibuprofeno a pH 6,8



## ANEXO N° 4

## Porcentajes de disolución de Ibuprofeno contenido en tabletas de Motrin® 600mg , Pfizer S.A. en medio HCl 0,1N pH 1,2

Tiempo (min)	Valores % disuelto por tableta												PROM pH 1,2 R	D.Est. ( $\sigma$ ) R	C.V.% R
	TAB 1	TAB 2	TAB 3	TAB 4	TAB 5	TAB 6	TAB 7	TAB 8	TAB 9	TAB 10	TAB 11	TAB 12			
3	63,00	50,88	68,09	51,46	57,82	58,92	60,24	63,04	51,35	61,95	58,01	57,94	58,56	5,29	9,031
6	71,37	61,45	71,45	68,73	82,70	74,32	69,59	71,22	58,91	74,48	70,74	65,12	70,01	6,24	8,907
10	72,77	70,84	74,18	72,35	88,38	79,00	78,24	74,51	70,83	79,12	74,53	73,36	75,68	4,93	6,518
15	83,27	72,66	98,04	80,39	93,53	85,84	86,21	81,94	78,77	83,17	82,96	78,12	83,74	6,78	8,093
30	94,23	82,95	100,00	100,00	100,00	90,41	100,00	100,00	89,37	91,01	100,00	92,96	95,08	5,79	6,088

## ANEXO N° 5

## Porcentajes de disolución de ibuprofeno contenido en tabletas de Motrin® 600mg , Pfizer S.A. en medio buffer acetato pH 4,5

Tiempo (min)	Valores % disuelto por tableta												PROM pH 4,5 R	D.Est. ( $\sigma$ ) R	C.V.% R
	TAB 1	TAB 2	TAB 3	TAB 4	TAB 5	TAB 6	TAB 7	TAB 8	TAB 9	TAB 10	TAB 11	TAB 12			
3	43,51	43,35	69,18	45,46	46,89	41,82	41,36	53,29	45,72	50,14	47,24	44,73	47,73	7,56	15,84
6	58,11	74,82	61,93	53,14	52,72	64,19	54,58	58,25	63,13	56,62	55,37	60,42	59,44	6,15	10,35
10	58,36	78,48	75,47	91,58	73,97	67,32	62,02	75,08	75,20	87,10	73,16	74,93	74,39	9,23	12,41
15	77,78	72,66	76,71	86,79	86,56	71,38	75,00	80,92	84,60	95,37	81,08	79,15	80,67	6,83	8,46
30	100,00	100,00	100,00	96,08	100,00	89,86	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	91,90	98,15	3,60	3,67

## ANEXO N° 6

## Porcentajes de disolución de ibuprofeno contenido en tabletas de Motrin® 600mg , Pfizer S.A. en medio buffer fosfato pH 6,8

Tiempo (min)	Valores % disuelto por tableta												PROM pH 6,8 R	D.Est. ( $\sigma$ ) R	C.V.% R
	TAB 1	TAB 2	TAB 3	TAB 4	TAB 5	TAB 6	TAB 7	TAB 8	TAB 9	TAB 10	TAB 11	TAB 12			
3	47,56	58,20	41,61	56,58	53,22	61,45	50,15	56,41	62,24	59,55	55,60	52,17	54,56	6,01	11,01
6	92,22	87,35	82,80	84,55	89,71	88,57	88,65	90,39	90,16	88,76	84,55	88,28	88,00	2,76	3,14
10	99,21	96,89	97,95	95,85	98,33	95,24	97,14	98,50	98,33	98,95	95,50	94,96	97,24	1,52	1,57
15	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	97,85	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,82	0,62	0,62

## ANEXO N° 7

**Porcentajes de disolución de ibuprofeno contenido en tabletas de Ibuprofeno de 600mg de Multifuente A, en medio HCl 0,1N pH 1,2**

Tiempo (min)	Valores % disuelto por tableta												PROM pH 1,2 A	D.Est. ( $\sigma$ ) A	C.V.% A
	TAB 1	TAB 2	TAB 3	TAB 4	TAB 5	TAB 6	TAB 7	TAB 8	TAB 9	TAB 10	TAB 11	TAB 12			
3	51,13	68,96	53,40	56,07	53,68	57,44	48,85	55,21	52,66	55,24	53,21	57,22	55,25	4,97	9,00
6	67,76	71,29	63,61	59,09	66,07	61,20	57,68	61,08	62,42	62,66	65,85	60,50	63,27	3,88	6,14
10	82,78	78,86	65,31	67,16	72,80	74,92	71,41	73,99	66,12	71,43	73,24	74,28	72,69	5,05	6,95
15	100,45	90,53	78,80	83,44	83,46	86,01	87,48	86,26	78,69	83,42	84,63	86,93	85,84	5,71	6,66
30	100,00	100,00	95,57	86,27	92,52	86,12	87,58	88,38	97,51	88,23	93,37	88,03	91,96	5,25	5,71

## ANEXO N° 8

## Porcentajes de disolución de ibuprofeno contenido en tabletas de Ibuprofeno de 600mg de Multifuente A, en medio buffer acetato pH 4,5

Tiempo (min)	Valores % disuelto por tableta												PROM pH 4,5 A	D.Est. ( $\sigma$ ) A	C.V.% A
	TAB 1	TAB 2	TAB 3	TAB 4	TAB 5	TAB 6	TAB 7	TAB 8	TAB 9	TAB 10	TAB 11	TAB 12			
3	42,17	42,03	52,41	52,88	46,60	47,59	52,14	55,04	51,93	46,92	45,37	41,70	48,07	4,72	9,82
6	49,54	72,12	54,62	55,06	54,67	48,81	55,68	57,36	54,68	54,75	58,24	63,75	56,61	6,21	10,96
10	62,47	78,83	69,90	61,55	55,34	60,02	61,07	73,41	62,85	58,73	65,47	71,63	65,11	6,91	10,62
15	71,06	81,97	68,14	75,61	57,82	68,28	68,27	71,56	79,79	66,40	72,13	76,09	71,43	6,48	9,07
30	97,21	99,96	94,70	98,08	82,42	87,28	96,28	94,42	95,57	88,86	92,56	97,13	93,71	5,11	5,45

## ANEXO N° 9

## Porcentajes de disolución de ibuprofeno contenido en tabletas de Ibuprofeno de 600mg de Multifuente A, en medio buffer fosfato pH 6,8

Tiempo (min)	Valores % disuelto por tableta												PROM pH 6,8 A	D.Est. ( $\sigma$ ) A	C.V.% A
	TAB 1	TAB 2	TAB 3	TAB 4	TAB 5	TAB 6	TAB 7	TAB 8	TAB 9	TAB 10	TAB 11	TAB 12			
3	11,98	8,17	59,29	9,95	19,81	50,92	8,34	19,37	50,11	10,36	11,72	58,26	26,52	21,24	80.08
6	63,23	62,53	73,37	56,62	64,06	72,90	62,82	63,83	63,90	62,40	63,38	72,23	65,11	5,06	7.77
10	81,35	83,12	88,78	84,70	80,72	87,21	82,71	79,88	86,37	86,45	81,06	84,71	83,92	2,88	3.44
15	93,03	94,83	97,35	94,00	93,76	96,07	93,93	94,86	91,70	97,80	92,30	94,01	94,47	1,85	1.96
30	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100.00	0.00	0

## ANEXO N° 10

## Porcentajes de disolución de ibuprofeno contenido en tabletas de Ibuprofeno de 600mg de Multifuente B, en medio HCl 0,1N pH 1,2

Tiempo (min)	Valores % disuelto por tableta												PROM pH 1,2 B	D.Est. ( $\sigma$ ) B	C.V.% E2
	TAB 1	TAB 2	TAB 3	TAB 4	TAB 5	TAB 6	TAB 7	TAB 8	TAB 9	TAB 10	TAB 11	TAB 12			
3	43,64	43,64	52,76	58.11	59,20	53,01	45,90	45,26	52,31	46,94	56,15	56,49	51,12	5,77	11,30
6	56,80	58,86	52,98	58.71	59,85	68,40	55,38	57,70	53,91	58,22	57,70	68,70	58,93	4,93	8,36
10	49,69	71,23	65,82	56.31	67,77	60,78	50,32	68,66	67,32	54,15	65,52	61,05	61,55	7,39	12,00
15	59,27	80,77	78,98	65.82	82,84	75,51	61,41	79,96	78,33	66,11	80,85	76,75	73,88	8,34	11,28
30	81,88	98,24	87,09	73.96	98,66	86,46	84,07	96,47	88,32	72,93	97,75	99,10	88,74	9,45	10,65

## ANEXO N° 11

## Porcentajes de disolución de ibuprofeno contenido en tabletas de Ibuprofeno de 600mg de Multifuente B, en medio buffer acetato pH 4,5

Tiempo (min)	Valores % disuelto por tableta												PROM pH 4,5 B	D.Est.( $\sigma$ ) B	C.V.% B
	TAB 1	TAB 2	TAB 3	TAB 4	TAB 5	TAB 6	TAB 7	TAB 8	TAB 9	TAB 10	TAB 11	TAB 12			
3	43,07	39,90	29,48	48,36	37,22	38,61	31,56	38,73	40,76	45,82	35,34	38,79	38,97	5,37	13,78
6	57,77	43,70	53,71	59,37	46,77	44,92	47,15	45,22	46,12	47,85	52,57	56,11	50,11	5,50	10,97
10	60,56	53,61	63,07	76,79	62,38	57,62	59,46	54,72	59,68	61,43	65,53	66,98	61,82	6,13	9,92
15	69,39	76,09	68,69	72,28	64,72	73,60	65,42	73,34	78,13	70,01	67,50	77,27	71,37	4,47	6,27
30	83,71	85,30	90,98	91,73	85,71	82,62	88,56	86,97	89,58	83,34	91,93	83,02	86,95	3,51	4,03

## ANEXO N° 11

**Porcentajes de disolución de ibuprofeno contenido en tabletas de Ibuprofeno de 600mg de Multifuente B, en medio buffer fosfato pH 6,8**

Tiempo (min)	Valores % disuelto por tableta												PROM pH 6,8 B	D.Est.(σ) B	C.V.% B
	TAB 1	TAB 2	TAB 3	TAB 4	TAB 5	TAB 6	TAB 7	TAB 8	TAB 9	TAB 10	TAB 11	TAB 12			
3	11,00	18,32	45,11	20,42	32,60	34,46	34,72	19,46	10,86	18,94	34,56	31,27	25,98	10,85	41,77
6	65,83	61,30	77,03	58,13	76,92	70,93	74,40	61,24	61,81	55,77	74,77	74,91	67,75	7,89	11,64
10	87,59	88,89	94,30	86,89	93,79	91,12	91,27	83,28	88,86	91,14	91,39	91,23	89,98	3,07	3,41
15	97,51	100,00	100,00	99,33	100,00	99,46	99,37	98,80	95,87	98,31	100,00	100,00	99,05	1,28	1,29

BIBLIOTECA DE POSGRADO