

T
1143

AXA XOCOMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

123975

23975



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
INVESTIGACIÓN BIOFARMACÉUTICA

DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA Y ANÁLISIS DEL MODELO PARA
EVALUAR LA DISOLUCIÓN DE NAPROXENO SÓDICO A PARTIR DE
SUSPENSIONES ORALES

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS
QUE PARA OBTENER POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

P R E S E N T A:

IA JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ CHÁVEZ
MATRICULA 206383505

COMITE TUTORAL

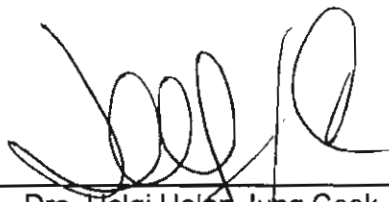
Tutora: Dra. Helgi Helen Jung Cook

Asesora: M. en C. Hilda Lilia Cárdenas Rodríguez

Asesora: M. en C. M^a Lourdes Mayet Cruz

**DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA Y ANÁLISIS DEL MODELO PARA EVALUAR
LA DISOLUCIÓN DE NAPROXENO SÓDICO A PARTIR DE SUSPENSIONES ORALES**

Visto Bueno de l Comité Tutorial



Dra. Helgi Helen Jung Cook
Tutora



M. en C. Hilda Lilia Cárdenas Rodríguez
Asesora



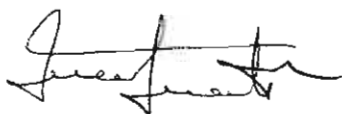
M. en C. María de Lourdes Mayet Cruz
Asesora



Rodríguez Chávez José Luis
Matrícula 206383505

**DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA Y ANÁLISIS DEL MODELO PARA EVALUAR
LA DISOLUCIÓN DE NAPROXENO SÓDICO A PARTIR DE SUSPENSIONES ORALES**

JURADO ASIGNADO:



Dra. Inés Fuentes Noriega
PRESIDENTE

M. en C. Hilda Lilia Cárdenas Rodríguez
SECRETARIO



Dra. Francisca Palomares Alonso
VOCAL

El presente trabajo se realizó en la Unidad Analítica para Estudios de Bioequivalencia de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, Laboratorio de Biofarmacia, laboratorios 112 y 113, conjunto E.

La prueba de viscosidad aparente de las suspensiones se llevó a cabo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química de la UNAM.

Las pruebas de determinación del potencial Z y determinación de la distribución de tamaño de partícula se llevaron a cabo en las instalaciones de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

RESUMEN

Se evaluaron diferentes condiciones para la disolución de naproxeno en suspensión. Los medios de disolución utilizados fueron: solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 y 7.4 así como solución amortiguadora de acetatos pH 4.5. Para llevar a cabo el estudio, se empleó el aparato 2 de la USP a 25 rpm. Los resultados mostraron que en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 y 7.4, los productos presentan una disolución muy rápida. En solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, los tres productos comerciales presentan una disolución diferente entre sí. Al evaluar la cinética de disolución se encontró que los tres productos siguen un comportamiento de tipo Weibull. Bajo las condiciones del experimento y con los productos evaluados no se pudo observar un efecto de los parámetros fisicoquímicos como tamaño de partícula y potencial Z en el proceso de disolución.

INDICE

RESUMEN	4
INDICE DE FIGURAS.....	3
DEDICATORIAS	7
1 INTRODUCCIÓN.....	8
2 ANTECEDENTES.....	10
3 MARCO TEÓRICO	12
3.1 DISOLUCIÓN	12
3.1.1 Pruebas de disolución	13
3.1.2 Desarrollo histórico de las pruebas de disolución.....	13
3.1.3 Importancia de las pruebas de disolución.....	15
3.1.4 Aparatos.....	16
3.1.5 Condiciones de prueba de disolución aparente	17
3.1.6 Medio de disolución	19
3.1.7 Factores que influyen en el proceso de disolución	20
3.1.8 Calificación del equipo	23
3.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico	24
3.2.1 Solubilidad.....	25
3.2.2 Disolución.....	25
3.2.3 Permeabilidad	25
3.3 SUSPENSIONES	25
3.3.1 Factores que afectan la estabilidad de las suspensiones.....	27
3.3.2 Disolución de fármacos en suspensión.....	28
3.4 NAPROXENO SÓDICO.....	32
3.4.1 Farmacocinética:.....	33
3.4.2 Reacciones secundarias y efectos adversos	33
4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
5 HIPÓTESIS.....	36
6 OBJETIVOS.....	37
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	37
6.2 OBJETIVOS PARTICULARES.....	37
7 MATERIALES Y MÉTODOS	39
7.1 MATERIALES:.....	39
7.1.1 Instrumentos y equipo de laboratorio.....	39
a. Instrumentos.....	39
b. Equipo.....	39
7.1.2 Reactivos	40
7.1.3 Medicamentos Estudiados.....	40
7.2 Caracterización de los productos	41
7.2.1 Densidad relativa (FEUM MGA 0891).....	41
7.2.2 Ensayo de identidad (FEUM MGA 0361).....	41
7.2.3 Valoración	42
7.2.4 Viscosidad (FEUM MGA 0951)	43
7.2.5 Potencial zeta.....	43
7.2.6 Tamaño de partícula	44

7.3 ESTUDIOS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN	44
7.3.1 Preparación de soluciones estándar	44
7.3.2 Validación del sistema	44
7.3.3 Validación del método para cuantificar naproxeno sódico en los diferentes medios	45
7.3.4 Influencia del medio y velocidad de agitación en la disolución	47
7.3.5 Evaluación de la disolución	48
7.3.6 Perfiles de disolución de suspensiones comerciales	50
7.3.7 Determinación de la cinética de disolución	51
8 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	53
Solubilidad del naproxeno sódico en diferentes medios	53
8.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD	54
8.1.1 Ensayo de identidad	55
8.1.2 Contenido químico	56
8.1.3 Densidad	57
8.2 CARACTERIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS	57
8.2.1 Tamaño de partícula	57
8.2.2 Potencial Zeta	58
8.2.3 Viscosidad	59
8.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR NAPROXENO SÓDICO EN LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN	59
8.3.1 Validación del sistema	59
a. Medio de disolución: Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4	60
b. Medio de disolución: Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5	61
c. Medio de disolución: Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8	62
d. Influencia del filtro	62
8.3.2 Validación del método	63
a. Linealidad y precisión	63
b. Exactitud	65
c. Reproducibilidad	66
8.4 INFLUENCIA DEL MEDIO Y VELOCIDAD DE AGITACIÓN EN LA DISOLUCIÓN	67
8.5 COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN	68
8.5.1 Cálculo de f_2	71
8.6 MODELACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN	72
9 CONCLUSIONES	75
ANEXOS	84

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Representación esquemática de los aparatos I (canastilla) y II (paletas)	17
Figura 2.	Estructura química del naproxeno sódico.....	32
Figura 3.	Colocación de la muestra en el vaso del disolutor.....	49
Figura 4.	Grafica del % disuelto y disociado en función del pH del medio.....	54
Figura 5.	Espectro del naproxeno sódico en la región UV de 200 a 400 nm.....	55
Figura 6.	Espectro de absorción del naproxeno sódico y de los productos en estudio en la región UV de 300 a 350 nm.....	56
Figura 7.	Linealidad del sistema para la cuantificación de naproxeno sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.....	60
Figura 8.	Linealidad del sistema para la cuantificación de naproxeno sódico en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	61
Figura 9.	Linealidad del sistema para la cuantificación de naproxeno sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	62
Figura 10.	Efecto de la concentración de fosfatos en la disolución del naproxeno sódico a partir de suspensiones orales.....	67
Figura 11.	Efecto de la velocidad de agitación en la disolución del naproxeno sódico a partir de suspensiones orales.....	67
Figura 12.	Perfil de disolución de los productos en estudio en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.....	68
Figura 13.	Perfil de disolución de los productos en estudio en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	69
Figura 14.	Perfil de disolución de los productos en estudio en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	70
Figura 15.	Gráfica del modelo ajustado para el producto Flanax en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	73
Figura 16.	Gráfica del modelo ajustado para el producto Tandax en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	74
Figura 17.	Gráfica del modelo ajustado para el producto Flaxendol en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	74

INDICE DE TABLAS

Tabla 3.1.	Factores que afectan la disolución de fármacos a partir de formas farmacéuticas.....	22
Tabla 7.1.	Curva de Calibración de naproxeno sódico.....	45
Tabla 7.2.	Condiciones bajo las cuales se llevó a cabo el estudio.....	48
Tabla 8.1.	Influencia del pH sobre la solubilidad del naproxeno sódico en soluciones conteniendo 50 µg/ml del principio activo.....	54
Tabla 8.2.	Contenido químico de los productos en estudio.....	56
Tabla 8.3.	Densidad de los productos en estudio.....	57
Tabla 8.4.	Tamaño de partícula de los productos en estudio (nm).....	57
Tabla 8.5.	Potencial Zeta (mV) de los productos en estudio.....	58
Tabla 8.6.	Valores de viscosidad (cP) de los productos en estudio.....	59
Tabla 8.7.	Linealidad y precisión del sistema para cuantificar naproxeno sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.....	60
Tabla 8.8.	Resultados de linealidad y precisión del sistema para cuantificar naproxeno sódico en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	61
Tabla 8.9.	Resultados de linealidad y precisión del sistema para cuantificar naproxeno sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.....	62
Tabla 8.10.	Influencia del filtro en la cuantificación naproxeno sódico.....	63
Tabla 8.11.	Linealidad y precisión del método.....	64
Tabla 8.12.	Exactitud del método.....	65
Tabla 8.13.	Reproducibilidad del método.....	66
Tabla 8.14.	% disuelto de naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.....	68
Tabla 8.15.	% disuelto de naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	69
Tabla 8.16.	% disuelto de naproxen en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	70
Tabla 8.17.	Valores de f_2 para cada producto analizado en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	72
Tabla 8.18.	Suma de cuadrados residuales y AIC.....	72
Tabla 8.19.	Valores de F.....	73

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
USP	United States Pharmacopeia
BP	British Pharmacopeia
EP	European Pharmacopeia
FIP	Federación Farmacéutica Internacional
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Conference on Harmonisation
NOM	Norma Oficial Mexicana
ASTM	American Standard Test Method
BCS	Biopharmaceutical Classification System
NF	National Formulary
L	Litro
s	segundo
min	minutos
rpm	Revoluciones por minuto
µm	micrómetros
mL	mililitros
Kg	Kilogramos
g	gramos
CV	Coefficiente de variación
DE	Desviación estándar
DEA	Desviación estándar absoluta

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme nuevamente sus puertas.

A la Dra. Helgi Jung Cook por aceptarme en su grupo de trabajo y brindarme todas las facilidades para llevar a cabo este proyecto.

A la M.en C. Loudes Mayet Cruz, gracias por su asesoría, sin ella no habría sido posible realizar este proyecto, gracias por soportar todos los momentos en los que llegue a desesperarla.

A la M. en C. Hilda Lilia Cárdenas Rodríguez por aceptar formar parte de mi comité total.

A la M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado, su asesoría y disponibilidad en todo momento fueron de gran apoyo para mí.

A la M. en C. Socorro Alpizar Ramos, M. en C. Juan Manuel Rodríguez y M. en C. Enrique Amador por las facilidades brindadas para la determinación de la viscosidad.

Al Dr. David Quintanar y Dra. Adriana Ganem Rondero por facilitar el equipo para la determinación de tamaño de partícula y potencial Zeta y al M. en C. Gerardo Leyva Gómez por procesar las muestras.

A la Dra. Inés Fuentes Noriega por facilitar el Aparato de disolución y aceptar formar parte de mi jurado.

A la Dra. Francisca Palomares Alonso por sus acertados comentarios y por aceptar ser parte del jurado.

Agradezco profundamente al Dr. Guillermo Delgado Lamas el haberme dado todas las facilidades para terminar el presente proyecto.

DEDICATORIAS

A mi madre

Juliana Chávez. Gracias por todo tu apoyo, sin él no habría sido posible este sueño.

A mis hermanas

Hilda, Carmen y Lulú. Han sido parte de mi y hoy este logro también es suyo.

A todos mis compañeros de Biofarmacia

Erandi, Sofía, Magaly, Norma, Enriqueta, José, Daniel, Joel, Saúl, Jessica, Ileana, Luis y a quienes por omisión no haya incluido y con quienes compartí espacio en el Laboratorio 112-113 de la Facultad de Química, sin ustedes no habría sido tan agradable mi estancia, son lo mejor, ojala sigan como hasta ahora

INTRODUCCIÓN

La absorción de un fármaco en el tracto gastro-intestinal después de su administración oral, está en función de la liberación del principio activo y de su disolución o solubilización en condiciones fisiológicas, como condición previa a su absorción a través del tracto gastrointestinal y hacia la circulación sistémica. De lo anterior, se puede decir que tanto la liberación como la disolución del fármaco pueden ser factores limitantes para su absorción¹.

Las pruebas de disolución aparente *in vitro*, permiten establecer la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo en condiciones estandarizadas y con base en ello es posible emitir un juicio sobre el posible comportamiento que tendrá el fármaco *in vivo*². Las pruebas de disolución *in vitro* funcionan como pruebas de control de calidad de las materias primas y de los productos terminados antes de liberarlos al mercado^{3,4}.

Desde el punto de vista de Investigación y Desarrollo Farmacéutico, la disolución es una herramienta importante en el diseño de las formas farmacéuticas tradicionales o novedosas, ya que permiten modelar el proceso de liberación del principio activo y con ello seleccionar los excipientes mas adecuados, así como la optimización y el escalamiento de los procesos de fabricación^{5,6,7}. También se emplean para determinar la estabilidad de los medicamentos^{7,8,9}. Finalmente, los perfiles de disolución ofrecen un medio conveniente y económico para identificar problemas potenciales en la absorción y biodisponibilidad de medicamentos⁵.

En México la COFEPRIS requiere de este estudio de disolución *in vitro*, como prueba adicional de intercambiabilidad para algunos productos referidos en la NOM-177-SSA-1-1998 "que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable"¹⁰.

Aunque en un principio las pruebas de disolución aparente se aplicaron, sólo a medicamentos sólidos tanto con fines de desarrollo como regulatorios, en la actualidad la prueba se aplica a otras formas farmacéuticas como son los sistemas semisólidos o las dispersiones líquidas (suspensiones) entre otros^{11, 12,13}.

ANTECEDENTES

Las suspensiones son formas que contienen principios activos insolubles o poco solubles que constituyen la fase interna interpuesta de forma homogénea en un vehículo apropiado de consistencia líquida y viscosidad variable que constituye la fase externa. Son sistemas bifásicos en los que la disolución constituye el paso limitante para la absorción y la biodisponibilidad del fármaco¹¹. Sin embargo, la FEUM no establece una metodología específica para la prueba de disolución aparente de fármacos en suspensión¹². Al no existir una prueba oficial para evaluar la disolución de esta presentación farmacéutica, sólo se llevan a cabo las pruebas de bioequivalencia, cuyo costo es alto.

Cabe hacer mención que el acuerdo por el que se establecen los criterios y requisitos para demostrar la intercambiabilidad establece que las suspensiones deben ser sometidas a pruebas de bioequivalencia¹³ y la NOM-177-SSA1-1998 en el punto 6.1.5 establece que en caso de realizarse la prueba de bioequivalencia se deben evaluar los perfiles de disolución¹⁰.

El naproxeno sódico es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), analgésico y antipirético, usado para el tratamiento de enfermedades reumáticas y procesos dolorosos inflamatorios agudos: osteomusculares, óticos, faríngeos, postoperatorios, posparto, dentales y traumáticos, sí como en el tratamiento sintomático del dolor y la fiebre y como coadyuvante de la antibioticoterapia en infecciones respiratorias y aquellas que cursan con inflamación y dolor. En México se comercializa en forma de cápsulas, tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y suspensiones orales. Por sus características fisicoquímicas ha sido clasificado como de Clase II dentro del sistema de Clasificación Biofarmacéutica, que lo hace susceptible a bioexención. Sin embargo para el caso de suspensiones de naproxeno sódico no se han desarrollado pruebas farmacopéicas que permitan evaluar la disolución del fármaco y con ello la equivalencia farmacéutica de esta forma farmacéutica.

MARCO TEÓRICO

3.1 DISOLUCIÓN

La disolución es considerada como una difusión convectiva controlada, en la que la velocidad de disolución depende del área superficial (A), la solubilidad (C_s), el coeficiente de difusión (D) y el tamaño aparente de la capa de difusión (h) tal como lo describe la ecuación de Nernst- Bruner:^{18,19}

$$\frac{dW}{dt} = \frac{[-(DA(C_s - C))]}{h}$$

Farmacológicamente se considera que la disolución constituye la segunda etapa por la cual para ingresar al sistema circulatorio, un fármaco forma una dispersión molecular acuosa dentro del organismo y la velocidad de disolución puede definirse, como la cantidad de fármaco que se disuelve por una unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquido/sólido, la temperatura y la composición del disolvente¹⁴.

3.1.1 Pruebas de disolución

Incluidas por primera vez en la edición XVII de la USP (United States Pharmacopeia), las pruebas de disolución son una técnica analítica utilizada para evaluar la disolución del principio activo a partir de productos farmacéuticos de administración oral como tabletas y cápsulas. Representa un método sencillo y económico que permite tanto a la industria farmacéutica como a las agencias reguladoras, asegurar la calidad de los productos farmacéuticos y, en algunos casos son utilizadas como herramientas para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos¹⁵.

Hasta hace algunos años, las pruebas de disolución se utilizaban solamente para evaluar la cantidad de fármaco disuelto a un tiempo determinado, y con ello evaluar cambios post registro, como aumento del tamaño de lote, cambios en el sitio de fabricación, cambios en los componentes o en la composición, y cambios en el proceso y/o equipo. En la actualidad, las agencias reguladoras como la FDA han puesto énfasis en la comparación de perfiles de disolución para la aprobación de nuevos productos (orientada a la biodisponibilidad de los mismos), y en la evaluación de cambios post registro^{11, 14}.

3.1.2 Desarrollo histórico de las pruebas de disolución

La primera referencia a las pruebas de disolución fue realizada en un documento publicado por Noyes y Whitney en 1897¹⁶ quienes sugirieron que la velocidad de disolución estaba controlada por una capa de solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de una sustancia sólida. Unos años más tarde en 1900, Brunner y Tolloczko demostraron que la velocidad de disolución dependía de las estructuras químicas y físicas del sólido, la superficie expuesta para el medio, velocidad de agitación, la temperatura y el diseño de los aparatos de disolución¹⁷. En 1904, Nernst y Brunner^{18,19} modifican la ecuación Noyes-Whitney mediante la aplicación de ley del Fick de difusión para establecer una relación entre la velocidad de disolución y el coeficiente de difusión. En 1931 - Hixon y

Crowell desarrollan la ley de difusión de raíz cúbica²⁰. En la década de 1950, se hace énfasis en estudiar el efecto de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos en la disolución y correlacionar la disolución con la biodisponibilidad de fármacos contenidos en formas farmacéuticas. La prueba de desintegración se estableció como método oficial en la USP en 1950²¹. El método de disolución de frasco rotatorio para formulaciones de liberación prolongada se desarrolló en 1958²². En 1960, la USP reconoció la necesidad de una prueba estandarizada de disolución y empezó a experimentar con una gran variedad de canastillas y dispositivos de agitación. En 1962, se hizo un estudio para determinar la cantidad de fármaco disuelto en función de la solubilidad y del tiempo de desintegración, encontrándose un problema importante, particularmente en fármacos con menos de 0,3% solubilidad en agua. Lo anterior llevó a la recomendación de contar con normas de disolución, en lugar de la prueba de desintegración, para fármacos con menos del 1% de solubilidad. Ello se incluyó hasta la edición de 1965 de la USP-NF^{17,23}. El período comprendido entre 1960 y 1970 se caracterizó por una proliferación de diseños para aparatos de disolución^{14,17}. En 1967 se creó el grupo mixto de USP-NF. El resultado fue la adopción en 1970, de un aparato oficial y los requerimientos para realizar la prueba de disolución en doce monografías de la USP XVIII^{17,23}. El aparato empleado se derivaba del diseñado por M. Pernarowski en 1968²⁴, poco tiempo después Poole²⁵ propone equipo de paletas modificado a partir del propuesto por Levy y Hayes²⁶.

Entre 1970 y 1975 se acrecentó la importancia de la disolución en el desarrollo farmacéutico y en el control de calidad. Con esta nueva conciencia sobre el valor de la disolución, la USP aprobó una nueva política en 1976 que favoreció la inclusión de la disolución como requisito en todas las monografías de tabletas y cápsulas^{17,23}. En 1975 fueron introducidos dos equipos para pruebas de disolución: Equipo 1 (canastilla) y Equipo 2 (paletas). La USP aprobó aparatos adicionales y mejoras entre 1975 y 1980. Para julio de 1980 la prueba de disolución se incluía ya en 72 monografías^{14,17}.

Para enero de 1973, la FDA propuso regulaciones para la biodisponibilidad y en 1975 detalla las regulaciones para biodisponibilidad y bioequivalencia, las cuales se oficializaron en febrero de 1977. La propuesta de 1973 no contenía el concepto de requisito de bioequivalencia *in vitro*. En 1975, la USP comenzó el desarrollo de calibradores para pruebas de disolución y en 1978 propone el uso de tres tabletas calibradoras para verificar la estabilidad de los aparatos 1 y 2: prednisona (desintegrable), ácido salicílico (no-desintegrable) y nitrofurantoína (desintegrable), pero no definió la frecuencia con la que debía hacerse la calibración de los aparatos. En 1978, la FDA publica las guías para la prueba de disolución ("Guidelines for disolución testing")^{14,17}. Los equipos 3, 4, y 5, para la disolución de fármacos contenidos en sistemas transdérmicos, se incorporan a la USP XXII en 1990 y finalmente en 1995, la USP XXIII incorpora 2 nuevos aparatos para productos de liberación prolongada y renumera los 7 aparatos^{14,17}.

3.1.3 Importancia de las pruebas de disolución

Las pruebas de disolución están asociadas al desarrollo farmacéutico y control de calidad^{1,3}, son importantes para la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias por diferentes razones, entre las que se puede mencionar¹⁴:

- i. Pueden ser un indicador del desempeño "*in vivo*";
- ii. Son una herramienta auxiliar en el desarrollo farmacéutico.
- iii. Permiten la caracterización biofarmacéutica de fármacos de liberación controlada o modificada con respecto a la dosis, biodisponibilidad, interacción con alimentos, etc.
- iv. Para asegurar el control de calidad lote a lote durante el proceso de producción, así como en los estados subsecuentes, incluyendo su estabilidad durante el almacenamiento y transporte.
- v. Para evaluar el impacto en los cambios de composición de las formulaciones, sitio y volumen de producción post-aprobación del producto.

- vi. Permiten a las entidades regulatorias tomar la decisión de aprobar cambios menores en la formulación y procesos de fabricación.
- vii. Para comparar el perfil de disolución de productos genéricos.

Además de lo ya mencionado, el empleo del equipo de paletas ha sido empleado para reflejar las variaciones en las condiciones hidrodinámicas del tracto gastrointestinal superior²⁷.

3.1.4 Aparatos

La USP incluye 7 aparatos diferentes para llevar a cabo las pruebas de disolución:

- I. Canastilla
- II. Paleta
- III. Cilindro oscilante
- IV. Celda de flujo continuo
- V. Paleta sobre disco
- VI. Cilindro
- VII. Soporte de oscilación vertical

Los más utilizados en las pruebas de disolución son el de canastilla (Aparato I) y el de paletas (Aparato II). Se considera que ambos métodos son simples, robustos, bien estandarizados, y utilizados en todo el mundo y son lo suficientemente flexibles para permitir la disolución de una amplia variedad de medicamentos. Se recomienda el empleo de estos equipos a menos que se muestren insatisfactorios. Los otros equipos de la USP o métodos alternativos pueden utilizarse con criterios basados en la superioridad del equipo para un producto o forma farmacéutica en particular ¹⁵.

Aunque la disolución de fármacos por agitación ofrece algunas ventajas (sencillez, fiabilidad y fácilmente estandarizable), algunas farmacopeas como la USP, la EP y la BP establecen la posibilidad de utilizar otro tipo de dispositivos para esta

prueba. La EP señala que se puede utilizar el aparato IV para las pruebas de productos sólidos, mientras los dispositivos de paleta con disco de acero, celda de extracción y cilindro giratorio se han diseñado para probar los sistemas terapéuticos transdérmicos. Del mismo modo, la USP estipula el uso de los aparatos 3 y 4 para evaluar productos de administración sólida y de los aparatos 5, 6 y 7 para las pruebas de sistemas terapéuticos transdérmicos⁵⁴.

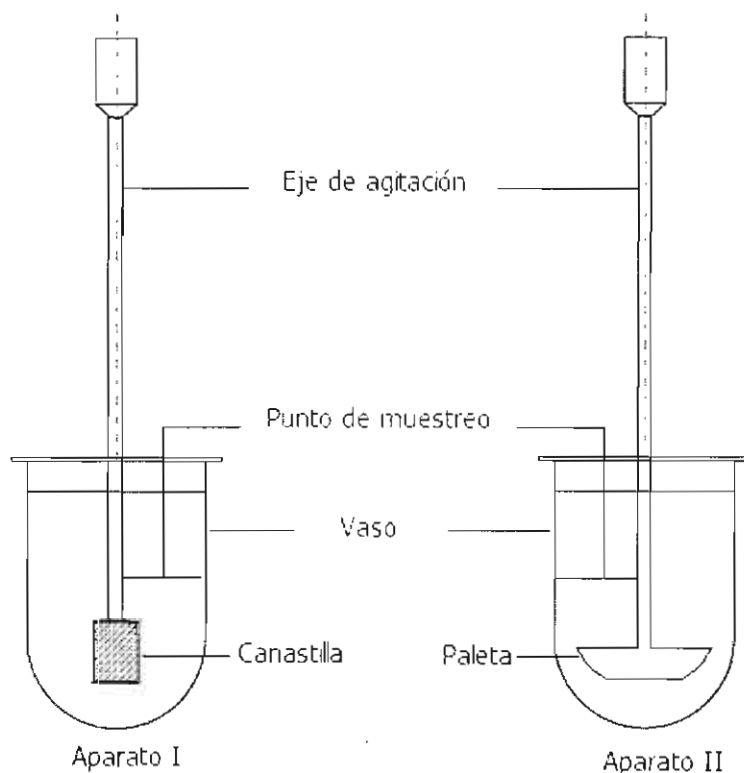


Figura 1: Representación esquemática de los aparatos I (canastilla) y II (paletas)
(Elaboración propia con base en la FEUM)

3.1.5 Condiciones de prueba de disolución aparente

La realización de las pruebas de disolución requiere considerar ciertos factores para establecer las condiciones de prueba, entre los cuales se incluyen: el equipo, el volumen y medio de disolución, la velocidad de agitación, la temperatura, la duración de la prueba, las especificaciones y límites de aceptación, y el método analítico.

Las pruebas de disolución *in vitro* se puede realizar con dos variantes: con agitación y modo de flujo continuo. En el primer caso, la muestra se coloca en un volumen fijo de líquido que se agita mecánicamente. Las diferentes farmacopeas (FEUM, USP; BP; EP) han establecido los requisitos mínimos que deben cumplir los equipos para disolución de fármacos e incluyen las dimensiones de las paletas y cestillas rotatorias, las dimensiones y volumen específicos para los vasos de disolución.

Se recomienda mantener condiciones moderadas de agitación durante el desarrollo la disolución para permitir la diseminación máxima del principio activo y favorecer la manifestación de diferencias en disolución *in vitro* de productos genéricos. Al utilizar el equipo I la velocidad de agitación deberá estar entre 50 y 100 rpm; mientras que con el equipo II, deberá estar entre 50 y 75 rpm^{14, 15}. La FDA recomienda que la disolución se evalúe en condiciones fisiológicas, si es posible, ya que esto permite relacionar los resultados de disolución con el comportamiento del producto *in vivo*. El volumen de medio de disolución normalmente empleado es de 900 ml; sin embargo la USP permite que las pruebas se lleven a cabo en volúmenes de 2000 y 4000ml, con una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$. La eliminación de los gases disueltos en el medio de disolución se establece en las diferentes farmacopeas y debe llevarse a cabo a menos que se demuestre que la formulación no es sensible a la presencia de aire en el medio. El método seleccionado para la desgasificación requiere validación^{14, 15}.

El tiempo de disolución varía generalmente entre 30 y 60 minutos. Durante el desarrollo se deben tomar muestras cada 10 o 15 minutos hasta que más del 80% del fármaco este en solución. Pruebas con una duración menor de 30 minutos se deben justificar. Para productos de liberación inmediata que requieran más de 60 minutos para ser completamente disueltos, se debe considerar el uso de surfactantes en el medio de disolución. Durante el desarrollo, se construyen perfiles de disolución con múltiples tiempos de muestreo. Se deben seleccionar suficientes tiempos de muestreo para caracterizar adecuadamente la curva

ascendente y la meseta de la curva de disolución. Para productos de liberación prolongada se deben tomar muestras cada 2 horas hasta que por lo menos el 80% del fármaco este en solución ^{14, 15}.

3.1.6 Medio de disolución

Las condiciones de prueba deberán basarse en las características físico-químicas del producto farmacéutico y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral²⁶. Las pruebas se realizan frecuentemente utilizando soluciones acuosas con un rango de pH entre 1.2-7.4 (ácido clorhídrico 0.1 N y soluciones amortiguadoras). Un pH más elevado debe ser justificado según sea el caso y, en general, no debe exceder un valor de 8.0.

El uso de agua como medio de ensayo no se recomienda porque el pH y tensión superficial, dependen de la fuente de agua y pueden variar en el curso de la prueba debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos o como resultado de la absorción de CO₂ del aire ^{14, 15}.

Para fármacos poco solubles y en casos especiales, se admite que el medio de disolución pueda contener enzimas, sales o tensoactivos. En caso de emplear surfactantes, se deben probar varias concentraciones y seleccionar la concentración mínima. El uso de enzimas en los fluidos simulados gástrico e intestinal dependerá del producto y se debe justificar. El uso de aditivos en el medio de disolución tiene que justificarse, mientras que la adición de disolventes orgánicos debe evitarse¹⁵. Aún cuando la BF considera el uso de disolventes orgánicos o tensoactivos, también señala la validez limitada de dichos procedimientos, especialmente en pruebas de biodisponibilidad de fármacos. Además, las mezclas de agua con disolventes orgánicos pueden influir en las características de desintegración inicial de tabletas ²⁸.

Algunas farmacopeas han considerado el problema de flotación que presentan muestras menos densas que el medio de disolución, para resolverlo la EP europea (2002), BP, (2002) y la USP recomiendan el uso de hundidores (sinkers).

3.1.7 Factores que influyen en el proceso de disolución

Son diversos los factores que afectan el proceso de disolución, los cuales están asociados tanto a la forma farmacéutica, al equipo, al procedimiento experimental y al medio de disolución empleado. Mediante análisis estadístico se ha demostrado que el montaje de la prueba de disolución es el factor que más contribuye a la variabilidad en los resultados, aún por encima de la variabilidad inherente a la forma farmacéutica, la asociada a los analistas y al procedimiento analítico²⁹.

Los vasos de vidrio con una curvatura en el fondo ligeramente más plana pueden causar un sesgo alto en los resultados de la disolución; los vasos con una curvatura más pronunciada generan un sesgo más bajo³⁰. Además en ensayos con tabletas tanto desintegrables como no desintegrables se ha observado que, la ubicación exacta de la tableta tiene un impacto significativo sobre el perfil de disolución. Tabletillas no centradas en el vaso producen tasas de disolución más altas que tabletas centradas³¹.

Los equipos de paletas son sensibles a diferentes variables tales como la vibración, fluctuaciones en la velocidad de agitación, forma, e imperfecciones en el recipiente¹⁸. Se ha observado que las condiciones hidrodinámicas afectan la velocidad de transferencia de masa, lo que limita la velocidad de los procesos subsecuentes en los procesos de disolución²⁶.

La hidrodinámica tiene gran impacto en la velocidad de liberación de fármacos poco solubles. El efecto de la hidrodinámica conduce a la formación de un cono en el fondo del recipiente que puede ser minimizado o eventualmente eliminado tan

sólo al incrementar la velocidad de agitación. Se ha observado en el equipo II que la región ubicada por debajo del eje se caracteriza por velocidades extremadamente bajas. Esta es la región más crítica del aparato ya que será en este lugar donde probablemente se deposite la forma farmacéutica. Las velocidades en esta región, aunque muy pequeñas, cambian significativamente a lo largo de la parte inferior del vaso. Consecuentemente el cono de masa desagregada en esta región atrapa al fármaco generando resultados bajos^{32, 33}.

Se ha observado que en el equipo II opera en un régimen donde el flujo es de tipo turbulento³⁴. Existe además un flujo secundario consistente en una recirculación en espiral en el plano vertical, por encima y debajo de la hélice. Resultados obtenidos de tabletas tanto desintegrantes, como no desintegrantes indican que la localización de la tableta produce resultados estadísticamente diferentes^{32,33}.

El análisis computacional de la dinámica de fluidos ha permitido establecer que pequeños cambios en la ubicación de la hélice, producen cambios en la velocidad de agitación. El sistema hidrodinámico depende fuertemente de pequeñas diferencias en las configuraciones y condiciones de funcionamiento de los equipos, que pueden afectar de forma significativa el flujo y, por lo tanto la transferencia de la masa de sólido a líquido y la velocidad de disolución³⁵. Una distribución desigual de las fuerzas hidrodinámicas es causa directa de variabilidad en las pruebas de disolución³⁶. Se ha observado además que paletas con un área superficial mayor generan un mayor porcentaje de fármaco disuelto, un coeficiente de disolución alto y un espesor de capa menor.

La Tabla 3.1 resume los factores que influyen en la disolución de fármacos a partir de formas farmacéuticas.

Tabla 3.1
Factores que afectan la disolución de fármacos a partir de formas farmacéuticas

Asociados a la forma farmacéutica	Asociados al equipo	Asociadas a la metodología analítica y técnica experimental	Asociados al medio de disolución
- Tamaño de partícula - Estado amorfo o cristalino - Polimorfismo - Grado de hidratación - Ácido, base o sal - Porosidad - Humectabilidad de la forma farmacéutica - Diluyentes - Aglutinantes - Desintegrantes - Lubricantes - Tamaño del gránulo y distribución - Maquinaria empleada para la compresión - Fuerza y velocidad de compresión	- Dimensiones del eje de agitación - Verticalidad, centrado y distancia del agitador al fondo del recipiente - Geometría del agitador - Excentricidad del agitador - Profundidad del agitador - Velocidad de rotación del eje - Bamboleo del eje vertical - Vibraciones ambientales e instrumentales - Dimensiones de la paleta o canastilla - Nivelado - Calibración, Mecánica o Química - Dimensiones del vaso - Forma y material de fabricación	- Velocidad de agitación ($\pm 4\%$) - Temperatura ($\pm 0.5^\circ \text{C}$) - Volumen del medio ($\pm 1\%$) - pH (± 0.05) - Muestreo - Tiempo de muestreo ($\pm 2\%$ min) - Preparación de la muestra - Uso de hundidores - Reemplazo del volumen muestreado - Temperatura del baño - Temperatura del recipiente - Forma y lugar de colocación de la muestra en el vaso - Condiciones hidrodinámicas - Linealidad, precisión y exactitud	- pH - Mezclado - Filtración y tipo de filtro empleado - Temperatura: $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$ - Desgasificación - Volumen - Adición de tensoactivos - Viscosidad - Gases disueltos

3.1.8 Calificación del equipo

Actualmente existe un debate referente a la reglamentación de la calibración de los equipos de disolución. La industria aceptó la recomendación de calibrar el equipo cada seis meses, y durante años, llevó a cabo tanto una calibración mecánica como una prueba química. Sin embargo, de forma reciente ha habido un empuje de la industria, organismos reguladores y otros grupos para eliminar la calibración de química. La calibración mecánica supondría la evaluación de varios puntos a través del instrumento de disolución con instrumentos apropiados de medición³⁷.

Basándose en la revisión de los requisitos establecidos en diferentes documentos la FIP recomienda que la calificación de los equipos para pruebas de disolución se realice siguiendo los requisitos de calibración establecidos por la FDA. Adicionalmente se pueden emplear las tabletas de referencia USP o estándares si se desea información adicional sobre el buen desempeño del equipo³⁸.

La USP establece que debe efectuarse un control periódico de los equipos de disolución, además de controles después de cada reparación o mantenimiento, mediante el empleo de estándares de tipo desintegrante y no desintegrante. En 2008 el ICH publicó el documento Q4B-anexo 7 ("Evaluation and recommendation of Pharmacopoeial dissolution test. General Chapter) que establece que se debe efectuar una calibración rigurosa del equipo de disolución³⁹. La calibración se puede efectuar de acuerdo a lo establecido en la norma ASTM E2503-07 (Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus)⁴⁰, o de acuerdo al documento DPA-LOP.002 de la FDA (Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus I and II) con la finalidad de garantizar la reproducibilidad de resultados.

El documento DPA-LOP.002 de la FDA es una guía para efectuar la calibración mecánica de los equipos de disolución y hace énfasis en aspectos que afectan los resultados, entre estos se encuentran los siguientes⁴¹:

- 1- Bamboleo: La especificación es ≤ 1.0 mm de desplazamiento
- 2- Verticalidad (de los ejes y del vaso). El eje debe estar a $\leq 0.5^\circ$ de la vertical, el vaso a $\leq 1.0^\circ$ de la vertical.
- 3- Centrado del vasos
- 4- Distancia del dispositivo al fondo del vaso. La especificación es $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$.
- 5- Velocidad angular. Los ejes deben girar sin problemas a $\pm 2 \text{ rpm}$ de el valor
- 6- Variables propias de cada prueba en particular o funcionales.

3.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS, por sus siglas en inglés) es una herramienta científica que permite clasificar fármacos, basado en su solubilidad y permeabilidad intestinal. Este sistema se puede utilizar como base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación *in vivo-in vitro* (IVIVC) exitosa¹ y junto con la disolución *in vitro* proporcionar un vínculo entre la calidad y la seguridad y eficacia clínica⁴².

De acuerdo con la BCS, los medicamentos se clasifican como sigue⁴³:

- Clase 1: Alta solubilidad - Alta permeabilidad
- Clase 2: Baja solubilidad - Alta permeabilidad
- Clase 3: Alta solubilidad - Baja permeabilidad
- Clase 4 Baja solubilidad - Baja permeabilidad

3.2.1 Solubilidad

Un principio activo es considerado altamente soluble cuando la dosis mayor es soluble en 250 mL o menos de un medio acuoso en el rango de pH de 1 a 7.5. El volumen estimado de 250 mL (cerca de 8 onzas) se deriva de los protocolos de estudios típicos de bioequivalencia que prescriben la administración de un medicamento a hombres voluntarios con un vaso de agua¹⁵.

3.2.2 Disolución

Un medicamento de liberación inmediata es considerado de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada del principio activo se disuelve dentro de los primeros 30 minutos, utilizando el Aparato I USP a 100 rpm o el Aparato II a 50 rpm en un volumen de 900 ml en cada uno de los siguientes medios: HCl 0.1N o fluido gástrico simulado USP sin enzimas; solución amortiguadora pH 4.5; y pH 6.8 o fluido intestinal simulado USP sin enzimas¹⁵.

3.2.3 Permeabilidad

La permeabilidad es una medida del grado de absorción (fracción de la dosis absorbida) de un medicamento en humanos. Influye directamente en la velocidad de transferencia de masa a través de una membrana intestinal humana. Alternativamente, se utilizan métodos *in vitro* como pueden ser los cultivos celulares⁴⁴ o métodos *in silico*.⁴⁵ Un medicamento se considera altamente permeable cuando el grado de absorción en humanos es del 90% o más de una dosis administrada basada en una determinación de balance de masas o en una dosis intravenosa de referencia¹⁵.

3.3 SUSPENSIONES

Una suspensión puede definirse como una dispersión de sólido en líquido, en la que el tamaño de partícula (o su valor medio) excede en general a las

dimensiones coloidales normalmente entre 1 y 50 μm . Lo anterior implica que, toda suspensión está formada por dos partes: una fase externa que se denomina fase dispersante o fase continua y por la fase interna, también llamada fase dispersa o discontinua. La fase externa es líquida o semisólida y la interna está constituida por las partículas insolubles en el medio utilizado.

Se consideran cuatro tipos de suspensiones farmacéuticas: de administración oral, de aplicación externa, oftálmicas e inyectables o parenterales. Como forma farmacéutica presentan ventajas que justifican su elección, una de ellas es la presencia de principios activos que son insolubles en agua o soluciones acuosas a la concentración necesaria, en otros casos el principio activo es soluble pero presenta características organolépticas desagradables, en estos casos es más razonable administrarlo en forma de suspensión^{9,46}. Además las suspensiones son útiles cuando se requiere administrar medicamentos por vía oral a pacientes geriátricos o pediátricos, en los que las fórmulas sólidas presentan dificultades de deglución⁴⁶. Por otro lado las suspensiones son recomendables cuando se incluyen principios activos que son químicamente inestables cuando están en forma soluble (fácilmente hidrolizables)⁴⁷.

Termodinámicamente son sistemas heterogéneos e inestables en los que las partículas suspendidas tienden a agregarse y sedimentar, produciéndose la separación de fases, visible por la aparición de un sedimento en el fondo de los envases. Este fenómeno no es deseable.

El tamaño de partícula de la fase dispersa es uno de los parámetros que determinan la estabilidad física de las suspensiones, ya que influye en la velocidad de sedimentación, la viscosidad y la capacidad de floculación del sistema, que a su vez se relacionan con el comportamiento de flujo, la sedimentación y la redispersabilidad⁴⁸.

Durante la elaboración de suspensiones farmacéuticas se deben considerar una serie de cualidades deseables:

- No deben contener ningún componente tóxico o peligroso.
- El material suspendido debe tener un tamaño de partícula tal que no sedimente rápidamente, en caso de hacerlo el sedimento no debe formar una pasta dura.
- Deben ser estables o fácilmente redispersables después de un período más o menos largo de almacenamiento.
- Deben ser químicamente estables, el principio activo no debe ser alterado por el medio dispersante, la luz, el transporte, etc.
- Deben presentar en algunos casos buen sabor, color e incluso olor agradable.
- El producto se debe verter o fluir fácilmente.
- Deben ser resistentes a la actividad microbiana durante su manipulación y almacenamiento.

3.3.1 Factores que afectan la estabilidad de las suspensiones

Los principales factores que influyen en la estabilidad son los siguientes:

- a. **Sedimentación:** fenómeno influenciado por factores como el tamaño y densidad de las partículas y densidad y viscosidad del vehículo. De acuerdo a la ley de Stokes, a mayor tamaño de partícula o mayor diferencia de densidad entre la partícula y el medio dispersante mayor, será la velocidad de sedimentación, mientras que a mayor viscosidad del medio menor velocidad de sedimentación.
- b. **Propiedades eléctricas:** Las partículas hidrófobas en suspensión pueden presentar carga en su superficie ya sea por absorción de especies iónicas presentes en el vehículo (ej. electrolitos) o por ionización de grupos en la superficie de las partículas. Así, se genera una doble capa formada por iones y contraiones. El potencial zeta gobierna la repulsión entre 2 partículas sólidas

de carga similar. De esta forma si se reduce el potencial zeta se disminuye el grado de repulsión entre las partículas formándose agregados llamados flóculos que precipitan rápidamente. En estos flóculos las partículas están unidas por enlaces débiles y retienen medio dispersante en su interior, esto facilita su redispersión con una leve agitación. La floculación controlada permite estabilizar suspensiones ya que evita la sedimentación, para ello se pueden utilizar electrolitos, polímeros o surfactantes con carga.

- c. Tamaño de partícula de la fase dispersa: es uno de los parámetros más importantes en la estabilidad de una suspensión, ya que influye directamente en la velocidad de sedimentación, además de influir en la viscosidad y la capacidad de floculación del sistema, que a su vez se relaciona con el comportamiento de flujo, la sedimentación y la redispersabilidad⁴⁸.

3.3.2 Disolución de fármacos en suspensión.

Las suspensiones corresponden a un estado posterior a la desintegración de las tabletas o cápsulas y por tanto comparten la disolución como paso limitante para la absorción y biodisponibilidad⁴⁹. Se ha reportado que las diferencias en la disolución de suspensiones *in vitro* se reflejan en su comportamiento *in vivo*⁵⁰.

Existe una relación importante entre la formulación de una suspensión y su disolución, en particular los agentes viscosantes y suspensores tienen gran influencia sobre la disolución⁵¹. Se ha observado que la adición de agentes viscosantes puede dar lugar a la formación de regiones microscópicas de alta viscosidad que rodean las partículas de fármacos en suspensión, esto produce una disminución en la velocidad de disolución del fármaco⁴⁹. El incremento en la viscosidad de la preparación evita la aglomeración de las partículas, al disminuir la frecuencia de las colisiones entre estas y ofrecer una fuerza opuesta a la fuerza gravitacional que causa la sedimentación del sólido.

La baja biodisponibilidad de las suspensiones, asociada a una baja disolución, se vincula en la mayoría de los casos con los agentes suspensores añadidos a las

formulaciones. Aunado a lo anterior, los métodos de preparación (floculación, defloculación), la presencia de aditivos y el tiempo de almacenamiento afectan la disolución de esta forma farmacéutica²⁹. Las pruebas de disolución a suspensiones permiten una adecuada selección de los agentes suspensorios a fin de garantizar uniformidad entre los lotes y una actividad farmacológica adecuada⁶.

El tamaño de partícula también influye directamente sobre la velocidad de disolución, la velocidad de disolución aumenta con una disminución en el tamaño de partícula⁴⁰. El tamaño de partícula de las suspensiones se ve influenciado por variaciones en el proceso de producción y parámetros tales como la concentración del fármaco, el tipo y la concentración de los estabilizadores, las condiciones de refrigeración y procedimiento de homogeneización. Las nanosuspensiones presentan una mejor disolución y por lo mismo mayor cantidad de fármaco absorbido⁵². La razón detrás del aumento en la velocidad de disolución es debido a que la micronización produce un aumento dramático en la superficie de las partículas del fármaco suspendido al pasar de micras a partículas nanométricas^{52,53}.

Por lo general se recomienda el método de paletas para evaluar la disolución de suspensiones. Para obtener resultados representativos, el estudio debe llevarse a cabo empleando un procedimiento estandarizado. Los parámetros del método como introducción de la muestra y velocidad de agitación se deben establecer con base en la viscosidad y composición de la matriz de la suspensión. La técnica de introducción de la muestra debe ser exacta, precisa y reproducible. La velocidad de agitación debe seleccionarse para facilitar la discriminación entre productos de diferentes lotes. Para suspensiones de baja viscosidad, la muestra puede ser colocada en cantidad exacta en la parte inferior del recipiente de disolución mediante el uso de una pipeta volumétrica. Se recomienda una velocidad de agitación lenta de 25rpm para las suspensiones menos viscosas. Para productos de viscosidad alta, la dosis deberá determinarse por peso con una transferencia cuantitativa de muestra al recipiente de disolución con el fin de

garantizar la exactitud del tamaño de muestra introducido. Las suspensiones de alta viscosidad pueden requerir una velocidad de agitación mayor (50 o 75 rpm) para evitar la formación de un montículo en la parte inferior del vaso. De forma ideal, la cantidad empleada de muestra debe equivaler a una dosis típica del producto. Sin embargo se recomiendan pruebas con cantidades parciales del producto (del 10 % al 20 % de la dosis habitual) de producto para obtener condiciones sink o condiciones de no saturación del medio, en lugar de utilizar agentes tensoactivos

La disolución se ha utilizado para evaluar la estabilidad de suspensiones reconstituidas y almacenadas a diferentes temperaturas, incluida la refrigeración a lo largo de sus períodos de caducidad ². Se ha observado que la descomposición hidrolítica de la muestra y las temperaturas más altas durante períodos prolongados de almacenamiento pueden producir cambios en la concentración del principio activo ⁷.

Shah, *et al*⁵⁴ llevaron a cabo un estudio de disolución de suspensiones de nitrofurantoina preparadas en agua y en soluciones de metilcelulosa a tres diferentes viscosidades, empleando la técnica de diálisis. Los resultados mostraron que la velocidad de disolución fue menor en las muestras conteniendo metilcelulosa y que la velocidad de diálisis está en función de la concentración del fármaco disuelto, del coeficiente de difusión y de la superficie de la membrana de diálisis.

Barzegar y Richards⁵⁵ encontraron que la disolución se ve afectada por los agentes viscosantes agregados en la formulación, así mismo indican que las suspensiones son menos cohesivas que las cápsulas y las tabletas, por ello la adición de un gran volumen de medio de disolución a una suspensión conduce a una velocidad de disolución rápida de sus constituyentes.

Bates, *et al*⁵⁶ evaluaron la disolución de cápsulas, tabletas y suspensiones conteniendo nitrofurantoina y encontraron que la disolución de las cápsulas y suspensión es mayor que la de las tabletas, y que la velocidad de disolución es dependiente del pH. Además reportan que existe una correlación entre velocidad de disolución y los efectos secundarios a pH gástrico.

Ezzedeen, *et al*⁵⁷ estudiaron las características de disolución *in vitro* y de absorción *in vivo* de suspensiones de trimetropin y sulfametoxazol utilizando el método de paletas a pH 2 y 7.4, observando que ambos fármacos siguieron una cinética de disolución de primer orden.

Sjöqvist, *et al*⁵⁸ evaluaron la disolución *in vitro* de suspensiones de remoxiprida, empleando el método de paletas en 500ml de medio de disolución a un pH de 1.2 y agua, empleando como referencia cápsulas, observando una velocidad de disolución mayor para las cápsulas.

Mathur, *et al*⁵⁹ evaluaron la correlación *in vivo in vitro* de suspensiones de trisulfapirimidina, empleando como medio de disolución 900 mL de HCL $2 \times 10^{-4}N$ a 25 rpm y 37° C. Observaron que existe una buena correlación en los resultados obtenidos al utilizar un método espectrofotométrico para analizar las muestras en lugar de uno cromatográfico.

Shah, *et al*⁶⁰ diseñaron un sistema para evaluar la disolución de suspensiones, constituido por una canastilla fija, un filtro rotatorio de flujo continuo, un agitador magnético externo y un contenedor cerrado para el medio. El filtro rotatorio proporcionaba diferentes velocidades de agitación y filtraba la muestra a analizar, la cual se extraía por un tubo colocado en el filtro.

En la actualidad en la USP solo se incluye la prueba de disolución para los siguientes productos en suspensión oral: Cefuroxima, fenitoína, ibuprofeno, indometacina, acetato de megestrol y meloxicam.

3.4 NAPROXENO SÓDICO

El naproxeno sódico (figura 2) es un derivado del ácido propiónico, es un antiinflamatorio no esterooidal con actividad analgésica y antipirética. El fármaco está estructural y farmacológicamente relacionado con el fenoprofeno e ibuprofeno. Es un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), analgésico y antipirético empleado para el tratamiento de enfermedades reumáticas y procesos dolorosos inflamatorios agudos. Actúa por inhibición central y periférica de la enzima ciclooxigenasa, interrumpiendo de esta manera la síntesis de prostaglandinas, importantes mediadores del dolor, fiebre e inflamación^{18,19}. Presenta alta permeabilidad (absorbabilidad) a través de membranas biológicas, por lo que podría ser exentado de un estudio *in vivo*, en el caso de contar con una prueba idónea de disolución *in vitro*^{61,70}.

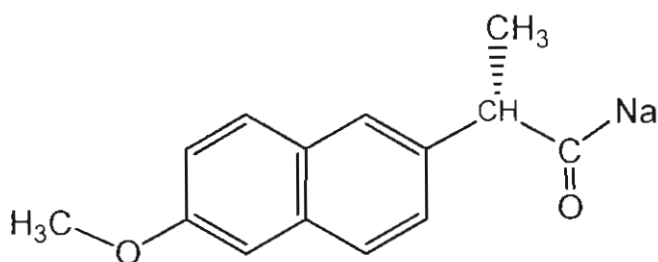


Figura 2: Estructura química del naproxeno sódico

Puesto que el naproxeno es un ácido débil, en su forma ácida tiene una baja solubilidad en agua y una velocidad de absorción relativamente lenta. De tal forma que a pH 1,2 solo se tiene el 0,13 % dissociado mientras que a pH 7,4, se tiene el 99.95 %⁶¹. Al utilizar sal sódica, la velocidad de absorción es mayor, debido a su mayor solubilidad en agua, lo cual da lugar a un rápido efecto analgésico y antipirético.

LD₅₀ Ratones⁷⁰: 425 mg/Kg vía intravenosa
 1235 mg/Kg vía oral

LD₅₀ Rat⁷⁰: 5755 mg/Kg vía intravenosa
534 mg/Kg vía oral

3.4.1 Farmacocinética:

La concentración plasmática máxima (55 µg/mL) se alcanza en un período de 2 a 4 horas y los niveles estacionarios se alcanzan después de 4 a 5 dosis a intervalos de 12 horas. Más del 99% se une a albúmina sérica. El tiempo de vida media en plasma reporta rangos entre 10 y 20 horas y aproximadamente el 95% de la dosis es excretada en orina, principalmente como naproxeno y su metabolito inactivo 6-desmetil-naproxeno⁷⁰.

El volumen aparente de distribución promedio es de 8.3 L en adultos sanos y cercano a 11.9 L en pacientes con falla renal severa (creatinina sérica 5.4 a 12.5 mg/dL)^{62,70}.

Después de llegar al estómago el naproxeno sódico se disuelve en el fluido gástrico y cerca del 30% de la dosis es metabolizada en el hígado a 6-desmetil-naproxeno, el cual es inactivo. El 10% del fármaco es excretado en orina como naproxeno inalterado y 6-desmetil-naproxeno y su glucorónido y el 82% como otros conjugados. En pacientes con falla renal severa el aclaramiento total del cuerpo puede incrementarse debido a la disminución en la unión del fármaco a las proteínas séricas. Pequeñas cantidades del fármaco (menos al 5%) son excretadas en heces^{61,70}.

3.4.2 Reacciones secundarias y efectos adversos

Se han observado diferentes reacciones secundarias posteriores a la administración del naproxeno sódico, entre las más comúnmente se encuentran: malestar abdominal, dolor epigástrico, cefalea, náuseas, edema periférico, y vértigo⁷⁰.

Entre los efectos adversos asociados a la administración del naproxeno se ha observado la erupción pustular⁶². Además disminuye la agregación plaquetaria, con ello se prolonga el tiempo de sangrado⁶³. Los siguientes eventos adversos son raros, pero han sido reportados, alopecia, reacciones anafilácticas, angioedema, anemia hemolítica y aplásica, disfunción cognoscitiva, colitis, neumonitis eosinofílica, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, hepatitis fatal, sangrado y/o perforación gastrointestinal, granulocitopenia, hipoacusia, hematuria, insomnio, meningitis aséptica, ictericia, nefropatía, úlcera gastrointestinal no péptica, úlcera péptica, reacciones de fotosensibilidad, rash cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson, trastornos visuales, vómitos y convulsiones^{64,65,66,70}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A la fecha, no existe en la FEUM una metodología específica para el estudio de disolución de suspensiones, aun cuando es un parámetro importante como lo es para las formas farmacéuticas sólidas. Carecer de una prueba de disolución impide hacer comparación entre productos de diferentes fabricantes e incluso de diferentes lotes. Aunado a lo anterior no puede determinarse la intercambiabilidad de los productos.

HIPÓTESIS

El estudio de las variables críticas de tamaño de partícula y viscosidad en la forma farmacéutica de suspensión conteniendo naproxeno sódico, así como de las condiciones de ensayo para la prueba de disolución de dicho producto, permitirán modelar matemáticamente la cinética de disolución de este principio activo y desarrollar una metodología confiable y consistente, que sirva como herramienta previa a estudios biofarmacéuticos de biodisponibilidad.

OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL.

Desarrollar una metodología *in vitro* para evaluar la disolución de naproxeno sódico en suspensiones orales

6.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Desarrollar y validar un método analítico para la cuantificación de naproxeno sódico a diferentes valores de pH.
2. Determinar la calidad de los productos en estudio según la monografía FEUM.
3. Aplicar las pruebas para caracterizar las propiedades reológicas de los productos a ensayar (distribución de tamaño de partícula, viscosidad).
4. Determinar el medio de disolución y velocidad de agitación en el Aparato II (FEUM), más idóneas para obtener los datos que permitan modelar la cinética de disolución del naproxeno sódico a partir de suspensiones orales.

5. Comparar los perfiles de disolución de suspensiones comerciales de NPS del mercado nacional mediante el factor de similitud f_2 .
6. Evaluar la cinética de disolución del naproxeno sódico a partir de suspensiones orales.
7. Generar información útil previa a estudios de Biodisponibilidad de naproxeno sódico en suspensión.

MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 *MATERIALES:*

7.1.1 Instrumentos y equipo de laboratorio

a. Instrumentos

Espectrofotómetro Thermo Scientific Evolution 60s

Balanza analítica Startorius

Disolutor Pharma Alliance Group TDT-08L

Potenciómetro Thermo Orion 410 APlus

Termómetro de líquido en vidrio (-20- 110° C) calibrado

Viscosímetro BROOKFIELD, modelo DV-II + PRO, husillo No. 2

Equipo Zeta sizer Nanoseries Z5-zen 3600

b. Equipo

Vortex Genie 2 Scientific Industries

Sonicador Transsonic 700/H
Matraces volumétricos de 10, 25, 50, 100, 500, 1000 mL
Vasos de Precipitados de 250mL
Espátula
Nave para pesar
Jeringas de plástico de 10mL
Filtros de teflón Varian 17-4010, 35 μ
Pipetas automáticas de 1000 y 5000 mL
Puntas para pipetas automáticas de 1000 y 5000 mL
Cánulas Popper Pipetting 15G x 4"

7.1.2 Reactivos

Naproxeno sódico, lote 08-409, donado por Fundación Liomont
Fosfato monobásico de potasio grado reactivo analítico, cristal J.T. Baker
Fosfato dibásico de potasio grado reactivo analítico, cristal J.T. Baker
Ácido fosfórico grado reactivo
Acetato de sodio trihidratado, cristal. J.T. Baker
Hidróxido de sodio, perlas. J.T. Baker

7.1.3 Medicamentos Estudiados

Para llevar a cabo el presente estudio, se seleccionaron 3 marcas de suspensiones comerciales que contenían naproxeno sódico (Flanax, Tandax, Flaxendol), las cuales se comercializan como polvos para preparar suspensiones. Con el producto Flanax elaborado por Sintex-Bayer como el producto innovador de acuerdo a lo establecido por la COFEPRIS⁶⁷.

Las suspensiones se prepararon siguiendo las instrucciones marcadas en los marbetes, utilizando para ello agua destilada hervida y enfriada a temperatura ambiente. Una vez preparados los productos, la concentración teórica fue de 25

mg de naproxeno sódico por mililitro. Los productos se mantuvieron en refrigeración hasta el momento en que se llevaron a cabo las evaluaciones.

7.2 Caracterización de los productos

7.2.1 Densidad relativa (FEUM MGA 0891)

Se ensambló y peso vacío el picnómetro y seco en la balanza analítica, registrándose el peso en gramos, hasta la cuarta cifra decimal. Se retiró la tapa del tubo capilar y el tapón esmerilado con el termómetro, se llenó el picnómetro con la suspensión. Se colocó el tapón esmerilado con el termómetro adaptado cuidadosamente y se dejó que el exceso de suspensión saliera por el tubo capilar. Se verificó que no hubiera burbujas en el interior del cuerpo del picnómetro y del capilar. En el momento que las muestras alcanzaron una temperatura de 20° C se ajustó el volumen del tubo capilar, de tal manera que el menisco del líquido quedara tangente al aforo. Se seco el exterior y boca del capilar y se colocó la tapa, ajustándola de forma correcta. Se peso y registro el peso en gramos (hasta la cuarta cifra decimal) y se calculó el peso de la suspensión contenida en el picnómetro. La densidad de la suspensión se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$DR = \frac{D}{C}$$

Donde:

DR= densidad relativa de la muestra

D= peso de la muestra en gramos

C= peso del agua en gramos, medidas a 20° C

7.2.2 Ensayo de identidad (FEUM MGA 0361)

Se empleó un método espectrofotométrico en virtud de que el naproxeno sódico presenta en su estructura molecular grupos cromóforos compatibles (naftilo y carbonilo), los cuales permiten obtener una adecuada absorción en la región UV

(160 a 380 nm). Se realizó un barrido de 200 a 400 nm a una solución de naproxeno sódico de 60mg/mL en solución de hidróxido de sodio 0.1 N, y soluciones de cada uno de los productos con una concentración equivalente a 60µg/mL de naproxeno sódico. Se utilizaron celdas de un centímetro y solución de hidróxido de sodio 1 N como blanco de ajuste.

Criterio de aceptación: El espectro de absorción en la región ultravioleta, obtenido para cada una de las soluciones muestra debió corresponder con el de la solución de referencia.

7.2.3 Valoración

Solución de referencia: Se pesó el equivalente a 0.010 g de estándar de naproxeno sódico, se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, llevándolo al aforo con solución de NaOH 0.1 N, la concentración de esta solución fue de 1000µg/mL. Se tomo una alícuota de 0.5 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, se llevó al aforo con solución de hidróxido de sodio 1 N. Esta solución contenía 50 mg/mL de hidróxido de sodio.

Valoración del contenido químico: En un vaso de precipitados de 100 mL limpio y seco, se peso el polvo contenido en los frascos. De acuerdo a la información contenida en el marbete el polvo contiene una cantidad de naproxeno equivalente a 2.5 gramos. A partir del valor en gramos del polvo contenido en los frascos se determinó la masa en gramos de polvo en la cual se tiene el equivalente a 0.01gr de naproxeno sódico de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{masa de polvo que contiene 0.01g de naproxeno sódico} = * \text{Peso del polvo (gr)} * \frac{0.01\text{g}}{2.5\text{g}}$$

Se peso el una porción de polvo equivalente a 10 mg de naproxeno sódico y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL. Se agregó 5mL de solución de hidróxido de sodio 1 N, se agitó, se llevó al aforo con la misma solución y se filtró.

Se tomo una alícuota de 0.5mL del filtrado, se llevó al aforo con solución de hidróxido de sodio 1 N y se mezcló. Se determinó la absorbancia de la solución de referencia y de la solución muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 332 nm, utilizando celda de 1 cm y solución de NaOH como blanco de ajuste.

Se determinó la cantidad de fármaco de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$mg = \frac{A_M}{A_{REF}} \left(\frac{\text{Peso}_{REF} * \text{Alicuota}_{REF}}{\text{Aforo}_{REF}} \right) * \left(\frac{\text{Aforo}_M * \text{Aforo}_M}{\text{Peso}_M * \text{Alicuota}_M} \right) * \text{Peso del polvo}$$

Donde, Am y Aref son las absorbancias obtenidas con la solución de la muestra y la solución de referencia respectivamente.

Criterio de aceptación: No se tiene ya que la FEUM no establece monografía para suspensiones de naproxeno sódico.

7.2.4 Viscosidad (FEUM MGA 0951)

Se midió la viscosidad aparente de las suspensiones recién elaboradas, mediante la utilización de un viscosímetro Brookfield, modelo DV-II + PRO, husillo No. 2, a 100 rpm y $15.5 \pm 0.5^\circ \text{C}$.

7.2.5 Potencial zeta

La determinación del potencial Z se llevó a cabo empleando para ello un aparato Zetasizer ZEN 3600 (Malvern Instruments Ltd.), que analiza cada muestra por triplicado. Las muestras se colocaron en celdas de capilar doblado desechables, utilizando como dispersante agua destilada, hervida y enfriada a temperatura ambiente. El procesamiento de los datos se llevó a cabo utilizando el software Dispersion Technology Software 4.20 (Malvern Instruments Ltd.)

7.2.6 Tamaño de partícula

La determinación de la distribución de tamaño de partícula se llevó a cabo en un equipo Zetasizer Nano Series de Malvern Instruments, modelo Nano Sizer, por difracción de luz. La determinación del tamaño de partícula se realizó de acuerdo a los procedimientos operativos del fabricante⁶⁸.

7.3 ESTUDIOS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN

7.3.1 Preparación de soluciones estándar

Se pesó el equivalente a 0.010 g de estándar de naproxeno sódico, se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, llevándolo al aforo con el medio de disolución seleccionado, la concentración de esta solución fue de 1000 µg/mL.

Con la finalidad evitar la precipitación del principio activo en el medio de acetatos, las soluciones de referencia se prepararon disolviendo primeramente el principio activo en metanol, llevándose al aforo con el medio de disolución. En ninguno de los casos la proporción de metanol fue superior al 5%.

7.3.2 Validación del sistema

Linealidad: A partir de la solución de referencia de naproxeno sódico (1000 µg/mL), se prepararon 2 curvas de manera independiente en el intervalo de 10 a 80 µg/mL de, como se indica en la tabla 7.1. La absorbancia de las soluciones se determinó a una longitud de onda de 332 nm, utilizando como blanco las soluciones amortiguadoras de fosfatos pH 7.4 y 6.8 y de acetatos pH 4.5 empleadas para realizar las soluciones.

Precisión: Para evaluar la precisión se calculó el factor de respuesta dividiendo la respuesta obtenida para cada uno de los puntos de la curva (absorbancia) entre su concentración correspondiente. A partir de estos resultados, se calculó el coeficiente de variación para cada uno de los puntos del sistema.

Tabla 7.1. Curva de Calibración de naproxeno sódico

Concentración inicial	Alicuota de la solución de referencia (μL)	Aforo (mL)	Concentración final ($\mu\text{g/mL}$)
1000 $\mu\text{g/mL}$	800	10	80
1000 $\mu\text{g/mL}$	600	10	60
1000 $\mu\text{g/mL}$	500	10	50
80 $\mu\text{g/mL}$	5000	10	40
40 $\mu\text{g/mL}$	5000	10	20
20 $\mu\text{g/mL}$	5000	10	10

Influencia del filtro: A partir de la solución de referencia de 1000 $\mu\text{g/mL}$, se prepararon dos soluciones a concentraciones de 20 y 100 $\mu\text{g/mL}$. De cada solución se tomaron 5 ml y se reservaron en un tubo de ensaye, identificándolas como no filtradas. De la solución restante se tomó una muestra utilizando una jeringa de 10ml provista un muestreador y un filtro de teflón de 35 μm , la muestra se colocó en otro tubo de ensaye. Este procedimiento se repitió 5 veces utilizando el mismo muestreador y filtro de teflón. Se leyó la absorbancia de cada una de las muestras en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 332 nm, utilizando como blanco solución la amortiguadora empleada para hacer la disolución del principio activo.

7.3.3 Validación del método para cuantificar naproxeno sódico en los diferentes medios

Linealidad: Para cada producto se pesó en un matraz volumétrico de 25 mL el equivalente a 1 mL de suspensión y se llevó al aforo para obtener una solución de concentración aproximada de 1000 $\mu\text{g/mL}$; esta última se filtró y a partir de ella se prepararon 3 curvas, cada una con 6 puntos en el intervalo de concentración de 10 a 80 $\mu\text{g/mL}$. Se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 332 nm, utilizando como blanco el medio de disolución empleado. Para cada curva se construyó una gráfica de absorbancia vs concentración. Se calculó el coeficiente

de correlación (r), la pendiente (m), el intercepto (b) y el error relativo debido a la regresión. Se consideró lineal al método cuando el coeficiente de correlación fue mayor o igual a 0.99 y un error relativo no mayor al 3%.

Precisión: La precisión del método se determinó como reproducibilidad y repetibilidad:

- **Repetibilidad:** a partir de las 3 curvas construidas para determinar la linealidad del método, se determinó la media ($\bar{x}$), desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV%) para cada una de las concentraciones de la curva. El valor del coeficiente de variación no debió ser mayor al 3%.
- **Reproducibilidad:** Se prepararon por triplicado curvas de los productos en cada uno de los medios de disolución en el intervalo de concentración de 10 a 80 $\mu\text{g/mL}$ en dos días diferentes, y se calculó la media ($\bar{x}$), desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV%) El método se consideró como reproducible cuando el coeficiente de variación fue menor al 3%.

Especificidad: Se prepararon soluciones de cada uno de los productos a una concentración equivalente a 1000 $\mu\text{g/mL}$. Las soluciones se colocaron en vasos de precipitados de 50 ml y, con una jeringa de 10ml adaptada con un muestreador y un filtro de teflón, se tomó una muestra filtrada de aproximadamente 10ml, desechándose la primera porción filtrada. El resto de la solución se filtró y colocó en un tubo de ensayo limpio y seco. De la solución filtrada se tomó una alícuota de 5ml que se llevó a un aforo de 50 ml con solución amortiguadora, para obtener una concentración final de aproximadamente 100 $\mu\text{g/mL}$.

Con las soluciones anteriores y con la solución estándar de Naproxeno sódico de 100 $\mu\text{g/mL}$ se realizaron barridos en el espectrofotómetro de 300 a 350nm utilizando como blanco la solución amortiguadora empleada para realizar la

disolución. Se obtuvieron las longitudes de onda a las cuales se observan los máximos y mínimos de absorbancia para cada solución. A partir de los valores obtenidos se obtuvo la relación:

$$\lambda_{A \text{ max Std}} / \lambda_{A \text{ max Prueba}}$$

La diferencia entre las λ no debió ser mayor al 4%.

Exactitud: Considerada como la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor Nominal. Se evaluó por medio del cálculo de la desviación estándar absoluta (DEA%) a partir de los datos obtenidos de 3 curvas de calibración.

$$DEA = \frac{\text{Concentrac ión nominal} - \text{Concentrac ión experiment al}}{\text{Concentrac ión nominal}} * 100$$

El promedio de los datos de linealidad expresados en concentración (DEA) debió ser menor al 3% para considerar como exacto el método analítico.

7.3.4 Influencia del medio y velocidad de agitación en la disolución

Para determinar las condiciones de prueba se evaluó la influencia del medio y la velocidad de agitación en la disolución del naproxeno sódico a partir de suspensiones. Se realizó la prueba con seis unidades de dosificación, considerando un frasco de suspensión como unidad independiente.

Para evaluar el efecto de la fuerza iónica sobre la disolución se utilizó solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 0.1, 0.05 y 0.01 M como medio de disolución para evaluar y una velocidad de agitación de 100 rpm. Así mismo se llevo a cabo la prueba a 25 y 100 rpm utilizando como medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos 0.1M, pH 7.4.

La tabla 7.2 muestra las condiciones bajo las cuales se llevó a cabo el estudio

Tabla 7.2. Condiciones experimentales

Aparato de disolución	II (paletas)
Temperatura del medio	37.5 ± 0.5° C
Volumen del medio	900 mL
Velocidad de agitación	25 rpm
Tiempos de muestreo	10, 15, 20, 30, 45 y 60 min
Volumen de muestra tomada	5 mL

7.3.5 Evaluación de la disolución

Para el estudio, se efectuó la siguiente secuencia de actividades:

- Se determinó la densidad del medio de disolución, para ello se peso un matraz volumétrico de 1000 mL, limpio y seco, seguido a esto, se peso el matraz dos veces más, la primera con agua destilada a 20° C, la segunda con el medio de disolución a 20° C. En ambos casos se lleno el matraz hasta la marca de aforo. La densidad del medio se determinó de la siguiente manera:

$$\text{Densidad del medio} = \frac{\text{Peso del matraz con medio de disolución (g)} - \text{Peso del matraz vacío (g)}}{\text{Peso del matraz con agua (g)} - \text{Peso del matraz vacío (g)}}$$

- Se colocó el equivalente a 900 ml de medio de disolución previamente desgasificado en cada uno de los vasos del disolutor, el volumen se midió utilizando para ello la densidad previamente determinada, cada vaso se colocó en el disolutor, ajustando la temperatura del mismo a 37.5° C. Se inició la rotación de las paletas verificándose que la temperatura en los 6 vasos fuera constante.
- Se pesaron jeringas de 10 ml vacías y ensambladas con una cánula para muestreo en la balanza analítica. Para tomar la suspensión del frasco, este

se agitó durante 15 segundos con la intención de lograr una buena homogenización del contenido, seguido de esto y con la ayuda de la jeringa se tomaron 5 mL de muestra y nuevamente se peso la jeringa.

- d. Con la ayuda de la cánula, se depositó de forma secuencial, con espacio de 60 s, el contenido de cada jeringa en cada uno de los vasos del disolutor sin provocar burbujas. La muestra se dejó fluir por la pared del vaso (figura 3).

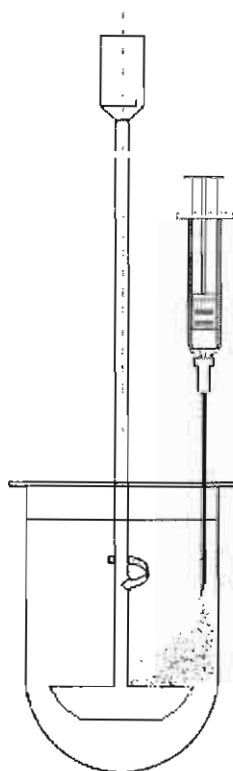


Figura 3: Colocación de la muestra en el vaso del disolutor

- e. Se tomaron alícuotas de 5 mL a los 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min, utilizando para ello una jeringa adaptada con un muestreador y un filtro de teflón.
- f. Se diluyó cada muestra al 50% para asegurar que la absorbancia medida cayera en el rango de la curva patrón.

Los miligramos de principio activo disueltos en el volumen de muestra al i-ésimo tiempo de muestreo (E_i) se calcularon con la siguiente fórmula:

$$E_i = (X_i)(fD)(V)$$

Donde:

E_i = miligramos del principio activo disueltos i-ésimo en el volumen de muestra al tiempo de muestreo $X_i = \frac{Y_i - A}{B}$

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

fD = factor de dilución

V = volumen de la muestra

Y_i = absorbancia del principio activo en la muestra tomada al i-ésimo tiempo

A = ordenada al origen de la curva de calibración

B = pendiente de la curva de calibración

El cálculo de los miligramos de principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo se determinó con la siguiente fórmula:

$$D_i = (X_i)(fD)(V_i) + \sum_{t=0}^{N-1} E_t$$

donde

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

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

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

fD = 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 (900 mL)

N = número de extracciones

v = volumen de la muestra

7.3.6 Perfiles de disolución de suspensiones comerciales

Para establecer los perfiles de disolución se calculó el porcentaje disuelto con respecto a la dosis nominal del fármaco. Se reportaron los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación.

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998, cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 min, no es necesario caracterizar la curva ascendente. Para comparar los perfiles de disolución aplicando el factor de similitud (f_2), se debió cumplir con la condición de que el coeficiente de variación obtenido en los tiempos de muestreo fuera menor o igual al 20% para el primer tiempo y menor o igual para los tiempos subsecuentes. El procedimiento para determinar el factor de similitud se describe a continuación:

- I. Se determinaron los perfiles de disolución de dos productos (6 unidades de cada uno y del producto de referencia).
- II. Se utilizaron los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, para calcular el factor de similitud (f_2) utilizando las siguientes ecuaciones:

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} * \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \right\} * 100$$

Donde:

n = numero de tiempos de muestreo

Σt = suma de todos los puntos

R_t = disolución promedio de la referencia a cada tiempo de muestreo t

T_t = disolución promedio del producto de prueba a cada tiempo de muestreo t

Se consideró como curvas similares a aquellas en las que el valor de f_2 se encontró entre 50 y 100.

7.3.7 Determinación de la cinética de disolución

Para efectuar la selección del mejor modelo cinético se siguieron los siguientes pasos:

- Se ajustaron los datos a los modelos de primer orden y Weibull empleando para ello el programa Statgraphics Se determinó la pendiente, intercepto y coeficiente de correlación

- Se calculó el valor al cuadrado de los valores residuales obtenidos al realizar la regresión.
- Utilizando el criterio de información de Akaike y la F de Snedecor, se eligió el mejor modelo

a. Criterio de información de Akaike

El denominado criterio de información de Akaike (AIC) se calculó a partir de la suma de cuadrados mediante la siguiente expresión.

$$AIC = n \cdot \ln SSR + 2 \cdot p$$

Donde:

SSR= suma de cuadrados residual

n= número de puntos experimentales utilizados y p el número de parámetros del modelo.

b. F de Snedecor

Para establecer si la mejora producida por el modelo mas complejo es estadísticamente significativa se calculó el estadístico F mediante la siguiente ecuación:

$$F_{\text{CALC}} = \frac{(SC_s - SC_c) / (v_s - v_c)}{SC_c / v_c}$$

Donde:

SCs= sumas de cuadrados residuales del modelo sencillo

SCc= sumas de cuadrados residuales del modelo complejo

vs= grados de libertad del ajuste sencillo

vc= grados de libertad del modelo mas complejo.

El valor de F calculado se contrastó con el correspondiente valor tabulado para el valor de probabilidad escogido (0.05) y los grados de libertad del numerador y del denominador. Se consideró que la mejora en la suma de cuadrados no presenta significación estadística cuando la F calculada fue menor que la F tabulada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Solubilidad del naproxeno sódico en diferentes medios

El naproxeno un ácido débil ($pK_a = 4.2$), cuya fracción disociada a los diferentes pH se puede calcular mediante la ecuación de Henderson-Hasselbach.

%Disoc	%	pH				
		1.2	3.2	4.5	6.8	7.4
$\%Disoc = \frac{100}{1+10^{(pK_a-pH)}}$	disociado	0.10	9.09	66.61	99.75	99.94

Lo anterior explica la solubilidad pH dependiente de la sal sódica del naproxeno, la cual aumenta en soluciones cuyo pH se encuentre por arriba del valor de su pK_a . A pH por debajo del pK_a el principio activo se precipita volviendo turbias las soluciones. Este comportamiento del principio activo se observó en la solución de fluido gástrico simulado pH 1.2 y solución amortiguadora a pH de 3.2 y 4.5 (tabla 8.1, figura 4). Lo anterior coincide con lo que ha sido reportado en la literatura científica acerca de la solubilidad del naproxeno y del naproxeno sódico^{44,69}.

**Tabla 8.1. Influencia del pH sobre la solubilidad del naproxeno sódico en soluciones
conteniendo 50 µg/ml del principio activo**

pH	Abs	µg/mL	%fracción disuelta
1.2	0.014	2.03	4.05
3.2	0.033	4.44	8.88
4.5	0.125	16.35	32.69
6.8	0.370	47.89	95.77
7.4	0.378	48.85	97.70

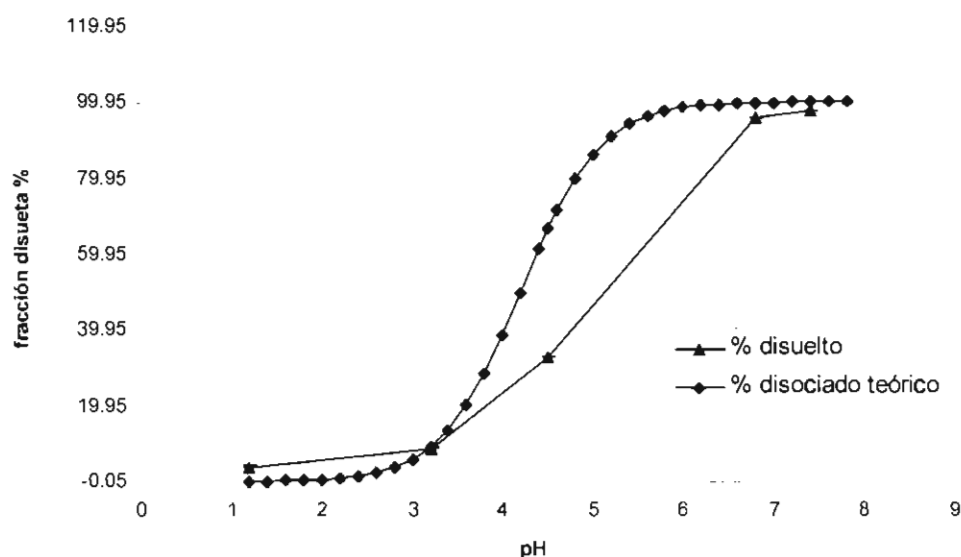


Figura 4: Grafica del por ciento disuelto y disociado en función del pH del medio

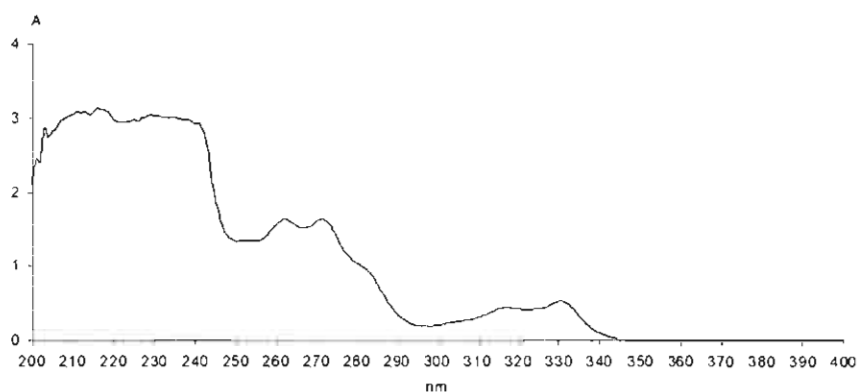
8.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Durante la preparación de las suspensiones de los productos cuya presentación comercial es en polvo se observó que los frascos presentan una marca que indica el nivel hasta el cual debe agregarse agua, sin embargo la opacidad de los mismos aunada a la formación de espuma durante la agitación impidieron visualizar de forma correcta el nivel. Para disminuir la variabilidad, se decidió pesar la cantidad necesaria para llegar a la marca, la cual se añadió a cada uno de ellos.

8.1.1 Ensayo de identidad

La figura 5 ilustra el espectro de absorción del estándar de naproxeno sódico en la región ultravioleta de 200 a 400 nm, el cual corresponde al reportado en la literatura^{70,71} se observa un máximo de absorción cercano a 332 nm, valor recomendado en la FEUM⁷² y la USP⁷³ para cuantificación del naproxeno sódico.

```
Espectro:          Naproxeno sódico.dsp
Descripción:
Operario:          J.L. Rodríguez Chávez/PCHELGI
Creado:            29 / 09 / 2010 06: 47: 04 pm
Espectrofotómetro: Evolution 60
Número de serie:   2Q1L189001
Firmawere          2
```



-----Naproxeno sódico.dsp

NaproxenoNa.dsp bufferfosfatospH6.8

Picos		Umbral: 0.01
1 201 nm;	2.442 A	2 203 nm;
4 213 nm;	3.083 A	5 216 nm;
7 229 nm;	3.037 A	8 262 nm;
10 317nm;	0.440 A	11 331 nm;

Valles	
1 202 nm;	2.411 A
4 214 nm;	3.053 A
7 250 nm;	1.336 A
10 322 nm;	0.414 A

Figura 5: Espectro del naproxeno sódico en la región UV de 200 a 400 nm

Los espectros obtenidos en la región de 300 a 350 obtenidos con las soluciones coinciden con el espectro del estándar de naproxeno sódico en la misma región (figura 6).

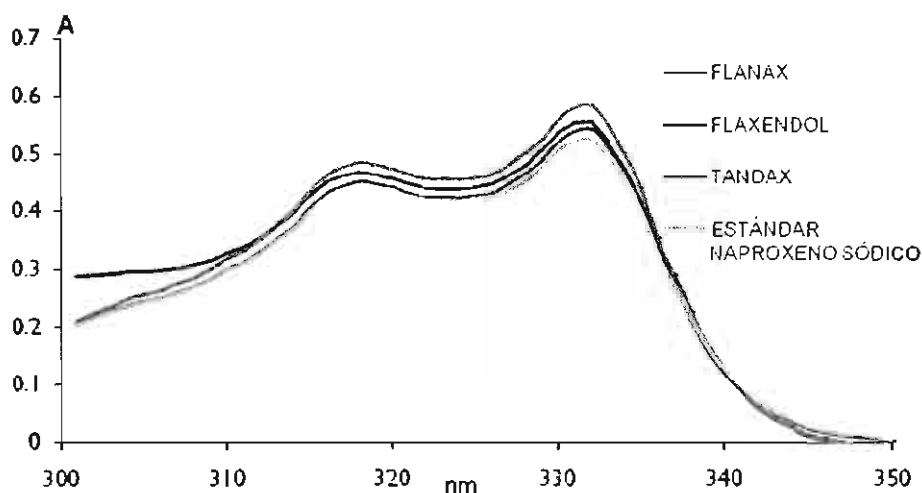


Figura 6: Espectro de absorción del naproxeno sódico y de los productos en estudio en la región UV de 300 a 350 nm

8.1.2 Contenido químico

El contenido químico para cada uno de los frascos de los tres productos se muestra en la Tabla 8.2. El valor promedio en los tres productos es cercano al indicado en el marbete.

Tabla 8.2. Contenido químico de los productos en estudio

	FLANAX	TANDAX	FLAXENDOL
	2.454	2.454	2.413
	2.432	2.535	2.352
	2.526	2.406	2.550
	2.335	2.359	2.446
	2.555	2.541	2.399
	2.401	2.432	2.371
Promedio	2.450	2.454	2.422
CV%	3.313	2.947	2.917

Actualmente no existe en la FEUM una monografía para suspensiones de naproxeno sódico. La última edición de la USP⁵¹ incluye una monografía para suspensiones de naproxeno en la cual se establece que el contenido no debe ser menor al 90% ni mayor al 110% del declarado en el marbete. Si se aplicara el criterio anterior como referencia los productos en estudio cumplirían con el mismo.

8.1.3 Densidad

La tabla 8.3 muestra los resultados de la densidad obtenidos para cada una de las suspensiones: No hay criterios de aceptación para la densidad, los valores de obtenidos fueron utilizados para determinar la masa del volumen de muestra utilizado en las determinaciones posteriores.

Tabla 8.3. Densidad de los productos en estudio

Producto	Peso del picnómetro (g)			Peso del fluido (g)		Densidad relativa g/mL
	Vacío	c/agua	c/suspensión	agua	muestra	
FLANAX	33.04554	56.5969	58.4693	23.5513	25.4237	1.0795
TANDAX			57.9364		24.8908	1.0568
FLAXENDOL			58.1604		25.11486	1.0663

8.2 CARACTERIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS

8.2.1 Tamaño de partícula

En la tabla 8.4 se muestran los resultados obtenidos al evaluar el tamaño de partícula a cada uno de los productos estudiados:

Tabla 8.4. Tamaño de partícula de los productos en estudio (nm)

MUESTRA	FLANAX	TANDAX	FLAXENDOL
1	2273	929.4	4025
2	5638	1249.2	11020
3	2946	1569	7579
4	3896	3529	4138
5	4128	1142.6	4205
6	7756	1036	5802
PROMEDIO	4439.50	2335.80	6193.40
CV (%)			

Los resultados muestran que existe una gran dispersión en los valores de tamaño de partícula en cada uno de los productos. Al hacer el análisis de varianza se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los productos ($p < 0.05$).

El tamaño de partícula puede influir en la disolución de las suspensiones⁷⁴, en el caso del naproxeno se ha observado que una reducción en el tamaño de partícula incrementa la absorción y además reduce la irritación gástrica después de su administración⁷⁵.

8.2.2 Potencial Zeta

La tabla 8.5 muestra los resultados obtenidos al evaluar el potencial Zeta de los productos analizados. Un valor grande en el potencial Zeta aumenta la posibilidad de que la suspensión sea estable porque las partículas cargadas tienden a repelerse, superando la tendencia natural a formar agregados. Se ha establecido como límite $\xi = \pm 30 \text{ mV}$ ^{76, 77} para tener una suspensión fisicoquímicamente dispersa. Los tres productos fueron estadísticamente diferentes entre sí ($p < 0.05$) y puede observarse que el Flaxendol presentó un valor menor a -30 mV , lo que indicaría que puede existir cierta atracción entre las partículas suspendidas con una tendencia a formar agregados.

Tabla 8.5. Potencial Zeta (mV) de los productos en estudio

MUESTRA	FLANAX	TANDAX	FLAXENDOL
1	-10	-19.5	-33.9
2	-8.84	-20.3	-34.3
3	-9.36	-19.8	-34.8
4	-9.88	-21.1	-35.3
5	-10	-21.9	-33
6	-10.12	-18.7	-30.7
PROMEDIO	-9.40	-20.18	-34.58
DE	0.58103356	0.69940451	0.60759087
CV%	6.1812081	3.46668901	1.75731271

8.2.3 Viscosidad

Los valores de viscosidad aparente para las diferentes formulaciones se muestran en la Tabla 8.6 Al hacer el análisis de varianza se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p < 0.05$). Aún cuando no existe un rango de aceptación para la prueba, se puede observar que el producto Flaxendol presenta una viscosidad ligeramente mayor a la de los otros productos.

Tabla 8.6. Valores de viscosidad (cP) de los productos en estudio

MUESTRA	FLANAX	TANDAX	FLAXENDOL
1	22	26.9	35.8
2	21.9	26.9	35.4
3	21.9	24.2	35.3
4	21.9	24.5	35.2
5	22	25.3	34.9
6	21.9	24.2	35.5
PROMEDIO	21.933	25.333	35.350
DE	0.050	0.520	0.250
CV	0.228	2.051	0.707

La viscosidad no solo puede retardar la disolución de suspensiones¹¹, además se ha reportado que un incremento en la viscosidad retarda el proceso de absorción⁷⁸; en el caso de los productos en estudio se requerirían estudios adicionales de bioequivalencia para establecer si las diferencias en viscosidad se traducen en diferencias en la absorción del naproxeno sódico a partir de suspensiones orales.

8.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR NAPROXENO SÓDICO EN LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN

8.3.1 Validación del sistema

Se demostró la linealidad del sistema en el intervalo de concentraciones de 10 a 80 $\mu\text{g/mL}$, ya que el coeficiente de correlación cumple con el criterio

establecido de ser menor o igual que 0.99 y el error relativo debido a la regresión no fue mayor al 2%. Dado que el coeficiente de variación del factor de respuesta en cada una de las determinaciones fue menor al 2%, se demostró la precisión del sistema. Los resultados experimentales se resumen en las tablas 8.7, 8.8 y 8.9. Las figuras 7, 8 y 9 ilustran las graficas correspondiente a la linealidad del sistema.

a. Medio de disolución: Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4

Tabla 8.7. Linealidad y precisión del sistema para cuantificar naproxeno sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4

Concentración mg/ml	Absorbancia		Factor de respuesta Abs/ Conc	
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2
10	0.06300	0.06300	0.006300	0.006300
20	0.12700	0.12700	0.006350	0.006350
40	0.25400	0.25300	0.006350	0.006325
50	0.31400	0.31600	0.006280	0.006320
60	0.37500	0.37800	0.006250	0.006300
80	0.50300	0.50800	0.006288	0.006350
Intercepto (b)	0.000395		Media (n=10)	0.006314
Pendiente (m)	0.006301		CV (N=12)	0.520538
Correlación (r)	0.999938			

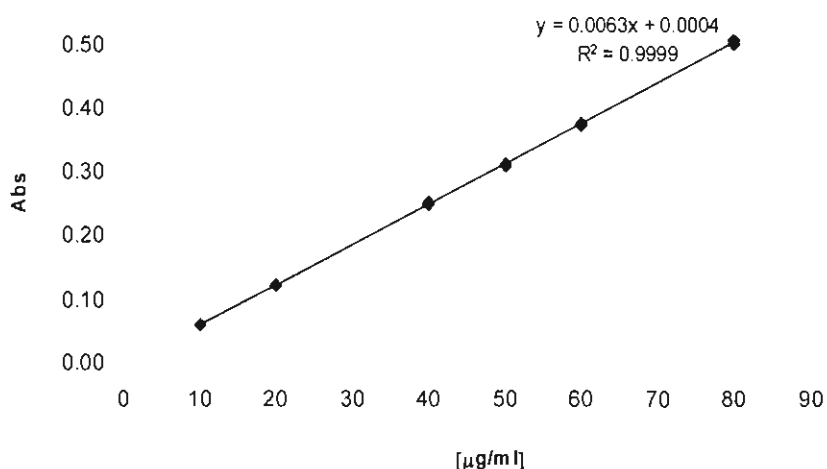


Figura 7. Linealidad del sistema para la cuantificación de naproxeno sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4

b. Medio de disolución: Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

Tabla 8.8. Resultados de linealidad y precisión del sistema para cuantificar naproxeno sódico en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

Concentración mg/ml	Absorbancia		Factor de respuesta Abs/Conc	
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2
10	0.05900	0.05900	0.005900	0.005900
20	0.11800	0.12000	0.005900	0.006000
40	0.24100	0.24400	0.006025	0.006100
50	0.29800	0.29800	0.005960	0.005960
60	0.36100	0.36700	0.006017	0.006117
80	0.48800	0.48100	0.006100	0.006013
Intercepto (b)	-0.002300		Media (n=10)	0.005999
Pendiente (m)	0.006080		CV (N=12)	1.309256
Correlación (r)	0.999824			

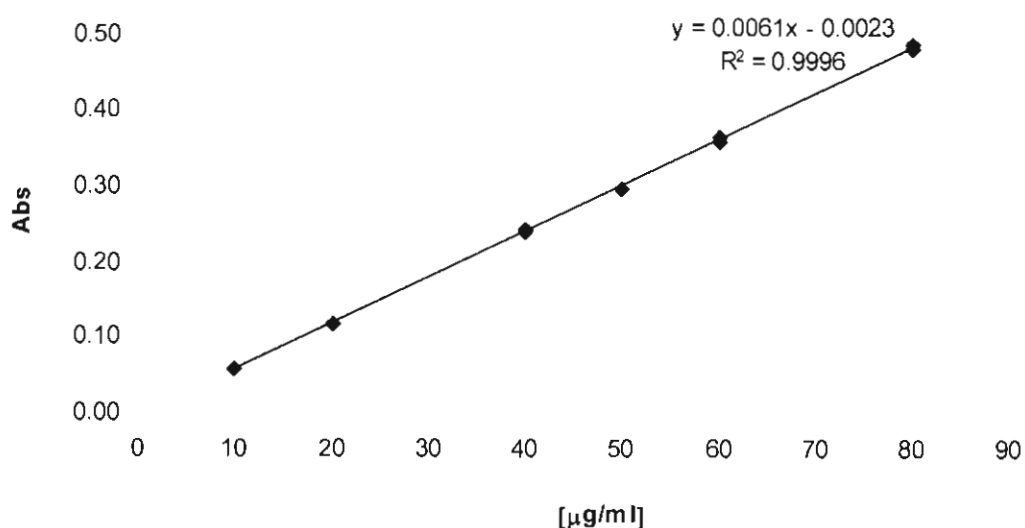


Figura 8. Linealidad del sistema para la cuantificación de naproxeno sódico en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

c. Medio de disolución: Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

Tabla 8.9. Resultados de linealidad y precisión del sistema para cuantificar naproxeno sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

Concentración mg/ml	Absorbancia		Factor de respuesta Abs/Conc	
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2
10.0	0.05700	0.05900	0.005700	0.005900
20.0	0.11700	0.11600	0.005850	0.005800
40.0	0.23300	0.23500	0.005825	0.005875
50.0	0.29100	0.29300	0.005820	0.005860
60.0	0.35700	0.34800	0.005950	0.005800
80.0	0.46700	0.47100	0.005838	0.005888
Intercepto (b)	-0.000960		Media (n=10)	0.005842
Pendiente (m)	0.005876		CV (N=12)	1.070964
Correlación (r)	0.999874			

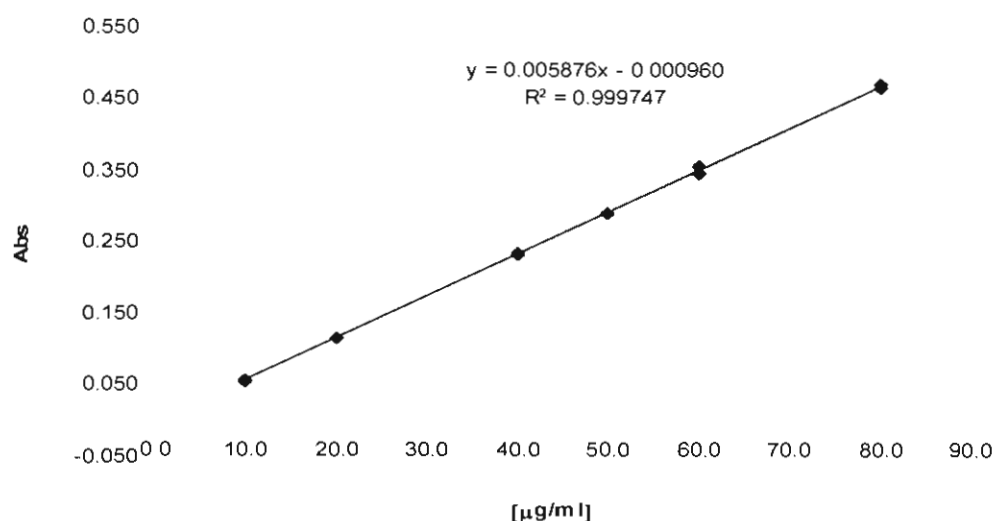


Figura 9. Linealidad del sistema para la cuantificación de naproxeno sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

d. Influencia del filtro

La tabla 8.10 resume los valores obtenidos al evaluar el efecto del filtro. En ella se puede observar en los tres casos que la diferencia entre el valor de la absorbancia

observada entre de la muestra no filtrada y las filtradas es menor al 4% por lo que cumple con el criterio establecido

Tabla 8.10. Influencia del filtro en la cuantificación naproxeno sódico

Muestra	Absorbancia ($\lambda=332$ nm)					
	pH 7.4		pH 4.5		pH 6.8	
	20 mg/mL	100 mg/mL	20 mg/mL	100 mg/mL	20 mg/mL	100 mg/mL
Sin filtrar	0.110	0.550	0.103	0.515	0.100	0.498
Filtradas						
1	0.108	0.533	0.100	0.499	0.096	0.482
2	0.105	0.533	0.098	0.502	0.096	0.481
3	0.106	0.533	0.099	0.498	0.096	0.483
4	0.108	0.535	0.101	0.502	0.098	0.482
5	0.106	0.538	0.100	0.499	0.096	0.484
6	0.108	0.534	0.101	0.501	0.097	0.483
DE	0.001329	0.001966	0.001227	0.001702	0.000749	0.001030
%CV	1.244144	0.368007	1.228427	0.340268	0.776622	0.213547
Promedio	0.106833	0.534333	0.099881	0.500193	0.096437	0.482540
% diferencia	2.878788	2.848485	3.043143	2.890087	3.102073	3.030303

8.3.2 Validación del método

a. Linealidad y precisión

Los resultados de la linealidad del método a pH 7.4, 6.8 y 4.5 para los tres productos se muestran en la Tabla 8.11 Dado que el coeficiente de correlación en todos los casos fue mayor a 0.99 y el error debido a la regresión fue menor al 3%, el método es lineal en el rango de concentraciones bajo estudio. Así, mismo se considera reproducible en el intervalo de concentración de 10 a 80 $\mu\text{g/mL}$ ya que en todos los medios el coeficiente de variación fue menor al 3%.

Tabla 8.11. Linealidad y precisión del método

Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4

Conc µg/ml	FLANAX			TANDAX			FLAXENDOL		
	Abs. media	DE	CV(%)	Abs. media	DE	CV(%)	Abs. media	DE	CV(%)
10	0.0520	0.0000	0.0000	0.0543	0.0006	1.0626	0.0507	0.0006	1.1395
20	0.1057	0.0012	1.0928	0.1067	0.0006	0.5413	0.0997	0.0006	0.5793
40	0.2180	0.0010	0.4587	0.2173	0.0047	2.1745	0.2063	0.0015	0.7403
50	0.2697	0.0035	1.3023	0.2690	0.0035	1.2878	0.2623	0.0021	0.7935
60	0.3207	0.0032	1.0025	0.3260	0.0046	1.4057	0.3133	0.0015	0.4875
80	0.4343	0.0032	0.7401	0.4277	0.0051	1.1999	0.4133	0.0046	1.1175
b	-0.0024			0.0010			-0.0022		
m	0.0054			0.0051			0.0052		
r	0.9997			0.9996			0.9997		
ERR	1.2495			1.6246			1.3537		

Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

Conc µg/ml	FLANAX			TANDAX			FLAXENDOL		
	Abs. media	DE	CV(%)	Abs. media	DE	CV(%)	Abs. media	DE	CV(%)
10	0.0583	0.0012	1.9795	0.0663	0.0006	0.8704	0.0537	0.0006	1.0758
20	0.1147	0.0012	1.0070	0.1330	0.0000	0.0000	0.1077	0.0015	1.4188
40	0.2260	0.0026	1.1707	0.2620	0.0020	0.7634	0.2137	0.0012	0.5404
50	0.2797	0.0061	2.1848	0.3173	0.0015	0.4814	0.2627	0.0035	1.3370
60	0.3380	0.0052	1.5373	0.3773	0.0047	1.2524	0.3140	0.0061	1.9372
80	0.4533	0.0071	1.5650	0.5220	0.0044	0.8350	0.4207	0.0035	0.8348
b	0.0012			0.0020			0.0025		
m	0.0056			0.0064			0.0049		
r	0.9995			0.9992			0.9996		
ERR	1.7443			2.2817			1.4031		

Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

Conc µg/ml	FLANAX			TANDAX			FLAXENDOL		
	Abs. media	DE	CV(%)	Abs. media	DE	CV(%)	Abs. media	DE	CV(%)
10	0.0613	0.0006	0.9413	0.0543	0.0006	1.0626	0.0447	0.0006	1.2926
20	0.1200	0.0010	0.8333	0.1087	0.0006	0.5313	0.0893	0.0025	2.8171
40	0.2390	0.0030	1.2552	0.2223	0.0042	1.8726	0.1693	0.0035	2.0739
50	0.3037	0.0068	2.2416	0.2680	0.0061	2.2697	0.2153	0.0060	2.7992
60	0.3687	0.0035	0.9526	0.3317	0.0080	2.4183	0.2580	0.0040	1.5504
80	0.4837	0.0095	1.9542	0.4427	0.0050	1.1370	0.3493	0.0075	2.1485
b	0.0007			0.0020	-		0.0003		
m	0.0059			0.0055	-		0.0041		
r	0.9994			0.9992			0.9990		
ERR	1.9863			2.2834			2.5525		

b= intercepto, **m**=pendiente, **r**= correlación, **ERR**= error debido a la regresión

b. Exactitud

Los resultados de la precisión del método contenidos en la tabla 8.12, indican que el coeficiente de variación del factor de respuesta, para cada una de las determinaciones fue menor al 3%, con ello se demostró que el método es preciso en los tres medios de disolución.

Tabla 8.12. Exactitud del método

Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4								
FLANAX			TANDAX			FLAXENDOL		
Conc. Nominal (µg/ml)	Media	%DEA	Conc. Nominal (µg/ml)	Media	%DEA	Conc. Nominal (µg/ml)	Media	%DEA
9.9869	9.9463	2.0770	10.4636	10.3985	0.6226	10.4539	10.5803	1.2093
19.9739	20.0205	1.1734	20.9273	20.6063	1.5335	20.9078	20.3790	2.5291
39.9479	40.3895	0.5107	41.8546	42.1879	0.7963	41.8156	41.7120	0.2477
49.9349	49.5673	1.7195	52.3183	52.2664	0.0992	52.2695	52.9099	1.2252
59.9219	59.5927	1.0720	62.7819	63.3841	0.9591	62.7234	63.1138	0.6224
79.8959	80.1453	0.2609	83.7093	83.2118	0.5942	83.6312	83.1063	0.6276
Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8								
FLANAX			TANDAX			FLAXENDOL		
Conc. Nominal (µg/ml)	Media	%DEA	Conc. Nominal (µg/ml)	Media	%DEA	Conc. Nominal (µg/ml)	Media	%DEA
10.0184	10.1624	1.4371	10.4173	10.4548	0.3596	10.4539	10.2328	2.1148
20.0369	20.1948	0.7880	20.8346	21.2948	2.2086	20.9078	21.0509	0.6846
40.0739	40.0285	0.1134	41.6692	42.2684	1.4380	41.8156	42.2881	1.1300
50.0924	49.5861	1.0106	52.0865	51.2684	1.5707	52.2695	52.0994	0.3255
60.1109	59.9836	0.2118	62.5038	61.0209	2.3725	62.7234	62.3780	0.5508
80.1479	80.5250	0.4705	83.3384	84.5425	1.4449	83.6312	83.7523	0.1447
Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5								
FLANAX			TANDAX			FLAXENDOL		
Conc. Nominal (µg/ml)	Media	%DEA	Conc. Nominal (µg/ml)	Media	%DEA	Conc. Nominal (µg/ml)	Media	%DEA
10.1788	10.3831	2.0077	10.0303	10.2044	1.7359	10.3198	10.5755	2.4781
20.3576	20.2108	0.7208	20.0606	20.0466	0.0696	20.6396	21.2374	2.8965
40.7151	40.1353	1.4240	40.1211	40.6378	1.2879	41.2792	40.3410	2.2727
50.8939	50.9603	0.1304	50.1514	48.9089	2.4775	51.5990	51.3260	0.5290
61.0727	61.8577	1.2854	60.1817	60.4445	0.4367	61.9188	61.5160	0.6505
81.4303	81.1011	0.4043	80.2422	80.5451	0.3774	82.5584	83.3187	0.9210

c. Reproducibilidad

Se demostró que el método es reproducible a las condiciones de trabajo al obtener en todos los casos un coeficiente de variación menor al 3% (tabla 8.13).

Tabla 8.13. Reproducibilidad del método

Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4								
A-01			A-02			A-03		
Conc. Exp. promedio	DE	CV%	Conc. Exp. promedio	DE	CV%	Conc. Exp. promedio	DE	CV%
9.9464	0.2066	2.0771	10.5757	0.2497	2.3614	10.4244	0.1966	1.8863
20.0206	0.2349	1.1735	20.6645	0.1069	0.5175	20.7206	0.3932	1.8977
40.3896	0.2063	0.5107	41.8624	0.5184	1.2384	42.0536	0.4490	1.0676
49.5674	0.8523	1.7195	52.3581	0.2988	0.5706	52.5698	0.3860	0.7342
59.5927	0.6389	1.0721	63.1035	0.5897	0.9345	62.4618	0.8315	1.3312
80.1453	0.2092	0.2610	83.4912	0.3665	0.4389	83.5713	0.5814	0.6957
Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8								
A-01			A-02			A-03		
Conc. Exp. promedio	DE	CV%	Conc. Exp. promedio	DE	CV%	Conc. Exp. promedio	DE	CV%
10.2247	0.2231	2.1824	10.3138	0.1074	1.0414	10.4726	0.1145	1.0935
20.2192	0.1872	0.9261	20.7449	0.4132	1.9920	21.0079	0.3352	1.5954
39.8573	0.2406	0.6036	42.0001	0.4718	1.1233	41.9999	0.3206	0.7634
49.5554	0.5045	1.0181	52.8802	1.1686	2.2098	51.5844	0.4846	0.9395
60.0817	0.7352	1.2237	62.4174	0.4442	0.7117	61.8819	1.0127	1.6365
80.5425	0.4782	0.5937	83.4451	0.4546	0.5448	83.9030	0.7211	0.8594
Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5								
A-01			A-02			A-03		
Conc. Exp. promedio	DE	CV%	Conc. Exp. promedio	DE	CV%	Conc. Exp. promedio	DE	CV%
10.4468	0.2036	1.9491	10.3748	0.3100	2.9876	10.4839	0.1537	1.4657
20.1949	0.3952	1.9569	20.0961	0.2208	1.0989	20.8822	0.4413	2.1134
40.3788	0.4803	1.1895	40.1088	0.7012	1.7482	40.8409	0.5774	1.4137
50.8980	0.6076	1.1937	49.3636	0.8403	1.7022	51.3704	0.6465	1.2584
61.2894	0.9882	1.6123	60.0755	0.9967	1.6591	61.8358	0.4124	0.6669
81.4405	0.6616	0.8124	80.7685	0.7341	0.9089	82.9014	0.5122	0.6178

8.4 INFLUENCIA DEL MEDIO Y VELOCIDAD DE AGITACIÓN EN LA DISOLUCIÓN

En las Figuras 10 y 11 se presentan los resultados obtenidos al trabajar con dos concentraciones de fosfatos y a dos velocidades de agitación. En ellos se puede observar que no existe un efecto de la velocidad de agitación, ni de la fuerza iónica en la velocidad de disolución del naproxeno sódico.

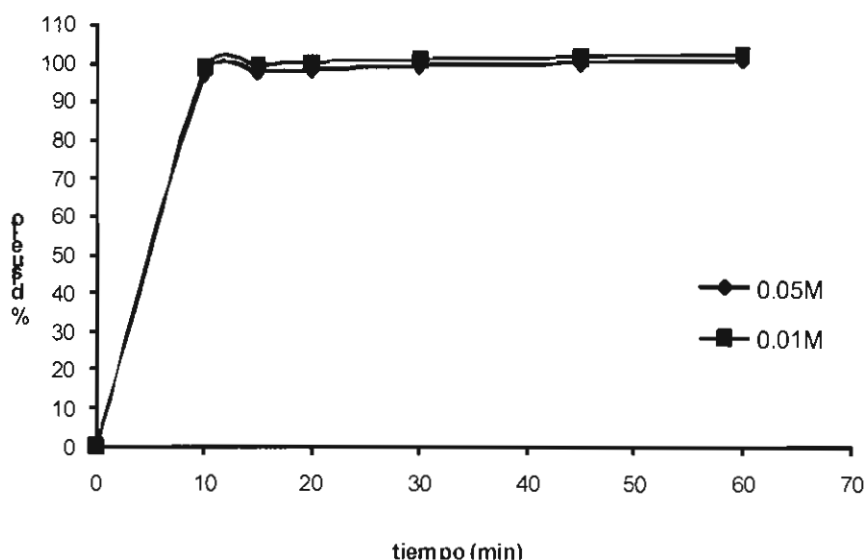


Figura 10. Efecto de la concentración de fosfatos en la disolución del naproxeno sódico a partir de suspensiones orales

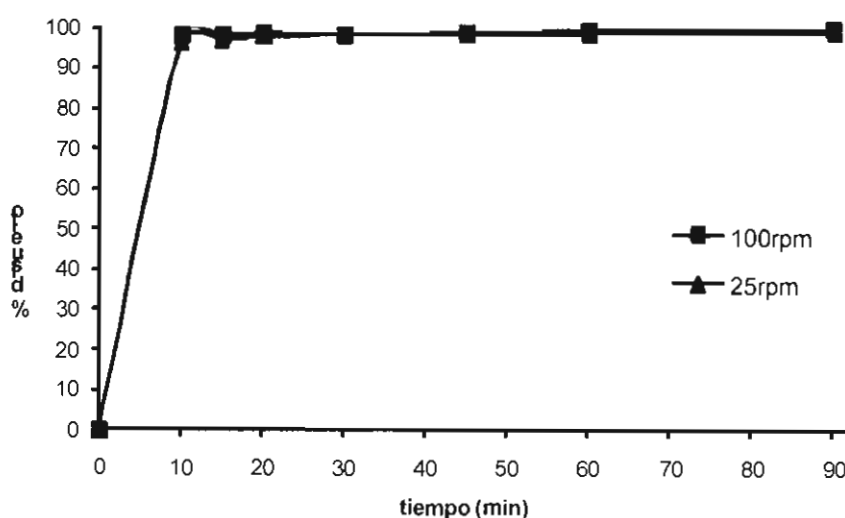


Figura 11. Efecto de la velocidad de agitación en la disolución del naproxeno sódico a partir de suspensiones orales

8.5 COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

Las Tablas 8.14, 8.15 y 8.16 se presentan los resultados del por ciento promedio disuelto para cada uno de los tres productos en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 y solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, cuya representación gráfica se presenta en las Figuras 12, 13 y 14.

Tabla 8.14. % disuelto de naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4

t muestreo min	FLANAX		TANDAX		FLAXENDOL	
	% Disuelto	cv (%)	% Disuelto	cv (%)	% Disuelto	Cv (%)
0	0.00		0.00		0.00	
10	98.08	0.42	96.60	1.07	98.79	0.60
15	98.32	0.42	97.34	0.83	98.69	1.10
20	98.50	0.36	97.79	1.16	98.98	1.03
30	98.51	0.88	97.34	1.15	98.75	0.85
45	98.62	0.70	98.01	1.64	99.04	1.12
60	99.10	0.70	98.67	1.32	99.38	0.97

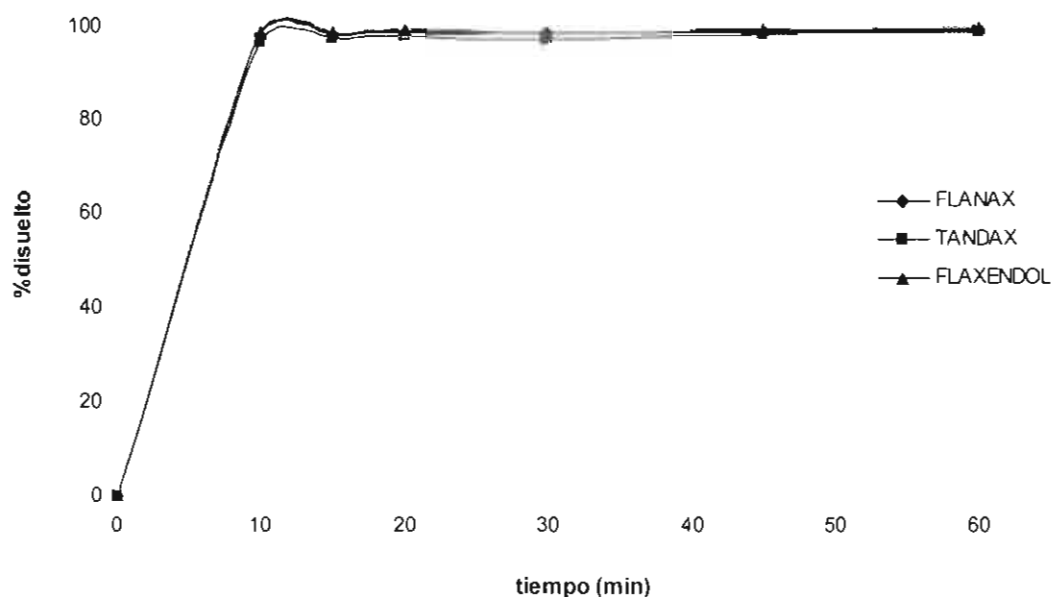


Figura 12. Perfil de disolución de los productos en estudio en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4

Los resultados muestran que los tres productos presentan una disolución muy rápida en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 y pH 6.8 ya que en ambos medios se disolvió más 85% en menos de 15 min. Por ello no fue posible efectuar el cálculo de f_2 . Los resultados hacen pensar que estos medios no son adecuados como prueba comparativa para evaluar la disolución del naproxeno sódico en suspensión ya que no permiten discriminar entre diferentes productos.

Tabla 8.15. % disuelto de naproxeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

t muestreo (min)	FLANAX		TANDAX		FLAXENDOL	
	% Disuelto	cv (%)	% Disuelto	cv (%)	% Disuelto	cv (%)
0	0.00		0.00		0.00	
10	96.43	2.73	104.15	1.40	91.12	1.64
15	96.50	2.51	104.26	1.41	91.04	1.76
20	96.10	2.60	104.34	1.57	91.29	1.69
30	96.23	2.64	104.45	1.26	91.80	1.70
45	96.49	2.41	104.45	1.32	91.50	1.68
60	96.17	2.62	104.45	1.32	91.63	1.73

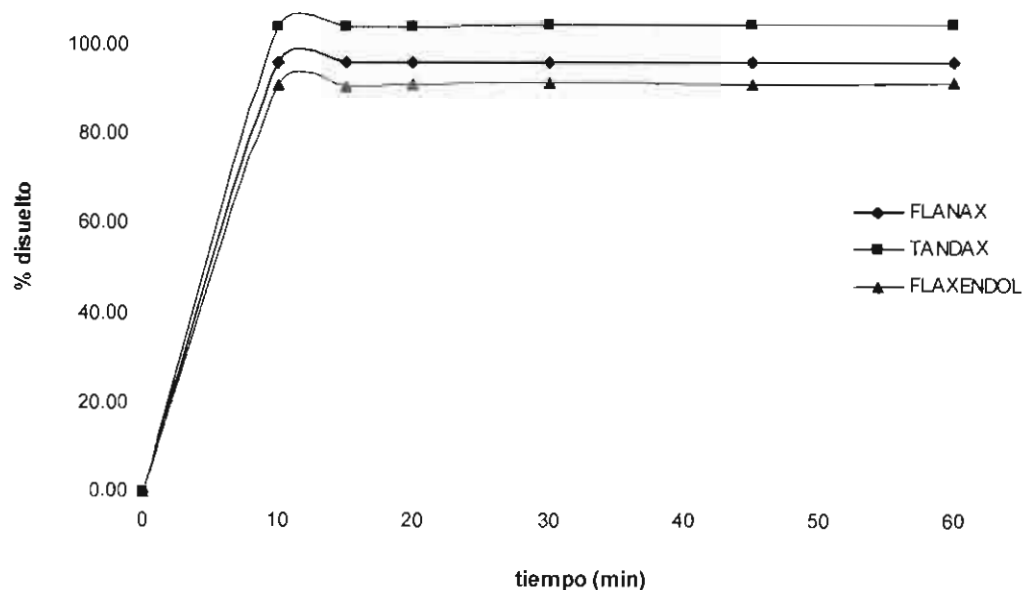


Figura 13. Perfil de disolución de los productos en estudio en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

Al emplear solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 se observaron diferencias en el perfil de disolución de los tres productos. En este medio se observó que la cantidad de principio activo disuelto disminuye al aumentar la viscosidad de los productos; lo cual coincide con lo que se ha reportado en la literatura¹¹.

Tabla 8.16. Porcentaje disuelto de naproxen en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

t muestreo minutos	FLANAX		TANDAX		FLAXENDOL	
	% disuelto	cv	% disuelto	cv	% disuelto	cv
0	0.00		0.00		0.00	
10	76.39	12.28	58.45	2.53	48.87	3.93
15	77.98	11.54	61.33	1.70	49.54	3.53
20	78.82	11.95	63.44	2.00	50.67	4.08
30	79.33	11.62	65.08	2.07	52.00	4.16
45	78.95	9.83	66.50	2.59	54.55	3.66
60	79.12	10.04	67.33	2.59	55.40	2.69

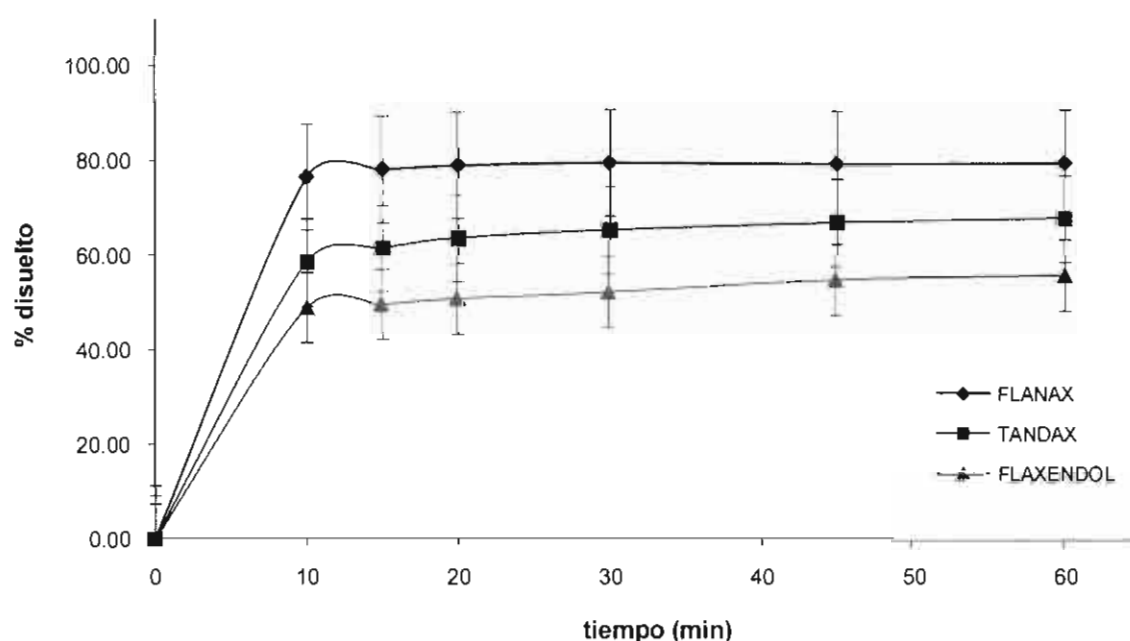


Figura 14. Perfil de disolución de los productos en estudio en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

Al analizar los resultados obtenidos de los tres productos en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 y 6.8 y en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, se encontró que el naproxeno sódico en suspensión presenta una velocidad de disolución rápida cuando el pH del medio se encuentra por arriba de su pKa. Aun cuando el naproxeno ha sido clasificado como de Clase II de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^{79 80}, presenta un comportamiento similar a la Clase I (alta permeabilidad - alta solubilidad) a pH 7.4 y 6.8.⁸¹

En el año 2005 la OMS propuso que los productos farmacéuticos conteniendo principios activos de alta solubilidad a un pH de 6,8, pero no a pH de 1,2 o 4,5 y alta permeabilidad (clase II BCS, ácidos débiles) podrían ser candidatos a bioexención siempre y cuando la cantidad de principio activo disuelto antes de 30 minutos sea mayor o igual al 85% de la cantidad declarada en el marbete, utilizando para ello un medio a pH 6,8. Los productos además deberán presentar perfiles similares al producto de referencia en soluciones amortiguadoras a pH 1,2 y 4,5⁸². De acuerdo con lo anterior los productos bajo estudio no podrían ser candidatos a bioexención ya que el perfil de disolución no fue similar al del producto innovador al utilizar solución amortiguadora de acetatos como medio de disolución.

8.5.1 Cálculo de f_2

Considerando que, en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 y 6.8, los productos se disolvieron en más de un 85% antes de los 15 minutos no se requiere realizar el cálculo del factor f_2 para comparar el perfil de disolución de los productos.

Debido a que no pueden apreciarse las diferencias en las soluciones amortiguadoras de fosfatos a pH 6.8 y 7.4, para comparar las formulaciones se calculó f_2 sólo para la solución amortiguadora de acetatos.

Tabla 8.17. Valores de f_2 para cada producto analizado en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

Producto	f_2
TANDAX	39.32
FLAXENDOL	28.69

8.6 MODELACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN

En la tabla 8.18 se muestran los valores de la suma de cuadrados de los residuos de la regresión no lineal de primer orden y Weibull y los valores de criterio de información de Akaike (AIC), para cada producto en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.

Tabla 8.18. Suma de cuadrados residuales y AIC

Producto	PRIMER ORDEN		WEIBULL		Cinética descrita
	SSR	AIC	SSR	AIC	
FLANAX	0.411	-3.331	0.138	-7.871	Weibul
TANDAX	8.092	14.545	0.087	-10.633	Weibul
FLAXENDOL	16.734	18.905	1.165	4.918	Weibull

SSR= suma de cuadro de los residuales

En los tres casos el valor del AIC fue menor para la regresión tipo Weibull, lo que implica que la disolución del naproxeno sódico a partir de suspensiones orales sigue una cinética descrita por la siguiente ecuación⁸³:

$$M = M_{\infty} (1 - \exp(-\alpha t^{\beta}))$$

Donde:

M es la fracción acumulada del material en la solución en el tiempo t

M_{∞} es la cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito (igual a la dosis si la disolución es total)

α es un parámetro de escala

β es un parámetro de forma que caracteriza la curva

Los resultados obtenidos al comparar las varianzas mediante la F de Snedecor (o Fisher ratio) permitieron establecer que la cinética descrita por los todos productos

es de tipo Weibull. Estos resultados coinciden con los obtenidos al calcular el criterio de información de Akaike.

Tabla 8.19. Valores de F

PRODUCTO	GLs	GLc	F _{tab}	F _{cal}		Cinética descrita
FLANAX	5	4	7.71	7.90	F _{cal} >F _{tab}	Weibul
TANDAX	5	4	7.71	366.89	F _{cal} >F _{tab}	Weibul
FLAXENDOL	5	4	7.71	53.44	F _{cal} >F _{tab}	Weibul

A continuación se presentan las gráficas del modelo ajustado y la ecuación matemática que lo describe para cada producto:

Producto: Flanax,

Ecuación: % Disuelto = $79.1586 \cdot (1 - \exp(-0.753933 \cdot t^{0.646443}))$

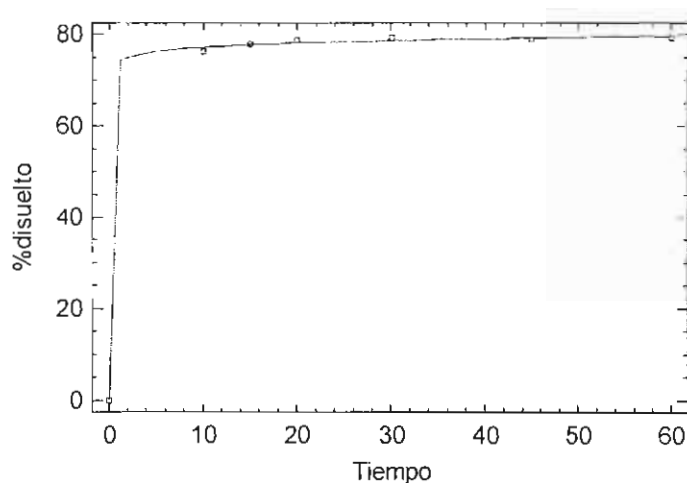


Figura 15. Gráfica del modelo ajustado para el producto Flanax en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

Producto: Tandax

Ecuación: %disuelto = $68.3852 \cdot (1 - \exp(-0.731225 \cdot t^{0.421203}))$

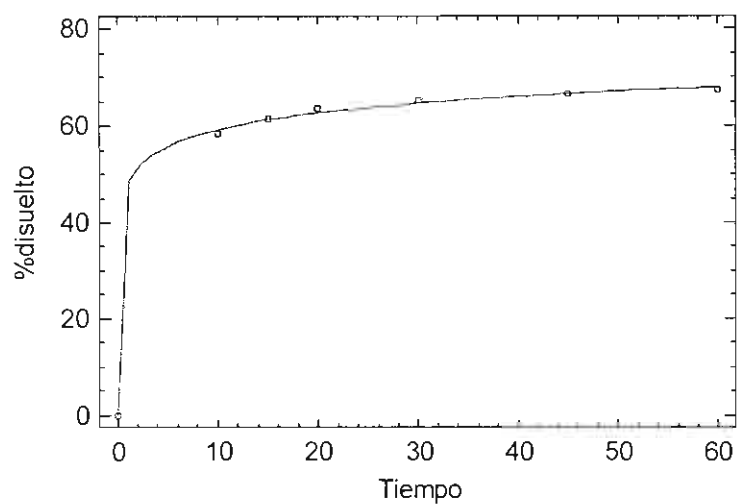


Figura 16. Gráfica del modelo ajustado para el producto Tandax en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

Producto: Flaxendol

Ecuación: $\%Disuelto = 70.9784 \cdot (1 - \exp(-0.798782 \cdot t^{0.154271}))$

Gráfica del Modelo Ajustado

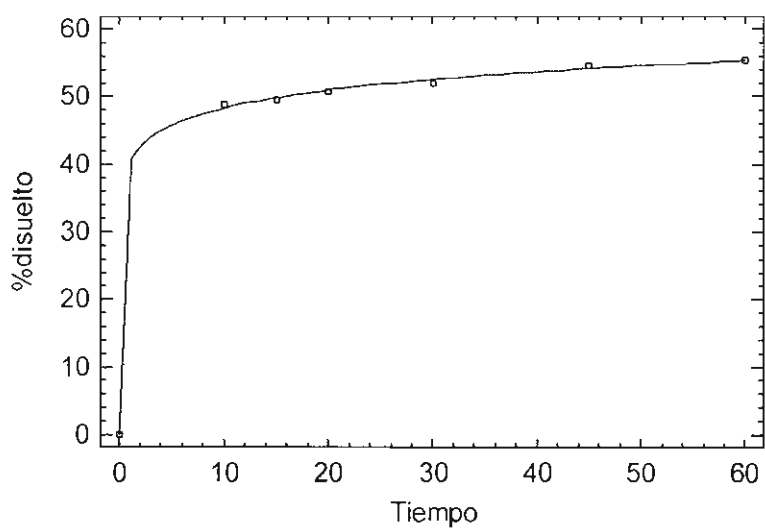


Figura 17. Gráfica del modelo ajustado para el producto Flaxendol en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

CONCLUSIONES

El método analítico para la cuantificación de naproxeno sódico en suspensiones orales fue lineal, preciso y exacto en el rango de concentraciones de 10 a 80 $\mu\text{g/mL}$ en los tres medios de disolución evaluados.

La disolución del naproxeno sódico a partir de suspensiones orales fue dependiente del pH y quedó limitada por la fracción soluble en cada medio de disolución y se ajustó a un modelo de Weibull.

Los medios de disolución: solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 y pH 6.8 no permitieron discernir entre marcas de diferentes fabricantes.

Las condiciones que permitieron observar diferencias entre fabricante fueron: Aparato II (paletas), 25 rpm y solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

Para considerar este medio como el más adecuado para una prueba farmacopéica requiere que se efectué la prueba evaluando diferentes lotes del mismo fabricante a los cuales se les haya realizado cambios en el proceso de fabricación. El estudio

en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 podría proporcionar una base para estudios futuros de disolución con más productos y lotes que permitan observar las diferencias intra e interlote.

Bajo las condiciones de este estudio y con los productos evaluados no fue posible observar el efecto del potencial zeta y tamaño de partícula sobre el proceso de disolución del naproxeno sódico a partir de suspensiones orales debido a la rápida disolución del principio activo.

Es importante llevar a cabo investigaciones en las cuales se evalué el impacto de otros parámetros asociados al principio activo (naproxeno sódico) que puedan afectar la disolución del mismo en suspensiones. Entre estos parámetros es importante evaluar el polimorfismo, hidratación o solvatación del principio activo, etc.

Bajo las condiciones de estudio no fue posible efectuar el cálculo del factor f_2 para comparar los perfiles de disolución en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 y 7.4 de los productos estudiados debido a que el principio activo presentó una velocidad de disolución muy rápida.

REFERENCIAS

- ¹ FDA. (2009). Guía para la industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [Fecha de consulta 27 de abril 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/audiences/iact/1713bp1.htm>.
- ² Concha, A. M. 2002. Las pruebas oficiales de disolución "in vitro". Biblioteca Universidad de Chile. [Fecha de consulta 4 de mayo 2009]. Disponible en: http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/arancibiaa_02/02a.html.
- ³ Vinod, P., Shah, D. 2001. Dissolution: A quality control test vs. a bioequivalence test. Dissolution Technologies. [Fecha de consulta 29 de abril 2009]. Disponible en: http://www.dissolutiontech.com/DTresour/1101Art/DTNov01_art_1.pdf.
- ⁴ Fuentes, I, Rubio, K., Hernández, L., Portilla, M., y Aguilar, A. 2006. Estudios de perfiles de disolución, calorimetría diferencia de barrido y tamaño de partícula como elementos para determinar la calidad de materias primas. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 37 (4): 43-57.
- ⁵ Sugano, K, Okazaki A., Sugimoto S., Tavornvipas, S., Omura, A., and Mano, T. 2007. Solubility and dissolution profile assessment in drug discovery. Drug Metabolism and pharmacokinetics, 22 (4): 225–254.
- ⁶ Storey, D. E. 1996. The role of dissolution testing in the design of immediate release dosage forms. Drug Information Journal, 30: 1039–1044.
- ⁷ Huang, Y., Khanvilkar, K., Moore, A., Hilliadr –Lott, M. 2003. Effects of manufacturing process variables on in vitro dissolution characteristics of extended- release tablets formulated with hidroxipropyl metilcelulosa. Drug development and industrial pharmacy, 29 (1): 79-88.
- ⁸ Secretaría de Salud. 2006. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. DOF, 4 de enero de 2006.
- ⁹ Uzunović, A., Vranić, E. 2008. Stability of cefuroxime axetil oral suspension at different temperature storage conditions. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences; 8 (1): 93-97.
- ¹⁰ Secretaría de Salud. 1999. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, 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. DOF, 7 de mayo de 1999.
- ¹¹ Golam, A., and Shabbir, S. H. 2008. Evaluation of dissolution behavior of paracetamol suspensions. Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences, 7(1): 53-58.
- ¹² Secretaría de Salud. 2008. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 9ª edición.

¹³ Secretaria de Salud. 2008. Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico. DOF, 21 de febrero de 2008

¹⁴ Pan American Health Organization. 2001. Curso Regional de Biodisponibilidad (BA) y Bioequivalencia (BE)- MODULO II SECCION 1 "FDA y la Prueba de Disolución" 1 de Septiembre, 2001 Universidad de Costa Rica Facultad de Farmacia [Fecha de consulta septiembre de 2009] disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/BE-FDAModulo2-1.ppt>

¹⁵ Food and Drug Administration. 1997. Guidance for industry, dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. FDA, Rockville, MD: [Fecha de consulta 5 de mayo 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070237.pdf>

¹⁶ Noyes, A.A., Whitney, W.R., 1897. The rate of solution of solid substances in their own solutions. J. Am. Chem. Soc. 19: 930-934.

¹⁷ Dokoumetzidis, A.; Macheras, P. 2006. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. International Journal of Pharmaceutics. 321, (1-2): 1-11

¹⁸ Brunner, E., 1904. Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. Z. Phys. Chem. 47, 56-102

¹⁹ Nernst, W., 1904. Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. Z. Phys. Chem. 47, 52-55.

²⁰ Hixon A, Crowell J. 1931 Dependent of reaction velocity upon surface and agitation. Ind Eng Chem. 23: 923

²¹ History of Dissolution Testing, 2000. Dissolution Solutions Network Web site. [Fecha de consulta 15 de mayo 2010] <http://www.dissolutionsolutions.net/information/history.html>

²² Lawrence, X. Y.; Wang, J.T.; Hussain, A.S. 2002. Evaluation of USP Apparatus 3 for Dissolution Testing of Immediate-Release Products. AAPS PharmSci. 4 (1): 1-5.

²³ Grady, L. T. Historical Perspectives on Dissolution Technology. [Fecha de consulta 15 de mayo 2010]. <http://www.layloff.net/articles/Gradys%20Corner/A%20Perspective%20on%20the%20History%20of%20Dissolution%20Testing.pdf>

²⁴ Pernarowski M, Woo W. 1968. Searl R. Continuous flow apparatus for the determination of dissolution characteristics of tablets and capsules. J Pharm Sci; 57:1419-21.

²⁵ Kramer, J.; Grady, L. T.; Gajendran, J. Historical Development of Dissolution Testing. In *Pharmaceutical Dissolution Testing*; Dressman, J. J, Kramer, J., Eds.; Taylor & Francis Group: New York, 2005; p 8.

-
- ²⁶ Levy, G. and Hayes, B. A. (1960). Physiochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy. *New Eng.J. Med.* 21: 1053
- ²⁷ Scholz A, Kostewicz E, Abrahamsson B, Dressman JB. 2003. Can the USP paddle method be used to represent in-vivo hydrodynamics? *J Pharm Pharmacol.* 55(4):443-51.
- ²⁸ British Pharmacopoeia, 2002. 4th Bk&Cdr edition
- ²⁹ Dickinson, P.A.; Wang, W. L.; Stott, P.W; Townsend, A.I.; Smart, J.P. Ghahramani, P.; Hammett, T.; Billett, L.; Behn, S.; Gibb, R.C.; Abrahamsson, B. 2008. Clinical Relevance of Dissolution Testing in Quality by Design. *The AAPS Journal.* 10 (2): 280-290.
- ³⁰ Cox DC, Wells CE, Furman WB, Savage TS, King AC. 1982. Systematic error associated with apparatus 2 of the USP dissolution test II: Effects of deviations in vessel curvature from that of a sphere. *J Pharm Sci.* 71(4):395-9.
- ³¹ Bai G, Armenante PM. 2009. Hydrodynamic, mass transfer and dissolution effects induced by tablet location during dissolution testing. *J Pharm Sci.* 98(4):1511-31.
- ³² Bai G, Armenante PM, Plank RV, Gentzler M, Ford K, Harmon P. 2007. Hydrodynamic investigation of USP dissolution test apparatus II. *J Pharm Sci.* 96 (9):2327-49. Bai G, Armenante PM. 2008. Velocity distribution and shear rate variability resulting from changes in the impeller location in the USP dissolution testing apparatus II. *Pharm Res.* 25(2):320-36.
- ³³ Armenta P. and Muzzio F. 2008. "Inherent method Variability in dissolution testing: The effects of hydrodynamics in the USP II apparatus". Technical report submitted to FDA
- ³⁴ Bai G, Armenante PM. 2008. Velocity distribution and shear rate variability resulting from changes in the impeller location in the USP dissolution testing apparatus II. *Pharm Res.* 25(2):320-36.
- ³⁵ Kocbek P., Baumgartner S., Kristl J. 2006. Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 312:179-186.
- ³⁶ Kukura J, Baxter JL, Muzzio FJ. 2004. Shear distribution and variability in the USP Apparatus 2 under turbulent conditions. *Int J Pharm.* 279(1-2):9-17.
- ³⁷ Rios, M. 2009. Getting the Truth out of Dissolution Testing. *Pharmaceutical Technology.* 33 (10): 42-48.
- ³⁸ Brown, C.K.; Buhse, L.; Friedel, H.D.; Keitel, S. Kraemer, J.; Morris, J.M.; Stickelmeyer, M.; Yomota, Ch.; Shah, V.P. 2009. FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus. *AAPS PharmSciTech.* 10 (3): 6-9.
- ³⁹ International Conference of Harmonization. 2008. Technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Guideline Q4B Evaluation and recommendation of

pharmacopoeial texts for use in the ICH regions Annex 7: Dissolution Test General Chapter.

⁴⁰ ASTM E2503 - 07 Standard Practices for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus.

⁴¹ Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis. 2006. DPA-LOP.002 Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2.

⁴² Dickinson, P.A.; Wang, W. L.; Stott, P.W.; Townsend, A.I.; Smart, J.P. Ghahramani, P.; Hammett, T.; Billett, L.; Behn, S.; Gibb, R.C.; Abrahamsson, B. 2008. Clinical Relevance of Dissolution Testing in Quality by Design. The AAPS Journal. 10 (2): 280-290.

⁴³ Amidon, G. L.; Lennernas, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R. (1995). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. Pharm. Res. 12: 413–420.

⁴⁴ Sun, D.; Yu, L.X.; Hussain, M.A.; Wall, D.A.; Smith, R.L.; Amidon, G.L. 2004. In vitro testing of drug absorption for drug 'developability' assessment: forming an interface between in vitro preclinical data and clinical outcome. Curr Opin Drug Discov Devel. 7(1):75-85.

⁴⁵ Bergström, C.A. 2005. In silico predictions of drug solubility and permeability: two rate-limiting barriers to oral drug absorption. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 96(3):156-61.

⁴⁶ Fernández, V. O.; Rodríguez, O. I.; Roberto, C. Y. 2002. Comparación de los parámetros tecnológicos de una suspensión farmacéutica con variación en las técnicas de preparación Rev Cubana Farm;36(1):35-41

⁴⁷ Gonzalez, V. N.; Zubata, P.; Simionato, L.; Pizzorno, M. 2008. Dissolution stability study of cefadroxil extemporaneous suspensions. Dissolution Technologies; 15 (03): 29-36.

⁴⁸ Doo-Man; Rane, O.; Curl, L.; Chul-Soon, Y.; Amidon, G.L. 1995. Effect of Micronization on the Extent of Drug Absorption from Suspensions in Humans. Pharm. Res. 18 (6): 427-433.

⁴⁹ Cárdenas, R. H. L.; Cortés, A. A. R.; Argotte, R. R.; Luna, M. P.; Dominguez, R. A. 1994. Investigation of dissolution profiles from suspensions containing benzoyl metronidazole using a statistical model with repeated measurements. Drug Development and Industrial Pharmacy. 20 (6): 1063-1073.

⁵⁰ Dalal, P. S.; Narurkar, M. M. 1991. In vitro and in vivo evaluation of sustained release suspensions of ibuprofen. International journal of pharmaceuticals. 73 (2):157-162.

⁵¹ Siham, S. S.; Hamoudi, A. H. 2006. The influence of suspending agents on the invitro dissolution rate of amoxycillin /clavulanate from suspension. Towards harvesting Arab Output in Science Technology and Innovation.

- ⁵² Patravale, V.B.; Kulkarni, A.A.R.M. 2004. Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy Journal of Pharmacy and Pharmacology. 56 (7): 827-840.
- ⁵³ Doo-Man; Rane, O.; Curl, L.; Chul-Soon, Y.; Amidon, G.L. 1995. Effect of Micronization on the Extent of Drug Absorption from Suspensions in Humans. Pharm. Res. 18 (6): 427-433,
- ⁵⁴ Shah, N.; Sheth, B. 1976. Effect of polymers on dissolution from drug suspensions. J. Pharm. Sci. 65 (11): 1619-1623.
- ⁵⁵ Barzergar, J.; Richards, J. 1979. The effect of suspending agents on the release of aspirin from aqueous suspensions *in vitro*. Int. J. Pharm. 2: 195-201
- ⁵⁶ Bates, T.R; Young, J. M.; Wu, C.; Rosemberg, H.A. 1974. pH dependence dissolution rate of nitrofurantoin from commercial suspensions, tablets and capsules. J. Pharm Sci. 63 (4): 643-645
- ⁵⁷ Ezzden, F. W.; Majeed, S.; Shihab, F.; Mahmoud, M.; Robinson, Y.; Tahseen, Y.; Stohs, S. 1993. *In vitro and in vivo* evaluation of four cotrimoxazole oral suspensions. Int. J. Pharm. 10 (11): 1627-1631.
- ⁵⁸ Sjöqvist, R.; Graffner, C.; Ekman, I.; Sinclair, W. W.; Woods, J. 1993. *In vivo* validation of the release rate palatability of remoxipiride modified release suspension. Pharm. Res. 10 (7): 1020-1026.
- ⁵⁹ Mathur, L.; Colaizzi, J.; Poust, R.; Shah, V. 1983. *In vivo in vitro* correlations for trisulfapyrimidine suspensions. J. Pharm. Sci. 72 (9): 1071-1072.
- ⁶⁰ Shah, A.; Peot, C.; Ochs, J. 1973. Design and evaluation of a rotating filter-stationary basket *in vitro* dissolution test apparatus I: fixed fluid volume system. J. Pharm. Sci. 62 (4): 671-677.
- ⁶¹ Mora, C. P.; Tello, M. E.; Martínez, F. 2006. Validación de una metodología analítica para la cuantificación de naproxeno en estudios de reparto líquido/líquido mediante espectrofotometría ultravioleta Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. 35 (1), 81-105
- ⁶² Tapomay, B.; Konar, M.C. 2009. Naproxen induced pustular eruption. Indian Pediatrics. 432 (46): 432-433.
- ⁶³ Capone, M. L.; Tacconelli, S.; Sciulli, M.G.; Anzellotti, P.; Di Francesco, L.; Merciaro, G.; Di Gregorio, P.; Patrignani, P.. 2007. Human Pharmacology of Naproxen Sodium. The journal of pharmacology and experimental therapeutics. 322 (2): 453-460
- ⁶⁴ Wiederkehr, H. Ll.; Rao, M. B. K.; Samady, J. A.; Gardiner, B.; Lambert, W. C. Schwartz R. A. 2002. Erupción peculiar de la mama debida a la fijación unilateral de un fármaco. Rev Intern Dermatol Dermocosm. 5:217-220
- ⁶⁵ Ward, K. E.; Archambault, R.; Mersfelder, T.L. 2010. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature. American Journal of Health-System Pharmacy. 67(3):206-213.

-
- ⁶⁶ Kalemoglu, M.; Keskin, O. 2005. Naproxen sodium-induced toxic epidermal necrolysis: a case report and review of the literature. *European Surgery*. 37(6): 343-347.
- ⁶⁷ COFEPRIS. Comisión de Autorización Sanitaria. 2010. Relación de Medicamentos de Referencia. [Fecha de consulta 15 de mayo 2010]. Disponible en : <http://201.147.97.103/work/sites/cfp/resources/LocalContent/1466/3/RelMedRef2010May.pdf>
- ⁶⁸ Malvern. 2004. Zetasizer Nano Series User Manual. M A N 0 3 1 7 I s s u e 2 . 1
- ⁶⁹ Kaynak, M.S.; Şahin, S. 2008. A New Hplc Approach for determination of in-vitro solubility of naproxen sodium. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 28 (1): 49-62
- ⁷⁰ Al-Shammary, F. J. Aziz, M. N. A. Saleem, M. m. 1992. Naprxen Analytical profiles of drug substances and excipients. 21: 345 372
- ⁷¹ Clarke's analysis of drug and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 2004. Third edition. London UK.
- ⁷² Secretaria de Salud. 2009. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
- ⁷³ Farmacopea de los Estados Unidos de América- Formulario Nacional. 2008. 31ª revisión (USP31) y 26ª edición del Formulario Nacional.
- ⁷⁴ P. Kocbek, S. Baumgartner, J. Kristl. 2006. Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics* 312: 179–186
- ⁷⁵ Gary G. Liversidgea, Conzentino, P. 1995. Drug particle size reduction for decreasing gastric irritancy and enhancing absorption of naproxen in rats. *International Journal of Pharmaceutics*. 125 (2): 309-313.
- ⁷⁶ Sherman, P.1970. Rheology os dispersed systems. In *Industrial Rheology*. Academic Press Inc. London, 97-183.
- ⁷⁷ Benitez, E.I. Lozano, J. E. 2006. Influence of the soluble solids on the zeta potencial of a coludí apple juice. *Latin American Apliedd Research*. 36: 163-168.
- ⁷⁸ M. Mirta Soci, Eugene L. Parrott. Influence of viscosity on absorption from nitrofurantoin suspensions. *J Pharm Sci*. 1980 Apr; 69 (4):403-6.
- ⁷⁹ Kasim, N.A.; Whitehouse,M.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Lennerna, H.; Hussain, A.; Junginger, E.; Stavchansky, S.A.; Midha, K.K.; Shah, V.P; Amidon, G.L.. 2004, Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Molecular Pharmaceutics* 1(1): 85-96

⁸⁰ Takagi, T.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Yamashita, S.; Yu, L.; Amidon, G. 2006. A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Molecular Pharmaceutics*. 3 (6): 631-643.

⁸¹ Yazdanian, M.; Briggs, K.; Jankovsky, C.; Hawi, A.;. 2004. The "High Solubility" Definition of the Current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System May Be Too Strict for Acidic Drugs. *Pharmaceutical Research*. 2 (2).

⁸² WHO. 2005. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms. Working document QAS/04.109/Rev.1

⁸³ Costa P, Sousa Lobo JM. 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci*. 13 (2):123-33.

Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2009

Sample Details

Sample Name: Flanax

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: size24-02-10.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 6	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorption: 0.01	Measurement Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de ...

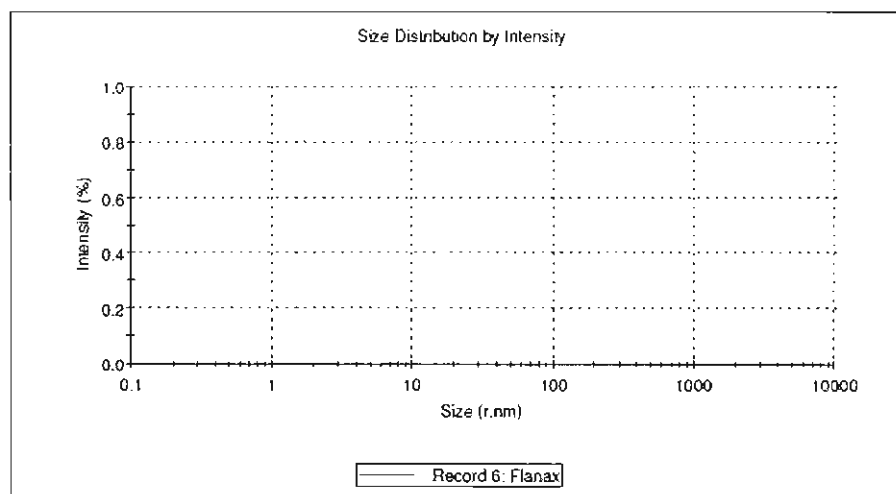
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 113.3	Measurement Position (mm): 1.25
Cell Description: Glass cuvette with round aperl...	Attenuator: 6

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (r.nm): 2273	Peak 1: 0.000	0.0	0.000
PDI: 0.095	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 1.34	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality: Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Flanax

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: size24-02-10.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 7	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorption: 0.01	Measurement Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de ...

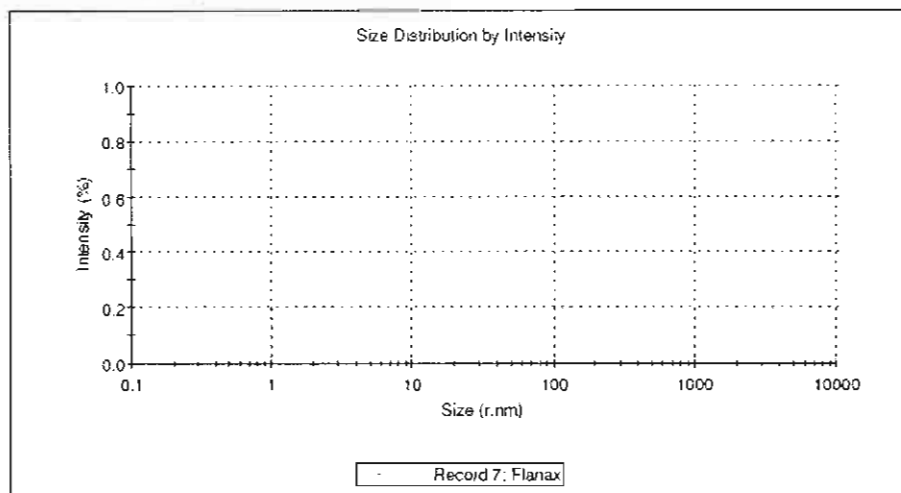
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 94.6	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Glass cuvette with round apert ...	Attenuator: 9

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (1 nm):	0.000	0.0	0.000
Peak 1:	0.000	0.0	0.000
Peak 2:	0.000	0.0	0.000
Peak 3:	0.000	0.0	0.000
Intercept: 2.58			

Result quality: Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2010

Sample Details

Sample Name: Flanax

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: size24-02-10.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 8 Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59 Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbance: 0.01 Measurement Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de ...

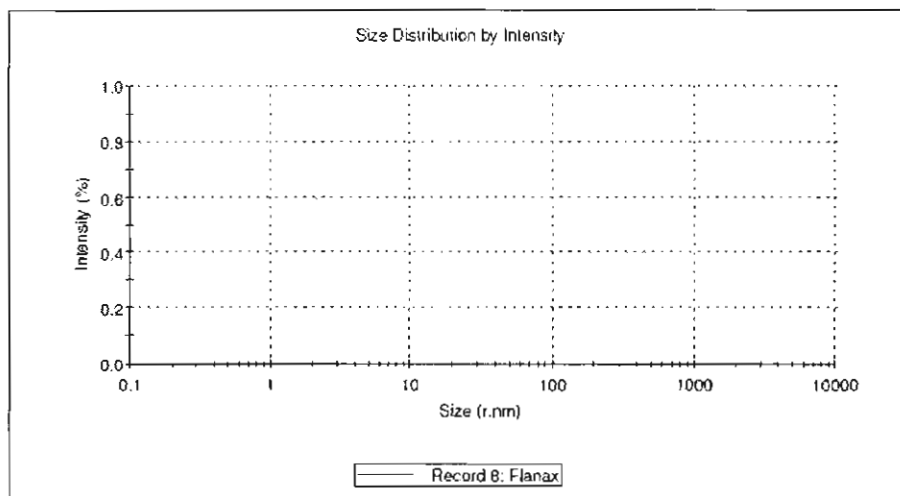
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 304.9 Measurement Position (mm): 1.05
Cell Description: Glass cuvette with round apert... Attenuator: 7

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (r.nm): 2946	Peak 1: 0.000	0.0	0.000
PDI: 1.000	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 1.29	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality: Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2006

Sample Details

Sample Name: Flaxendol

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: size24-02-10.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 10	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorption: 0.01	Measurement Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de ...

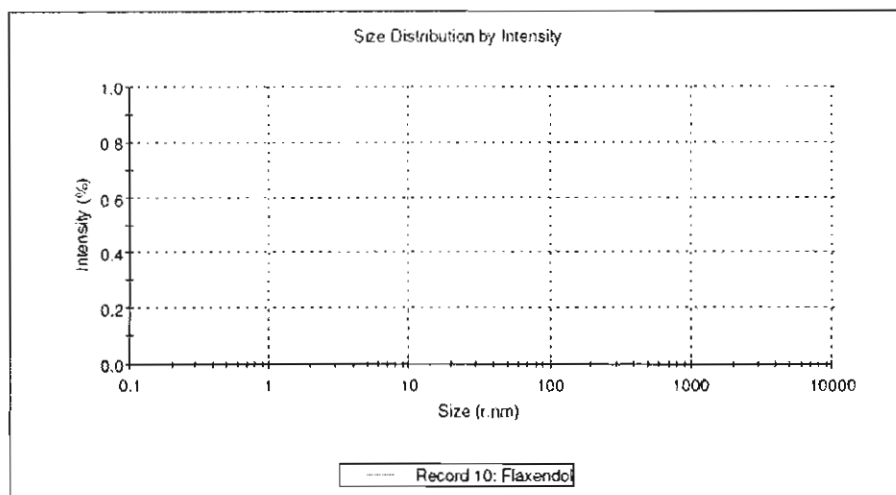
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 683.6	Measurement Position (mm): 1.25
Cell Description: Glass cuvette with round apert...	Attenuator: 8

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (nm): 400.0	Peak 1: 0.000	0.0	0.000
PdI: 0.044	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 1.18	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality : Refer to quality report.



Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Flaxendol
SOP Name: Manual measurement settings
General Notes:

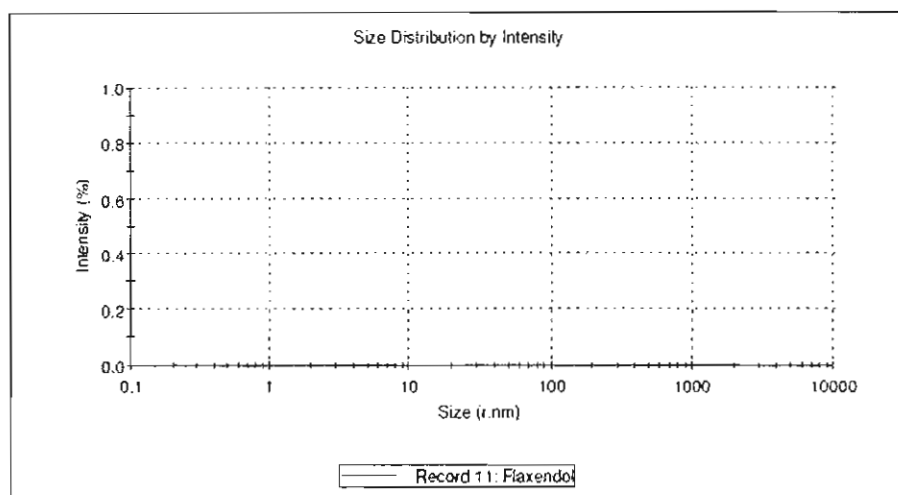
File Name: size24-02-10.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 11 Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59 Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorption: 0.01 Measurement Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de ...

System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 150.2 Measurement Position (mm): 1.25
Cell Description: Glass cuvette with round apert. Attenuator: 7

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (nm): 1.162e4	Peak 1: 0.000	0.0	0.000
PdI: 0.483	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 1.39	Peak 3: 0.000	0.0	0.000
Result quality:	Refer to quality report		



Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Flaxendol

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: size24-02-10.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 12	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorption: 0.01	Measurement Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de ...

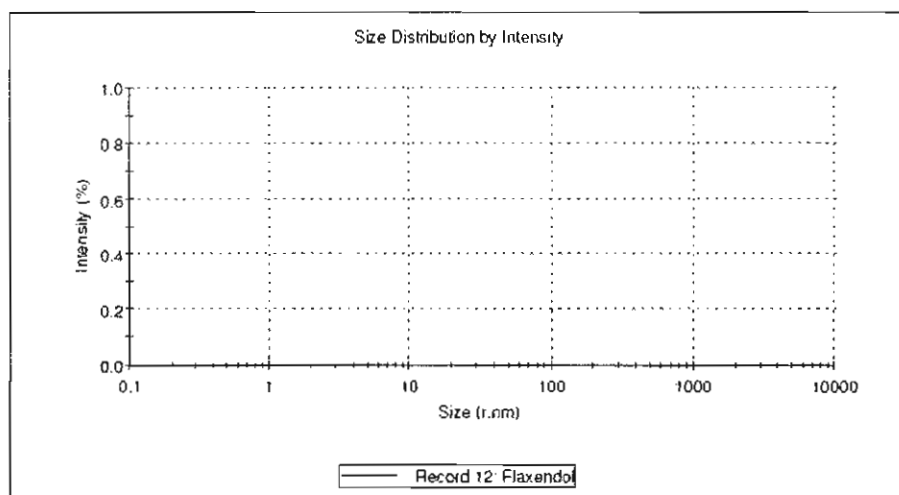
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 171.9	Measurement Position (mm): 1.05
Cell Description: Glass cuvette with round apert...	Attenuator: 8

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (r.h.m): 580.2	Peak 1: 0.000	0.0	0.000
PdI: 0.727	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 1.21	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality : Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd. - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tandax
SOP Name: Manual measurement settings
General Notes:

File Name: size24-02-10.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 1 Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59 Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbance: 0.01 Measurement Date and Time: Miércoles 24 de Febrero de ...

System

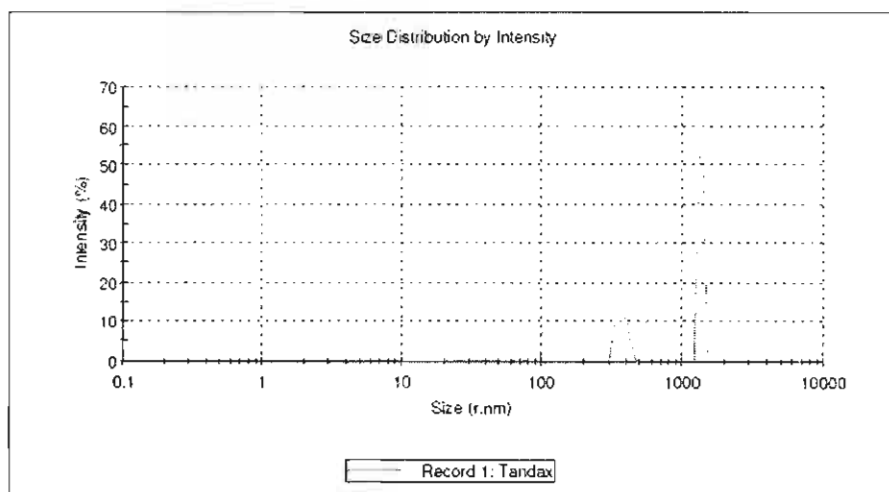
Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 145.6 Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Glass cuvette with round apert... Attenuator: 7

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Peak 1:	355.8	33.0	29.37
Peak 2:	1336	66.0	0.000
Peak 3:	0.000	0.0	0.000

Intercept: 0.874

Result quality: Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tandax

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: size24-02-10 dls	Dispersant Name: Water
Record Number: 2	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbion: 0.01	Measurement Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de ...

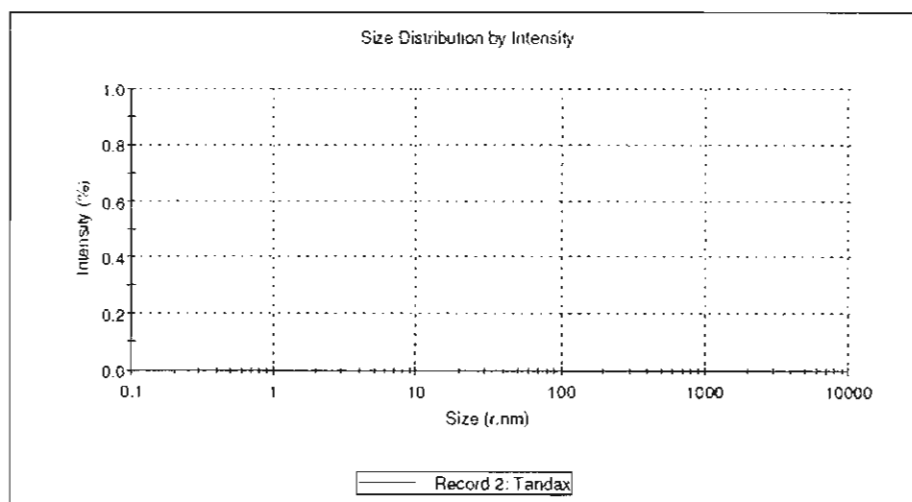
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 181.9	Measurement Position (mm): 1.25
Cell Description: Glass cuvette with round apert...	Attenuator: 6

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (r.nm): 3523	Peak 1: 0.000	0.0	0.000
Pdi: 1.008	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.856	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality : Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2006

Sample Details

Sample Name: Tandax
SOP Name: Manual measurement settings
General Notes:

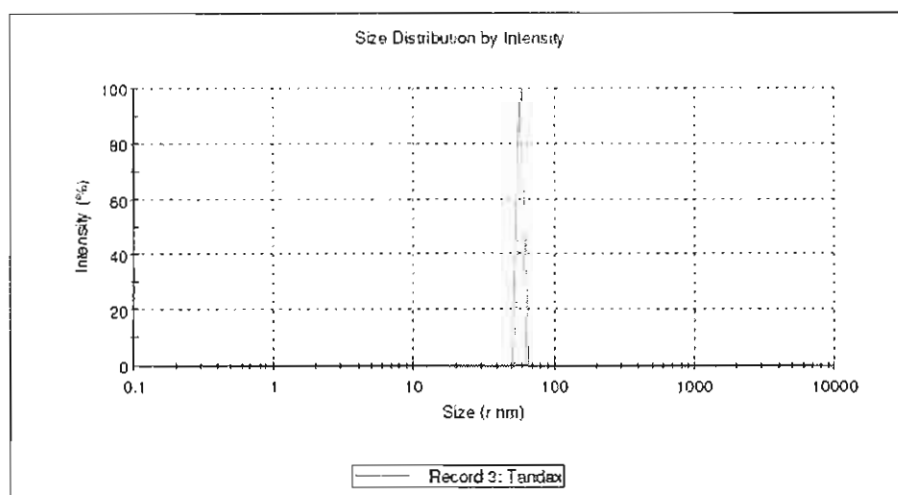
File Name: size24-02-10.dls Dispersant Name: Water
Record Number: 3 Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59 Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorption: 0.01 Measurement Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de ...

System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 150.0 Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Glass cuvette with round aperture Attenuator: 7

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
2-Averaged mmd	56.22	100.0	0.000
PdI: 1.000	0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.956	0.000	0.0	0.000
Result quality:	Refer to quality report		



Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2005

Sample Details

Sample Name: Primer Nivel

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

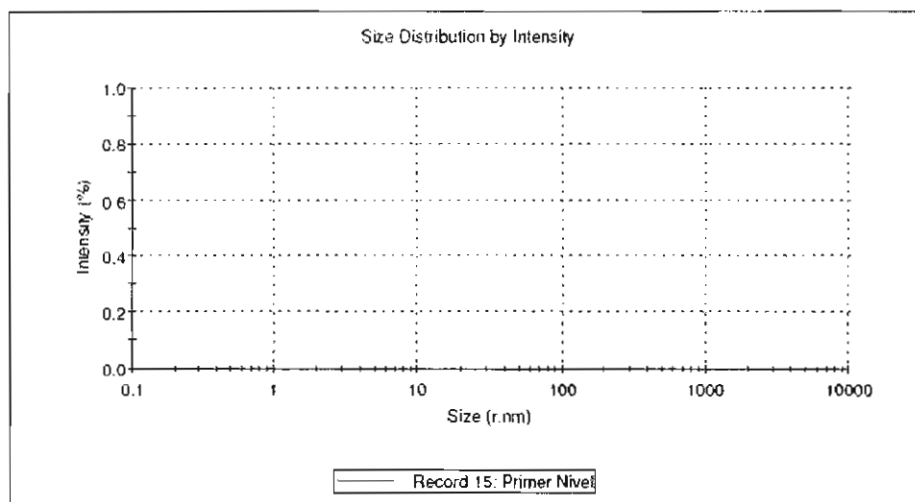
File Name: size24-02-10.dls	Dispersant Name: Water
Record Number: 15	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorption: 0.01	Measurement Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de ...

System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 16.6	Measurement Position (mm): 1.05
Cell Description: Glass cuvette with round apert...	Attenuator: 4

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (r.nm): 3153	Peak 1: 0.000	0.0	0.000
Pdi: 0.676	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.950	Peak 3: 0.000	0.0	0.000
Result quality: Refer to quality report			



Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Primer Nivel

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: size24-02-10.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 16 Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59 Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorption: 0.01 Measurement Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de ...

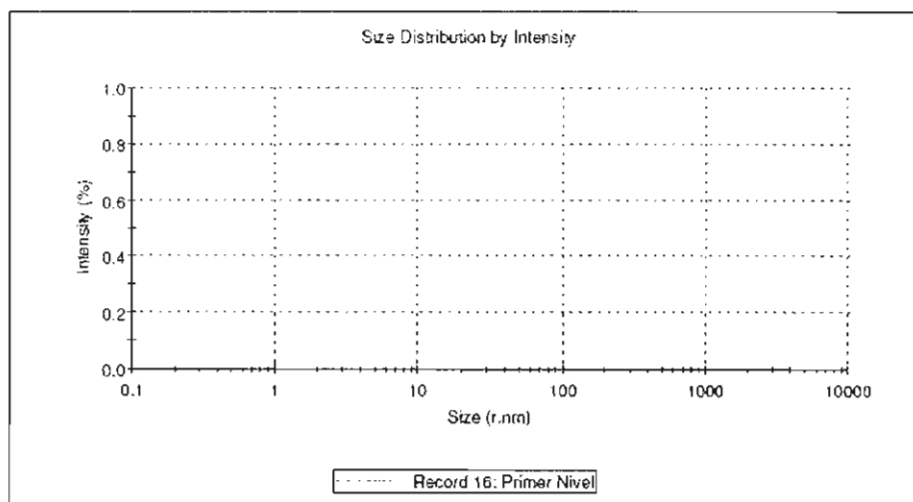
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 88.0 Measurement Position (mm): 1.05
Cell Description: Glass cuvette with round apert... Attenuator: 5

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
2-Average (nm): 0.112	Peak 1: 0.000	0.0	0.000
Peak: 1.017	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.862	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality : Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.0



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Primer Nivel

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: size24-02-10.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 17	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.59	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorption: 0.01	Measurement Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de ...

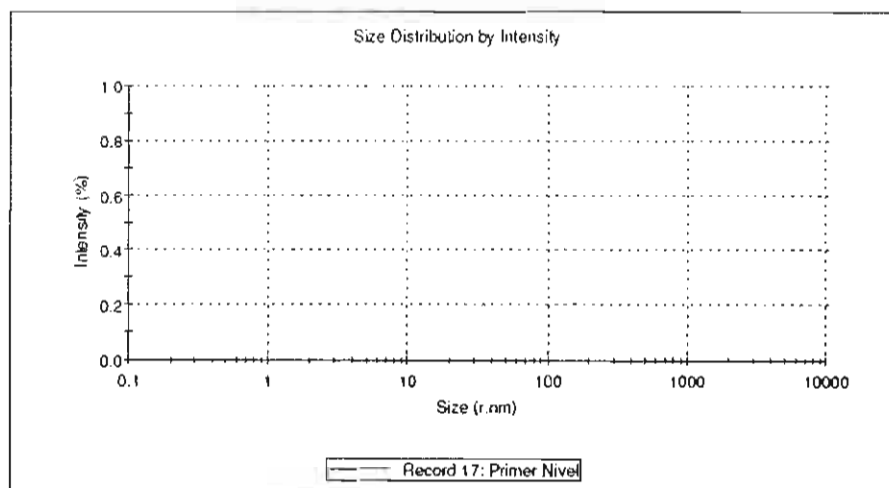
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 15
Count Rate (kcps): 414.9	Measurement Position (nm): 4.65
Cell Description: Glass cuvette with round apert...	Attenuator: 8

Results

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (r.nm): 1.407 ± 0.001	Peak 1: 0.000	0.0	0.000
Pdl: 0.807	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 1.34	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality : Refer to quality report



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Flanax
SOP Name: Manual measurement settings
General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 4 Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 201... Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

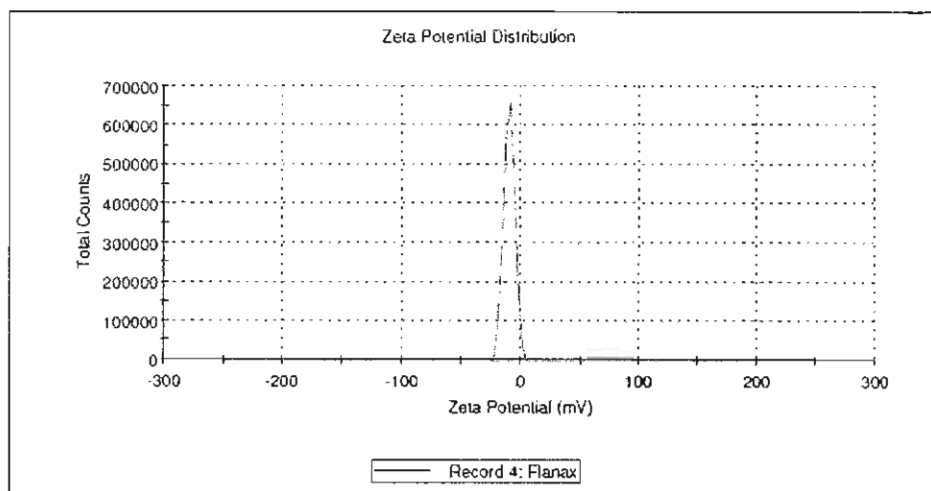
System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 15
Count Rate (kcps): 0.0 Measurement Position (mm): 2.00
Cell Description: Green disposable zeta cell Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -10.0	Peak 1: -10.0	100.0	4.58
Zeta Deviation (mV): 4.58	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 1.91	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality : See result quality report



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Flanax
SOP Name: Manual measurement settings
General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 5 Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 201... Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

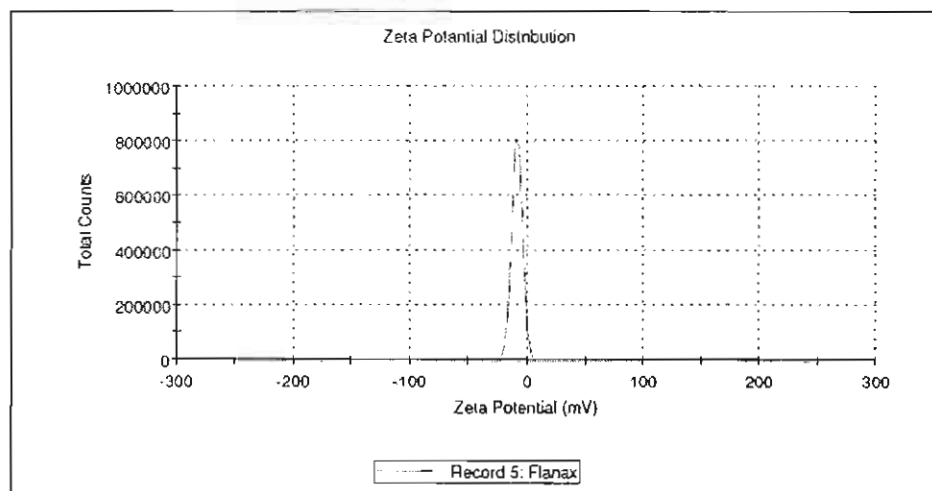
System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 15
Count Rate (kcps): 0.0 Measurement Position (mm): 2.00
Cell Description: Green disposable zeta cell Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -8.84	Peak 1: -8.84	100.0	4.52
Zeta Deviation (mV): 4.52	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 1.91	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality : See result quality report



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Flanax

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 6

Dispersant RI: 1.330

Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 2010...

Viscosity (cP): 0.8872

Dispersant Dielectric Constant: 79.0

System

Temperature (°C): 25.0

Zeta Runs: 15

Count Rate (kcps): 0.0

Measurement Position (mm): 2.00

Cell Description: Green disposable zeta cell

Attenuator: 6

Results

Zeta Potential (mV): -9.36

Mean (mV)

Area (%)

Width (mV)

Zeta Deviation (mV): 5.02

Peak 1: -9.36

100.0

5.02

Peak 2: 0.00

0.0

0.00

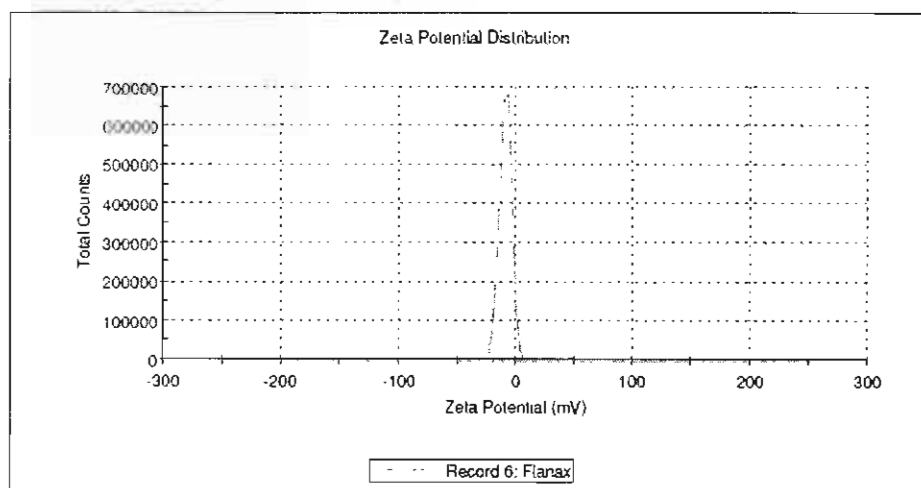
Conductivity (mS/cm): 1.91

Peak 3: 0.00

0.0

0.00

Result quality: See result quality report



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd. - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Flaxendol

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 7 Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 201... Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

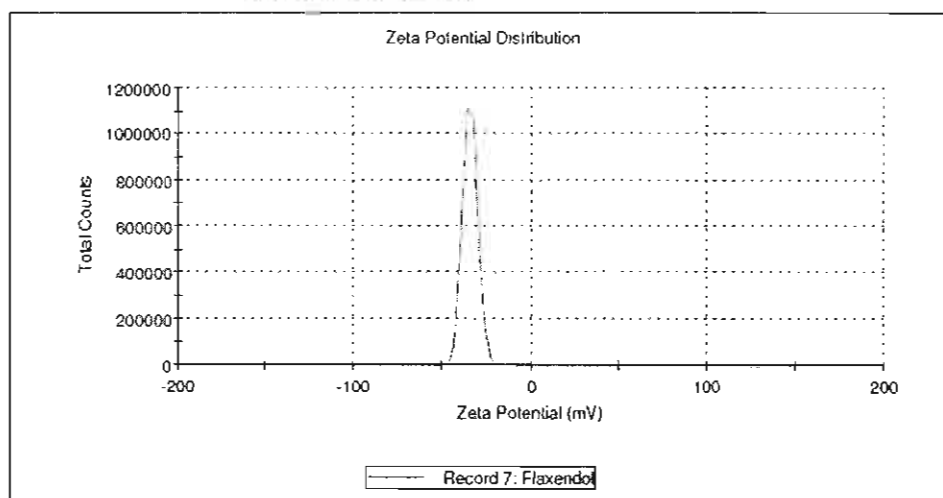
System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 15
Count Rate (kcps): 0.0 Measurement Position (mm): 2.00
Cell Description: Green disposable zeta cell Attenuator: 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -34.8	Peak 1: -34.8	100.0	4.09
Zeta Deviation (mV): 4.09	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.102	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality : See result quality report



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Flaxendol

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dfs

Dispersant Name: Water

Record Number: 8

Dispersant RI: 1.330

Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 201...

Viscosity (cP): 0.8872

Dispersant Dielectric Constant: 79.0

System

Temperature (°C): 25.0

Zeta Runs: 15

Count Rate (kcps): 0.0

Measurement Position (mm): 2.00

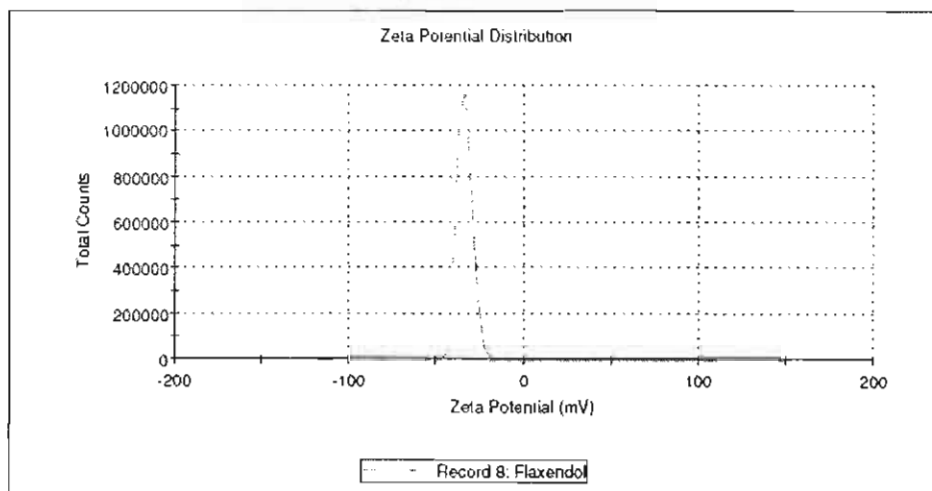
Cell Description: Green disposable zeta cell

Attenuator: 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -33.9	Peak 1: -33.9	100.0	4.26
Zeta Deviation (mV): 4.26	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.102	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality: See result quality report



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Flaxendol

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 9	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 201...	Viscosity (cP): 0.8872
	Dispersant Dielectric Constant: 79.0

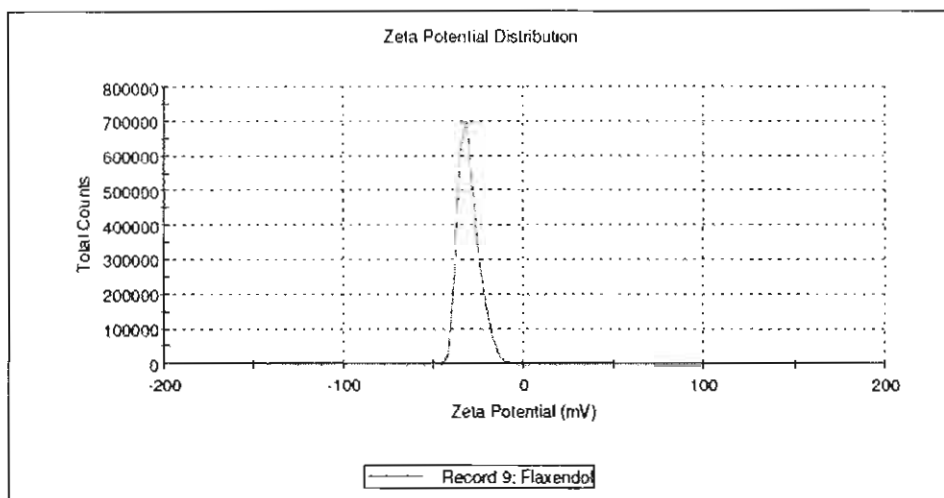
System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 15
Count Rate (kcps): 0.0	Measurement Position (mm): 2.00
Cell Description: Green disposable zeta cell	Attenuator: 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -30.7	Peak 1: -30.7	100.0	5.84
Zeta Deviation (mV): 5.84	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.102	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality : See result quality report



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tandax

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dis	Dispersant Name: Water
Record Number: 1	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 201...	Viscosity (cP): 0.8872
	Dispersant Dielectric Constant: 79.0

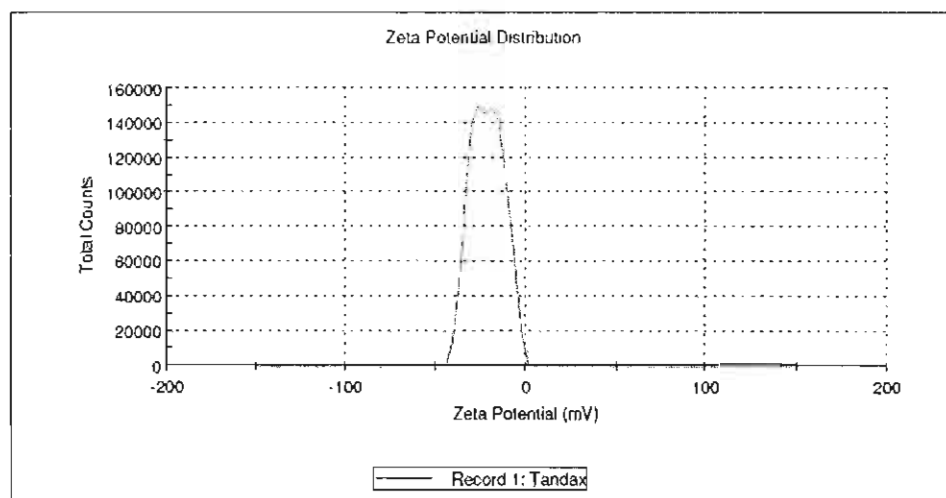
System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 15
Count Rate (kcps): 0.0	Measurement Position (mm): 2.00
Cell Description: Green disposable zeta cell	Attenuator: 4

Results

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -21.9	Peak 1: -29.4	57.7	4.70
Zeta Deviation (mV): 9.05	Peak 2: -12.1	42.3	4.22
Conductivity (mS/cm): 1.01	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality : See result quality report



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2009

Sample Details

Sample Name: Tandax

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 2 Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 201... Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

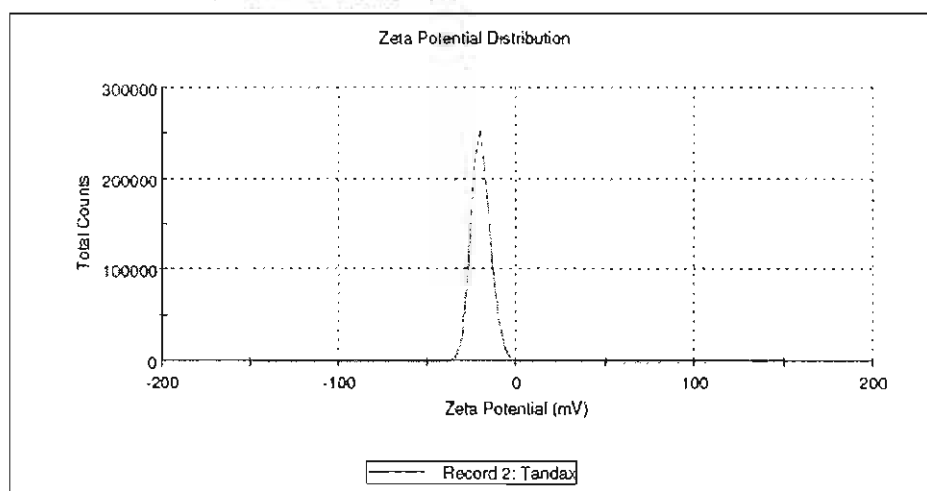
System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 15
Count Rate (kcps): 9.0 Measurement Position (nm): 2.00
Cell Description: Green disposable zeta cell Attenuator: 4

Results

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -20.3	Peak 1: -20.3	100.0	5.36
Zeta Deviation (mV): 5.36	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 1.01	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality : See result quality report



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd. - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tandax
SOP Name: Manual measurement settings
General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 3 Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 201... Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

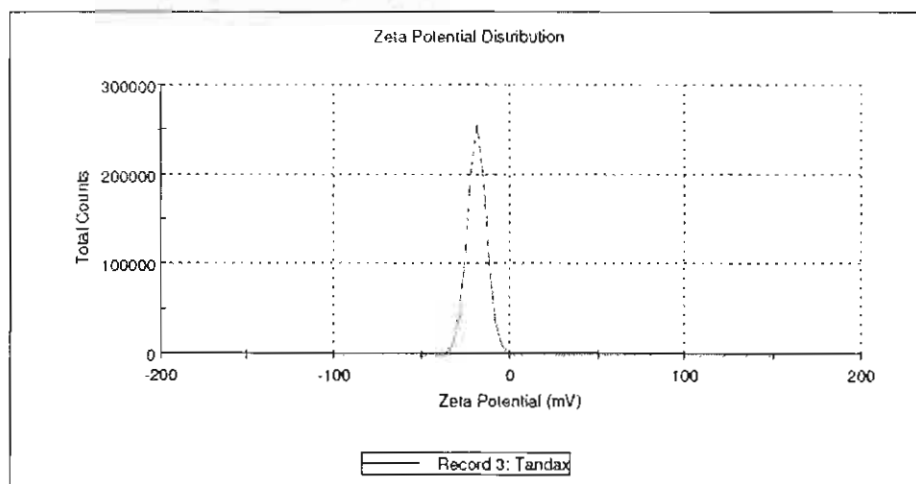
System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 15
Count Rate (kcps): 0.0 Measurement Position (mm): 2.00
Cell Description: Green disposable zeta cell Attenuator: 4

Results

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -19.5	Peak 1: -19.5	100.0	5.52
Zeta Deviation (mV): 5.52	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 1.01	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality : See result quality report



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Primer Nivel
SOP Name: Manual measurement settings
General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 10 Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 201... Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

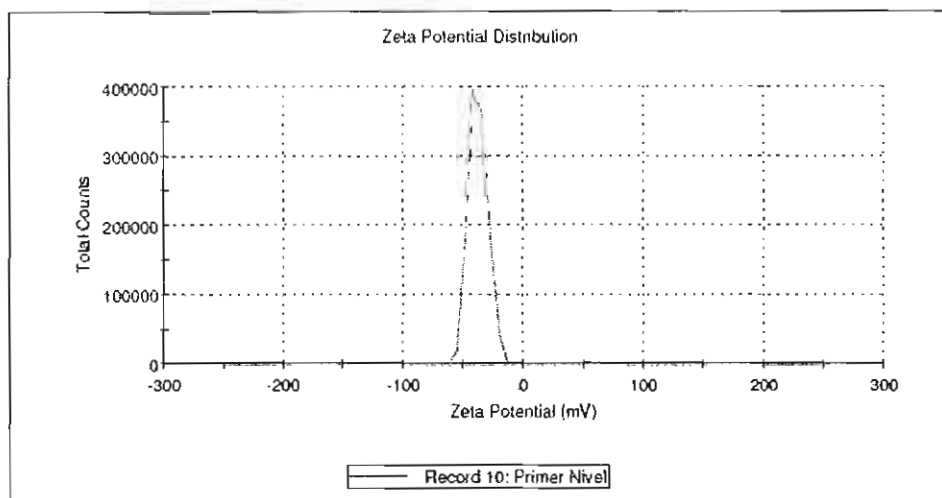
System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 15
Count Rate (kcps): 0.0 Measurement Position (mm): 2.00
Cell Description: Green disposable zeta cell Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -37.5	Peak 1: -37.5	100.0	7.63
Zeta Deviation (mV): 7.63	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.0452	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality : See result quality report



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Primer Nivel

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 11

Dispersant RI: 1.330

Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 201...

Viscosity (cP): 0.8872

Dispersant Dielectric Constant: 79.0

System

Temperature (°C): 25.0

Zeta Runs: 15

Count Rate (kcps): 0.0

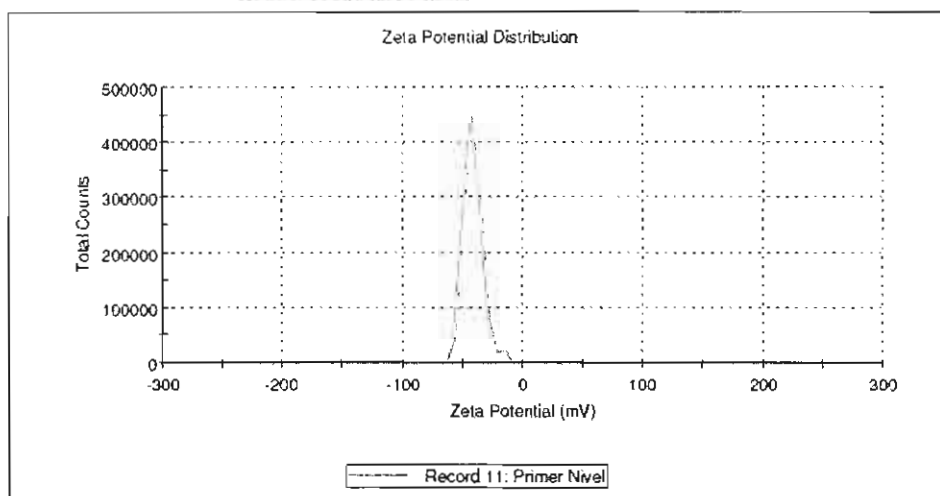
Measurement Position (mm): 2.00

Cell Description: Green disposable zeta cell

Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): ± 1.2	Peak 1: -41.7	100.0	7.29
Zeta Deviation (mV): 8.12	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.0452	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality: See result quality report			



Zeta Potential Report

v2.2



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2005

Sample Details

Sample Name: Primer Nivel

SOP Name: Manual measurement settings

General Notes:

File Name: zeta24-02-10.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 12	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Miércoles, 24 de Febrero de 201...	Viscosity (cP): 0.8872
	Dispersant Dielectric Constant: 79.0

System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 15
Count Rate (kcps): 0.0	Measurement Position (mm): 2.00
Cell Description: Green disposable zeta cell	Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -37.5	Peak 1: -37.5	100.0	6.84
Zeta Deviation (mV): 6.84	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.0452	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality : See result quality report

